

申請医療機関からの報告

(大阪大学医学部附属病院)

[参考論文における研究不正行為について]

1. 経緯

- 告示番号 B17「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法」(JANP study)において、研究計画立案の元となる参考論文1編で特定不正行為(ねつ造・改ざん)が認定された。また、不正を行った研究者がJANP studyの研究計画立案に関わっており、有効性の根拠論文(PNAS 論文、現在研究不正の有無について調査中)の筆頭著者であることも明らかとなった。
- 令和2年5月～6月にかけて、大阪大学認定臨床研究審査委員会(CRB)において、臨床研究継続の可否を含めた審議が行われ、安全性に関する評価項目を追加する等の研究実施計画を変更し、臨床研究参加者に必要な説明を行った上で特定臨床研究として継続すること、との意見がなされた。
- 第102回先進医療技術審査部会(令和2年7月9日)及び第104回先進医療技術審査部会(令和2年8月20日)において研究不正の概要等が報告され、先進医療継続の可否等についての審議が行われた。
- 審議の結果、令和2年9月開催の先進医療技術審査部会に対して、研究不正の有無について調査中となっている根拠論文(PNAS 論文)の臨床研究部分を検証し報告を求めるとともに、研究を中断(有害事象等の安全性に関するCRBへの報告は継続)する研究計画の変更を行い、臨床研究参加者に対して必要な説明を行うこと、との意見がなされた。
- 部会后、大阪大学医学部附属病院及び研究責任医師より先進医療技術審査部会に対し、根拠論文に関する報告書(資料7-2)、再発防止策等に関する報告書(資料7-3)及び研究の中断に関する試験計画の変更等(タブレット資料)の提出があった。
- 研究の中断については、令和2年8月28日に臨時開催されたCRBにて試験実施計画変更の承認を得た後に実施され、臨床研究参加者にも説明が行われている(安全性に関するCRBへの報告は継続中)。

2. 報告の概要

(1) 根拠論文に関する報告書（詳細は資料 7-2 を参照）

○ 論文執筆時（平成 27 年）の対応（資料 7-2 P. 3～4）

- ・根拠論文の臨床研究部分については、大阪大学医学部附属病院及び大阪刀根山医療センターの 2 医療機関における肺がん切除症例 467 例の臨床データが用いられていた。
- ・主著者（不正を行った研究者）が管理していたこれらの症例の臨床データを元に、同大学内の別の研究室にて統計解析を行い、現研究責任医師が統計ソフトを用いて作図した後、主著者に提出した。
- ・解析に用いた 467 例の臨床データについては、各医療機関の研究者がカルテ情報との照合を行い、正確に入力されていることを確認していた。

○ データの再検証（資料 7-2 P. 4～7）

- ・令和 2 年 4～5 月にかけて、467 症例に関する予後の追跡調査を行った（共著者の関与を無くすため、根拠論文の共著者ではない医師及び事務員によって予後に関するカルテ情報を収集した）。なお、大阪刀根山医療センターの症例におけるハンプ投与の有無については、さらに調査を行っている。
- ・追加調査によって、年齢・病理病期・手術日等の誤入力 が 15 か所指摘された他、統計解析に用いるのが不適切と考えられる症例（第二肺がんに対する手術情報）を 5 例認めたため、これら 5 例を含む場合と除外した場合についてそれぞれ統計解析を行った。
- ・結果として、予後が更新されたことに伴い Log-lank 検定の P 値は異なるものの、有意差をもってハンプ投与群で無再発生存率が良好な成績であることが示され、根拠論文の Figure 1A と齟齬は無いものと考えられた。
- ・また、Figure 1B については Propensity matched analysis が行われているため完全に再現することは困難であったが、以前に抽出された症例の予後を更新して比較を行ったところ、Figure 1A と同様に P 値は異なるものの、有意差をもってハンプ投与群で無再発生存率が良好な成績であることが示された。
（先進医療技術審査部会の構成員 4 名に、事前にご確認いただいた。）
- ・上記については、現時点で可能な範囲での検証結果であり、今後、大阪大学研究公正委員会によって、入力されたデータや解析の再検証が行われるため、特定不正行為の有無に関する最終的な調査結果と併せて報告を行う。

(2) 再発防止策等に関する報告書（詳細は資料 7-3 を参照）

○ 特定不正行為の発生要因（資料 7-3 P. 12）

- 1) 今回の特定不正行為の発生要因は、第一に、不正を行った研究者（元医員）における研究者としての行動規範や研究倫理の欠如によるものと考えられる（元医員が改ざん、ねつ造を働いた動機については不明）。
- 2) 共著者として記載されている研究分担者ならびに研究責任者による研究データの共有、確認作業が不十分であったことも発生要因として考えられる。
- 3) 研究が実施されていた当時の医学系研究科では、大学院学生に対して実験ノートに記載方法や研究倫理に関する講義の受講を必須としていたが、研究データの取り扱いに関して明文化されたものはなく、論文に使用された研究データを元医員が占有しており、研究責任者による研究データの確認がルールとして徹底されていなかった。
- 4) 元医員が所属していた研究室での研究指導体制が不十分であった。元医員は所属していた研究室の大学院生であり、研究室での指導を受ける立場であったが、不正が行われた論文データの解析・執筆時は他施設で勤務を行う体制であったため、研究室の指導者がその役割を十分に果たしていたとは言えない状況であった。

○ 特定不正行為が臨床研究へ与える影響について認識できなかった要因ならびに先進医療技術審査部会への報告が遅れた要因（資料 7-3 P. 6 及び P. 12）

- 1) 平成 30 年 3 月に本件の本調査実施が決定し、その旨は当該診療科責任者（研究総括責任医師）に伝えられていた。
- 2) 大阪大学による特定不正行為に係る調査が実施されていたにもかかわらず、その調査結果が、医学部附属病院において実施中である臨床研究へ及ぼす影響については議論がなされなかった。
- 3) その要因としては以下の点が考えられた。
 - ・「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」第 12 条の 2 において、「調査結果の公表に至るまで、申立者及び被申立者の意に反して外部に漏えいしないよう、これらの秘密を徹底しなければならない。」とされており、研究公正委員会から正式に附属病院へ報告する規程がなかった。
 - ・大学研究公正委員会より報告を受けた病院長から、附属病院研究総括委員会へ報告を行うというシステムがなく、組織として特定不正行為と臨床研究の関連について議論する機会を設けていなかった。
 - ・JANP study への新たな患者組入は終了しており、全例観察期間に入っていたことから、研究責任医師等の医学的判断としては、周術期に投与したハンプが観察期間中の研究対象者の健康状態に影響を与えないと考えた。
 - ・また、調査結果が不確定な状況において、研究対象者へ不正確な情報を提供することが、必要以上に研究対象者の不安を煽る可能性があると考えた。

○ 本事案を受けての対応（資料 7-3 P.13）

1) 他の論文調査

- ・本事案を受けて、元医員が筆頭著者、責任著者として公表された論文 5 編についても、大阪大学及び国立循環器病研究センターが、それぞれ第三者による調査委員会を設置し、分担、連携して追加調査を行っている。

2) 研究者等の処分等

- ・特定不正行為が認定された論文については、論文の取り下げの勧告を行うとともに、大阪大学の研究助成金の返還を求めた。
- ・なお、特定不正行為は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）における重大な不適合事案に該当するため、今回の報告書とは別に、厚生労働大臣への報告を予定している。
- ・元医員は既に附属病院を退職しており、懲戒処分にはできないが、大阪大学就業規則を準用して、懲戒解雇（相当）の処分を行なった。記者発表においては元医員の実名を公表しており、相当の社会的制裁が加わったものとする。
- ・研究指導を行っていた当該講座に対しては、研究指導責任ならびに現在実施継続中の他の臨床研究への影響等も鑑み、以下の対応を指示した。
- ・2022 年度末まで、当該講座の研究者が臨床研究（JANP study を含む）を実施する際に、未来医療開発部から研究監視指導員（2 名）を配置させ、適正に研究が実施されていることを監視すること。

○ 現在の取り組みと再発防止策（資料 7-3 P.14）

1) 研究倫理に関する教育、指導の徹底

- ・国（関係省庁）のガイドライン等及び平成 27 年 4 月 1 日に制定した「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」に基づき、医学系研究科における公正な研究活動の推進に関する規程を制定し、平成 27 年度から CITI JAPAN プログラム（現在は eAPRIN）の e-learning により、指定の 9 科目の受講を義務付け、研究不正の再発防止を図っている。
- ・医学系研究科では、入学時に実験ノートに記載方法や研究倫理の大学院講義を必須科目とし、研究科構成員全体の研究倫理に係る意識向上に努めている。

2) 研究活動により得られたデータの共有、保存に関する体制整備

- ・平成 27 年に制定した「大阪大学における研究データの保存等に関するガイドライン」に基づき、論文に使用した図表写真等の研究データを責任著者が確認の上、バックアップデータを保管する体制を整備している。
- ・このように、医学系研究科及び大学全体として、研究データの保存ルールの周知徹底と研究者の向上を目的とした研究倫理教育をさらに進めることで研究不正の再発防止を図る。その際、研究者が共著者となる場合において、当該研

究に対する責任の自覚を促すよう周知していく。

3) 研究指導体制の強化

- ・当該教室における研究指導体制については、論文作成時に教室責任者を含めた共著者が、論文に使用する0次データ、実験ノートを必ず確認することに加え、臨床データベースを電子カルテ上で作成しデータ解析の再現性について常に監視できる体制を既に構築している。

4) 特定不正行為に関する情報共有システムの構築

- ・特定不正行為に係る調査に関しては、上述のように「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」第12条の2において、守秘義務について規定されているところではあるが、生命科学分野で論文不正が疑われた際に、臨床研究への影響の可能性を考え、附属病院への報告を行うシステムを構築する。
- ・附属病院（病院長）への報告がなされ、本事案のように、当該論文が、その時点で実施されている臨床研究への影響があると判断された場合、附属病院研究総括委員会において、できる限り早期に当該臨床研究のあり方について組織として検討するシステムも構築することとする。

5) 適正な臨床研究実施に関する支援体制の構築

- ・未来医療開発部に研究監視指導員を配置し、適正に臨床研究が実施されるよう支援体制を構築する。当面の間、本事案に関連した当該講座の研究者が行う臨床研究に対して、研究監視指導員を2名程度配置することから運用を開始する。

3. 今後の対応方針等

- JANP study について研究の中断を行った上で、根拠論文の臨床研究部分に関する報告書及び再発防止策等に関する報告書が提出された。
- 調査委員会による根拠論文の調査結果（今年中に提出を予定）の部会への報告と、臨床研究参加者への適切な説明を求めるとともに、今回提出された再発防止策を徹底いただく。
- 研究実施体制の見直しについては、臨床研究中核病院の取り組みを評価する枠組みの中で議論していただくこととしてはどうか。
- また、先進医療再開の可否についてもご審議いただきたい。