

令和3年12月20日

厚生労働大臣
後藤 茂之 殿
文部科学大臣
末松 信介 殿

大阪大学大学院医学系研究科
研究科長 熊ノ郷 淳
大阪大学医学部附属病院
病院長 土岐 祐一郎

研究活動上の特定不正行為ならびに

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」不適合に関する報告

このたび、大阪大学医学部附属病院（以下、当院という。）において実施された臨床研究のうち、研究活動上の特定不正行為が認められたことをご報告するとともに、人を対象とする医学系研究を実施する上での信頼性を損なう重大な事実と判断し、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号。以下「生命・医学系指針」という。）における重大な不適合事案として、以下にご報告いたします。

記

<大阪大学における研究活動上の特定不正行為について>

1 経緯・概要

平成29年12月8日付の文書にて、大阪大学、及び国立循環器病研究センター（以下、国循という）に対して、過去、両機関に所属していた研究者が筆頭著者もしくは責任著者として発表した21編の論文にねつ造及び改ざんが疑われるとの告発があり、大阪大学として調査を行った。調査結果詳細は、別添資料1を参照。

特定不正行為に関与したと認定された研究者は、当院元医員であり、国循にも所属し、研究活動を行っていた。調査の結果、21編中5編で特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認められた（令和2年8月11日認定）。そのうち2編（別添資料1：論文番号¹#13、#14）当

¹ 別添資料1における論文番号#13、14の論文は、本報告書、「2 特定不正行為に関する調査と結果」「3 調査結果のまとめ」における（エ）、（オ）の論文に該当（報告書8ページ参照）。

院にて実施された臨床研究の結果を示した論文であった。当該論文は、研究実施にあたり、当院臨床研究倫理審査委員会にて承認を得て実施された後向き観察研究であり、当時、「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号。以下「疫学研究指針」という。）に規定された手続のもと実施されていた。研究は疫学研究指針の規定に沿って適正に実施されていたものの、研究結果を公表する論文作成時に、結論を導き出すためのメカニズムとして示されたグラフを作成するにあたり、カルテに記載された臨床検査値と異なる数値が用いられたということが、調査の結果判明した。

当該研究はいずれも終了した研究であり、現在は、疫学研究指針は運用廃止となっているため、過去に遡って事案を検証し、現在の生命・医学系指針第11の3(1)の規定に沿って、報告するものである。

なお、当該事案に関しては、令和2年9月9日に開催された当院観察研究倫理審査委員会において審議され、「重大な不適合」と認定された。

本事案は、研究者としての行動規範や研究倫理の欠如によるものが主な原因として考えられたが、論文に使用された研究データを個人が占有し、他の研究者とのデータ共有や確認がルール化されていなかったことも他の要因として考えられた。

特定不正行為として認められた論文を参考論文として、他のいくつかの臨床研究が立案・実施されたという事実もあり、各臨床研究への科学的な影響や参加された患者への影響等も十分に考慮した上で、関係部局とも十分に協議をしながら適切な対応を行ってきた。とくに、この中の1編が、先進医療として実施された特定臨床研究「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP（ハンプ）投与の多施設共同ランダム化第II相比較試験（Japan Human Atrial Natriuretic Peptide for Lung Cancer Surgery: JANP study）」（先進医療告示番号 B17）の参考論文であった。さらに、元医員が国循所属時に執筆した5編についても追加調査が行われた。その結果、JANP study の仮説を支持する根拠となる論文を含む2編についても特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認定され、令和3年1月30日に国循から公表を行った。本臨床研究の代表施設である当院では、当院臨床研究総括委員会および認定大阪大学臨床研究審査委員会の審議を経て、令和3年1月29日、当該特定臨床研究の中止及び先進医療の取り下げを決定した。

本事案を受け、発生要因を十分に検証した上で、大阪大学、大阪大学医学部附属病院として今後同様のことが生じないよう再発防止策を講じていく所存である。

なお、本報告書作成にあたり、JANP study 中止や先進医療の取り下げ等に関して先進医療技術審査部会で議論された内容、及び臨床研究中核病院としての対応や再発防止策に関する臨床研究部会からの指導内容等を含めることとした。特に、再発防止策に関する実効性が担保されているかどうかについても、報告時点で可能な限り検証した上での報告書作成とした。

2 特定不正行為に関する調査および結果

平成 29 年 12 月 8 日付けの文書にて、大阪大学研究公正委員会委員長及び国循理事長に対して、過去に両機関に所属していた元医員が発表した 21 編の論文において、研究活動上の特定不正行為（ねつ造及び改ざん）が疑われるとする申立てがあった。この告発を受け、21 編の論文のうち、大阪大学において臨床系論文 13 編、国循において基礎系論文 8 編の調査が各々以下のスケジュールで行われた。（詳細は、別添資料 1「研究活動上の特定不正行為に関する調査結果について（令和 2 年 8 月 18 日）」を参照のこと）

1) 大阪大学における調査

平成 30 年 1 月 10 日 研究公正委員会は「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」（別添資料 2）に基づき、予備調査委員会へ調査を指示した。

<予備調査の結果>

- ・ 今回の申立ては、元医員の論文において、同一論文内に掲載されたグラフ又は表の数値が、異なる検査項目であるにも関わらずグラフの形が類似していることや、異なる論文間で対象となる群が異なるにも関わらず、検査項目の数値が類似していることを指摘するものであった。
- ・ 論文のオリジナルデータの提出を元医員に求め、提出されたデータにより数値あるいはグラフの再現性について確認を行った結果、論文に記載された数値と矛盾はなかった。異なる論文間のグラフの類似については、過去の無作為化研究の被験者データが、後に実施された後向き研究のデータに含まれている場合においては、異なる論文間での検査項目のグラフの類似性を生じた可能性があることが確認された。
- ・ しかし、二つの論文において、患者背景が異なるにもかかわらず、術後の検査データの経時的变化が同一である症例が複数あることが判明した。この同一性は極めて生じにくいことから、提出されたオリジナルデータを当院のカルテ情報と照合を行った。結果として、双方に大きな齟齬は見られなかったが、照合されたのは当院のカルテ情報のみであり、他の研究機関の症例データとの照合は予備調査の期限の関係もあり実施されなかった。

平成 30 年 3 月 22 日 研究公正委員会は予備調査委員会から以上の調査結果についての報告を受け、本調査の実施を決定した。本件の裁定には、論文のオリジナルデータと他の研究機関が保有するカルテ情報との照合が必要不可欠であると判断した。平成 30 年 8 月から 10 月にかけて当院及び他の研究機関におけるカルテ情報と論文のオリジナルデータとの照合を行う作業を行なったのちに、本調査を開始した。

平成 30 年 12 月 20 日から令和 2 年 2 月 18 日にかけて、合計 9 回の調査委員会を開催した。

<開催日時・内容等>

- ・ 第1回調査委員会（平成30年12月20日13:00－15:06）
委員長の選出、本件に関するこれまでの経緯説明、予備調査委員会における調査結果の報告、本調査の実施方針に関する検討
- ・ 第2回調査委員会（平成31年3月4日19:00－20:57）
研究公正委員会による調査（オリジナルデータとカルテ情報との照合）の結果を審議、今後の調査の進め方等に関する検討
- ・ 第3回調査委員会（平成31年4月23日19:00－21:30）
元医員の文書での回答内容の精査、元医員に対する口頭弁明
- ・ 第4回調査委員会（令和元年5月23日16:00－17:40）
元医員に対する口頭弁明結果の内容精査
- ・ 第5回調査委員会（令和元年9月17日19:00－21:00）
共著者への確認方法等の検討、調査結果のとりまとめ
- ・ 第6回調査委員会（令和元年10月15日19:00－21:00）
本調査委員会によるオリジナルデータとカルテ情報の精査及び共著者への確認の結果の審議
- ・ 第7回調査委員会（令和元年11月25日19:00－21:00）
調査結果のとりまとめ、オリジナルデータとカルテ情報の精査
- ・ 第8回調査委員会（令和2年1月30日18:00－21:30）
オリジナルデータとカルテ情報の精査結果等の審議
- ・ 第9回調査委員会（令和2年2月18日18:00－19:10）
調査結果報告書の作成

<調査委員会の結果の概要>

元データとなるカルテに記載された数値と異なる数値を用いて論文のグラフ等が作成されているものがあった。確認可能なカルテ情報を用いた検証の結果、グラフの再現ができないという結論になった。調査対象となった13編の論文のうち、2編（別添資料1：論文番号#13、#14）について特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認められた。

令和2年2月18日 本調査委員会から研究公正委員会へ調査結果の報告をした。

調査結果に対して、被告発者（元医員）からの異議申し立てがあった。

令和2年3月24日から7月27日まで、異議申し立てに対して対応した。

² 別添資料1における論文番号#13、14の論文は、本報告書、「2 特定不正行為に関する調査と結果」「3 調査結果のまとめ」における（エ）、（オ）の論文に該当（報告書8ページ参照）。

2) 国循における調査

平成 29 年 12 月 12 日 「国立研究開発法人国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第 5 条の規定に基づき、予備調査委員会を設置した。

<予備調査の結果>

- ・ 複数の論文において、コントロール画像の重複使用をしていたことが認められた。いかなる経緯で画像の重複使用がなされたのか、確認する必要があると判断した。
- ・ 棒グラフについては、偶然の一致の可能性も否定できないものの、コントロールデータの使い回し等様々な可能性が考えられるものが存在した。しかし、予備調査のレベルでは、告発書における指摘事項の合理性について判断するだけの根拠が不十分であると考えられたことから、本調査の実施が必要であると判断した。
- ・ プライマーと PCR の結果については、論文に記載された配列と実際に実験に用いられたプライマー配列、および論文の結果として記載されている RT-PCR の結果について、確認が必要であると判断した。

平成 30 年 1 月 11 日 予備調査委員会にて、生データ、実験ノート等の検証及び関係者への意見聴取等が必要と認め、「国立研究開発法人国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第 5 条第 4 項の規定により、本調査の実施を決定した。

平成 30 年 3 月 6 日から令和 2 年 3 月 10 日にかけて、合計 7 回の調査委員会とメール審議を開催した。

<開催日時・内容等>

- ・ 第 1 回調査委員会（平成 30 年 3 月 6 日）
本件の概要及び経緯の説明、調査の進め方及び委員会の運営方針について
- ・ 第 2 回調査委員会（平成 30 年 7 月 26 日）
実験ノート及び生データ等の各種資料を基に実施した調査結果報告、抽出された疑義について検討し、元医員／元室長³の事情聴取を決定
- ・ 第 3 回調査委員会（平成 30 年 10 月 4 日）
元医員／元室長のヒアリングを実施、ヒアリング結果について検討し関係者（共著者）の事情聴取を決定
- ・ 第 4 回調査委員会（平成 30 年 12 月 26 日）
当時の元医員／元室長が所属していた研究グループの上席者のヒアリングを実施、ヒアリング結果について検討し、元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院

³ 元医員は国循所属時には「室長」の職位であったことから、国循での調査結果に関する項目においては「元医員／元室長」と記載する。

生の事情聴取を決定

- ・ 第5回調査委員会（令和元年5月27日）
前研究所長のヒアリングと元医員／元室長が所属していたグループの上席者の再度ヒアリングを実施、ヒアリング結果について検討し、関係者（元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生や研究者等）の範囲を拡大し事情聴取を実施することを決定
- ・ 第6回調査委員会（令和元年9月5日）
関係者（元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生や研究者等）へのヒアリングを実施、今後の調査委員会の進め方及び報告書の作成について方針を決定
- ・ 第7回調査委員会（令和元年12月12日）
元医員／元室長のヒアリング及び弁明の聴取、調査報告書案の審議
- ・ 調査委員会メール審議等（令和元年12月16日から令和2年3月10日）
調査報告書の審議及び確定
- ・ 令和2年3月10日 調査委員会において調査結果の報告書確定

<調査委員会の結果の概要>

本来、数式が記入されているはずの欄の一部が空白となっている、又は特定の数値が入力されており、そのデータ（一次データ）を用いて二次データが計算され、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図されているものなどがあった。調査対象となった8編の論文のうち、3編（別添資料1、論文番号⁴#3、#4、#12）について特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認められた。

調査結果に対して、被告発者（元医員／元室長）からの異議申し立てがあった。

令和2年3月25日から7月27日まで、異議申し立てに対して対応した。

その後、国循において、申立て以外で元医員が関与した5論文についても、不正行為調査委員会において調査を行うべきと判断され、令和2年7月27日に、国循に調査委員会が設置された（詳細は、別添資料3「研究活動上の不正行為に関する調査結果報告書」を参照）。調査対象論文の一つに、当院および独立行政法人国立病院機構刀根山病院（平成31年より独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター）（以下、刀根山医療センターという。）で行われた臨床データに関する内容が含まれていることから、大阪大学に対して調査の協力要請が行われた。大阪大学では令和2年8月1日に研究公正委員会に本調査委員会を設

⁴ 別添資料1における論文番号#3、#4、#12の論文は本報告書、「2 特定不正行為に関する調査と結果」「3) 調査結果のまとめ」における（ア）、（イ）、（ウ）の論文に該当（報告書8ページ参照）。

置して、当院と刀根山医療センターの患者情報に基づいて作成された同論文の Figure 1 に関する研究不正の有無について調査を行い、国循の不正行為調査委員会に報告した。

国循の不正行為調査委員会は、令和 2 年 9 月 14 日から令和 3 年 1 月 27 日にかけて、合計 8 回の調査委員会とメール審議を開催した。

<開催日時・内容等>

- ・ 第 1 回調査委員会（令和 2 年 9 月 14 日）
本件の予備調査報告、調査の進め方、委員会の運営について
- ・ 第 2 回調査委員会（令和 2 年 10 月 8 日）
検証結果について
- ・ 第 3 回調査委員会（令和 2 年 10 月 15 日）
関係者のヒアリング
- ・ 第 4 回調査委員会（令和 2 年 11 月 4 日）
追加調査を踏まえた関係者のヒアリング
- ・ 第 5 回調査委員会（令和 2 年 11 月 27 日）
追加調査を踏まえた関係者のヒアリング
- ・ 第 6 回調査委員会（令和 2 年 12 月 3 日）
大阪大学の調査結果について
- ・ 第 7 回調査委員会（令和 2 年 12 月 25 日）
調査委員会報告書について
- ・ 第 8 回調査委員会（令和 3 年 1 月 27 日）
不服申立て、調査委員会報告書について

<調査委員会の結果の概要>

大阪大学研究公正委員会は、令和 2 年 12 月 25 日に調査報告書を取りまとめ、Figure 1 に特定研究不正はなかったと判断した。また、国循不正行為調査委員会は、令和 2 年 12 月 3 日に大阪大学調査委員会の委員長からのヒアリングを行い、Figure 1 については特定不正行為には該当しないと判断した。しかし、国循不正行為調査委員会にて調査を行った 5 編中 2 編（別添資料 3、論文 No. 5、No. 6）において、基礎研究部分に特定不正行為（ねつ造、改ざん）を認めた。

調査結果に対して、元医員／元室長からの異議申し立てがあった。

令和 3 年 1 月 8 日から 1 月 27 日まで、異議申し立てに対して対応した。

3) 調査結果のまとめ

以上、両機関による調査、異議申し立てに対する対応の後、合計 5 編の論文（臨床系論文 2 編、基礎系論文 3 編）で特定不正行為（ねつ造、改ざん）があったと認定された（令和 2

年 8 月 18 日公表分)。

<特定不正行為が認定された論文>

告発された特定不正行為が疑われた論文・・・21 編

基礎系論文 (国循で調査)・・・8 編→うち 3 編に特定不正行為を認定 (ア、イ、ウ)

臨床系論文 (大阪大学で調査)・・・13 編

後向き研究に関する論文・・・10 編→うち 2 編に特定不正行為を認定 (エ、オ)

前向き研究に関する論文・・・3 編→特定不正行為はなし

- (ア) 「Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice」 Peptides. 2016 Aug; 82:85-91 (別添資料 1、論文番号 # 3 に該当)
- (イ) 「Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia」 Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):191-7 (別添資料 1、論文番号 # 4 に該当)
- (ウ) 「Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury」 Pulm Pharmacol Ther. 2014 Oct;29(1):24-3 (別添資料 1、論文番号 # 12 に該当)
- (エ) 「Inhaled Tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery.」 Surg Today. 2014 Feb;44(2):285-90. (別添資料 1、論文番号 # 13 に該当)
- (オ) 「Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of postoperative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery.」 Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Jul;44(1):98-103 (別添資料 1、論文番号 # 14 に該当)

さらに、国循による追加調査の結果、2 編の論文で特定不正行為 (ねつ造、改ざん) があつたと認定された。(令和 3 年 1 月 30 日公表分)。

- (カ) 「Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells」. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 31;112(13):4086-91. (別添資料 3、論文 No. 5 に該当)
- (キ) 「Transcriptome analysis reveals a role for the endothelial ANP-GC-A signaling in interfering with pre-metastatic niche formation by solid cancers」 Oncotarget 2017 May 25;8(39):65534-65547. (別添資料 3、論文 No. 6 に該当)

以上の特定不正行為と認定された論文については、論文の取り下げを行うことが妥当であると元医員に対して勧告された。元医員はこの勧告を受け、取り下げの手続を行なっている。

(オ)、(カ)については、上述の JANP study の研究計画立案の際に引用された論文であり、

それぞれ臨床研究実施における安全性及び有効性を支持する内容であったことから、これらが特定不正行為と認定されたことで、JANP study の中止、先進医療の取り下げを決定した。

3 生命科学・医学系研究に該当する研究に関する特定不正行為について

特定不正行為と認定された前項の論文のうち、(エ)、(オ)の2論文が、生命科学・医学系研究の研究結果を公表したものであり、これらが生命・医学系指針の重大な不適合に該当するため、以下、その詳細について記載する。なお、両論文ともに、すでに論文の取り下げが完了している。

(エ) 「Inhaled Tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery.」 *Surgery Today*. 2014 Feb;44(2):285-90.

平成 22 年 4 月 27 日

当院臨床研究倫理審査委員会にて研究実施の承認

(承認番号 09294)

(研究の概要)

平成 20 年～平成 23 年までに当院と刀根山医療センターで実施した肺がん手術患者のうち、Tiotropium 術前投与群 44 例、Control 群 60 例の臨床経過に係るデータを、当院ならびに刀根山医療センターのカルテより抽出し、両群間での術後心肺合併症について比較検討を行なった。

研究には、診療情報から必要な既存情報のみを抽出して利用した。適切なインフォームド・コンセントの手続等を行った上で研究を実施した。

術後合併症に関する両群間の比較において、Tiotropium 群で有意に低いことを示した。そのメカニズムを示すためのグラフ (Figure 1) において、両群における術後の炎症マーカー (WBC、CRP) の推移を示したが、そのグラフ作成時にデータを改ざん、ねつ造をすることで、有意差を示した結果を示した。調査委員会によりグラフの再現性に関する検証を行ったが、両群間での有意差は認められなかった。

同様に、心肺合併症のない症例を Tiotropium 群 36 例、Control 群 31 例を抽出し、術後炎症マーカーの推移を示したグラフ (Figure 2) においても、同様のデータ改ざん、ねつ造が行われた。(別添資料 1 参照)

(オ) 「Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of postoperative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients

undergoing lung cancer surgery.] European Journal of Cardiothoracic Surgery 2013
Jul;44(1):98-103

平成 22 年 4 月 27 日

当院臨床研究倫理審査委員会にて研究実施の承認

(承認番号 09294)

(研究の概要)

平成 21 年～平成 23 年までに当院と刀根山医療センターで実施した慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 合併肺癌手術患者のうち、周術期 hANP 投与群 51 例、Control 群 151 例の臨床経過に係るデータを、当院ならびに刀根山医療センターのカルテより抽出し、両群間での術後心肺合併症について比較検討を行なった。

研究には、診療情報から必要な既存情報のみを抽出して利用した。適切なインフォームド・コンセントの手続等を行った上で研究を実施した。

術後心肺合併症に関する両群間の比較において、hANP 投与群で合併症発生頻度が有意に低いことを示した。そのメカニズムを示すためのグラフ (Figure 2) において、両群における術後の炎症マーカー (WBC、CRP) の推移を示したが、そのグラフ作成時にデータを改ざん、ねつ造をすることで、有意差を示した結果を示した。調査委員会によりグラフの再現性に関する検証を行ったが、両群間での有意差は認められなかった。(別添資料 1 参照)

<研究倫理的観点での対応>

1 倫理審査委員会への報告

上述の 2 編の論文については、それぞれ、疫学研究指針に規定される手続に沿って研究が行われた。研究の実施に関しては、研究計画書に沿って適切に行われており、インフォームド・コンセントの手続等も適切に実施されていることを確認した。いずれの研究もすでに終了しており、結果の公表がなされた後に発覚した事案であることから、現在の生命・医学系指針の規定に沿って対応することとした。

令和 2 年 8 月 11 日に調査委員会からの特定不正行為認定がなされ、速やかに研究機関の長への報告がなされ、同年 9 月 9 日の観察研究倫理審査委員会に事案の報告を行うと同時に、適切な対応について意見を聴いた。

倫理審査委員会においては、本事案は、当時の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に規定された「重大な不適合」に該当すると認定された。

なお、特定不正行為の認定を受けて、令和 2 年 8 月 18 日 大阪大学、国循の共同で、調査結果とともに不正認定に関する公表を行った。

本報告書により、生命・医学系指針第 11 の 3(1)の規定による大臣報告を行うものとする。

2 特定不正行為認定による他の臨床研究への影響

特定不正行為と認定された論文を科学的根拠として他の臨床研究が立案されている可能性が考えられたため、その影響について調査を行った。その結果、以下の3件の臨床研究を立案する上での参考論文として、上述の2編の論文(エ)、(オ)が引用されていることが判明した。

- 「非小細胞肺癌完全切除症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第II相臨床試験における周術期血液中循環癌細胞の同定とその臨床的意義（多施設前向き観察研究）」

平成28年5月31日、当院観察研究倫理審査委員会にて研究実施の承認（承認番号15235）を得て研究を開始。

論文(オ)を参考論文に引用し、JANP studyの付随研究として本研究の立案を行った。論文(オ)の特定不正行為が認定された時点で、JANP studyの実施継続についても疑義が生じたことから本研究のあり方について倫理審査委員会へ諮ることとした。既に本研究の予定していた研究期間が終了していたこと、予定した症例数を集積できなかったこと、特定不正行為が認定されたことなどを考慮した上で、本研究を中止、終了することについて、令和2年9月9日に開催された当院観察研究倫理審査委員会へ審議を依頼した。審議の結果、研究中止、終了することで承認が得られた。

- 「低肺機能肺がん手術症例における術前吸入薬の効果に関する臨床試験：多施設共同前向き観察研究」

平成28年11月22日、当院観察研究倫理審査委員会にて研究実施の承認（承認番号16037）を得て研究を開始。

本研究計画書作成にあたり、論文(エ)を引用。以下、研究計画書より該当文を抜粋。

「また、当科からも、COPD合併肺癌患者に対する術前チオトロピウム投与は呼吸機能だけでなく左室拡張機能を改善することを示し、術後合併症を減らす一因になっていると考えている。」

このように、論文(エ)の結論が引用されているが、同結論は他の論文でも示されている科学的エビデンスであり、本臨床研究に与える影響はないものと考えられた。また、観察研究であることも鑑み、研究対象者への健康被害は生じるものではなく、研究の実施そのものにも影響はないと考えられた。したがって、参考文献として記載した論文(エ)を削除し、研究計画書の変更ということで、令和2年9月9日に開催された当院観察研究倫理審査委員会へ審議を依頼し、研究継続の方向性について承認を得られた。

- 「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第

II 相比較試験 (JANP study)」(先進医療告示番号 B17)

平成 27 年 1 月 21 日、当院臨床研究倫理審査委員会にて研究実施の承認を得、先進医療の実施に係る手続を行った。平成 27 年 5 月 7 日 第 30 回先進医療会議、第 29 回先進医療技術審査部会において承認され、研究が開始された。臨床研究法施行後、特定臨床研究として実施された。

本臨床研究立案時に、hANP を保険適応外に臨床研究で肺がん周術期に投与することの科学的妥当性を示すために、論文(オ)が参考論文として引用された。

また、後日行われた追加調査により論文(カ)の基礎研究部分に特定不正行為が認定された。論文(カ)も、JANP study を立案する上での仮説を支持する主要な根拠となる論文であったことから、追加調査の結果も合わせて、JANP study の中止、先進医療の取り下げ、研究対象者への対応等については、先進医療技術審査部会及び先進医療会議への報告を行っており、別添資料 4 の中で詳細を示す。

3 研究対象者への通知または公表について

特定不正行為があった論文を作成するにあたって実施された研究に参加された研究対象者に対しては、この事実を早急にお伝えする必要があったため、令和 2 年 8 月 18 日に公表を行った。特定不正行為に関する情報と臨床研究との関連については、大阪大学医学系研究科、当院のホームページに掲載し公開している。また、大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学ホームページに、本事案の概要と研究対象者に対するお詫びの文書を掲載し公開することとした。また、JANP study (先進医療告示番号 B17) に参加された研究対象者に対しては、公表前にお詫びと JANP study 研究計画立案時の参考論文に特定不正行為が認められたこと、元医員が当該研究の立案に関与していた事実等を記載した書面を送付した。通院中の研究対象者に対しては、改めて文書を渡すとともに本事案の経緯等を含めた詳細について説明を行なった。

令和 2 年 8 月より、JANP study 相談窓口専用電話を設置するとともに、相談窓口専用の E メールアドレスを作成し、随時対応できる体制を整備他。現在も引き続き研究対象者からの問い合わせに応えられる体制を継続している。

JANP study に係る研究対象者への対応については、当院特定臨床研究審査委員会、厚生労働省先進医療技術審査部会等に諮った上で行なっており、臨床研究の継続、中止等に伴う必要な説明に関しても、文書の郵送に加えて、通院中の研究対象者に対する対面での詳細説明を継続している。

<特定不正行為が行われた要因、当院としての対応、再発防止策>

1 特定不正行為の発生要因

今回、特定不正行為が認定された 7 論文が雑誌に掲載された時期は、平成 25 年から平成 29 年の間であったが、そのうち、大阪大学が不正の存在を認定した 2 編(別添資料 1: 論

文番号#13、#14) は、それぞれ平成 25 年、平成 26 年に雑誌に掲載されている。これらは後ろ向きに臨床データを収集する研究の成果がまとめられたものであり、その際の特定不正行為が、本報告書における報告対象となっている。一方で、国循が不正の存在を認定したその他の論文は、論文(カ)の一部の内容(臨床データを用いて作成された Figure)を除いて、全て動物等を使用した基礎研究の研究成果がまとめられたものであり、本報告書の対象とならない。論文(カ)の臨床データを用いて作成された Figure には、特定不正行為が認められなかった。

以下に、雑誌への掲載時期等の背景も踏まえて、大阪大学で特定不正行為が行われた要因について検討を行ったのでその結果を記載する。

① 組織としての臨床研究の信頼性確保への取り組みが不完全であったこと

大阪大学大学院医学系研究科および当院では、臨床研究の信頼性確保に向けて、平成 21 年に未来医療センターにデータセンターの設置と活用推進、平成 24 年には臨床試験部と未来医療センターを合併し未来医療開発部を設置、平成 26 年にモニタリング部、平成 27 年に監査室を設置するなどの体制整備に取り組んできた。こうした中で、データセンターを活用した臨床試験については、少なくともデータ入力以降の信頼性を確保する体制が整備されてきたと考えている。しかし、当院が整備してきた臨床研究信頼性確保に関する体制整備は、主に前向き介入研究が対象となるものであり、特定不正行為が行われた研究のような後ろ向き観察研究に対しては、システムが十分に機能していなかったことがわかった。

また、こうした後ろ向き観察研究は、平成 27 年 3 月までは「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」、平成 27 年 4 月 1 日以降は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した倫理審査委員会において臨床研究実施の手続について指針適合性が審査されてきた。つまり、倫理審査委員会では、データが収集される手続については審査されても、その元データそのものの信頼性が審査されることはなかった。

また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 6 研究機関の長の責務の 2(4)に規定されている「必要に応じ求められている自己点検」については、大阪大学大学院医学系研究科および当院において、大阪大学を代表施設とする多施設の観察研究を対象に、平成 27 年より 1 研究、平成 29 年より 5 研究を抽出し実施している。観察研究の自己点検の内容は、同意に関する事項、義務付けている講習会を含む研究者の要件、研究責任者・研究分担者の登録、個人情報管理の確認等に限定されており、研究の元データそのものまで踏み込んだものではなかった。したがって、組織を挙げて臨床研究の信頼性確保へ取り組んできたが、不完全であったことが 1 つの要因として考えられる。

② 組織として、特定不正行為に関する教育機会が不十分であったこと

「臨床研究に関する倫理指針」が全部改正され施行されたのが平成 21 年 4 月であり、「第 2 研究者等の義務等」として、「研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関す

る倫理その他臨床研究の実施に必要な知識についての講習その他必要な教育を受けなければならない。」と規定されている。当院では、平成 20 年より、すべての研究者に対し、毎年の臨床研究講習会の受講を必須にするなど、研究倫理に関する教育の機会の提供を組織として整備してきた。しかし、ねつ造、改ざん等特定不正行為に関する教育が強化されたのは、平成 27 年以降であった。したがって、論文が作成された当時の状況としては、組織として、ねつ造、改ざん等の特定不正行為に関する教育機会が不十分であり、研究者として不適切な行動規範を生む要因になったと考える。

③ 元医員が所属していた呼吸器外科教室における研究指導體制が不十分であったこと

元医員は、大学卒業後 9 年目の平成 22 年 4 月に、大阪大学博士課程に入学し、平成 26 年 3 月に卒業している。その間、国循環研究員を兼務していた。後ろ向きに臨床データを収集し解析することは、臨床医が、日常臨床のクリニカルクエスションの検討や、日常臨床業務の改善を目的に実施する手法であり、必ずしも臨床経験のある臨床医に対して、教官が指導しなくても実施可能なものである。元医員は、身分上は呼吸器外科教室の大学院生であり、教室内検討会では指導を受けていたが、特定不正行為が行われた論文執筆において指導を受けることはなかった。つまり、呼吸器外科教室における研究指導體制が不十分であったと考えられる。

④ 指導教官との元データの共有・確認が実施されていなかったこと

特定不正行為が認められた 7 論文のうち 6 論文は、元医員が、first author（筆頭著者）と corresponding author（責任著者）を兼ねていたことが示すように、元医員が主導的に研究を実施していたが、指導教官との元データの共有や確認が十分に行われていなかった。当時の医学系研究科では、大学院学生に対して、入学時に、実験ノートの記載方法や研究倫理に関する大学院講義の受講を必須としていたが、論文執筆にあたりその元となる研究データの扱いに関しては、明文化されたものはなかった。

2 研究者等の処分等

令和 2 年 8 月に公表された特定不正行為の認定に伴い、大阪大学として、元医員に対して懲戒解雇（相当）、元呼吸器外科教室教授に対して訓告の処分を行なった。

その後、国循で行われた追加論文調査の結果を受け、令和 3 年 3 月 25 日の臨床研究総括委員会では、不正認定を受けた論文(カ)、(キ)の研究については、当院で行われた研究ではないものの、当院に所属する者が、共著者及び研究分担者として臨床研究に参加していたことから、該当者の処分について検討を行った。共著者は、論文作成の際に自らが担当した部分に対する説明責任を負うだけではなく、他の者が担当した部分についても、その正確性または公正性に関する疑義がないかを適切に調査する責務があったと考え、共著者がそれぞれの役割を果たしていなかったと判断した。現在、当院に所属する 3 名（2 論文の共著者

2名、論文（カ）のみ共著者であった1名）に対して令和3年4月19日、病院長名で文書により、ICMJEの「医学雑誌掲載のための学術研究の実施、報告、編集、および出版に関する勧告」に従って、著者全員で元データの確認、原稿の作成、査読および最終承認を行うよう、注意を行った。

3 これまでの取り組みと新たな再発防止策

特定不正行為の発生要因及び特定不正行為に関する調査に対する医学部・医学部附属病院の対応とその課題を踏まえ、医療法施行規則第九条の二十五「一 特定臨床研究を適正に実施するための体制を確保すること（一部省略）。」「九 評価療養を行い、評価療養に係る相談に応じ意見を述べるための体制を確保すること（一部省略）。」第九条の二十四「二 他の病院又は診療所と共同して特定臨床研究を実施する場合にあっては、特定臨床研究の実施の主導的な役割を果たすこと（一部省略）。」について検討し、以下の1）特定不正行為再発防止策、2）医学部・医学部附属病院の対応改善策を実施することとした。なお、今回の特定不正行為と認定された7論文の雑誌掲載時期が平成25年から平成29年であるため、既に実施されている取り組みも含めて記載した。また、再発防止策・対応改善策の実効性を担保する仕組みの構築に関しても検討し明記した。

これらの特定不正行為が生じた要因、処分、及び再発防止策等については、JANP studyの中止や先進医療の取り下げに係る手続きの際に、先進医療技術審査部会及び先進医療会議、臨床研究部会において、既に報告がなされている（別添資料4）。各部会での報告後の再発防止策の実行状況も含め、現在の状況を報告する。

1）特定不正行為再発防止策

① 研究活動により得られたデータの共有、保存に関する組織としての体制整備

特定不正行為の発生要因として、研究の元データそのものの信頼性確保が不十分であったことと、指導教官との元データの共有・確認が実施されていなかったことが挙げられた。これらに対しては、研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン（平成26年8月26日文科科学大臣決定）に基づき、「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」が改訂され、「大阪大学大学院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」が平成27年4月、「大阪大学医学部附属病院における公正な研究活動の推進に関する規程」（別添資料5）が平成27年9月から施行されている。そして、平成27年8月に施行された「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」を受け、「大阪大学大学院医学系研究科における研究データの保存等に関するガイドライン」「大阪大学医学部附属病院における研究データの保存に関するガイドライン」（別添資料6）および「医学系研究科における原著論文の確認に関する申合せ」「医学部附属病院における原著論文の確認に関する申合せ」（別添資料7）を平成28年8月より実施することで、組織としての体制整備を構築してきた。要点は以下のとおりである。

- ・ 教職員が、筆頭著者（first author）又は責任著者（corresponding author）である論文を対象とする。
- ・ 論文を学術誌等に投稿するときに、原則として、責任著者が、原著論文の確認報告書（以下「確認報告書」という。）に定める項目（※詳細は以下参照）について確認する。
- ・ 論文が学術誌等に採択されたときには、確認者が自著署名した確認報告書を当該論文とともに確認者の所属する診療科等あるいは教室において保管するものとする。
- ・ 確認者は、確認報告書の写しを病院教育研究支援課総括係あるいは医学部総務課企画係に提出する。
- ・ 各診療科等あるいは教室での保管状況は、研究倫理教育副責任者（担当副研究科長、医学科教育センター長、大学院教務委員会委員長、担当副病院長又は病院長補佐、未来医療開発部長等）が定期的に確認する。

※なお、原著論文の確認項目は、以下のとおりである（別添資料7 別紙様式（第3条関係）原著論文の確認報告書参照）。

□ 1. 基礎研究（W E T）

- iTenticate による剽窃の確認
- 実験ノート（実験方法や実験結果等の記載）の確認
- 論文に使用した画像の元データの確認（□ 論文に使用した画像データなし）
- 論文に使用した図表（定量的データ等）と元データの照合

□ 2. 基礎研究（D R Y）・臨床研究・社会医学のデータベースを利用した解析研究

- iTenticate による剽窃の確認
- 研究・解析計画の確認
- 最終解析データの所在・ファイル名・作成または更新年月日の確認
- 最終解析プログラムと実行結果の確認
- 最終結果と論文図表の照合

□ 3. 臨床症例報告

- iTenticate による剽窃の確認
- カルテ情報あるいは症例報告書などによる症例データの確認
- 論文に使用した画像の元データの確認（□ 論文に使用した画像データなし）
- 上記データと論文図表の照合

□ 4. 臨床観察研究及び介入研究

- iTenticate による剽窃の確認
- 実施計画書、統計解析計画書などによる研究・解析計画の確認

- 臨床研究データベースの確認、または症例報告書などによる症例データの確認
- 論文に使用した画像の元データの確認（ 論文に使用した画像データなし）
- 統括報告書などによる最終結果の確認
- 最終結果と論文図表の照合

以上のように、平成 28 年 8 月より、医学系研究科及び医学部附属病院では、チェック事項を細かく定め、論文に使用した図表写真等の元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。しかし、今回の特定不正行為については、元医師が筆頭著者と責任著者を兼ねていた。こうしたケースにおいては、複数人による元データの確認が必要であり、責任著者にかわり共著者が確認し署名するよう「医学系研究科・医学部附属病院における原著論文の確認に関する申合せ」を改訂し（別添資料 8）、令和 3 年 6 月 10 日開催の医学系研究科教授会、令和 3 年 6 月 14 日開催の病院運営会議にて付議し承認を得た。令和 3 年 7 月 1 日以降に投稿される論文より、本改訂の運用を開始した。

また、その実効性担保は、年 1 回、研究倫理教育副責任者が確認し、かつ医学系研究科長および医学部附属病院長に報告する旨、追記することとした（別添資料 9 原著論文の確認手順参照）。

さらに、研究データの信頼性を担保するために、研究データのトレーサビリティを確保する体制整備を行った。大阪大学大学院医学系研究科および医学部附属病院において実施される医師主導治験および臨床研究を対象として、論文に使用されたデータから原データ（原資料に記載されているデータ）が再構築できるように、原データの変更・修正の記録方法を取り決め、令和 3 年 9 月 9 日開催の医学系研究科教授会、令和 3 年 9 月 17 日開催の病院運営会議にて承認を得た（別添資料 10）。

② 研究倫理に関する教育、指導の徹底

特定不正行為の発生要因として、当時、組織として、特定不正行為に関する教育機会が不十分であったことが挙げられた。この点については、平成 20 年より、医学系研究科・医学部附属病院では、全研究者に対して毎年の臨床研究講習会の受講を必須とし、不適正事案については、研究者に直接フィードバックするとともに、不適正事案の起こりにくい体制整備を、臨床研究支援組織である未来医療開発部、病院長を中心とする臨床研究総括委員会（年 6 回開催）で検討し、医学部・医学部附属病院で組織として実施してきた。さらに、平成 29 年からは、系統的に臨床研究に関して学ぶことができる阪大病院独自の e-learning システム CROCO(Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University)を運用し、研究者の受講を義務化し、組織として被験者保護に努めてきた。今回の事案についても、上記臨床研究講習会等で例示し、さらなる研究倫理教育・指導を徹底する予定である。これらの受講の確認については、現在では、倫理審査委員会新規申請時に、

委員会事務局にて確認する体制を構築している。

また、前項で示した「大阪大学大学院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」及び「大阪大学医学部附属病院におけるにおける研究データの保存に関するガイドライン」（別添資料 2、6）を実行するために、医学系研究科及び医学部附属病院では、「研究倫理教育の実施について」（別添資料 11、12）を作成し、教員（常勤・非常勤）、特任研究員（常勤・非常勤）、医員、技術職員を対象に、平成 27 年度から、CITI JAPAN プログラム（現在は eAPRIN）の e-learning より、「責任ある研究行為について」「研究における不正行為」「データの扱い」「共同研究のルール」「オーサーシップ」「盗用」「公的研究資金の取扱い」「利益相反」「研究における個人に関わる情報の取扱い」の 9 単元を 3 年ごとに受講すること（ただし、研究支援者については、「責任ある研究行為について」「研究における不正行為」の 2 単元の受講）を義務付け、研究不正の再発防止を図っている。大学院生については、修士課程・博士課程ともに 1 年次に「研究倫理オリエンテーション」を受講するとともに、eAPRIN が開設する e-learning のうちから前述の 9 単元および「人を対象とした研究ダイジェスト」の受講を義務付けている。その実効性の担保として、「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」への対応状況等に係る調査票（別添資料 13）を毎年度末に大学本部に提出することが義務付けられている。そして、履行していないと判断された場合、大阪大学全体が管理条件を付されることになり、翌年改善されなければ間接経費の削減措置の対象となる。

元医員による特定不正行為による論文掲載（平成 25 年～平成 29 年）は、eAPRIN による研究者としての行動規範および研究倫理教育の導入（平成 27 年）および阪大病院独自の e-learning システム CROCO の運用開始（平成 29 年）による研究倫理教育の強化の前から始まっており、この取り組みを継続していくものとする。令和 3 年 3 月に開催した全研究者を対象とする臨床研究講習会（コロナ禍のため e-learning システム CROCO 上で実施）において、今回の特定不正行為の概要、発生要因を解説し、元データの確認、データの共有とトレーサビリティの確保、指導体制の再確認を求め、研究の信頼性を確保する体制整備に取り組むことを共有した。また、令和 3 年度の臨床研究講習会において、国際雑誌編集者国際委員会（ICMJE）の「医学雑誌掲載のための学術研究の実施、報告、編集、および出版に関する勧告」の考え方を共有する予定である。なお、令和 2 年 12 月 10 日の医学部教授会において、再発防止策については、未来医療開発部臨床研究センター長から説明し、特に指導体制について再確認を求めた。

③ 共同研究実施機関における適正な臨床研究実施支援体制の強化

当該特定不正行為においては、刀根山医療センターでデータの一致率が低かったことが判明した。このことから、臨床研究中核病院として、共同研究実施機関における教育研修を含む臨床研究実施体制の整備が不可欠である。当院は、適正かつ効率的に多施設共同臨床研究を実施する体制を整備し、質の高い治験及び臨床研究の推進を図ることを目的に、平成 29

年度より関西圏を中心とした OCR ネット（大阪臨床研究ネットワーク）を構築し、現在 27 機関が参画している。この活動として、人材育成、教育研修、実施環境整備等を協力して実施することとしている。

令和元年度の意見交換会および合同会議においては、以下 3 点を検討した。

- ・ 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した臨床研究を実施する医療機関」として整備しておくべきこと
- ・ 「臨床研究法」を遵守した臨床研究を実施する医療機関として整備しておくべきこと
- ・ 利益相反の手続きについて

共同研究実施機関における適正な臨床研究実施体制の強化を行うために、令和 3 年 5 月 10 日に開催された OCR ネットの活動の中で、当該特定不正行為および ICMJE の「医学雑誌掲載のための学術研究の実施、報告、編集、および出版に関する勧告」の考え方を含めて、当院で講じていく再発防止策について共有した。

④ 呼吸器外科教室の適正な臨床研究実施支援体制の構築

特定不正行為の発生要因として、呼吸器外科教室における研究指導體制が不十分であったことが挙げられた。そこで、前項①②に記載した再発防止策の実効性を担保し、かつ適正な臨床研究を指導するため、呼吸器外科学講座の研究者が実施する臨床研究に対して、研究監視指導員を 2 名配置し、令和 3 年 4 月 1 日より 2 年間の予定で監視する。主な業務は以下のとおりである。

- ・ 行動規範および研究倫理に関する教育の受講状況の確認
- ・ 「原著論文の確認報告書」の作成および提出状況の確認
- ・ 上記確認資料の作成
- ・ 病院長が議長を務める臨床研究総括委員会（2 か月に 1 回開催）への報告審議および必要に応じ是正勧告
- ・ 臨床研究総括委員会での審議結果の研究者へのフィードバック
- ・ 必要に応じ、監査室による監査の実施
- ・ 開始から 2 年後に、呼吸器外科学講座の監視業務を終了するかについては、臨床研究総括委員会で、この間の監視結果等をもとに組織として判断する。

なお、研究監視指導員は、病院長が直接指名するものとし、教室と独立した立場で指導できること、今までの臨床研究に関する指導の経験等を勘案し、阪大病院未来医療開発部所属の教授（臨床研究センター長）と教官の 2 名を充てるものとする。また、この監視制度は、他の教室から依頼があった場合や臨床研究総括委員会で必要と判断した場合は、同様の監視を行う。

令和 3 年 4 月 1 日より呼吸器外科学教室に対する指導を開始し、まず以下の点につき確認を行った。

(1)CROCO 受講状況

Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University (CROCO) は当院が提供する臨床研究に関する e ラーニングサイトであり、研究者は臨床研究を実施するために受講が義務付けられている。今回、呼吸器外科教室に所属する研究者全員の CROCO 受講状況および従事する臨床研究の種別につき書面で提出させ、適切に受講していることを確認した。

(2)教室における研究指導體制

呼吸器外科教室では定期的な研究カンファレンス（呼吸器外科内臨床研究カンファレンス毎週月曜 1 時間、基礎・臨床研究カンファレンス毎週木曜 1 時間、基礎研究カンファレンス 2 週間に一度（金曜）1 時間半、胸部外科・小児成育外科合同研究カンファレンス 2 週間に一度（火曜）1 時間）が開催されており、現状で研究指導・学会発表・論文投稿に関する指導等を行う体制が構築されていることを確認した。

(3)投稿前の元データの内容の確認体制

呼吸器外科教室では、平成 30 年より論文執筆に関わる臨床データは、電子カルテの症例データ・共有フォルダに保存し、呼吸器外科データベース（元の症例データ）とともに教室内の研究者が全員アクセスできるようにすることで、論文投稿時にその正確性を検証できる体制を構築していることを確認した。基礎研究については、基礎研究カンファレンスにて、研究者が元データを発表スライドの中で掲示し、カンファレンス出席者全員でデータを確認する体制を構築していることを確認した。さらに、教授を含めた教官が、基礎研究カンファレンスにて教室内の研究者の実験ノートの確認を行い、実験回数や統計解析についても把握できる体制を構築していることを確認した。

以上(1)から(3)について、令和 3 年 5 月 19 日開催の病院長が議長を務める臨床研究総括委員会に研究監査指導員より報告され、特に是正を求める点はないとされた。

令和 3 年 7 月には、呼吸器外科学教室で平成 28 年 8 月以降に投稿された学術論文データの確認報告書および論文に用いたデータの保存状況を確認した（別添資料 14）。令和 3 年 7 月 16 日開催の当院臨床研究総括委員会で報告し、阪大病院呼吸器外科より異動した一部の教室員が責任著者として論文に使用した試料を自宅に保管していることは不適切と判断し、診療科長に是正を求めた。

2) 医学系研究科・医学部附属病院の対応改善策

① 特定不正行為に関する大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院の情報共有体制の構築

今回の事案では、大阪大学、医学系研究科および医学部附属病院の三者間での情報伝達において問題があった。生命科学分野における論文不正においては、その論文を参考文献や根拠論文として他の臨床研究や臨床試験が実施されている可能性がある。また、臨床試験においては、研究対象者に好ましくない影響を与える可能性があり、特定不正行為が確定していない疑いの段階においても、関連する研究の中断・中止や、研究対象者への即座の対応が求

められる場合があると考えられる。また、速やかに調査結果が得られれば、適切に対応できる場合もあるが、本事案のように、被申立者が不正行為を認めず、大量の元臨床データとの照合が必要となると、調査期間が数年に渡りうる。これらの点について、大阪大学、医学系研究科・当院で、大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程（令和2年4月1日施行版）（別添資料15）に基づき第18条第1項に定める予備調査の運用について（別添資料16）を作成し、臨床研究に関する研究不正への対応マニュアル新版（別添資料17）を運用する。要点は以下のとおりである。

- ・ 予備調査では、研究不正の疑義を申し立てられた論文について、本学が推進する研究計画のうち社会的に重大な影響を及ぼすもの（臨床研究を含む）との関連について確認する。なお、確認は原則として被申立者が所属する（又は所属していた）部局の長が行うものとする。
- ・ 研究公正委員会委員長は、本調査の実施を決定した場合の関連する部局の長への通知に際し、予備調査で臨床研究との関連が認められた場合は、医学系研究科長並びに医学部附属病院長にも通知する（マニュアルの赤矢印）。
- ・ 医学部附属病院長は、当該論文が臨床研究に関連している旨の通知を受けたときは、病院長が委員長を務める阪大病院臨床研究総括委員会（年6回開催）において、臨床研究等への影響について検討し、新規組み入れ中止、中断、中止等対処する。なお、緊急時においては、病院長は、臨床研究総括委員会に諮ることなく研究者等に命令できる旨を含め、規程に追記する。これを受けた当該研究者等は、多施設臨床研究においては、情報の共有を検討する。
- ・ 臨床研究総括委員会には、未来医療開発部先進医療支援室から1名が委員として参加しており、速やかに厚生労働省等関連部署への報告が検討される。

以上を、実施することで、以下のように改善される。

- ・ 研究不正等告発が、病院以外の医学部や本部事務機構の窓口で行われた場合においても、臨床研究に関連している事案であれば、大阪大学研究公正委員会が予備調査を実施する時点で医学系研究科長・病院長に通知され、申立て早期に臨床研究総括委員会で組織として対応策等が検討され、必要に応じて速やかに厚生労働省等関連部署へ報告される
- ・ 予備調査において、研究不正の疑義を申し立てられた論文について、臨床研究との関連の有無について、被申立者が所属する（又は所属していた）部局の長が行うことで、医学系研究科以外で告発された案件であっても、臨床研究に関連する場合は、医学部附属病院で検討することができる。
- ・ 病院長が、新規組み入れ中止、中断、中止等を早期に判断し、研究対象者保護を優先した対応が速やかに行われる。

以上のように、研究不正等告発窓口から研究公正委員会等への情報の流れの中で、秘密保持を確保しつつ、臨床研究や臨床試験に関連する生命科学分野の論文不正疑い案件につい

て、迅速に医学系研究科長および病院長へ報告される。医学系研究科長および病院長は、研究不正の疑義を申し立てられた論文と臨床研究との関連の有無について、被申立者が所属する（又は所属していた）研究室や診療科の長と連携して対応を行い、必要に応じて、臨床研究総括委員会は当該論文の関係者より意見を聴取する。さらに、医学系研究科以外で告発された案件であっても、医学系研究科長、病院長および臨床研究総括委員会は、原則として被申立者が所属する（又は所属していた）部局の長と連携して同様の対応を行う。医学系研究科長および病院長、さらには病院長が主催する臨床研究総括委員会の指示のもと、当院は医学系研究科および生命科学に関わる研究科とともに、研究不正の疑義を申し立てられた論文と臨床研究の関係を速やかに審議し、組織としての対応を迅速に行い得ると考えている。

4. 当該論文の撤回について

特定不正行為と認定された臨床系論文2編 {令和2年8月18日公表分、本報告書ページ8の(エ)、(オ) (別添資料1：論文番号#13、#14)} については、令和2年11月に主著者(元医員)より学術雑誌編集社へ論文撤回の申し出を行い、撤回手続が終了した(別添資料18、19)。

また、本報告書ページ8の(ア)、(イ)、(ウ) (別添資料1：論文番号#3、#4、#12) については、国立循環器病研究センターより元医員/元室長へ論文撤回を求めている。特定不正行為と認定されたJANP studyの根拠論文 {令和3年1月30日公表分、本報告書ページ8の(カ) (別添資料3、論文No.5に該当)} については、令和3年5月に国立循環器病研究センター理事長名で雑誌編集社へ論文撤回の意向を報告し、共著者より論文撤回についての同意を取得し、撤回手続が完了した(別添資料20)。本報告書ページ8の(キ) (別添資料3、論文No.6に該当)} についても同様に、国立循環器病研究センター理事長名で雑誌編集社へ論文撤回の意向を報告し撤回に向けた手続を開始している。

これらの再発防止策を継続することで、今後、研究に係る特定不正行為が生じないよう全力で取り組み、適正な研究実施にさらに邁進していく所存である。

以上

(別添資料は添付略)