

## 研究活動上の特定不正行為と本院が実施している臨床研究との関連・対応について

大阪大学および国立循環器病研究センター（以下、「国循」という。）は、平成25年から平成28年にかけて掲載された5編の学術論文において、両機関に所属していた大阪大学医学部附属病院（以下、「阪大病院」という。）元医師/国循元室長（同一人物）が、特定不正行為（ねつ造、改ざん）を行ったとし、その詳細について令和2年8月18日に公表した。この中の1編が、先進医療として実施中の特定臨床研究「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP（ハンブ）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）の参考論文として引用されたものであった。さらに、元医師/元室長が国循所属時に、筆頭著者又は責任著者として執筆した論文のうち、未調査であった論文について国循で追加調査を行った結果、JANP study の仮説の論拠となる学術論文1編を含む2編に、特定不正行為が認められた。本臨床研究の代表施設である大阪大学医学部附属病院では、今回の調査結果をうけ、科学的根拠の明らかでない仮説に基づいて臨床研究が立案・実施されたと判断し、本臨床研究を中止することを決定した。このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、臨床及び基礎研究に対する社会全体の信頼を損ない、研究にご協力いただいた方々をはじめ、関係する研究機関の皆様にご迷惑をおかけしたことをお詫び申し上げます。

### 1. JANP study の立案から研究開始までの概要

元医師/元室長らは、肺癌手術の際、術前 BNP 高値症例群において術後心房細動の発生が有意に高くなることを報告し 1)、このような高リスク症例に対して周術期ハンブ投与のプラセボ対照無作為化比較試験を行い、術中より3日間ハンブを低用量持続投与することによって術後心房細動の発生を有意に抑制できることを示した 2)。さらに別の論文では高齢者 3) や慢性閉塞性肺疾患合併症例 4) に限っては心肺合併症を予防することを報告した。さらに、元医師/元室長らは、周術期にハンブが投与された肺癌手術症例群（ハンブ投与群）と同時期に施行された手術単独群（対照群）の臨床データを解析したところ、ハンブ投与群で術後無再発生存率が高いことが示された。元医師/元室長は、このような臨床データの解析に基づいて、国循で関連する基礎研究を実施し、ハンブによる肺癌再発予防の機序や周術期ハンブ投与の有効性について、上記臨床データを合わせて論文発表を行った 5)（臨床データ; Figure 1）。

- 1) Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2010
- 2) Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012
- 3) Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2012
- 4) Nojiri T, Inoue M, Maeda H, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2013（前回、特定不正行為と認定された論文）
- 5) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015（今回、特定不正行為と認定された論文）

上記報告をもとに、元医師/元室長は国循元研究所長、大阪大学呼吸器外科元教授とともに、「肺癌の外科手術の際に、ハンブを投与することで、肺癌の再発や転移を抑える効果がある」という仮説のもと、JANP study を立案した。

- ・ 研究代表者：国循元所長、
- ・ 研究総括責任医師（多施設共同研究の研究代表者）：大阪大学呼吸器外科元教授
- ・ 研究開始までの流れ（概要）

平成27年1月21日 阪大病院臨床研究倫理審査委員会にて JANP study 実施の承認を得た。

平成27年3月10日 先進医療としての研究実施の申請。

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て、先進医療としての臨床研究実施に関して「適」と判定された。先進医療告示番号 B17。

平成 27 年 6 月 1 日 研究開始。

- 元医員/元室長の臨床研究への関与

元医員/元室長は、平成 29 年 7 月まで JANP study 研究統括事務局（国循に設置）の一員として、研究申請書類の作成に加え、定期的に開催される臨床事務局（大阪大学呼吸器外科）との Web 会議へ出席、他施設との調整業務等を行っていた。研究対象者の診療や手術には一切関与しておらず、JANP study のデータ管理も行っていない。

## **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、元医員/元室長が発表した 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。両機関による調査の結果、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、令和 2 年 8 月 18 日に公表した。

その後、国循は、申立て以外で元医員/元室長が関与した 5 編の論文について、不正行為調査委員会において調査を行うべきと判断し、令和 2 年 7 月 27 日、国循に調査委員会が設置された。調査対象 5 編のうち 1 編の論文が、JANP study の根拠論文 5) であり、「肺がん周術期にハンプを使用することが、肺がんの再発を抑制する」ことや、「肺がん再発予防の機序についての基礎的知見」が論じられている。同論文中には、阪大病院および刀根山病院（現 大阪刀根山医療センター）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、研究公正委員会に本調査委員会を設置して、阪大病院と大阪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臨床データ（当該論文の Figure 1）に関する研究不正の有無について調査が行われた。また、その他の基礎研究部分については、国循の不正行為調査委員会にて調査が行われた。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、その中で、Figure 1 に特定研究不正はなかったと認定した。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した。しかし、国循同委員会にて調査を行った 5 編中、JANP study の根拠論文 5) を含む 2 編において、基礎研究部分に特定不正行為（ねつ造、改ざん）を認め、令和 2 年 12 月 25 日に調査報告書を取りまとめ、令和 3 年 1 月 27 日に最終報告を行った。

## **3. JANP study 開始から現在に至るまでの経緯（概要）**

平成 30 年 4 月 1 日に「臨床研究法」が施行され、本研究は、特定臨床研究として臨床研究法規制の対象となったため、平成 30 年 11 月 7 日に開催された大阪大学認定臨床研究審査委員会にて審査され、厚生労働大臣に実施計画を提出した上で研究を継続した。その際に、大阪大学呼吸器外科学元教授の異動に伴い、研究代表医師を大阪大学呼吸器外科学診療科長（呼吸器外科学現教授）に変更した。

JANP study 研究対象者の組入れは、平成 27 年 9 月から平成 29 年 7 月まで行われ、研究全体で 335 人にご参加いただき、160 名に対して肺がん（疑い）周術期にハンプが投与され、症例登録終了後は計画書に従い研究対象者の経過観察が実施された。本臨床研究中では、術後 30 日以内の重篤な有害事象について調査を行い、重篤な有害事象について独立した第三者の安全性モニタリング委員会にて審議を行った上で研究が実施されてきた。これまでの結果からは、研究対象者の健康に重大な影響はなかったと考えられる。また、術後 2 年間の観察では、ハンプ投与群と手術単独群の肺がん再発率はそれぞれ 15.0%、16.2%であり、主要評価項目である 2 年無再発生存率には二群間に有意差を認めなかった。

研究対象者の経過観察は術後 5 年間実施される予定であったが、特定不正行為の認定を受け、阪大病院研究統括委員会にて、JANP study を実施する科学的な妥当性が失われたことから、本臨床研究の中止を決定した。臨床研究中止について、認定臨床研究審査委員会に諮り、承認を得た。

#### 4. 臨床研究中止に関する研究対象者への通知等

大阪大学および国循は、元医員／国循元室長が関与した論文の特定不正行為について、令和2年8月18日に公表を行なった。その際に、JANP study 研究計画立案時に参考にした論文の1つに特定不正行為が認められたこと、元医員／国循元室長が当該研究の立案に関与していた事実等を記載した Patient Letter を研究対象者へ送付した。その際、当院は、研究対象者保護の観点から、特定臨床研究として研究対象者の健康観察を継続することが妥当であると考え、研究対象者に本臨床研究を継続する旨を説明した上で、研究への継続参加について再同意を取得した。これらの一連の手続については、厚生労働省先進医療技術審査部に諮った上で行われた。

しかし、令和3年1月27日、JANP study の立案時の根拠論文に特定不正行為が認定されたことから、研究代表施設として本研究を中止することとした。研究対象者へは、新たに根拠論文の不正が認定されたこと、それを受けて本研究を中止することを記載した Patient Letter を送付した。阪大病院では、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、随時対応できるように体制作りを行ってきたが、引き続き同様に研究対象者からの問い合わせに応えていくこととしている。

また、適応外に使用された薬剤の安全性については、注意深く検証する必要がある。特に術後に生じた有害事象とハンプ投与との関連については再検証する必要がある。これまでは臨床研究実施に係る第三者性を持った独立モニタリング委員会による評価のもと、健康観察を実施していたが、今後は、当院としては、新たな枠組みの中で、これまでと同様に第三者による評価を行いながら、適切に研究対象者の健康観察を継続する方針としている。

#### 5. 原因分析

##### (1) 特定不正行為の発生要因について

- ・ 研究者としての行動規範や研究倫理の欠如

元医員/国循元室長が、論文による研究成果の発表が社会に与える影響を十分に認識していなかった。

- ・ 研究データ確認体制、研究指導体制の不備

特定不正行為を認めた論文全般において、責任著者による研究データの確認がルールとして徹底されておらず、研究者間でデータ等のチェック体制も機能していなかった。

##### (2) 特定不正行為の疑いが持たれてから、本臨床研究が中止されるまでに時間を要した原因について

特定不正行為疑いの申立てがあった早期に、JANP study 研究対象者保護の観点から、当該特定不正行為が他の臨床研究等に与える影響等について、組織として議論されなかった。申立者及び被申立者の保護の観点から調査結果の公表まで、秘密の徹底が求められていたために、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の不備が生じた。結果として、研究対象者保護の観点から病院組織として、本件が臨床研究に与える影響等について議論することが遅れた。

#### 6. これまでの取り組みと新たな再発防止策

##### (1) 特定不正行為の再発防止策

###### 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

平成27年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に基づき、医学系研究科では研究データの保存等に関するガイドラインを定め、平成28年8月より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を行い、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。今回の特定不正行為のように筆頭著者と責任著者を兼ねた場合においては、複数人

による元データの確認が必要であり、責任著者にかわり他の教官が確認し署名するよう「研究データの保存等に関するガイドライン」および「原著論文に関する申合せ」「原著論文の確認報告書」を改訂した。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こととした。

#### 研究倫理に関する教育、指導の徹底

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大阪大学医学部附属病院独自の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、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を義務付け、研究不正の再発防止を図っている。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を毎年度末に大学本部に提出が義務付け、履行していない場合、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。この取り組みを継続し、さらに医学部教授会で周知徹底を行った。

#### (2) 臨床研究実施体制の不備

##### 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、特定不正行為が確定していない疑いの段階においても被験者に好ましくない影響を与える可能性があり、関連する研究の中断・中止など被験者への即座の対応が求められる場合がある。速やかに調査結果が得られれば、適切に対応できるが、本事案のように、調査期間が長期間に及ぶこともあり調査結果を待たずに対応しなければならない場合もある。

これらの点について、大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院で、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）に基づき、臨床研究に関する研究不正への対応マニュアルを改訂し運用する。そのことにより、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を組織として対応策等が検討される。さらに、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こととし、かつ、病院長が、新規組み入れ中止、中断、中止等を早期に判断し、被験者保護を優先した対応が速やかに行われる仕組みを構築した。

③

今後、臨床研究の根拠論文における特性不正行為の発生と臨床研究の中止について、十分な原因分析と再発防止策を講じる所存である。これらについては、現在外部の有識者による検証を行っているところであり、その検証結果も踏まえた今後の対応策については、大阪大学医学部附属病院の業務に関する報告として、厚生科学審議会臨床研究部会等へ提出し、実効性をもって適正な研究の実施に向けた取り組みを進めていく。