

## 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。
- 令和2年5月から6月にかけて、研究代表医師より大阪大学認定臨床研究審査委員会(以下、CRBという。)に対し上記が報告され、臨床研究継続の可否を含めた審議が行われた。その結果、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)において、研究不正の概要が報告され、先進医療継続及び研究実施計画の変更申請と、臨床研究参加者への説明文書(Patient letter)(案)が提出された。
- 審議では、先進医療継続の可否や研究計画の変更については判断材料が不足しているとして、研究不正に関する報告書の提出を求め、以下について検討したうえで再度審議を行うこととなった。
  - (1) 特定不正行為の詳細と調査状況について
  - (2) 特定不正行為を認めた論文及び関係論文と臨床研究との関連について
  - (3) 臨床研究参加者に与える健康被害等の可能性について
  - (4) 研究不正を行った研究者の臨床研究への関わりについて
  - (5) 特定臨床研究及び先進医療として継続する場合あるいは研究を中止した場合の、臨床研究参加者に与える利益、不利益等について
  - (6) 臨床研究参加者への説明及び公表について
- 部会后、大阪大学医学部附属病院及び研究責任医師より部会への報告書(資料11-2)、研究不正に関する報告書(机上配布「参考資料」及びタブレット資料)及び修正後のPatient letter(案)の提出があった。

- Patient letter (資料 11-2) については、先進医療技術審査部会構成員にご意見を頂いた後、各協力医療機関より令和 2 年 8 月 17 日着で臨床研究参加者に送付された。

## 2. 報告の概要

### (1) 特定不正行為の概要とその調査状況 (詳細は参考資料を参照)

- ・平成 29 年 12 月、大阪大学研究公正委員会委員長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、同一の元職員 (以下、被告発者という。) が発表した 21 編の論文に、ねつ造等の特定不正行為が疑われるとする申し立てがあった。これを受け、それぞれの機関において調査委員会が組織され (調査体制は参考資料 P. 1 を参照)、元データの確認や関係者及び被告発者への聞き取りを含む調査が行われた。
- ・その結果、合計 5 編 (臨床系論文 2 編、基礎系論文 3 編) で特定不正行為が認定され、そのうちの 1 編が JANP study 研究計画立案時の参考論文の一つであった。
- ・研究不正に関する報告書については、文部科学省宛に提出されたものが 8 月 17 日に先進医療技術審査部会にも共有された。

### (2) 特定不正行為を認めた論文及び関係論文と臨床研究との関連について

- ・JANP study の研究実施計画書に記載された参考論文 16 編のうち、5 編に被告発者が執筆者として関与していた。うち 4 編は既に上記の調査委員会において調査済みであり、今回不正を認めた 1 編以外の 3 編には特定不正行為を認めなかった。
- ・特定不正行為が認定された論文では、「慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有する肺がん患者の手術時にハンプを投与することにより、術後合併症が減った」ことが論じられていることから、ハンプを肺がん周術期に投与することの安全性に疑義が生じることとなった。
- ・未調査の 1 編 (PNAS 論文) については、今後大阪大学及び国循において調査が予定されているが、当該論文では、本臨床研究の仮説の根拠である「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。
- ・したがって、今後の調査により当該論文に特定不正行為が認められた場合には、肺がん周術期にハンプを投与することの妥当性が安全性及び有効性双方の観点から失われることが考えられる。

### (3) 臨床研究参加者に与える健康被害等の可能性について

- ・ JANP study に参加された 335 人の研究対象者（肺がんまたは肺がん疑いの診断で切除術を受けた症例）のうち 160 人について、周術期にハンプが投与されている。
- ・ ハンプ自体は急性心不全に対して保険診療で使用されている治療薬であるが、短時間作用の薬剤であり（消失半減期  $\alpha$  相 2.8 分、 $\beta$  相 25.3 分）、JANP study における投与量は心不全に対する治療時の 4 分の 1 以下であることから、薬物動態上ハンプ投与による健康被害が術後遠隔期に生じることは考えにくい。
- ・ ただし、本臨床研究ではハンプが適応外で使用されており、術後急性期を含む有害事象の発生とハンプ投与との関連については、再度検証を行う。
- ・ また、ハンプ投与が肺がんの再発に与える影響についても、注意深い検証が必要と考えられる。
- ・ なお、JANP study に参加した後も、肺がん治療は「肺がん診療ガイドライン」に沿って行われており、術後補助化学療法を含む後治療について特に制限は設けられていない。

### (4) 被告発者の臨床研究への関わりについて

- ・ 被告発者は、大阪大学医学部附属病院等で治療を受けた肺がん患者の臨床データを用いた観察研究の結果をもとに、「肺がんの周術期にハンプを使用することで肺がんの再発や転移が抑えられる」という仮説を立て、国循において関連する基礎研究を行った。
- ・ その結果に基づき、国循元所長及び大阪大学呼吸器外科元教授とともに JANP study を立案した。
- ・ JANP study 研究計画書の作成は、被告発者及び大阪大学呼吸器外科所属の分担研究者により行われ、大阪大学呼吸器外科元教授を研究責任者として先進医療が申請された（平成 27 年 6 月より先進医療として臨床研究開始）。
- ・ 被告発者は平成 29 年 7 月まで研究統括事務局（国循に設置）の一員として協力医療機関との調整業務を行っていたが、その後は JANP study に関連する業務は行っていない。また、臨床研究参加者の診療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。

### (5) 特定臨床研究及び先進医療として継続する場合あるいは研究を中止した場合の、臨床研究参加者に与える利益、不利益等について

前提として、特定臨床研究及び先進医療として継続した場合あるいは研究を中止した場合のいずれにおいても、臨床研究参加者の健康観察を継続して行うとともに、過去に発生した有害事象を再度徹底的に検証する等の安全性に関する

評価を適切に行うべきと考えている。また、その結果については先進医療技術審査部会に継続的に報告を行う。その上で、特定臨床研究及び先進医療として継続あるいは中止した場合に考えられる利益、不利益等について以下が考えられる。

＜特定臨床研究及び先進医療として継続することの意義＞

- ・現在全ての研究対象者については、肺がん術後の観察期間中であり、研究計画に沿った治療介入要素はない。
- ・研究対象者の安全性評価を適切に行うことに関しては、過去まで遡って有害事象の評価を行うことや研究計画に沿って健康観察を行うことで担保出来ると考えている。
- ・特定臨床研究及び先進医療という制度の下で研究を継続することによって、定期的あるいはそれぞれの求めに応じて CRB 及び先進医療技術審査部会に状況の報告等がなされることが担保されるという意義は、臨床研究参加者保護の観点から十分にあるものと考えられる。
- ・また、研究計画変更において、有害事象に関するハンプとの関連性に関して評価を行う第三者委員会を新たに設置することを予定しており、当該委員会での審査、勧告内容を CRB へ報告することで安全性評価が適切になされるものと考えている。
- ・一方で、これらの臨床研究以外（別途同意を得て観察研究を行う等）によって試験結果を得ようとする場合であっても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき倫理審査委員会の監視の下に安全性の評価を行うこと等は可能であるが、これらの体制を新たに構築するまでには一定の時間が必要となることが考えられる。

＜特定臨床研究として継続することで研究対象者に与える不利益＞

- ・特定臨床研究の枠組みの中で研究を継続することで、検査介入（研究のための検査）及び観察介入（研究計画書に沿った外来受診）が想定される。
- ・検査介入については、1年毎の全身 PET あるいは骨シンチグラフィ撮影が該当するため、これらを任意とする研究計画の変更を申請している。その他の検査については、肺がん診療ガイドラインに沿った日常診療と同様であり、検査介入という影響はないものと考えている。
- ・観察介入（半年毎の外来受診）についても、肺がん診療ガイドラインに沿った通常診療での外来通院と大差なく、かつ、観察日の設定について前後それぞれ 90 日の許容期間を設けていることから、臨床研究として継続することによる研究対象者に対する観察介入という影響はないものと考えている。

### (6) 臨床研究参加者への説明及び公表について

本事案について、臨床研究参加者に対して以下の通り複数回にわたって研究責任医師及び各施設の研究責任医師等より説明を行うことを予定している。

- ・ 事案公表のタイミングに合わせて、これまでの経緯及び今後の対応方針を記載した Patient letter を全ての臨床研究参加者に送付した。
- ・ 各施設の研究責任医師、研究分担医師より口頭でも説明を行う。
- ・ 健康観察継続の必要性と（臨床研究が継続される場合の）JANP study への参加継続のお願いについて、文書を用いて再度説明を行い、再同意取得に努める。
- ・ 追加調査を予定している論文（PNAS 論文）については、可及的速やかに調査を行った上で、調査結果について再度お知らせする。

### **3. 今後の対応方針（案）**

- 追加で調査を予定している根拠論文については、可及的速やかに調査を行い、その結果を先進医療技術審査部会に報告することを求める。
- 上記の調査結果を含む新たな知見が得られた場合等には、引き続き臨床研究参加者に対して適切に説明を行うことを求める。
- なお、研究不正の再発防止策として「研究データの保存ルールの周知徹底」及び「研究者倫理の向上を目的とした研究倫理教育」等があげられている（参考資料 P. 7）。臨床研究としての再発防止策及び追加調査の進捗状況については、今後の先進医療技術審査部会に報告予定となっている。
- 申請医療機関である大阪大学医学部附属病院及び研究責任医師に対して上記を求めた上で、今回追加で提出された報告内容等の他に対応する事がないか、再度ご議論いただきたい。
- また、先進医療継続の可否、研究実施計画の変更（資料 11-3）についても併せてご審議いただきたい。

以上