

第104回先進医療技術審査部会 令和2年8月20日	資料11-3
第102回先進医療技術審査部会 令和2年7月9日	資料6-1

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よる研究実施計画の変更について]

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」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（詳細は参考資料 1 を参照）。
- 2020 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試験実施計画を変更し、患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。
- 今回、先進医療技術審査部会に対して、研究不正の概要及び試験実施計画の変更を行った上で特定臨床研究として先進医療継続の申請と、患者への説明文書（Patient letter）（案）（参考資料 1 P. 39）が提出された。

2. 報告の概要

(1) 研究活動上の特定不正行為の概要とその調査状況

- 2017 年 12 月、大阪大学研究公正委員会委員長及び国立研究開発法人国立循環器病センター（以下、国循）理事長に対して、大阪大学医学部附属病院元医師（医師）/国循元室長が発表した 21 編の論文において、研究活動上の特定不正行為が疑われるとする申し立てがあった。
- この申し立てを受け、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 編の調査が行われた。その結果、合計 5 編の論文（大阪大学 2 編、国循 3 編）で特定不正行為が認定されたが、うち 1 編については、現在、先進医療 B として実施中の上記特定臨床研究（以下、JANP study）の研究計画立案の元となる参考論文の一つ（※1）であることが判明した。
（※1）COPD 併存肺癌患者に対する周術期低用量 hANP 投与が、術後心肺合併症発生の軽減に有用な可能性があることを論じた、後ろ向き観察研究（参考資料 1 P. 5）。

○ JANP study に関しては、患者登録は既に終了しており（※2）、現在は術後5年の観察期間中となっている。

（※2）2017年7月、重篤な有害事象の倫理審査委員会への報告漏れを契機として、JANP study の試験期間延長の先進医療技術審査部会への報告漏れが発覚、大阪大学倫理審査委員会の指示により症例登録を一時中断（2018年1月の第67回先進医療技術審査部会にて再発防止策が報告され了承、研究再開）。その後症例登録がないまま、2018年12月の第79回先進医療技術審査部会にて、特定臨床研究への移行及び目標症例数の変更申請（500例→335例）が承認されたため、最終の症例登録は2017年6月である（参考資料1P.7）。

○ なお、申し立て以外に被告発者が関与した論文6編については国循で追加調査が行われる予定であるが、そのうち1編はJANP study の研究計画立案の根拠論文の一つ（※3）である。

（※3）ANP 投与が癌細胞の転移抑制効果を有する可能性を論じた基礎研究及び臨床研究（後ろ向き）（参考資料1P.6）。

（2）認定臨床研究審査委員会での審議の概要

○ 研究代表医師より大阪大学認定臨床研究審査委員会に対し上記の経緯が報告され、2020年5月20日、6月3日、15日、22日の計4回にわたり、臨床試験継続の可否を含めた審議が行われた（参考資料1P.9～19）。

○ 審議では、今回の研究不正によって試験の根底が揺らぐ可能性はあるものの、患者保護の観点から、安全性に関する評価項目の追加等に伴う試験実施計画書・同意説明文書の変更、患者への研究参加継続への再同意取得及び説明文書（Patient letter）の送付等の必要な対応を行った上で、特定臨床研究として継続すること、との意見がなされた。

○ 試験実施計画書・患者説明文書の主な変更内容（資料6-2、参考資料1P.20～38、参考資料2）

・ 特定不正行為が認定された参考論文に関連する記載の削除

・ 試験実施計画変更時の患者への説明に関する記載

試験計画等の変更時には、説明文書の変更を行った上で、再度研究対象者等へその詳細について説明し、研究参加継続の意思について再度確認を行う。

・ 安全性評価項目の追加と観察期間独立安全性モニタリング委員会の設置

これまで報告対象となっていなかった術後30日～観察期間終了までに生じた重篤な有害事象を報告対象とし、新たに設置した観察期間独立安全性モニタリ

ング委員会に報告する。委員会は報告内容を審査し結果を研究代表医師に勧告、研究代表医師は審査・勧告内容を踏まえて認定臨床研究審査委員会へ報告する。

・ 検査項目の変更

術後1年ごとに5年間実施予定であった骨シンチグラフィあるいは全身 PET 検査については、主治医が必要と認めた場合に実施（任意）とする。

・ 研究実施体制の変更（スーパーバイザーの削除）

・ 患者説明文書に研究不正を含む経緯を追記し、再同意取得用へ変更

有害事象に関する追加調査及び研究への参加継続に関して、再度同意を取得する。

3. 今後の対応方針（案）

- 先進医療継続の可否、試験実施計画の変更（資料6-2）及び説明文書（Patient letter）（案）（参考資料1P.39）の内容を含め、ご審議いただきたい。

以上

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

大阪大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 17

周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法

【適応症】

非小細胞肺癌（CT 撮影により非浸潤がんと診断されたものを除く。）

【試験の概要】

現在、本邦では、肺癌は悪性腫瘍による死因の第一位である。非小細胞肺癌完全切除例に対する手術療法はすでに確立された治療法であるが、根治術を施行できても約半数に再発を認めているのが現状である。周術期に転移再発抑制を講じる治療法は未だ確立されていない。一方、これまでの臨床研究から、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)の周術期投与は非小細胞肺癌の術後再発を抑制する有望な治療法である可能性が示唆されている。そこで、肺癌手術の術後再発抑制としての hANP の有用性をランダム化比較試験で評価することを目的に、術後2年無再発生存期間を主要評価項目とした臨床試験を計画した。

【実施期間】

症例登録期間：各施設先進医療告示日 ～2017年10月31日

観察期間：～2022年10月31日（各症例 術後5年間）

【予定症例数】

335 症例

【現在の登録状況】

335 症例

【主な変更内容】

- ① 特定不正行為が認定された参考論文に関連する記載の削除
- ② 試験実施計画変更時の患者への説明に関する記載

試験計画等の変更時には、説明文書の変更を行った上で、再度研究対象者等へその詳細について説明し、研究参加継続の意思について再度確認を行う。

③安全性評価項目の追加と観察期間独立安全性モニタリング委員会の設置

これまで報告対象となっていなかった術後 30 日～観察期間終了までに生じた重篤な有害事象を報告対象とし、新たに設置した観察期間独立安全性モニタリング委員会に報告する。委員会は報告内容を審査し結果を研究代表医師に勧告、研究代表医師は審査・勧告内容を踏まえて認定臨床研究審査委員会へ報告する。

④検査項目の変更

術後 1 年ごとに 5 年間実施予定であった骨シンチグラフィあるいは全身 PET 検査については、主治医が必要と認めた場合に実施（任意）とする。

⑤研究体制の変更（スーパーバイザーの削除）

⑥患者説明文書に研究不正を含む経緯を追記し、再同意取得用へ変更

有害事象に関する追加調査及び研究への参加継続に関して、再度同意を取得する。

【変更申請する理由】

- ①研究計画書内の研究立案時に参考した論文について、内容の一部に特定不正行為を認定されたため。
- ②特定不正行為認定を受けて、研究計画書および同意説明書の変更を行い、患者への研究参加継続の意思確認が再度必要となるため。
- ③本研究に関して科学的妥当性に疑義が生じたことから、研究対象者の健康状態についての調査を厳重に行うため。
- ④研究対象者の安全性確保の観点から、介入観察検査の内容を最新の肺がん診療ガイドラインに沿って変更し負担を軽減させるため。
- ⑤特定不正行為認定を受けて、大阪大学臨床研究審査委員会では研究実施体制の見直しが必要とされ、スーパーバイザーの削除が適切な対応と判断されたため。
- ⑥研究参加継続の再同意取得用の同意説明文として使用するため。

【試験実施計画の変更承認状況】

大阪大学臨床研究審査委員会（ORB 5180007）にて 2020 年 6 月 25 日付で承認済み。