

JANP study 中止後における肺がん周術期 ハンプ投与の安全性に関する臨床研究 最終報告について

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（JANP study）」は、肺癌手術の術後再発予防としてのヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP：ハンプ）の有用性をランダム化比較試験で評価するとともに、検証的試験（治験）の実施可能性を検討することを目的として、大阪大学医学部附属病院を代表施設として全国 10 施設で実施しました。JANP study では、手術の際に「外科手術単独」または「ハンプ投与＋外科手術」（以下、手術単独群、ハンプ投与群という）のどちらかの治療に 50%の割合で振り分けてその効果を観察しました。研究対象者の組入れは、2015 年 9 月 2 日から 2017 年 7 月 5 日まで行われ、研究全体で 335 人の被験者が登録され、周術期にハンプが投与されたのは 160 人でした。

しかし、JANP study を計画する上で、根拠となった我々の研究グループの論文にねつ造・改ざんがあったとする調査結果が報告され（詳細は後述の「JANP study の詳細な経緯のご報告」をご覧ください）、JANP study の代表施設である大阪大学医学部附属病院では、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、JANP study の中止及び先進医療の取り下げ申請を決定しました。適応外に使用された被験薬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と考え、JANP study に参加された患者さんの健康観察を継続的に行うことを目的に、本観察研究「JANP study 中止後における肺がん周術期ハンプ投与の安全性に関する臨床研究」を実施しました。

本観察研究の結果について、JANP study 参加施設へ通院されている患者さんに対して直接ご報告してまいります。通院終了等で直接ご説明できない場合があり、結果について以下に文書にてご説明申し上げます。

JANP study を計画する上で、根拠となった我々の研究グループの論文にねつ造・改ざんという研究者としてあるまじき行為が見つかり、JANP study に参加された患者さんに多大な不安とご迷惑をおかけしたことに、改めて深くお詫びいたします。

1. 研究の対象

大阪大学医学部附属病院を代表施設として全国 10 施設で実施した特定臨床研究・先進医療「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期ハンプ投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験（JANP study）」に参加された患者さんを対象としました。先行する JANP study

の症例報告システムには 344 例の登録があり、うち重複登録や誤登録 9 例を削除した 335 例が全登録数でした。ハンプ投与群あるいは手術単独群のいずれかに割り付けられ（ハンプ投与群 165 例、手術単独群 165 例）、試験治療が実施されたすべての被験者の集団（安全性解析対象集団）は 330 例でした。本観察研究開始後に、JANP study への参加撤回者を 1 例、本観察研究への参加拒否を 7 例認めたため、本観察研究における安全性解析（術後 30 日以降の重篤な有害事象報告）の対象は 322 名（ハンプ投与群 161 例、手術単独群 161 例）となりました。非小細胞肺癌以外の症例 15 例、および非完全切除例 7 例を除く 300 例（ハンプ投与群 150 例、手術単独群 150 例）が本研究の有効性（術後 5 年無再発生存期間、肺癌がん特異的術後 5 年無再発期間、全生存期間）の解析対象となりました。

2. 研究目的

ハンプ（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）は人の身体の中に存在するホルモンで、心不全の治療薬として安全に広く患者さんに使われています。JANP study では、ハンプ投与の安全性を術後 30 日目まで観察し、さらに術後再発の有無を含めて術後の経過観察を行っていました。肺癌手術の際に、ハンプを投与することの安全性や科学的妥当性を示す根拠が失われたことから、患者さんが JANP study へ参加されたことによって不利益を被っていないかを、JANP study 中止後においても観察を続けて、不利益があった場合には適切な対応を行う必要があると考え、本観察研究を立案しました。したがって、本観察研究の目的は、JANP study に参加された患者さんの健康観察を継続的に行うことです。

本観察研究の枠組みの中で、ハンプによって患者さんに不利益が生じていないかを、研究者による報告だけではなく、外部の監視を加える（モニタリングといいます）ことで正確な報告であることを確認し、さらに外部の専門家からなる委員会でハンプとの因果関係について評価しました。

本臨床研究は各参加施設の研究許可日以降、2022 年 7 月末までの患者さんの健康状態について観察しました。さらに、報告された患者さんの診療情報について問い合わせや確認を行うために、研究自体は 2023 年 7 月末まで実施いたします。

3. 研究方法

患者さんの病歴、検査所見、術後経過などのカルテ情報から、健康状態を把握するため、以下にあてはまる事象について調査を行い、患者さんの個人情報が見えないようにしたうえで主治医がデータセンター（大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター）へ報告しました。報告されたデータをまとめて解析用のデータベースを作成し、術後 30 日以降の重篤な有害事象発生率、再発率、生存率を、ハンプ投与群と手術単独群と比較しました。

集積した患者さんの情報は以下の通りです。

- ・生存情報、肺癌再発の有無、再発がある場合には診断日等の診療情報

・下記に定義される重篤な有害事象の有無、事象名

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 子孫に先天異常をきたすもの

本観察研究は、ハンプを投与されたことによる健康への影響を調査することが目的に実施するため、原病（肺がん）治療に関連する入院や死亡については重篤な有害事象と定義していません。

4. 研究結果

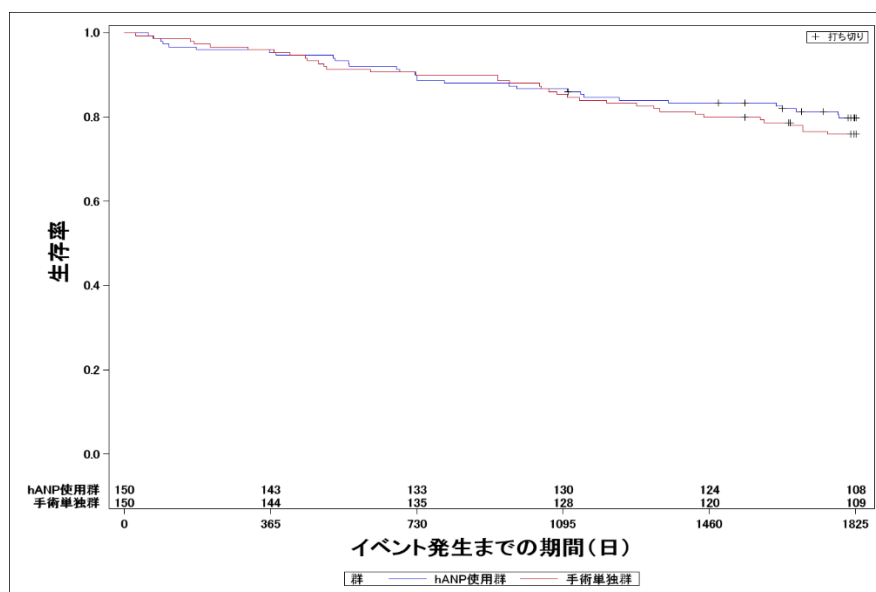
4.1. 術後 30 日以降の重篤な有害事象発生率

ハンプ投与群 161 例中 43 例（26.7%）、手術単独群 161 例中 47 例（29.2%）において、術後 30 日以降の重篤な有害事象を認めましたが、両群間でその発生率に差を認めませんでした。重篤な有害事象を発症した 90 例（うちハンプ投与群は 43 例）について、外部の専門家からなる委員会でハンプとの因果関係について評価しましたが、いずれの事象もハンプと術後 30 日以降の重篤な有害事象に因果関係はないと判断されました。

4.2. 再発率

ハンプ投与群、手術単独群の 5 年無再発生存率（再発・すべての死亡をイベント）は、それぞれ 79.86%、75.92%であり、統計学的に有意差を認めず、肺がん周術期にハンプを投与することによる有効性は認めませんでした。

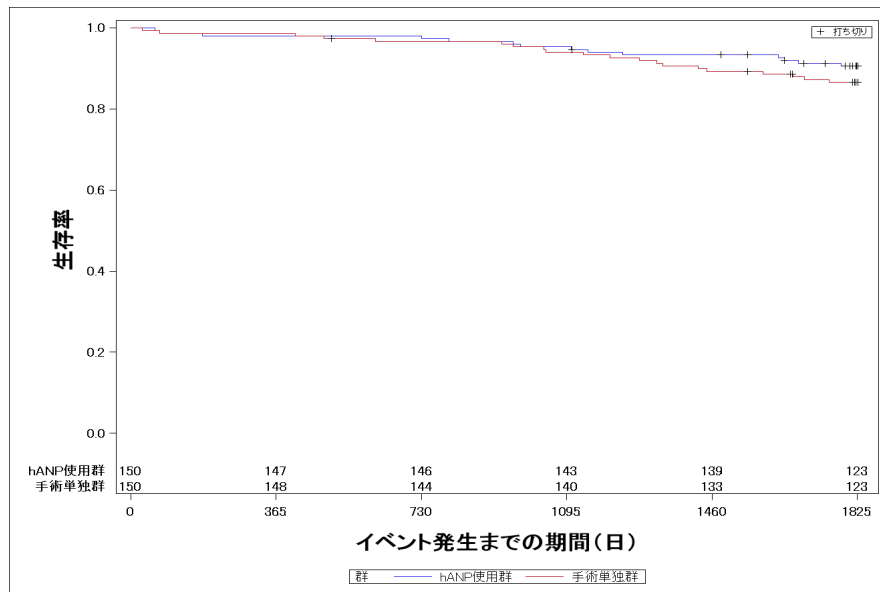
再発生存期間（カプランマイヤー曲線）



4.3. 生存率

ハンプ投与群、手術単独群の5年生存率は、それぞれ90.58%、86.54%であり、統計学的に有意差を認めず、肺癌周術期にハンプを投与することによる有効性は認めませんでした。

全生存期間（カプランマイヤー曲線）



5. 結果の考察

先行する JANP study では、術後 30 日以内のすべての有害事象について報告され、ハンプによる血圧低下がハンプ投与群における有害事象発生率に影響していました。さらに術後 30 日以内の重篤な有害事象として 23 例が報告され、外部の専門家からなる委員会にてハンプ投与群で発生した重篤な有害事象を審議した結果、ハンプ投与との因果関係を完全に否定はできないと判断された事象は 4 例 4 件（低血圧性ショック 1 例 1 件、脳梗塞 3 例 3 件）でした。以上より、JANP study に参加しなければ術後有害事象を発症しなかった患者さんが存在しており、適応外に使用されたハンプの安全性について注意深く検証するために、本観察研究の必要性を再度説明した上で、患者さんの術後 30 日以降の重篤な有害事象についての情報を集積しました。ハンプ投与群では 161 例中 43 例で経過観察中に、重篤な有害事象が報告されましたが、外部の専門家からなる委員会では、いずれもハンプと因果関係はないと判断されました。生体内でのハンプの半減期は、2～3 分と極めて短いことから、報告された術後 30 日以降の重篤な有害事象とハンプの因果関係は医学的に成り立たないと判断されたと考えております。

また、肺癌手術の際にハンプを投与すること科学的妥当性が失われ、ハンプが肺癌にどのように影響するかは不明でしたので、JANP study 中止後も患者さんの経過観察を続け、

再発、生存状況に関する情報を集めました。結果、ハンプが肺がんの再発や、患者さんの生存への影響は認めませんでした。以上より、術後5年間の経過観察によって、ハンプは肺がんが悪影響を及ぼすことはありませんでしたが、同時にハンプの術後再発予防効果は否定される結果でした。

6. お問い合わせ先

JANP studyへ参加していただいた患者さんに、患者さんの健康を最優先にして今後も診療を続けて、参加していただいた皆様に不利益が生じないよう、今後も最大限の努力をすべきと考えておりますので、本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学 JANP study 相談窓口

所在地；大阪府吹田市山田丘2-2

TEL：06-6816-8436

受付時間：9：00～17：00（平日）

下記のEメールによるお問い合わせには、随時対応してまいります。

Eメールアドレス：janp@thoracic.med.osaka-u.ac.jp

研究代表者

大阪大学大学院 医学系研究科

外科学講座 呼吸器外科学

新谷 康

研究組織

この研究は、大阪大学をはじめとする 10 施設の JANP study 参加施設にて実施しました。
 なお、この研究の実施については当院の倫理審査委員会のほか、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得て実施いたしました。

研究代表者：新谷 康（大阪大学呼吸器外科学 教授）

研究参加施設及び研究分担医師（2023 年 1 月現在）

参加施設・診療科	研究責任者（職名）
大阪大学医学部附属病院呼吸器外科	新谷 康（教授）
大阪国際がんセンター呼吸器外科	岡見 次郎（部長）
国立病院機構大阪刀根山医療センター呼吸器外科	竹内 幸康（部長）
大阪はびきの医療センター呼吸器外科	門田 嘉久（主任部長）
北海道大学病院呼吸器外科	加藤 達哉（教授）
山形大学医学部附属病院呼吸器外科	塩野 知志（准教授）
山形県立中央病院呼吸器外科	遠藤 誠（部長）
東京大学医学部附属病院呼吸器外科	中島 淳（教授）
神戸大学医学部附属病院呼吸器外科	真庭 謙昌（教授）
国立がん研究センター東病院呼吸器外科	坪井 正博（科長）

JANP study の詳細な経緯のご報告

JANP study の概要

JANP study は大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で審査され、病院長の許可を受けて 2015 年 9 月より開始されました。JANP study では、ハンプが肺がんの再発や転移を抑えるかどうかを検証するために、手術の際に「外科手術単独」または「ハンプ投与+外科手術」のどちらかの治療に 50%の割合で振り分けて、その効果を観察してきました。実際には、本試験への患者さんの組入れは、2015 年 9 月から 2017 年 10 月まで行われ、研究全体で 335 人の患者さんにご参加いただきました。

ハンプは、人の身体の中に存在するホルモンで、心不全の治療薬として安全に広く患者さんに使われています。本研究では、ハンプ投与群 4 名で発症した脳梗塞や、両群で発生した重篤な有害事象については、外部の先生方で構成された独立安全性モニタリング委員会によって因果関係の有無、適切な措置等を協議し、安全性の見地から試験の継続の可否について審議の上、試験を継続してまいりました。当初は 500 名の患者さんに参加いただく予定でしたが、患者さんの安全性や研究体制を審議するために症例登録を中断することがあり、当初の症例登録期間で目標とする症例数を登録することができませんでした。しかし、解析除外例（肺がん疑いで手術がなされ術後に良性腫瘍と判明するなど）が想定より大幅に少ないことがわかり、症例登録期間を延長して症例登録を続けるよりは、研究期間内に登録された 335 例の観察結果をもとに効果を判定することが最善の方策ではないかと判断しました。実際の症例登録は 2017 年 7 月まで行われ、参加された患者さんの経過観察を行っていました。

JANP study の実施体制

2018 年 4 月 1 日に「臨床研究法」が施行され、本研究は、薬機法（医薬品・医薬部外品・化粧品・医療機器の品質・有効性および安全性を確保することを目的とした法律）における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究にあたることから、『特定臨床研究』と定義され法規制の対象となり、2018 年 11 月には厚生労働大臣認定大阪大学臨床研究審査委員会で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てきました。また、その際に、研究の代表者：寒川賢治（国立循環器病研究センター研究所元所長）、研究総括責任医師：奥村明之進（大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学元教授・現 国立病院機構大阪刀根山医療センター院長）の異動に伴い、研究代表医師を新谷康（大阪大学呼吸器外科学診療科長・現 呼吸器外科学教授）に変更しました。

JANP study に関連する論文不正について

JANP study の企画者の一人が筆頭著者として発表した論文に不正の疑いがもたれ、論文

執筆時に所属していた大阪大学および国立循環器病研究センターで調査を行った結果、5編の論文に不正（データのねつ造、改ざん）が見つかり、その調査結果について2020年8月18日に公表しました。5編の不正論文のうちの1編がJANP studyの計画書に参考論文として用いられており、そこでは、ハンブを投与した患者様の術後の炎症の値が実際に測定された値より低く改ざんされたデータが記載されていました。この不正により、肺がん手術の際にハンブを投与する上での安全性判断の基礎となるデータに疑問が生じることになりました。

さらに、同じ研究者が筆頭著者または責任著者として執筆した他の論文（合計5編）の不正に関する追加調査を、国立循環器病研究センターで行い、うち2編について不正行為があったと認定され、2021年1月30日に公表しました。その中の1編で、ハンブが肺がんの再発や転移を抑える効果を有することが示されており、JANP studyの妥当性に関わるものでした。本論文は、患者さんのデータを解析した臨床部分と動物や細胞の実験結果を解析した非臨床部分に分かれておりましたので、臨床部分については解析を行った大阪大学に対して調査の協力要請があり、大阪大学で調査を行いました。不正行為を認めませんでした。しかし、非臨床部分において、ハンブが腫瘍細胞の転移を抑制するメカニズムを論じた部分に論文に使われたデータと本来のデータの間で不一致がみられ、研究成果の根幹をなす部分に研究不正（ねつ造・改ざん）があったと認定されました。したがって、ハンブが肺がんの再発や転移を抑える効果を有するという本臨床研究の前提となる仮説に一定の疑義が生じることになります。つまり、科学的根拠の明らかでない仮説に基づいて臨床試験が立案され、患者さんがJANP studyに参加されたこととなります。

なお、この研究者はJANP studyの計画の立案にかかわっておりますが、それ以外にはJANP studyに関与しておらず、患者さんの診療、JANP studyのデータの管理も行っておりません。

JANP study 研究中止の判断について

JANP studyに関係する学術論文のねつ造・改ざんの報告を受け、科学的妥当性が失われたため、JANP studyの代表施設である大阪大学医学部附属病院では、大阪大学医学部附属病院における臨床研究等を審査する委員会（臨床研究総括委員会2021年1月28日開催）にて、JANP studyを中止するべきと判断しました。JANP studyの実施体制に意見を述べる認定臨床研究審査委員会（2021年1月29日開催）において、研究の継続実施の妥当性について審議され、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、当該研究の中止及び先進医療の取り下げ申請を決定しました。

JANP study 中止後の対応について

JANP studyに参加された患者さんが不利益を被っていないかをきちんと見続けて、不利益があった場合にはきちんと患者さんに説明し、適切な対応を行う必要があるという考え

から、患者さんの健康状態を注意深く観察できる研究を実施すべきであるとの意見が、認定臨床研究審査委員会より出されました。そのため、JANP study 研究代表者新谷康は、JANP study に参加された患者さんの健康観察を継続的に行うことを目的とした本観察研究「JANP study 中止後における肺がん周術期ハンプ投与の安全性に関する臨床研究」を立案し、JANP study 参加全施設の協力を得て、さらに大阪大学医学部附属病院による支援を受けてデータの信頼性を担保した上で研究を実施しました。研究代表者新谷康はねつ造・改ざんを認めた学术论文の共著者ですが、認定臨床研究審査委員会や本観察研究の実施に関する審議を行う倫理審査委員会において検討を重ね、新谷康を本観察研究の研究代表者とすることを承認しました。