

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

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す。JANP study は、肺がんの外科手術の際に、ハンプを併用することで、肺がんの再発や転移を抑える効果があるかを調べるために、2015 年 6 月に開始しました。JANP study への患者さんの組入れは、2015 年 9 月から 2017 年 7 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。本臨床研究では、JANP study に参加いただいた方皆様にご参加いただく予定です。

2. 研究目的・方法

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、ハンプによる肺がんの再発・転移を抑える効果を検証するために、手術の際にハンプを投与する「ハンプ投与+外科手術群」とハンプを投与しない「手術単独群」のどちらかの治療に 50% の割合で振り分けて、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。

しかし、JANP study を計画する際に参考や根拠とした肺がんに対するハンプの安全性や有効性を示した研究について論文不正を認めました。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で審議され、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、JANP study の中止を決定しました。

肺がん手術の際に、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観察し続けて、不利益があった場合には適切な対応を行う必要があります。患者さんの健康状態を正確に把握するためには、患者さんの診療情報を収集する新たな取り決めを行う必要があります。本臨床研究を実施することでデータの品質管理と保証を行う体制を作りました。臨床研究の枠組みの中で、被験薬 (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はハンプとの因果関係について評価いたします。したがって、本臨床研究の目的は、JANP study に参加された方の健康状態および術後の経過について、より一層注意深く調べることです。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す。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。

本臨床研究に参加していただけるかどうかは、患者さんに自由意志で決めていただきます。たとえ参加されなくても、今後の治療は主治医が通常の診療として患者さんの経過観察を行いますので、不利益になることはありません。また、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、治療上の不利益を被ることはありません。

3. 研究に用いる試料・情報の種類 情報

患者さんの病歴、検査所見、術後経過などのカルテ情報を使用します。

皆様は、この臨床研究への参加に関わらず、肺がんの術後として、あるいは再発肺がんの治療として、主治医が決めたスケジュールや治療方針にそって、健康状態を観察する検査等を受けていただいております。本臨床研究では、患者さんの健康状態を把握するために、以下にあてはまる事象について調査を行い、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）へ報告いたします。

- ・ 生存情報、肺がん再発の有無、再発がある場合には診断日等の診療情報
- ・ 下記の重篤な有害事象（SAE；serious adverse event）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SAEと定義しません。

JANP studyでは患者さんの観察を術後5年間行うことになっていましたので、本臨床研究は術後5年間の患者さんの健康状態について観察します。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、研究自体は研究許可日以降に2023年7月末まで実施いたします。

この研究の情報は、参加施設の病院や診療科のホームページでも公開します。研究成果は、医学雑誌や学会で発表することがあります。同意撤回の対応が完了した時点で、既に論文や学会などで発表されている場合、すでに使用しているデータの破棄ができない場合があります。また、患者さんの診療情報を安全性情報として、参加施設の病院長、倫理審査委員会、厚生労働省へ報告することがあります。どの場合でも、あなたの個人情報が公開されること

はありません。

4. 情報の二次利用

この研究に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えて、将来新たな研究でデータを利用させていただく場合は、改めて倫理審査委員会等で承認を得た上で、参加施設の病院や診療科のホームページ内でお知らせいたします。

5. 外部への試料・情報の提供

主治医が、本研究に必要な情報を、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抽出して、専用のシステム内でデータセンター（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）へ電子的に報告いたします。データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、各参加施設の管理担当者が保管・管理します。

6. お問い合わせ先

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。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先

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 参加施設にて実施されます。
 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にも承認されています。

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

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	樋田 泰浩（准教授）
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令和2年8月18日に公表いたしました。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、ハンプ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、肺癌手術の際にハンプ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ました。その中の1編で、ハンプが肺癌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、ハンプ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、ハンプが肺癌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となります。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、この研究者は本臨床研究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ったことに関して、JANP studyに参加頂いた皆様に深くお詫び申し上げます。

JANP study 研究中止の判断について

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では、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JANP studyを継続するべきではないとの判断で、JANP studyを中止するべきであると判断されました。一方で、本研究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つけて、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出されました。また、研究代表者新谷康はねつ造・改ざんを認めた学術論文の共著者ですが、認定臨床研究審査委員会や倫理審査委員会において審議を重ね、新谷康を本臨床研究「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」の研究代表者として実施することになりました。我々としては、参加していただいた患者さん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、責任をもって対応してまいります。