

先進医療技術審査部会  
構成員各位

令和5年1月19日  
大阪大学医学部附属病院  
病院長 竹原 徹郎

### 研究活動上の特定不正行為による特定臨床研究

「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP（ハンプ）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）」（先進医療告示番号旧 B17）中止後の被験者保護の

### ための観察研究結果についての報告

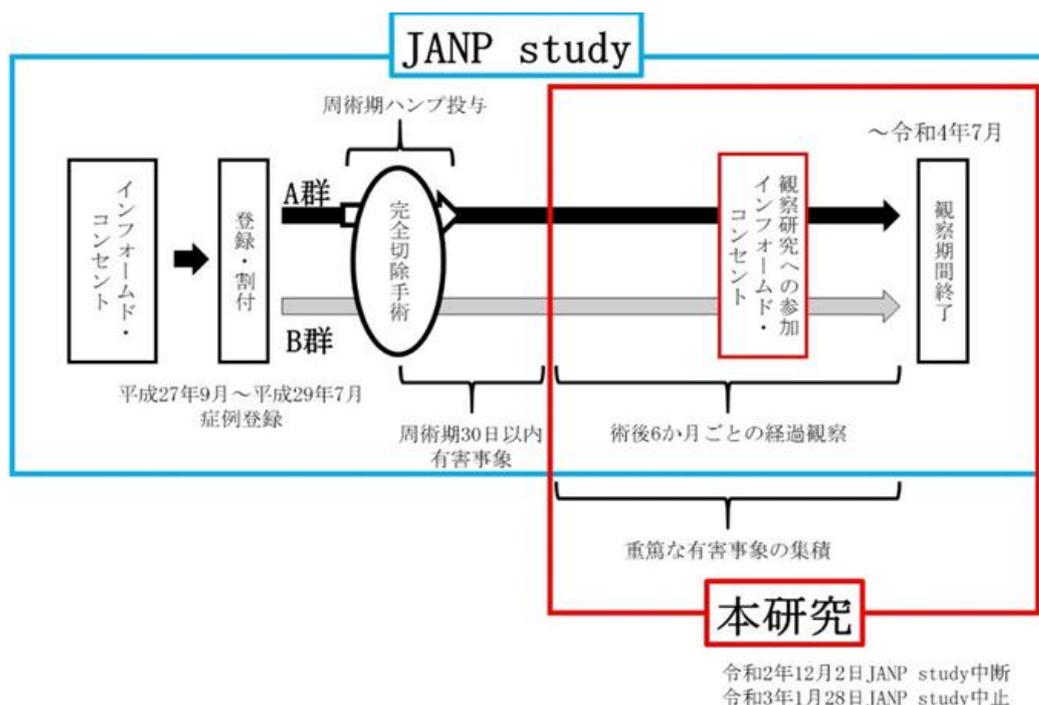
大阪大学医学附属病院（以下、当院という）を代表施設として先進医療として実施していた特定臨床研究「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP（ハンプ）投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験（Japan Human Atrial Natriuretic Peptide for Lung Cancer Surgery: JANP study）」について、中止後の被験者保護のための観察研究結果についての報告をいたします。

このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、改めて関係する皆様に多大なご迷惑をおかけしたことを深くお詫び申し上げます。引き続きご指導ご鞭撻を、何卒よろしくお願いいたします。

## 1. JANP study 中止後の被験者保護のための観察研究実施について

JANP study において、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り、特に術後に生じた有害事象と被験薬（ハンプ）投与との関連については再検証することを目的に、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」を実施した。

<別添資料 1 より抜粋（図 1）>



本観察研究は、JANP study 試験期間中の全登録数 335 例であり、同試験治療未実施 5 例を除く 330 例が安全性解析対象集団となった。本研究の実施に関しては、令和 3 年 9 月 30 日開催の大阪大学医学部附属病院（以下、当院という）臨床研究総括委員会にて、症例報告の品質管理に加えて、重篤な有害事象（以下、SAE という）に対してハンプとの因果関係を審議するために設けた観察期間独立安全性モニタリング委員会の体制整備について、当院として支援することを確認した。

本研究の進捗状況については、研究代表者より定期的に認定臨床研究審査委員会（以下、CRB という）に報告することが義務付けられ、令和 3 年 10 月 6 日開催 CRB にて、JANP study 総括報告書提出に合わせて、観察研究の実施体制および JANP study 参加全施設で本研究が開始されていること、令和 4 年 2 月 2 日開催 CRB にて、JANP study 総括報告書最終審議に合わせて、症例集積状況（令和 4 年 1 月末時点：全施設で 94 症例分の登録）に加えて、令和 3 年 11 月 16 日開催の第 1 回観察期間独立安全性モニタリング委員会（Web）審議結果（5 例の SAE に対する審議においてハンプと因果関係なし）が報告された。令和 4 年 5 月 18 日開催の CRB では、症例集積状況（令和 4 年 4 月末時点：全施設で 168 症例

分の登録)に加えて令和4年4月11日開催の第2回観察期間独立安全性モニタリング委員会(メール)審議結果(13例のSAEに対する審議においてハンプと因果関係なし)が報告された。さらに令和4年7月末に全症例の5年間の経過観察期間が終了し、令和4年8月3日開催のCRBでは、遅延なく症例登録を推進していくことを研究代表者より参加施設に依頼したことが報告された。

全参加施設の症例登録330例についてのデータセンターへの症例報告は、令和4年10月初旬に終了したが、その後参加全施設における症例報告情報のモニタリング、当院で登録された症例報告の監査、さらに観察期間中に認めた重篤な有害事象に関する観察研究独立安全性モニタリング委員会(第3回:令和4年11月1日メール審議、第4回:令和4年12月19日メール審議、第5回令和5年1月6日メール審議)が開催され、データ固定が令和5年1月11日となった。当初、本観察研究の結果は、令和4年内に最終報告書を当院病院長、当院臨床研究総括委員会、当院観察研究倫理審査委員会、認定臨床研究審査委員会、先進医療技術審査部会へ報告する予定であったが、研究代表者より令和4年11月2日開催のCRBにて本観察研究の定期報告を行い、スライドを用いて症例登録状況および参加施設訪問によるモニタリングのスケジュールが説明され、データ固定遅延による解析実施を令和4年末までに行うこと、本研究の最終報告書については令和5年1月18日開催予定のCRBにて最終報告書の審議を行い、委員の意見を反映した上で各部署へ報告を行うこと、に関して承認を得た。本観察研究の進捗状況は、研究代表者より医政局研究開発政策課へ報告し、令和4年11月24日開催の当院臨床研究総括委員会、令和4年12月23日の当院病院運営会議に付議され承認された。

本観察研究に対するモニタリングは当院臨床研究センターのモニタリンググループにより全参加施設において訪問形式で実施され、令和4年12月22日に最終報告がなされ、モニタリングによる指摘事項がすべて解決したことを確認した。また、当院未来医療開発部監査室によって、当院の研究が倫理指針、関連する法規則および研究計画書に従って行われたかについて監査を実施した。その結果、研究の対象者の権利、安全または福祉を脅かす、あるいは研究の質と信頼性に影響を及ぼすような違反、逸脱、不遵守は見受けられなかった(令和4年12月16日に最終報告)。

本観察研究の統計解析は、当院未来医療開発部データセンターが担当し、令和5年1月11日に統計解析報告書が提出され、令和5年1月12日に研究代表者より観察研究最終報告書案がCRB委員に提出された。委員の意見に従って修正が加えられ、再提出された観察研究最終報告書(別添資料1)は令和5年1月18日開催のCRBにて審議され承認された。

## 2. JANP study 中止後の被験者保護のための観察研究結果について

観察研究最終報告書によると、本観察研究への参加拒否を当院以外で参加された8例で認め、本研究における安全性解析対象集団は322名（ハンプ投与群161例、手術単独群161例）となった。JANP study 安全性解析対象集団330例全例を対象に本研究に基づいた経過観察を実施することが望ましく、代表施設より当該施設へ日常診療による慎重な経過観察を依頼した。また、文書による同意を、投与群112例、手術単独群104例より取得した。一方、ハンプ投与群49例、手術単独群57例にて、オプトアウトによる同意取得が行われた。オプトアウトで同意を取得した場合には、オプトアウト方式で研究参加が許容される症例であることをモニタリングにより確認した。

本観察研究期間において、報告された術後30日以降の重篤な有害事象は、ハンプ投与群161例中43例（26.7%）65件、手術単独群161例中47例（29.2%）69件であり、発生率に差を認めなかった。報告された術後30日以降の重篤な有害事象に対して、観察期間独立安全性モニタリング委員会 {第1回：2021年11月16日（Web審議）、第2回2022年4月25日（メール審議）、第3回：2022年11月8日（メール審議）、第4回：2022年12月26日（メール審議）、第5回：2023年1月6日（メール審議）} にて審議が行われ、90例（うちハンプ投与群は43例）について、被験薬ハンプと術後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た。

<別添資料1より抜粋（表2）>

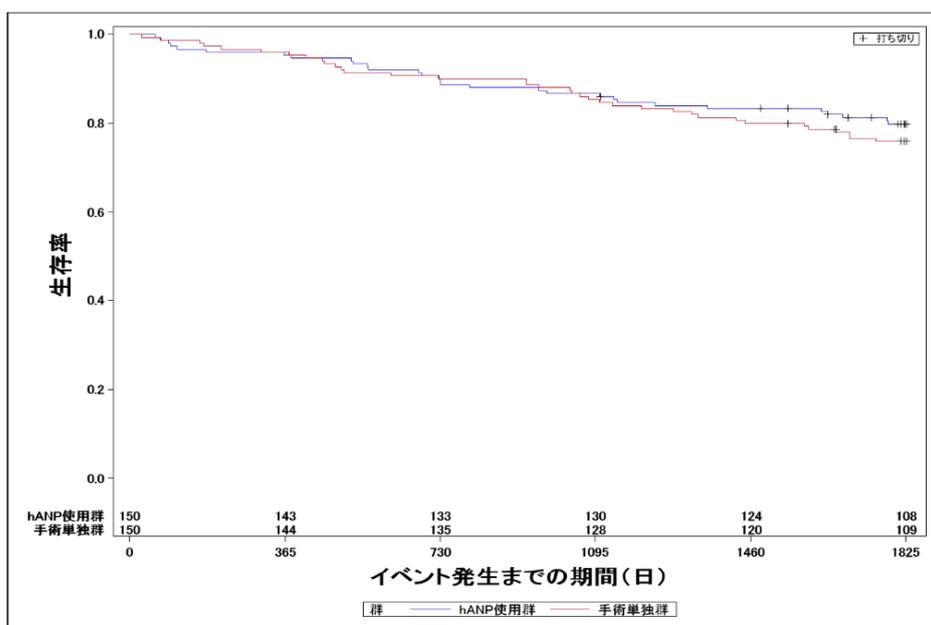
解析対象集団：安全性解析対象集団			
		ハンプ投与群	手術単独群
N		161	161
術後30日以降の重篤な有害事象	あり	43 (26.7%)	47 (29.2%)
	なし	118 (73.3%)	114 (70.8%)
発生割合の95%CI <sup>a</sup>		20.1%, 34.2%	22.3%, 36.9%
a) Clopper-Pearson 信頼区間			

さらに、JANP study 早期中止によって解析できなかった術後5年無再発生存期間、肺癌特異的術後5年無再発期間、全生存期間が報告された。非小細胞癌以外の症例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）が本観察研究の有効性の解析対象となった。いずれのアウトカムにおいても、ハンプ投与群と手術単独群で差を認めず、本観察研究による長期観察によっても両群間でハンプの再発予防効果を証明できなかったことから、術後再発予防効果の観点から肺癌周術期にハンプを投与する有用性はないと結論づけた。

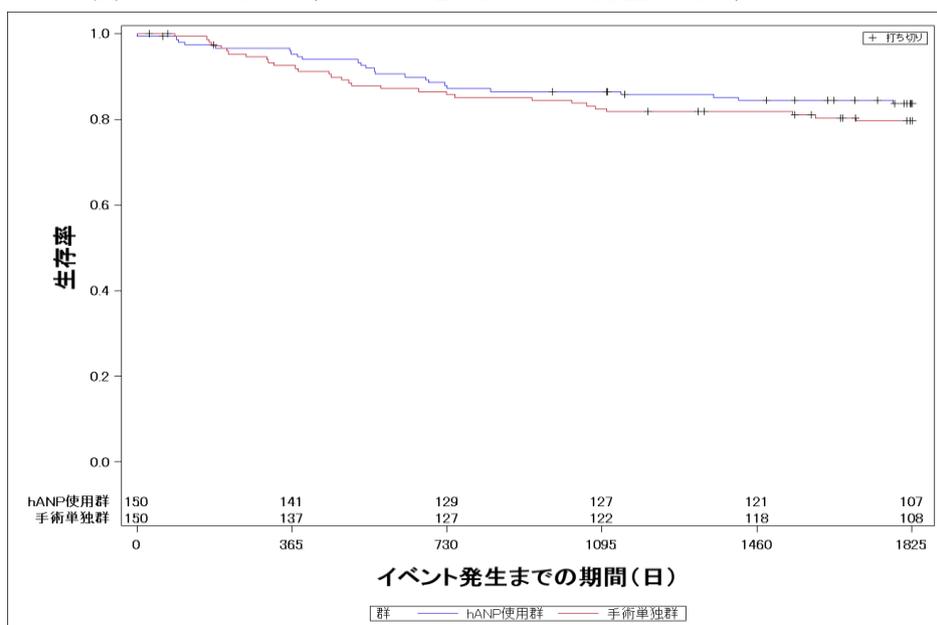
JANP study の根拠論文、参考論文の特定不正行為が認定されたことから、肺癌周術期にハンプを投与することの妥当性が、安全性、有効性の双方の観点から失われ、ハンプ投与に

よる術後 30 日以内に発症した術後合併症は被験者が JANP study へ参加しなければ発症しなかった可能性は否定できず、JANP study に参加いただいた被験者に対して改めて深くお詫び申し上げるとともに、改めて本観察研究の結果を誠実に被験者に説明することを研究代表者へ通知した。

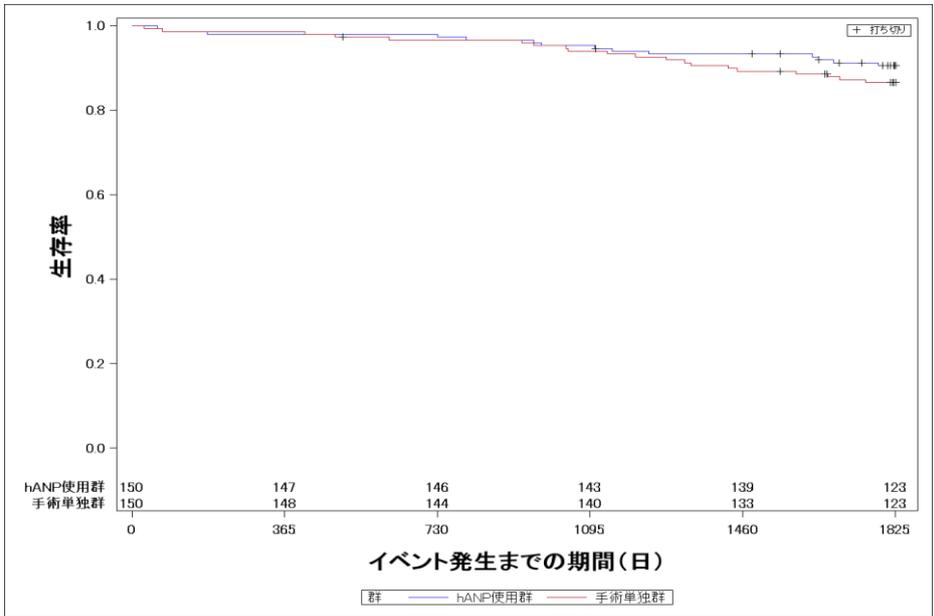
<別添資料 1 より抜粋（図 4：5 年無再発生存期間）>



<別添資料 1 より抜粋（図 5：肺癌特異的無再発生存期間）>



<別添資料1より抜粋（図6：全生存期間）>



以上