

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】

告示番号:29

名称: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】

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:2015年6月1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】500例

【現在の登録状況】2018年5月31日現在、335例

【主な変更内容】

(1)目標症例数の変更

500例(投与群 250例、プラセボ群 250例)→335例(投与群 165例、プラセボ群 165例)

※330例(投与群 165例、プラセボ群 165例)で足りるが、既登録されている335例を目標症例数とする。

(2)プロトコール治療 脳梗塞リスクのある場合への追記

以下の文章の追記「左上葉病変切除術では脳梗塞の発生が多いことが報告されている。発

生部位が左肺上葉の患者においては特に術後早期の脳梗塞発生に留意し、発生が疑われた場合には、頭部 CT または MRI で精査を行い、発症 8 時間以内の血管内治療（血栓回収）の実施を含めて適切に対処する。」

(3) その他、臨床研究法移行に伴う改訂

【変更申請する理由】

(1) 目標症例数の変更について

(経緯)

・本試験については、先進医療変更届の申請および先進医療実施に係る責任体制整備の不備に関して、2018 年 1 月 18 日の第 67 先進医療技術審査部会にて、不備への対策および大阪大学医学部附属病院としての先進医療への進捗管理への対策についてご審議を賜り、本試験継続のご承認を頂きました。早期の再開を目指し幣院未来医療開発部と連携を図り、研究責任医師および研究関係者と共に体制整備に努め、2018 年 2 月 15 日付で「先進医療支援室」を設置して(2018 年 1 月 1 日付で適用)先進医療全体の一元管理を図り、対応しているところでした。しかし、研究再開に向けて協議を重ねるうちに、今後の症例数集積及び当初の予定症例数への到達が極めて難しい状況と判断せざるを得ないと判断し、目標症例数を変更したいと考えております。

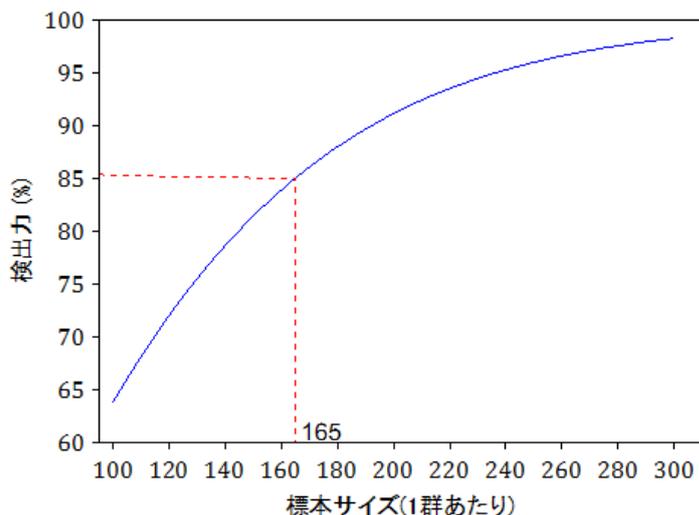
(理由)

・本試験が倫理委員会の判断で中断している間に、JCOG による「臨床病期 I/II 期非小細胞肺癌におけるリンパ節郭清の縮小化の治療的意義を検証するランダム化比較試験」が開始になり、この試験は本研究とほぼ同様の症例登録基準を持つ大規模試験であるために、仮に本試験が再開できたとしても、症例の登録はこれまでよりもかなりの困難に直面すると考えられます。

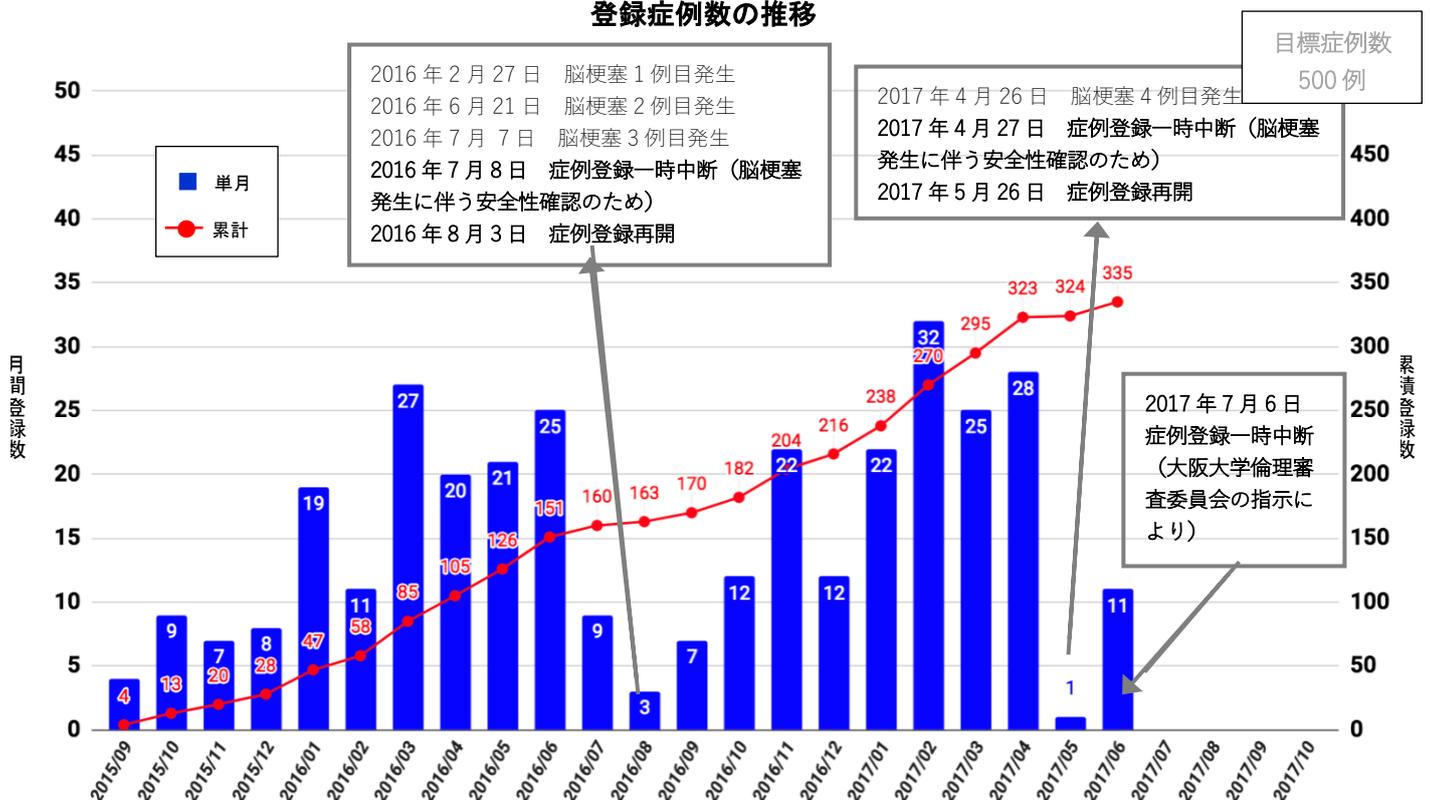
・さらに、本試験のハンプ投与群で 4 例の脳梗塞が発症したことがあり、独立安全性モニタリング委員会では左上葉切除など術式が大きな原因と考察されているものの、本研究に参加予定の患者さんにこの事実の説明を行うことで更に本研究へのエントリーに同意されない場合が増加することが想定され、今後の症例登録をさらに困難にするものと考えられます。よって、今後本研究の登録を再開しても、それらの困難を克服してあと 165 例の症例を一定の期間中に追加登録するのは現実的には困難との判断に至りました。

・一方、本試験では、国立循環器病研究センター研究開発基盤センターデータサイエンス部がデータマネージメントを担当しており、データサイエンス部の見解によると、被験者の安全性を確保し、臨床試験の信頼性を向上させることを目的として、あらかじめ手定めた中央モニタリング計画書に基づき、30 例目の症例がプロトコル治療開始後 30 日を経過した以降、1 ヶ月に 1 度の割合で中央モニタリングを実施しています。本試験では、上述のように解析除外

例が生じることを 20 % 強考慮し目標組み入れ症例数 500 例としたが、2017 年 5 月 25 日(データカットオフ日:2017 年 5 月 22 日)に報告された中央モニタリングにおいて、登録後の病理診断により良性腫瘍であることが判明した症例は 323 例中 12 例(3.7%)であり、術後の定期的観察ができない等の不適格による例は 0 例(0%)であり、解析除外例が当初の想定よりも大幅に低いことが明らかになりました。RFS イベント数を精確に把握できてないものの、試験計画時の想定のままとして(無治療群の 2 年生存率 70%、ハザード比 0.5)、症例数と検出力の関係は以下の図のとおりであるため、脱落率が計画時に想定していたもの(20%から 30%)よりも相当に低いこと(5%未満)も考え合わせると、症例数合計 330 例以上あれば、脱落症例を考慮しても、検出率は低くとも 80%以上を確保できると考えられます。現状の想定のままです試験を継続した場合、解析に必要な最小症例数を大幅に超え、必要以上に被験者を組み入れてしまう可能性が高いことから、倫理的な観点を踏まえ、組み入れ目標例数を 500 例から本医師主導臨床研究実施計画書の第 3.0 版への改訂時点の既登録例数 335 例に変更致しました。



登録症例数の推移



(2) プロトコール治療 脳梗塞リスクのある場合への追記

日本呼吸器外科学会医療安全委員会報告(永安、2016)によると、2004-2013年の基幹施設88施設で肺葉切除を施行した1488例を対象としたcase-control studyでは、肺葉切除別の術後脳梗塞リスクは、左上葉切除で有意に高く、次いで左下葉となっております。また、2005-2011年の肺葉切除後2年以内に造影CTを施行した193例中7例(3.6%)に肺静脈断端に血栓を認め、これらは全て左上切後であり、左上切後に限ると13.5%に血栓を認めた(Ohtaka K et al. Ann Thorac Surg. 2013;95:1924-8)との報告がありました。これらより肺癌に対する左上葉切除は、肺癌術後脳梗塞のリスク因子と考えられ、本研究では左上葉切除を施行される症例では特に術後早期の脳梗塞発生に留意し、治療体制を構築しておくことが必要と考えられたため、前述の記載を追記いたしました。

【試験実施計画の変更承認状況】

平成30年11月9日 大阪大学医学部附属病院 特定臨床研究倫理審査委員会承認済。