

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】

慶應義塾大学病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B51

水素ガス吸入療法

【適応症】

心停止後症候群（院外における心停止後に院外又は救急外来において自己心拍が再開し、かつ、心原性心停止が推定されるものに限る。）

【試験の概要】

成人院外心停止後患者のうち、自己心拍再開後も昏睡が持続する患者を対象とし、集中治療室で18時間2%水素添加酸素を人工呼吸器下に吸入する。ガイドラインに準拠して、心停止後症候群患者に対して行うべき集中治療は平行して行う。主要評価項目は90日後神経転帰良好の割合とし、副次的評価項目は90日生存率、生存期間、modified Rankin Scale (mRS)、GCS、およびMini-Mental State Exam (MMSE)とする。

【医薬品・医療機器情報】

- ・ 品目名：水素ガス
規格：水素4%、窒素96%
製造販売業者名：大陽日酸株式会社
医薬品医療機器法上の該当：未承認

- ・ 医療機器名：ガス流量解析装置 VT MOBILE
製造販売業者名：大正医科器械株式会社
医薬品医療機器法上の該当：未承認

- ・ 医療機器名：流量調整器 YR-90
製造販売業者名：ヤマト産業株式会社
医薬品医療機器法上の該当：未承認

- ・医療機器名：サーボベンチレータ Servo S
製造販売業者名：フクダ電子(株)
承認番号：21600BZY00431000
医薬品医療機器法上の該当：適応外

- ・医療機器名：酸素ガス分析装置マイサイン 02
製造販売業者名：(株)アイビジョン
承認番号：13B1X00143000305
医薬品医療機器法上の該当：適応外

【実施期間】

先進医療告示後（2016年12月1日）～39ヶ月（2020年2月29日）
（症例登録期間：先進医療告示後（2016年12月1日）～36ヶ月（2022年12月1日））

【予定症例数】 360例

【現在の登録状況】 現在の症例登録数は47例である。

【主な変更内容】

① 研究期間・登録期間の変更

（変更前）

総研究期間：2016年12月1日～2020年2月29日

症例登録期間：2016年12月1日～2019年12月1日

（変更後）

総研究期間：2016年12月1日～2024年2月29日

症例登録期間：2016年12月1日～2022年12月1日

② 中間解析における有効性の検討追加

③ 実施体制の変更

【変更申請する理由】

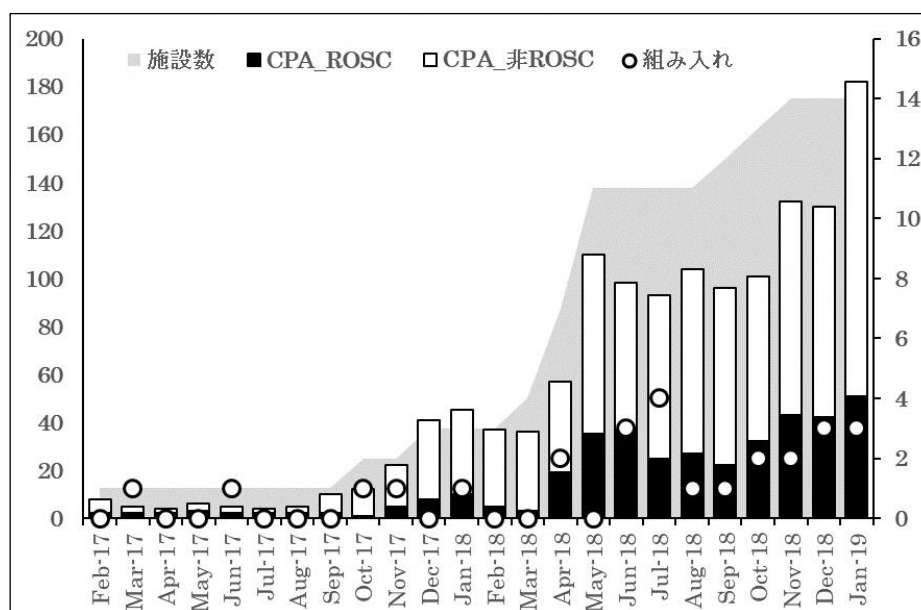
① 研究期間・登録期間の変更の変更について

当初の研究計画では、症例登録期間を2016年12月1日から2019年12月1日とし、計360名の登録を目指していた。研究対象者は10名/月の登録を見込み、すべての施設において研究が開始されれば2-3年で集積可能と推測していた。

しかし、現状は、研究を開始している施設の来院時心肺機能停止患者の合計数は150-180名/月で、このうち約2%が登録されている(3-4名/月)状況である。各種の既往観察研究では、本研究対象患者は来院時心肺機能停止患者の約3%と見込まれる(20-80歳が来院時心肺機能停止患者の67%、このうち心原性心停止約40%、このうち自己心拍再開約25%、このうち蘇生後症候群による意識障害遷延約50%で、ほぼ3%になる)。したがって、現状で登録総数は想定に遠く及びはしないものの、登録状況は当初の想定範囲である。

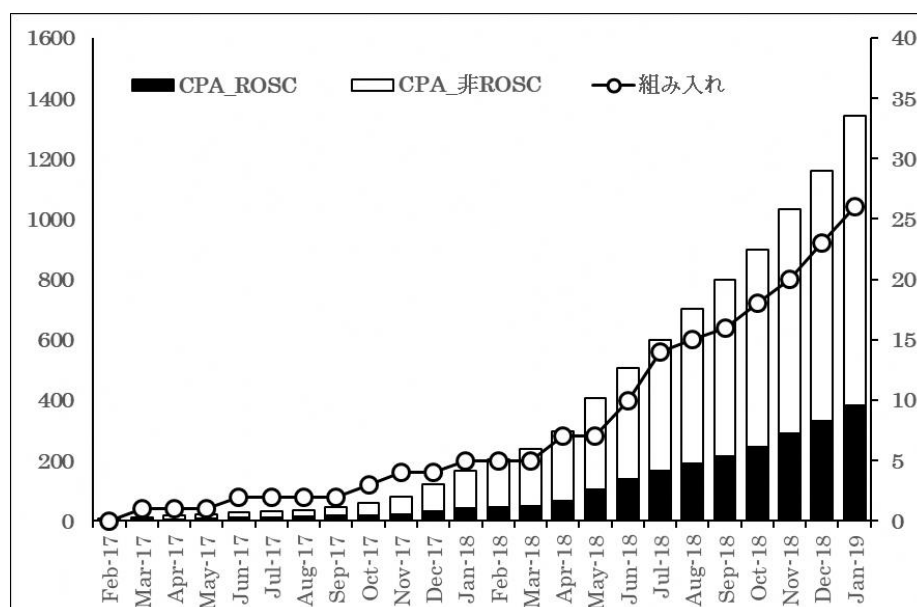
登録総数が想定に達していない理由は、当初、研究対象施設全体で来院時心肺機能停止患者数を約300名/月と見込んでいたものの、現状で約200名/月であることと、施設側の要因で研究対象に組み入れるできないことにある。具体的には、手続きの遅延に伴って各実施施設の研究開始が遅れたこと、本研究のような救急集中治療を行う研究対象者にはマンパワーが必須であり、人事異動や働き方改革に伴う医師の就業時間の制限などに伴い、研究実施が困難になった施設があること、研究対象者となる候補患者が来院しても代諾者の来院までに時間を要し組み入れできないこと、マンパワーのために研究対象に組み入れることができない場合があること(1-2名/月、例：同時に重症患者を診療している場合や夜間の登録が困難など、救急医療における切実な現況)である。

そこで、研究班として、新たに参加施設を増やし、研究対象施設全体で来院時心肺機能停止患者数を約300名/月となるように努めること、施設側の要因で研究対象に組み入れることができない症例を減らすために効率的な研究参加を各施設に呼びかけることを行っている。これによって、7-10名/月の登録となるように努力し、登録期間3年の延長で当初予定360名の登録を完遂させたい。



月別の施設数と組み入れ状況

CPA：来院時心肺機能停止、 ROSC：自己心拍再開



組み入れ状況の累積グラフ

② 中間解析における有効性の検討追加

上記①の申請のごとく、研究登録期間延長（申請）によって、研究が長期にわたることになる。そこで中間解析において、独立データモニタリング委員会による安全性の評価に加え、有効性の評価を追加することにした。有効性評価を行うことにより、n数の再検討を含めた研究の中止・継続の勧告を受けることが可能となり、研究の倫理的な質を考慮することができると考えた。

有効性評価で帰無仮説の棄却を行なえば、最終解析の帰無仮説の棄却を厳しくする必要が生じるが、ベイズ理論の応用によって仮説検定をせずに効果量の測定を行うことで最終解析方法の変更は不要になると考える。

なお、独立モニタリング委員会の審議事項に有効性評価を追加するため、安全性情報関連業務手順書から独立データモニタリング委員会の業務を分け、「独立データモニタリング委員会に関する手順書」を新たに作成した。

【試験実施計画の変更承認状況】

慶應義塾臨床研究審査委員会にて2019年9月20日付で承認済みである。

以上