

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧17）

評価委員 主担当： 藤原  
副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法
申請医療 機関	大阪大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>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。本試験では、非小細胞肺癌患者を対象にカルペリチド（ハンプ）を手術2時間以上前から72時間を目標に持続静脈内投与を行うランダム化比較試験を行い、肺癌手術の術後再発抑制としてのハンプの有効性と安全性を検証する。</p> <p>○主要評価項目：術後2年無再発生存期間</p> <p>○副次評価項目：1）術後合併症発生率（有害事象）、2）肺癌特異的術後2年無再発期間、3）術後5年無再発生存期間、4）全生存期間、5）治療完遂割合</p> <p>○目標症例数：500例（登録症例数：335例）</p> <p>○試験期間：2015年6月～2021年2月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○安全性の評価結果：</p> <p>試験治療未実施5例を除く330例が安全性解析対象集団であった。ハンプ投与群（A群）165例と手術単独群（B群）165例で、術後合併症発生（率）はA群87例（52.7%）、B群28例（17%）に認められた。心血管合併症 {A群11例（6.7%）、B群6例（3.6%）}、呼吸器合併症の発生率 {A群9例（5.5%）、B群8例（4.8%）} に大きな差を認めず、その他の合併症 {A群80例（48.5%）、B群17例（10.3%）} はA群で統計学的有意に多かった。A群で生じたその他の合併症80例のうちハンプによる合併症は、69例が血圧低下、5例がその他であり、ハンプによる血圧低下がA群における有害事象発生率に影響した。術後30日以内の重篤な有害事象として23例が報告され、独立安</p>

全性モニタリング委員会においてハンプ投与群（A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）であった。

○有効性の評価結果：

主要評価項目は術後2年無再発期間であり、最大の解析対象集団は、307例であり、ハンプ投与群（A群）153例、手術単独群（B群）154例であった。術後2年の観察期間で、ハンプ投与群（A群）では死亡例を2例に認め死亡率1.3%、再発は23例に認め再発率15%であった。一方、手術単独群（B群）では、それぞれ2例（1.3%）、25例（16.2%）であった。手術単独群に対するハンプ投与群の無再発生存期間のハザード比は0.94（95%信頼区間0.55~1.62、 $p=0.41$ （log-rank検定））であり、主要評価項目である2年無再発生存期間には二群間に有意差を認めなかった。

○結論：

ハンプ投与群（A群）と手術単独群（B群）間で、心血管合併症、呼吸器合併症の発生率に差を認めなかったが、A群においてハンプによる血圧低下が多く発生した。術後30日以内の重篤な有害事象として23例が報告され、被験薬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）であった。また、肺癌周術期にはハンプの既知の副作用である血圧低下に注意する必要があるとあり、投与量の減量（61.1%（91/149例））・投与中止（29.5%（44/149例））が必要となることが明らかとなった。ハンプ投与群（A群）と手術単独群（B群）間で、術後2年無再発生存期間に差はなく、術後2年の観察期間ではハンプ投与による肺癌術後再発抑制効果は認めず、肺癌周術期にハンプを投与することの有用性は見いだせなかった。

JANP studyの参考論文、根拠論文の特定不正行為を認め、研究実施の科学的妥当性が失われたことから、検証的試験実施の可能性はないと判断した。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とあり、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あり、新たな観察研究「JANP study中止後における肺癌周術期ハンプ投与の安全性に関する臨床研究」にてJANP study参加者の健康観察を継続的に行うこととしている。

臨床研究 登録ID	JRCTs051180052
--------------	----------------

主担当： 藤原構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>コントロール可能とはいえ、ハンプを投与しない群（手術単独群）と比較してハンプ使用群では多数の血圧低下が認められ、主要評価項目である術後 2 年無再発生存期間について両群で統計学的な有意差を認めなかったことから、手術単独群と比べてハンプ使用群の有効性は手術単独群に劣ると判断した。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>コントロール可能であったとはいえ、手術単独群では発生していない血圧低下がハンプ使用群では 45%の症例で発生（その他、91 例 61%でハンプ投与減量、44 例（うち 35 例が低血圧のため）29.5%でハンプ投与中止）していること、左側肺癌に対する手術では発症しやすいと日本呼吸器外科学会の調査でも指摘されている（総括報告書 p95）ものの、ハンプ使用群でのみ 4 例の脳梗塞症例（うち 1 例は独立安全性モニタリング委員会において因果関係なしと判断されている）が発症しており、問題ありと判断した。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><b>B.</b> 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>総括報告書 p101 でも考察されているが、従来型の肺がんの手術ではドライサイドの輸液管理が一般的であるなか、血圧低下を来す本試験治療を安全に実現するには、呼吸器外科医のみならず麻酔科医を中心とした周術期ケアチームの練度が重要であると思う。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>本臨床試験を開始するにあたって、研究背景となった参考文献（Eur J Cardiothorac Surg 2021年6月14日 <a href="https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab215">https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab215</a> において論文取り下げ）の一部、ならびに根拠論文（Proc Natl Acad Sci U S A 2021年11月2日 <a href="https://doi.org/10.1073/pnas.2117617118">https://doi.org/10.1073/pnas.2117617118</a> において論文取り下げ）の基礎研究部分に、研究活動上の特定不正行為を認めたことは大変残念である。しかし、先進医療Bとして行われた本臨床試験については、適切に管理・運営・解析されたと判断する。</p>
------------------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>今回の臨床試験成績では薬事承認申請の効率化に資することはないと考える。</p>
---	--

副担当： 柴田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 因果関係が否定できない有害事象（脳梗塞、低血圧性ショック）が発生していること、約 3 割の患者で hANP の投与を中止せざるを得なかったこと等を踏まえると、有効性が証明されていない以上、従来の医療技術（手術単独）に上乘せする意義は無いと判断せざるを得ない。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 脳梗塞は手術単独でも発生しうる事象ではあるが hANP 投与により頻度が増える可能性があり、また、低血圧性ショックが生じた一名以外では血圧低下は非重篤とされているものの全体の約 4 割に発生し、全体の約 3 割で hANP 投与中止に至っていることから、得られる効果に見合わず、許容できないと判断した。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
--------	--

コメント欄：

本試験で得られた結果を踏まえると本技術は実施できる状況ではなく、また、総括報告書においても将来的に検証的試験を行うことは困難との考察がなされていることから、その他とした。

探索的研究によって効果が期待されたとしても検証に至らないことは少なからずあり、場合によっては条件を変更して新たな臨床試験を立ち上げることも選択肢になり得るが、本研究に関連する不適切事案の有無にかかわらず、現在提示されている解析結果からは更なる検討を進める余地があるとの判断はできない。