

先進医療審査の事前照会事項に対する回答

先進医療技術名：水素ガス吸入療法

2023年6月22日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部救急医学 本間康一郎

慶應義塾大学水素ガス治療開発センター 鈴木 昌

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 総括報告書

主要評価項目であるCPCで評価した有効(CPC 1 or 2)率及び副次評価項目の生存時間には、いずれも心停止から自己心拍再開までの時間の影響が示唆されています(総括報告書 p. 25 及び p.28)。そのため、第90病日のmRS及び第90病日のmRS 0の割合についても心停止から自己心拍再開までの時間が影響している可能性が考えられますので、部分集団解析や共変量とした解析結果を踏まえた考察を説明してください。

【回答】

ご指摘の心停止から自己心拍再開までの時間は表15に示す通り、有効群(すなわち神経学的転帰良好と定義した90日後CPC 1, 2のグループ)が無効群よりも有意に短くなっています(Mann-Whitney's U-test:  $P < 0.01$ )。mRS 0についても表13-17と同様の解析を行った場合、同様に年齢は有意に若く、心停止から自己心拍再開までの時間も有意に短くなっています(Mann-Whitney's U-test:  $P < 0.01$ ,  $P = 0.02$ )。これは心停止の時間が短いほど虚血侵襲が軽度であることを反映すると考えられます。その調整は死亡についてはCox比例ハザードモデルで行い、表7に提示しておりました。

ご指摘のとおり、CPC、ならびにmRSについても調整を行うため、Logistic回帰分析を追加しますと以下のとおりとなり、有効性の評価(CPC 1, 2)とmRS=0の場合ともに心停止から自己心拍までの時間が影響していることが示されます。なお、この解析においても、水素添加酸素の吸入はmRSにおいて有意であることがわかりました。

変量名	有効性の評価(CPC1,2)			mRS 0		
	Odds比	95%信頼区間	P値	Odds比	95%信頼区間	P値
水素吸入	2.14	0.67 – 6.87	0.20	<b>4.37</b>	<b>1.22 – 15.66</b>	<b>0.02</b>
性別	2.74	0.54 – 13.91	0.22	1.48	0.30 – 7.35	0.63
年齢	<b>0.94</b>	<b>0.89 – 0.99</b>	<b>0.02</b>	<b>0.93</b>	<b>0.88 – 0.98</b>	<b>&lt;0.01</b>
心停止から自己心拍再開まで	<b>0.93</b>	<b>0.89 – 0.98</b>	<b>0.01</b>	<b>0.95</b>	<b>0.90 – 1.00</b>	<b>0.049</b>
自己心拍再開から研究用ガス吸入開始まで	0.99	0.98 – 1.01	0.26	1.00	0.99 – 1.01	0.67
初期調律がVf/VT	1.21	0.33 – 4.40	0.78	0.77	0.19 – 3.06	0.71

また、CPCとmRSを離散変数として、順序回帰分析を行った場合にも同様であり、水素添加酸素吸入によってmRSでは神経学的機能の回復に資するものと考えられました。

以上をもとに、以下の文章を報告書に追記いたします。

○ P28 11.4.2.1 共変量による調整 に以下を追記

「なお、生存期間については、表7に示したとおり、心停止から自己心拍再開までの時間の影響が観察されている。有効性に対してこれらの変量を投入したロジスティック回帰分析を実施した場合、年齢（オッズ比0.94、95%信頼区間：0.89 – 0.99、P=0.02）、心停止から自己心拍再開までの時間（0.93、0.89 – 0.98、P=0.01）は有意であり、水素吸入は有意ではなかった（2.14、0.67 – 6.87、P=0.20）。一方、mRS 0に対しては、水素吸入（4.37、1.22 – 15.66、P=0.02）は有意であり、年齢（0.93、0.88 – 0.98、P<0.01）と心停止から自己心拍再開までの時間（0.95、0.90 – 1.00、P=0.049）も有意であった。」

○ 13. 考察と全般的結論： の項目のうち P35 に以下のパラグラフを追記。

「主要評価項目である CPC で評価した有効率及び副次評価項目の生存期間と mRS で評価した神経学的予後には、いずれも、年齢と心停止から自己心拍再開までの時間の影響が観察された。心停止後症候群では年齢は一般に予後不良因子であること、また、心停止から自己心拍再開までの時間は循環停止による脳をはじめとした臓器の傷害の程度を示唆することから、これらの影響を小規模の観察数で再現していることは本技術が精緻に行われていたことを裏付けるものと考えられる。そして、これらを含めた多変量解析では、mRS 0 に対しては水素吸入の有効性が示されていた（オッズ比 4.37 95%信頼区間：1.22 – 15.66、P=0.02）。」

2. 総括報告書

総括報告書 12.2.3 有害事象の分布における表 19 について、水素群と非水素群の合計だけではなく、各群での発現例数、発現件数を提示し、水素群に特有の有害事象が認められていないことを説明してください。

【回答】

表 19 に水素群と対照群、件数と発生人数とを追記しました。

これに付随して、P31、12.2.2 有害事象の表示 に以下を追記しました。

「発生件数は投与開始 24 時間後、48 時間後、72 時間後、第 14 病日、30 病日、90 病日に観察された件数の合計を示しており、時系列で継続している場合の重複があるため、人数を追記した。発生人数について水素群と対照群とで有意差が観察された事象はなかった（合計人数 5 人以上の場合に検定、脳神経系：P=0.80、呼吸器系：P=0.27、肺炎：P=0.21、循環器系：P=0.15、合計：P=0.62、いずれもカイ二乗検定）。」

3. 特定臨床研究総括報告書

特定臨床研究総括報告書(ver1.2)に付記されている統計解析計画書(第3版)では、早期終了に伴う統計解析計画の修正がなされ、追加解析が計画されていますが、この追加解析の結果及び追加試験の実施の可否について説明してください。

#### 【回答】

ご指摘のとおり、早期終了に伴い、統計解析計画の修正を行い、追加解析として、Futility study と追加試験を行う場合の必要サンプルサイズの推定を加えました。結果は以下のとおりです。なお、本技術が主要評価項目では有意とならなかったものの、副次的評価項目を含めて総括すれば、当初の想定以上に水素吸入療法が心停止後症候群の神経学的予後を改善すると考えられたため、Futility study とサンプルサイズの推定を本報告に包含する必要はないと判断いたしました。

まず、Futility study はベイズ統計を用いて水素群が有効となる確率が対照群より0.1以上高い事後確率を計算しています。水素群の有効率が対照群より0.1以上高い事後確率は0.71とないました。これは、0.05よりはるかに高く、本技術は futile ではないと判定されました。また、水素群の有効率が対象群より高い事後確率は0.92であり、0.95より低いため、水素群が対象群より有効率が高いとは判定されませんでした。このように、ベイズ統計による解析結果は、従来の統計学的解析結果と矛盾するものではありませんでした。

次に、ベイズ統計に基づいて有意な結果を得るための必要症例数を推定しました。その結果、水素群と対照群のそれぞれに72例、合計144例で70%、水素群と非水素群それぞれに109例、合計218例で80%の確率で統計的に有意の結果を得ると推定されました。なお、当初の計画における必要症例数の算出では、両群それぞれ150症例(脱落等を考慮し180症例とした)で有意となることを想定していたことを申し添えます。

追加試験の実施については、その実施によって早期に臨床応用可能となるならば実施したいと考えておりました。しかし、水素添加酸素吸入を行うに際して、ガスボンベと人工呼吸器配管とを接続する現在の方法は、十分に効果を期待できる簡便で汎用性の高い技術である反面、1症例につき47L型(高さ151cm、幅23.2cm)のガスボンベ2本の保管や管理、人工呼吸器との接続等を含めた、ヒューマンエラーを招来しやすい状態でもあります。これを考慮すれば簡便に吸入を実施できる機器開発を同時に行い、その治験で水素吸入療法の有効性の確立をはかることが最も現実的であり、より早期に本技術が安全に臨床実装できると考えています。

#### 4. 全般

本試験計画時における薬事承認申請までのロードマップ( )では、本試験後に学会からの要望あるいは企業治験を予定していましたが、現在の進捗について説明してください。

#### 【回答】

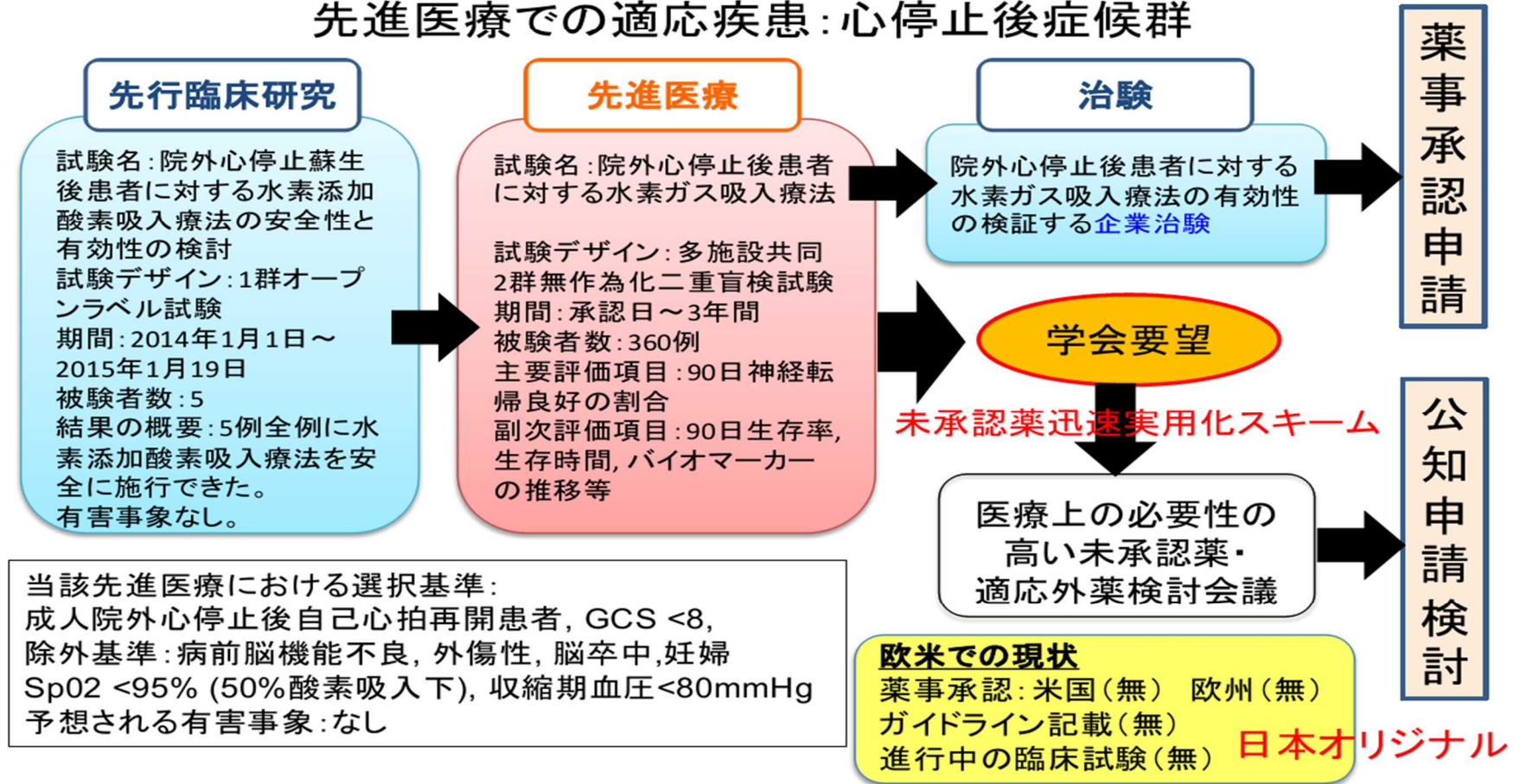
前節の回答のとおり、本技術を活用できる機器開発を行うことを目指した活動、すなわち本技術に活用できる医療機器の開発を進める企業との連携を模索中です。今回の先進医療における総括報告で本技術の意義が確立できれば医療機器開発とそれをういた医師主導治験に向けた準備を進めたいと考えています。

本技術の結果は海外国際学会での発表と英文誌での公表を行っているところですが、本邦国内での発表は行っていませんので、国内でも関連学会での発表を順次行い、また、前記のとおり治験の進行にあわせ、関連学術団体等に対して臨床実装のための要望書作成を依頼したいと考えています。

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：水素ガス

先進医療での適応疾患：心停止後症候群



以上