先進医療Ｂ　総括報告書に関する評価表（告示旧 39）

評価委員　　主担当：　木村
　　副担当：　飛田

先進医療の名称	セボフルラン吸入療法
申請医療機関	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	プロポフォールによる鎮静下に人工呼吸管理中のARDS患者で、過度の吸気努力により高一回換気量を呈する症例に対し、セボフルランによる鎮静に変更することで、一回換気量を低下させ得るかを検討する。ICU にて人工呼吸管理中の成人 ARDS 患者で、プロポフォールでの鎮静下に高一回換気量を呈する症例を対象とし、プロポフォールによる鎮静下に人工呼吸管理中の ARDS 患者の自発呼吸の１時間あたりの 1 回換気量の平均値が 10ml/kg(予測体重)以上を呈する場合に、プロポフォールを中止直後にセボフルランを開始する。 〇主要評価項目： [安全性評価基準]：該当なし [有効性評価基準]：一回換気量のセボフルラン投与6時間後とベースラインの変化の平均値。臨床的に有意な一回換気量の変化を2ml/kgとする。 〇副次評価項目： [安全性評価基準]：鎮静の程度、鎮痛の程度、せん妄の程度、血圧・脈拍、悪性高熱の発生の有無、薬剤投与量、セボフルラン投与時の呼気二酸化炭素分圧、新たな疾病等の発生、不具合の発生頻度及び割合、デクスメデトミジン，ハロペリドール，非定型抗精神病薬および鎮静作用を有する薬剤投与の投与量 [有効性評価基準]：呼吸メカニクスの経時的変化、抗炎症作用を表す値の変化 〇目標症例数： 25 例(登録症例数：1 例) 〇試験期間： 2022年５月～2026年７月

医療技術の試験結果	○有効性の評価結果 本研究では、主要評価項目としてセボフルラン投与 6 時間後の一回換気量（mL/kg）のベースラインからの変化量を設定していた。 登録症例は 1 例であり、スクリーニング時には一回換気量 12.2 mL/kg と適格基準を満たして登録された。セボフルラン投与開始直前（ベースライン）では、8.18 mL/kg、セボフルラン投与 6 時間後には 8.22 mL/kg であった。したがって、主要評価項目である変化量は+0.04 mL/kg であった。副次評価項目についてもデータを取得した。呼吸メカニクスについては、PaO_2/FiO_2 比は 146 から 176（6 時間後）、125（24 時間後）、159（48 時間後）と推移し、静的コンプライアンスは 21.4 から 20.9、24.1、41.8 mL/cmH_2O と変化した。プラトー圧は 31 から 33、32、29 cmH_2O で推移した。抗炎症作用を表す指標として、白血球数は 17.4 から 15.1×10^3/μL、CRP 値は 0.08 から 0.04 mg/dL と推移した。ただし、いずれも 1 例のみの評価であり、統計学的解析は実施しておらず、探索的参考データとして取り扱った。 ○安全性の評価結果 非重篤の疾病等が1件あり。セボフルラン投与に起因すると考えられる血清クレアチンキナーゼ(CK)値上昇を認めたが、12日後に自然に回復した。重篤な有害事象の発生は認められなかった。 ○結論 本研究は ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静の有効性および安全性を検討する探索的介入研究として計画されたが、1 例登録後に新たに公表された臨床研究結果により、患者の生命予後や臨床経過に直接関わるアウトカムの悪化の可能性が示唆されたことから、本研究を継続することは、被験者に対する潜在的な不利益を正当化できず、倫理的・科学的観点から妥当性を欠くと判断し、研究計画書 10.2 項の中止基準（ii）（3）に基づき、研究を中止とした。
臨床研究登録ＩＤ	jRCTs051220017

主担当：　木村

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。 [E]．その他
コメント欄:1例しか登録されておらずこの症例については一部良好な結果は得られているものの従来法でも得られた可能性は十分に考えられ、評価できない。	

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） 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：1例のみで具体的評価は不可能である。この１例で見られたCK上昇は一過性であり大きな問題は出なかった。	

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。 Ｄ．その他
コメント欄：技術的にはARDSに対する十分な治療経験を有する集中治療チームであれば実施可能なものとプロトコール上評価する。	

総合的なコメント欄	本技術に関して、その利用がより患者の予後を悪化させる、という大規模臨床研究がJAMA誌に掲載され、また中～大規模のRCTをまとめたメタ解析においても本技術を用いる方が従来の手法より劣る、とされた(2025年)。本研究は2022年に先進医療の実施承認を受けていたが、そ

	の後の知見により、今回取り下げ申請がなされた。本研究は集中治療のもとで患者家族に承諾を得る、という困難さもあり症例の集積が進まないうちに新知見が得られたものであり、この段階で先進医療実施の取り下げを申請されたことはまっとうな研究姿勢である、と評価したい。メタ解析に採用された論文の中で2022年以前の研究の中には本研究と同じセボフルランを用いて、介入の方が良い成績を得られた研究も複数存在し、この時点での研究計画はこの時点での知見に基づいて適切に作成されたものと考える。

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	今回の研究成果は薬事承認申請などには資するものではない。

副担当：　飛田

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。 [E]．その他
コメント欄：1例のみであることから評価不能である	

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） 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：1例のみであることから評価不能である	

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。 D．その他
コメント欄：本試験における対象集団や治療法、治療期間とは異なるものの、2025年に公表されたSESAR試験の結果、および21試験のメタアナリシスの結果から、本技術による死亡リスクの増加が示唆されていることから、本技術の使用に関しては一定の注意が必要と考える。	