

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法

2016年7月26日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

お世話になっております。頂戴しました照会事項の回答を以下のとおり作成いたしましたので、よろしくご確認のほどお願い申し上げます。

## 1. 「5. 症例登録, 割付方法」

- a) 「5.2 割付方法」の2)において、先般に変更していただいたA, Bのラベルに関する古い記載がまだ残っているようです。修正してください。
- b) 「5.2 割付方法」の図には、ブロックサイズを推測させる情報が含まれています。先般の部会にて、予見性は考え難いとのコメントが構成員から出されたとはいえ、その可能性を回避するための努力は常にすべきです。したがって、この図は、割付手順書に記載すれば十分であるはずなので、実施計画書から削除してください。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- a) A, Bに関する記載を削除いたしました。
- b) ご指摘のとおり削除いたしました。

## 2. 「16. 統計解析関連事項」

- a) 「中間解析では、水素群が有効性において非水素群に比較して明らかに優越、あるいは明らかに劣性であるか否か、安全性において明らかに優越、あるいは明らかに劣性であるかを独立の中間解析担当者が検討する」と修正されましたが、この記載では、(中間解析計画書に詳細を記載するにしても)当該中間解析が適切であるか否かをこの計画書に基づいて判断できません。当該項目について検討する時間が限られていたことは承知していますが、有効中止、無効中止の統計的基準等を含めて、どのような計画を立てているのか、明記してください(中間解析も実施計画の一部であり、臨床試験ではその内容を記載すべき当然の事項です。今回、生物統計家として経験を有する方も体制に加えられたわけですから、その方と相談していただき適切に解決してください)。
- b) 中間解析責任者の所属と氏名も実施体制に示してください。

**【回答】**

a) 統計担当者と相談のうえ、以下のとおり下線部を追記いたしました。

中間解析では、水素群が有効性において非水素群に比較して明らかに優越、あるいは明らかに劣性であるか否か、安全性において明らかに優越、あるいは明らかに劣性（重篤な副作用の割合で判断）であるかを独立の中間解析担当者が検討する。明らかに優越、明らかに劣性の判断はカイ二乗検定（両側性）によりP値が0.05未満を基準とする。

b) 27. 研究実施体制に以下の情報を追記いたしました。

**【中間解析責任者】**

仲 真弓（株式会社データサイエンスコンソーシアム）

TEL：044-589-6440 / FAX：044-589-6441

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法

2016年8月31日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

1. 先般の中間解析に関する指摘(7月26日付け先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の2.a))に対して「明らかに優越、明らかに劣性の判断はカイ二乗検定(両側性)によりP値が0.05未満を基準とする」と回答・対応されたが、一方で、最終解析のカイ二乗検定における有意水準も0.05となっている。これでは、中間解析と最終解析による多重性の問題(例えば、第1種の過誤の膨張)に対処できておらず、当該中間解析に関する中止基準が不適切としかいいようがない。群逐次法( $\alpha$ 消費関数,  $\beta$ 消費関数等を含む)の考え方に基づいて修正すること。

また、繰り返し申し上げるが、上記の点や、これまでの多くの照会・指摘事項を踏まえると、実施計画書に潜在的に不備があるかもしれず、今一度、チームで実施計画書が完備されているかを確認すること。

上記の中間解析に関するコメントについて以下の点も申し添えておく。

- ◆ 先般の照会事項で構成員が示唆した無益中止に関する条件付き検出力やBayes流予測検出力についても同様のことがいえるが、上記の群逐次法は、提案されて数十年経ており、治験に限ったことではなく医師主導臨床試験(先進医療案件も含む)でもすでに使用されている。

すなわち、現在となっては特殊な方法でもなければ、研究段階にあるような新しい方法ではない。良識のある統計家が参画していて、中間解析を計画するのであれば、先ずこの方法を活用することを考えるはずである。この方法をなぜ選択しないのか疑問である。

- ◆ 上記の多重性の問題は、自明かつ容易に気づく問題である。本試験の中間解析責任者や統計解析責任者は、本実施計画書を熟読したのか疑問である。確認した結果として、この文言を提示されたとすれば、臨床試験に精通している統計家は本試験では不在であるとしかいいようがなく、保険収載を議論する先進医療制度下で実施するには、体制に問題がある又は適切な評価が実施されない可能性が高いと評価せざるを得ない。

## 【回答】

ご指摘の点について、生物統計家を加えて検討しました。

研究計画書全体の整備： 本大学臨床研究センターの指導のもと、改訂を加えました。本試験の統計解析責任者（鎌谷氏）、中間解析責任者、ならびに、独立モニタリング委員に生物統計家として加わる本大学臨床研究センター阿部氏とも相談の上、回答を準備いたしました。

中間解析について： 中間解析では、死亡のみを解析し、有効性（主要評価項目）の解析は行わないことにしました。中間解析で、有効性を確認して早期中止できる確率は低く、早期中止を盛り込んだ場合の検出力を考慮した場合、症例数増が試験の非完遂リスクを高めると考えます。一方、患者保護の観点から中間解析で安全性について評価し、水素群の死亡率が明らかに高いと考えられるは早期中止することを計画しました。その手法は死亡率の事前分布を仮定した後、中間解析で観察された症例数と死亡数をもとに Bayes の定理により事後分布を計算し、それを早期中止の基準としました。水素群の死亡率が非水素群より大きい事後確率が 0.9875 (1 - 0.0125) 以上となる場合を中止としました。また、事前シミュレーションを実施し、中間解析における症例数と死亡数をもとに、中間解析において試験中止になる条件を検討し、妥当な基準であることが確認できました。

以上

### 先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法

2016年8月31日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

お世話になっております。頂戴しました照会事項の回答を以下のとおり作成いたしました。また本文につきましては、ご指摘内容をもとに再構成いたしました。よろしくご確認のほどお願い申し上げます。

1. 研究目的の項目の記載内容は、専門用語の羅列で一般人である患者さんや、代諾者の方に理解しやすいものではありません。日常使われる平易な言葉を用いて書き直して下さい。また、先進医療の説明も、文脈と無関係に唐突になされている上、内容が分かりにくいので、整理して下さい。

#### 【回答】

研究目的を書き直しました。先進医療の説明は、「はじめに」の項目に移し、内容を整理しました。

2. 説明文中に、「低体温療法」と「体温管理療法」の2種類の用語が使われ、それぞれに異なる説明が加えられています。この二つは同じ標準治療を指すものの筈ですが、書き分けられていると別のものと誤解されてしまいます。誤解の無いように記載して下さい。

#### 【回答】

以前に低体温療法と呼ばれていた旨を説明する部分のみに「低体温療法」と表記し、その他では体温管理療法と記載いたしました。

3. 「先進医療審査の事前照会(田島構成員)に対する回答 5」中の項目 4 に対するご修正では、予想される利益で説明を加えられた水素による治療の効果の記載内容も難解です。より分かりやすいものにして下さい。

【回答】

修正いたしました。

4. 「先進医療審査の事前照会(田島構成員)に対する回答5」中の項目5での指摘について対応された、予想される不利益の項目の訂正箇所が間違っています。正しく直して下さい。

【回答】

修正いたしました。

5. 知的財産権の帰属について、独立の項目があるにも拘わらず、別の「研究計画等の開示・研究に関する情報公開の方法」の項目に、患者さんに帰属しないことが書かれていて、書くべき箇所が間違っています。整理して下さい。

【回答】

修正いたしました。

6. 代諾者に関する説明について、その定義を文語で本文中にそのまま入れるのではなく、より噛み砕いて分かり易く書き直して下さい。  
また、患者さんが昏睡状態のため自ら研究に参加するか否かを決められないため、患者さんに代わって代諾者が参加の適否を判断することを求められていることが分かるように説明して下さい。

【回答】

「はじめに」の項目に集約し、修正いたしました。

7. 本研究は、緊急状態下で代諾者によって参加の適否が迅速に判断されることを期待するもののため、可能な限り整理された理解しやすい説明文書であることが求められます。その観点で、全体の構成を見直す必要がないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

「はじめに」の項目を設け、研究の目的や代諾、先進医療についての説明を記載しました。また、内容を見直し、表現の修正を含めて再構成いたしました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法

2016年9月1日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

お世話になっております。頂戴しました照会事項の回答を以下のとおり作成いたしましたので、よろしくご確認のほどお願い申し上げます。

### 1. 試験実施計画書 p.16-17「11.2.1. 有害事象 (Adverse Event: AE)」における

1. 死亡
2. 予期しない表1に示す生命を脅かす病態の悪化
3. 予期しない永続的又は顕著な表1に示す重要臓器の障害
4. 予期しない表2に示す臨床検査の異常
5. 予期しないけいれんの出現
6. その他の医学的に重要な状態

という記載と、p.18-19「11.2.2. 重篤な有害事象 (Serious Adverse Event: SAE)」

1. 死亡
2. 予期しない表1に示す生命を脅かす病態の悪化
3. 予期しない永続的又は顕著な表1に示す重要臓器の障害
4. 予期しない別表2に示す臨床検査の異常
5. 予期しないけいれんの出現
6. その他の医学的に重要な状態

という記載は、ほぼ同じです(「別表2」という文言のみが異なるものの、それは見当たりませんが、これは前者の記載が重複になっているのでしょうか。あるいは有害事象=重篤な有害事象を意味するのでしょうか。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

11.2.2. 1) の4. を以下のとおり修正いたしました。

4. 予期しない表2に示す臨床検査の異常

また、有害事象と重篤な有害事象をわかりやすくするため、表現の齟齬を修正し、理解を深めるためのフローチャートを別紙として添付いたしました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(山口技術専門委員)に対する回答5

先進医療技術名：院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法

2016年9月5日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

1. 救急領域の、予後が悪い重症病態を対象とする臨床研究においては、原疾患に起因する悪化と見做せる場合、これを有害事象から除外することは合理的で、これまでも受け入れられてきた考え方です。

しかしながら、本先進医療において想定される有害事象は、いずれも原疾患の悪化に伴って発生する病態（換気不良、低酸素、アシドーシス、多臓器障害など）と重複するもので、分別は容易ではありません。たとえそこに恣意的な要素がなくても、これらをすべて原疾患の悪化として、すなわち「予期する」事象として検討から除外してしまうと、正しい評価ができなくなることは明らかです。

従いまして、本検討においては、発生した有害事象は、原疾患の悪化に伴うと推定されるものも含めてすべて報告の対象とし、その分別は研究実施側が行うのではなく、検証側に委ねられるべきだと考えます。

### 【回答】

ご指摘のように、通常の有害事象の概念をそのまま用いますと、研究対象患者全員が登録時点ですでに「重篤な有害事象」を発生していることとなります。また、因果関係の判定については、本研究では効安委員会を設置して判定することにいたしましたものの、ご指摘のように、本研究対象である心停止後症候群では、いかなる臓器障害をも発生する可能性があるため、効安委員会においても、実際に診療を担当した医師の判断と詳記が重視されざるを得ず、むしろ診療録に記載されていない内容を有害事象とすることのほうが恣意的ではない判定が可能になると考えた次第です。しかし、分別は検証側にゆだねるべきとのご指示をいただきましたので、以下のように変更いたします。

#### 1) 中止基準(10.2)の変更

従来は、「重篤な有害事象の発生」を中止基準に含めておりましたが、前述のとおり、この基準を用いると研究対象が存在しなくなります。そこで、ここでは、「予期せぬ重篤な有害事象」に変更し、ここでの「予期」を、「診療を担当する医師が心停止後症候群の経過から発生が強く懸念される死亡、低酸素脳症を含めた障害」と定義し、研究対象患

者あるいは代諾者に対して、これらの発生の懸念が事前に説明され、なおかつ診療録にその内容が記載されている場合」としました。

2) 有害事象の観察期間の変更

従来は、研究登録時点から観察期間終了となる90日後までとしておりましたが、前述のとおり、研究登録時点で、全例が「生命を脅かす」、「治療のために入院を要する」、あるいは「永続的または顕著な障害や機能不全に陥る」状態であり、全研究対象患者を研究登録時点で重篤な有害事象と扱うことは研究を無用に煩雑化させるのみです。そこで、本研究では、有害事象の取り扱いを研究登録時点ではなく、研究用ガス投与（吸入）開始からといたします。

3) 有害事象の定義の変更

ご指摘に従い、「予期」の有無を削除しました。

4) フローチャートの改変

上記の内容を反映させ、本研究における有害事象の取り扱いに関するフローチャートを改変いたしました。

以上