

**先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B066）**

評価委員 主担当：伊藤

副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：山口

先進医療の名称	院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>本試験は、成人院外心停止後患者のうち、自己心拍再開後も昏睡状態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。心停止後症候群患者に対して行うべき集中治療は、ガイドラインに準拠して平行して行う。吸入開始から72時間後までは安全性評価として有害事象の記録を行い、独立データモニタリング委員会の評価を受ける。</p> <p>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、生存時間、バイオマーカー、血行動態項目とする。</p> <p>予定試験期間は3年間、予定症例数は360例で1対1割付（水素吸入群180例、対照群180例）の2群である。</p>

**【実施体制の評価】 評価者：伊藤**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>院外心停止後、自己心拍再開した患者に対し体温管理療法を施行しながら、人工呼吸下の2%水素投与を水素無し群を対象としてProof of Conceptを示そうとする意欲的な試験だと思われるが、有効性が示されているのは動物実験に限られ、ヒトにおける有効性については推察の域をでていないと思われる。先進医療としてPOCを探索する試験を実施することは意義があると思われるが、当該施設における1年での登録症例が5例に留まり有効性を示すために試験期間が長期化することが懸念される。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

**【実施体制の評価】 評価者：山口**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

1. 実施責任医師等の体制に特段の問題を見出さない。

- ただし、当該技術の経験年数および経験症例数に要件を求めない点については、人工呼吸器 Servo®（MAQUET Critical Care AB, Sweden）へのガス供給が中央配管ではなく充填されたボンベから行われることを鑑み、十分な安全管理のための注意事項（ボンベ残量の定期検査等）の確認を義務付けること。

2. 実施医療機関の体制に特段の問題を見出さない。

3. 医療技術の有用性等については、十分に認められると評価される。

- 申請書にもある通り、わが国では年間 10 万人以上の院外心停止が発生している。一般市民による心肺蘇生技術や AED の普及、さらには救急救命士の蘇生処置拡大により、自己心拍の再開率には一定の改善がみられるものの、脳の灌流低下や低酸素血症によって脳の全体的な障害状態が高頻度に発生する（心停止後症候群）ため、良好な社会復帰に至っていない現状がある。
- 本技術は、特殊な資機材を用意する必要がなく、また施行に際して特別な知識・技術を要さない、簡便かつ安価なもので、臨床現場では大きな期待が寄せられている。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
○事前照会事項 1 で分かり易く説明を加えるよう求めた研究目的の記載内容について、部分的には補充された点もあるが、全体として当初案より簡略化され、却って内容が薄まり不十分なものになっている。	
○院外心停止後患者に対する標準治療の一つとして酸素吸入が必須であるところ、本臨床研究においては、その標準治療群（酸素 50%、窒素 50%）と水素を加えた酸素吸入群（水素 2%、酸素 50%、窒素 48%）の二重盲研試験を行い、生存率と脳蘇生率を比較対照するものであるが、説明文中に「人工呼吸」と「酸素吸入」を混在させているため、患者さんや代諾者が異なる意味に解釈して混乱する虞れがある。	
○研究方法④に、「万が一、吸入により悪影響が出現したと考えられる場合には、直ちにガスの吸入を中止し」とあり、この記載を素直に読むと、総てのガスの吸入を中止すると解釈されるが、それで良いか。標準治療として酸素吸入が不可欠とす	

れば、水素添加酸素吸入のみ中止し、水素群については通常の酸素吸入に切替えることになると考えられる。後者が正しいとすれば、その旨説明を加える必要がある。

○研究目的や予想される利益の項において、水素を加えることによりどのようなメカニズムで生存率や脳の機能がより改善するのか説明されていない。

○予想される不利益の説明欄に、不利益に関する記述が無く、タイトルと齟齬があって分かりにくい。

○利益相反の説明欄に記載されていた研究用ガスの無償提供者名が削除され、製造業者が無償提供したことが分からなくなっている。

○補償保険に加入し必要な補償は行われるため、補償については「適」とした。

○患者相談の対応は整備されている。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

○事前照会事項1で分かり易く説明を加えるよう求めた内容について、より丁寧な説明を加え、分かり易いものにする。

○「人工呼吸」という用語を用いず「酸素吸入」に統一する。なお、「比較対象」を「比較対照」に訂正すること。

○上記研究方法④に関する指摘に必要があれば対応する。

○水素を加えることにより様々な効果が期待出来る理由を簡単に説明する。

○予想される不利益の説明欄中、「万が一健康上の被害が生じた場合には」の前に、「このように、この研究にご参加いただくことで予想される不利益は現時点では認められていませんが、」を書き加える。

○利益相反の説明欄に無償提供者名を復活させ、「・・・研究用ガスは、大陽日酸株式会社から無償提供されます。」と記載する。

○研究計画書等の開示について、「研究にご協力者いただいた患者さん」の「者」及び説明文書3ページ本文中のアンダーラインの総てを削除する。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

との関わり	
16. 個人情報保護の方法	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>先般の照会・指摘事項に回答とともに対応がなされましたが、依然として、実施計画書を綿密に検討する必要があると考えます。例えば、以下に示すとおりです。申請者の施設は、臨床研究中核病院として認証されており、臨床研究を強力に支援するセンターを有しているわけですから、現時点での実施計画書及び関連書類について、当該センター（とくに、臨床試験に精通した生物統計家）に相談することを強くお勧めします。</p> <p>1. 照会・指摘事項における「5. 症例登録，割付方法」についての更問</p> <p>(ア) a) について：本試験は救急領域の試験であり，即時性が要求されるのは理解しています。一方で，前向きの臨床試験である以上，適格である患者さんを正しく組み入れることも重要です。申請者は，プロトコル治療後に，（独立データモニタリング委員会による）事後的な確認を行い，不適格な患者さんは解析対象集団から除くことで対応する旨を回答されています。FAS や PPS 云々の被験者の採否に関する取扱いでは，当然のことであり，これはどのような登録手順を採用しようとも検討すべきことはいうまでもありません。しかしながら，被験者保護の視点からいえば，適格でない患者さんが組入れられてしまい，治療が開始されてしまったというエラー自体は，事後的には改善不能です。このエラーを「前向き」に少しでも予防することを考えると，原案のとおり FAX を送信する手順は踏めるわけですから，Web 登録や電話登録によるシステムを導入することで，それらシステムによる「第三者的な（先般の照会・指摘事項でも言及したように第三者による確認を要求しているわけではありません）」自動的な確認（適格基準を満たさない限り登録が完了しないしくみ）を介する手順にせめて変更できるのではないのでしょうか。その後者の手順の手間も受け入れ難いのでしょうか。検討してください。</p> <p>(イ) c), e), f), h), i), j) について：ランダム化の詳細は，回答から読み取ることができました。しかしながら，いくつか危惧があります。</p> <p>① 「研究計画書内でブロック別ランダム化がわかるような記述，ブロックサイズが読み取れるような記述は完全には除去できないものの，避けることとします。」とありますが，現状の記載では，依然として不完全だと考えます。割付方法の「名称」を記載するよう先般に伝えしましたが，例えば，「本研究ではブロックサイズ 2 のブロック別ランダム化を行う。1 ブロック（セット）の 2 症例のうち，… 詳細は以下に記述する…割付責任者は，セット番号 1-300 のそれぞれのセットにおいて，独立に，確率パラメータ 0.5 のベルヌーイ乱数を 1 回発生し，値が 0 の場合は A に水素群，B に非水素群を，1 の場合は A に非水素群，B に水素群を割りつける。割付の結果を，セット番号と水素群に割付けられる A または B の対応表として作成する（図 1a）」は，ブロックサイズは明らかですし，施設に送付される 1 セットには，（A，B のどちらが非水素群か水素群かはもちろん治療開始前にはわからないでしょうが）少なくとも非水素群か水素群かは必ず含まれている情報を研究者に曝すことにな</p>	

ってしまいます。予見可能性に注意を払うとすれば、この情報を実施計画書で提供する必要はなく、書きすぎです。実施計画書からは削除してください。割付手順については、割付手順書に記載することとし、割付責任者が研究者の目に触れないよう対応表とともに厳重に管理する旨の文言で置き換える必要があります。

- ② A, B というラベルは、やはり非水素群か水素群かであることを自ずと想起されると思います。先般に照会したように、セット番号-連番 1-1, 1-2, 2-3, 2-4, ... などとすれば回避できるのではないのでしょうか。①に関する対応がなされブロックサイズの文言がとれたもとは、偶数奇数による推測はもちろん考えられますがその影響は緩和されるはずであり、A, B という標識よりは多少善処されるはずです。対応表は事前に用意され、施設に運搬されたものを順番に使用することにより変わりはないわけですから、対応してください。
- ③ 各施設への移送やそこでの保管は、1セット単位が限界なのでしょう。2セットとすれば、予見可能性の問題は大きく改善されると思います（当該確認事項は、各施設での保管セット数の制約がどれほどのものかが関連文書から読み取れないところに起因しています）。

(ウ) h) について：重要な予後因子を考慮する割付方法として、動的割付法を挙げられていますが、そうではなく静的割付（層別置換ブロックランダム化法）でも可能です。後者であれば、a) の仕組みを介するか否かに関わらず可能です。実際に、先般に照会したように、また申請者からも回答があったように、発生される乱数は、(A, B のラベルによるマスキングが加わっていますが)、結局のところ、ブロックサイズが 2 の置換ブロックランダム化法と同等と思われる（乱数発生アルゴリズムを踏まえて「ブロック別ランダム化」と呼称されている点は理解しています）。ブロックサイズが 2 であることと、それに各施設にセット単位でボンベを提供することの操作が加わって、実質的には施設を層とした層別置換ランダム化ブロック法を行っていることと同等と思われる。このロジックを踏まえると、施設以外の重要な因子も一つや二つ考慮できるようにも思われますが、それを採用できないと考える理由は、上記の③の照会とも絡みますが保管基地や各病院での保管可能ボンベ数に制約がある、貼付や移送のミス、という理解でよいのでしょうか。後者のミスに関しては、試験のより良い評価のためにも、そのようなミスが起こらないような体制を構築することで対処できないのでしょうか。

重要な予後因子の影響を、事後の統計解析の中でのモデルに基づく調整に頼るだけでなく、割付時に予防することもまた、申請者が言及した第 I 種、第 II 種の過誤の確率にも大きく寄与します（割付方法の一般的な性能の視点でそれらの過誤の確率を論じるだけでなく、本試験の背景を見据えた議論が必要だと考えます）。

- 「9. 評価項目(エンドポイント)」に関する更問：中央判定を行うことの変更に伴い、それを行う本研究に関与していない神経内科専門医 2 名（以下、判定医）の所属と氏名を「27. 研究実施体制」に付与してください。
- 「22. モニタリング・監査, 独立データモニタリング委員会 (IDMC)」に関する更問：

独立データモニタリング委員会に、本試験の統計解析責任者が加わっています。本試験に関与しない生物統計家を加えてください。

4. 「目標症例数とその設定根拠」

(ア) ここでの例数設計では、連続性の補正のない場合のカイ二乗検定又は正規近似に基づく母集団の割合の比較の検定の統計量が用いられているのではないかと推察されます。しかしながら、主要評価項目の最終解析は、Fisher の正確検定法を用いることを計画しています。これでは Fisher の正確検定が保守的であるが故に、計画した検出力も解析時には厳密には達成できません。また、同じ検出力(0.8)を保とうとすれば Fisher の正確検定の統計量に基づく例数は多くなる(手元の計算によれば 169 例では足りず 183 例となる)はずです。例数設計で用いた統計的方法と最終解析で用いる統計的方法とで整合性をとってください。

(イ) そもそも「水素吸入によるリスク減少は 15~20%」、「対照群の 90 日神経転帰良好の割合は 50%」、「水素吸入群の 90 日神経転帰良好の割合は 65%」の根拠として、「我々のパイロット試験」の結果を用いているとありますが、どの引用文献か付されておらず、例数設計の妥当性が確認できません。引用文献を付してください(また、どの部分を引用しているのかも回答してください)。根拠をしっかりと論じてください。

(ウ) 「約 5%の脱落を想定」と記載されていますが、後続の 5 で言及するように、解析対象集団が事前に規定されていない中で脱落割合を論じるのは奇妙です(例えば、ITT を選択するとすれば、脱落は生じないはずです)。

5. 「解析対象集団」(「ITT (intention to treat)」、「FAS (full analysis set)」、「PPS (per protocol set)」とするかは、キーオープン前に決定する」という点について)

(エ) 本研究の目的、本研究結果の還元可能性等を踏まえて事前にどの解析対象集団を主たるものにするか規定すべきです(複数設定することであってもよいですが、優先順位を明確にすべきです)。解析対象集団の変更も視野に入れているのであれば、なおさら事前に規定したもとの、統計解析計画書を用意することで変更の決定過程を明らかにすべきです。因みに、統計解析計画書を作成する旨、それぞれの解析対象集団の定義に関する記載さえもないので、明記してください。

(オ) 本試験では中間解析を計画しているわけですから、解析対象集団を「キーオープン前に決定する」ことはあり得ないのではないのでしょうか。

(カ) 本試験の内容を見る限り、FAS が先立つようにも見えますが、いずれにしても解析対象集団の規定は、主要評価項目や副次評価項目における脱落・中止例のとり扱いにも関わってくるので適切に検討してください。

6. 「主要評価項目」

(キ) 90 病日のデータが得られた被験者のみを対象とするのでしょうか。データが得られなかった症例はどうするのか。その取り扱いも明らかにしてください。

(ク) 今回の標本サイズ及び転帰良好割合の大きさで、保守的な Fisher の正確検定を用いる必要があるのでしょうか(4 を参照)。検討してください。

7. 「副次評価項目」

(ケ) 「生存時間」:「生存日数の違いを検討」ではなく、「生存時間曲線の違い

を検討」 / 「生存時間分布の違いを検討」 / 「生存時間関数の違いを検討」と表現した方がよいです。

(コ) 「血清および尿バイオマーカーの変化」: 「各検査値の違い」ではなく、「各検査値の変化の違い」でしょうか。

(サ) 「循環動態項目の経時的変化」: 循環動態項目は連続量であるように見受けられます。その意味では、(一般化ではなく単なる) 線形混合効果モデルだと思われれます。当該項目を2値等のカテゴリ化を行うのであれば、理解できますが、その場合にはどのような検討を行うのかを明記してください。そのもとで詳細は、統計解析計画書にて規定するようにしてください。

#### 8. 「検定の有意性」

両側か片側かを明示してください。

#### 9. 「中間解析」

(シ) 「100例以上の有効性評価の結果が集計された段階で」: どのような症例が100例でしょうか(主要評価項目のデータが収集された症例か、登録症例か、等)。また、「以上」という語も misleading ですし、「集計」は「統計解析」に含まれる語ですので、奇妙です。

(ス) 「研究継続の可否を判断する」: 内容から判断しますと、いわゆる無効中止か継続のようですが、そのことをわかりやすく記載してください。また、本試験では殆どないのかもしれませんが、安全性での中間解析、安全性の観点からの継続の可否に関する中止の選択肢も組み込んでください。有効性中止を視野に入れなかった理由も記載してください。

(セ) 「割付責任者は、中間解析のための対応表のコピーを統計解析責任者のみに渡す」: 最終解析を計画し実施する担当者が中間解析の内容を知ることはバイアスにつながります。独立の第3者が中間解析を行うようにしてください (<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/monitoring.pdf> を参照)。

(ソ) 「Fisher の正確検定(両側)の結果、 $P < 0.1$  で、しかも水素ガス療法が劣るという結果になった場合」: この方法も一つの方法だとは思いますが、中間解析での無益中止をその時点で得られたデータの検定で実施するよりも、条件付き検出力や Bayes 流予測確率のような最終解析における検定結果を予測するような測度を用いた方が、中間解析としては理にかなっていると考えます。対応してください。

(タ) 「水素ガス療法が劣るという結果になった場合、統計解析責任者が研究責任者に文書で結果を報告し」: 統計的検定でもって劣ると統計解析責任者一人の判断に委ねるのはベストではありません。臨床的な視点からも考察が必要であるはずで、独立データモニタリング委員会を介す手順に変更してください(因みに、先般の指摘事項での回答として、統計解析責任者を独立データモニタリング委員会に組み入れてしまっていますが、本試験に関与しない統計解析責任者を指名してください)。この意味で、独立データモニタリング委員会のあり方も再考してください (<https://www.pmda.go.jp/files/000157932.pdf> を参照)

(チ) 「中間解析で中止になる確率は水素ガス療法と対照療法の主要評価項目達成率を同じ 0.25 と仮定すると」: 例数設計での仮定は, 0.5 であったはずであり, 矛盾します (0.5 の根拠がさらに脆く感じますし, 0.25 を採用した根拠がつかめません. もしこういった検討を行うとすれば, 可能な限りのパターンを列挙して論じる必要があります). また, ここでの「中間解析で中止になる確率」は, おそらく有意水準 0.1 で各群 50 例のときの検出力を算出したと推察されますが, その旨を明確に記載してください. ただし, この理解でよいのならば, 厳密には, ここで計算された検出力は, 「中間解析で中止になる確率」と呼んでよいのか疑問です (中間解析で中止になるという確率事象は, 対立仮説が真の場合にそれを選ぶ確率にとどまらず, 帰無仮説が真であっても誤って中間解析で中止としてしまう確率もあるのではないかと考えます. その総和がとられているのでしょうか). いずれにしましても, この段落を残すのであれば, 統計用語を適切に用いて詳細をつかめるようにしてください.

10. その他: ランダム化される前に, O<sub>2</sub> による酸素吸入が行われるのではないのでしょうか. そうだとしますと, その旨の記載が明確でないように思います. 追記してください.

以上

実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは, その内容を記載ください。)

上記のコメントに対応していただければ, 適と考えます。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	360 例 (水素吸入群 180 例、 対照群 180 例)		予定試験期間	3 年間
実施条件: (修正すれば適となる場合は, 修正内容を記載ください。) 1) 試験実施計画書等における同意に係る手続き、同意文書の指摘事項における問題点を解消すること。 2) 試験実施計画書等における有効性及び安全性の評価方法の指摘事項における問題点を解消すること。 3) 本試験が中央配管ではなく充填されたボンベから行われることを鑑み、十分な安全管理のための注意事項 (ボンベ残量の定期検査等) の確認を義務付けること				
コメント欄 (不適とした場合は, その理由を必ず記載ください。) 院外心停止患者という重篤で緊急な臨床現場で、2%水素添加の有効性の POC を酸素単独投与との無作為化比較試験で示そうとする意欲的な試験であるが、5 例の臨床経験によって				

非臨床試験における有効性を類推させるのは困難である。一方、POC 試験を医療保険併用で実施するためには治験あるいは先進医療下で実施するしかない現状の困難は理解できる。2%水素投与に安全性の懸念はないと推察されるため、POC 試験を先進医療として認めるのであれば、試験計画の改善を待つて適となりうると思慮する。