

## 先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)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6月28日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

1. 酸素ボンベや空気などのボンベは、間違えないように色や接続口の形状が違っていることが法律等で決まっているはずですが。試験実施計画書 P.7によると、こちらの試験では同じになっていますが、法的に問題ないのでしょうか。

(参考)

容器保安規則

(昭和四十一年五月二十五日通商産業省令第五十号)

最終改正：平成二七年二月二四日経済産業省令第八号

高圧ガス取締法(昭和二十六年法律第二百四号)に基づき、および同法を実施するため、容器保安規則を次のように制定する。

#### 第四章 容器の表示

(表示の方式)

第十条 法第四十六条第一項の規定により表示をしようとする者(当該容器を譲渡することがあらかじめ明らかな場合における容器の製造又は輸入をした者を除く。)は、次の各号に掲げるところに従って行わなければならない。

一 次の表の上欄に掲げる高圧ガスの種類に依じて、それぞれ同表の下欄に掲げる塗色をその容器の外面(断熱材で被覆してある容器にあつては、その断熱材の外面。次号及び第三号において同じ。)の見やすい箇所に、容器の表面積の二分の一以上について行うものとする。ただし、同表中で規定する水素ガスを充てんする容器のうち圧縮水素自動車燃料装置用容器及び国際圧縮水素自動車燃料装置用容器並びにその他の種類の高圧ガスを充てんする容器のうち着色加工していないアルミニウム製、アルミニウム合金製及びステンレス鋼製の容器、液化石油ガスを充てんするための容器並びに圧縮天然ガス自動車燃料装置用容器にあつては、この限りでない。

高圧ガスの種類 塗色の区分

酸素ガス 黒色

水素ガス 赤色

液化炭酸ガス 緑色

液化アンモニア 白色

液化塩素 黄色

アセチレンガス かつ色

その他の種類の高圧ガス ねずみ色

二 容器の外面に次に掲げる事項を明示するものとする。

イ 充てんすることができる高圧ガスの名称

ロ 充てんすることができる高圧ガスが可燃性ガス及び毒性ガスの場合にあつては、当該高圧ガスの性質を示す文字（可燃性ガスにあつては「燃」、毒性ガスにあつては「毒」）

三 容器の外面に容器の所有者（当該容器の管理業務を委託している場合にあつては容器の所有者又は当該管理業務受託者）の氏名又は名称、住所及び電話番号（以下この条において「氏名等」という。）を告示で定めるところに従つて明示するものとする。ただし、次のイ及びロに掲げる容器にあつてはこの限りでない。

イ 液化石油ガス自動車燃料装置用容器、圧縮天然ガス自動車燃料装置用容器、圧縮水素自動車燃料装置用容器、国際圧縮水素自動車燃料装置用容器及び液化天然ガス自動車燃料装置用容器であつて、道路運送車両法第五十八条 に定める自動車検査証（以下単に「自動車検査証」という。）に記載されている所有者と容器の所有者が同一であるもの

ロ 高圧ガス運送自動車用容器であつて、自動車検査証に記載されている所有者と容器の所有者が同一であるもの

2 前項第三号の規定により氏名等の表示をした容器の所有者は、その氏名等に変更があつたときは、遅滞なく、その表示を変更するものとする。この場合においては、前項第三号の例により表示を行うものとする。

3 法第四十六条第二項 の規定により表示をしようとする者は、第一項第二号イ及び第一項第三号に掲げる事項を明示する方式に従つて行わなければならない。ただし、輸出に供する容器にあつては、第一項第三号に掲げる事項を明示することを要しない。

4 圧縮水素運送自動車用容器に法第四十六条第一項 又は第二項 の規定により表示をしようとする者は、前三項に掲げるもののほか、告示で定める方式に従つて行わなければならない。

5 保安上支障がないものとして別に告示に定める方式に適合している場合又は表示の方式について経済産業大臣の認可を受けた場合は、第一項から第三項までの規定にかかわらず、それぞれ当該告示で定める方式又は当該経済産業大臣の認可を受けた方式に従つて法第四十六条第一項 又は第二項 の表示とすることができる。

「酸素ボンベと二酸化炭素ボンベの取り違いに起因する健康被害の防止対策の徹底について」 医政総発 0725 第 3 号、薬食安発 0725 第 1 号 平成 23 年 7 月

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。水素混合ガスボンベ自体の表示、塗色は容器保安規則に則っております。また、接続口の形状につきましては、酸素ガスと液化炭素ガスは、ボンベ塗装色が黒色と緑色、一方で配管塗装色は緑色と橙色となっており、医療従事者の混乱を招き易く、実際の取り違い事故も頻発した経緯から、医療用炭酸ガスの接続口はヨーク形に特定化されましたが、その他のガスにつきましては、接続口の特定化までには至っておりません。以上から、法的な問題はないと考えます。

さらに、表示につきましては、2016年6月1日に日本産業・医療ガス協会より発報されました「医療用ガスボンベ誤認防止に関する取り組みの徹底について」（別添資料をご参照くださいませ）におけるボンベ誤認防止対策のうち「医薬品ラベルによる確認励行」を準用いたします。

本研究で使用する水素混合ガスは未医薬品であり、医薬品ラベルが存在しないことから、誤認防止対策としてボンベ外観に「研究用ガス」（橙色）と明記したカードを貼り付けることで研究用ガス種の確認を可能と致します。また、水素混合ガスと同様にねずみ色塗装のボンベ（ヘリウム、窒素ガス等）が病院内に存在する可能性もあること、および盲検化の目的から白色のカバーをボンベに被服することで、更なる誤認防止対策を実施致します。

2. 被験者のことを「研究協力者」と同意説明文書に記載してありますが、一般的に、治験などでは「研究協力者」=CRC等あるいは研究者を指すかと思えますので修正してください。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。患者さんに説明する部分は「患者さん」など分かりやすい表現へ、また研究協力者IDは「Subject ID」とCRFの表現と同じものへ変更いたしました。

3. 試験実施計画書P.11に「賠償責任保険に加入し、研究による健康被害が生じた場合には、必要に応じて補償を行う」という記載があります。先進医療実施届出書では、補償金「有」、保険への加入「有」となっております。賠償ではなく、補償を行える補償保険に加入されているということでしょうか。そうであれば、試験実施計画書を適切に修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。今回は、臨床研究に起因して発生した被験者の身体障害に対して支払われる賠償責任保険と、インフォームドコンセントに基づく被害を被った場合に支払われる補償責任保険の両方を兼ね備えた臨床研究保険に加入いたしますので、表現を適切なものに修正いたしました。

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 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7月6日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

### 1. 「1. 研究の背景」

- a) 薬事承認申請までのロードマップを確認しますと、先進医療制度に基づく本試験の実施後、企業治験の上、薬事承認申請を予定されています。当該企業治験のデザイン、対照群、主要評価項目等について現時点でどのように考えているかを回答してください。本試験の治療法の開発に関して PMDA とすでに相談をされているようであれば、その内容を回答してください。
- b) 「水素ガスの吸入により自己心拍再開後の脳・心機能が改善し、生命予後も改善することを報告... (Hayashida K et al., J Am Heart Assoc, 2012)」と記載されています。当該論文を確認しますと、水素ガス投与+体温管理療法併用群は、脳・心機能や生命予後において本試験の対照群である酸素ガス投与+体温管理療法併用群と比べて（統計的に有意な）改善を示していないように見えます。この理解で正しければ、これを踏まえたより正確な記載に修正した方がよいと考えます。
- c) 「水素吸入による有害事象は何ら認めなかった」という文言は、有害事象自体は発生しているようですので、それを明記した上で、水素吸入による因果関係は否定されていると正確に記載した方がよいと考えます。
- d) 「対照期間に自己心拍再開後入院した 12 人のうち,...」の文言の意味するところが理解しにくいです。対照期間とは試験期間中と同時期の期間を指し、本試験の適格基準を満たす水素ガス吸入療法の 5 人を外部史実対照として比較をしたということの意味するのでしょうか。詳細がわかるように修文してください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。「1. 研究の背景」に関しまして以下のとおりご回答申し上げますとともに、修正をいたしました。

a)

2015年2月25日

PMDA に個別相談に伺いました。このときには、本試験内容についての具体的な相談ではなく、水素分子医療研究の現状と、きたるべく未来の「水素

医療社会」の青写真を説明した上で、今後の治験の進め方、医療機器開発について、総論的なアドバイスを頂きました。エキスパートの意見として、いずれにせよ、ヒトに於ける水素の効能を示すことが MUST であるのではないかという見解が示されました。

2016年4月5日、

先進医療の申請に向けて、厚生労働省医政局研究開発振興課で、担当官より事前相談を受けました。そのときに、ご指摘いただいていた点は以下の通りです。

(1) 先進医療は、単なる探索研究は受け付けない。有効性までみて、保険収載をめざしたマイルストーンを示せる検証試験が対象。医療上必要性が高い（重篤な疾患）に対して、従来の治療に対して一定以上の成果が得られた場合、学会からの要望を立てて、未承認薬検討会議において、薬事承認までこぎつけられる可能性が十分にある。したがって、水素の有効性が証明できるプロトコールを考えていただきたい。

その一環として、カテゴリー別に柱を立てて解析出来るプロトコールを予め立てるべき（心原性と非心原性など）。

(2) どうして治験でやらないのかの説明を。とのアドバイスを頂きました。

(1) については、

「心原性」は、症例数も豊富であり、患者のリクルートメントもスムーズに進むことが期待されるが、心肺停止症候群の疾患群の中では、比較的予後良好で、水素ガスの上乗せ効果が見えにくい可能性があるという欠点がある。一方で、「非心原性：感染症や窒息など」では、水素ガスの効果が大きく示せる期待値が高いものの、元来、疾患自体が重篤すぎて、短期的な生命予後が極めて不良であり、それゆえに、リクルートメントがスムーズに進みにくいことが予想され、症例数が少なすぎて、統計学的有意差を出せないという結果におわる可能性が危惧される。以上の結果からは、本試験では、心原性の心肺停止症候群を対象とすることにした。

(2) については、以下のように回答させていただきました。

患者さんのニーズ、clinical unmet needs にいち早く答えるため、コストを削減して、しかも迅速に薬事承認をめざせる先進医療Bを選択した。

非臨床試験、臨床試験で水素ガスの多面的効果、臨床的有用性は数多く報告されているが、治験を行うだけの水素ガスのヒトにおける有効性に対するPOC（概念実証）が不十分。大陽日酸株式会社は、これまで薬事承認を行

った経験がなく、治験をサポートしてくれる他の製薬企業もない現状では、医師主導型臨床試験で行わざるを得ない。水素ガスは未承認薬であり、この場合、先進医療 B で行う以外に混合診療で医師主導型臨床試験が行えない。

#### 薬事承認へのロードマップについて

まず、第 1 に、本試験において、従来の治療に対して一定以上の成果が得られた場合、日本救急医学会や日本循環器病学会からの学会要望を立てて、未承認薬検討会議を通じて、薬事承認をめざしたい。

それがかなわない場合は、本試験の結果を鑑みて大陽日酸株式会社、もしくは、大陽日酸株式会社から委託される製薬企業が、企業治験を行うべきか否か判断する。企業治験を行う場合は、本試験の結果を参考に対象疾患、患者数などを算定する予定です。

b) ラット心停止モデルを用いた基礎研究では、蘇生時から介入した場合 (Hayashida K et al., J Am Heart Assoc, 2012) でも、自己心拍再開後から介入した場合でも (Hayashida K, et al. Circulation.

2014;130:2173-2180.), 水素ガス吸入が、低体温療法と同等に生存率を伸ばすことを明らかにしております。低体温療法と水素ガス吸入のコンビネーション治療を行った場合は、低体温療法単独、もしくは、水素ガス吸入単独よりも、生存率の改善傾向は認められたものの、統計学的有意には到達できませんでした。しかし、自己心拍再開後の心保護効果（左室拡張期末期圧上昇の抑制）や抗炎症作用（インターロイキン 6 上昇の抑制）は、水素ガス吸入によってのみ観察され、低体温療法では認められなかったこと、低体温療法と水素ガス吸入のコンビネーション治療によって、最大の脳保護効果を発揮（自己心拍再開 7 日後の脳病理所見の改善）することを報告して参りました。

以上をもとに、以下の通り修正致しました。

旧) 我々はラットを用いた実験で、水素ガスの吸入により自己心拍再開後の脳・心機能が改善し、生命予後も改善することを報告している (Hayashida K et al. J Am Heart Assoc, 2012.)。

新) 我々はラット心停止モデルを用いた実験で、水素ガスの吸入が低体温療法と同等の生命予後の改善効果を認めること、さらに、低体温療法と水素ガスの吸入のコンビネーション治療によって、最大の脳保護効

果を発揮することを報告してきた (Hayashida K et al. J Am Heart Assoc, 2012., Hayashida K, et al. Circulation, 2014.).

c) ご指摘の通りですので、下記の通り修正致しました。

旧) 水素吸入による有害事象は何ら認めなかった。

新) 複数の有害事象を認めたものの、水素ガス吸入と有害事象との因果関係は否定されている。

d) 下記の通り修正致しました。

旧) 対照期間に自己心拍再開後入院した 12 人のうち、本研究の適応/除外基準を満たしたのは 5 人であった。90 日生存は 4 人 (80%)、90 日 CPC1, 2 は 3 人 (60%) で、水素吸入群と比較して生存率 ( $P=0.50$ )、CPC1, 2 の割合 ( $P=0.78$ ) に有意差を認めなかった。

新) 研究期間の前年 1 年間を史実対照期間とすると、その史実対象期間中に自己心拍が再開し入院した 12 人のうち、本研究の適応/除外基準を満たした外部史実対照は 5 人であった。外部史実対照の 90 日生存は 4 人 (80%)、90 日 CPC1, 2 は 3 人 (60%) で、水素吸入群と比較して生存率 ( $P=0.50$ )、CPC1, 2 の割合 ( $P=0.78$ ) に有意差を認めなかった。

## 2. 「2. 研究の目的」

関連書類全般にあてはまることですが、対象集団は、「院外心停止後患者」というよりもむしろ「院外心停止後に自己心拍が再開し昏睡状態に陥っている患者」、「院外心停止後症候群（を有する）患者」等と表現する方が適切ではないでしょうか。今回の試験結果も、前者の患者さんよりもそこから絞り込まれた後者の患者さんに還元されるものと考えます。それ故、対象集団に言及するときの記載においても「院外心停止後患者」というよりは「院外心停止後に自己心拍が再開し昏睡状態に陥っている患者」「院外心停止後症候群（を有する）患者」等（例えば、「水素吸入療法による院外心停止後患者の神経学的予後改善の検討」というよりも「水素吸入療法による、院外心停止後症候群患者の神経学的予後改善の検討」など）といった方がよいのではないのでしょうか。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。院外心停止後症候群患者と改めました。

### 3. 「3. 研究対象者」

- a) 冒頭の「院外心停止のため救急搬入され、... 患者」は、選択基準 2 で言及されているので、削除してください。
- b) 「3.1. 選択基準」と「3.2. 除外基準」に基づいて適格性の判定がどの時点で行われるのかが不明瞭です。このため、各基準がどのタイミングで成立するのかが読み取れません。「(1) 選択基準を満たし、... いずれにも該当しない者」の文言の前に適切な時点「XX 時に」を追記してください（この時点が明記されなければ、原理的には回顧的な症例登録も可能となってしまいます）。
- c) 「3.1. 選択基準」において、代諾者から文書で同意を得ている旨の基準が抜けています。追記してください。
- d) 「2. 院外または救急外来で自己心拍が再開した推定心原性心停止の者」という基準は、条件が二つ並存しているので「院外または救急外来で自己心拍が再開している者」と「推定心原性心停止の者」とに分離して記載してください。
- e) 「推定心原性心停止」の「推定」という語は、幾分、曖昧な語であるようにも見えます。心原性心停止患者を選択しようとした場合に、「推定」でもよいとすると、そうでない患者も入り込む可能性がありそうですが、この文言でどの施設でも適切な患者を選択できるのでしょうか。
- f) 「3. 自己心拍再開から 20 分後も GCS が 8 未満の者」という基準は、「自己心拍再開から昏睡状態に陥っている患者」を正しくとらえていると考えてよろしいでしょうか。また、これは、Cerebral Performance Category (CPC) Score 4 に該当するという理解でよいでしょうか。
- g) 「自己心拍再開から試験用ガス投与までに 6 時間以上を要する者」を除外基準として設定していますが、これは被験者保護又は安全性評価への影響を考慮して設定しているのでしょうか。あるいは有効性の視点から「自己心拍再開から試験用ガス投与までに 6 時間以上を要する者」を除外すべく設定したのでしょうか。後者の意図であれば、「自己心拍再開から 6 時間未満？以内？に試験用ガスを投与できる者」として選択基準に組み込む方がよいです。
- h) 「年齢」、「心原性心停止」、「GCS が 8 未満」、「自己心拍再開から試験用ガス投与までの 6 時間以上」、「収縮期血圧が 80mmHg 以上」といった部分の設定根拠が直接的には読み取れません。これらの基準も含め選択基準及び除外基準の各々の設定根拠を付記してください。

【回答】

a) および b) 以下のとおりに改めました。

旧) 院外心停止のため救急搬入され、救急搬送中または救急外来において自己心拍が再開した患者のうち、(1) 選択基準をすべて満たし、かつ(2) 除外基準のいずれにも該当しない者。

新) 集中治療室入室までに以下の選択基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも該当しない者。

c) 6. 代諾者から文書で同意を得ている者。を追加いたしました。

d) 2. 院外または救急外来で自己心拍が再開した者。  
3. 推定心原性心停止の者。  
に分けて記載いたしました。

e) 病院外心停止患者の記録を国際的に統一するための推奨ガイドライン (Cummins RO, et al. Circulation, 1991.) として The Utstein Style (ウツタイン様式) が提唱され、院外心停止患者の研究における世界的標準になっています。「推定」という表現は曖昧な印象を与えますが、このウツタイン様式では非心原性に含まれない患者は、除外診断にもとづく心原性、すなわち推定心原性というカテゴリーに含めることが明記されています。(“Cardiac etiology (presumed): Patients who do not fit in the more readily defined category cardiac arrest of noncardiac etiology are included in this category.”) 非心原性の心停止ではその原因が比較的容易に特定されることが多いのですが、心原性かどうかの診断は除外診断でなされることが珍しくありません。多くの歴史的な大規模試験においても適応基準の一つに “cardiac arrest patient of presumed cardiac cause” が採用されており、「推定」心原性心停止は適切な患者群の設定と考えます。

f) 今までの多くの歴史的な大規模試験において、「自己心拍再開後に昏睡に陥っている患者」は GCS8 未満と定義されてきました。「自己心拍再開から 20 分後」という時間は、最近の心停止後症候群患者の大規模研究 (Nielsen N, et al. New Engl J Med, 2013.) に倣ったものですが、実臨床では自己心拍再開後、意識レベルの評価のために無鎮痛・鎮静のまま診療を行うことはなく、比較的早期に鎮痛薬や鎮静薬が使用されます。従って、自己心拍が再開して 20 分での意識レベルの判定は臨床に則していると考えてます。Cerebral Performance Category (CPC) は hard endpoint として用いられ

る慢性期の脳機能の指標です。よって自己心拍再開後長急性期には GCS を用い、CPC Score は使いません。

g) 以下のように修正いたしました。

削除 除外基準 5. 自己心拍再開から試験用ガス投与までに 6 時間以上を要する者。

追加 選択基準 7. 自己心拍再開から 6 時間未満に研究用ガスを投与できる者。

h) 各設定基準を以下のとおり設け、試験実施計画書に記載しました。

本邦の首都圏の院外心停止患者の大規模レジストリーの報告(SOS-KANTO 2012 Study Group. Acute Medicine & Surgery, 2015.)では、卒倒が目撃され、かつバイスタンダーCPR が実施された推定心原性心停止患者の年齢は  $69.5 \pm 14.5$  歳でした。諸外国の大規模試験と比較して高齢者の割合が多いのですが、75 歳以上の院外心停止患者の転帰が経年的に改善していることも報告されており(Funada A, et al. Circ J, 2016.), 高齢化社会を迎えた本邦の臨床的実情を鑑みて、本研究では適応患者の年齢の上限を 80 歳に設定しました。院外心停止の原因は多岐にわたるものの、急性心筋梗塞や不整脈など心臓に起因した心停止(心原性)が過半数を占めます。よって院外心停止患者を対象とした研究では、数的にリクルートが容易であること、かつ心停止に至った原因疾患の根本治療が可能であるため、比較的良好な生命および脳機能予後が期待できることから、心原性心停止が対象として選ばれてきました。よって本研究においても推定心原性心停止後に自己心拍が再開したものの昏睡が遷延する患者を対象としました。また収縮期血圧 80mmHg 以上という基準は既報(Nielsen N, et al. New Engl J Med, 2013.)に倣いました。生存困難な不可逆的ショックを除外するためです。自己心拍再開から試験用ガスの投与まで 6 時間の猶予を設けました。本来、より早期にガス吸入を開始することが望ましいと考えていますが、ボンベの準備や代諾者からの同意取得、カテーテル検査室での緊急経皮的冠動脈再建術に要する時間を、5 例の実績から考えて 6 時間と設定しました。

4. 「4.3. 試験薬の投与用法又は試験機器の使用方法」

a) 水素を 2%とした根拠を付記してください。

b) 酸素の含有割合は 24~50%となっていますが、このようなバラツキは成績に影響を及ぼさないのでしょうか。

【回答】

- a) これまで動物実験では1.3%~4%の水素吸入で有効性が示されています。
1. Ohsawa I. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 13, 688-694 (2007).
  2. Fukuda K. et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361, 670-674 (2007).
  3. Hayashida K. et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373, 30-35 (2008).
  4. Xie K. et al. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model. *Shock* 34, 495-501 (2010). [PubMed]
  5. Buchholz B. M. et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am. J. Transplant.* 8, 2015-2024 (2008). [PubMed]
  6. Hayashida K. et al. H<sub>2</sub> gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to therapeutic hypothermia in a rat model. *J. Am. Heart Assoc.* 1, e003459 (2012).

脂質の過酸化反応抑制作用で水素の効果の用量依存性を調べた結果では、0.3%の水素では効果がなく、1.3%で有意な効果が、2.5%ではさらなる効果が観察されました。

Iuchi K. et al. Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Sci Rep.* 2016 Jan 7;6:18971. doi: 10.1038/srep18971.

以上の結果を踏まえて、2014年に施行した、院外心停止蘇生後患者に対する水素ガス吸入療法の有効性と安全性の検討する臨床試験でも、2%水素ガスの吸入を行いました。

Tamura T. et al. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome – First-in-Human Pilot Study. *Circ J.* 2016 Jun 22

2%以上のより高濃度の水素ガスを選択しない理由は、これまでの動物実験、および細胞レベルの実験から、2%と比較して、2%以上に濃度を上げて、水素の治療効果に用量依存性の上乗せ効果がほとんど認められないからで

ある。

さらに生物学的効果だけでなく、以下のとおり技術的な理由がございます。爆発下限以下の 4%の水素と 96%の窒素をあらかじめボンベに充填したものを人工呼吸器からの 100%酸素と混合して患者に投与する、安全性を重視した現状の水素吸入システムの場合、2%の水素を吸入させる場合であっても、吸入気酸素濃度は 50%までしか上げることが出来ません。水素ガス吸入濃度をさらに上げれば、酸素濃度の可変域が益々減少してしまうため、重篤な低酸素血症を呈する心停止から蘇生された患者を対象とする本臨床研究に参加できる患者が激減してしまいます。

b) 心停止後症候群の集中治療において、血中高酸素濃度は予後不良と相関していることが報告され、最新の ILCOR 国際ガイドライン 2015 においても、血中高酸素濃度を避けることが明記されています。本研究においては、24~50%の酸素を用いて SpO<sub>2</sub> が 94~98% and/or PaO<sub>2</sub> 85-150mmHg となるように人工呼吸器設定の調整を行います。よって患者毎に血中酸素濃度の至適調節がなされるため、酸素濃度のバラつきは予後に影響しないと考えます。

#### 5. 「5. 症例登録、割付方法」

a) 各施設の研究者は症例登録票をデータセンターにどのような手順で送付するのか、第三者として誰がそれを受け取り、試験治療が実施される前に適格であるか否かを判定するのか、適格であると判定した場合にどの action でもって症例登録を完了し、試験治療を始めてよいとするのか、等の一連の流れが極めて不明瞭です。症例登録の具体的な手順を箇条書きで記載してください。今の記載では、各施設の研究者が症例登録票を記載して FAX 送信した行為でもって症例登録を完了したと（すなわち、症例登録票の内容が正しいものであることが第三者的に確認されずに、適格であることを自己で判断）して、順番に並べられたボンベを取り出し、試験治療を開始する、ように受け取れます。また、「症例登録後に、研究実務責任者に 24 時間以内に一報することを原則とする」とありますが、これは試験治療開始後の上記行為の単なる事後報告にしかならないように思えます。

研究者による症例登録申請から第三者的な適格性判定及び症例登録、それを踏まえての試験治療の開始といった一連の遵守すべき流れを担保することが必要であると考えます。HYBRID study データセンターに常時人員を配置して、FAX を待ち受けることも考えられますが、もちろん本試験のような救急領域の試験では不可能であろうとは推察されます。したがって、上記の一連の流れを（履歴として残す意味でも）担保

するには、音声応答システム (Interactive Voice Response System) や Web 応答システム (Interactive Web Response System) を導入して対処すべきと考えます。また、ポンベの運搬貯蔵やスペースの制約を、中央一括割付を行わない理由として挙げておられますが、そのような制約があったとしても、例えば、置換ブロックランダム化法におけるブロックサイズを適切に設定するなどして中央一括割付を行い組番等で割付結果を即座に伝えることも可能ではないでしょうか。

- b) 「詳細については後述するが、100 例の有効性評価... 可否を判断する」は、症例登録とは直接関係しませんので削除してください。
- c) 現時点での割付方法の名称を記述してください。割付手順書を確認する限り、いわゆる単純ランダム化のように見えます。評価項目に対する予後因子の影響や、有効性・安全性評価、組入れられる患者、医療環境等における施設間差の影響が危惧されるのであれば、それらの因子の均衡を群間で保つべく、すなわち、比較可能性を高めるべく、単純ランダム化法ではなく、それらを層別因子とした層別置換ランダム化ブロックランダム化法を適用した方がよいのではないのでしょうか。そうではなく単純ランダム化法でよいと考えたのであれば、その根拠を実施計画書で記述してください。
- d) 割付責任者及び対応表管理者を「27. 研究実施体制」の章で明記してください。
- e) 「各ペアセットのポンベにセット番号および A, B のラベルを貼る」と記載されています。例えば、ペア 1-A, 2-A, ..., 180A は、水素添加酸素を充填したポンベと窒素混合酸素を充填したポンベがランダムに同数 (各々のポンベが計 90 個) 割り当てられているという理解でよいでしょうか。あるいは、ペア 1-A, 2-A, ..., 180A は「すべて」水素添加酸素を充填したポンベ (又はすべて窒素混合酸素を充填したポンベ) という理解でよいでしょうか。現時点での記載は、読み方によってはいずれにもとり得るので確認させてください。
- f) 「1-180 セットまでを想定し、」という文言も、そのセットで収まるとは限らないのであれば、削除してもよいかもしれません。削除した場合には、割付手順書の文言も整合性をとるべく修正してください。
- g) 「太陽日酸株式会社は、充填されたポンベをセット単位で各施設に配送する」との記載について確認ですが、2 例の患者の治療が終了後、その都度、セット単位で配送するのでしょうか、それともセット単位で配送するにしても各施設のスペースに余裕があれば、それに応じて配送するのでしょうか。この点が明確になるように記載してください。また、結果的に使用しなかったポンベは、どのように回収されるかについても記載してください。

h) 1 セットには、水素添加酸素を充填したポンベと窒素混合酸素を充填したポンベを必ず一つずつ含んでいるということになると思います。この理解が正しい場合、これはいわゆるブロックサイズ2の置換ブロックランダム化法を行っているとも見なせます。このブロックサイズ（1 セットには、水素添加酸素を充填したポンベと窒素混合酸素を充填したポンベを必ず一つずつ含んで、合計で2つということ）が実施計画書内で予め研究者に知らされるため、予見可能性の問題が懸念されます。すなわち、A のポンベを投与して患者さんの状態が改善されるのを目の当たりにしたとき、そのA のポンベは水素添加酸素を充填したポンベであり、次のB のポンベは窒素混合酸素を充填したポンベではないか予見可能であったり、そのようなあて推量を陽にも陰にも暗に行わせてしまって諸々の評価に正/負バイアスを惹起し得るのではないのでしょうか。このような予見可能性や潜在的なバイアスは排除できるよう工夫すべきです。

先ず、A, B のラベルを貼ることにより、どちらかが水素添加酸素を充填したポンベであり、窒素混合酸素を充填したポンベであることを暗に示していることとなります。A, B の表記ではなく、割付責任者が割付結果を知っていればよいのですから連番等の表記を用いる方がよいかもしれません。また、ブロックサイズが読み取れるような記載も避けるべきです。

- i) 別添の割付表作成・保管手順書における「0.5 を境にペアの相方を他方にして... に割り付け」との記載について、単純ランダム化以外の方法を用いる場合には、修文が必要です。単純ランダム化法を用いるにしても、より詳細に記載してください。
- j) 割付には、Excel の RAND 関数を用いるとありますが、乱数の再現性を担保するための種の指定は行わないのでしょうか。また、0.5 を境にカットオフして、群分けしたとき、各群 180 例の等例数にはならず、等例数を達成しようとなると割付責任者による何かしらの手が加えられ、ここでも乱数の再現性が確保できないように見えます。
- k) 盲検化の項では、「最低限の情報のみを開示」と記載されていますが、「最低限」がどの程度かを明記してください。
- l) ポンベが 180 セットで足りなくなったときの対処法を付記してください。

#### 【回答】

a) 本研究では救急での研究という特殊性のため、データセンターに、対象となる可能性のある患者情報を送り、選択基準、除外基準に照らし第三者

による判断を待った後実施するという手順は、患者治療の緊急性を考えると実際的ではありません。従って、研究責任者、研究分担者にあらかじめ選択基準、除外基準を熟知させ、その判断により登録の可否を行うこととします。研究責任者、研究分担者はボンベ使用の後、可及的速やかにデータセンターにファックスでデータを送り、その時点で症例登録とし Subject ID を発行します。ただし、後日、第三者（独立データモニタリング委員会）によりプロトコル逸脱を検討し、Per Protocol Set (PPS)に含めるかを決定します。一旦登録され、吸入治療が行われた場合はプロトコルの逸脱にかかわらず、Full Analysis Set (FAS)に含めます。吸入治療開始後、第三者がプロトコル逸脱を考慮し、登録不可の判断をすることも考えられますが、ランダム化の原則から問題があると考えます。一連の流れが極めて不明瞭というご指摘により、研究計画書の症例登録、割付方法の項に、症例登録の具体的な手順を箇条書きで記載しました。

b) ご指摘のとおり、以下の文章を削除いたしました。

「詳細については後述するが、100 例の有効性評価の結果が集計された段階で、中間解析を行い、研究継続の可否を判断する。」

c) 本研究の割り付けにおけるランダム化は単純ランダム化ではなくブロック別ランダム化です。このことを明確に研究計画書に記載しました。1つのブロックの大きさは2で、それぞれのブロックの1例は水素を含む治療、もう1例は水素を含まない治療に割り付けられます。どちらが水素を含む治療を受けるかは0.5の確率でランダムに割り付けられます。1症例には2つのボンベが割り当てられ(1ペア)、1つのブロックをセットと呼びます。病院へはセット単位で移送されることにより施設間格差の影響を最小限に出来ます。水素、あるいは非水素群が特定の病院で大きくかたよることを防止できます。

本研究では、治療に必要なボンベの一つ一つのサイズと重量が大きく、移動や保管に制限があるという特殊性があります。即ち、保管基地や各病院での保管可能ボンベ数に制限があります。使用に応じ、補充せざるを得ないという事情があります。また、保管場所の関係から、開始時期にすべてのボンベにラベルを貼ることは難しく、保管基地において対応表に従い必要に応じ、割り付け分担者がボンベのラベル貼りを行わざるを得ないという制約があります。もちろん、2ペアからなる1セットごとにA、Bというラベルを貼るのではなく、ブロックサイズを大きくしてブロック別ランダム化を行うということも不可能ではありません。しかし、それは複数回に及ぶラベル貼りと、それに引き続く各病院への移送に混乱を招く可能性が大きいです。ラベル貼りと移送のミスを防ぐ方法は2症例用のボンベを1

セットとし、A, B のラベルにより区別することが最良と判断しました。これを A, B ではなく、奇数、偶数という区別とすることも可能ですが、保管基地におけるラベル貼り、および移送での過誤の可能性を増し、しかも臨床研究責任者、臨床研究分担者による水素、非水素ポンベの予見に与える影響としては本質的には変わりありません。

また、各病院を 1 ブロックとしてその中でランダム化を行うことも可能ですが、各病院のブロックサイズをあらかじめ知ることは不可能であり、病院ごとの水素、非水素の割合のばらつきを大きくする可能性があります。A, B を 1 セットとする方法でも各病院の総症例数が奇数となる場合は病院ごとの水素、非水素の割合がばらつきますが、それは最大 1 症例の差であり、常に A が B より多いか同じというばらつきですが、A が水素群か非水素群かの割り付けはランダムに行われており、全体の水素群と非水素群の数の差は、少数になると考えられます。

d) 27. 研究実施体制に、以下のとおり割付責任者・対応表管理者を記載いたしました。

**【割付責任者】**

藤田 淳（慶應義塾大学医学部循環器内科）

TEL：03-5843-6702 / FAX：03-5363-3875

**【対応表管理者】**

渡辺 真一郎（大陽日酸株式会社）

TEL：03-5788-8665 / FAX：03-5788-8710

e) 割り付けの詳細を記載しました。「セット番号を 1-180 とし、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」としました。従って、A が水素群である確率、B が水素群である確率は、それぞれ 0.5 です。

f) 「1-180 セットまでを想定し、」の文言を削除しました。しかし、本研究では予備ポンベの保管などの問題から、すべてのセット番号が使用されない可能性、A, B の A のみが使用される可能性などを考慮し、最初にセット番号と水素、非水素の割り付けを行うことが適当と考えられます。そのため、1-300 セットの割り付けを事前に行うことにしました。使用されないセット番号を考慮しても 300 セットを超えることは想定できません。

g) この項目については、研究計画書に記述しました。即ち、「各病院の

研究責任者、研究分担者は選択基準、除外基準をあらかじめ熟知し、自己判断で研究への組入を判断し、同意取得の後、吸入療法を開始する。研究責任者、研究分担者はボンベを用いた治療開始の後、可及的速やかに（24時間以内）にデータセンターにファックスで、セット番号、ABのいずれか、及びその他の必要データを含むデータを送り、その時点でデータセンターは症例登録とする。データセンターは症例登録した時点で Subject ID を発行し、それぞれの Subject ID にセット番号、A、Bのいずれか、病院名を対応させる（図 1d）」です。またボンベ回収についても研究計画書に記述しました。

h) この項目について前述しました。本研究でもっとも憂慮されるバイアスは各病院間の違いです。患者の性別、年齢、重症度、その他の考慮必要な変数もありますが、これらは事前に知ることができず、今回の研究のように登録時点での動的割り付けが困難です。従って、これらの変数については症例の固定化の後、キーオープン前に事前解析を行い、バイアスとなりうる場合は調整因子として用いる予定です。調整因子を記載した統計解析計画（SAP）はキーオープン前に固定します。

ブロックサイズ2のブロック別ランダム化を行う問題点は承知しております。しかし、上述の様々な問題により単純ランダム化やブロックサイズの大きなブロック別ランダム化、動的割り付けは困難です。可能性あるとしても、保管基地でのラベル貼り、移送、各病院での使用などで混乱が起きる可能性があります。

しかし、水素群と非水素群の治療効果に全く差がない場合（帰無仮説）、ブロックサイズ2のブロック別ランダム化によりタイプ1の過誤は増加しないと考えられます。また、非水素群が水素群より優れた治療効果を示す場合（劣性対立仮説）、優越対立仮説（水素群が非水素群より優れた治療効果を示す場合）を支持する結果の出る確率は増加しないと考えられます。ただし、優越対立仮説が正しい場合、検出力を増加させると考えられます。

以上のように、ブロックサイズ2のブロック別ランダム化を行うことに問題はないとは言えないものの、タイプ1の過誤率を増加させないという理由により今回採用しました。なお、施設を単位としてブロック別ランダム化を行う場合、ブロックサイズにもよりますが上記の問題を完全に解消することは困難と思われれます。

なお、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。

i) 本研究のブロック別ランダム化の手法は、より詳細に記述しました。

j) ランダム化の種は指定しないことにします。指定する利点もありますが、種がもれることによる問題も想定されます。

k) 最低限の情報とは、各臨床研究責任者または分担者からの問い合わせの当該ペア（セット番号と A または B のラベルで示される）が「水素群か非水素群であるか」という情報です。研究計画書に記載しました。

l) セット数を最大 300 セットとし、不足の可能性を皆無としました

6. 「6. 症例報告書の記入と提出」

a) データは、HYBRID study 事務局（研究代表者が所属する診療科）にて管理されるようですが、データの質や信頼性の確保の観点からは本試験に関与しない第三者的な組織にて管理されるべきです。対応の上、「27. 研究実施体制」にデータマネジメントを担当する組織とその責任者を記載してください。

b) 添付された症例報告書は、表紙が与えられていないこともあってか、いわゆる book 型なのか、visit 型なのかがわかりかねます。各症例単位でみると短期間の試験であるので、おそらくは前者だと推察されますが、そうであるならば提出時期として「90 病日又は中止時までの評価の結果を記載後、速やかに症例報告書すべてを提出」云々の旨を明記した方がよいです。そうしなければ症例報告書の各ページが任意に送られてくることもあり得るので、データマネジメントが円滑に実施されない懸念があります。

c) 症例報告書の Subject ID は、症例登録完了時に発行される登録番号でしょうか。念のため、確認させてください。

d) 症例報告書の各ページには、「記載者名」という欄しかないようです。症例報告書の取り違いを避けるべく、施設名の欄を設定した方がよいのではないのでしょうか。また、症例報告書は、各施設の研究責任医師又は研究分担医師によって作成され、場合によっては研究協力者によってその作成業務の補助が行われることとなりますので、記載者名というよりもむしろ、研究責任医師名、研究分担医師名、研究協力者名として明示的に欄を設けた方がよいのではないのでしょうか。

【回答】

a) 以下のとおり追記いたしました。

HYBRID study 事務局は、症例報告書に記載漏れ等がないかを確認し、デー

データを管理シートに入力した上でデータマネジメント担当へ送付する。

なお、データマネジメント担当組織に関しましては、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの臨床研究支援部門が統括を行います。現在、具体的な運用や担当者選任を含めた病院内での承認作業中であり、現時点で担当者名を記載することは差し控えたく存じます。つきましては、27. 研究実施体制には【データマネジメント】慶應義塾大学臨床研究推進センター 臨床研究支援部門 データ管理ユニットと組織名を記載いたしました。今後、担当者が決定次第、追記してまいります。

b) 症例報告書は記載漏れや疑義照会を迅速に行うことを目的として、Visit型を採用しております。提出のタイミングにつきましては、以下のとおり追記いたします。

症例報告書の提出は、少なくとも月1回、専用封筒に入れ郵送にて送付する。

c) そのとおりでございます。

d) 各症例報告書の上部に施設名を記載いたしました。また、記載者名を研究責任者・研究分担者・研究協力者と変更いたしました。

#### 7. 「観察スケジュール」

- a) 「Site」→「時期」？
- b) 症例登録の時点の列も付与してください。

#### 【回答】

- a) ご指摘のとおり「時期」に修正いたしました。
- b) 症例登録の列を追加いたしました。

#### 8. 「9. 評価項目（エンドポイント）」

- a) 「9.1. 主要評価項目」
  - ① 主要評価項目の設定根拠（第90病日を標的とした根拠も含む）を実施計画書内に記述してください。
  - ② 90病日（14, 30病日も同様）に対する起算日を明記してください。
  - ③ 「あらかじめ指定した治療」→「試験薬の投与」と記載した方がより明確です。

- ④ 神経内科専門医 2 名によって評価が行われるとありますが、2 名の判断がわかれたときにどのように最終評価結果が定まるのでしょうか。3 名にした方がよいのではないのでしょうか。いずれにしましても評価の方法を明記してください。
- ⑤ 第 90 病日までに転院してしまうことはないのでしょうか。その場合に、転院先でも複数名の神経内科専門医による評価は可能でしょうか。また、その場合の CRF の作成とデータ収集の流れも規定しておく必要があるのではないのでしょうか。これらについて実施計画書内で記述してください。
- b) 「9.2. 副次評価項目」：各評価項目に対して定義や評価方法を記載してください。例えば、「第 90 病日における生存率（エンドポイントは、原則的には個体に対して定義を行うものですので、第 90 病日の生存の可否）」、「第 90 病日までの生存時間」については、起算日、中途打ち切りのとり扱い等がわかるように定義してください（中途打ち切りが全く起こらないと考えているのであれば、そのように明記してください）。mRS, GCS, MMSE については、CPC と同様の論点（誰がどのように評価するのか）が考えられるはずですので、明記してください。また、血清および尿バイオマーカーについては、ある特定の時点での評価を指すのか、又は経時的变化を指すのかもこの章で明記してください（統計解析の章で一部汲み取れるものの）。循環動態項目については、測定方法等を明記した方がよいと考えます（測定方法が施設間で異なる場合にはなお一層詳述した方がよいと考えます）。
- c) 「9.3. 安全性評価」：「水素群に特有の有害事象、水素群に多い有害事象について、統計的有意性を検定する」は、統計的事項ですので、該当章に移動してください。また、安全性評価における統計的検定は、有害事象の頻度はそれほど高くないため、差を論じるのにあまり役にたたないはず（統計的に有意差がないからといって、真に差がないことは主張できない）ので、「参考までに」と付記した方がよいです。

【回答】

a)

①9.1. 主要評価項目に以下の内容を記載いたしました。

心停止後患者を対象とした研究報告では、主要評価には 90 日後の cerebral performance category もしくは modified Rankin scale を用いることが妥当であるとの consensus statement が米国心臓協会から報告され (Becker LB, et al. Circulation, 2011.), ほとんどの歴史的な大規模試験で CPC が主要評価項目に用いられてきた背景があります。よっ

て本研究でも 90 日後 CPC を主要評価項目としました。

②病日の起算日は、集中治療室（ICU）入室日を第1病日とし、7. 観察及び検査項目（7.7. 及び7.8.）に記載いたしました。

③④「あらかじめ指定した治療」ではなく、本研究に関与していない神経内科専門医を予め指定しておき、その医師に判定をしていただく、との趣旨でございましたが、④のご指摘も含めて以下のとおり修正いたしました。また、神経学的予後調査票及び評価表を作成いたしました。

旧) CPC の判定は、あらかじめ指定した治療に関与していない神経内科専門医 2 名によって行われる。

新) CPC の判定は、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）によって中央判定方式にて行う。当該神経内科専門医は、予め研究責任者より指名を受けた者とする。90 日後に入院中の場合には当日、90 日後に退院している場合には 90 日後付近の受診可能な日に、神経内科専門医もしくは準ずる医師が診察を行って神経学的予後調査票を記載する。調査を行った医師は、神経学的予後調査票を HYBRID Study 事務局へ送付する。判定医は神経学的予後調査票を元に判定基準を参照して評価を行う。2 名の判定医の評価が分かれた場合には、神経内科医を 1 名追加し、その合議によって決定する。

⑤転院先に専門医がいない場合には、神経内科専門医に準ずる医師が判定を行います。また、転院の場合は、事前に研究責任者より転院先の担当医師に判定の依頼を行います。万一、自宅へ退院する等の理由から主治医の診察が困難な場合には、訪問看護等の医療専門職（看護師、理学療法士等の国家資格取得者）又は、家族による調査も可といたします。

b) ご指摘の通り、血清バイオマーカーのうち、neuron specific enolase (NSE) は自己心拍再開 48 時間後の一時点で評価し、他の酸化ストレス、炎症性サイトカインの血清および尿中バイオマーカーは経時的変化を評価します。よって、9.2. 副次的評価項目にその点を明記しました。

循環動態項目につきましては、観察スケジュールに PiCCO もしくは EV1000 カテーテルを用いて測定を行うと記載してあります。

c) ご指摘のとおりですので「水素群に特有の有害事象、水素群に多い有害事象について、統計的有意性を検定する」を削除いたしました。

## 9. 「11. 有害事象発生時の取り扱い」

### a) 「11.5. 有害事象の報告」

① 先進医療通知を参照し、先進医療の安全性情報の報告について記載

してください。

- ② 症例報告書へ記載する有害事象を 72 時間以内のものに限定した理由を付記してください。
  - ③ ここでの評価は、独立データモニタリング委員会の委員長独自の評価で足りるのでしょうか。また、評価した結果として、その結果はどのようにデータや試験にフィードバックされるのでしょうか。この点を明記してください。
  - ④ 独立データモニタリング委員会の委員長に症例報告書はどのようなタイミング及びどのような方法で渡されるのかも、オペレーションを円滑にする意味で明記しておく方が望ましいです。
- b) 「11.6. 重篤な有害事象の報告」
- ① 重篤な有害事象の（事務局だけでなく）研究代表者への報告、独立データモニタリング委員会への報告、研究代表者から各施設への通知等、記載に不備が多々あります。情報の流れを意識して、加筆してください（望ましくは、重篤な有害事象の報告に関するマニュアルを準備される方がよいかもしれません）。
  - ② 「遅滞なく速やかに」とするよりも報告期日を明記した方がよいです。

## 【回答】

a)

①以下の内容を追記いたしました。

### 11.7. 先進医療の安全性情報の報告

HYBRID 事務局は「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」(平成 28 年 3 月 4 日医政研発 0304 第 1 号, 薬生審査発 0304 第 2 号, 薬生機発 0304 第 2 号, 保医発 0304 第 17 号)の規定に基づいて、安全性報告を実施する。

②～④ご指摘ありがとうございます。内容を再考いたしまして削除の上、修正いたしました。また、独立データモニタリング委員会に関する手順等につきましては、22.2.独立データモニタリング委員会の項目に修正追記いたしました。

b)

①②ご指摘ありがとうございます。11.6. 重篤な有害事象の報告を以下のとおりに修正いたしました。

### 11.6. 重篤な有害事象の報告

研究期間中に発生した重篤な有害事象（11.1.2）は、各実施施設の研究

実施ルールに則り、重篤な有害事象に関する報告書を各実施施設の倫理委員会に報告する。研究責任者は、重篤な有害事象を知った時を0日として5暦日以内に、研究代表者へ有害事象の事実を伝える（手段は問わない）。自施設の報告書を作成次第速やかに、報告書の写しをHYBRID Study事務局へFAX等にて送付する。情報伝達の迅速性を優先させるため、報告書には未確定のため、記入できない箇所があっても構わない。研究責任者は第一報を提出後、新たな情報を入手した場合、あるいは有害事象の転帰が確定した場合には、それらの情報を追加した報告書を作成し、速やかにHYBRID Study事務局へFAX等にて送付する。

#### 11.6.1. 研究代表者の対応

研究代表者が重篤な有害事象の発生を知ったときは、対策の必要性およびその内容について決定を行い、慶應義塾大学倫理委員会への手続きをHYBRID Study事務局へ指示し、研究代表者は、決定事項を当該研究実施施設の研究責任者、慶應義塾大学病院長、慶應義塾大学倫理委員会に連絡する。研究代表者は、倫理委員会での審査結果を踏まえ、研究の継続に関する決定を行い、当該研究実施施設の研究責任者に通知する。

#### 11.6.2. HYBRID Study事務局の対応

HYBRID Study事務局は、各施設より報告された重篤な有害事象に関する報告書を取りまとめ、研究代表者の指示に基づき、所定の書式を用いて慶應義塾大学倫理委員会へ報告する。倫理審査結果通知および研究代表者の決定事項について、本研究に関連する組織へ通知する。

### 10. 「15. 研究実施期間」

- a) 「倫理委員会承認日～」：この記載では、試験期間が曖昧になるともいえますので、「先進医療告示後」or「先進医療告示後の研究代表者が所属する施設の審査委員会承認日～」とした方がよさそうです。正式な言い回し等を含め担当官と相談の上、修正してください。
- b) 「合計360例」：症例集積可能性について根拠を記載してください。

#### 【回答】

- a) 担当官に相談をさせていただき、先進医療告示後、と変更いたしました。
- b) 以下の通り、16.1.に算出根拠を記載いたしました。

追記) 各施設における研究参加患者は10~20人/年と見込まれます。よって11施設すべてが患者登録を開始してから2年間で360人が集積可能と考

えます。分担施設がすべて承認されるまでに約 1 年を要するため、研究実施期間は先進医療告示後から 3 年間とします。

11. 「17. 研究対象者の人権に対する配慮」：研究責任者，研究分担者，研究者等の語が入り混じっているため，個々の役割が把握しにくいですが，ここでの記載では「研究分担者」ではなく「研究責任者」ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のとおり修正いたしました。

旧) 本研究で使用されているプロトコールおよび同意を得る為の説明書，同意書は研究分担者が各施設の倫理委員会に申請しその承認を得なければならない。

新) 本研究で使用されているプロトコールおよび同意を得る為の説明書，同意書は研究責任者が各施設の倫理委員会に申請しその承認を得なければならない。

12. 「18. 個人情報の取り扱い」：本試験は多施設で行われるものですので，「医学部救急医学研究室」に限定した記載ではなく，各施設で個人情報をどのように取り扱うものとするか加筆，修正してください。

【回答】

旧) 連結可能匿名化された試料のうち，検体は医学部救急科研究室にて，臨床検体用冷凍庫に保管する。研究協力者の年齢・性別，バイタルサイン，画像検査結果，一般採血検査結果などの臨床情報は，医学部救急科研究室の本研究専用パソコン（インターネット非接続）にて管理する。連結可能匿名化に用いる連結表は，医学部救急医学研究室の臨床研究用パソコン（インターネット非接続）にて管理する。

新) 連結可能匿名化された特殊検査の検体については，各実施施設より研究専用 BOX を用いて慶應義塾大学医学部救急科研究室に送付する。送付にあたっては予め実施施設と協議の上，確実に受取ができるよう送付日時の調整を行う。検体の保管は慶應義塾大学医学部救急科研究室内の臨床検体用冷蔵庫に保管する。

症例報告書，連結可能匿名化に用いる連結表は，各実施施設の研究用書庫に施錠保管をする。連結表を作成する際に電子媒体を用いる場合には，パスワード管理を施したインターネット非接続のパソコンを使用する。

なお、外部委託業者との個人情報取扱いに関する契約は、慶應義塾大学が包括的に締結する。

13. 「22. モニタリング・監査，独立データモニタリング委員会（IDMC）」

a) 「22.1. モニタリング・監査」

① モニタリングの実施に関する手順書（監査に関する手順書も同様）について

(ア) 付随する「モニタリング計画書」を見ますと、モニタリング対象施設には慶應義塾大学病院のみ記載されています。これを踏まえますと、モニタリングの実施に関する手順書は、慶應義塾大学病院のみでのモニタリングを意識したものでしょうか。また、慶應義塾大学病院のみでのモニタリングを意識したものであるとき、「12. モニタリング組織」に示されるように、研究に関与する同病院同診療科に所属する方がモニターとして指名されることになっています。「4.1. モニターの指名」において「研究責任者が指名するモニターは、当該モニタリングの対象となる実施医療機関において当該研究に関与するものではない」と記載されているように、モニタリングは、第三者的な立場の人によって実施される必要があります。このことを踏まえますと、同病院同診療科のこの方は、当該研究に本当に関与していないか懸念があります。

(イ) 当該手順書は、慶應義塾大学病院だけでなく、多施設でのモニタリングを意識したものであるとした場合、慶應義塾大学病院の救急科の医師が他の施設をモニタリングすることは相当に理に適っていると考えます。しかしながら、この場合、「モニタリング計画書」のモニタリング対象施設には慶應義塾大学病院のみしか記載されていないのは、他施設でもモニタリングを実施することと矛盾しているとも受け取れてしまいます（すなわち、当該計画書だけ見ますと、他施設でのモニタリングは実施されない、とも受け取れてしまいます）。このもとで他施設での進捗状況や研究の品質管理はどのように担保されるか懸念があります。施設間で相互モニタリングを実施するのであれば、手順書にもそれがわかるように明記し、モニタリング計画書やその他の申請資料もそれと整合する形式で作成しなおす必要があると考えます。

(ウ) 本試験は、360例もの症例が多施設で登録されることとなりますが、多施設でのオンサイトモニタリングを全例で実施

するとした場合、本当に適切に完遂できるのでしょうか。現在のモニタリング手順書の記載では、この辺りのモニタリングの詳細を把握できず、全例で行わないにしても、(イ)での照会内容を踏まえていただいて、サンプリングによるモニタリングを行うのであれば、どのような方針で行うかなど関連書類に明記すべきです(慶應義塾大学病院においては最初の3例にオンサイトモニタリングを実施するようですが、それ以降は行わなくてもよいか気になりました)。

(エ) 「8.3. モニタリングの追加」:「必要に応じて研究事務局とモニターにモニタリングの追加を指示する」と記載されていますが、モニタリングの実施主体者は、モニターですので、「研究事務局と」は削除されてはいかがでしょうか。

(オ) 「当該研究の慎重状況」→「当該研究の進捗状況」,「研究辞し計画書」→「研究実施計画書」,「研究責任者等」の定義を与えてください、実施計画書と記載を合わせるならば、この手順書内での「研究責任者」→「研究代表者」,「研究計画書」→「研究実施計画書」,「研究ガス」→「試験薬」と置き換えられるべき?(用語を統一・整理してください)

② モニタリング計画書(監査計画書についても同様)について  
ここで提示されているモニタリングの時期と範囲は、自施設で実施する場合には適用できると思いますが、相互モニタリングで実施するには不可能ではないでしょうか。①とともに再考してください。

③ 監査について

(ア) 「必要に応じて内部・外部監査を受ける」と記載されていますが、「必要に応じて」(必要と判断するときはどのようなときか)をより具体的に記載してください。

(イ) 監査計画書は添付されていますが、監査に関する手順書が添付されていませんでした。この手順書は作成されていないのでしょうか。

(ウ) 届出書では、監査をCROに委託されるとあります。「27. 研究実施体制」に企業名と責任者名を付与してください。

④ 独立データモニタリング委員会について

(ア) 記載されている独立データモニタリング委員は、以下の点で適切とは言い難いと考えます。

- どの委員も研究代表者と同じ所属であり、いわば同僚にあたる人たちになっています、このメンバーで公平にその役割を果たせるのでしょうか。
- 所属を拝見する限り、救急領域の専門家が一人も入っておら

ず、評価を適切に実施できるのでしょうか。

- 本試験では中間解析を計画しています。この判断は、統計的な専門的判断が必要になります。生物統計家を委員として加えることが望ましいと考えます。

**【回答】**

a) ご指摘ありがとうございます。

①②モニタリング手順書・計画書は、主に以下の点を修正いたしました。

- ・多施設用にいたしました
- ・慶應義塾大学病院のモニタリング担当者を変更いたしました
- ・オフサイトモニタリングを追加いたしました
- ・用語の見直しをいたしました。

③監査手順書・計画書を見直し、修正いたしました。

**【モニタリング】**

研究代表者により指名されたモニターが、本研究の実施計画書、手順書、計画書に従い実施する。モニターは、原則として以下の時期に定められた項目について原資料の確認を行う。

- ①同意取得後の適格性確認：登録から3日以内（1～3例目は必須）
- ②観察終了時または中止時の有害事象確認：症例報告書作成から7日以内（1～3例目は必須）
- ③重篤な有害事象（SAE）発現症例：SAE報告書の入手から7日以内（発現した全症例）

**【監査】**

監査担当組織に関しましては、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの臨床研究支援部門が統括を行います。現在、具体的な運用や担当者選任を含めた病院内での承認作業中であり、現時点で担当者名を記載することは差し控えたく存じます。つきましては、27. 研究実施体制には【データマネジメント】慶應義塾大学臨床研究推進センター 臨床研究支援部門 監査ユニットと組織名を記載いたしました。今後、担当者が決定次第、追記してまいります。

④外部委員として救急領域の専門家、および生物統計家を選定いたしました。

14. 「23. 研究対象者の費用負担および謝金」：どのような研究費で賄われるのかを明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究対象者の費用負担と謝金についての項目でございますので以下のとおり、変更いたしました。

本研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、本研究に参加することに係る謝金は発生しない。

なお、研究費につきましては 26. 研究資金及び利益相反の項にて記載してございます。

15. 「25. 研究に関する情報公開の方法及び研究成果の公表」：「運営委員会」のメンバー等について「27. 研究実施体制」で明記してください。

【回答】

25. 研究に関する情報公開の方法及び研究成果の公表 は以下のとおり修正いたしました。

旧) 研究計画とその遂行に対する貢献度に応じて運営委員会で決定するものとする。

新) 研究計画とその遂行に対する貢献度に応じて、実施施設の研究責任者から成る運営委員会で決定するものとする。

27. 研究実施体制に記載いたしました。

16. 以下の点について記載を整備してください：

a) p. 7「研究分担者等」：初発のものに関しては、「研究分担者，XX，YY（以下，研究分担者等）」等と定義を与えてください。また，試験参加医師，研究責任者，担当医師，医師，研究担当者，分担者，担当者，担当医師等の語が混在していて，それらが同一のものを指すのか否か，その役割分担の範囲が掴みにくいです。整理してください。

b) p. 11「循環動態項目の測定時間における経時的变化」→「循環動態項目の経時的变化」

c) p. 14「研究代表者等」：初発のものに関しては、「研究代表者，XX，YY（以下，研究代表者等）」等と定義を与えてください。

d) p. 15「倫理委員会」→「審査委員会」で統一？

e) P. 19「研究担当者等」：初発のものに関しては、「研究代表者，XX，YY（以下，研究代表者等）」等と定義を与えてください。

f) 略語には，略語一覧を付与する等して略す前の語を与えてください。

【回答】

- a) 用語を統一いたしました。
  
- b) 9.2. 副次的評価項目 7をご指摘のとおり修正しました。  
旧) 循環動態項目の測定時間における経時的変化  
新) 循環動態項目の経時的変化
  
- c) 用語の統一とともに修正いたしました。
  
- d) 審査委員会よりも一般的に使用されている「倫理委員会」に統一いたしました。
  
- e) 用語の統一とともに修正いたしました。
  
- f) 用語の統一とともに本文内に修正いたしました。

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7月7日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 救急科・鈴木 昌

1. 「1 研究目的」の項の中で説明されている内容が簡略過ぎて理解出来ません。心停止後症候群、低体温療法、水素添加酸素、水素添加酸素ガス、水素ガス吸入療法、虚血再灌流障害について、分かり易く説明を加えて下さい。また、心停止後症候群の標準治療として酸素吸入が行われ、この標準治療と水素添加酸素による治療の比較対照となることも説明して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。頂戴しました内容を踏まえまして以下のとおり修正いたしました。また、研究実施計画書も変更いたしました。

病院以外の場所で心停止（院外心停止後症候群）となった患者さんの社会復帰率は、心臓の働きが悪くて心停止となった患者さんで、かつ目撃者による早い時期からの救命処置がなされたとしても、1ヶ月後の生存率は8%、社会復帰率は4%にすぎないのが現状です。この結果は、たとえ蘇生に成功したとしてもその約半数は脳機能の改善が見られず（脳蘇生率が低く）、社会復帰ができない状況であることを意味し、院外心停止後症候群患者のさらなる脳蘇生率向上のための新規治療法の開発が強く求められています。

すでに動物実験において水素添加酸素ガス吸入は、体温を一定に保ち脳機能の改善を図る、いわゆる体温管理療法と併用することによって、脳蘇生率をさらに向上させることが証明されています。

そこで、先進医療として、水素添加酸素ガスの有効性を検証する臨床試験を開始致しました。先進医療とは、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術等について、安全性、有効性を確保するために、一定の施設基準を設定して保険診療との併用を認めているものです。さらに、将来的な保険導入のための評価を行うものとしても位置づけられているため、国に研究の安全性や有効性について定期的に報告をすることが求められています。つまり、先進医療とは治療の側面だけでなく、調査や研究としての意義があることとなります。

今回実施する研究は、院外心停止後、自己心拍が再開したものの、昏睡状態にあり、人工呼吸器を使って酸素吸入を必要とする患者さんを対象に、

水素ガス吸入を追加することによって、生存率や社会復帰率（脳蘇生率）を向上させることができるかを検証することを目的としています。本研究は、水素添加酸素ガスまたは通常酸素ガスの2つのグループに分けて行う比較対象試験です。

## 2. 「2 研究協力の任意性と撤回の自由」の項に於いて

- ・代諾者の資格と立場を説明して下さい。臨床研究実施計画書の同意取得方法説明欄（17頁）において、代諾者の範囲を「親戚」と記載している箇所と「親族」と記載している箇所があり、研究実施者の代諾者についての理解にも混乱が見られます。代諾者については予め明確に範囲を規定しておかないと、現場で混乱する可能性がありますし、同意を求められる者にとっても代諾者となる理由が明確でないと受けられない虞れがありますので、計画書で具体的に範囲を記載した上、説明文書にもその内容を記載して下さい。
- ・同意の無い場合に行われる「従来の集中治療」の内容を記載して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究実施計画書は以下のとおり修正いたしました。また、同意文書内にも記載をいたしました。

患者とともに来院している研究対象患者の代諾者から文書による同意を得る。代諾者は親族（六親等内の血族，配偶者（配偶者にあつては 事実婚の事情にある者を含む）および三親等内の姻族）でかつ患者と代諾者両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、患者の最善の利益を図りうるとみなすことができる者とする。患者本人の意識回復が得られた際には、患者本人から以後の研究参加継続に関する追加同意を得ることとする。

「従来の集中治療」につきましては、以下のとおり修正いたしました。

旧) 従来の集中治療

新) 従来の人工呼吸・血圧管理・体温管理療法・経皮的冠動脈形成術を含む集中治療

## 3. 「3 研究方法・協力事項」の項に於いて

- ・研究方法と研究協力事項の記載内容に重複があり、却って分かりにくくなっています。整理して分かり易く書き直して下さい。また、臨床試験に参加するにも拘わらず、水素添加酸素を選択出来ないことについて理解を得るため、二重盲験で行う趣旨にも触れて下さい。

・「中心静脈カテーテルの挿入、昇圧剤の使用」「体温管理療法」について、分かり易く説明を加えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究方法と協力事項を以下のとおりに修正いたしました。

研究方法：研究の手順は以下の通りです。

①現在心停止後症候群の患者さんに対して行われている国際的に推奨されている集中治療（人工呼吸、中心静脈カテーテルの挿入、昇圧剤の使用など）を、当救急科であらかじめ定めた手順に則って行います。

②当救急科であらかじめ定めた適応基準に応じて体温管理療法を施行します。

体温管理療法とは、心停止後の脳障害の改善を目的として、一定時間体温を 32～36 度の間のいずれかの温度に維持・管理する治療法です。冷水ブランケットや冷却装置（体表面や血管内から冷やす装置）を用います。これは国際的に推奨されている、現状で最も進んだ治療法です。

③水素添加酸素または通常酸素の吸入：研究用ガス（水素添加酸素または通常酸素）を吸入していただきます。どちらのガスかは、患者（代諾者）さんおよび実際の治療を行う医療従事者にも知らされません。これは水素添加酸素の効果を評価する時に担当医師や患者（代諾者）さんの先入観が入らないようにして客観的、科学的に正しく評価するためです。この方法は『二重盲検法』と呼ばれ、新たな薬を開発する方法として最も良いとされており、世界中で用いられています。

④ただし医療上の緊急事態が発生し、患者さんの緊急治療をするためにその情報が重要な場合は担当医師にすぐわかるような方法がとられています。

吸入は集中治療室に入院した後に開始し、18 時間継続します。吸入以外は、全て通常の治療を行います。また、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、適切に対応致します。

採血・採尿：通常診療の範囲内で行われる採血とは別に、研究用に数 mL～約 10mL、6 回の採血を行います。採血は治療上必要とされる動脈カテーテルから行いますので、追加して針を刺すことはありません。

⑥試料の匿名化：提供いただいた試料は、直ちに専用の ID 番号で識別管理され、病院のカルテ番号などの個人情報はいりません。

⑦診療記録の閲覧：血液検査結果や画像検査結果などの診療記録（カルテ

情報)を閲覧し検討を行います。

- ⑧当院を退院または転院された後に、患者さんの健康状態をお尋ねすることがあります。

患者さんにご協力頂く内容は、国際的に推奨されている最新の治療と検査に加え、以下のとおりです。

- 水素添加酸素または通常酸素の吸入
- 採血・採尿の実施
- 診療記録の閲覧
- 当院を退院または転院された後に、患者さんの健康状態をお尋ねすること

二重盲検の内容は以下のとおり記載いたしました。

これは水素添加酸素の効果を評価する時に担当医師や患者（代諾者）さんの先入観が入らないようにして客観的、科学的に正しく評価するためです。この方法は『二重盲検法』と呼ばれ、新たな薬を開発する方法として最も良いとされており、世界中で用いられています。

「中心静脈カテーテルの挿入、昇圧剤の使用」「体温管理療法」につきましては以下のとおり修正いたしました。

- 旧) 当救急科であらかじめ定められた適応基準に応じて体温管理療法を施行します。
- 新) 当救急科であらかじめ定められた適応基準に応じて体温管理療法を施行します。体温管理療法とは、心停止後の脳障害の改善を目的として、一定時間体温を 32～36℃の間のいずれかの温度に維持・管理する治療法です。冷水ブランケットや冷却装置（体表面や血管内から冷やす装置）を用います。

4. 「4 予想される利益および不利益」の項の

- ・利益について、「病状が改善する可能性」を、通常酸素群との対比で具体的に説明して下さい。
- ・不利益について、副作用が認められなかった安全性臨床研究の症例数を記載して下さい。

【回答】

「病状が改善する可能性」につきまして、以下のとおり修正いたしました。

旧) 水素添加酸素の吸入により病状が改善する可能性が考えられますが、  
新) 水素添加酸素を吸入することにより、通常酸素の吸入よりも生存率や  
脳の機能がより改善する可能性が考えられますが、

副作用の記載につきましては、以下のとおり追記いたしました。

旧) 心停止後症候群の患者さんに対する水素吸入の安全性臨床研究において、副作用は認められませんでした

新) 心停止後症候群の患者さんに対する水素吸入の安全性臨床研究において、全5例で副作用は認められませんでした

5. 「11 費用負担および利益相反に関する事項」の項について、試験用ガスは無償提供されることを明記して下さい。

**【回答】**

以下のとおり無償提供される旨を追記し、文言の統一をいたしました。

旧) 水素ガス療法による研究を目的とした通常診療以外の治療および特殊な血液・尿の検査にかかる費用は、大陽日酸株式会社の研究費でまかなわれます。

新) 水素ガス療法による研究を目的とした研究用ガスは大陽日酸株式会社より無償で提供されます。また、通常診療以外の治療および特殊な血液・尿の検査にかかる費用は、大陽日酸株式会社が負担します。

6. 「12 問い合わせ先」の電話番号に、それぞれ内線番号を付記し、病院の患者相談窓口の欄も加えて下さい。

**【回答】**

問い合わせ先にある電話番号は、直通電話となっております。番号の後ろに（直通）と追記いたしました。

患者相談窓口（患者サポートセンター）の欄も追記いたしました。

7. 被験者の適格基準と除外基準も記載して下さい。

**【回答】**

3 研究方法・協力事項に、以下のとおり記載いたしました。  
この研究を受けることのできる要件（選択基準）と受けられない理由（除外基準）は以下のとおりです。

選択基準

1. 年齢 20 歳以上，80 歳以下の者。
2. 院外または救急外来で自己心拍が再開した者。
3. 推定心原性心停止の者。
4. 自己心拍再開から 20 分後も Glasgow Coma Scale (GCS) が 8 未満の者。
5. 収縮期血圧が 80mmHg 以上（輸液および昇圧薬の投与は問わない）の者。
6. 代諾者から文書で同意を得ている者。
7. 自己心拍再開から 6 時間未満に研究用ガスを投与できる者。

除外基準

1. 発症前の脳機能状態が不良な者。（CPC 3, 4：脳の障害により日常生活に介助を必要とする者，高度の記憶力障害や痴呆，植物状態の者。）
2. 家族が救命のための治療を希望していない（DNAR）者。
3. 原疾患が縊頸，外傷性，脳出血・クモ膜下出血・脳梗塞，急性大動脈解離，末期癌，急性中毒の者。
4. 重症の呼吸不全を有する者（吸入酸素濃度 50% 投与下で SpO<sub>2</sub> 94% 未満）。
5. 妊婦。
6. 経皮的心肺補助装置（PCPS）が使用されている者。
7. 医師が本試験の対象として不相当と判断した者。

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7月12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。

まず、本試験が医師主導臨床試験であり、企業主導の治験ではないと確認したいと思います。臨床試験はもちろん、万全の体制を整え完璧に行うことが理想ですが、完璧な体制を求めれば求めるほど多額な費用が発生し、結局は日本の医療費を高騰させ、あるいは日本からは新薬、新規の治療技術が出にくいという弊害を招きます。そのため、ある程度のヒトにおける安全性のデータがある場合（今回はパイロット試験の結果が有ります）、医師主導臨床試験として試験を実施することが認められており、治験が従うべき基準であるGCPより比較的ゆるやかなガイドラインに従うことが求められています。例えば、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省）」、研究者主導臨床試験の実施にかかるガイドライン（一般社団法人全国医学部長病院長会議）」です。今回は、下記の事情により治験ではなく、医師主導臨床試験として行います。

例えば、9.（タ）でレビューワーが指摘されている

(<https://www.pmda.go.jp/files/000157932.pdf> を参照) ですが、これは治験を対象としたもので、今回のような医師主導臨床試験を対象としたものではないと思います。治験は原則として薬物を対象としたものであり、今回の試験は様々な点でそれとは異なり、治験で求められるような体制を取れば途方も無い資金が必要になり実施不可能になります。

今回の試験がグラム単位である薬物ではなく50 kgもあるボンベを用いるものであることを考慮していただきたいと考えます。グラム単位の薬物と、その1万倍の重量のボンベでは保管、輸送、管理の点で極めて異なることも考慮していただきたいと考えます。

また、今回の試験が救急現場における試験であり、時間的余裕のある一般臨床における新薬開発とは全く異なることも考慮していただきたいと思えます。新規治療法の開発は必要であるものの、患者保護の点からは出来る限り医師や医療従事者の余分な負担は減らしたいと考えています。

更に、今回の試験が、将来多くの個数の販売が期待でき、大きな収益が期待できる薬物を対象としたものではなく、重量はかさむものの使用数が限ら

れ、患者も一生に一度しか使用する可能性の無い商品を対象としたものであることも考慮していただきたいと思います。

薬物に対する治験の原則を、そのまま今回の試験に厳密に適用されないよう希望します。

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2における「5. 症例登録、割付方法」についての更問

(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。

(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。

- 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のでは、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は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はないのでしょうか。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ポ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ポ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）。

【回答】

- (ア) 救急現場の従事者の意見聴取により、電話登録、ウェブ登録は救急治療のかなりの負担になることがわかりました。今回は紙ベースでチェックリストを準備し、登録前に確認する措置を導入しました。即ち、症例登録票にチェックリストを入れ、それにより選択基準、除外基準を確認した後、同意取得を始めることにしました。
- (イ) ①「割付方法については、割付手順書に記載する」としました。  
②ボンベにはカバーをかけ、施設名と施設内番号、更には一人の患者に使用する2つのボンベの区別（前、後で区別します）のみをカバーに記します。水素含有/非含有の情報が医師や医療従事者には全く見えないようにします。  
③ボンベ搬送業者と協議しましたが、施設ごとに2セットを置くことは現在の保管場所の状況から不可能と判断しました。
- (ウ) 今回は治験ではなく、医師主導臨床研究として行う関係上、治験ほどの予算は取れません。従って、複雑な割付方法ではミスがおきない体制を構築することは関係者からの意見聴取により困難であると判断しました。そのため、ミスを防ぐことを優先し、ブロックサイズを2としたブロック別ランダム化の方法は維持したいと考えます。しかし、ご指摘の通り、割り付け方法の詳細は研究計画書には書かず、割付手順書に記載し、更にはボンベにカバーを書けるなどの工夫をし、盲検性が出来る限り維持されるようにしました。

2. 「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。

【回答】

以下の2名を、27. 研究実施体制に追加いたしました。

神経内科専門医

伊藤大輔 慶應義塾大学医学部神経内科  
柴田護 慶應義塾大学医学部神経内科

3. 「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。

【回答】

独立データモニタリング委員は、本試験に関与しない生物統計家に変更しました。

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)。

【回答】

(ア) について、ご指摘のように、主要評価項目の検定はカイ二乗検定に変更しました。

(イ) 「我々のパイロット試験の結果から、水素吸入によるリスク減少は15%である(1)。対照群の90日神経転帰良好の割合は50%と推察され(2)、第I種の過誤 $\alpha=0.05$ 、第II種の過誤 $\beta=0.2$ 、水素吸入群の90日神経転帰良好の割合を65%と仮定すると、」

(1)は、ラット心停止モデル(Hayashida Circulation 2014)で、水素ガスを低体温療法に上乘せすると7日目の生存率が71.4%から87.5%に上昇してことを根拠としております。

(2)は、添付の論文を根拠にしております。すなわち、Table2のsecondary outcomeは180日CPC3-5の割合ですので、CPC1,2は引き算で33°C群46%、36°C群48%から、非水素群のCPC1,2の割合を50%と推定しました。

また、研究計画書の「研究の背景」の項に、我々のパイロット試験の結果を記しています。

(ウ) ここではFASを解析対象とし、FASからの脱落について主として考えています。もちろん、PPSを解析対象とする場合もありうると考え、PPSからの脱落も考えています。今回は薬物を対象とした試験とは全く異なるので、この時点でFASであっても、PPSであっても脱落率を正確に推定することは不可能であり、約5%はそのような事情を考慮した最も妥当な推定と考えています。

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(複数設定することも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・中止例の取り扱いにも関わってくるので適切に検討してください。

【回答】

- (エ) について、主要評価項目の検定の対象集団は FAS を主とすると記載しました。統計解析計画書を作成する旨記載し、解析対象集団の定義を記載しました。即ち、研究計画書に「同意書のサインが得られた被検者の群を ITT、一度でも試験用のボンベを用いた吸入が行われた被検者の群を FAS とし、独立データモニタリング委員会によりプロトコールに合致すると判定された群を PPS とする」と記載しました。
- (オ) 中間解析を行うことに問題が有ることは承知しています。しかし、倫理的側面から今回は行うこととします。研究計画書には、「100 例以上の有効性評価 FAS に相当する症例の結果が集計された段階で、中間解析を行い、研究継続の可否を判断する。割付責任者は、中間解析のための対応表のコピーを統計研究代表者が指名した中間解析責任者のみに渡す。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。中間解析の詳細は統計解析計画に記載し、中間解析が行われる前に固定する。以上の検討で明らかな違いがあると中間解析担当者が考えた場合、独立データモニタリング委員会に結果を伝え、独立データモニタリング委員会の審議結果を元に研究代表者が試験の中止を決定する。」としました。なお、中間解析は独立の第三者が行うことに変更しました。
- (カ) 解析対象集団の定義や、どれを対象とするかの決定は適切に判断したいと思います。

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に、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。

【回答】

- (キ) 主要評価項目の検定では、90 病日のデータが得られた被験者のみを対象とすると記載しました。データが得られなかった症例は主要評

価項目の検定には用いません。

(ク) 主要評価項目の検定はカイ二乗検定に変更しました。

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。

【回答】

(ケ) レビューワーは古いバージョンの研究計画書を見ておられるのではないのでしょうか。新しいバージョンには上記のような記載はありません。副次評価項目の2は、以前のレビューワーのご指摘通り直したものです。

(コ) この副次評価項目は前回の修正で削除しています。

(サ) この副次評価項目は前回の修正で削除しています。

8. 「検定の有意性」

両側か片側かを明示してください。

【回答】

主要評価項目、副次的評価項目の項に「両側」と記載しました。

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が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 であつたはずであり、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、帰無仮説が真であつても誤って中間解析で中止とっ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。

【回答】

- (シ) ここでは、FAS に相当する症例を対象とします（研究計画書に書きました）。
- (ス) 「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。」と記載しました。詳細な統計解析の方法は統計解析計画に記載する、としました。
- (セ) 「独立の第三者が中間解析を行う」と変更しました。
- (ソ) 「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。」とのご指摘ですが、今回のように、あまり前例のない特殊性を多く含んだ臨床試験では、比較的古いと思われる手法を用いたほうが良いと考え、今回は通常的手法を用いる予定です。詳細は統計計画書に記載します。
- (タ) 独立データモニタリング委員会を介す手順に変更しました。しかし、(<https://www.pmda.go.jp/files/000157932.pdf> を参照)ですが、これは治験を対象としたもので、今回のような医師主導臨床試験を対象としたものではないと思います。一般に、医師主導臨床試験では治験のような費用をかけることは不可能であり、GCP に準じた試験とは異なります。
- (チ) この部分はすべて削除しました。

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。

【回答】

- 4. 研究計画 4.2. 試験のアウトラインを修正いたしました。

以上