

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： 周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法

2021年12月17日

大阪大学医学部附属病院 呼吸器外科

新谷 康

1. hANP 投与による因果関係を否定できない血圧低下が Grade1~2 とはいえ 69 例 (41. 8%) に起きており (総括報告書 p68)、hANP の添付文書によると承認時までの血圧低下 2. 3%(9/396)、承認後の情報も含めて 8. 6%となっているのに比して高頻度になっている理由について見解を提示して頂きたい。

【回答】

ご質問をありがとうございます。

ハンプの薬理作用は、血管拡張作用と利尿作用であり、後負荷軽減による心拍出量増加と肺うっ血に伴う呼吸状態改善により急性心不全を改善させます。本研究では、対象症例が肺癌手術症例であり、心機能が正常である場合が多く、ハンプの血管拡張効果と利尿効果が過度に作用した場合に、血圧低下をきたしたと考えております。さらに、肺癌周術期に使用される硬膜外麻酔などの鎮痛剤の併用が血圧低下の誘引になると考えられます。鎮痛剤の減量は、研究対象者に対して不利益となるため、鎮痛剤とくに硬膜外麻酔との併用で血圧低下が高頻度で発生した可能性があります。また、急性心不全の治療では、心機能改善のためにカテコラミン製剤を併用することが一般的ですが、肺癌周術期にカテコラミン製剤を使用することは少なく、またカテコラミン製剤を使用または使用していた場合に増量してまでハンプ投与を継続するよりも、低血圧発生に伴いハンプ投与を減量または中止することが多かったと考えます。実際にカテコラミン製剤が使用された症例は 153 例中 24 例でした (統計解析報告書 347 ページ：表 3. 4. 1 JANP Study カテコラミン製剤)。

以上より、対象症例の心機能、肺癌周術期管理がハンプ投与の血圧低下の発生に関与していると考えております。以上の考察を、総括報告書の考察として追記いたしました (総括報告書 100 ページ)。

2. hANP 投与量の減量が 91 例 (61.1%、いずれも低血圧を理由とするもの)、中止が 44 例 (29.5%、うち 35 例が低血圧を理由とするもの) となっている。このことについて、総括報告書では、「A 群の中には、ハンブを計画通り 3 日間投与し得た症例から、投与中に減量・中止せざるを得なかった症例が混在しており、ハンブ投与による肺癌術後再発予防効果をより正確に検証するためには、A 群をハンブの投与状況に適切に群分けし、サブグループにより解析を行う必要があると考えられた」(p100)、「ハンブ投与による周術期抗炎症効果についても、A 群をハンブの投与状況に適切に群分けし、サブグループにより解析を行う必要があると考えられた」(p101) との考察がなされている。

ハンブの薬理作用・作用機序を考察するための検討としてこのような解析の意義は否定しないが、ハンブ投与開始前に減量・中止が必要な患者を事前に特定できない状況、あるいはそのような患者の割合を下げる方法が見いだされない状況では、提案されているような解析方法では周術期にハンブを投与するという治療方法の肺癌術後再発予防効果を調べることにはならないので、総括報告書の該当部分にはこれらの点を明確に区別して記すこと。

【回答】

ご指摘のように、ハンブ投与開始前に減量・中止が必要な症例を事前に特定できない状況では、肺癌周術期におけるハンブ投与の安全性が担保できないため、そもそも投与対象症例を選別できず、ハンブの投与状況を考慮して肺癌術後再発予防効果や周術期抗炎症効果を検証する意義は不明瞭です。JANP study の結果では、肺癌周術期にハンブを投与することによって 40%以上の症例で血圧低下をきたすことが明らかとなりました。その原因として、1. に記載いたしました通り、ハンブの血管拡張効果と利尿効果が過度に作用する場合がありますと考えます。一方で、参考論文（総括報告書 26 ページ、文献 1、5、9、文献 1 は特定不正行為を認めた論文）の結果より、心不全のマーカーBNP が肺癌術前に高値であり術前から心負荷を有する場合には、ハンブ低用量投与によって、ハンブが過度に作用することなく心負荷改善が期待できると論じています。したがって、JANP study で集積された全症例の術前 BNP 値を用いて、今後 BNP 値と血圧低下の関連を明らかにしたいと考えております。さらに、ハンブに対する感受性を術前に評価できる指標が明らかになれば、適切なハンブ投与量の決定が行える可能性があり、JANP study で集積した血液データを含めた術前因子と血圧低下との関連を解析する所存です。以上の考察を、総括報告書の考察として追記いたしました（総括報告書 100 ページ）。

3. 今回の試験で、先行研究の結果と同様に hANP 投与群で予後が良い傾向にあったが、臨床病期の構成割合が先行研究と異なったためにイベント数が少なかったことを有意差が得られなかった理由に挙げている点について（総括報告書 p100）、臨床病期毎のサブグループ解析の必要性について検討しないのはなぜか。前項と異なり、臨床病期はハンブ投与開始前に特定する情報であり、周術期にハンブを投与するという治療方法の肺癌術後再発予防効果を調べるという観点では一定の意味がある解析と考える。これによって、臨床病期 IA 期の患者が多かったために群間の差が薄まったと解釈すべきなのか、傾向としては予後が良かったものの想定される程の効果が無かったと解釈すべきなのか、という点についての示唆を与えるのではないかと。ただし、イベント数が少ないためにサブグループ解析を行えないということであれば、単に本試験でイベント数が少ないために有意差がつかなかったという考察を示すだけでなく、先行研究で示されたほどには効果が得られなかった可能性があることの考察も付け加えるべきである。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。FAS の臨床病期ごとの結果は、総括報告書 59 ページ、統計解析報告書 391 ページ（表 5.1.4）に記載しており、臨床病期のサブグループ解析（IA、1B、II 期以上）でも術後 2 年再発率に有意差を認めませんでした。II 期以上の症例は、ハンブ投与群 16 例中 7 例、手術単独群 20 例中 9 例に再発を認め、ハザード比 0.85 (0.32-2.29) でしたので、ご指摘の通り JANP study では II 期以上の症例でも肺癌手術の術後再発予防としてのハンブの有用性は証明できず、想定される程の効果が無かったと解釈すべきと考えております。この点について、考察に追記いたしました（総括報告書 100 ページ）。

一方で、肺癌術後再発は術後 2 年以降も発生することが報告 (Yamauchi et al. Lung Cancer 90, 224-229, 2015) されており、現在実施しております観察研究「JANP study 中止後における肺癌周術期ハンブ投与の安全性に関する臨床研究」によって、JANP study の当初の有効性評価基準であった術後 5 年無再発生存期間、全生存期間についても、ハンブ投与の安全性の観点から明らかにしていく所存です。

4. 総括報告書 p68 に「因果関係を否定できない重症度別の術後合併症名および発症率を記載」した表が掲載されており、その中に脳梗塞 2 件、小脳梗塞 1 件、多発性脳梗塞 1 件との記載がある。一方、p70 の表には、脳梗塞は 3 件と表示されている。また、最終的には p92~93 で脳梗塞 4 件について考察し、うち 1 件については、研究責任医師が「ハンブと因果関係がある可能性は否定できないと判断」したものの、最終的には「令和 3 年 6 月 11 日開催

の独立安全性モニタリング委員会に改めて諮問を行った結果、ハンプ投与との因果関係は否定された。」と記されている。

以上を踏まえると、因果関係を否定できない事象を集計した表の中に、最終的に因果関係が否定された事象がカウントされていることは、因果関係の判定者・判定のタイミングの違いによって生じているものと推察するが、そうであるならば、総括報告書中の全ての表に因果関係の有無・因果関係ありとする場合の定義を明確に記す必要がある。

【回答】

ご質問をありがとうございます。ご質問5—7にも関連しているのですが、症例報告書において、有害事象に関しては、有害事象名、重症度、ハンプとの関連性を入力しておりました。一方で、合併症に関しては、“手術関連合併症”、“心血管合併症”、“呼吸器合併症”、“その他の合併症”と分け、主な合併症名を選択またはその他として詳細を記載する形式としておりました（症例報告書の当該当該入力項目抜粋を添付：別添資料1）。したがって、担当者が脳梗塞を合併症として入力する際に、“心血管合併症”か“その他の合併症”として入力したかによって群分けが異なっております。そのため、総括報告書では、70 ページの“心血管合併症”表内の脳梗塞が3例、72 ページの“その他の合併症”表内の“hANP による合併症”の“その他”に多発性脳梗塞1例が分類されています。総括報告書ページ72では、“その他の合併症”表内の“hANP による合併症”の“その他”の内訳について、「ハンプによる合併症その他5例の詳細は、心房細動2件（うち1件は術後心肺合併症にも同時に分類）、多尿1件、多発性脳梗塞1件、意識消失1件であった。」と記載しています。

また、93 ページの2-2) 術後脳梗塞発症例2（多発脳梗塞症例）に関して、研究責任医師がSAE報告において「ハンプと因果関係がある可能性は否定できないと判断」（報告日：第一報平成28年6月21日、第二報平成28年7月4日）されておりますが、平成28年8月1日開催の独立安全性モニタリング委員会にて、当該症例の経過および検査所見から「本症例における脳梗塞は原疾患に起因し、腫瘍によるトルーソー症候群（悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中を生じる病態）の可能性が高い」という意見を頂戴し、研究継続が勧告され、臨床研究実施計画書の改訂は不要と判断されておりました。その後、令和3年6月11日開催の独立安全性モニタリング委員会に改めて諮問を行った結果、ハンプ投与との因果関係は否定されました。以上の点を、総括報告書93ページに追記いたしました。

独立安全性モニタリング委員会は、ハンプ投与群で発症した緊急報告（当局報告）対象となるSAE報告時に、有害事象による本試験の中止または中断の必要性、研究実施計画書改訂の要否に関する審議を行い、研究継続の可否を審議いた

だいておりましたが、事象についての「ハンプ投与との因果関係」については判断されておりませんでした。

独立安全性モニタリング委員会手順書より抜粋

- ・委員会は本手順書に従い、本試験の進捗状況、術後 30 日までの安全性情報等について研究代表医師の求めに応じて評価・検討する。
- ・評価・検討の結果に基づき、研究代表医師に本試験の継続、変更、中断または早期中止を提言する。

今回、JANP study の中止に伴い、研究対象者の安全性の観点から、令和 3 年 6 月 11 日に独立安全性モニタリング委員会を開催し、改めてハンプ投与と SAE の因果関係について諮問を行った結果を、総括報告書 91 ページに記載しております。ご指摘のように、その他の因果関係についての表記も、判定者、判定時期が不明確であるため、追記いたしました（12.3.1； 86 ページ、87-89 ページ、12.3.2； 91-92 ページ）。

5. 心房細動については p68 で 6 件、p70 では 5 件になっているが、前項の脳梗塞の件数が一致しないのと同様の理由か。

【回答】

ご質問をありがとうございます。4. と同様に、有害事象の報告として 68 ページでは心房細動 6 件に対して、術後合併症として 70 ページ“心血管合併症”表内の心房細動が 5 件になっており、他の 1 件は 72 ページの“その他の合併症”表内の“hANP による合併症”に分類されております。

6. 総括報告 p67 の「(1) 術後合併症」の表では、手術単独群の術後合併症有が 28 となっている。その下の詳細を示した表では、有害事象発現例数が 35 例となっている。この差は、因果関係が否定できない事象の集計と、因果関係を問わない事象の集計との違いによるものか。もしそうであれば、p68 の因果関係を否定できない合併症の表に肺炎が 1 例となっているのに対して、因果関係が否定できない事象の集計をしている(1)の内訳を示した p71 の「(3) 術後呼吸器合併症発生率」の表の hANP 群の肺炎が 7 となっているのはなぜか。また、p73 の「有害事象の表示」の中の hANP 群の肺炎が 5 件となっていることとも齟齬があるように見受けられるが、これらの差異について理由を説明して頂きたい。

【回答】

ご指摘を誠にありがとうございます。67 ページ「(1) 術後合併症」の表は統計解析報告書 表 6.1.1 より作成しており術後合併症を記載しているのに対して、その下の表は統計解析報告書 表 4.1.1 より作成したもので有害事象の内訳を示しており、整理が不十分でした。大変、申し訳ございません。4. で記載しましたように、症例報告書では、有害事象と術後合併症は別個に入力されており、総括報告書「12.2 有害事象」に関しても、有害事象と術後合併症を分けて記載いたしました。

68 ページの“ハンプ投与群 (A 群) における、因果関係を否定できない重症度別の有害事象および発症率”表内では、因果関係を否定できない“肺炎”が 1 件であったことを記載しております。一方で、71 ページの“術後呼吸器合併症発生率”表内の“肺炎”7 件は因果関係を問わず集計した“肺炎”数になります。73 ページには、“因果関係を問わない重症度別の有害事象名、有害事象発症率”を示しておりますが、“肺炎”6 件に加え、“閉塞性肺炎”1 件がカウントされ計 7 件となります。“肺炎”に関しては、有害事象数と術後合併症（術後呼吸器合併症）が一致していたことから、同数になっていると考えております。

7. 総括報告書 p68 では不整脈 2 件、上室性期外収縮 1 件、上室性頻脈 1 件、発作性心房細動 1 件、p70 では発作性上室性頻拍 1 件、その他不整脈 1 件等と記載されており表記に乖離が生じているが、同一事象であるが事象名の記載方法が表毎に変えられているのか。集計方針を明らかにして頂きたい。

【回答】

4. で記載いたしましたように、症例報告書において、有害事象と合併症は別個に集計しておりましたため、68 ページは有害事象、70 ページは術後心血管合併症として入力された事象名を記載しているために、表記が異なっております。症例報告書の当該入力項目の抜粋を添付しました（別添資料 1）。また、総括報告書 67 ページに、「症例報告書において、有害事象と術後合併症を別個に集計したため、(1) 有害事象と (2) - (5) 術後合併症に分け、以下に述べる。」と記載した上で、(1) 有害事象、(2) 術後合併症、(3) 術後心血管合併症発生率、(4) 術後呼吸器合併症発生率、(5) その他の術後合併症発生率の順で記載いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名： 周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法

2022年1月4日

大阪大学医学部附属病院 呼吸器外科

新谷 康

1. 総括報告書の p70「術後心血管合併症発生率」の表では「脳梗塞」3例となっています。この3例は、今回の試験のハンプ投与群で発生した4例の脳梗塞（総括報告書 p92~94 に症例概要記載）のうち（脳梗塞2例、小脳梗塞1例、DMCにより因果関係なしとされた多発脳梗塞1例の計4例）のどれが、ここの術後心血管合併症のカウントから漏れているのでしょうか。

また、漏れた一例（脳梗塞であれば、心血管合併症のはず）は、この表の「その他」に含まれているのでしょうか。この表にない場合には、どの分類でカウントされているのでしょうか。

【回答】

ご質問をありがとうございます。指摘事項1-4への回答にも関連しますが、症例報告書において、有害事象に関しては、有害事象名、重症度、ハンプとの関連性を入力しておりました。一方で、合併症に関しては、“手術関連合併症”、“心血管合併症”、“呼吸器合併症”、“その他の合併症”に分け、主な合併症名を選択またはその他として詳細を記載する形式としておりました（症例報告書の当該当該入力項目抜粋を添付：別添資料1）。従いまして、12.2（1）有害事象（総括報告書ページ67）で記載しました“因果関係を否定できない重症度別の有害事象および発症率”の表では、脳梗塞2例、小脳梗塞1例、多発性脳梗塞1例と記載しております。一方で、（3）術後心血管合併症発生率（総括報告書ページ70）には脳梗塞3例（上記の脳梗塞2例、小脳梗塞1例）が入力されており、上記の多発性脳梗塞1例は（5）その他の術後合併症発生率（総括報告書ページ72）に入力されておりました。総括報告書ページ72では、“その他の合併症”表内の“hANPによる合併症”の“その他”の内訳について、「ハンプによる合併症その他5例の詳細は、心房細動2件（うち1件は術後心肺合併症にも同時に分類）、多尿1件、多発性脳梗塞1件、意識消失1件であった。」と記載しています。

ご指摘のように、本来であれば多発性脳梗塞1例や心房細動については、“心血管合併症”に分類すべきと考えられますが、入力されたデータを集計して統計解析を実施いたしましたため、表の提示において混乱が生じてしまい誠に申し訳ございません。多発性脳梗塞については独立安全性モニタリング委員会にて、被験

薬との因果関係はないと判断されました。また、不整脈発症については、考察（総括報告書ページ 101）にて、「術後心血管合併症は、A 群（ハンプ投与群）で心房細動 6 件、発作性上室性頻拍 1 件、その他の不整脈（房室ブロックを伴う上室性期外収縮）1 件に対して、B 群（手術単独群）で、心房細動 4 件、発作性上室性頻拍 3 件であった。12.2.2 より、Grade3 以上の不整脈は B 群で認めた心房細動 1 件であった。」と記載いたしました。術後心血管合併症発生率（総括報告書ページ 70）では A 群（ハンプ投与群）で心房細動 5 件と記載しておりますが、考察では（5）その他の術後合併症発生率（総括報告書ページ 72）に入力された心房細動 2 件（うち 1 件は術後心肺合併症にも同時に分類）も含めて件数を示しました。

以上