

令和4年1月13日

「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法（告示旧17）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称： 周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法
適応症等： 非小細胞肺癌（CT撮影により非浸潤がんと診断されたものを除く。）
医療技術の概要： 非小細胞肺癌完全切除例に対する手術療法はすでに確立された治療法であるが、根治術を施行できても約半数に再発を認めているのが現状である。周術期に転移再発抑制を講じる治療法は未だ確立されていない。本試験では、非小細胞肺癌患者を対象にカルペリチド（ハンプ）を手術2時間以上前から72時間を目標に持続静脈内投与を行うランダム化比較試験を行い、肺癌手術の術後再発抑制としてのハンプの有効性と安全性を検証する。 主要評価項目：術後2年無再発生存期間 副次評価項目：術後合併症発生率（有害事象）、肺癌特異的術後2年無再発期間、術後5年無再発生存期間、全生存期間、治療完遂割合 臨床研究登録ID： jRCTs051180052
医療技術の試験結果： [安全性の評価結果] 試験治療未実施5例を除く330例が安全性解析対象集団であった。ハンプ投与群（A群）165例と手術単独群（B群）165例で、術後合併症発生（率）はA群87例（52.7%）、B群28例（17%）に認められた。心血管合併症 {A群11例（6.7%）、B群6例（3.6%）}、呼吸器合併症の発生率 {A群9例（5.5%）、B群8例（4.8%）} に大きな差を認めず、その他の合併症 {A群80例（48.5%）、B群17例（10.3%）} はA群で統計学的有意に多かった。A群で生じたその他の合併症80例のうちハンプによる合併症は、69例が血圧低下、5例がその他であり、ハンプによる血圧低下がA群における有害事象発生率に影響した。術後30日以内の重篤な有害事象として23例が報告され、独立安全性モニタリング委員会においてハンプ投与群（A群）で発生した重篤な有害事象を審議した結果、ハンプ投与との因果関係を完全に否定はできないと判断された事象は4例4件（低血圧性ショック 1例1件、脳梗塞3例3件）であった。

[有効性の評価結果]

主要評価項目は術後2年無再発期間であり、最大の解析対象集団は、307例であり、ハンプ投与群（A群）153例、手術単独群（B群）154例であった。術後2年の観察期間で、ハンプ投与群（A群）では死亡例を2例に認め死亡率1.3%、再発は23例に認め再発率15%であった。一方、手術単独群（B群）では、それぞれ2例（1.3%）、25例（16.2%）であった。手術単独群に対するハンプ投与群の無再発生存期間のハザード比は0.94（95%信頼区間 0.55～1.62、 $p=0.41$ （log-rank検定））であり、主要評価項目である2年無再発生存期間には二群間に有意差を認めなかった。

[総括]

ハンプ投与群（A群）と手術単独群（B群）間で、心血管合併症、呼吸器合併症の発生率に差を認めなかったが、A群においてハンプによる血圧低下が多く発生した。術後30日以内の重篤な有害事象として23例が報告され、被験薬投与との因果関係を完全に否定はできないと判断された事象は4例4件（低血圧性ショック1例1件、脳梗塞3例3件）であった。また、肺癌周術期にはハンプの既知の副作用である血圧低下に注意する必要がある、投与量の減量（61.1%（91/149例））・投与中止（29.5%（44/149例））が必要となることが明らかとなった。ハンプ投与群（A群）と手術単独群（B群）間で、術後2年無再発生存期間に差はなく、術後2年の観察期間ではハンプ投与による肺癌術後再発抑制効果は認めず、肺癌周術期にハンプを投与することの有用性は見いだせなかった。

JANP studyの参考論文、根拠論文の特定不正行為を認め、研究実施の科学的妥当性が失われたことから、検証的試験実施の可能性はないと判断した。適応外に使用された被験薬の安全性については注意深く検証する必要がある、特に術後に生じた有害事象とハンプ投与との関連については再検証する必要がある、新たな観察研究「JANP study中止後における肺癌周術期ハンプ投与の安全性に関する臨床研究」にてJANP study参加者の健康観察を継続的に行うこととしている。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和4年1月13日（木）16:00～

（第127回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要以下のとおりであった。

○ 本臨床試験を開始するにあたって、研究背景となった参考論文の一部、ならびに根拠論文の基礎研究部分に、研究活動上の特定不正行為を認めたことは大変残念であるが、先進医療 B として行われた本臨床試験については、適切に管理・運営・解析されたと判断する

○ 今回の臨床試験成績では薬事承認申請の効率化に資することはないと考えられる

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第127回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

（評価技術の概要）

第127回先進医療技術審査部会 資料2-3参照