

先進医療 B 総括報告書に関する評価表（告示旧 18）

評価委員 主担当： 上村（尚）

副担当： 飛田 技術専門委員： 村垣

先進医療 の名称	水素ガス吸入療法
申請医療 機関	慶應義塾大学病院
医療技術 の概要	<p>本邦における院外心停止は、年間10万人以上に発生している。このうち心疾患が原因の心原性院外心停止は約6万人、心停止の目撃があるのは約2万人である。この2万人の1か月後生存率は8%、社会復帰率は4%にすぎない。これは、心停止後に自己心拍が再開しても長期生存がほとんど期待できないこと、たとえ生存できても約半数が高度の後遺障害のため社会復帰できないことを示す。その原因は心停止に伴う血流途絶によって脳をはじめとした諸臓器が低酸素状態になること、これに加えて、その後の血流再開で再灌流障害が惹起されることによる。このような全身諸臓器に障害が及んでいる状態は心停止後症候群と呼ばれる。循環状態が安定して長期生存が得られても、最も脆弱な脳が最大の標的臓器となり、回復の乏しい意識障害や高次機能障害が遷延する。</p> <p>本研究では、心原性心停止が院外で発生し、自己心拍が再開したものの意識障害が遷延する患者を対象に、標準治療として体温管理療法を行い、人工呼吸下で2%水素添加酸素吸入を行う治療法が、神経学的予後を改善するか否かを明らかにする。</p> <p>主要評価項目： 有効性評価基準：90病日の脳機能良好の割合（CPC <Cerebral Performance Category>で 1, 2と判定）</p> <p>副次評価項目： 有効性評価基準：90日生存率とその他脳機能（mRS <modified Rankin Scale>, GCS <Glasgow Coma Scale>, MMSE <Mini-mental Status Examination>）</p> <p>目標症例数： 360例（登録症例数：73例 水素群：39例、対照群：34例）</p>

	<p>試験期間： 2016年12月～2022年5月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>有効性の評価結果</p> <p>主要評価項目では90病日のCPCスコアの1、2を有効、3 - 5を無効として解析し、水素群は対象群より有効率が高い傾向が見られたものの（オッズ比 1.99: 95%信頼区間 0.78-5.11）、統計的有意差は認められなかった（P=0.15、カイ二乗検定）。</p> <p>副次的評価項目として、90病日までの死亡率は水素群が有意に低かった（P=0.02、カイ二乗検定）。Cox回帰による生存時間分析では水素群の生存時間が長い傾向が見られたが、有意性はみられなかった。CPCとは異なる神経学的機能の評価としてmRSを用いた場合には、スコア順位は水素群が対象群より有意に低く、水素群の神経学的転帰は良好であった（P=0.01、Mann-Whitney ' s test）。また、後遺障害や症状の訴えのないmRS 0の割合は水素群に有意に多かった（リスク比: 2.18 [95%信頼区間: 1.04 - 4.56]、オッズ比: 3.18 [95%信頼区間: 1.12 - 9.06]、P=0.03、NNT=4.0）。90病日後の生存者のMMSEとGCSについては水素群と対象群の間に有意の差は見られなかった。</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>死亡については副次的評価項目としての「90日後生存率」で水素群が対照群に比して死亡率が低かったことから、水素吸入による死亡の増加は観察されなかったと言える（水素群15%、対照群39%）。また、試験用ガス吸入との因果関係が疑われる死亡は観察されなかった。その他の有害事象についても、人工呼吸管理を要する病態のため肺炎をはじめとした感染症が多く発生し、CRPの上昇が多く報告されたが、その発生頻度は両群間で有意差を認めず、臨床的にも試験用ガス吸入との因果関係を考慮すべき事象の報告はなかった。</p> <p>結論</p> <p>主要評価項目に挙げた有効性評価は、統計学的有意差を観察しえなかったが、副次的評価項目によって、院外心停止後症候群に対する水素吸入療法は90日後の死亡率の改善と神経学的予後の改善に寄与することが強く示唆された。本試験において安全性に関する懸念事項は観察されなかった。</p>

臨床研究	UMIN000019820
登録ID	jRCTs031180352

主担当： 上村（尚）構成員

有効性	<p>A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E．その他</p>
<p>コメント欄：副次評価項目である 90 病日後の mRS や生存率では一定の有効性を示唆するデータが得られているものの、主要評価項目での優越性を示すことはできなかった。</p>	

安全性	<p>A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C．問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

技術的成熟度	<p>A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

総合的なコメント欄	<p>H2吸入は、心臓を原因とする院外心停止後から90日後の神経学的転帰と生存率を改善するであろうという仮説のもとに先進医療として実施された臨床試験である。</p>
-----------	--

	COVID-19の影響で、組み入れが当初予定していた患者数を大幅に下回り、試験の検出力が低下したことは残念であった。主要評価項目では、優越性を示すことができなかったが、試験自体はRCTでもあり、高いエビデンスを創出した重要な研究として認識されている。
--	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験では、主要評価項目での優越性を示すことができなかった。したがって現時点で本試験の結果をもって薬事承認申請に持ち込むことはできないと考えられる。仮に薬事承認を目指すのであれば、臨床的な有用性を別の形で示す必要がある。すなわち、この試験の結果をもとに主要評価項目を再検討した上で、より大きなRCTを実施する必要があるだろう。ただし、研究者自身が考察しているとおり、この技術を臨床応用するには、救急医療現場の相当なリソースを必要とすることを鑑みると、現実的にはその可能性は低いものと考えられる。
--	---

副担当： 飛田構成員

有効性	<p>A . 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B . 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C . 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D . 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E . その他</p>
<p>コメント欄： 本試験は COVID-19 蔓延による医療の制限下での継続が困難と判断され、目標症例数 73/360 例の未達で試験は終了されています。本試験の結果は総括報告書とともに 2023 年 3 月には論文公表(eClinicalMedicine 2023;58:101907)がされています。</p> <p>いずれも主要評価項目では有意差が認められなかったものの副次評価項目である生存期間、90 病日後の mRS に結果の重要性を主張する考察が述べられています。ところが、主要評価項目を含めて、年齢や心停止から自己心拍再開までの時間の影響、未達による症例数不足の問題などを考慮して C と判断するのが適当と考えます。</p>	

なお、今後、医療機器開発、医師主導治験に進むことになれば、本医療技術の意義、対象集団、評価項目を本試験結果に基づいて適切に検討し、計画することが重要と考えます。

安全性	<p>A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D . その他</p>
<p>コメント欄：重症病態である心停止後症候群を対象としているため、多くの有害事象が発現しているが、肺炎以外は対照群と大幅に異なる傾向は認められていないため、Bと判断しています。</p>	

技術的成熟度	<p>A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D . その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

技術専門委員： 村垣委員

有効性	<p>A . 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B . 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C . 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D . 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E . その他</p>
<p>コメント欄：可能な限りの盲検下で行われたエビデンスレベルの高いランダム化研究である。主要評価項目で90病日の脳機能良好の割合で有意差なく、副次評価項目の90日生存率が水素群で有意に高く、一部の機能評価(mRS)で水素群</p>	

が有意に低く神経学転帰は良好であった。コロナ禍による救急現場の負担増に起因した試験中止とそれに伴う検出力不足となった社会的状況は理解できること、副次評価項目で水素群の有効性が示唆されることから、本評価分類ではBと考えられる。一方で選択した主要評価項目で有意差なく、副次でもCoxの生存期間解析や他の機能評価(MMSEとGCS)で有意差なかったこと、またランダム化試験の結果であることから、臨床試験結果としてはCと判断せざるを得ない。

安全性	<p>A．問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C．問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：対象患者の重症度から、水素添加の介入時期には極めて高い有害事象発生割合であったが、対象群と比較し有意差を認めなかった。また、重篤な有害事象も水素添加による明らかな因果関係を認めなかったとの報告であり、動物実験や他の臨床試験の結果も参考に、Bと評価した。</p>	

技術的成熟度	<p>A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：技術的には人工呼吸の際に2%水素を添加した酸素を投与する医師の手技を伴わない単純な治療法である。しかし迅速な対応が迫られる救急医療現場の中で、2%水素添加酸素の作成や投与時間の管理等に関してリスクマネジメントが必要な部分があり、多くの経験をもつ医師や施設が必要と考えBと評価した。</p>	

先進医療審査の事前照会事項に対する回答

先進医療技術名：水素ガス吸入療法

2023年6月22日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部救急医学 本間康一郎

慶應義塾大学水素ガス治療開発センター 鈴木 昌

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 総括報告書

主要評価項目であるCPCで評価した有効(CPC 1 or 2)率及び副次評価項目の生存時間には、いずれも心停止から自己心拍再開までの時間の影響が示唆されています(総括報告書 p. 25 及び p.28)。そのため、第90病日のmRS及び第90病日のmRS 0の割合についても心停止から自己心拍再開までの時間が影響している可能性が考えられますので、部分集団解析や共変量とした解析結果を踏まえた考察を説明してください。

【回答】

ご指摘の心停止から自己心拍再開までの時間は表15に示す通り、有効群(すなわち神経学的転帰良好と定義した90日後CPC 1, 2のグループ)が無効群よりも有意に短くなっています(Mann-Whitney's U-test: $P < 0.01$)。mRS 0についても表13-17と同様の解析を行った場合、同様に年齢は有意に若く、心停止から自己心拍再開までの時間も有意に短くなっています(Mann-Whitney's U-test: $P < 0.01$, $P = 0.02$)。これは心停止の時間が短いほど虚血侵襲が軽度であることを反映すると考えられます。その調整は死亡についてはCox比例ハザードモデルで行い、表7に提示しておりました。

ご指摘のとおり、CPC、ならびにmRSについても調整を行うため、Logistic回帰分析を追加しますと以下のとおりとなり、有効性の評価(CPC 1, 2)とmRS=0の場合ともに心停止から自己心拍までの時間が影響していることが示されます。なお、この解析においても、水素添加酸素の吸入はmRSにおいて有意であることがわかりました。

変量名	有効性の評価(CPC1,2)			mRS 0		
	Odds 比	95%信頼区間	P 値	Odds 比	95%信頼区間	P 値
水素吸入	2.14	0.67 – 6.87	0.20	4.37	1.22 – 15.66	0.02
性別	2.74	0.54 – 13.91	0.22	1.48	0.30 – 7.35	0.63
年齢	0.94	0.89 – 0.99	0.02	0.93	0.88 – 0.98	<0.01
心停止から自己心拍再開まで	0.93	0.89 – 0.98	0.01	0.95	0.90 – 1.00	0.049
自己心拍再開から研究用ガス吸入開始まで	0.99	0.98 – 1.01	0.26	1.00	0.99 – 1.01	0.67
初期調律が Vf/VT	1.21	0.33 – 4.40	0.78	0.77	0.19 – 3.06	0.71

また、CPCとmRSを離散変数として、順序回帰分析を行った場合にも同様であり、水素添加酸素吸入によってmRSでは神経学的機能の回復に資するものと考えられました。

以上をもとに、以下の文章を報告書に追記いたします。

○ P28 11.4.2.1 共変量による調整 に以下を追記

「なお、生存期間については、表7に示したとおり、心停止から自己心拍再開までの時間の影響が観察されている。有効性に対してこれらの変量を投入したロジスティック回帰分析を実施した場合、年齢（オッズ比0.94、95%信頼区間：0.89 – 0.99、P=0.02）、心停止から自己心拍再開までの時間（0.93、0.89 – 0.98、P=0.01）は有意であり、水素吸入は有意ではなかった（2.14、0.67 – 6.87、P=0.20）。一方、mRS 0に対しては、水素吸入（4.37、1.22 – 15.66、P=0.02）は有意であり、年齢（0.93、0.88 – 0.98、P<0.01）と心停止から自己心拍再開までの時間（0.95、0.90 – 1.00、P=0.049）も有意であった。」

○ 13. 考察と全般的結論： の項目のうち P35 に以下のパラグラフを追記。

「主要評価項目である CPC で評価した有効率及び副次評価項目の生存期間と mRS で評価した神経学的予後には、いずれも、年齢と心停止から自己心拍再開までの時間の影響が観察された。心停止後症候群では年齢は一般に予後不良因子であること、また、心停止から自己心拍再開までの時間は循環停止による脳をはじめとした臓器の傷害の程度を示唆することから、これらの影響を小規模の観察数で再現していることは本技術が精緻に行われていたことを裏付けるものと考えられる。そして、これらを含めた多変量解析では、mRS 0 に対しては水素吸入の有効性が示されていた（オッズ比 4.37 95%信頼区間：1.22 – 15.66、P=0.02）。」

2. 総括報告書

総括報告書 12.2.3 有害事象の分布における表 19 について、水素群と非水素群の合計だけではなく、各群での発現例数、発現件数を提示し、水素群に特有の有害事象が認められていないことを説明してください。

【回答】

表 19 に水素群と対照群、件数と発生人数とを追記しました。

これに付随して、P31、12.2.2 有害事象の表示 に以下を追記しました。

「発生件数は投与開始 24 時間後、48 時間後、72 時間後、第 14 病日、30 病日、90 病日に観察された件数の合計を示しており、時系列で継続している場合の重複があるため、人数を追記した。発生人数について水素群と対照群とで有意差が観察された事象はなかった(合計人数 5 人以上の場合に検定、脳神経系:P=0.80、呼吸器系:P=0.27、肺炎:P=0.21、循環器系:P=0.15、合計:P=0.62、いずれもカイ二乗検定)。」

3. 特定臨床研究総括報告書

特定臨床研究総括報告書(ver1.2)に付記されている統計解析計画書(第3版)では、早期終了に伴う統計解析計画の修正がなされ、追加解析が計画されていますが、この追加解析の結果及び追加試験の実施の可否について説明してください。

【回答】

ご指摘のとおり、早期終了に伴い、統計解析計画の修正を行い、追加解析として、Futility study と追加試験を行う場合の必要サンプルサイズの推定を加えました。結果は以下のとおりです。なお、本技術が主要評価項目では有意とならなかったものの、副次的評価項目を含めて総括すれば、当初の想定以上に水素吸入療法が心停止後症候群の神経学的予後を改善すると考えられたため、Futility study とサンプルサイズの推定を本報告に包含する必要はないと判断いたしました。

まず、Futility study はベイズ統計を用いて水素群が有効となる確率が対照群より0.1以上高い事後確率を計算しています。水素群の有効率が対照群より0.1以上高い事後確率は0.71とないました。これは、0.05よりはるかに高く、本技術は futile ではないと判定されました。また、水素群の有効率が対象群より高い事後確率は0.92であり、0.95より低いため、水素群が対象群より有効率が高いとは判定されませんでした。このように、ベイズ統計による解析結果は、従来の統計学的解析結果と矛盾するものではありませんでした。

次に、ベイズ統計に基づいて有意な結果を得るための必要症例数を推定しました。その結果、水素群と対照群のそれぞれに72例、合計144例で70%、水素群と非水素群それぞれに109例、合計218例で80%の確率で統計的に有意の結果を得ると推定されました。なお、当初の計画における必要症例数の算出では、両群それぞれ150症例(脱落等を考慮し180症例とした)で有意となることを想定していたことを申し添えます。

追加試験の実施については、その実施によって早期に臨床応用可能となるならば実施したいと考えておりました。しかし、水素添加酸素吸入を行うに際して、ガスボンベと人工呼吸器配管とを接続する現在の方法は、十分に効果を期待できる簡便で汎用性の高い技術である反面、1症例につき47L型(高さ151cm、幅23.2cm)のガスボンベ2本の保管や管理、人工呼吸器との接続等を含めた、ヒューマンエラーを招来しやすい状態でもあります。これを考慮すれば簡便に吸入を実施できる機器開発を同時に行い、その治験で水素吸入療法の有効性の確立をはかることが最も現実的であり、より早期に本技術が安全に臨床実装できると考えています。

4. 全般

本試験計画時における薬事承認申請までのロードマップ()では、本試験後に学会からの要望あるいは企業治験を予定していましたが、現在の進捗について説明してください。

【回答】

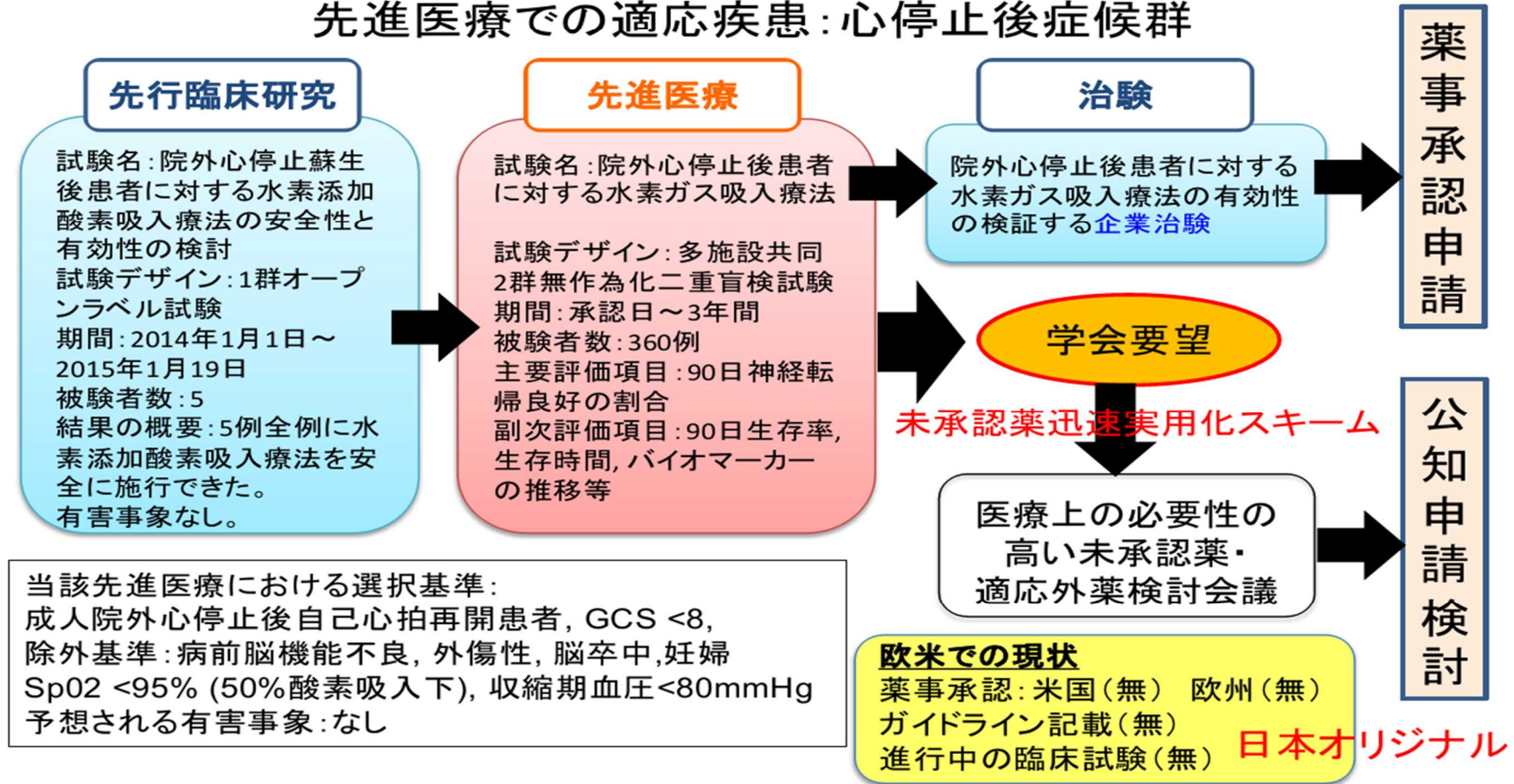
前節の回答のとおり、本技術を活用できる機器開発を行うことを目指した活動、すなわち本技術に活用できる医療機器の開発を進める企業との連携を模索中です。今回の先進医療における総括報告で本技術の意義が確立できれば医療機器開発とそれをういた医師主導治験に向けた準備を進めたいと考えています。

本技術の結果は海外国際学会での発表と英文誌での公表を行っているところですが、本邦国内での発表は行っていませんので、国内でも関連学会での発表を順次行い、また、前記のとおり治験の進行にあわせ、関連学術団体等に対して臨床実装のための要望書作成を依頼したいと考えています。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：水素ガス

先進医療での適応疾患：心停止後症候群



以上

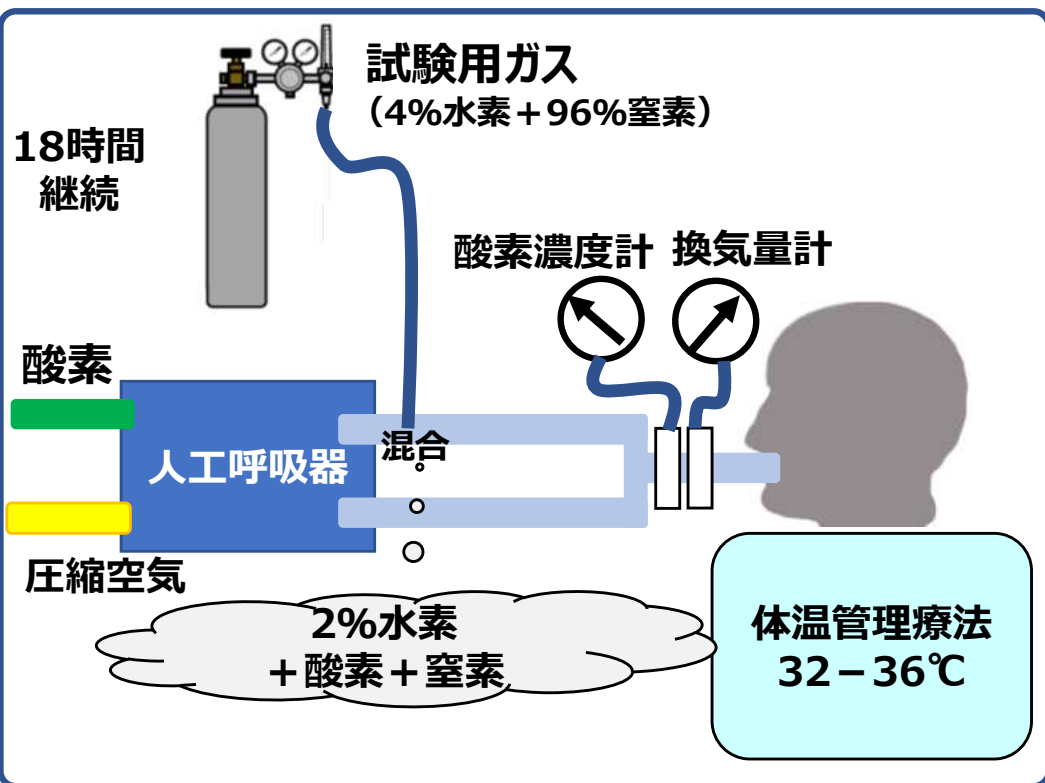
水素吸入療法の概要

成人の院外で発生した心原性心停止

←心肺蘇生

自己心拍再開・意識障害遷延 (GCS < 8)

6時間以内開始



(コントロール群では同様の体温管理療法を実施)

90日後の評価

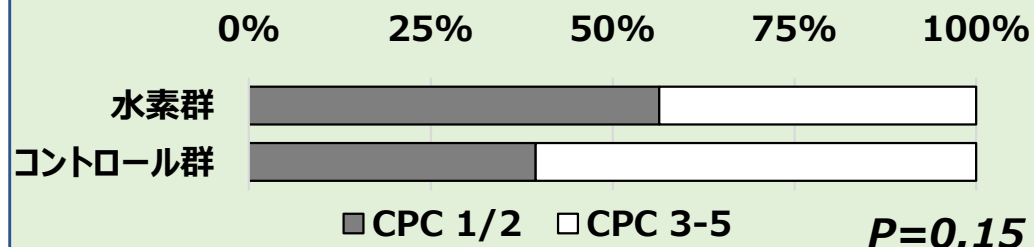
有効性：副次的評価項目で有効
安全性：懸念事項観察されず

意識障害の遷延する心停止後症候群に2%水素加酸素吸入を実施し二重盲検無作為化比較試験で神経学的転帰を比較

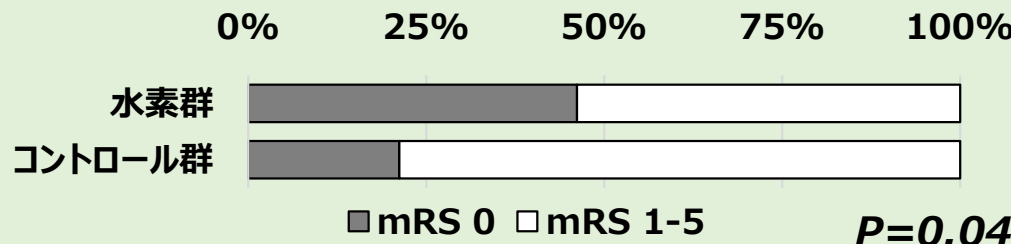
Inclusion criteria

1. 年齢20歳以上、80歳以下
2. 院外または救急外来で自己心拍が再開
3. 推定心原性心停止
4. 自己心拍再開から20分後もGlasgow Coma Scale (GCS) < 8
5. 収縮期血圧 ≥ 80 mmHg
6. 代諾者から文書で同意あり
7. 自己心拍再開から6時間未満に研究用ガス吸入開始

主要評価項目 Cerebral Performance Category



副次的評価項目 modified Rankin Scale



副次的評価項目 生存率

