

様式A (8)

〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金研究報告書

厚生労働大臣 殿

令和 2 年 5 月 ____ 日

(研究代表者)

| | |
|--------|--------------------------------|
| 研究者の住所 | 〒108-0023 東京都武蔵野市境南町 4-14-9 |
| 所属機関名 | 東邦大学 |
| 部署・職名 | 医学部医学科内科学講座循環器内科学分野 (大橋)・教授 |
| 氏名 | 中村 正人 印 |

交付決定日及び文書番号：令和 元 年 10 月 28 日厚生労働省発薬生 1028 第 63 号

補助事業名 : 令和 元年度 〔 厚生労働科学研究費 〕 補助金 (厚生労働科学特別
研究事業) 〔 厚生労働行政推進調査事業 〕

研究課題名 (課題番号) : パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの長期的安全性に関する研究
(19CA2018)

研究実施期間 : 令和 元 年 7 月 11 日から令和 2 年 3 月 31 日まで
(1) 年計画の (1) 年目

国庫補助金精算所要額 : 金 円也 (※当該研究課題に係る総額を記載すること)
(うち間接経費 円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程 (平成 10 年 4 月 9 日厚生省告示第 130 号) 第 16 条第 2 項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

| 所属機関・部局・職名 | 氏名 | 分担した研究項目及び研究成果の概要 | 研究実施期間 | 配分を受けた研究費 | 間接経費 |
|-----------------------------|------|--|---------------------|-----------|-----------|
| 東邦大学・医学部医学科内科学講座循環器内科学分野・教授 | 中村正人 | 試験の推進、統括。会議を招集、開催した。関係企業との契約締結など、本試験全体の統括を行った。 | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 905,000 | 318,000 |
| 国際医療福祉大学・保健医療学部・教授 | 横井宏佳 | 事務連絡業務。解析計画の作成、解析内容の確認、方針決定に関与した | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 0 | 0 |
| 久留米大学・医学部・教授 | 上野高史 | 研究の推進管理 解析計画の作成、解析内容の確認、方針決定に関与した | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 0 | 0 |
| 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・教授 | 山口拓洋 | 統計解析、データ解析全般 統計学の専門家として助言を行い、データの解析を実施した | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 7,456,000 | 2,236,000 |
| 東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授 | 鈴木由香 | 進捗管理、助言 成績の解釈、今後の方針、海外の動向に関して適切に助言を行った。 | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 0 | 0 |
| 東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授 | 池田浩治 | 進捗管理、助言 成績の解釈、今後の方針、海外の動向に関して適切に助言を行った。 | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 0 | 0 |
| 東北大学病院・臨床研究推進センター・特任講師 | 高田宗典 | データマネジメント、データ解析全般 関係企業と対応を行い、データセットの作成を行った。 | 令和元年7月11日～令和2年3月31日 | 0 | 0 |

(2) 研究実施日程

中村正人 (研究代表者)

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---|---------|----|----|-------|----|--------|-----|-----|------|----|----|--------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| <ul style="list-style-type: none">IRB審査会議開催、運営全体の統括 | | | | IRB申請 | | IRB再審査 | | 会議 | 会議契約 | | | 会議解析確認 |

横井宏佳 (研究分担者)

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|------|----|----|--------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| <ul style="list-style-type: none">会議参加進捗管理契約業務 | | | | | | | | 会議 | 会議契約 | | | 会議解析確認 |

上野高史 (研究分担者)

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|--------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| <ul style="list-style-type: none">会議参加進捗管理 | | | | | | | | 会議 | 会議 | | | 会議解析確認 |

山口拓洋 (研究分担者)

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| <ul style="list-style-type: none">解析業務会議参加 | | | | | | | | 会議 | 会議 | 解析 | 解析 | 会議解析 |

鈴木由香 (研究分担者)

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--------|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|----|--|--|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 進捗管理 会議参加 | | | | | | | | | 会議 | 会議 | | | 会議 解析 確認 |
| | | | | | | | | | | | | | |

池田浩治（研究分担者）

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| <ul style="list-style-type: none"> 進捗管理 会議参加 | | | | | | | | 会議 | 会議 | | | 会議 解析 |

高田宗典（研究分担者）

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----------------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| <ul style="list-style-type: none"> 解析業務 会議参加 | | | | | | | | 会議 | 会議 | 解析 | 解析 | 会議 解析 確認 |

(3)．研究成果の説明

研究の目的：本邦では血管内治療が少なくとも6万件実施されており（JROAD データ）、パクリタクセルが塗布された末梢血管内治療デバイスは多くの症例で使用されている。そのような中、Katsanos らにより、パクリタクセルを用いたデバイス使用による生命予後への影響を示唆するメタ解析（以下、「Katsanos らのメタ解析」という。）が報告された¹⁾。しかし、当該論文は、個人レベルの解析でないことなど、精度が異なる比較臨床試験を統合したメタ解析であったこと、クロスオーバーの治療の扱いが不明瞭であることなどの問題点が指摘されている。このため、関係企業が独自に個人レベルのデータを解析しこの仮説を否定する見解を報告し²⁾（ているが、透明性のある解析でないことから第三者による解析が求められている。前向きの大規模比較臨床試験による検証が理想ではあるが、結論を得るまでに数年以上の時間を要し、予後をエンドポイントとする大規模試験の実施自体も現実的ではない。このため、昨年2月以降、各国の規制当局を含めた世界的な議論が続くなど、依然として現場の混乱を招いている。問題解決のためには現状の把握が必須であり、解析には薬物動態などの民族差も考慮されるべきである。GCP 又は GPSP 遵守で行った治験又は使用成績調査における個人レベルのメタ解析を実施し、パクリタクセル関連デバイス使用の長期予後への影響を検討することとした。

研究結果の概要：製造販売業者が保有する日本人を対象に実施された治験ならびに使用成績調査を用いた個人レベルのメタ解析を実施した。解析計画策定やデータ評価は、当該デバイスに関する専門的な知識を有する研究者が対応し、解析は東北大学臨床試験データセンターにより行われた。本邦で市販されている全てのパクリタクセルデバイス関連企業6社（一部対照としての非パクリタクセル製品（以下、「（パクリタクセル）非関連デバイス」という）を含む）と契約を結び、計2581例の下肢大腿動脈に対する治療成績を匿名化された情報として入手しデータセットを作成した。5年生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、パクリタクセル関連デバイス、非関連デバイス2群間の成績はCox proportional hazard modelでハザード比、95%信頼区間を算出比較した。比較臨床試験が6件552例（パクリタクセル関連デバイス249例、コントロール303例）、単群試験が6件でパクリタクセル関連デバイスが1140例、非関連デバイスが889例であった。比較臨床試験6件と取りまとめた比較試験解析ArmはITTで解析を行った。比較試験解析Armでは両群の5年死亡率は11.7%（パクリタクセル関連デバイス）対15.4%（非関連デバイス）であり（HR0.81, 95%CI 0.44-1.51, p=0.51）で両群間に差はなかった。また、単群試験を取りまとめた単群試験解析Armでは、推定5年死亡率がパクリタクセル関連デバイス26.4%に対し、非関連デバイス31.0%（HR0.77, 95%CI 0.63-0.93, p=0.007）でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。両者を統合した解析ではパクリタクセル関連デバイス24.4%に対し、非関連デバイスが27.4%で（HR0.81, 95%CI 0.67-0.97, p=0.02）でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。これらは患者背景調整前の成績であり留意を要するが、現状パクリタクセル関連デバイスの長期予後への大きな影響はないものと推定される。

研究の実施経過：下肢大腿動脈治療デバイスを用いた本邦の治験およびGPSP遵守で実施された使用成績調査の成績を保有する関係企業は全部で6社（クックメディカルジャパン合同会社、日本メドトロニック（株）、（株）メディコン、ボストン・サイエンティフィック ジャパン（株）、テルモ（株）、Cardinal Health Japan合同会社）であった。パクリタクセル関連デバイスは薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル、非関連デバイスは血管用ステント（ベアメタルステント）、バルーン拡張式血管形成術用カテーテル（PTAカテーテル）が該当した。東邦大学医学部で倫理審査委員会の承認を得たのち、一般社団法人Japan endvascular Treatment Conference（JET）と6社との間で守秘契約ならびに、ブランクデータ提供のための契約を締結した。その後、個人データ提供の契約を再度JETとの間で締結し、匿名化されたデータが提供された。解析は東北大学臨床試験データセンターで実施された。各社との契約は時間を要し、最終的にデータが提供されたのは2月末であった。加えて、提供されたデータのフォーマット、定義、コーディングは企業ごとに異なっておりデータセットの作成には非常な時間と労力を要した。この間、解析計画策定、契約締結、途中経過の検討、解析結果の確認、方針決定などのためweb会議を含め計5回の会議が実施された。

研究成果の刊行に関する一覧表： 該当なし

研究成果による知的財産権の出願・取得状況： 該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供： 成果は学会等で発表し、JET ホームページで公表する。また、調整後の成績は論文化する。厚生労働省・PMDA、関連学会と共有し、海外規制当局や国内外の学会とも連携し安全対策措置に活用する。最終的には本研究の過程を検討し、特定使用成績調査の有効な利活用など今後のための方策を提案する。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
厚生労働科学特別研究事業

パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの
長期安全性に関する研究

令和元年度 総括研究報告書

研究代表者 中村 正人

令和2(2020)年5月

令和元年度研究班構成員氏名

研究代表者

中村 正人 (東邦大学・医学部医学科内科学講座循環器内科学分野・教授)

研究分担者

池田 浩治 (東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長 特任教授)

上野 高史 (久留米大学・医学部・教授)

鈴木 由香 (東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授)

高田 宗典 (東北大学)

横井 宏佳 (国際医療福祉大学・保健医療学部・教授)

山口 拓洋 (東北大学)

(五十音順)