

(参考: 第83回先進医療技術審査部会資料)

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

杏林大学医学部付属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 34

テモゾロミド用量強化療法

【適応症】

膠芽腫(初発時の初期治療後に再発又は増悪したものに限る。)

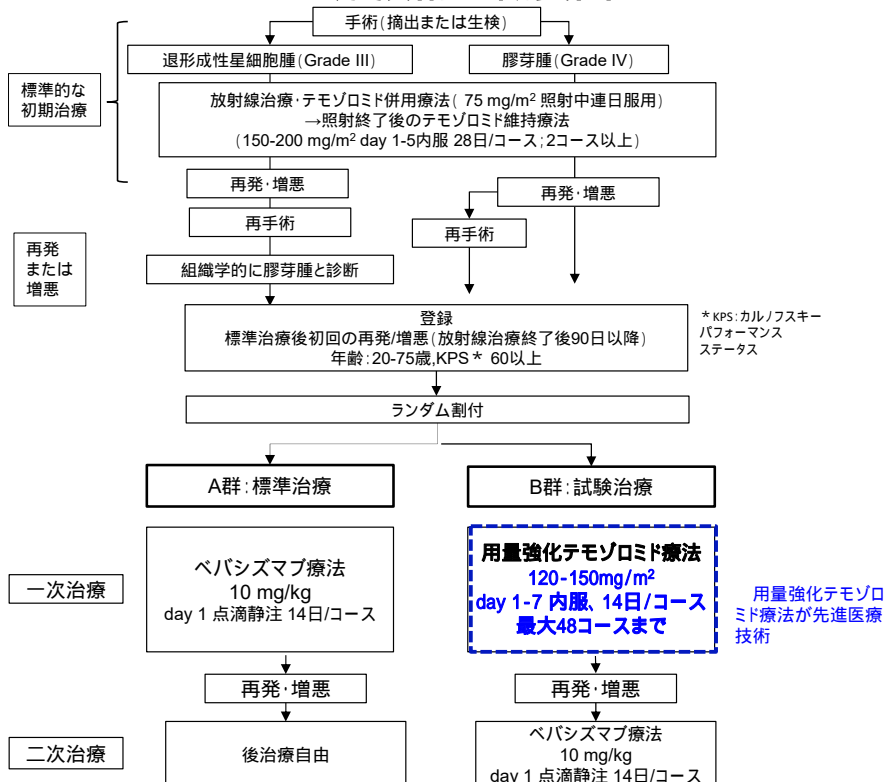
【試験の概要】

初回治療後に再発または増悪した膠芽腫を対象に用量強化テモゾロミド+ベバシズマブ逐次併用療法の安全性、有効性を検討することを目的としたランダム化第III相試験

主要評価項目: 全生存期間

登録期間: 4年、追跡期間: 登録終了後2年、解析期間: 1年

医療技術の概要図



【医薬品・医療機器情報】

・テモダール カプセル 20 mg、テモダール カプセル 100 mg
製造販売元:MSD 株式会社(提供企業)

【実施期間】

2016 年 7 月 ~ 2020 年 7 月

【予定症例数】

A 群:ベバシズマブ療法群 105 名
B 群:用量強化テモゾロミド療法、再発後ベバシズマブ療法群 105 名
計 210 名

【現在の登録状況】

33 名

【主な変更内容】

医薬品(テモダール[®]カプセル)の提供元企業の変更
統計学的事項の設定条件

- 予定登録数、登録期間の変更
- 副次評価項目追加

【変更申請する理由】

医薬品(テモダール[®]カプセル)の提供元企業の変更

- MSD 社からのテモダール[®]カプセルの無償提供の中止
本試験では用量強化テモゾロミド療法が試験治療法であり、テモゾロミドの用法が保険適用外となることから、テモダール[®]カプセルの製造・販売元である MSD 社より契約締結の上、無償提供を受け実施しておりました。本試験開始後、協力医療機関追加に時間を要したこともあり、開始後 2 年経過の時点(2018 年 7 月)での患者登録の遅延がございました。現在は登録可能施設が 33 施設となり、登録状況が上向きになってきておりますが、MSD 社との契約規定内容からは、2 年経過時点での登録数をもって、目標症例数の 15%に達しない場合(すなわち、予定症例数 210 例の 15%である 32 例の登録)、MSD 社からの試験薬(テモダール)の提供を中止することの記載があり、MSD 社として 2019 年 3 月末日をもって、新規登録患者へのテモダール[®]カプセルの無償提供を中止することとなりました。
- 試験治療薬の後発品による代替
そのため、本試験継続のために試験治療薬のテモゾロミドを確保することが必要であり、後発品販売製薬企業からの供給へ移行することを検討しました。

現在テモゾロミドの後発品は日本化薬社から販売されておりますテモゾロミド錠「NK」しかございません。協議の結果、日本化薬社からは、本試験へのテモゾロミド錠「NK」の無償供給について、内諾頂いており今後契約を行う予定です。

統計学的事項の設定条件と予定登録数、登録期間の変更

- 統計学的設定

本試験では患者登録が遅滞している点が問題となっており、11月の部会で承認を頂きました適格規準の変更による登録状況の改善が期待されておりますが、全施設が登録可能施設となったことと適格規準の拡大による登録推進が図られるとしても、既に試験開始後2年以上を経過しており、現在の登録患者数をみますと、予定登録期間中に登録を完了できない可能性が高いと考えられます。

膠芽腫は稀少がんであり、また再発患者が本試験の対象であることも併せ、PMDA 科学委員会の「稀少がん対策」専門部会からの「課題と提言 2017」にも、疾患領域ごとのエビデンスの強さに応じた対応が必要であると述べられておりますように、統計学的設定を修正することを 〇の供給企業の変更に併せて以下検討いたしました。

- 予定登録数、登録期間

本試験は検証的試験であることから検出力は変更せず、本試験の対象である再発膠芽腫が希少な集団であることから、〇を5%から10%へ変更することで予定登録数を減らすこととしました。その場合、解析対象数は両群計136例(必要イベント数128)となり、若干の追跡不能例等を見込んで予定登録数146例へ変更します。現在想定している登録ペース(5-6例/月)ですと、登録にあと19~23か月程度が必要となり、全体で47~51か月となり、現在の予定登録期間内で登録完了できる可能性がございます。しかし、本改訂作業における諸手続(認定臨床研究審査委員会および先進医療技術審査部会への申請・承認過程、その後発行までの手続き)にかかる時間、MSD株式会社からのテモゾロミドの新規登録患者への提供中止までに本改訂が発効できずに新規患者登録を一旦停止する必要があることなどを考慮に入れ、登録期間を1年延長し、4年から5年へ変更したいと思っております。

- 副次評価項目追加

有効性に関する secondary endpoints として、神経症状と全身状態の指標である「KPS 非悪化割合」、「KPS 非悪化期間」および認知機能評価の指標である「MMSE 非悪化割合」、「MMSE 非悪化期間」を追加することとします。膠芽腫は腫瘍増殖により正常脳への傷害が加わるため、特に再発時には高次脳機能障害や全身状態が悪化することが多く、今回の試験治療によって改善・維持できているかを評価することが目的です。なお、試験開始時より

MMSE、KPS とともにデータとして収集しており、副次評価項目追加によってデータの取扱いに変更はありません。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会
(CRB3180008) 平成 31 年 2 月 28 日 承認済み

統計的事項の変更に係る回答 1

先進医療技術名：テモゾロミド用量強化療法

2019年3月29日

所属・氏名：杏林大学医学部附属病院・永根 基雄

1. 試験途中で目標症例数を変更することの正当性が不明です。
 2. その理由が正当と認められたとしても、有意水準を変更することの妥当性が不明です。
- もし変更を希望される場合は上記2点についてご説明の上、修正案をお示しください。あるいは、目標症例数を146例から210例に戻してください。

【回答】

ご意見を踏まえ、申請医療機関の実施責任医師と研究事務局、中央支援機構で変更の必要性及びその内容について再検討いたしました。

本試験は検証的試験の位置づけであるため、試験途中で目標症例数の変更は望ましいことではなく、また、試験全体の有意水準 α は原則として5%以下に制御すべきであることは認識しております。さらに、本改訂申請は有意水準 α を試験の途中で緩める内容ですが、これは通常は避けるべき変更であることは当方も認識しており、ご指摘頂いた通りです。

しかし、試験開始時の患者登録見込みと比べ実際の適格患者が少ないことが判明し、状況の改善が見込めないため、試験を中止するか試験デザインを変更して継続するかを検討いたしました。希少疾患である本試験の対象集団においては、企業による治療開発は積極的にはなされておらず、治療の選択肢が限られており、それが本試験を計画・実施することになった理由です。臨床試験の方法論を学び厳格に臨床試験を実施しなければならない理由を理解しておりますので、研究としての厳密さを低下させてしまう可能性がある改訂を検討せざるを得ないことは望むところではございません。しかし本試験の対象集団における治療選択肢が未だ十分ではないとの臨床上の問題を解決するために本試験を開始した背景があることから、試験を中止するのではなく、苦渋の選択ではありますが計画改訂によって試験を継続することとしました。その場合の試験中止に代わる次善の策としては、当初ご提示いたしました変更案のとおり、登録期間の大幅な延長は行わずに $\alpha=5\%$ から10%に緩めた上で、目標症例数は210例から146例とする案を考えております。以下、その理由を説明いたします。

① 試験途中で目標症例数を変更する理由

本試験は予定登録患者数 210 例、予定登録期間 4 年の設定で 2016 年 7 月に登録を開始しました。しかし、患者集積が滞っており、予定していた 4 年の登録期間の 2 年 5 か月が経過した 2018 年 12 月末現在で予定登録患者数の 15.7%(33 例)の登録しか得られておらず、このままのペースでは予定登録期間内の登録完遂は難しい状況となっております。

患者登録ペースを改善するために、先進医療 B 申請・承認手続きの推進による登録可能施設の最大化、定期的アンケート調査による周知徹底、全国脳神経外科施設への試験紹介手紙の送付、適格例の拡大を目的とした適格規準の変更手続き（プロトコル改訂 ver. 1. 21）などを行って参りました。しかし、本プロトコル改訂前に実施した参加 33 施設に対する適格例調査に基づくと、本試験の適格例は年間約 60 例（2017 年 1 月～2018 年 1 月の集計データから）であり、試験開始前に想定していた年間 150 例よりも大幅に少ないことがわかりました。見込みが甘かったとのご批判もあろうかとは思いますが、医療機関毎の年間予想症例数を積み上げて試験全体の登録見込みを算出するにあたり、33 施設という多施設共同臨床試験を実施する場合には、医療機関毎の見込みがわずか 1 例異なるだけでも試験全体では大きな差違となってしまいます。繰り返し臨床試験が実施されている疾患領域であれば、この見込みの乖離をより小さくするためのノウハウの蓄積も可能ですが、希少疾患においては困難です。結果として私どもの見込みが甘かったとの判断をせざるを得ない状況に至り、そのこと自体を正当化するつもりはございませんが、多数の臨床試験実施経験のあるデータセンターの支援を受けても希少な疾患領域でこのような事態を回避出来るノウハウは未だ十分に確立していないのが実情です。

適格規準の変更手続きにより適格例は増えることを想定しておりますが、それでも当初の想定よりも少ない年間 100 例から 130 例と想定されます。同意取得割合を考慮しますと、実際の登録数は年間 60 から 70 例程度であることから、今後劇的に登録ペースが改善する可能性は低いと考えております。

目標症例数を変更せずに登録期間を延長することも検討いたしました。しかしながら、今回承認頂きましたプロトコル改訂により適格患者が増え、患者登録ペース（5-6 例/月）で登録されたとしても、残りの登録数 177 例が登録完了するのに 30-35 か月、その後の追跡及び解析期間とプロトコル改訂にかかる諸手続きに要する期間、試験薬の提供元変更に伴い発生する新規患者登録の一時的な停止期間を加えると、結果が出るのは早くても 2026 年以降となり、目標症例数を変更する場合と比較して 2 年以上遅れてしまいます。2 年間の遅れにより、治療選択肢が非常に限られる本治療法が再発膠芽腫患者に貢献できる時期が大幅に遅延することで、本試験の意義が失われる可能性も懸念されます。また、薬機法上の適応拡大を求めるという観点でも可能な限り迅速に結果を提示する必

要があると考えております。旧高度医療評価制度¹⁾が「薬機法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的として創設されたもの」であることを考えますと、「目標症例数を変更せずに登録期間を大幅に延長して結果を出すこと」と、「目標症例数を変更して迅速に主たる結果を明らかにすること」を天秤にかけた結果、本試験の目的を達成するために後者を優先すべきと考えました。

したがって、登録期間を大幅に延長するのではなく、目標症例数を減らすことといたしました。

1) <https://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.pdf>

② 有意水準を 5%から 10%に変更する理由

プロトコルに記載しております通り、目標症例数 210 例は、①生存期間中央値 8 か月 vs 11 か月 (HR=0.73)、②検出力=70%、③片側有意水準 $\alpha=5\%$ 、④登録期間・追跡期間 = 4 年・2 年から算出しております。このうち、④の登録期間は先述の通り延長する余地がないと考えております。また、本試験の対象である予後不良患者では、追跡期間を延長しても観察されるイベント数が大きく増えるわけではないため目標症例数に対する影響はほとんどありません。したがって、目標症例数を減らすためには、①見込みの治療効果を大きくする、②検出力を下げる、③有意水準 α を大きくする、の 3 つの選択肢が考えられます。最終的に③の選択肢を採用した理由についてご説明いたします。

③ 見込みの治療効果を大きくする

プロトコル「2.4.2 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記載しております通り、生存期間中央値 8 か月 vs 11 か月 (HR=0.73) は過去の臨床研究のデータに基づいて設定しております。試験治療の上乗せ効果を HR=0.73 より小さな値、すなわち治療効果の群間差をより大きく設定するための根拠となるような過去の臨床研究のデータは存在いたしません。また、臨床的な観点で考えても、真に HR=0.73 の設定は、本治療のリスク・ベネフィットバランスを考えたときに適切な設定になっており、仮に HR=0.73 よりも小さな値を設定して試験を実施した場合には、臨床的に意味のある差が観察されても結果がネガティブになってしまうという問題が生じることから、①は変更しないことといたしました。

④ 検出力を下げる

⑤ 有意水準 α を大きくする

①～④のパラメータのうち、検出力部分を変更した場合の必要解析対象数（括弧内はイベント数）を以下の表に示します。

生存期間中央値 A群 vs B群	検出力				
	50%	55%	60%	65%	70%
8か月 vs. 11.0か月	114 (106)	132(123)	150 (142)	172 (162)	196 (185)

プロトコール 12.2「予定登録数・登録期間・追跡期間」に記載しております通り、検出力は70%のままで有意水準 α を5%から10%に変更した場合、必要解析対象数は136例となります。一方、有意水準 α を5%のままとした場合、同程度の解析対象者数での検出力は55%強に留まります。

検出力を下げることに有意水準 α を大きくすることのどちらを採用すべきかを検討いたしました。どちらも一長一短ございますが、有意水準 α を大きくすることを優先すべきとの判断に至りました。理由は以下の通りです。

(A) PMDA 科学委員会の専門部会も有意水準は疾患領域ごとのエビデンスの強さに応じた対応が必要だと言う議論をし、その旨 PMDA の審査部門に求めている

希少がん対策専門部会の科学委員会から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)へ提出された「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017」²⁾においても、「①希少がんの臨床試験では、患者数の少なさに起因する試験デザイン、すなわち同時比較対照群の設置、主要評価項目の選定、症例数の設定(有意水準及び検出力)などでの制約が大きいこと、②このような制約の結果として、臨床試験によって示される試験治療(医薬品)の有効性・安全性の検証の度合は相対的に小さいものにならざるを得ないこと、③希少がんに対する医薬品について、明確な正当性・妥当性のもと、それを検証の度合が小さいデータに基づいて承認し、早期の臨床使用を可能とすることについては、総論的には社会のコンセンサスが得られ、これまでも一定の範囲で実践されてきていると考えられること」と述べられております。

本試験の対象は、試験計画時に想定していた以上に対象患者が少なく、一般的な希少がんの定義である「年間の罹患数が人口10万人あたり6人未満」に該当する集団に該当するため、上述の提言を考慮すると α を緩めたものを検証の度合いが小さい臨床試験データとして許容され得ると考えております。

本来、試験開始当初にこの設定を取るべきであったとのご批判はあろうかと存じますが、前述の通り、適格患者数の見込みの不確実性も有り、今回変更をせざるを得なくなった、との状況です。結果として可能な限り α は小さくすべきものであるとの原理原則に従ったことが今回の問題を引き起こしたことについては反省すべき点の洗い出しも必要ではありますが、繰り返しになりますが、希少

疾患、かつ、多施設共同試験における症例数の見込みの不確実性を予め最小化するためのノウハウは未だ十分に確立しておらず、回避が困難であったと認識しております。

2) <https://www.pmda.go.jp/files/000223815.pdf>

(B) 治療選択肢が非常に限られる再発膠芽腫患者に対しては、通常の試験よりも α エラーが大きくなることを許容し、検出力を高めることを重視することが治療選択肢を広げる

一部繰り返しになりますが、再発膠芽腫は「年間の罹患数が人口10万人あたり6人未満」に該当する希少疾患であり、現在利用可能な治療は非常に限られる集団です。仮に、本試験治療が真に有効な治療法であった場合、検出力60%は有効な治療法を患者さんに届けられる可能性があまりに低く、研究者にとっても患者さんにとっても望ましくありません。検出力70%も十分高いわけではありませんが、少しでも検出力を高めた設定にすることで患者さんに有効な治療法を届けられる確率を担保しておきたいと考えます。

片側有意水準 α を10%にすることのデメリットは、言うまでもなく真に有効ではない治療法を誤って有効と判断してしまうリスクが増大してしまうことです。これは最小限に抑えるべきではありますが、本試験の試験治療であるテモゾロミドの膠芽腫患者に対する安全性は担保されていることと、処方する臨床医はテモゾロミドの使用経験が豊富であることから有害事象に対するマネジメントは適切に行うことができます。また、有効性の観点では、少なくともテモゾロミドは初発膠芽腫に対する標準治療であるため膠芽腫に対して薬効があることは証明されている薬剤です。すなわち、プラセボと違い、有効性が一定程度期待される薬剤であると考えられることから、新薬の承認申請に適用されるものよりも大きい α エラーが許容され得ると考えております。

以上より、当初の変更案のとおり、登録期間の大幅な延長は行わずに $\alpha=5\%$ から10%に緩めた上で、目標症例数は210例から146例として再度申請させていただきます。

プロトコールでは以下のように修正させていただきます。

赤字取り消し線の削除、**青字下線**の追加

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：210人

予定登録期間：4年。追跡期間：登録終了後2年。解析期間：1年。総研究期間：7年

臨床研究の開始日 2016年7月11日

臨床研究の終了予定日 2023年7月10日

<ver. 2.0 での追加事項>

予定登録患者数：146 人

予定登録期間：5 年。追跡期間：登録終了後 2 年。解析期間：1 年。総研究期間：8 年

臨床研究の開始日 2016 年 7 月 11 日

臨床研究の終了予定日 2024 年 7 月 10 日

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

(前略)

<ver. 2.0 での追加事項>

先進医療 B 申請・承認手続きのため、申請医療機関以外の施設が登録可能となるまで時間を要し、登録可能施設数不足していたこと、初発時治療等に関する適格規準を厳しく設定していたことなどから、2018 年 12 月時点（試験開始後 2 年 5 か月）においても患者登録ペースは 3 例/月程度と遅延している。適格規準を緩和するプロトコル改訂（ver. 1.21）を行っており、JCOG 脳腫瘍グループで実施している再発膠芽腫患者の全数調査からの計算では、今後 5-6 例/月程度の登録が見込まれる。しかし、そのペースで登録されても、本試験の結果が出る時期は 2025 年頃と想定され、本治療法が再発膠芽腫患者に貢献できる時期が大幅に遅延することと同時に、その間に新規薬剤などが開発される可能性もあり、本試験の意義が失われることが懸念される。そのため、登録期間を大幅に延長して登録を完遂するのではなく、試験デザインを変更して予定登録数を減らすこととする。

本試験は検証的試験であることから、検出力は変更せず、本試験の対象である再発膠芽腫が希少な集団であることから、 α を変更する。プロトコルの「2.1.1. 疫学」にも記載されているように、本試験の対象である膠芽腫は希少がんである上に、治療対象となる再発患者はさらに少ない。希少がん対策専門部会の科学委員会から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ提出された「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017」においても、「希少がんに対する医薬品について、明確な正当性・妥当性のもと、それを検証の度合いが小さいデータに基づいて承認し、早期の臨床使用を可能とすることについては、総論的には社会のコンセンサスが得られ、これまでも一定の範囲で実践されてきていると考えられること」と述べられている。そこで、本試験でも α を 5% から 10% へ変更する。その場合、解析対象数は両群計 136 例（必要イベント数 128）となり、若干の追跡不能例等を見込んで予定登録数を 210 例から 146 例へ変更する。

この登録数変更により、プロトコル改訂後に想定される患者登録ペース（5-6 例/月）で登録されれば現在の予定登録期間内での登録完了も期待される。しかし、プロトコル改訂にかかる諸手続に要する期間、試験薬の提供元変更に伴い発生する新規患者登録の一時的な停止期間などを考慮に入れ、登録期間を 1 年延長し、4 年から 5 年へ変更する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の生存期間中央値を

8 か月と仮定し、B 群のそれが 3 か月上回るかどうか (HR=0.73) を検出する優越性試験デザインとした場合、登録 4 年、追跡 2 年、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法⁽⁹⁹⁾を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 98 例、両群計 196 例 (必要イベント数 185) となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合、同じハザード比を検出するための必要解析対象数 (必要イベント数) は下表 12. 2. a のようになる。

表 12. 2. a 両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数

生存期間中央値 A 群 vs B 群	検出力			
	65%	70%	75%	80%
7 か月 vs. 9.6 か月	170 (162)	194 (185)	220 (212)	254 (243)
8 か月 vs. 11.0 か月	172 (162)	196 (185)	224 (212)	258 (243)
9 か月 vs. 12.4 か月	176 (162)	200 (185)	228 (212)	262 (244)

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 105 例、両群計 210 例

登録期間：4 年、追跡期間：登録終了後 2 年、解析期間：1 年

<ver. 2.0 での追加事項>

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示したように、患者登録ペースが不良のため、サンプルサイズを変更し、登録期間を延長する方針とした。それに伴い、 α を 5%から 10%へ変更することとした。

A 群の生存期間中央値を 8 か月と仮定し、B 群のそれが 3 か月上回るかどうか (HR=0.73) を検出する優越性試験デザインとした場合、登録 5 年、追跡 2 年、 $\alpha=10\%$ (片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法⁽⁹⁹⁾を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 68 例、両群計 136 例 (必要イベント数 128) となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合、同じハザード比を検出するための必要解析対象数 (必要イベント数) は下表 12. 2. b のようになる。

表 12. 2. b 両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数

生存期間中央値 A 群 vs B 群	検出力			
	65%	70%	75%	80%
7 か月 vs. 9.6 か月	114 (109)	134 (128)	158 (150)	186 (177)
8 か月 vs. 11.0 か月	116 (109)	136 (128)	160 (150)	180 (177)
9 か月 vs. 12.4 か月	118 (109)	138 (128)	162 (151)	192 (177)

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 73 例、両群計 146 例

登録期間：5 年、追跡期間：登録終了後 2 年、解析期間：1 年

説明同意文書-赤字取り消し線の削除、青字下線の追加

6 臨床試験の流れ・スケジュール

1) 臨床試験への登録

(前略)

この臨床試験には ~~210~~146 人の方にご協力いただく予定です。臨床試験の予定期間は、研究開始日から ~~2023~~2024 年頃までの予定です。

ご検討のほどよろしくお願ひ申し上げます。

以上

統計的事項の変更に係る回答 2

先進医療技術名：テモゾロミド用量強化療法

2019年4月8日

所属・氏名：杏林大学医学部附属病院・永根 基雄

1. 前回の回答の、2 頁目の下から 4 行目のところに 2 つの選択肢が記載されていますが、最も一般的な選択肢は「目標症例数を変更せずに迅速に主たる結果を明らかにすること」、すなわち、目標症例数に達しない（結果として検出力が低下する）場合でも、登録を終了することと思います。この最も一般的な選択肢を検討から外す理由が分かりませんので、ご説明ください。

【回答】

ご指摘の通り目標症例数に到達せず予定登録期間終了時点で目標症例数未達のまま登録を終了し、結果的に検出力の低い結果を示すという方針も選択肢の一つです。ただし、これまでの症例集積ペースから確実に予定登録期間内の目標症例数未達となることが明らかである以上、何らかの対策をとる必要があると考えたことが今回の改訂のきっかけです。

まず、なにより、事前の設定が達成出来るよう症例集積ペースを向上させるための手段を取ることが大前提であり、様々な可能性を検討いたしましたが、劇的に症例集積ペースを向上させることは困難であるとの結論に至りました。すなわち、取りうる選択肢としては、ご指摘のように、明らかに目標症例数未達のまま試験を終了して解析を行い、その結果を見た上で後付けの解釈を行って探索的な結論を出して公表を行う（この場合、検証的な結論は得られません）検証の度合いが低下するという問題はあり、かつ、可能であれば避けるべきことではあるものの、結果を見る前に設定を変更し、一定の検証的な結論を導けるようにする、現時点で試験中止の判断をする、があり得ます。しかし、過去の他の先進医療において目標症例数未達となったケースに対する先進医療技術審査部会での議論も踏まえたうえで、については一旦開始した先進医療の試験からを何らかの結論を導けるように対処する上で適切ではないと考え、か に絞った検討を行いました。

加えて、2点課題があります。一つ目は、薬剤提供という面で企業の支援を受けるにあたり、一定のマイルストーン管理が必要です。その観点でも、漫然と試験を継続していると解釈されることを回避する上で、少なくとも現時点で即

と判断するよりもベターな結論を導きうることの説明は必要であろうと考えます。また、二つ目は、今後本試験に参加される患者さんに対しても、(それが教科書的な意味での完璧な検証試験ではないとしても)一定の意義を見いださうる試験であることの説明が必要で、それなしに漫然と患者登録を継続することは倫理的にも問題であろうと考えます。

すなわち、検証の度合いが小さいものとなったとしても、本試験を検証的試験として実施し、標準治療の確立に寄与しうる意思決定が可能な試験デザインを選択したというのが一番の理由です。

また、別の方策としては(先進医療技術審査部会時に提出した資料でも言及いたしましたが)、予定登録期間を延長し、何年かかっても試験を当初の計画通り完遂するという選択肢もあります。これについても、後発品販売製薬企業と交渉を進めるにあたり、一定のマイルストーンを示す必要がありました。現状の登録ペースで予定登録数のまま実施するとなると、結果が得られるのが当初より2年遅れの2026年以降となり、研究の意義が失われる可能性があり、企業からの協力が得られない可能性があったことから、当初の予定期間から最小限の期間延長で登録完遂が見込めるよう、目標症例数を減らす方針で企業と交渉を進めてきたことも、の改訂方針を採用した理由のひとつです。企業も今回の試験デザイン変更案(を5% 10%、予定登録数を210例 146例、予定登録期間を4年 5年、試験薬の無償提供期間:2023年7月10日まで)に合意していただいております。

最終的には先進医療技術審査部会の承認を得て契約締結を行う手順とすることが前提ですが、臨床研究法の認定臨床研究審査委員会(CRB)でも今回の変更申請を承認していただいておりますし、3月14日の先進医療技術審査部会でも一旦承認とのご連絡をいただいていたことより、並行して企業と当院で内容の精査を進めている状況です。

今回ご指摘の方針で進めることとなりますと、予定登録数を元に戻すための変更をCRBに申請し承認を得る期間が必要となり、一旦合意が得られた試験薬の無償提供期間内に登録される患者数はさらに減り、検出力もさらに低下する試験を実施することとなってしまいます。

前回回答しましたように、再発膠芽腫という希少疾患の治療開発にあたっては、を緩める今回の変更も社会のコンセンサスは得られるものと考え、当初の変更案通りで申請させていただきたいと存じます。

以上