

先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤静脈内投与療法

2025年7月25日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 副院長 豊田一則

1. 「2部構成の研究」として認められるかは、当初の研究計画に記載があることが重要であると考えます。当初の研究計画書には、中間解析によって新しい研究計画を立案する旨を記載していなかったようだが、中間解析の結果を用いて評価をすることはいつの時点で決まったのか。

【回答】

アダプティブデザインに基づく試験デザイン改変の可能性については、英文計画書邦語第8版（2024年10月1日）の27頁 4.123に記載され、それに対応する国内の臨床試験実施計画書第3.1.0版（2025年2月10日）の23頁に、以下のように記載しています。

「被検者数のアダプティブ

2回目の中間解析の結果により、以下の2つのアダプティブを提案する：1) 被検者数を最大N=1330まで再推定する、2) 対象の年齢を70歳未満のサブグループに集中する。」

この計画書は、2025年2月17日に、京都大学臨床研究審査委員会で承認され、jRCTに2025年2月19日に公開されています。2025年2月20日に、厚労省医政局先進医療係事務局に提出しています。

中間解析で、年齢よりもスポットサインが評価項目に与える影響が大きいことが判明し、本研究者チームとNIH StrokeNet（米国脳卒中研究者集団）等で話し合い、スポットサイン有りのサブグループに集中して試験を行うことになりました。

2. 約430症例の中間解析を実施した結果によって、Part2を設定したとのことだが、この中間解析の中に、日本人の症例数は何例程度組み入れられているのか。

人種等によっても解析結果は異なると考えられるため、日本人の症例について、本研究における総括報告書を取りまとめる必要があるのでは無いか。

【回答】

2025年7月7日の技術部会で提示した中間解析結果（表1）は、437例の解析結果で、日本人204例（全体の47%）を含んでいます。日本人集団での主要評価項目（180日時点での順位修正ランキン尺度の分布）は、別添書類の表1に示しますように、日本人が世界での全患者と比べて、やや高いオッズ比を示し、活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤（rFVIIa）の治療効果が幾分良い（少なくとも海外と比べて治療効果が劣るわけではない）ことが分かります。日本人患者のみで、スポットサイン陽性例と陰性例での治療効果を比べると、陽性例で

rFVIIa 治療による 180 日時点の転帰改善効果が幾分優れた傾向があり（表 2）、また 24 時間後時点での血腫拡大抑制効果が有意に優れていることが分かります（表 3）。

人種毎のサブグループ解析は私自身がサブ解析研究の主題として担当する予定になっており、Part 1 試験の主解析論文作成が済み次第、順次一連のサブ解析研究を進めてまいります。今回は変更申請として実施させていただき予定としており、Part 1 の総括報告書は現時点で作成を想定しておりません。

3. 京都大学臨床研究審査委員会で、同じ試験として取り扱っているとのことだが、その際の議事録を共有いただきたい。

【回答】

議事録を提出いたします。

4. NIH の会計年度は 10 月と思慮するが、その点について NIH と確認は取れているか。

【回答】

本試験に関して、2027 年 12 月までは現在の助成体制を維持できるそうです。

（同意説明文書について）

5. 説明文書に、Part 1 の無益性のための Part 2 の立案について全く記載が無いが、これはどうしてなのか。記載しなかった理由について、ご説明いただきたい。
また、海外の同意説明文書でも同様に、記載が無いのか、ご教示いただきたい。

【回答】

「Part 1 の中間解析での無益性のための Part 2 の立案」に関しては、6 つの参加国全てで説明文書に載せていません。これは、アダプティブデザインを採用した臨床試験においては、中間解析結果へのアクセスが厳格に制限されるべきであり、その内容を試験関係者や被験者に無制限に開示することは、試験の科学的な信頼性や中立性を損なうリスクがあると広く認識されているためです。

FDA のガイダンスでも、試験の設計変更が蓄積データに基づいて不適切に影響を受けることを防ぎ、患者の登録や遵守、転帰評価に悪影響を及ぼさないようにする観点から、中間解析結果（特に比較データ）へのアクセスは独立した限られた専門家のみに限定すべきと強調されています（FDA ガイダンス Adaptive Design（2019 年）, Section VII）。

また、今回の判断の背景になった結果は Part 1 の中間解析に基づく暫定的なものであり、今後解析される Part 1 全体の最終結果とは異なる可能性があります。このため、未発表かつ途中段階の中間解析情報に基づいて被験者が判断を下すことは、誤解を招く恐れがあり、被験者の判断にバイアスを与え、自主的かつ中立的な同意が妨げられる可能性があります。

FDA のガイダンスでも interim analyses の結果は、場合によっては重大な新知見に含まれる」とあるだけで、常に提供すべきとも、同意文書に含めるべきとも書かれていません。(参考：FDA ガイダンス Informed Consent (2023 年) Section III.C.5)

とくに本試験に関して云えば、Part 1 試験での無益性を記載することは、Part 2 の適格基準を満たす候補者にとって、参加可否の判断に本質的な影響を与える情報とは考えておりません。また、中間解析において安全性に関する懸念は認められていないため、その結果をインフォームド・コンセントに含める必要はないと判断しています。

以上