

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植

2022年2月9日

所属・氏名： 国立国際医療研究センター膵島移植プロジェクト・霜田雅之

※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. 説明同意文書では同意の撤回の説明がありません(18頁目最下行から)。膵臓摘出、膵島移植自体は元に戻せないのですが、どの段階までの同意撤回を想定していますでしょうか。摘出・移植自体は元に戻せない旨の説明の必要はないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

同意撤回のタイミングは同意後、手術の前から手術後観察期間中、さらに研究期間中のすべての期間可能性があると考えております。ご指摘のように、撤回のタイミングによっては手術自体については完了している可能性があります。説明同意文書に「ただし、手術・移植後に同意撤回された場合は手術・移植自体を元に戻すことはできません」と追記いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植

2022年3月2日

所属・氏名：国立国際医療研究センター膵島移植プロジェクト・霜田雅之

※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. 症例数の設計において、「本試験治療を受けなかった場合の有効確率 p_S を期待値 40%となるベータ分布からなる事前分布 $Beta(14,21)$ と仮定する。この仮定のもと、事後確率 $Pr(p_E > p_S | x, n)$ を算出する」とされています。事前分布 $Beta(14,21)$ とは、35例分の情報があったと想定されていることとなりますが、何か根拠となるものはありますでしょうか。また、事後確率 $Pr(p_E > p_S | x, n)$ として、本試験治療を受けなかった場合からの有効確率の増分 δ を0としていますが、何か理由はありますでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきましてありがとうございます。

本治療を受けなかった場合の重症低血糖発作を起こさず HbA1c が 7.4%を下回る血糖コントロールが良好な患者割合について、Stauffer et al.の 47 名を対象とした後ろ向き研究では、膵全摘後 6 か月時の HbA1c の中央値は 7.3%と報告されているものの、閾値 40%の確たる根拠となる事前情報はございません。そこで、本試験治療を受けなかった場合の有効確率に事前分布を仮定することとし、上記先行研究のデータが本研究の推定結果に与える影響を若干割り引くことを考慮して、Stauffer の 47 名よりも少ない 35 例分の情報として設定いたしました。なお、標準治療 p_S に事前分布

$Beta(14,21)$, $Beta(12,18)$, $Beta(42,63)$ (期待値が 0.4 をとる)を仮定したもとの、試験治療の真の有効率を 40%,80%,90%、有効判定に用いるカットオフ値 90%,95%,97.5%,99%としたときの性能を数値実験によって評価した結果は別添のとおりとなります。別添のとおり、事前情報をより大きく(105 例分の情報)した場合、小さくした場合(30 例分の情報)の結果についても載せております。

また、事後確率 $Pr(p_E > p_S + \delta | x, n)$ の δ は、新規治療を標準治療と比較した場合の新規治療の最低限許容可能な反応率の増分 δ として設定されますが、新規治療の無益性により試験を中止する基準として増分が指定され(Thall and Simon, 1994)、本試験の有効性の判定については $\delta=0$ と致しました。なお、真の治療効果が 80%、90%の場合に、10 例の登録があり成功した人数が 7 例存在した場合、閾値 95%を超える確率は、約 87.8%、98.7%と算出されております。

Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials. Biometrics. 1994 Jun;50(2):337-49.

以上

【別添】

1. 標準治療の事前分布 Beta(14,21)

表 1.1 有効判定の閾値 (Beta(14,21))

有効判定の閾値	標本サイズ			
	7	8	9	10
90%	5	6	6	7
95%	6	6	7	7
97.5%	6	7	7	8
99%	7	7	8	9

表 1.2 標本サイズ 10 例の数値実験の結果 (Beta(14,21))

真の有効率	有効性の閾値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.05497	0.05497	0.01242	0.00168
80%	0.87772	0.87772	0.67564	0.37506
90%	0.98676	0.98676	0.92906	0.73448

表 1.3 最小標本サイズ 7 例の数値実験の結果 (Beta(14,21))

真の有効率	有効性の閾値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.12786	0.06984	0.03144	0.00865
80%	0.92416	0.88972	0.75060	0.50270
90%	0.99240	0.98834	0.95025	0.81276

2. 標準治療の事前分布 Beta(12,18)のとき

表 2.1 有効判定の閾値 (Beta(12,18))

有効判定の閾値	標本サイズ			
	7	8	9	10
90%	5	6	6	7
95%	6	6	7	8
97.5%	6	7	8	8
99%	7	7	8	9

表 2.2 標本サイズ 10 例の数値実験の結果 (Beta(12,18))

真の有効率	有効性のカットオフ値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.05497	0.01242	0.01242	0.00168

80%	0.87772	0.67564	0.67564	0.37506
90%	0.98676	0.92906	0.92906	0.73448

表 2.3 最小標本サイズ 7 例の数値実験の結果 (Beta(12,18))

真の有効率	有効性のカットオフ値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.12786	0.05031	0.02414	0.00865
80%	0.92416	0.79497	0.71494	0.50270
90%	0.99240	0.96171	0.94031	0.81276

3. 標準治療の事前分布 Beta(42,63) のとき

表 3.1 有効判定の閾値 (Beta(42,63))

有効判定の閾値	標本サイズ			
	7	8	9	10
90%	5	6	6	7
95%	6	6	7	7
97.5%	6	7	7	8
99%	7	7	8	8

表 3.2 標本サイズ 10 例の数値実験の結果 (Beta(42,63))

真の有効率	有効性のカットオフ値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.05497	0.05497	0.01242	0.01242
80%	0.87772	0.87772	0.67564	0.67564
90%	0.98676	0.98676	0.92906	0.92906

表 3.3 最小標本サイズ 7 例の数値実験の結果 (Beta(42,63))

真の有効率	有効性の閾値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.12786	0.06984	0.03144	0.01518
80%	0.92416	0.88972	0.75060	0.68861
90%	0.99240	0.98834	0.95025	0.93275

※ R パッケージ ph2bayes の関数 stopbound_post を用いて有効判定の閾値 (表 1.1, 表 2.1, 表 3.1) を算出し, それを用いて, 10 万回の数値実験を実行