| 京都大学 | 博士（ 医 科 学） | 氏 名 | 髙 沢 翔 |
|---|---|---|---|
| 論文題目 | Optimal decision criteria for the study design and sample size of a biomarker-driven phase III trial<br>（バイオマーカーを用いた第三相試験における最適な試験デザイン及び被験者数の決定基準） | | |

（論文内容の要旨）

＜背景と目的＞

近年、分子生物学の進歩に伴い、バイオマーカーのステータスに基づいて有効性を予測する予測バイオマーカーを用いた医薬品開発が注目を集めており、様々な試験デザインが提案されている。一般的に第三相試験の被験者数は、過去の試験で得られた有効性データをもとに新規医薬品の有効性を予測し、適切に設定した第一種の過誤確率と検出力のもとで計算されることが多い。また、医薬品開発においては、過去試験から予測される試験の成功確率、被験者の集積速度、開発費用、将来得られる利益など、複数の要因を総合して試験デザイン及び被験者数を決定することが求められる。本研究では、予測バイオマーカーを用いた第三相試験において、意思決定のうえで重要な要因を考慮し、最適な試験デザイン及び被験者数を決定する方法を提案する。

＜提案方法＞

本研究では、最適な試験デザイン及び被験者数を決定するための指標として、expected Net Present Value（eNPV）を定義し、使用する。eNPV は、第三相試験成功後に得られる利益から第三相試験の実施費用を差し引き、現在の価値に換算したものである。第三相試験成功後に得られる利益の計算には、過去試験の結果から予測される第三相試験の成功確率、新薬が投与される可能性がある患者数、新薬の薬価、第三相試験で観測される有効性及び新薬の販売期間を用いた。また、第三相試験の実施費用の計算には、被験者一人あたりの費用、試験の実施に必要な間接費用、バイオマーカーの検査費用、コンパニオン診断薬の開発費用及び試験の実施期間を用いた。本研究では、eNPV を最大とする試験デザイン及び被験者数を最適な試験デザイン及び被験者数と定義した。

＜結果＞

本研究では、第三相試験の試験デザインの候補として、以下の 4 種類の試験デザインを設定し、統計的シミュレーションを用いて最適な試験デザイン及び被験者数を評価した。

① Traditional design（バイオマーカー陽性及び陰性集団の両方を含む全体集団での有効性を評価するデザイン）
② Enriched design（バイオマーカー陽性集団のみを試験対象とし、有効性を評価するデザイン）
③ Stratified design（全体集団及びバイオマーカー陽性集団の両方の有効性を評価するデザイン）
④ Adaptive enrichmen design（中間解析において最適な試験対象を選択し、全体集団及び／又はバイオマーカー陽性集団の有効性を評価する試験デザイン）

シミュレーションの結果、最適な試験デザイン及び被験者数は、過去試験で得られているバイオマーカー陽性集団／陰性集団での有効性の大きさ及びその試験間でのバラツキの大きさ、バイオマーカー陽性集団の割合、第三相試験の実施に必要と考える最小の試験の成功確率の値に依存することが示された。

＜考察＞

最適な試験デザイン及び被験者数の決定が複数の要因に依存することが分かったため、各要因の値を適切な範囲で変化させることで決定の妥当性を評価することが重要である。また、規制当局の立場からは、バイオマーカー陽性集団及びバイオマーカー陰性集団における有効性の確からしさ及び安全性を踏まえ、ベネフィット・リスクの評価を十分に行うことができる試験デザインを選択することが望ましいと考える。

＜結論＞

本研究では、提案した eNPV に基づき、予測バイオマーカーを用いた医薬品開発における第三相試験の試験デザイン及び被験者数を適切に決定し得ることを示した。

（論文審査の結果の要旨）

本研究の目的は、効果予測バイオマーカー（以下BM）を用いた第三相試験において、重要な複数の要因を考慮した上で最適な試験デザイン及び参加者数の決定方法を提案することである。

本研究では、第三相試験のデザインとして、1. 全体集団での有効性を評価するデザイン、2. 治療効果があると考えられるBM陽性集団での有効性を評価するデザイン、3. 全体集団及びBM陽性集団の有効性を評価するデザイン、4. 中間解析において最適な試験対象を選択し、全体集団及び／又はBM陽性集団の有効性を評価する試験デザイン、の4デザインを検討した。

これらのデザインに対して、最適な試験デザイン及び参加者数を決定するための指標として、過去試験の結果から予測される第三相試験の成功確率と将来得られる利益の現在価値の積から第三相試験の実施コストを差し引いたexpected Net Present Value（eNPV）を使用した。eNPVを最大化する試験デザインを最適な試験デザイン、最適な試験デザインにおいてeNPVが最大となるときの参加者数を最適な参加者数と定義した。

ケーススタディを通じて、最適な試験デザイン及び参加者数がどのように決定されるかを評価し、提案したeNPVを用いてBMを用いた第三相試験の最適な試験デザイン及び参加者数を適切に決定し得ることを示した。

以上の研究は、医薬品開発の効率化に貢献し、臨床試験における最適な試験デザイン及び参加者数決定の方法論に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（ 医 科 学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降