

## 論文要旨

### 再生医療等製品の探索的試験における Double Boundary 逐次デザインの提案

#### 生物統計情報学コース

49-216609

横山 涼

再生医療等製品の臨床試験において、早期に有効性・安全性が確認された製品に対し、条件及び期限付承認を適用する制度が整備された。試験実施者は、条件及び期限付承認と本承認の2つの出口戦略を見据えて臨床試験を計画する必要がある。しかし、再生医療等製品の開発では検証的試験の計画に必要な有用な外部情報も限られていることから、本承認を目指した検証的試験を適切に計画しかつ効率的に実施することは容易ではない。従って、条件及び期限付承認を目指した探索的試験を実施した後、本承認を目指した検証的試験を別途計画し実施することになる。しかし、条件及び期限付承認が得られた場合でも、製造販売後に本承認を目指したエビデンスの構築に苦慮しているのが現状となっている。この課題に対し、中間解析を用いた効率的な臨床試験デザインの開発が有効であると考えられる。中間解析を用いることにより、臨床試験の途中で得られた有効性及び安全性に関する探索的な情報に基づき、試験デザインに関する変更の判断をより効率的に行うことが可能となる。しかし、再生医療等製品の臨床試験に対し、有効となる中間解析を用いたデザインは現在十分に検討されていない。本研究では、再生医療等製品の臨床試験の中間解析結果に基づき、条件及び期限付承認を目指して試験をそのまま継続するのか、症例数等の Design Adaptation を行った上で試験を拡大し、シームレスに検証的試験へ移行し本承認を目指すのかを選択可能なデザインとして、Double Boundary Design を提案した。

実際の再生医療等製品の臨床試験を想定したシミュレーション実験に基づき、提案デザインの性能評価を行った結果、検討したすべての効果量について、提案デザインが既存デザインと比べ、試験実施に必要な症例数が少ないことが示された。また、中間解析の結果に応じて Design Adaptation を行うことで、デザインを固定する方法と比べて、期待症例数、第一種の過誤確率及び検出力の面で性能が良くなることが示された。本研究の提案デザインは、既存の方法と比べ効率的に試験を実施することができ、また中間解析の結果次第で検証的試験へシームレスに移行することにより、製造販売前に確固たるエビデンスの構築を目指すことができることから、再生医療等製品の臨床試験に適用する価値が高いと考えられ

る。