

氏名（本籍） うお すみ りゅう じ 魚住龍史（東京都）
学位の種類 博士（工学）
学位記番号 甲第972号
学位授与の日付 2018年3月19日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位論文題目 **Adaptive designs for confirmatory clinical trials in developing molecular targeted therapies and biosimilars**
(分子標的薬およびバイオシミラーの開発における検証的臨床試験の適応的デザインに関する研究)

論文審査委員 (主査) 教授 池口 徹
教授 赤倉 貴子 教授 古川 利博
教授 谷口 行信 准教授 寒水 孝司
横浜市立大学 医学部 臨床統計学 准教授 田栗 正隆

論文内容の要旨

近年の抗がん剤の開発では、分子標的薬が多く開発されている。分子標的薬は薬剤の性質上、特定の遺伝子型を持った集団にのみ大きな治療効果を示す傾向にあるため、薬剤の治療効果の予測指標であるバイオマーカーを考慮した臨床試験のデザインが求められている。同様に、近年の医薬品開発では、バイオシミラーの開発が注目を集めている。バイオシミラーとは、特許期間が満了したバイオ医薬品の後発品のことである。バイオ医薬品とは、遺伝子の組み換え技術等を利用して、微生物や動物の培養細胞によってつくられる医薬品である。ジェネリック医薬品と異なり、ジェネリック医薬品は薬物動態試験のみが開発要件である一方、バイオシミラーは有効性を検証するための臨床試験が求められる。

一方、近年、試験の途中段階で実施する中間解析により、例数、用量レベル、投与群、評価項目、患者集団など、試験デザインの一部に適応的な変更を加えることを可能にした、適応的デザインに関する研究が多く報告されている。特に、第Ⅲ相試験のような検証的試験においては、第Ⅰ種の過誤確率の増大がおきないように適切に対処したうえで、効率的に臨床試験を実施できるような適応的デザインが求められている。本研究では、近年注目を

集めている分子標的薬およびバイオシミラーの開発の検証段階において有用な適応的デザインを提案することを目的とする。分子標的薬の開発においては、試験計画の段階において有望なバイオマーカーが存在する場合、最初は全集団を対象に試験を実施し、中間解析の結果に基づき、全集団あるいは陽性集団に切り替えることを可能にした、適応的集団選択デザインが有用なデザインである。

第一の課題は、分子標的薬の開発において有用と期待される、適応的集団選択デザインの臨床試験への応用が進んでいない点が挙げられる。その理由として、集団選択の意思決定を行う中間解析において、意思決定を行う基準である閾値の設定が難しいことが考えられる。一般に、中間解析の閾値は、臨床試験の計画段階において、入念なシミュレーションを行った結果に基づき設定されることが多いが、中間解析の閾値の設定に関する統計的手法は確立されていないのが現状である。そこで、本研究では、適応的集団選択デザインを適用する臨床試験の中間解析において、閾値の設定方法を提案した。提案法では、臨床試験を実施するスポンサー側の視点、および臨床試験に組み入れられる患者側の視点で効用関数を考え、それぞれの効用関数を最大化する閾値が得られる。分子標的薬の開発を想定したシミュレーションでは、中間解析でハザード比、予測検出力、制限付き平均生存時間を用いた場合の性能評価を行った。結果、いずれの推定値を用いても、中間解析において適切に患者集団を特定できる閾値が設定されることが示された。したがって、適応的集団選択デザインを適用した臨床試験において、提案法は中間解析の閾値設定の指針となることが期待される。

適応的集団選択デザインを臨床試験へ応用させる場合、実際の生存時間データを考えると、先行研究として、Jenkin et al. (2011) は、中間解析における集団の選択に副次評価項目(無増悪生存期間 : PFS) を用いたうえで、最終解析の検証に主要評価項目(全生存期間: OS) を用いるデザインを提案している。この方法の利点として、中間解析において PFS を用いることで、集団選択の意思決定を早期に実施できることが挙げられる。しかしながら、OS は後治療による影響も受けるため、PFS のみを用いた評価では、中間解析によって誤った意思決定を行う可能性が高い。そこで、本研究では、中間解析における意思決定に OS および PFS を用いた方法を提案した。分子標的薬の開発を想定したシミュレーションの結果、後治療による影響から OS と PFS の相関が小さい場合、提案法を用いることで、中間解析において、より適切に患者集団を特定できることが示された。したがって、適応的集団選択デザインを適用する場合、提案法はより実践的な中間解析方法となることが期待される。

第二の課題は、バイオシミラーの開発では有効性を検証するための臨床試験が求められるにも関わらず、適応的デザインに関する方法論が整備されていない点が挙げられる。たとえば、Infliximab のバイオシミラー開発では、薬物動態の同等性検証を目的とした試験と有効性の同等性検証を目的とした第 III 相試験が別々に実施されていた。しかし、患者を対象とした薬物動態試験で得られた有効性の解析結果に基づき、第 III 相試験のデザインに適応的な変更を加えることで、薬物動態試験から得られたデータを効率的に利用して、第 III 相試験を実施できると考えられた。そこで、本研究では、薬物動態の同等性検証を目的とした試験と有効性の同等性検証を目的とした試験が求められるバイオシミラーの開発を

想定した、適応的シームレスデザインを提案した。提案法は、Infliximabのバイオシミラーの開発事例に基づき、患者を対象とした薬物動態試験で得られた有効性の解析結果に基づき、第III相試験の例数再設計を組み入れたデザインである。シミュレーションの結果、試験全体の成功確率および必要例数の観点から、提案法が優れていることが示された。したがって、提案法を用いることで効率的にバイオシミラーの開発が実施できることが期待される。

以上の研究成果は、分子標的薬およびバイオシミラーの効率的な開発を促進させる戦略になり、これらの開発が活発になることにより、医療の発展および国民の健康に大きく寄与するものといえる。

論文審査の結果の要旨

本論文は「Adaptive designs for confirmatory clinical trials in developing molecular targeted therapies and biosimilars (分子標的薬およびバイオシミラーの開発における検証的臨床試験の適応的デザインに関する研究)」と題し、全6章より構成されている。

近年の抗がん剤の開発では、分子標的薬が多く開発されている。分子標的薬は薬剤の性質上、特定の遺伝子型を持った集団にのみ大きな治療効果を示す傾向にあるため、薬剤の治療効果の予測指標であるバイオマーカーを考慮した臨床試験のデザインが求められている。これと同様に、近年の医薬品開発でも、バイオシミラーの開発が注目を集めている。バイオシミラーとは、特許期間が満了したバイオ医薬品の後発品のことである。バイオ医薬品とは、遺伝子の組み換え技術等を利用して、微生物や動物の培養細胞によってつくられる医薬品である。ジェネリック医薬品は薬物動態試験のみが開発要件であるが、一方、バイオシミラーは有効性を検証するための臨床試験が求められる。

本論文は、分子標的薬およびバイオシミラーの開発における、検証的臨床試験の適応的デザインに関して、新たな方法を提案し、それが実務において有用であることを示しており、以下の7章から構成されている。

まず初めに、序論において、分子標的薬およびバイオシミラーの開発における検証的臨床試験の適応的デザインに関して、(1) 適応的集団選択デザインの間中間解析における閾値の設定方法の提案、(2) 適応的集団選択デザインの間中間解析に全生存期間および無増悪生存期間をともに用いる方法の提案、(3) バイオシミラーの開発において、例数再設計を伴う適応的シームレスデザインの提案、の3課題を提示している。

第1章では、臨床試験における分子標的薬およびバイオシミラーの開発の位置付けを述べたもとで、生存時間解析、同等性の仮説検定、および適応的デザインに関する概要を説明している。

第2章では、適応的集団選択デザインの間中間解析において、臨床試験を実施するスポンサー側の視点、および臨床試験に組み入れられる患者側の視点で、効用関数に基づく

閾値の設定方法を提案している。数値実験の結果、中間解析において適切に患者集団を特定できる閾値が設定されることを示している。

第 3 章では、適応的集団選択デザインの間中解析における意思決定に、全生存期間および無増悪生存期間をともに用いる方法を提案している。数値実験の結果、後治療による影響から全生存期間と無増悪生存期間の相関が小さい場合、提案法を用いることで、中間解析において、より適切に患者集団を特定できることを示している。

第 4 章では、バイオシミラーの開発において、例数再設計を伴う適応的シームレスデザインを提案している。数値実験により、試験全体の成功確率および必要例数の観点から、提案法が優れていることを示している。

第 5 章では、第 2 章および第 3 章で提案した、適応的集団選択デザインによる中間解析方法の実施可能性、多重性の調整、および比例ハザード性の仮定について考察している。また、第 4 章で提案した適応的シームレスデザインの実施可能性について言及している。第 6 章では、研究内容をまとめている。

以上まとめるに、本論文では、分子標的薬およびバイオシミラーの開発において重要となる、検証的臨床試験の適応的デザインに関して、新たな解析法を提案するだけでなく、それらが実務においても有効となることを定量的に示している。本論文で得られた研究成果は、分子標的薬およびバイオシミラーの効率的な開発を促進させる戦略であり、医療の発展および国民の健康に大きく寄与するものである。よって本論文審査委員会は、本論文を博士（工学）の学位論文として十分に価値があるものと認める。