

早期臨床試験における 試験デザインと統計解析手法

浅野 淳一

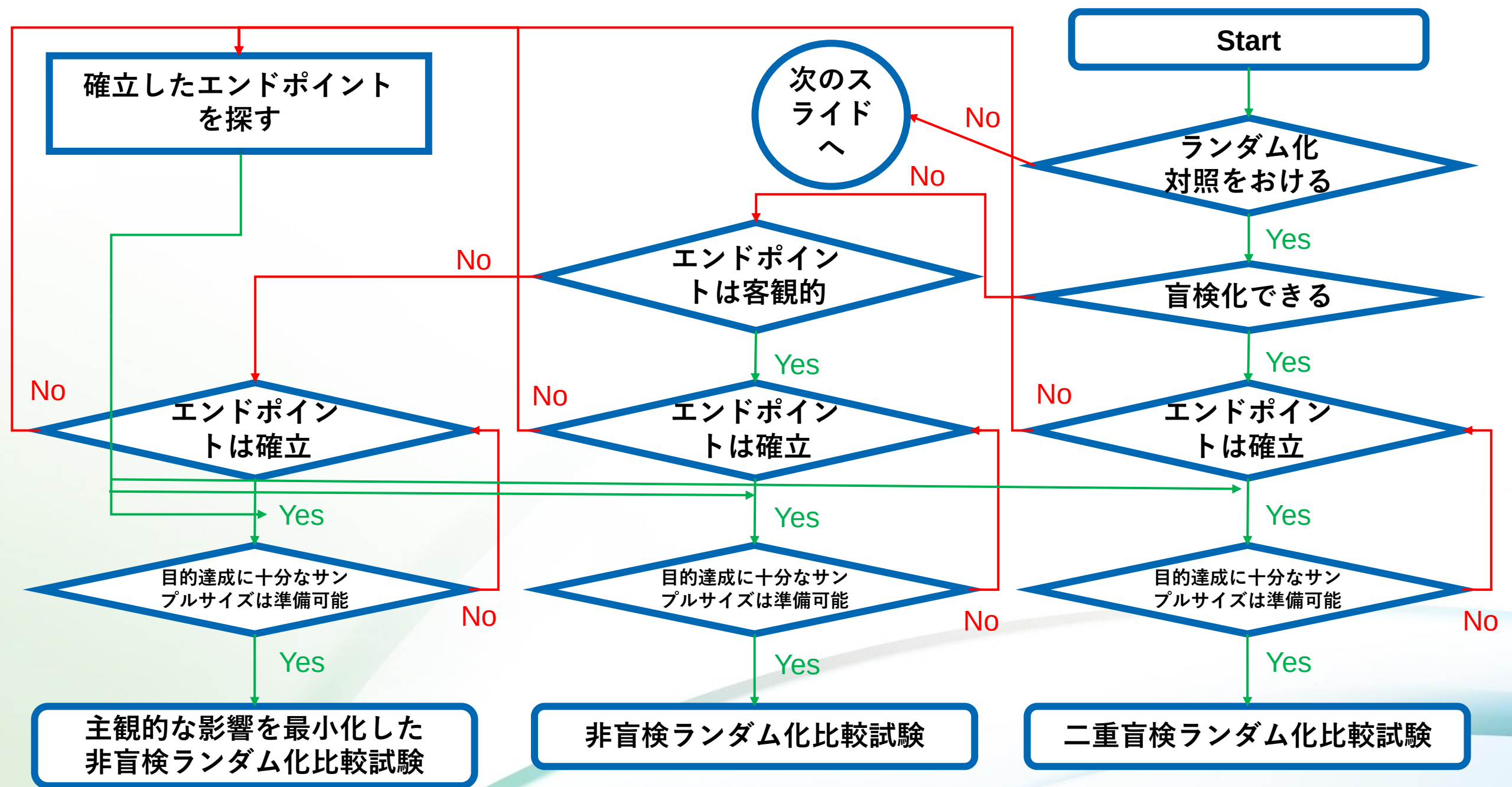
再生医療製品等審査部 / 新薬審査第四部
准スペシャリスト（生物統計担当）

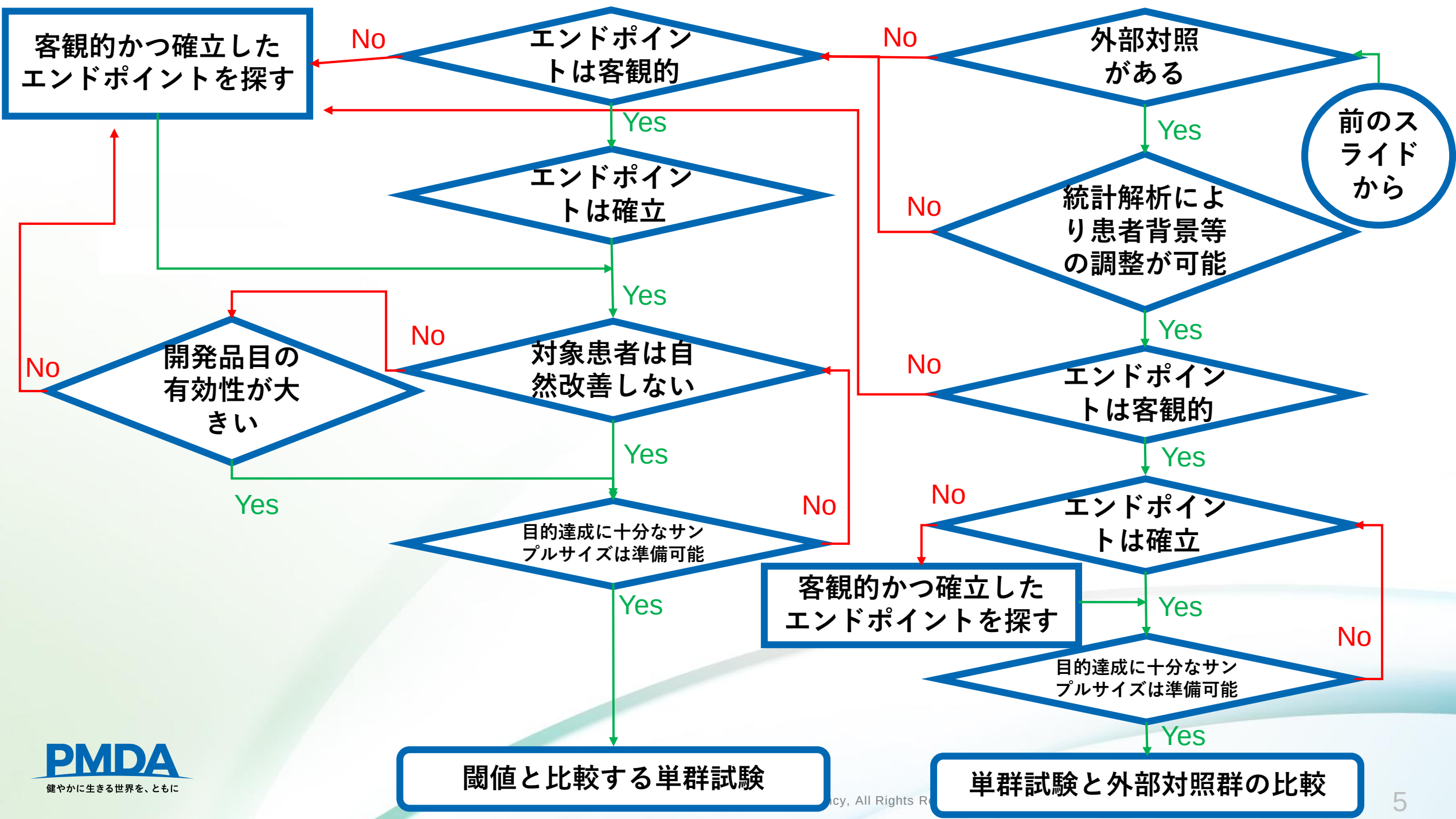
本発表における早期臨床試験の想定

- 本試験の計画の段階でFirst in Human試験あるいは安全性を瀬踏みの的に評価をする試験を終了しており、開発製品をより多くの試験参加者に投与することが許容可能な状況
- 早期臨床試験の目的
 - 有効性についての**Proof of Concept**の確認
 - 第III相臨床試験を計画するために必要となる情報の収集

再生領域において早期臨床試験のデザインを決定する主要要素

- ランダム化した対照群が設定できるか
- 外部対照群となり得るデータの存在
- エンドポイントの客観性
- エンドポイントの臨床評価での使用が確立しているか
- 対象疾患の患者数
- 開発製品の有効性の大きさ
- 対象疾患の自然経過の情報





サンプルサイズ決定のTips 1（割付比）

- 本品群と対照群の割付比を等確率（1:1）ではなく不均等（2:1や3:1）とし、本品群に多く割り付けることも可能
 - ☒ 患者のリクルートの際に説明がしやすい
 - ☒ 本品群の安全性情報が等確率の場合よりも増える
 - ☐ 割付比が等確率の場合に、全体のサンプルサイズが最小
 - ☐ 有効性及び安全性がわからない介入を、対照群よりも多くの患者さんに実施することの倫理的問題

割付比（本剤群：対照群）	全体サンプルサイズ（2群併合）
1:1	44例
2:1	51例
3:1	60例

1.4倍

1.2倍

本品群の有効割合40%
対照群の有効割合5%
有意水準両側5%
検出力80%で計算

サンプルサイズ決定のTips 2（有意水準）

- 検証的試験ではないので有意水準は必ずしも両側5%（片側2.5%）とする必要はない
 - 開発者が次相試験の実施を判断する上で必要と考える基準を設定
 - しかし、一般的には有意水準は両側5%（片側2.5%）の方が結果の信頼性は高いため、試験結果の論文化や将来の開発計画を踏まえた上で慎重に判断すべき
 - 有意水準は両側5%（片側2.5%）より大きくしても、極端にサンプルサイズが小さくなることはない

有意水準（両側）	全体サンプルサイズ（2群併合）
5%	44例
10%	34例
15%	28例

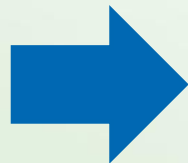
0.6倍



比較試験を想定
本品群の有効割合40%
対照群の有効割合5%
検出力80%
1:1割付で計算

再生医療等製品に係る条件及び期限付承認 並びにその後の有効性評価計画策定に関する ガイダンス

- 事前に定められた仮説により全体集団で有効性の傾向を確認する試験を計画できれば、規制当局との合意が得られやすい。そのために、有効性が推定できたことを判断するための達成基準を統計学的に設定できるかが重要となる。必要となる被験者数の一般的な算出方法の例として、表1 及び表2 を参考にされたい。



有意水準両側10%（片側5%）の時のサンプルサイズを例示

サンプルサイズ決定のTips 3 (有効割合)

- 比較試験であれば対照群の期待有効割合、単群試験では閾値が0%に近い場合、サンプルサイズは小さくなる
 - **×** 意図的に有効割合が低い集団を選択・除外基準で規定すると、試験結果の一般化可能性が低下することに注意

期待有効割合 (本剤群vs.対照群) 群間差は30%	全体サンプルサイズ (2群併合)
35% vs. 5%	54例
45% vs. 15%	72例
55% vs. 25%	82例



The diagram shows a curved arrow from 54 to 72 labeled '1.5倍' and another curved arrow from 72 to 82 labeled '1.3倍'.

有意水準両側5%、検出力80%、1:1割付で計算

期待有効割合 (本剤群vs.閾値) 閾値との差は30%	サンプルサイズ (単群)
35% vs. 閾値5%	15例
45% vs. 閾値15%	19例
55% vs. 閾値25%	23例



The diagram shows a curved arrow from 15 to 19 labeled '1.5倍' and another curved arrow from 19 to 23 labeled '1.3倍'.

有意水準両側5%、検出力80%

サンプルサイズ決定のTips 4 (設計)

- サンプルサイズ設計をするために必要な見積もり値（各投与群の有効割合、有効割合の群間差、ばらつき）に関する情報が乏しい場合の設計方法
 - 対照群の見積もり値は、類薬での試験の対照群の結果、レジストリや公表論文の結果を参考に設定
 - 参考とする情報と、計画中の試験の患者背景が異なると誤った判断をする可能性があることに注意
 - 本品群の有効割合及び対照群との群間差は臨床的意義の観点、あるいは次相に進むうえで期待したい効果の観点から設定
 - アダプティブデザインでサンプルサイズを再設計する場合、再設計後のサンプルサイズが実施不可能なくらい大きくなる可能性があることに注意



健やかに生きる世界を、ともに