

テーマタイトル

アダプティブデザインにおけるバイアスの検討

テーマ紹介文

アダプティブデザインは、FDAガイダンスでは「臨床試験に参加した被験者の蓄積されたデータに基づいて、試験デザインの1つ以上の側面について、予め計画された変更を行うことができる臨床試験デザイン」と定義されている。アダプティブデザインにより与えられる柔軟性により、試験に参加する患者により良い治療を提供する機会を与え、より効率的な医薬品開発、さらには利用可能なリソースの活用といった利点がある一方で、統計手法を適切に用いなければ、第一種の過誤確率の増大、推定値へのバイアスの発生、信頼区間の被覆確率が名義上の信頼係数よりも下回るなど、統計的妥当性の観点から望ましくない現象が起こる可能性がある。

また、FDAガイダンスでは「ベネフィット・リスクの評価を円滑に進め、新薬の適切なラベリングのために、根拠に基づく医療の実践を可能にする、十分に信頼できる治療効果の推定値を算出することが重要である。」と、推定値へのバイアスを考慮した解析を計画することの重要性を述べている。現在までにアダプテーションに関連するバイアスを低減又は除去するために推定値を調整する方法は複数提案されている一方で、実際に使用された事例は限られている。バイアス調整法の利用においては、統計ソフトウェアでの実装が困難なことや、得られた結果の解釈が複雑になるといったことも考えられる。また、バイアスの調整を行うことでMSE(平均二乗誤差)が増加することなどの弊害が生じる可能性もあり、必ずしもバイアスを調整することが常に好ましいとは限らず、どのような場合にバイアス調整法を用いるべきかについては議論の余地がある。十分に信頼できる治療効果の推定値とは何か、実際に医療現場に提供する薬剤効果を示す推定値としてふさわしいものは何かという観点から、推定値のバイアス調整の利点/欠点について議論する。

なお、本テーマではBayesの方法論に基づくアダプテーションについては議論の対象とはしない。

本グループでは、冒頭に基本的なバイアスの調整方法や実際に使用された使用事例、また今回の議論で使用する実際の実例を紹介する。その後、事例をもとに推定値のバイアス調整の利点/欠点について議論し、グループ間で議論内容を共有する。

対象

アダプティブデザインに関する臨床試験の経験は問わない。当日の議論を円滑に進めるため、以下の参考文献を事前に読んでいただきアダプティブデザインに関わる現状とガイダンス、各事例の背景や、推定値に対するバイアスの調整方法に関連する理解を深めておくことを推奨する。

参考文献

- [1] European Medicines Agency. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design (CHMP/EWP/2459/02) 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf [2024年3月12日アクセス]
- [2] Food and Drug Administration. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry> [2024年3月12日アクセス]
- [3] 日本製薬工業協会, アダプティブデザインに関する FDA ガイダンスの邦訳, 2021年8月. https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc000000n5a8-att/adaptive_design.pdf [2024年3月12日アクセス]
- [4] 日本製薬工業協会, アダプティブデザインの統計的推測に関する検討, 2022年2月. https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/jtrngf0000001cuh-att/DS_202302_adaptive.pdf [2024年3月12日アクセス]
- [5] 日本製薬工業協会, シミュレーション報告書に関する検討, [公開予定]
- [6] Robertson DS, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Pallmann P, Jaki T. Point estimation for adaptive trial designs I: A methodological review. *Stat Med.* 2023;42(2):122-145. doi:10.1002/sim.9605
- [7] Robertson DS, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Pallmann P, Jaki T. Point estimation for adaptive trial designs II: Practical considerations and guidance. *Stat Med.* 2023;42(14):2496-2520. doi:10.1002/sim.9734

第2回データサイエンスラウンドテーブル会議

【テーマ1】アダプティブデザイン

<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0007.html>