

アダプティブデザイン 規制当局の視点

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第1部
審査専門員（生物統計担当）
浅野 淳一

2015/2/27

1

はじめに

- 本発表は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません

2015/2/27

2

相談記録に基づく検討

- PMDA発足時から2015年1月までの相談記録中に、アダプティブデザインに関する言及がされていた治験相談について検討
 - 特定のキーワード（「アダプティブ」、「シームレス」、「再設定/設計」）により実施可能な方法で検索
 - 対面助言当日までの過程での議論が、実際にどの程度記録に反映されるかには、ばらつきがあります
 - 必ずしも網羅的な検討ではないので、結果が記述的な内容にとどまることも何卒ご容赦下さい

2015/2/27

3

検討結果（1）

- アダプティブデザインの相談件数は10年前から増加傾向であるが、この2—3年は頭打ち
- 相談が最も多い新薬部は5部、次いで4部、1部の順番
 - 4部と1部の相談件数は同程度
- 相談区分としてはⅡ相終了後相談が最も多く、次いでⅡ相開始前相談が多かった
- アダプティブデザインの適用が検討された試験の多くはⅢ相試験であった

2015/2/27

4

検討結果（2）

- 相談の対象となった試験の実施地域は、国際共同試験と国内試験がほぼ同数であった
- 相談内容のほとんどはシームレスⅡ/Ⅲ相試験と症例数再設定であり、両者の相談件数はほぼ同数であった
 - 国際共同試験の相談では、シームレスⅡ/Ⅲ相試験と症例数再設定の相談件数がほぼ同数であり、少数であるがアダプティブランダム化の相談があった
 - 国内試験の相談では、シームレスⅡ/Ⅲ相試験に比べて症例数再設定の相談件数が多く、アダプティブランダム化の相談はなかった

2015/2/27

5

相談の中で挙げられたアダプティブデザインに対するPMDAの懸念点の傾向（1）

- 症例数の再設定
 - 実施の煩雑さによるオペレーションバイアスを懸念
保守的な症例数設定により対応できるのであれば、そちらを勧める
 - 非盲検下での症例数再設定により生じうるバイアスには強い懸念
- アダプティブランダム
 - 実施の煩雑さによるオペレーションバイアスの問題を懸念
 - 中止した群の情報により生じるバイアスの問題を懸念
 - 日本人の組み入れが遅れた場合に、日本人における用量反応関係の情報が乏しくなることを懸念

2015/2/27

6

相談の中で挙げられたアダプティブデザイン に対するPMDAの懸念点の傾向（2）

- シームレスⅡ/Ⅲ相試験
 - 適切な用量が選択できる基準/ルールが設定されているかを懸念
 - ✓用量を慎重に検討すべきという懸念
 - 実施の煩雑さによるオペレーションバイアスを懸念
 - 検証的試験を設定できるほどの情報が集積しておらず、失敗のリスクが高いのではないかと懸念
 - これまで国内では、後期Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の結果に基づき、結果の再現性を検討してきたが、そのようなことができないという懸念

2015/2/27

7

PMDAが考えるアダプティブ デザインにおける留意点

- アダプティブデザインを適用することの意義を明確にすることが必要
- アダプテーションを実施しない試験デザイン・臨床開発よりもアダプティブデザインを用いる合理性を明確にすることが必要
- 第1種の過誤確率が制御できることを明確に示すことが必要
- 臨床試験の完全性（integrity）を損なわない計画となっていることが必要

2015/2/27

8