

ICH E20 :
臨床試験のためのアダプティブデザイン
(案)

ご注意いただきたい点

- 本説明資料は、ICH E20日本語訳を一部抜粋、変更して作成しています。詳細は日本語訳本文をご確認ください。
- ICH E20日本語訳については、英語本文の意図が維持されるよう、意識を避けています。日本語として少々読みにくい文章がある点については、ご承知おきください。

ICH E20の経緯

2018年6月	トピック承認
2019年11月	シンガポール対面会合 Concept Paper承認 Business Plan承認
2023年6月	バンクーバー対面会合
2023年10月	プラハ対面会合
2024年7月	福岡対面会合
2025年6月	Step 1サインオフ Step 2サインオフ

現時点では、Step 4到達（最終ガイドライン作成）を2026年に予定



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

ADAPTIVE DESIGNS FOR CLINICAL TRIALS
E20

Draft version

Endorsed on 25 June 2025

Currently under public consultation

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Assembly to the regulatory authorities of the ICH regions for internal and external consultation, according to national or regional procedures.

Explanatory Note for ICH E20: The draft guideline makes statements on adaptive design approaches for clinical trials. The draft guideline acknowledges the high potential for adaptive designs to accelerate the process of drug development and to allocate resources more efficiently without lowering scientific and regulatory standards. Some of the approaches may affect the nature and timing of interactions between industry and regulators at confirmatory trial planning and assessment. The final guideline will indicate key adaptive design principles and approaches for which discussion of adaptive design features, and the rationale for their use, are particularly critical at the planning stage. To inform guideline finalization, specific feedback is sought on adaptive design principles and approaches and their impact on industry-regulatory interactions. Until a final guideline is agreed under Step 5 of the ICH process, the draft guideline should not be understood as confirming full regulatory acceptance from ICH parties of its contents, nor superseding current regional guidance, which remains valid. Public consultation comments on the draft guideline are sought.

表紙の注釈について

- パブリックコメントの促進
- 既にアダプティブデザインに関するガイドラインがある地域に配慮
 - 一般的なICHガイドライン案（ガイドライン最終版ではなく、あくまでも案である）の取扱いと変わらない

ICH E20

臨床試験のためのアダプティブデザイン（案）

ICH プロセスのステップ 2 における意見募集のための公開版

(2025 年 6 月 25 日版)

ICH E20 に関する注釈：本ガイドライン案には、臨床試験におけるアダプティブデザインの手法が記載されている。本ガイドライン案では、アダプティブデザインにより、医薬品開発のプロセスを加速し、科学的及び規制上の基準を損なうことなく、資源をより効率的に配分できる可能性が高いことが認識されている。手法の一部は、検証的試験の計画及び評価における業界と規制当局の間のやり取りの性質及び時期に影響を与える可能性がある。最終ガイドラインでは、アダプティブデザインの特性や、その使用の根拠に関する議論が計画段階で特に重要となる、アダプティブデザインの重要な原則及び手法を示す予定である。ガイドラインの最終化に役立てるため、アダプティブデザインの原則及び手法、並びにそれらが業界と規制当局の間のやり取りに与える影響について、具体的なフィードバックが求められている。ICH プロセスのステップ 5 において最終ガイドラインが合意されるまで、ガイドライン案は、その内容に関して ICH 参加者による完全な規制上の受入れを承認するものとして理解されるべきではなく、また、引き続き有効である現在の各地域のガイダンスに置き換わるものでもない。ガイドライン案に対するパブリックコメントが求められている。

E20ガイドライン案 目次

1. 序論及び適用範囲
2. アダプティブデザインの利点と課題
3. 重要な原則
 1. 開発プログラムにおける妥当性
 2. 試験計画の適切性
 3. 誤った結論の可能性の制御
 4. 推定の信頼性
 5. 試験の完全性の維持
4. アダプテーションの種類
 1. 試験の早期中止
 2. サンプルサイズのアダプテーション
 3. 対象集団の選択
 4. 治療の選択
 5. 参加者の割付のアダプテーション
5. 特別な課題と留意事項
 1. データモニタリングに関するさらなる留意事項
 2. シミュレーションによる検討の計画、実施及び報告
 3. ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザイン
 4. イベント発現までの時間を評価する設定でのアダプティブデザイン
 5. 探索的試験のアダプティブデザイン
 6. 運営上の留意事項
6. 文書化
 1. アダプティブデザインを用いた検証的試験の実施前の文書
 2. アダプティブデザインを用いた検証的試験の完了後に承認申請に含まれる文書

序論

- 本ガイドラインは、アダプティブデザインを用いた検証的臨床試験に関する指針を示すもの。
- 本ガイドラインは、アダプティブデザインを用いた試験の、計画、実施、解析、及び解釈に関する原則に焦点を当てている。
- 特に、試験が信頼のおける解釈可能な情報を生み出すことを保証するために重要であり、アダプティブデザインの使用に際して特別な考慮が必要となる原則に重きを置いている。

定義と適用範囲

- アダプティブデザインとは：
本ガイドラインでは、試験の参加者から得られ蓄積されたデータの中間解析に基づいて、試験の1つ以上の側面について事前に計画された変更を可能にする臨床試験デザインと定義する。
 - 「事前に計画された」とは：
試験のアダプテーションの可能性が試験開始前に臨床試験実施計画書に事前規定されていることを意味する。
- 本ガイドラインの適用範囲に含まれないもの
 - 事前に計画されていないデザインの変更を伴う試験
 - 試験外の情報源から新たに得られた情報のみに基づくデザイン変更
 - 登録率、データの質、参加者の脱落の程度等、運営上の側面に関する日常的なモニタリング

利点と課題

- 考えられる主な利点
 - 倫理的な利点
 - 試験の効率の向上
 - 治療効果の理解や意思決定の改善
- 考えられる主な課題
 - 中間結果の機密性の維持に関連した、試験の完全性のリスク
 - 試験の複雑化と準備期間の長期化
 - 安全性の情報の減少とベネフィット・リスク評価の不確実性
- 提案されるアダプティブデザインには、明確かつ説得力のある正当化が必要である。

重要な原則

- ガイドラインでは、試験結果の信頼性及び解釈可能性を保証するために重要な原則を示している。
- ガイドラインで議論されている5つの原則
 - 開発プログラムにおける妥当性
 - 試験計画の適切性
 - 誤った結論の可能性の制御
 - 推定の信頼性
 - 試験の完全性の維持

開発プログラムにおける妥当性

- アダプティブデザインを用いた臨床試験は、開発プログラム全体の中で関心のある臨床的な研究上の疑問に答えるために、適切にデザイン、実施、及び解析されるべきである。
- 開発プログラムの中でも検証的な段階では、アダプテーションの数及び複雑さは、一般に制限されるべきである。
- 治験依頼者は、複数のアダプテーションを伴う検証的試験を計画する前に、追加の探索的試験が必要かどうかを検討すべきである。

試験計画の適切性

- 検証的な段階では、試験の側面をアダプテーションする正当な理由が存在すべきである。
- アダプティブデザインを用いた試験を開始する前に、試験計画の一般的な要素に加えて、以下のような要素を正当化すべきである。
 - 中間解析の回数と時期
 - アダプテーションの種類
 - 中間解析の結果を算出するための統計的手法
 - 想定されるアダプテーションルール
 - 目的とする各estimandに合わせた主要解析のための統計的手法
 - 試験の完全性を維持するための手法

誤った結論の可能性の制御

- 規制上の意思決定の本質的な要素は、有効性に関する偽陽性の結論の可能性を制御することである。
- 一般的な手法は、頻度論的手法を用いて第一種の過誤の確率を事前に規定した閾値に制御することである。
- アダプティブデザインでは、第一種の過誤の確率を制御するための特定の手法を使用する必要がある。
- ベイズ流の手法も、それらの使用の理由が明らかであり、結果として得られる結論が十分に安定している場合には、適切である可能性がある。
- アダプティブデザインによる他の結論への影響を理解することも重要である。（例：安全性、ベネフィット・リスク、アダプテーション、偽陰性の結論）

推定の信頼性

- 治療効果の信頼性の高い推定は、ベネフィット・リスク評価と規制当局の意思決定のために重要である。
- 偏りと分散のトレードオフでは、一般的には偏りが非常に限られるか全くないことが期待される。
- アダプティブデザインを用いた試験で、アダプティブデザインを考慮しない推定の手法を用いた場合、推定値は信頼性のないものとなる可能性がある。
- 治験依頼者は、治療効果の推定値のバイアスと変動を評価し、推定値の信頼性を裏付けるべきである。
- 一部のデザインでは、信頼性を向上させた特定の推定手法が導出されており、これらを使用すべきである。

試験の完全性の維持

- 試験が信頼性、倫理性、適時性を持ってその目的を達成できるよう、試験の完全性を維持するべきである。
- 参加者、治験担当医師及び治験依頼者に対して、個々の治療の割付け及び治療群が特定された要約レベルのデータが盲検化されることが推奨される。
- 盲検が解除された蓄積データへのアクセスが必要な場合には、独立データモニタリング委員会（IDMC）がそのような中間データをレビューすべきである。
- 治験依頼者は試験の計画段階で、試験の完全性へのアダプテーションの潜在的な影響について議論し、それが最小となることを正当化するべきである。
- 試験結果の評価では、試験の異なる段階の結果の間の異質性を含め、試験の完全性への潜在的な影響を考慮するべきである。

アダプテーションの種類

- ガイドラインでは、いくつかの種類のアダプテーションについて、アダプティブデザインの重要な原則に関連する具体的な留意事項に焦点を当てて説明している。
- 種類ごとに、アダプティブデザインの利点と課題についても紹介している。
- 取り上げているアダプテーションの種類
 - 試験の早期中止
 - サンプルサイズのアダプテーション
 - 対象集団の選択
 - 治療の選択
 - 参加者の割付のアダプテーション

試験の早期中止

- 臨床試験の実施中の、以下のいずれかの場合に、試験を中止することができるようにする。
 - 有効性に関する説得力のある証拠があり（有効性による中止）、安全性とベネフィット・リスクの評価に十分な情報がある
 - 有効性が示されそうにない（無益性による中止）

サンプルサイズのアダプテーション

- 臨床試験の実施中に、以下のいずれかに基づき、サンプルサイズを変更することができるようにする。
 - 局外パラメータ（例：連続量の評価項目の標準偏差）の中間での推定値
 - 治療効果の中間での推定値

対象集団の選択

- 臨床試験の実施中に、それ以降に組み入れる対象集団を選択することができるようになる（例：全体集団又は目的とした部分集団）。

治療の選択

- 臨床試験の実施中に、その後ランダム化する治療群を選択する。（例：被験薬の用量群の選択）

参加者の割付のアダプテーション

- 臨床試験の実施中に、蓄積されるベースラインの共変量のデータに応じて治療を割付ける（共変量アダプティブ手法）。
- 臨床試験の実施中に、蓄積される結果のデータに応じて治療を割付ける、例えば、レスポンスアダプティブランダム化のアルゴリズム、又は、中間解析でのランダム化比率の変更。

特別な課題と留意事項

- アダプティブデザインに関連して、特に留意すべき事項を別途取り上げて説明
 - データモニタリングに関するさらなる留意事項
 - シミュレーションによる検討の計画、実施及び報告
 - ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザイン
 - イベント発現までの時間を評価する設定でのアダプティブデザイン
 - 探索的試験のアダプティブデザイン
 - 運営上の留意事項

データモニタリングに関するさらなる留意事項

- IDMC、IDMCをサポートする統計に関する独立したグループ、及び関連する事項に関する議論

シミュレーションによる検討の計画、実施及び報告

- アダプティブデザインを用いる臨床試験の動作特性の理解のためにシミュレーションが重要となる場合の、シミュレーションの適切な計画、実施、及び報告の原則に関する議論

ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザイン

- アダプティブデザインを用いた臨床試験への、様々なタイプのベイズ流の手法の適用に関する留意点の議論

- 本節に関する注釈
 - 😊 ドラフト段階ではExpert Working Group (EWG) 内で内容について完全に合意ができておらず、パブリックコメントも含めて今後の議論に基づいて最終化する予定です。
 - 😊 アダプティブデザインにベイズ流の手法が適切に利用できる状況に関するパブリックコメントを是非お寄せください。

¹ アダプティブデザインのためのベイズ流の手法に関する本節は、完全に合意されてはいない。ベイズ流の手法の広範な使用は、規制上の意思決定の全ての状況で正当化されるとは限らない。ICH E9及び本ガイドライン案で言及されているように、臨床試験におけるベイズ流の手法の使用は、それらの使用の理由が明らかであり、結果として得られる結論が十分に安定している場合に検討できる。本トピック、及びベイズ流の手法がアダプティブデザインの基本的な原則を満たす状況、並びにベイズ流の手法の利用が検討できる状況について、パブリックコンサルテーションによるコメントが求められている。

イベント発現までの時間を評価する設定でのアダプティブデザイン

- 主要評価項目が特定のイベント発現までの時間であるアダプティブデザインを用いた臨床試験に特有の、追加的な留意点に関する議論

探索的試験のアダプティブデザイン

- ガイドラインに示された原則が、医薬品開発の初期に実施される探索的試験にも関連することを強調
- アダプティブデザインを用いた探索的試験に関する追加的な留意点に関する議論

運営上の留意事項

- アダプティブデザインを用いた臨床試験の、計画段階で対処すべきオペレーションの実行に関する課題の議論

文書化

- アダプティブデザインを用いた臨床試験の実施にあたり、試験実施前、試験完了後に分けて必要な文書を解説
 - アダプティブデザインを用いた検証的試験の実施前の文書
 - アダプティブデザインを用いた検証的試験の完了後に承認申請に含まれる文書

アダプティブデザインを用いた検証的試験の実施前の文書

- 提案されたアダプティブデザインの根拠
- 提案されているアダプテーションの説明
- 統計解析手法の説明
- アダプティブデザインの実施方法に関する説明
- 中間結果の機密性を保持し、試験の完全性を保護するための手順の説明、及びその他の運営実行の詳細
- デザインの重要な動作特性の説明

アダプティブデザインを用いた検証的試験の完了後に承認申請に含まれる文書

- 前項に記載された全ての事前の計画
- アダプティブデザインがどのように実施されたかに関する情報、例えば、
 - 中間解析の実際の回数と時期、中間解析の結果、及び決定されたアダプテーション
 - 試験の異なる段階ごとの結果と、段階の間での試験実施の側面の著しい変化や、結果の顕著な異質性に関する報告
- アダプテーションの計画やデータアクセスの手順の遵守状況と試験の完全性の維持に関する情報
- IDMCの審議の記録
- アダプティブデザインを適切に考慮した結果の報告

パブリックコメントの募集について

- 以下のウェブサイトでパブリックコメントの募集をしています。
 - <https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/detail?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495250218&Mode=0>
- 国内のコメント募集期間は、2025年10月1日～11月30日です。
- ご意見は「ご意見送付用テンプレート」を用いて、以下のいずれかの方法で提出してください。
 - 電子政府の総合窓口（e-Gov）の意見提出フォーム
 - 電子メール：yakushinka15bu※mhlw.go.jp
（※を半角の@にしてください）
- パブリックコメントでは、ICH E20として内容が不足している点への指摘や、文章が不明瞭な部分を明確化するような、変更案のご提案をいただけますと幸いです。
- お寄せいただいたご意見について、個別の回答は致しかねますので、その点ご理解ください。

おわりに

- ICH E20ガイドラインは、アダプティブデザインを用いた検証的試験の計画、実施、解析、そして解釈のための重要な原則を提供しています。
- グローバルな調和が、アダプティブデザインを用いた国際共同の検証的試験の障害を減少させ、実施を可能にします。
- このガイドラインが、安全で有効な治療の開発と利用可能性を促進するための、検証的試験でのアダプティブデザインの適切な利用をサポートするものとなることを期待しています。

ご視聴いただきありがとうございました。