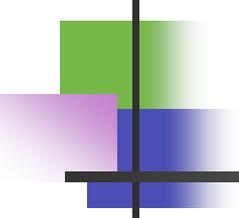




第11回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
「抗悪性腫瘍薬開発における最新の方法論
～日本からエビデンスを発信するために～」

A decorative graphic consisting of overlapping colored squares (green, purple, blue) and a black crosshair.

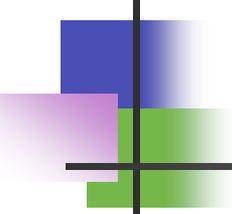
規制サイドからみた アダプティブ試験

2011年6月18日

医薬品医療機器総合機構

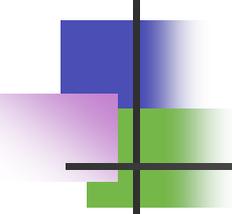
安藤 友紀

※本発表内容は個人の経験に基づく個人的な見解です



はじめに

- 医薬品臨床開発の効率の改善への期待を背景に、臨床開発、臨床試験に関する各種手法の導入が提案され、利用が検討されてきている
 - アダプティブデザイン
 - Model-Based Drug Development
 - ベイズ統計
- アダプティブデザインは、アダプテーションの多様性、開発の各段階での利用可能性、効率改善の可能性から、特に有力な方法と考えられているようである

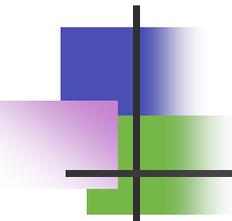


はじめに

- アダプティブデザインの定義
 - 各種ガイドライン等における定義には若干の差異がある
 - ここでは、試験実施中のある時点までに得られた情報に基づき、試験の妥当性、完全性を損なうことなく、試験計画の一部を変更して試験を継続することを可能とするデザイン、と考える
 - アダプテーションは試験開始前に計画されているものとする
 - 試験の継続又は中止のみを目的とした群逐次計画（いわゆる中間解析）は含まない

現在までの議論

- 欧米での議論とガイドライン
 - 多くのシンポジウム、学会のセッション等
 - EMA reflection paper: “Methodological issues in confirmatory trials planned with an adaptive design”(2007)
 - FDA draft guidance: “Adaptive design clinical trials for drugs and biologics”(2010)
- 国内での議論
 - 統計関連学会でのシンポジウム
 - DIA日本年会(2008年度、2010年度)
 - 各種研究会、研修会等



国内での経験（承認事例）

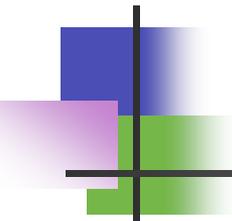
- ラタノプロスト＋チモロールマレイン酸塩配合点眼薬
 - 2010年1月承認
 - 効能効果：緑内障、高眼圧症
 - アダプテーションの内容：非盲検データを用いた被験者数再設定
 - （中間解析の結果、被験者数の変更は必要ないとされた）

国内での経験（治験相談事例）

- 20を超えるアダプティブ試験の事例がある
- アダプテーションの内容
 - 非盲検データを用いた被験者数の再設定
 - いわゆるシームレス第Ⅱ/Ⅲ相試験
 - 用量設定段階から検証段階への移行
 - 最終的な解析に用量設定段階のデータを用いる場合と用いない場合
 - アダプティブ用量設定試験
 - 開発早期の用量探索
 - アダプティブランダム化、投与群の中止等

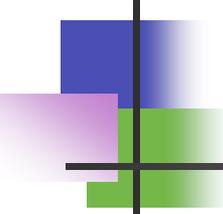
国内での経験（治験相談事例）

- 試験の実施地域
 - 国内試験及び国際共同治験
- 疾患領域
 - 一時期までは抗悪性腫瘍薬領域が多い印象であったが、他の領域での計画も増加している
- 事例により相談内容や議論の深さは異なる
 - アダプティブデザイン利用の一般的な可能性
～計画中の試験でのアダプテーション導入の可能性
 - ～具体的なアダプティブ試験の計画



議論となる点

- アダプテーションの必要性
 - 事前に又は別途に他の方法で情報を得る代わりに、当該試験においてアダプテーションを計画する必要性、妥当性
 - 例) 被験者数の非盲検データを用いた再設定の計画に際し、不足しているのは被験者数の設定に必要な情報のみか
 - 対象疾患、薬剤の特徴も考慮
 - 利点、懸念点を踏まえての、従来のデザインによる臨床試験(非アダプティブ試験)を採用する場合との比較



議論となる点

- 臨床データパッケージにおける位置づけ
 - いわゆるシームレス第Ⅱ/Ⅲ相試験における問題
 - 検証的試験における、試験計画時の情報の不確実性と検証性の関係
 - 事前の計画による検証段階のデザインの制限
 - 本邦において一般的に、薬剤の有効性の再現性を(後期)第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験により確認している点との関係
 - 効能追加の開発等、外部の一定の情報が利用できる状況での利用可能性(その他、小児開発等)

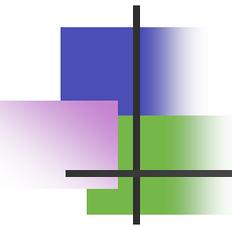
議論となる点

■ 統計的方法論

- 治療効果の過大評価、第一種の過誤確率の増大への対応
- (詳細な資料の不足)

■ 実施上のバイアス

- 盲検解除に伴うアダプテーション後への影響
- 中間解析結果、アダプテーションの内容に関する試験関係者の盲検性の確保
- 疾患、評価指標等による影響の大きさの違い
- 非盲検試験での実施における問題点



議論となる点

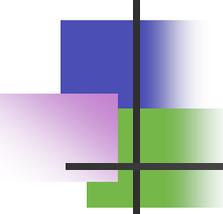
- その他の懸念点
 - 事前の十分な計画の必要性
 - 手順の複雑化に伴うエラーの可能性
 - 安全性の評価
 - アダプティブデザインを用いた国際共同治験への日本からの参加／組み入れ遅延に伴う問題
 - アダプティブデザインを用いること自体が目的ではない

臨床試験実施上のエラー

- 従来のデザインによる臨床試験（非アダプティブ試験）におけるエラーの報告
 - 割り付けにおけるエラー（割り付けプログラム作成の指示やプログラム自体の間違い）
 - 情報伝達におけるエラー、計画からの逸脱（情報伝達対象の間違い等）
 - 解析上のミス（プログラムの間違いによる対象集団の選択の間違い）

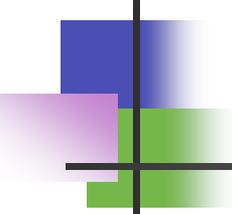
臨床試験実施上のエラー

- 報告は特定の実施状況に限らない
 - 内資系企業、外資系企業、医師主導治験
 - 治験依頼者、受託機関
 - 国内臨床試験、国際共同試験等
- アダプティブ試験の実施例は少なく、これまでエラーの報告はないが、手順が複雑であることによる更なる懸念がある
- このために当該デザインの利用を制限すべきと考えているわけではないが、エラーの発現頻度やその影響が大きい可能性があるため、更なる配慮が必要



抗悪性腫瘍薬開発での利用

- 計画に際しての特徴
 - 疾患の重篤性
 - 対象集団の選定や試験実施の困難さ
 - 他の癌腫に対する開発を踏まえた、検討対象となる薬剤の特徴の認識
- 実施に際しての特徴
 - 中間解析の利用経験の豊富さ

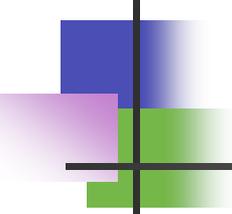


抗悪性腫瘍薬開発での利用

- 各薬剤の特徴及び開発の状況にもよるが、開発早期における利用及び被験者数再設定等の比較的限定されたアダプテーションの利用は有用と考えられる
- 領域特有の利用可能性、必要性についても議論していきたい

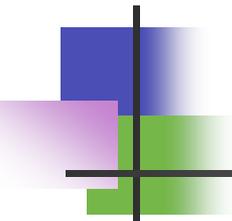
臨床試験の重要性との関係

- 例) 実施上各種の制限のある計画中の臨床試験は、対象疾患に対する被験薬の有効性に関するエビデンスを構築する唯一の試験となる可能性が高い
- →何らかのアダプテーションを計画するべきか、するべきでないか
- 疾患の特徴、薬剤の性質等、状況に応じた利点及び懸念点の比較考量はやはり必要



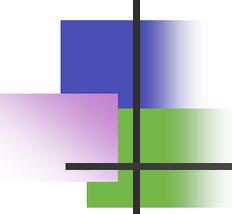
今後の課題

- アダプティブ試験の適切な利用の検討
 - 臨床試験に関わる全関係者(計画者、実施者、評価者)における理解の促進のための教育
 - 利点／懸念点の比較と導入の判断、適切な実施及び開発プログラムにおける有用性の評価
- 臨床試験関係者間での、アダプティブ試験の計画、実施及び評価の経験の共有
 - 方法論に関する議論
 - 各領域における学会、研究会等での事例紹介



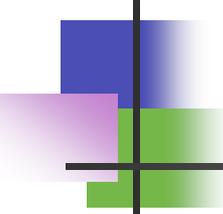
今後の課題

- 機構における、治験相談での助言及び承認審査での評価のための更なる教育
 - 内外の研修等での教育機会、議論の経験
- 治験相談における議論の充実化
 - 相談者側の準備、検討状況にも差異が見られる
 - 具体的な計画の提示←→相談当日の言及
 - 国際共同治験の試験デザインの国内での把握
 - 具体的な計画、利点と懸念点の比較考量等を踏まえて議論できることが望ましい



今後の課題

- 「データモニタリング委員会に関するガイドライン(仮)」の策定
 - ガイドラインは必ずしもアダプティブデザインのみを念頭においたものではないが、データモニタリング委員会の役割等もアダプティブデザイン導入に際し十分に検討すべきと考えている



おわりに

- アダプティブデザインが、適切な状況において利用され、当該医薬品の臨床開発において有用性が見込めるのであれば、実施及び評価の際の留意点を確認した上で導入することは可能
- 現時点では国内での計画、実施及び評価の経験が豊富とは言えないことから、臨床試験関係者による今後の情報の共有は重要
- 機構においても各状況におけるアダプティブ試験の利用について個々に検討、助言、評価を行い、その内容については可能な範囲で情報提供し、議論していきたい