

アダプティブデザインに関する FDAガイダンス

Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (draft)

第一三共(株)

小山 暢之

本講演の目的

- アダプティブデザインに関するFDAガイダンス(draft)のOverview
 - 全体的に要点を抽出し、ガイダンスの主旨と方向性を説明
 - なるべく原文に忠実に和訳した表現をスライドに示したつもりですが、分かりやすいように意識した部分もあります。
- 詳細は原文でご確認ください……

アダプティブデザインに関するガイダンス

- ‘PhRMA Working Group on Adaptive Designs: Introduction to the Full White Paper’ PhRMA 2006
- ‘Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with flexible design and analysis plan’ EMEA 2006
- Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (draft), FDA 2010.
(以下、FDAガイダンス)

FDAガイダンスの目次

- I. Introduction
- II. Back ground
- III. Description of and **motivation** for adaptive designs
- IV. **General concerns** associated with using adaptive design in drug development
- V. Generally **well-understood adaptive design** with valid approaches to implementation
- VI. Adaptive study designs whose properties are **less well understood**
- VII. **Statistical consideration** for less well-understood adaptive design methods
- VIII. **Safety considerations** in adaptive design trials
- IX. Content of an adaptive design **protocol**
- X. **Interactions with FDA** when planning and conducting an adaptive design
- XI. **Documentation** and practices to protect study blinding and information sharing for adaptive designs
- XII. Evaluating and **reporting** a completed study

FDAガイダンスの特徴

- ADを2種類に分類している
 - よく理解された方法 : well-understood methods
 - (経験が少なく)まだよく分かっていない方法 : Less well-understood methods*
- *より柔軟で複雑な‘Adaptation’を含んだもの
- FDAのAD試験への関与について言及している
 - FDAへの相談時期
 - FDAがAD試験をレビューする際に必要な情報

各ガイダンスで議論されているAD

アダプティブデザインの種類	FDA	EMA	PhRMA
適格基準の変更	○	○	×
被験者数の変更	○	○	○
群逐次法	○	△	×
治療群(用量群)の選択	○	○	○
アダプティブな無作為化	○	○	△
評価項目の変更	○	○	×
Ph2/3シームレスデザイン	×	○	○
非劣性→優越性のスイッチング	△	○	×
非劣性試験でのアダプテーション	○	×	×
無効中止 (Futility stopping)	△	○	×
有効性データとは無関係な情報による計画変更	○	×	×
盲検下レビューによる解析計画の変更	○	×	×
複数のデザイン変更	○	×	×

△: ガイダンス中で一部触れられているもの

FDAガイダンスの目的

- アダプティブデザインを用いた臨床試験(AD試験)を計画、実施するスポンサーの支援
- FDAでの効率的なレビューの促進

FDAガイダンスが提供する助言 (advice)

1. AD試験はどのような点で特別な検討が必要となるか？
2. AD試験を計画、実施する場合、いつFDAとコンタクトすべきか？
3. FDAがAD試験のレビューをする場合、どんな情報が含まれているべきか？
4. 終了したAD試験の結果を評価する際に考慮すべき課題

AD試験の定義

- 当該試験の中間解析結果に基づき、試験デザインや仮説の一部を変更する機会が事前*に計画されている試験

*事前＝試験データが非盲検で検討される前

- 参考：他のガイダンスの定義
 - － 第1種の過誤確率を制御した中間解析で、試験デザインの一部を統計的方法により変更できるデザイン(EMEA)
 - － 試験の‘validity’と‘integrity’を損なうことなく、試験の一部をどのように変更するかを決定するために蓄積したデータを用いる多段階の試験デザイン(PhRMA)

ADではない試験デザインの変更

- 中間解析で予期せぬ結果が得られたため、事前に計画していないデザイン変更が生じた場合
 - 事前に計画されていないため、 **α エラーの制御と試験結果の解釈が困難**
- 当該試験以外の外部情報に基づくデザイン変更 (Reactive revision)
 - 当該試験の情報には全く関係ない理由による変更であれば、**バイアスは入らない**
 - ただし、**試験結果の解釈に問題が生じる**
 - 変更前後のデータをどのように併合して結果を解釈すべきか、明らかではない

ADを用いる動機

- 同じ情報量がより効率的に得られる
- 試験の目的を達成できる可能性が高まる
- 治療効果をより良く理解できる可能性がある

本講演のスライドで用いる用語

- **A&WC studies: 検証的試験**
 - Adequate and well-controlled effectiveness
- **Exploratory studies: 探索的試験**
 - Includes studies that are not A&WC, often because they do not rigorously control the Type I error rate.
- ***a* エラー**
 - Type I error (第1種の過誤確率)
- ***b* エラー**
 - Type II error (第2種の過誤確率)

AD試験で生じる懸念事項

- データへのバイアス混入と α エラー増大の可能性
 - 試験デザイン、解析、試験実施上の欠陥などに起因
- 解釈が困難なpositiveな試験結果
 - α エラーが制御されているかどうかに関係なく生じる問題

2種類のバイアス

- **選択の多重性に起因するバイアス**

- 評価項目、試験群、評価時点などが複数あり、それらの中から結果が良いものだけを選択できる場合に生じるバイアス

- **統計的な手法を用いて α エラーを制御することが可能**

- **試験実施上のバイアス**

- 治験責任(担当)医師が試験の途中で非盲検の解析結果を知ることによって、その後の試験のオペレーションに影響が出ることによって生じるバイアス

- **統計的な手法を用いてバイアスを修正することができない**

- ✓ 治験責任(担当)医師には、可能な限り、試験の変更点に関する知識を与えない
- ✓ 非盲検のデータにアクセスできる者を限定する
- ✓ ステアリングコミッティーとDMCの役割を明確にしておく

AD試験が逆効果になる可能性

- AD試験の利点の一つが、探索的試験と検証的試験の間の時間を短縮することと言われるが…
 - ☺ 探索的試験のデータを十分に検討することで予期せぬ知見が得られ、それが後の検証的試験のデザインを改善する可能性がある
 - ☹ 時間が短く、探索的試験のデータを十分精査できない場合には、重要な知見を見逃したり、安全性の課題を認識できなかったために、かえって開発プログラムの期間が長くなる可能性もある
 - 多くの情報が既知であり、探索的試験で新たな知見や課題が得られる可能性が低い場合には、そうしたリスクは低くなる

アダプティブな部分の制限

- AD試験が実施可能かつ結果の解釈が可能であるためには、デザインの変更点は限られた数でなければならない
 - 予定している変更点以外は既に十分理解されており、さらなる検討が不要であると仮定
 - 不確実性とそれを積極的に検討することの重要性を認識しなければ、薬剤の使用方法に関して不適切な選択をすることになり、有効性の検証に失敗する

探索的試験でのアダプティブデザイン

- AD試験の柔軟性は探索的段階で特に有用
 - 広い範囲の選択肢を評価できる
 - 最適でない選択肢の評価を途中で止めることができる
- あまり用いられてこなかったタイプのAD試験は探索的段階で経験を積むことを薦める
 - 探索的段階の試験結果が規制当局の意思決定に直接影響するという懸念が少ない
 - 探索試験でも、その後の検証試験の計画に影響を与えるため、 α エラーへの影響や推定値へのバイアスの混入には注意を払うべき
 - 探索的試験の計画をアダプティブに変更することで検証的試験にすることはできない

よく理解されたAD試験

well-understood adaptive designs

- **ベースラインデータの解析に基づく適格基準の変更**
 - 変更前後で治療効果に関連する被験者の特性が変わってしまうと試験結果の解釈が難しくなる
- **盲検下での集計結果に基づく被験者数の変更**
 - 試験初期のデータは変動が大きいいため、少ないデータ量での被験者数の変更は注意が必要
 - 被験者数を増やすのは良いが、減らすことは薦められない
- **有効性とは全く関係ない中間データに基づく計画変更**
 - 有効性の大きさとは関連しない有害事象の発現による治療群の中止などの場合
- **群逐次法(Group sequential methods)による試験の早期中止**
 - α エラーを調整する統計的方法がよく知られている。
- **当該試験の群間差に依存しない解析計画の変更**
 - 解析計画の前提条件(データの分布やモデルの適合性)を満たさないことが判明した場合の解析手法の変更
 - 欠測の頻度や複合イベントの発現割合が不確実な場合に計画する主要評価項目の変更

よく理解されていないAD試験

less well-understood adaptive designs

- **規制当局でのレビュー経験が乏しく、現時点でその性質が十分に理解されていないタイプのAD試験***
 - 用量選択試験に対するアダプテーション
 - 治療効果の発現に応じたアダプティブな無作為化
 - 中間の治療効果(群間差)の推定値に基づく被験者数の変更
 - 治療効果の推定値に基づく患者集団の変更
 - 治療効果の推定値に基づく評価項目の変更
 - 試験デザインの複数の要素を変更する試験
 - 非劣性試験での計画変更
- ✓ 主に非盲検の治療効果の推定値を利用してデザインを変更するもの
- ✓ **その他の試験デザインでは目的が達成できない場合にのみ採用すべきデザイン**

用量選択試験でのアダプテーション

- **探索的なアダプティブ用量反応試験**
 - 5～7用量で用量反応関係を検討するとともに、検証試験のために最適な2～3用量の選択
 - 中間解析で見込みの無い用量群を順次打ち切っていく
 - 試験計画の変更について多くの柔軟性を持たせるべきでない
- **検証的試験で用いる場合は2～3用量で検討すべき**
 - α エラーを厳密に制御する必要がある

治療効果の発現に応じたアダプティブな無作為化

- **以前の被験者の治療結果に応じて、次の被験者の割付確率を決める無作為化の方法**
 - 各被験者の治療に対する反応がすぐに判明する場合に用いることが可能
 - ☺ ベネフィットが少ない治療に割付けられる被験者数を減らすことが期待できる
 - ☺ 用量反応関係を推定するための探索的試験にも有用
 - 試験結果の解釈が難しいため、検証的試験での採用は注意が必要
 - 群間での被験者背景の偏りが治療効果の推定に大きな影響を与える場合に、このデザインを採用すると治療効果の推定が正確にできなくなる
- **試験期間全体を通じて、プラセボ群にもそれなりの割合で被験者が割付けられるようにすべきである**

中間での効果の大きさに基づく被験者数の変更

- **α エラーが増大するので、統計的な調整が必要**
- **試験後半での適用は薦めない**
 - 試験後半での大幅な被験者数増加は非効率的
- **被験者数を増やす場合のみ適用すべき**
 - 被験者数を減らしたいのであれば、群逐次法を用いた中間解析で早期中止を計画すべき
 - 試験の早期の段階で算出された推定値は変動が大きいので、試験の早期に被験者数を変更する場合は注意が必要である。

治療効果の推定値に基づく対象患者集団の変更

- 被験者の特性により薬剤に対する反応が著しく異なる可能性がある場合に選択肢となるデザイン
 - 一般に、適切な患者集団を絞り込みは探索的試験の目的の一つだが、それを一つの試験内でアダプティブに行う方法
 1. 適格基準だけ変更して、解析計画や被験者数は変更しない
 2. 適格基準を変更し、最終的な解析は適切と思われる対象集団のみで実施する
 3. 効果が大きいと考えられる被験者の部分集団の例数を増やす
 - ✓ 適格基準を複数回変更した場合、試験の結果をどの患者集団の結果として解釈すべきか難しくなる
 - ✓ 被験者の様々な特性間で治療効果に大きな差が生じないならば、盲検下のデータに基づいた変更の方がよい

治療効果の推定値に基づく評価項目の変更

- 試験の計画段階で最も適切な主要評価項目を1つに絞りきれない場合に
選択肢となるデザイン
 - 複数の評価項目を同時に設定する方法 (Co-Primary) の代替アプローチ
 1. 全く新しい評価項目に変更してしまう
 2. 評価項目を構成するデータを一部追加したり、削除したりする
 - ✓ Co-Primaryとアダプティブな選択のどちらがより適切なのか、あらかじめ評価すること
 - ✓ 選択肢となるすべての評価項目について以下を要件を満たすこと
 - 事前に決められている
 - 試験の目的に対して適切である
 - 試験全体を通じて同じ質でデータが収集されている
 - ✓ 評価項目の選択の多重性に対して適切な α エラーの調整が必要

試験デザインの複数の要素を変更する試験

- 変更箇所を事前に規定し、試験全体の α エラーを制御すべき
 - 試験デザインの変更箇所が増えれば…
 - 試験自体が複雑
 - 計画が難しい
 - 試験結果の解釈も難しい
 - 変更点が互いに影響しあってしまうと…
 - 逆効果で試験が失敗する可能性も
- 検証試験の場合、変更点は限定すべき
 - 複数の変更必要なら、探索的試験として実施

非劣性試験での計画変更

- 優越性試験と同様に、被験者数の再検討で検出力を維持することは可能
 - 盲検下のデータでの再検討であればリスクは小さい
 - 非劣性に加えて優越性も検証するのであれば、非盲検のデータで再検討するのも一案
 - ただし、 α エラーは適切に調整すべき
- 非劣性マージン、患者集団、評価項目などはアダプティブに変更すべきでない
 - 非劣性マージンはヒストリカルデータに基づき、特定の患者集団、評価項目に対して決められる値のため

よく理解されていないAD法に対する統計的考察

- 試験全体での α エラーの制御
- 治療効果の推定値における統計的バイアス
- β エラーの増大の可能性
- 臨床試験シミュレーションの活用
 - 試験デザインの特徴の把握
 - 想定される試験のシナリオ
 - 複数のデザイン間の比較(試験の成功確率、推定値に対するバイアスの大きさ)
 - α エラーの評価(試験デザインが複雑だと、理論的に α エラーの大きさを評価できないため)
- 統計解析計画書(SAP)の事前規定
 - 試験実施計画書の固定までにSAPを作成するのがベスト
 - 可能性のある全ての変更点
 - 計画変更の必要性を判断するための統計解析計画
 - 最終解析における計画変更前後のデータの併合方法
 - α エラーを制御するための方法とその妥当性
 - 治療効果の推定方法
 - ✓ 非盲検下での中間解析後のSAPの変更(解析計画の変更)は試験のintegrityを損ねる

AD試験での安全性の検討(1)

- 開発初期のアダプティブな用量漸増試験
 - 各被験者ごとにそれまでに治療された被験者のデータを利用して投与量を決めるデザイン
 - ☺ 従来の方法よりも少ない被験者数で目的の投与量に到達可能
 - ☹ 被験薬あるいは類薬の安全性のプロファイルが不明で、かつ重篤な有害事象の発現が想定される場合は不適切
 - ✓ 試験の効率性と被験者の安全性のバランスを事前に十分検討すべきである
 - ✓ 用量漸増のスピードによっては、事前に試験のシミュレーションと解析結果をFDAに提出することが重要

AD試験での安全性の検討(2)

- 被験者数を拡大した検証的試験の早期計画と実施
 - － AD試験を採用したことで開発プログラムが速く進み、安全性データが不十分な状態で大規模な検証試験が行われる場合
 - 予期せぬリスクが潜んでいる可能性がある
 - 検証的試験での被験者の安全性確保のため、より頻回かつ広範な安全性評価が求められる
 - － データモニタリングの回数を増やすだけでは不十分
 - － 十分な安全性データが集積されるまで被験者の登録数を制限するなどの工夫が必要
 - ✓ 安全性データベースが不十分と判断された場合、安全性データを収集するための追加試験が必要となる。
 - かって効率の悪い開発プログラムになる可能性も・・・

AD試験の治験実施計画書の内容

- 検証的なAD試験の治験実施計画書に含めるべき情報
 - 治験薬に関する情報の要約
 - ADを選択した理由
 - 開発戦略全体において、選択したAD試験が果たす役割
 - AD試験の目的とデザインの詳細
 - 計画変更が行われた場合、重要な統計的課題(検定、 α エラー、検出力、パラメータ推定、信頼区間、被験者数)に与える影響
 - α エラーや検出力、推定値のバイアスなど統計的な不確実性の程度を評価したコンピュータシミュレーションの結果
 - 解析的に算出した値の詳細(α エラーや推定値のバイアスなどを解析的に評価した場合)
 - 中間解析や試験デザインの変更、その他試験のモニタリングの実施責任者の構成、綱領、実施手順書

AD試験を計画・実施する際のFDAとの議論(1)

- 開発の初期～中期(探索的試験の場合)
 - FDAのレビューコメントは‘less formal’
 - 特定の課題や質問がある場合は、その旨を明示してFDAからのフィードバックを求めるか、その質問のためのミーティングを要請すること
 - ただし、FDAのレビュー能力にも限界があり、そのときの業務の優先順位や薬剤の特殊性にも依存する

AD試験を計画・実施する際のFDAとの議論(2)

- 開発後期の場合

- 通常、EOP2ミーティングが最初の議論の場として適切
- ✓ 被験薬の使用に関して重要な知識が不足していて、それをAD試験で検討する場合は、より早期の段階(Type C もしくは EOP2Aミーティング)でFDAと議論することを勧める
- ✓ 十分理解されていないAD試験の場合、FDAのレビュー能力には限界がある
- ✓ FDAがAD試験の計画を同意したとしても、実際になされたアダプティブな選択が最適な選択であることにFDAが同意したわけではない

- Special Protocol Assessments (SPA)

- AD試験は複雑なため、45日間で結論に至ることは困難
- AD試験に関してSPAは適切でない

盲検性と情報の遮蔽を保つための文書と方策

- 中間解析や計画プランの実行、試験のモニタリング実施のため、事前に定めた包括的なSOPが必要
 - 中間解析の実施者
 - 中間解析結果にアクセス可能な者
 - 中間解析結果へのアクセス制限とその確認方法
 - 中間解析の実施方法と欠測や脱落などのイレギュラーなデータへの対処方法
 - 試験計画の変更方法
 - SOPの遵守を妨げる障害が存在する可能性
 - SOP遵守の報告とモニタリング方法
 - DMCからスポンサーあるいは治験実施責任医師へ開示可能な情報とその条件
- DMC等の会議録の遮蔽
 - アクセス制限の掛かった状態で保管される手順を構築し、試験後にその手順が守られたことを確認できるようにしておくべき
- CROへの対応
 - CROが中間解析を実施する場合、スポンサーはCROが試験途中で中間解析結果を外部に漏らさないよう対策を講じるべき

完了した試験の評価と報告(1)

- FDAに提出すべき資料

- 治験実施計画書
- 試験の手順に関する資料
 - DMCやその他の委員会のチャーターを含む
- スポンサーの事前計画やFDAの事前レビューのために作成した補足情報
- 当該試験の評価に重要な公表論文のコピー
- 試験のintegrityを維持するために計画した試験計画変更プロセスとその手続きに関する遵守状況に関する情報
- 計画したプロセスから逸脱した場合、実際に実行したプロセスと手続きを記載した資料
- 試験計画の変更プロセスに関与した各種委員会の議事録
- 試験計画変更の意思決定に用いた中間解析結果
- 情報漏えいを防ぐために設定したファイアウォールの十分性を評価した資料
- 試験全体の流れを図示した資料
- 中間解析に使用したデータベースのコピー
- ADにより試験が複数のステージに分かれる場合は、ステージごとの情報と各ステージで蓄積した情報の両方を報告する

完了した試験の評価と報告(2)

- 最終解析は事前の解析計画に従って実施すべき
 - 事前計画からの逸脱した場合はその詳細を議論し、バイアスの可能性について評価する
- 試験のステージ間で治療効果の一貫性を検討すべき
 - 試験計画の変更前後で被験者の比較可能性を検討する

ご静聴、ありがとうございました