

【2025 年 10 月 31 日 修正版】

2025 年 10 月 1 日に公開した日本語訳について、下記の脱落があったため、10 月 31 日に修正版に差し替えました。

P6 : 3.4 節の最後の段落

P15 : 5 章タイトルの前後

P18 : 5.2 節の中盤の段落

## 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。

文書の改訂履歴ページは省略する。

# ICH E20

## 臨床試験のためのアダプティブデザイン (案)

### 目次

<b>1.</b>	<b>序論及び適用範囲</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>アダプティブデザインの利点と課題</b> .....	<b>1</b>
<b>3.</b>	<b>重要な原則</b> .....	<b>3</b>
3.1	開発プログラムにおける妥当性.....	3
3.2	試験計画の適切性.....	4
3.3	誤った結論の可能性の制御.....	5
3.4	推定の信頼性.....	6
3.5	試験の完全性の維持.....	7
<b>4.</b>	<b>アダプテーションの種類</b> .....	<b>8</b>
4.1	試験の早期中止.....	9
4.2	サンプルサイズのアダプテーション.....	10
4.3	対象集団の選択.....	12
4.4	治療の選択.....	13
4.5	参加者の割付のアダプテーション.....	14
<b>5.</b>	<b>特別な課題と留意事項</b> .....	<b>15</b>
5.1	データモニタリングに関するさらなる留意事項.....	15
5.2	シミュレーションによる検討の計画、実施及び報告.....	16
5.3	ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザイン.....	19
5.4	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.....	21
5.5	探索的試験のアダプティブデザイン.....	22
5.6	運営上の留意事項.....	22
<b>6.</b>	<b>文書化</b> .....	<b>23</b>
6.1	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.....	23
6.2	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....	24

## 1. 序論及び適用範囲

本ガイドラインは、特定の疾患に対する治療法をその全体的な開発プログラムの中で評価することを目的とした、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。本ガイドラインの目的において、アダプティブデザインとは、試験の参加者から得られ蓄積されたデータの間中解析に基づいて、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」という用語は、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は、想定されていなかった中間結果に基づき独立データモニタリング委員会 (IDMC) により提案された試験実施計画書の修正のような、事前に計画されていないデザインの変更を伴う試験は含まれない。また、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も含まれない。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も対象外である。

本ガイドラインは、治療法の有効性を検証しベネフィット・リスク評価を裏付けることを目的とする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。本ガイドラインでは、特定の統計的手法の使用については議論していない。本ガイドラインは主に検証的臨床試験に焦点を当てているが、説明されている原則は臨床開発の全ての相に適用できる。

## 2. アダプティブデザインの利点と課題

医薬品開発の初期の相の試験を注意深く計画、実施した後でも、検証的試験の計画段階では、適切なサンプルサイズといったデザインの側面に関して不確実性が残る可能性がある。しかし、アダプティブデザインを用いない場合、これらの側面は試験開始前に決定されなければならない、試験実施中に変更することはできない。アダプティブデザインは、試験の参加者から蓄積された情報を活用し、試験実施中の事前に規定されたデザインの側面の修正を可能とすることにより、柔軟性を与え、不正確な仮定に対応することを可能とする。

この柔軟性の導入は、様々な利点につながる可能性がある。第一に、アダプティブデザインは倫理的な利点をもたらす可能性がある。例えば、治療が有効でベネフィット・リスクのプロファイルが良好であるという説得力のある証拠がある場合に、試験を早期に中止できる可能性がある逐次群デザインは、劣った対照群に曝露される参加者の数を減らすことができる。第二に、アダプティブデザインは、例えば、想定されるサンプルサイズに対する検出力の向上等により、試験の効率を向上させる可能性がある。第三に、アダプティブデザインは、治療効果の理解や意思決定の改善に役立つ可能性がある。例えば、中間解析により2つの用量から用量を選択する検証的な2段階のアダプティブデザインでは、より優れたベネフィット・リスクのプロファイルを持つ用量に関する不確実性を低減するとともに、選択された用量の有効性の検証を行うことができる。

41 しかし、アダプティブデザインには、3章で議論する重要な原則に関連した複雑性や  
42 不確実性を付加する可能性があるという課題もある。例えば、アダプティブデザイ  
43 ンの使用は、中間結果の機密性の維持に関する実施上の困難さを付加し、試験の完  
44 全性にリスクを生じさせる可能性がある。このリスクに適切に対処しない場合に  
45 は、結果の信頼性が損なわれ、試験終了時に試験結果の解釈が複雑になるおそれ  
46 がある。さらに、アダプティブデザインを用いた試験の適切な計画と評価は、アダ  
47 プティブデザインを使用しない試験よりもより複雑となる可能性があり、より多くの  
48 時間を要するかもしれない。特に、アダプティブデザインではないデザインに適用  
49 される従来の解析手法の使用は、通常、第一種の過誤の確率を増大させ、治療効果  
50 の推定値に偏りを生じさせる。例えば、推定された治療効果に基づいて目標とする  
51 サンプルサイズを修正するための中間解析を伴うデザインでは、アダプテーション  
52 を考慮しない解析手法を使用した場合に、第一種の過誤の確率が2倍以上になる可  
53 能性がある。もう一つの例として、有効性による早期中止の可能性は、極端なデー  
54 タが観察された場合に試験が優先的に中止されることから、治療効果の推定値に偏  
55 りを生じさせる可能性がある。したがって、通常は、アダプティブデザインを考慮  
56 した仮説検定及び推定のための特別な解析手法を使用する必要がある。さらに、ア  
57 ダプティブデザインを用いた試験では、試験で得られる安全性に関する情報が少な  
58 くなり、ベネフィット・リスク評価における不確実性が高まる可能性がある。また、  
59 アダプティブデザインは、全ての臨床試験の設定において有益というわけでは  
60 ない。例えば、アダプテーションの根拠となるエンドポイントの評価時期に対して  
61 参加者の登録が早い場合や、中間解析において信頼性の高いアダプテーションの決  
62 定を行うのに十分な速さでデータを利用可能とすることができない場合、アダプテ  
63 イブデザインは好まれないだろう。

64 臨床試験で特定のアダプティブデザインを採用するか否かの決定は、上述の要因を  
65 含む多くの要因に依存する。開発後期の臨床試験の検証的な性質と、試験の実施中  
66 にその試験の側面を変更するという提案には、相容れないところがある。よって、  
67 アダプティブデザインを計画する際には、試験を変化させる必要性を慎重に正当化  
68 し、アダプテーションの種類、数、複雑性による潜在的な影響を評価することが不  
69 可欠である。その正当化には、臨床的及び統計的な考察の両方を含めるべきであ  
70 る。また、そのデザインの利点と、検討されているアダプテーションにより、信頼  
71 性が高く解釈可能な結果を得るといった試験の性能について不確実性が加わると考え  
72 られる程度とを、比較検討すべきである。例えば、事前に規定された適切な中止基  
73 準を用いて、有効性又は無益性により試験を早期に中止することを可能とし、安全  
74 性及びベネフィット・リスク評価のための十分な情報を確保する、慎重に計画され  
75 た中間解析を追加し、さらに試験の完全性を維持するために IDMC を利用する場合  
76 には、加えられる不確実性は最小限となる可能性がある。一方で、複数の試験の特  
77 徴に関するアダプテーションを伴う複雑なデザインでは、試験の完全性の維持に関  
78 連する不確実性がかなり高まる可能性がある。これには、情報フロー及びデータア  
79 クセスの仕様の妥当性に関する不確実性、あるいはアダプテーション自体が試験の  
80 実施及び解釈可能な治療効果を提供する試験の能力に及ぼす潜在的な影響が含ま  
81 れる。これにより、試験結果の評価、及び特定の患者集団に対する治療の提案され  
82 た投与量の有効性並びにベネフィット・リスクのプロファイルに関する規制上の意思  
83 決定に課題が生じる可能性がある。提案されるアダプティブデザインには、明確か  
84 つ説得力のある正当化が必要である。この正当化にあたっては、提案されたデザイ

85 ンが臨床的な設定の固有のニーズにどのように対応しているかを議論し、候補デザ  
86 イン間の重要な試験の動作特性（検出力、想定されるサンプルサイズ、アダプテー  
87 ションの決定の信頼性など）の比較を含む、代替デザイン（アダプティブデザイン  
88 ではないデザインを含む）と比較した利点と限界の評価を提供する必要がある。

### 89 3. 重要な原則

90 本ガイドラインでは、原則とは、試験結果の信頼性及び解釈可能性を保証するため  
91 に重要な、試験デザインの特性を指す。本章では、アダプティブデザインにおいて  
92 特に考慮すべき原則について述べる。アダプティブデザインを用いた検証的試験に  
93 関する提案に焦点を置いている。これら全ての原則は、アダプテーションの種類や  
94 統計的手法（頻度論的手法又はベイズ流の手法等）にかかわらず遵守すべきであ  
95 る。

#### 96 3.1 開発プログラムにおける妥当性

97 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  
98 ために、適切にデザイン、実施、及び解析されることが重要である。完了した探索  
99 的試験を慎重に解析、評価する段階的なプログラムは、その後の検証的試験の目標  
100 やデザインの選択に情報を提供し、最終的には規制当局の意思決定に必要なデータ  
101 を生成するのに役立つ。完全な開発プログラムは、その他の側面の中でも特に以下  
102 の事項を達成すべきである。すなわち、好ましい効果及び好ましくない効果に関す  
103 る用量反応関係の特徴付け、治療に適した患者集団の特定、臨床的に意味があり感  
104 度のあるエンドポイントの選択、及び対象とする患者集団における信頼できる有効  
105 性の検証と安全性並びにベネフィット・リスクの評価の裏付けである。

106 検証的な段階での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  
107 る。一連の複数の試験に代わるものとしてそれらを増加させることは、重要な臨床  
108 的疑問に答える能力を損ない、開発プログラムを最も効果的に計画するために、こ  
109 れまでの結果を慎重に検討する機会を制限するおそれがある。治験依頼者は、複数  
110 のアダプテーションを伴う検証的試験を計画する前に、提案するアダプテーション  
111 で対処する疑問を調査するために追加の探索的試験が必要かどうかを検討すべきで  
112 ある。

113 例えば、中間解析で 2 つの用量から用量を選択し、選択した用量の有効性を検証す  
114 る、検証的な 2 段階のアダプティブ臨床試験のデザインを考える。用量設定試験が  
115 実施されたが 2 つの候補となる用量のうち最も適切な用量に関する不確実性が残る  
116 状況では、このような試験デザインは、対象となる患者集団においてより優れたベ  
117 ネフィット・リスクのプロファイルを持つ用量の特定に役立つ可能性がある。しか  
118 しながら、開発プログラムの初期段階で適切な用量設定試験が実施されていない場  
119 合、検証的試験に用いる 2 つの用量の選択が十分に裏付けられていない可能性があ  
120 り、開発プログラムで適切な用量を特定できないリスクが高まる。アダプティブデ  
121 ザインは一般的に、適切な用量設定試験の代替とされるべきではない。一般的に治  
122 験依頼者は、有効性を検証しベネフィット・リスクを評価するための検証的試験に  
123 進む前に、より幅広い用量及び投与回数の評価に必要な試験を完了していることが  
124 期待される。

## 125 3.2 試験計画の適切性

126 全ての臨床試験において、デザインが事前に規定され、実施及び解析が適切であり、  
127 結果の信頼性が高く解釈可能となるように、適切な計画を行うことが重要である。  
128 アダプティブデザインを用いた検証的臨床試験を計画する場合、アダプテーション  
129 の数及び複雑さは一般的に制限すべきであり、医薬品開発のこの段階において  
130 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  
131 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、さらなる  
132 要素を規定し、その正当性を説明すべきである。これらには、中間解析の回数と  
133 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、ア  
134 ダプテーションの決定を規定する想定されるルール、目的とする各 **estimand** に合わ  
135 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が含まれる。  
136 治療を選択するデザインや対象集団を選択するデザイン (4.3 節及び 4.4 節参  
137 照) 等、中間解析での **estimand** の選択が計画されているアダプティブデザインで  
138 は、全ての候補となる **estimand** を事前に完全に規定し、臨床的に妥当なものとする  
139 べきである。

140 アダプティブデザインの種類によっては、他の種類と比較してより多くの計画が必要  
141 となる。例えば、非盲検下のサンプルサイズのアダプテーションを伴うデザイン  
142 は、盲検下でのサンプルサイズのアダプテーションを伴うデザインと比較して、試  
143 験の完全性を維持するための追加の手法を必要とする。アダプティブデザインの動  
144 作特性を理解するためにシミュレーションが不可欠である場合には、シミュレーシ  
145 ョンによる検討が慎重に計画、実施、及び報告されるべきである (5.2 節参照)。ア  
146 ダプティブデザインを用いる試験の計画に関連する詳細は全て、適切に文書化され  
147 べきである (6 章参照)。

148 適切な計画により、多くの種類のアダプテーションに対する統計的手法の妥当性を  
149 評価することが容易になる。例えば、第一種の過誤の確率の制御には、有効性によ  
150 る早期中止の基準や、試験の各段階を通してエビデンスを統合するためのルールを  
151 事前に規定する必要がある。別の例として、盲検下でのサンプルサイズのアダプテ  
152 ーションをアダプテーションのルールと共に試験実施計画書に規定しておくこと  
153 で、アダプテーションによって選択されたサンプルサイズが盲検を解除されたデー  
154 タによる影響を受けていないという信頼性が高まる。適切な計画はまた、試験の動  
155 作特性の評価を容易にし、(アダプテーションに関与している場合には) IDMC との  
156 情報に基づいた議論を可能とする。治験依頼者は、アダプテーションの種類と想定  
157 されるアダプテーションのルールの詳細について IDMC と議論し、その理解と支持  
158 を確認すべきである。これは、IDMC が、試験中に個々の試験参加者の安全性を確  
159 保しつつ、中間解析の結果をレビューしてアダプテーションに関する推奨を行う準  
160 備ができていることを保証する。

161 アダプテーションの根拠となる想定されるルールは、常に明確に記述されているべ  
162 きである。しかしながら、中間解析においてアダプテーションの決定を規定する想  
163 定されるルールをどの程度遵守する必要があるかは、アダプテーションの種類と使  
164 用される統計的推論の手法によって異なる。一般的には、中間解析における全体的  
165 なベネフィット・リスク評価に基づいて想定されるアダプテーションルールから逸

166 脱することができる柔軟性を持ちながら、妥当な推論を提供する解析手法を用いる  
167 ことが推奨される。例えば、中間解析で 2 つの用量から用量を選択し、選択した用  
168 量の有効性を検証し、その用量のベネフィット・リスク評価を裏付けることを目的  
169 とした、検証的な 2 段階のアダプティブ臨床試験を考える。試験計画の段階では、  
170 意味のある安全性上の問題が生じない前提で、中間解析での用量選択については有  
171 効性に基づくルールが計画されるだろう。しかしながら、中間データが 2 つの用量  
172 間での類似した有効性と、高用量での予想されなかった安全性上の問題を示唆する  
173 可能性がある。このような中間解析でのベネフィット・リスクの検討を柔軟に取り  
174 入れることを可能とする統計的手法を用いる場合、事前に規定される計画では、ル  
175 ールからの逸脱の可能性を認識し、そのような逸脱につながる可能性のある要因を  
176 概説しておくべきである。一方で、計画された統計的手法が、妥当な推論（例え  
177 ば、第一種の過誤の確率の制御）を保証するために中間での決定を規定するルール  
178 の厳格な遵守を必要とする場合、ルールを遵守することの重要性を試験実施計画書  
179 に記載すべきである。

### 180 3.3 誤った結論の可能性の制御

181 提案された治療法の有効性、安全性、及びベネフィット・リスクのプロファイルに  
182 ついて誤った結論が導かれる可能性を制限することは重要である。規制上の意思決  
183 定の本質的な要素は、有効性に関する偽陽性の結論（すなわち、真には有効性のな  
184 い治療が有効であると結論付けられること）の可能性を制御することである。一般  
185 的な手法は、主要な *estimand* の仮説検定のための第一種の過誤の確率を事前に規定  
186 した閾値に制御する頻度論的手法を用いることにより、試験における有効性に関す  
187 る偽陽性の結論の可能性を制御することである（ICH E9）。

188 ほとんどの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  
189 の手法を使用する必要がある。例えば、有効性による早期中止の可能性のある中間  
190 解析を含むデザインの場合、事前に規定された適切な中止基準が必要である。アダ  
191 プティブデザインに、複数の主要評価項目及び／又は副次評価項目を通して第一種  
192 の過誤の確率を制御するための多重検定の手法が含まれている場合、その手法は、  
193 提案されたアダプテーションによる第一種の過誤の確率の増大の可能性にも対処す  
194 べきである。

195 臨床試験のデザイン及び解析に関する主な手法は頻度論的統計的手法に基づいてき  
196 たが、他の手法も、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  
197 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（ICH E9）。5.3 節では、  
198 ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザインにおいて、有効性に関する誤った結  
199 論を得る可能性を制限するために重要な留意事項について説明する。

200 提案されたアダプティブデザインが、他の種類の誤った結論の可能性にどのような  
201 影響を与えるかを理解することも重要である。これには、信頼性の高いベネフィッ  
202 ト・リスク評価を行うために、試験が安全性、重要な副次的な有効性評価項目、及  
203 び適切な患者部分集団に関する十分な情報を提供する必要もあることも含まれる。  
204 例えば、有効性の結論のために早期に中止される可能性のある試験を計画する場合  
205 には、中間解析におけるサンプルサイズ及び追跡期間が、信頼性の高いベネフィッ

206 ト・リスク評価を十分に裏付けられることを正当化することが重要である。また、  
207 中間解析による結論に対するアダプティブデザインの影響、及びアダプティブデザ  
208 インが試験の目的を達成するのに不十分であるリスクの評価も含まれる。例えば、  
209 治験依頼者は、中間解析で 2 つの用量のうちより優れた用量を選択するアダプティ  
210 ブな用量選択デザインの性能を、有効性及びベネフィット・リスクの検討に基づい  
211 て評価すべきである。最後に、アダプテーションは、有効性に関する偽陰性の結論  
212 (すなわち、真に有効な治療の効果の証拠の欠如) の可能性に影響を与え得るた  
213 め、試験が十分な検出力を持つかどうかを評価することが重要である。

### 214 3.4 推定の信頼性

215 検証的臨床試験では、有効性に関する偽陽性の結論を得る可能性を制御することが  
216 期待される (3.3 節参照)。さらに、有効性の主要評価項目並びにその他の重要な有  
217 効性及び安全性の評価項目に関する治療効果の信頼性の高い推定は、ベネフィッ  
218 ト・リスク評価を促進し、規制当局の意思決定に情報を提供するために重要であ  
219 る。したがって、アダプティブデザインを用いた試験の主要解析は、信頼性が高  
220 く、興味のある estimand との整合性のある治療効果の推定値を提供すべきである。  
221 治験依頼者は、平均二乗誤差等の指標を含めて、治療効果の推定値の偏りと変動を  
222 評価すべきである。偏りと分散のトレードオフでは、一般的には治療効果の主要な  
223 推定値には、偏りが非常に限られるか全くないことが期待される。主要解析はまた、  
224 目標とする被覆確率を持つ信頼区間といった、不確実性の指標の正確な算出も  
225 サポートすべきである。

226 アダプティブデザインを用いた試験において、そのデザインのアダプティブな性質  
227 を考慮しない推定の手法を主要解析に用いた場合、信頼性のない治療効果の推定値  
228 や、正しくない不確実性の推定値 (例えば、正しくない被覆確率の信頼区間) が生  
229 じる可能性がある。例えば、中間解析で複数の治療の中から推定された効果が最も  
230 大きい治療を選択すると、平均的にはその治療の効果の過大評価につながる。これ  
231 は、選択が主要評価項目そのものではなく、有効性を予測すると期待される評価項  
232 目に基づいて行われた場合にもあてはまる。同様に、アダプテーションがある場合  
233 に、副次評価項目の治療効果の推定値に偏りが生じる可能性がある。したがって、  
234 アダプティブデザインを提案する際には、治療効果の推定値の偏りと変動を評価  
235 し、その信頼性を裏付けるべきである。場合によっては、偏りと変動を解析的に計  
236 算することができる。その他の場合は、その評価はシミュレーションに頼る必要が  
237 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  
238 り、これらを使用すべきである。一例として、逐次群デザインについては、早期中  
239 止の可能性に伴う偏りを低減又は除去し、平均二乗誤差等の指標による性能を向上  
240 させる、推定値を調整する手法が利用可能である。

241 主要解析において治療効果の信頼性の高い推定を保証することに加え、中間解析に  
242 おける推定値が信頼性の高いアダプテーションの決定に役立つことを裏付けること  
243 も重要である。例えば、アダプティブな用量選択デザインにおいて早期に中間解析  
244 を実施した場合には、推定値の変動が大きく、劣った用量が選択される可能性があ  
245 る。したがって治験依頼者は、中間解析の時期とアダプテーションのルールを慎重  
246 に選択するために、デザインの全体的な動作特性 (例えば、より良い用量を選択す

247 る確率) を評価すべきである。

### 248 3.5 試験の完全性の維持

249 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  
250 を維持することが重要である。試験のアダプテーションが試験結果の統計的な妥当  
251 性に及ぼす影響については、3.3 節及び 3.4 節で議論されている。試験の完全性の維  
252 持は、試験の適切な実施と、本節の議論の焦点となる、想定されるアダプテーショ  
253 ンが試験の実施に及ぼす潜在的な影響の慎重な評価に依存する。

254 治験依頼者、治験担当医師、又は試験の参加者が、個々の治療の割付、蓄積された  
255 データ、又は特定の試験の変更について認識することは、予測が困難で調整が不可  
256 可能な形で期待や行動に影響を与え、試験の完全性に影響を与える可能性がある。こ  
257 のような認識は、試験の参加者の登録速度や特徴、試験治療又は他の薬剤の投与に  
258 関する特定の詳細、又はエンドポイントの評価の変化等、試験結果の解釈に影響を  
259 与える可能性のある、試験の実施上の微妙な変化をもたらす可能性がある。例え  
260 ば、治験担当医師や試験の参加者が、試験の実施中に蓄積されたデータに基づいて  
261 推定された治療効果が小さいことや好ましくないことを知った場合、その情報は、  
262 効果がないことの信頼できる証拠であると誤って解釈され、試験の参加者の登録、  
263 服薬遵守及び継続率が低下し、最終的には試験終了時の信頼できない結果とその解  
264 釈の困難さにつながる可能性がある。推奨される手法は、参加者、治験担当医師及  
265 び治験依頼者に個々の治療の割付け及び（実際の治療又は A、B 等のラベルのい  
266 ずれによるものでも）治療群が特定された蓄積された要約レベルのデータについて盲  
267 検化することであり、これにより、そのような情報により生じる試験の実施上の意  
268 識的及び無意識的な変化が発生するリスクを制限する。

269 多くの種類のアダプティブデザインの基本的な側面は、盲検が解除された中間結果  
270 へのあるレベルでのアクセスが必要であることである。盲検が解除された蓄積デー  
271 タにアクセスできる担当者は、一般的に、試験の実施に対して利益相反や役割がな  
272 く、治験依頼者の外部の立場であるという意味で、独立しているべきである。これ  
273 を実現するため、アダプティブデザインの一部としてそのようなアクセスが必要な  
274 場合には、盲検が解除された中間データをレビューするための IDMC を設置すべき  
275 である。検証的試験では多くの場合、試験の参加者の安全性を確保し、試験の科学  
276 的な完全性を保護するために、既に IDMC が計画されているだろう。この場合、  
277 IDMC は、計画されたアダプテーションの実施という目的のために中間データをレ  
278 ビューするという追加の役割を持つことができる。IDMC がまだ計画されていない  
279 場合は、アダプティブデザインの実施に向けた目的とメンバーの専門知識を持つ  
280 IDMC を設置することができる。IDMC 以外による盲検が解除された中間結果へのア  
281 クセスを制限するため、標準業務手順書及び機密保持契約を整備すべきである。  
282 IDMC 及びその他のデータモニタリングの留意事項に関する追加の議論は、5.1 節に  
283 示す。

284 アダプテーション自体に関する認識が、治験担当医師や試験の参加者の望ましくな  
285 い行動の変化につながる、又は盲検が解除された中間結果に関する情報が明らか  
286 になってしまう可能性がある。例えば、非盲検下のサンプルサイズのアダプテーショ

287 ンが実施され、変更後のサンプルサイズが中間での治療効果の推定値の関数である  
288 場合、アダプテーションのルールを理解し変更後のサンプルサイズを知っている者  
289 は、中間での効果の推定値を推測することができる。したがって、倫理的な標準  
290 (例えば、適切な同意のための説明文書) を保持し、運営上の実施可能性 (例え  
291 ば、十分な薬剤の供給) を確保しながら、推測され得る情報を最小限に抑える措置  
292 を実施すべきである。運営上の留意事項に関する詳細は、5.6 節を参照のこと。試験  
293 中に推測され得る情報を制限する具体的なアプローチの一つは、十分に広い範囲の  
294 中間での推定値が同じ変更につながるようなアダプテーションのルール (例えば、  
295 アダプティブに選択される可能性のあるサンプルサイズが少数しか含まれないサン  
296 プルサイズのアダプテーションのルール) を使用することである。アダプテーショ  
297 ンのルールの詳細は、試験実施計画書ではなく、臨床試験のあらゆる側面の管理、  
298 実施を行うチームとは切り離された、治験依頼者の指定された関係者のみがアクセ  
299 スすることができる、IDMC の手順書 (charter) の機密性のある付録といった特定の  
300 文書に記載することができる。さらに、治験依頼者の担当者、治験担当医師、及び  
301 試験の参加者が、具体的なアダプテーションによる変更に関する情報に触れないよ  
302 うにすることができる。例えば、サンプルサイズのアダプテーション後には、試験  
303 実施施設には全体の目標サンプルサイズを知らせるのではなく、目標とする登録数  
304 に達していないこと、又は施設もしくは地域別の目標を知らせることができる。

305 治験依頼者は試験の計画段階で、登録される参加者の特徴を含む試験の実施、及び  
306 試験終了時の結果の解釈へのアダプテーションの潜在的な影響について、規制当局  
307 の担当者と議論すべきである。これには、アダプテーションの影響を評価するため  
308 の試験の各段階の規模が十分であるかの議論も含めるべきである。治験依頼者は、  
309 試験の完全性を維持するための手法を実施すべきである。これらの手法への遵守を  
310 促進し、関連する利害関係者 (例えば、規制当局や参加する医師) への透明性を確  
311 保するため、手順を文書化すべきである。可能な限り妥協を防ぐため、適切なトレ  
312 ーニングと慎重な計画が必要である。最も厳格な手順でも試験の完全性を完全に保  
313 証することはできないため、試験終了時の結果の解釈には、試験の異なる段階の結  
314 果の間のあらゆる異質性、アダプティブデザインの性質 (例えば、アダプテーショ  
315 ンの数及び種類、試験の各段階の規模)、整備した手順と試験中に異なる種類のデー  
316 タや情報にアクセスできた者、及び中間解析の前後に試験の実施に生じた目立った  
317 変更 (例えば、登録された参加者の特徴の変化) の考察を含めるべきである。予想  
318 されなかった異質性が見られた場合には、それは治験依頼者により議論されるべき  
319 であり、試験結果の解釈に影響を与える可能性がある。

320 上述した試験の完全性を維持するための原則は、各参加者の個々の治療の割付が参  
321 加者及び/又は治験担当医師に知られているオープンラベル試験において特に重要  
322 である。そのような試験では個々の参加者の割付は知られているものの、特に、参  
323 加者、治験担当医師、及び治験依頼者が、治療群ごとの蓄積された要約レベルのデ  
324 ータにアクセスできないことを保証することは可能であり、強く推奨される。

#### 325 4. アダプテーションの種類

326 この章では、一般的なアダプテーションの種類について、3章で述べた原則に関連す  
327 る具体的な留意事項に焦点を当てて説明する。また、2章で概説したアダプティブデ

328 ザインの利点と課題のいくつかを説明する。議論では、統計解析に頻度論的手法を  
329 用いたデザインに焦点を当てている。ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザイ  
330 ンに関する特別な留意事項については、5.3 節を参照のこと。

#### 331 4.1 試験の早期中止

332 臨床試験の実施中に、蓄積されたデータから、試験を継続することがもはや適切で  
333 はないという情報が得られる場合がある。このような状況に対応するため、治験依  
334 頼者は、有効性に関する説得力のある証拠がある場合（有効性による中止）又は有  
335 効性が示されそうにない場合（無益性による中止）に試験を中止するための想定さ  
336 れるルールを定めた上で、蓄積され盲検が解除されたデータの事前に計画された逐  
337 次解析を含む試験デザインを検討することができる。試験実施中の予め定められた  
338 時点における、参加者の群の蓄積された観察結果に基づいた、有効性による早期中  
339 止のためのこのような逐次解析を可能とする臨床試験デザインは、逐次群デザイ  
340 と呼ばれる。

341 有効性による早期中止を可能とする試験デザインを計画する場合、第一種の過誤の  
342 確率が制御されるよう、逐次解析のための適切な中止基準を計画すべきである。中  
343 間解析の時期及び具体的な中止基準は、試験を中止するために早期の結果に必要な  
344 説得力、早期中止の確率、想定及び最大のサンプルサイズ又はイベント発現数等の  
345 要因に基づいて正当化すべきである。中間解析の予定された時期からの逸脱を許容  
346 する手法も検討することができる。これにより例えば、中間解析時の実際のサンプ  
347 ルサイズが事前に設定した目標と若干異なる可能性があるものの、IDMC 会議を特  
348 定の時期に設定することができる。さらに、偏りを制限し、平均二乗誤差等の指標  
349 による性能を向上させるため、中間解析に関して調整した主要な治療効果の推定値  
350 及び関連する信頼区間を算出する方法を計画すべきである（3.4 節参照）。

351 有効性により早期に中止された試験では、全体的なベネフィット・リスク評価のため  
352 に重要な、安全性、重要な副次的な有効性評価項目、及び適切な患者部分集団の  
353 評価のための情報が（例えば、サンプルサイズが小さい及び／又は追跡期間が短い  
354 ために）より少なくなる。したがって、中間解析の時期としては、意思決定に十分  
355 な情報が利用可能となることを保証するために、十分なサンプルサイズと追跡期間  
356 の長さを確保できるような時期を選択すべきである。安全性の十分な評価のためには  
357 最低限のサンプルサイズ及び／又は追跡期間が期待されるため、通常、中間解析  
358 をどの程度早期に実施すべきか又はそもそも中間解析を実施すべきかには、制限が  
359 生じる。これは、例えば予防ワクチンの試験や、致命的でない疾患に対して長期間  
360 行うことを意図した治療について集団の曝露の程度に関する規制上の基準（ICH  
361 E1）を満たすために、しばしばあてはまる基準となる。さらに、早期中止の可能性  
362 のある中間解析は、倫理的にやむを得ない理由（例えば、主要評価項目が生存であ  
363 る）がある場合に検討されることがより多く、有効性による中止の基準は通常、推  
364 定される治療効果の大きさ及び効果の証拠の強さの両面で、非常に説得力のある結  
365 果を必要とする。

366 中間解析において中止基準が満たされ、有効性により試験を中止する決定がなされ  
367 た場合、最終的なデータベースロックまでは、参加者に関して中間解析に含まれた

368 以上の追加のデータが継続して蓄積される可能性がある。これは、データ収集と中  
369 間解析の間に、データの判定及びクリーニングが行われることによる時間差がある  
370 ことにより生じる。治験依頼者は、この追加情報が適切に文書化されることを保証  
371 し、規制上の意思決定に重要な、中間解析の結果及び入手可能な全てのデータに基  
372 づく解析の結果の両方を報告すべきである。例えば、これら 2 つの解析間での推定  
373 された治療効果の変化はベネフィット・リスクの評価に影響を与える可能性があ  
374 り、考えられる理由に関する調査が必要となり、試験結果の解釈を困難にする可  
375 能性がある。

376 試験デザインに無益性による中止の可能性が組み込まれている場合、想定される無  
377 益性に関するルールは事前に規定し正当化されるべきであるが、一般的には拘束力  
378 のない無益性ルールを使用することが推奨される。これは、無益性による中止基準  
379 が、第一種の過誤の確率を増大させることなく中間結果に基づいて逸脱できるガイ  
380 ドラインとして使用されることを意味する。無益性により中止するか又は継続する  
381 かの意思決定は、通常、アルゴリズムによる手順ではなく、安全性やその他の有効  
382 性データといった有効性の主要評価項目以外の追加の情報を取り入れる必要がある  
383 場合があるため、この柔軟性は重要である。対照的に、拘束力のある無益性基準を  
384 使用し、計画された無益性基準に合わせて有効性の判断基準を調整するという提案  
385 もある。この手法には、治験依頼者が事前に定められた無益性による中止基準を遵  
386 守しなければならないという欠点があり、そうしない場合には、第一種の過誤の確  
387 率が制御されず、試験結果の解釈が損なわれる可能性がある。

#### 388 4.2 サンプルサイズのアダプテーション

389 慎重に計画され実施された初期段階の開発プログラムの後でも、臨床試験のサンプ  
390 ルサイズの計算に影響を与えるパラメータの仮定には、かなりの不確実性が存在す  
391 る場合がある。不確実性の原因の一つは、主な興味の対象ではないものの試験のサ  
392 ンプルサイズに影響を与える可能性のある局外パラメータに関する仮定である。局  
393 外パラメータの例としては、連続量の評価項目の標準偏差や、二値の評価項目の対  
394 照群の反応確率があり、特定の疾患の状況では試験間で大きく変動し得る。そのよ  
395 うな妥当な根拠が存在する場合には、治験依頼者は、試験が十分な検出力を持つこ  
396 とを保証するため、局外パラメータの値の中間での推定値に基づいて、当初のサン  
397 プルサイズを変更する可能性を組み込むことを検討できる。計画段階での不確実性  
398 のもう 1 つの原因は、想定される治療効果の大きさに関する仮定である。残存する  
399 不確実性に基づいて正当化できる場合（例えば、適切な探索的試験を実施した後で  
400 あること、3.1 節参照）、治験依頼者は、中間での治療効果の推定値に基づくサンプ  
401 ルサイズのアダプテーションを検討することができる。その目的は、もっともらし  
402 く、かつ臨床的に意味のある治療効果の大きさの範囲において、十分な検出力を保  
403 証することである。

404 サンプルサイズのアダプテーションを組み込んだどのようなデザインでも、その適  
405 切な計画には、最小及び最大の想定サンプルサイズ、想定されるサンプルサイズの  
406 アダプテーションのルール、並びに統計的解析方法の事前の規定と正当化が含まれ  
407 るべきである。早期中止に関する留意事項（4.1 節）と同様に、最小のサンプルサイ

408 ズであっても、ベネフィット・リスクの評価（例えば、安全性、副次評価項目、部  
409 分集団解析の評価）に十分な情報が提供できることが重要である。

410 局外パラメータの推定値に基づくサンプルサイズのアダプテーションは治療の割付  
411 に関する情報を利用しないため、試験の完全性に対するリスクを最小限に抑えるた  
412 めに、盲検化されたデータを用いて実施すべきである。アダプティブに選択された  
413 サンプルサイズが盲検を解除されたデータの影響を受けていないことの信頼性を高  
414 めるため、想定されるサンプルサイズのアダプテーションのルールは事前に規定し  
415 ておくべきである。このような事前規定は、試験の動作特性（例えば、検出力及び  
416 想定サンプルサイズ）の評価も容易にする。治験依頼者は、第一種の過誤の確率を  
417 制御する検定手法を提案し妥当性を説明すべきである。妥当である場合には（例え  
418 ば、連続量の評価項目を用いた妥当な規模の 2 群の優越性試験）、アダプティブデザ  
419 インではないデザインに適用される従来の解析手法を主要解析に用いることが可能  
420 である場合がある。その他の場合には（例えば、連続量の評価項目を用いた 2 群の  
421 非劣性試験）、従来の手法を使用した場合には第一種の過誤の確率が増大する可能性  
422 があり、異なる手法が必要となる。

423 中間での効果の推定値に基づくサンプルサイズのアダプテーションを含む試験で  
424 は、アダプテーションが盲検を解除されたデータに基づくことから、試験の完全性  
425 を維持するために IDMC 及び適切な手順を使用すべきである。これには、中間での  
426 サンプルサイズを選択から推測できる情報を最小限に抑えるための手順（3.5 節参  
427 照）も含めるべきである。このようなデザインでは多くの場合、当初計画されたサ  
428 ンプルサイズよりもサンプルサイズを増加させることができるため、当初の計画よ  
429 りも弱い観測された効果により統計的有意性を達成することができる。したがっ  
430 て、このようなデザインを計画する際には、臨床的に意味のある効果の大きさの判  
431 断、追加の参加者の曝露の正当化、及びアダプティブデザインにおける潜在的なサ  
432 ンプルサイズが臨床的見地から合理的であることの保証が重要である。

433 試験の各段階で得られる情報を統合するための事前に規定した重みに基づく仮説検  
434 定等、想定されたアダプテーションルールを遵守する必要のないサンプルサイズの  
435 アダプテーションの方法を使用することが、一般的に推奨される。ただし、試験の  
436 動作特性（例えば、想定されるサンプルサイズ及び検出力）の評価を容易にし、  
437 IDMC が想定されるアダプテーションルールを理解し、それに同意していることを  
438 保証するため、想定されるアダプテーションルールは事前に規定すべきである。

439 中間での治療効果の推定値に基づいてサンプルサイズのアダプテーションを行うほ  
440 とんどのデザインでは、アダプティブデザインを用いないデザインで用いられる従  
441 来の検定方法は適切ではなく、第一種の過誤の確率の制御を保証するために、特定  
442 の統計的方法論を用いる必要がある。さらに、効果の大きさの従来の点推定値には  
443 偏りがある可能性があり、従来の信頼区間の被覆確率は正しくない可能性がある。  
444 したがって、試験計画の段階でこれらの推定値の信頼性を評価することが推奨され  
445 る。この評価は、提案されたアダプティブデザインの受け入れ可能性や試験結果の  
446 解釈に役立つ。場合によっては、アダプテーションに伴う偏りを低減又は除去す  
447 るために推定値を調整する手法が利用可能であり、これらの手法の利用が望ましい。

## 448 4.3 対象集団の選択

449 特定の状況では、新しい治療法で治療すべき患者集団に関して不確実性が残る場合  
450 がある。例えば、治療法は全体集団のうち特定の対象部分集団に恩恵をもたらすこ  
451 とが期待されるが、非対象部分集団（補集団）での恩恵は不明確な場合がある。こ  
452 の対象部分集団は、例えば、人口統計学的特性や、治療法の作用機序と関連がある  
453 と想定される遺伝的又は病態生理学的マーカーにより定義することができる。治療  
454 法が対象部分集団には真に有効であるが、補集団には有効ではない又は有効性がわ  
455 ずかである場合、全体集団を対象とした試験は治療効果を確認するのに十分な検出  
456 力がない可能性があり、参加者を有益ではない治療に不必要に曝露させることにな  
457 るかもしれない。一方で、治療法が全体集団に対して真に有効である場合、対象部  
458 分集団のみを対象とした試験では、補集団における治療の効果に関するデータが得  
459 られず、治療の恩恵を受けるであろう全体集団の一部のみに適応が限定される可  
460 能性がある。

461 このような不確実性は通常、探索的試験で調査される。しかし、場合によっては、  
462 集団全体を対象とした検証的試験を実施し、対象部分集団の有効性の評価を含む解  
463 析計画（例えば、対象集団全体及び対象部分集団の解析を通じた第一種の過誤の確  
464 率を制御するための多重検定手法）を検討することもあるだろう。あるいは、盲検  
465 を解除した中間解析の結果に基づく患者集団のアダプテーションの選択肢のある検  
466 証的試験のデザインを検討する方が効率的である場合もあるだろう。試験では、中  
467 間解析までは全体集団への参加者を登録し、その時点で全体集団への登録を継続す  
468 るか、又はその後の登録を標的部分集団に制限するかを決定する。全体集団への登  
469 録を継続する場合、試験終了時の解析で、全体集団のみの治療効果を評価するか、  
470 又は全体集団と標的部分集団の両方の治療効果を評価するかを決定する必要があ  
471 る。登録が対象部分集団に制限された場合、試験終了時の解析は、その部分集団の  
472 治療効果に焦点を当てたものになる。このような設定では、中間解析の前後に蓄積  
473 されたデータを適切に統合し、選択された集団の治療効果の推論を行うべきであ  
474 る。

475 このようなデザインの適切な計画には、中間解析で以降の登録の対象として選択さ  
476 れる可能性のある候補となる集団、統計的推論の対象となる集団に関して中間解析  
477 で決定する事項及び試験終了時の解析方法、並びに想定されるアダプテーションル  
478 ルの、事前の規定を含める必要がある。また、中間解析の結果に基づいてさらなる  
479 登録及び評価が中止された集団の参加者を管理するための計画も策定すべきであ  
480 る。中間の治療効果の推定値に基づいて登録及び解析の対象となる集団を選択する  
481 デザインでは、通常、第一種の過誤の確率を制御するために特定の統計的手法が必要  
482 となる。中間解析の時点で利用可能な情報を全体的に考慮することが適切な集団  
483 の選択の保証に役立つため、一般的には、想定されるアダプテーションルールから  
484 逸脱できる柔軟性のある手法が推奨される。また、試験依頼者は、中間解析を適切  
485 な時期に実施するよう計画する等、中間の推定値が信頼性の高い集団の選択を容易  
486 にするよう保証すべきである。さらに、このような試験デザインでは、中間の結果  
487 がより良好な集団を選択する傾向があるため、試験終了時の従来の治療効果の推定  
488 値には偏りが生じる可能性がある。異なる集団における治療効果の推定値の信頼性  
489 を評価し、偏りを低減または除去する調整された推定値を検討すべきである。

490 対象集団のアダプテーションを伴う試験には、妥当な科学的根拠があることが重要  
491 である。例えば、将来的には特定の部分集団の登録及び解析に焦点を当てる可能性  
492 のある中間解析を含む、全体集団を対象とした試験は、過去の試験の結果及び／又  
493 はベネフィット・リスクのプロファイルが対象部分集団において意味のある程度に  
494 より良好である可能性を示す生物学的根拠に基づいて実施されるべきである。この  
495 ような試験では、中間解析後も全体集団への登録が継続されるシナリオでの信頼性  
496 の高い意思決定を容易にするデザインであることを保証することも重要である。こ  
497 れには、試験が補集団におけるベネフィット・リスクのプロファイルに関する十分  
498 な情報を提供することを保証することも含まれる。また、補集団での推定された治  
499 療効果のための基準を含む、全体集団のベネフィットに関する結論を正当化する基  
500 準を明記することも含まれる。部分集団を定義するために使用されるベースライン  
501 特性が本質的に二値ではない場合には、計画段階で、部分集団の定義のために使用  
502 する閾値の正当性を説明すべきである。

#### 503 4.4 治療の選択

504 複数の治療法の評価を目的として、試験が実施されることもある。複数の治療法  
505 は、異なる薬剤又は単一の薬剤の異なる用量かもしれない。例えば、探索的な開発  
506 の段階が終了した時点で、ある薬剤の 2 つの有効であると考えられる用量のベネフ  
507 ィット・リスクのプロファイルについて不確実性が残る場合があるだろう。その場  
508 合、検証的試験では、これら 2 つの用量の有効性を検証し、試験終了時に最適な用  
509 量を選択することを目的として、それらを対照と比較するだろう。このような設定  
510 では、蓄積され盲検が解除されたデータの間中解析に基づいて用量を選択できる試  
511 験を計画することも考えられる。参加者は、最初は 2 つの用量又は対照のいずれか  
512 にランダム化される。中間解析において、第 2 段階で継続されるランダム化のため  
513 の 1 つ又は両方の用量が選択される。そして、試験終了時の解析では、2 段階の試験  
514 の両段階を通じたデータに基づき、選択された用量の有効性を検証し、ベネフィッ  
515 ト・リスクを評価することが目的とされるだろう。

516 アダプティブな治療の選択を伴う試験の適切な計画では、評価される治療、中間解  
517 析で決定される事項、及びランダム化のスキームや全体のサンプルサイズへのあら  
518 ゆる影響を含む、選択手順の想定されるルールを明記すべきである。また、中間解  
519 析に基づいてさらなる評価が中止された治療を受けていた参加者を管理するための  
520 計画も策定すべきである。中間での効果の推定値に基づいて 1 つ (又は複数) の治  
521 療を選択する可能性のあるデザインでは、第一種の過誤の確率を制御するために特  
522 定の統計的方法論が必要である。一般的には、想定されるアダプテーションルール  
523 から逸脱できる柔軟性のある手法を使用することが推奨される。このような柔軟性  
524 により、中間解析の時点で入手可能な全ての情報の考慮が可能となり、より情報に  
525 基づいた適切な治療選択の決定を助ける。また、試験依頼者は、中間解析を適切な  
526 時期に実施するよう計画する等、中間の推定値が信頼性の高い治療選択を容易にす  
527 るよう保証すべきである。このようなデザインでは、中間の結果がより良好な治療  
528 を選択する傾向があるため、試験終了時の従来の治療効果の推定値には偏りが生じ  
529 る可能性がある。推定値の信頼性を評価し、偏りを低減または除去する、調整され  
530 た推定値を検討すべきである。

## 531 4.5 参加者の割付のアダプテーション

532 ランダム化試験では、参加者は通常、固定されたランダム化の確率に従い治療群に  
533 割り付けられる。別の方法として、参加者の治療への割付が試験のより早期の参加  
534 者のデータに依存するような、割付のスキームにアダプテーションを取り入れる、  
535 異なる手法も考えられる。これには、蓄積されるベースラインの共変量のデータに  
536 応じて割り付ける共変量アダプティブ手法や、蓄積される結果のデータに応じて割  
537 り付けるレスポンスアダプティブ手法がある。本節では、参加者が、それ以前の盲  
538 検が解除された結果のデータによる確率に従い治療にランダムに割り付けられる、  
539 レスポンスアダプティブランダム化 (response-adaptive randomization : RAR) の手法  
540 に焦点を当てる。この手法の主な考え方は、新規の参加者を、その時点までに他の  
541 治療群と比較して良好な結果が得られた治療群に、より高い確率で割り付けること  
542 である。

543 RAR は、劣った治療に曝露される参加者の数を減らす、二値反応の評価項目の試験  
544 で治療が失敗する参加者の数を減らすといった、試験の参加者に対する利点が評価  
545 されることがある。しかしながら RAR の手順では、妥当な統計的推論を保証する上  
546 での課題も生じる。おそらく最も懸念されるのは、RAR デザインでは、全体的な時  
547 間的傾向が存在する場合に、偏りや第一種の過誤の確率の増大の影響を受けやすい  
548 ことである。例えば、早期に登録された参加者が後期に登録された参加者と比較し  
549 て、より対照群に割り付けられる可能性が高く、かつ予後が不良である (例えば、  
550 時間経過に伴う基礎治療や参加者の特徴の変化のため) 場合には、RAR デザインは  
551 偽陽性の治療効果が示される可能性が高くなるだろう。さらに、ランダム化のスキ  
552 ームに有効性に基づくアルゴリズムによる変更を使用すると、有効性は低いものの  
553 ベネフィット・リスクのプロファイルがより良い治療に関する意思決定を裏付ける  
554 ために、十分なサンプルサイズが確保できなくなる可能性がある。

555 RAR の使用を提案する場合は、これらの潜在的な問題に対処する必要がある。具体  
556 的な RAR の手順は事前に指定し、正当化する必要がある。第一種の過誤の確率を制  
557 御し、信頼性の高い推定値を与える解析手法を慎重に規定すべきである。提案で  
558 は、時間的傾向に伴う交絡の可能性についても対応すべきである。このような交絡  
559 の程度は、予想される試験期間、時間の経過に伴う基礎治療や予後因子の変化の可  
560 能性 (例えば、急速に進化する感染症の設定では、このような変化が生じる可能性  
561 が高い) 等の要因に依存する可能性がある。第一種の過誤の確率を制御する 1 つの  
562 手法は、1回又は少ない回数の中間解析でのみランダム化比率のアダプテーションを  
563 許容し、試験の段階間の情報の統合に事前に指定した重みに基づくアダプティブな  
564 仮説検定を利用することである。時間的傾向についても特定の方法 (例えば、再ラ  
565 ンダム化検定) を用いて対応することも可能だが、このような検定を用いた RAR デ  
566 ザインは、固定ランダム化のスキームを用いたデザインよりも検出力が低くなる可  
567 能性がある。

568 試験の完全性に対するリスクを低減するため、治験依頼者が関与することなく時間  
569 と共にランダム化のスキームの変更を実施する手法を計画すべきである。RAR の手  
570 順及びアダプティブに選択されたランダム化比率に関する知識は、中間の治療効果  
571 の推定値に関する情報を明らかにする可能性があるため、アダプテーションから推

572 測され得ることを最小限とするための措置を講じるべきである (3.5 節参照)。最後  
573 に、継続的に質の高い中間データを適時に利用できることを保証することや、アル  
574 ゴリズムをランダム化のシステムに統合すること等、追加の課題がある可能性がある  
575 。

576 2群の試験で、反応があれば次の参加者を同じ治療に割り付け、反応がなければ次の  
577 参加者を別の治療に割り付けるような、ランダム化ではなく決定論的な参加者割付  
578 のアダプテーションもある。このような決定論的な手順は、偏りのリスクが高く、  
579 次の治療割付を予測できる可能性があるため、推奨されない (ICH E9)。

## 580 **5. 特別な課題と留意事項**

581 この章では、データモニタリング、シミュレーション、ベイズ流の手法の使用、イ  
582 ベント発現までの時間を評価項目とすること、探索的試験、及びオペレーションの  
583 実行等、アダプティブデザインに関するいくつかの特別な課題について詳しく述べ  
584 る。

### 585 **5.1 データモニタリングに関するさらなる留意事項**

586 この節では、蓄積され盲検が解除されたデータに基づく中間解析を含む、アダプテ  
587 ィブデザインを用いた検証的試験におけるデータモニタリングに関する、さらなる  
588 留意事項について議論する。アダプティブデザインを用いた試験の IDMC は、グル  
589 ープとして、その通常の責任 (すなわち、試験の完全性を維持しながら個々の参加  
590 者の安全性を確保すること) に加え、アダプテーションに関する勧告を行うために  
591 必要な全ての専門知識を持つべきである。IDMC には、中間モニタリング並びに提  
592 案されたアダプティブデザイン及び解析に関連する統計的方法論に関する知識と経  
593 験を有する、少なくとも1名の統計家を含めるべきである。IDMC は、通常、盲検が  
594 解除された有効性及び安全性のデータにアクセスできるべきである。運営上の側面  
595 は、作成する報告書の内容と頻度、会議のスケジュールと運営、機密保持の手順、  
596 モニタリング計画の統計的側面、及び勧告の手順等の詳細を記載するための、指定  
597 された手順書に記載すべきである。治験依頼者は、試験の目的とデザイン、IDMC  
598 への期待 (通常の責任を超えるものを含む)、アダプテーションの種類と予想される  
599 結果、及び想定されるアダプテーションルールについて、IDMC と事前に調整する  
600 ことが重要である。

601 蓄積され盲検が解除されたデータの解析を実施し IDMC のための中間報告書を作成  
602 する、統計に関する独立したグループを設置すべきである。このグループには、モ  
603 ニタリング委員会のメンバーは含めるべきではなく、また、試験の他の活動を支援  
604 すべきではない。盲検が解除されたデータにアクセスすることが可能なこの統計グ  
605 ループが、治験依頼者の外部の立場であり独立している場合に、試験の完全性が最  
606 もよく確保される。このグループを構成する統計家及びプログラマーは、アダプテ  
607 ィブデザインの実施に必要な解析を行い IDMC を支援するための、適切な専門知識  
608 を有しているべきである。彼らは、その職務を遂行するために必要な全ての試験デ  
609 ータにアクセスできるべきである。独立した統計グループ及び IDMC のみが、盲検  
610 解除された中間データ及び結果にアクセス可能であることが強く推奨される。機密

611 保持のための適切な手順（例えば、標準業務手順書及び機密保持契約）も整備すべ  
612 きである。

613 IDMC は盲検が解除された中間結果を検討し、試験チームとは別の指定された治験  
614 依頼者の担当者に、アダプテーションに関する勧告を行うべきである。IDMC が試  
615 験の早期中止を勧告した場合には、試験を中止するかどうかという治験依頼者の意  
616 思決定のために必要な情報（例えば、主な有効性及び安全性の結果）を治験依頼者  
617 に十分に提供することができる。しかしながら一般的には、治験依頼者が盲検が解  
618 除された中間結果にアクセスすることなく、試験のアダプテーションに関する  
619 IDMC の勧告を実施できるように、アダプテーションを計画すべきである。例え  
620 ば、IDMC が逐次群デザインで試験の継続を勧告する場合や、サンプルサイズのア  
621 ダプテーションがあるデザインで特定のサンプルサイズを選択する場合がこれに該  
622 当する。そのためには、モニタリング手順及び想定されるアダプテーションルール  
623 に関する共通の理解を保証するため、計画段階で治験依頼者と IDMC との間で詳細  
624 な計画と議論を行う必要がある。

625 試験の完全性を損なうリスクは、治験依頼者による盲検が解除された中間結果への  
626 アクセスを完全に制限することで最も容易に最小化することができる。しかしなが  
627 ら、治験依頼者は特定の状況で、盲検が解除されたデータへの一定程度のアクセス  
628 を提案する可能性がある。これは、計画段階で明確にすべきである。治験依頼者に  
629 よるアクセスに関するどのような提案も、説得力のある根拠により裏付けられる必  
630 要がある。この場合、アクセスできる者の人数を最小限とする、アクセスできる者  
631 が試験の実施に関与する者から独立していることを保証する、機密保持のための手  
632 順を実施する等、試験の完全性を維持するための手段も計画する必要がある。誰が  
633 どのデータにアクセスしたかに関する全ての情報は、アダプテーションの前後の試  
634 験結果を評価する規制当局の担当者が、試験終了時に試験の完全性が損なわれてい  
635 ないことを確認できるように、詳細に記録すべきである。

## 636 5.2 シミュレーションによる検討の計画、実施及び報告

637 シミュレーションによる検討は、アダプティブデザインを用いた試験の計画におい  
638 て、しばしば重要な役割を果たす。シミュレーションとは、試験デザインの動作特  
639 性を理解するために、一連の特定の仮定（シナリオ）の設定の下で、多数の仮想的  
640 な臨床試験を繰り返し実行することである。シミュレーションは、様々な治療効果  
641 や局外パラメータの仮定、様々な脱落率や登録率、解析手法の解析特性が大規模な  
642 サンプルサイズに依存している場合の特定のサンプルサイズ等、様々なシナリオに  
643 おける提案されたアダプティブデザインの動作特性を調査するために使用すること  
644 ができる。例えば、有益な治療効果がないという仮定の下でデータをシミュレーシ  
645 ョンし、治療が有効であるという偽陽性の結論に至るシミュレーションによる臨床  
646 試験の割合を計算することで、偽陽性の結論となる確率を推定することができる。  
647 シミュレーションは、アダプティブデザインとアダプティブデザインを用いないデ  
648 ザインの比較、異なるアダプティブデザインの選択肢の比較、異なる医薬品開発プ  
649 ログラムの比較（すなわち、一連の試験の比較）を容易にする。また、シミュレー  
650 ションは、実施医療機関の選択や治験薬の供給等、試験のロジスティクスに関する  
651 治験依頼者の内部の意思決定にも役立つ。本節では、アダプティブデザインを用い

652 た試験の動作特性を理解するためにシミュレーションが不可欠である場合の、シミュ  
653 レーションの適切な計画、実施、報告に関する原則に焦点を当てる。

654 シミュレーションによる検討により対処しようとする主要な目的を明確に定義し、  
655 それに焦点を当てることが重要である。これらは、具体的かつ適切で、シミュレー  
656 ションによる検討の結果としてなされる決定に直接関連するものであるべきであ  
657 る。目的に対処するため、臨床試験デザインの検討範囲及び解析の選択肢を慎重に  
658 選択すべきである。これには、ベンチマークデザイン及び解析手法、すなわち、ア  
659 ダプティブデザインではないデザインや逐次群デザイン等、動作特性がよく理解さ  
660 れているデザインを含めるべきである。また、このデザインの範囲には、例えば、  
661 中間解析の回数及び時期、段階的なサンプルサイズ、アダプテーションの種類、中  
662 止及びアダプテーションのルール、検定及び推定のための統計的手法等も含めるこ  
663 とができる。デザインの選択肢からの選択は、動作特性を検討する反復的な手順と  
664 なる場合があり、選択したアダプティブデザインを包括的に評価できるよう十分に  
665 幅広いものであるべきである。シミュレーションによる検討に含まれる全てのデザ  
666 インの選択肢の利点と限界を評価することは、提案されたデザインの選択における  
667 トレードオフを理解するために重要である。

668 シミュレーションによる検討を計画して対処しようとする疑問と整合した、主要な  
669 動作特性を定義し評価することも重要である。これらの動作特性には一般的に、第  
670 一種の過誤の確率、想定されるサンプルサイズ、想定される試験期間、検出力、信  
671 頼区間の被覆率、及び治療効果の推定値の偏りと平均二乗誤差が含まれるべきであ  
672 る。試験のデザインや設定によっては、中間解析における無益性または有効性によ  
673 る中止の確率といったその他の動作特性も興味の対象となる場合がある。ベイズ流  
674 の手法を用いたアダプティブデザインにおける動作特性に関する留意事項について  
675 は、5.3 節で議論する。適切な用量を決定し、その後その有効性を検証する確率と  
676 いった、単一の試験を超えた動作特性に関心がある場合もある。シミュレーション  
677 された試験（反復）の結果の平均を要約することは重要だが、その変動、最小値及  
678 び最大値、結果の分布のその他の側面（例えば、早期中止又はサンプルサイズのア  
679 ダプテーションの可能性のある試験におけるサンプルサイズの分布）を評価するこ  
680 とも重要である。

681 シミュレーションによる検討に含まれるシナリオは、提案されたアダプティブデザ  
682 インの性能の頑健な評価を保証するため、仮定の妥当な範囲を網羅すべきである。  
683 これには、治療効果及び連続量の評価項目の標準偏差といった局外パラメータ、並  
684 びに治験依頼者がより制御しやすいであろう運営上の仮定（例えば、登録率や脱落  
685 率）が含まれる。仮定の妥当性は、臨床的及び統計的な考察に基づき、それを裏付  
686 ける知識の文書化により正当化すべきである。この情報は、過去の試験のデータ、  
687 文献、外挿による結果、及び専門家の意見等、様々な情報源から得られる。治験依  
688 頼者が利用可能な関連する情報源は全て利用し、不確実性の定量化と潜在的な偏り  
689 の特定に努めるべきである。仮定のグリッド（例えば、特定の範囲にわたる離散的  
690 な仮定の集合）を使用する場合は、そのグリッドで評価される範囲が全ての妥当な  
691 シナリオを網羅していることを、既存の臨床的な知識に基づいて正当化すべきであ  
692 る。また、関心のある動作特性の信頼性の高い推定値を提供するために、グリッド  
693 が十分に細かくなっている（すなわち、その範囲に十分な数の異なる仮定が含まれ

694 ている) ことを、(例えば、単調性を用いた議論に基づき) 正当化することも重要で  
695 ある。頑健なエビデンスに基づき臨床的観点から理解可能な情報源は、シミュレー  
696 ションによる検討の結果をより解釈しやすく、説得力の高いものにする。

697 シミュレーションされるシナリオは、局外パラメータの設定の妥当な範囲を包括的  
698 に網羅していることが不可欠である。例えば、シミュレーションを用いた第一種の  
699 過誤の確率の検討では、最も単純な試験デザインであっても、有益な治療効果がな  
700 いことに一致する全ての局外パラメータの設定の下でシミュレーションを実施する  
701 ことは不可能である。したがって、第一種の過誤の確率を理解するためにシミュレ  
702 ーションが不可欠なデザインには、さらなる不確実性がある。この追加の不確実性  
703 があるため、そのようなデザインを裏付ける追加の正当化が求められる。

704 シミュレーションによる検討の実施の詳細は説明され、正当化されるべきである。  
705 これには、データの生成手順の明確な規定も含まれる。多くの場合、過去の試験か  
706 ら得られた平均値と分散を用いた正規分布といった単純な統計モデルが適切であろ  
707 う。その他の場合、過去の試験結果(例えば、参加者の経時的な特徴)に基づく、  
708 より複雑なモデルの当てはめが検討される場合もある。また、これには、重要な動  
709 作特性の推定に十分な精度を得るために必要な、反復回数の決定も含まれる。特定  
710 の動作特性やシナリオでは、より高い精度が必要になる場合がある。例えば、第一  
711 種の過誤の確率の推定に十分な精度を確保するためには、シナリオごとに 100,000  
712 回以上の反復を行うことが重要だが、検出力等の他の動作特性については、より少  
713 ない反復回数で十分な場合もある。アルゴリズムは文書化し、乱数は記録されたシ  
714 ードを使用する等、再現が可能な方法で生成すべきである。

715 最後に、シミュレーションによる検討のデザイン、結果、及び結論を文書化するこ  
716 とは重要である。シミュレーションの包括的かつ構造化された報告書は、試験を実  
717 施する前の規制当局への届出に含めるべきである(6.1 節参照)。臨床的及び統計的  
718 な仮定とシミュレーションの結果との間に明確な関連性があるべきである。報告書  
719 は、この節で述べた留意事項と整合したものとし、以下の内容を含むべきである。

- 720 1. シミュレーションによる検討で対応する主要な疑問。
- 721 2. シミュレーションによる検討で評価された臨床試験のデザイン及び解析の選  
722 択肢。
- 723 3. シミュレーションによる検討で評価された動作特性の選択。
- 724 4. シミュレーションのシナリオのための既存の知識、及び裏付けとなるデータ  
725 や文献。
- 726 5. シミュレーションのシナリオで使用されるパラメータ設定の一式、及びその  
727 一式が異なるパラメータの値の妥当な範囲を十分に網羅していることの、既  
728 存の知識に基づく臨床的な正当化。
- 729 6. データ生成手順、シナリオごとの反復回数及びそれらの選択の正当化を  
730 含む、実施に関する詳細。

- 731 7. シミュレーションに使用したソフトウェアパッケージ、及びカスタムソフト  
732 ウェアを使用した場合にはシミュレーションコード。コードを提供する場合  
733 には、コードの実行方法に関する詳細な指示（例えば、呼び出し例や初期シ  
734 ード）を含む十分なコメントが記載されているべきである。
- 735 8. 全体的な結果、解釈、及び結論の概要。これには、提案されたアダプティブ  
736 デザインの詳細な議論と、様々なシナリオについて推定された動作特性を含  
737 めるべきである。可能な場合は、インタラクティブグラフで結果を要約する  
738 ことにより、結果がより理解しやすくなる。
- 739 9. 異なるアダプテーションと結論を持つ、単一のシミュレーションされた臨床  
740 試験の適切な例の説明。例えば、サンプルサイズのアダプテーションを用い  
741 るデザインでは、可能性のある中間での決定とその試験結果への影響に関す  
742 るよりよい理解の促進のために、この例には、中間解析で異なるサンプルサ  
743 イズの変更を行う試験や、主要解析の結果が肯定的又は否定的である試験が  
744 含まれるだろう
- 745 10. シミュレーション結果の解釈に限界を生じさせるあらゆる側面に関する説明  
746 （例えば、仮定や外挿の不確実性）。
- 747 11. シミュレーション結果が主要な疑問に対処しているか、及びどの程度対処で  
748 きているかに関する臨床的な議論。
- 749 シミュレーションの妥当性及び関連する結論は、試験終了時の規制当局による結果  
750 の審査の一部となるため、シミュレーションによる検討の注意深い文書化も、非常  
751 に重要である。

### 752 5.3 ベイズ流の手法を用いたアダプティブデザイン<sup>1</sup>

753 ICH E9 では、臨床試験におけるベイズ流の手法の利用は、それらの使用の理由が明  
754 らかであり、異なる仮定の下でも結果として得られる結論が十分に安定している場  
755 合には検討することができるとしている。ベイズ流の手法とは、事前確率分布と実  
756 施する試験のデータを組み合わせて、関心のある量（例えば、治療効果又は  
757 estimand）の事後確率分布を得る、幅広い統計的手法を指す。ベイズ流の手法は  
758 様々なアダプティブデザインに適用できる可能性がある。具体的な統計的手法にか  
759 かかわらず、3章で述べた原則に従うべきである。アダプティブデザインを用いた臨床  
760 試験へのベイズ流の手法の適用には異なる種類があり、それぞれに異なる留意事項  
761 がある。

---

<sup>1</sup>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。

762 ベイズ流の手法は、第一種の過誤の確率の制御を保證するように主要解析の決定基  
763 準が選択された試験において、アダプテーションの検討に利用できる。例えば、有  
764 効性の主要解析が事前に規定された有意水準での頻度論的仮説検定により実施され  
765 る試験に、治療が無効である事後確率や試験終了時に帰無仮説を棄却する予測確率  
766 といった尺度に基づく、事前に規定された拘束力のない無益性による中止基準を用  
767 いた中間解析を含めることができる。このようなデザインでは、動作特性の期待値  
768 はベイズ流の手法を用いないアダプティブデザインの場合と同様である。治験依頼  
769 者は、事前分布、決定基準、及びアダプティブデザインの要素（例えば、中間解析  
770 の回数及び時期、並びにアダプテーションルール）が、第一種の過誤の確率の制御  
771 を維持しながら、目標とする動作特性（例えば、検出力、想定されるサンプルサイ  
772 ズ、アダプテーションの決定の信頼性）を達成できることを正当化すべきである。

773 特殊な場合として、情報事前分布に基づいて外部情報を借用するためにベイズ流の  
774 手法を用い、主要解析の決定基準は関心のある *estimand* の事後分布（例えば、有効  
775 性の事後確率の閾値）に基づく臨床試験での、アダプティブデザインの要素の利用  
776 がある。推論への外部データの借用には、借用を利用しない代替手法（例えば、外  
777 部データを利用しない完全な検出力を持つ試験のデザイン及び実施）の実施可能性  
778 を説明し、外部データの妥当性及び質を裏付ける、徹底的な科学的正当化が必要で  
779 ある。事前分布の誤った指定は、偽陽性の結論の確率を制御できない状況につな  
780 がる可能性がある。事前分布が妥当かつ利用可能な情報を正確に反映していることを  
781 保証し、事前分布と実施する試験のデータの間の矛盾の可能性に対処することは、  
782 借用を用いない頻度論的推論では存在しない追加の不確実性を導入する。

783 このようなデザインでは、治験依頼者は試験実施計画書において、事前分布の生成  
784 に用いた外部情報の情報源、試験デザインに対する外部情報の適切性（例えば、対  
785 象集団及び併用治療が十分に類似しているか、評価項目が同一か）、全ての関連する  
786 可能性のある情報源のリスト、選択された情報源が用いられ他の関連する可能性の  
787 ある情報源が用いられなかった理由を、議論して文書化すべきである。臨床分野の  
788 専門家からの意見は、外部情報の適切性を評価する上で極めて重要である。外部情  
789 報の情報源を検討する際には、一般的にはランダム化試験のデータや最近のデータ  
790 がより好ましいとされる。計画段階では外部情報の妥当性の厳密な評価が可能とな  
791 り、評価段階では事前情報と実施する試験のデータとの潜在的な矛盾に対処する戦  
792 略を容易にする可能性があることから、一般的には患者レベルのデータが期待され  
793 る。

794 治験依頼者は、外部データから借用する情報量及び試験の成功を定義する基準を含  
795 め、提案する事前分布の詳細を事前に規定し、正当化すべきである。これには外部  
796 データからの借用の程度や、試験の成功を定義する基準も含まれる。事前分布と決  
797 定基準は、偽陽性の結論を得る確率の制御を含め、デザインが 3.3 節に示された原則  
798 を満たすことを保証すべきである。事前分布の正当化には、事前分布と試験のデー  
799 タとのバランスに関する考察、及び観察された試験のデータが事前分布と矛盾する  
800 リスクを低減する戦略を含めるべきである。ベネフィット・リスク評価を支えるた  
801 めに十分な量の、実施する試験のデータが存在すべきである。事前分布とデータの  
802 矛盾に関する様々なシナリオの下で、偽陽性の結論を含む誤った結論が得られる確  
803 率を評価するためのシミュレーションを実施すべきである。計画段階において、最

804 大の借用量と、外部データの妥当性に疑問が生じ借用を行わない場合を含め、観察  
805 された矛盾と借用の程度の関係について議論すべきである。また、事前分布に関する  
806 他の合理的な選択に対する試験の結論の頑健性を検討するための、感度分析も計画  
807 すべきである。実施した試験のデータを、借用を行わずに評価することも重要で  
808 ある。

#### 809 5.4 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

810 主要評価項目を特定のイベントが発現するまでの時間 (time-to-event) とする試験に  
811 は特に、追加の留意事項がある。このようなイベント発現までの時間を評価する試験  
812 では、試験の統計的な検出力は参加者数ではなくイベントの発現数に依存する。  
813 したがって、試験の計画段階でサンプルサイズを計算する際には、固定されたイベ  
814 ントの発現数を目標とするのが一般的である。さらに、参加者の追跡期間はしばし  
815 ば規定されず、つまり、試験には固定された観察期間がなく、全ての参加者は特定  
816 の数のイベントが発現するまで追跡される。したがって、イベント発現までの時間  
817 を評価する設定でのアダプティブデザインを用いた試験は、中間解析は目標とする  
818 サンプルサイズではなく、目標とするイベント数で計画されることが多い。さら  
819 に、イベント発現までの時間を評価する試験での中間の治療効果の推定値に基づく  
820 サンプルサイズのアダプテーションは、必然的に当初計画されたイベント数の変更  
821 を伴うだろう。例えば、当初の計画よりも多くのイベント数を目標とする場合、当  
822 初計画された試験参加者数のまま、単にイベントが発生するまで長時間待つ (すな  
823 わち、追跡期間をより長くする) ことで達成することができる。あるいは、試験参  
824 加者を増やす、又は両方の手法を適用することができるだろう。イベント数に対し  
825 て試験の参加者数を増やすことを検討する際には、治験依頼者は、ベネフィット・  
826 リスク評価 (例えば、より長期の治療効果の理解や、イベントのリスクが低い患者  
827 集団を含む患者集団の適切な部分集団の評価) に十分なデータが利用可能となるこ  
828 とを保証すべきである。

829 アダプティブデザインは、試験の各参加者が試験の 1 つの段階のみに参加する場合  
830 に最も単純となる。中間解析の前に収集されたデータが、それ以降に収集されたデ  
831 ータと完全に独立している場合、全ての情報を統合した統計解析は比較的単純な方  
832 法で進めることができる。しかしながら、イベント発現までの時間を評価する設定  
833 では、試験の一部の参加者は、登録され、一つの段階ではイベントが発現しないま  
834 まであったとしても、後の段階でイベントが発生する可能性がある。試験に登録さ  
835 れているが中間解析の時点では関心のあるイベントをまだ経験していない参加者か  
836 らの情報 (例えば、副次評価項目に関する情報) を、潜在的なアダプテーションの  
837 判断に用いることは、独立性の仮定に反し、(アダプティブな検定統計量を用いたと  
838 しても) 第一種の過誤の確率を増大させる可能性がある。したがって、第一種の過  
839 誤の確率を増大させない具体的な方法論と共に計画を定義することが重要である。  
840 一つの選択肢は、主要評価項目のみに依存したアダプテーションルールを、その規  
841 定からの逸脱の可能性がないように完全に事前規定することである。別の選択肢  
842 は、中間解析の前と後に登録された参加者の集合に基づいて段階を定義するととも  
843 に、各段階に、事前に固定された追跡期間又は固定されたイベント数を設定する、  
844 特別な手法を用いることである。あるいは、イベント数へのアダプテーションを取  
845 り入れる代わりに、治験依頼者は、多くのイベント数を目標とし、中間解析時に試

846 験を早期に中止する選択肢を含むデザインを検討することもできる。同様の概念の  
847 問題と対応する留意事項は、経時的な評価項目を用いたアダプティブデザインにも  
848 適用され、中間解析の時点で全ての追跡のための来院を完了していない参加者の、  
849 代替変数や中間変数の情報を使用する場合、適切な解析方法を用いない限り第一種  
850 の過誤の確率を増大させる可能性がある。

## 851 5.5 探索的試験のアダプティブデザイン

852 本ガイドラインは、検証的臨床試験におけるアダプティブデザインの使用に焦点を  
853 当てている。試験が有効性の検証とベネフィット・リスク評価の裏付けを目的とする  
854 場合には、3章に示した原則に従うことが極めて重要である。アダプティブデザイ  
855 ンは、治療法の使用に関する幅広い側面（例えば、用量、投与方法、対象集団、評価  
856 項目の選択）に関する情報を得ることを目的とした、開発の初期の段階の探索的試  
857 験でも使用される可能性がある。開発プログラムのこの段階での試験は、その後の  
858 開発相に関する重要な意思決定の裏付けとする情報を得るため、より多くのアダプ  
859 テーションが含まれる可能性がある。本ガイドラインに記載した原則は、このよう  
860 な状況においても、結果の信頼性と解釈可能性、及びそのような試験に基づく後の  
861 意思決定を保証するために適用できる。

862 しかしながら、通常は独立した結果の検証が一つ又は複数の別個の試験によって行  
863 われることから、探索的試験には追加の留意事項が適用される場合がある。例え  
864 ば、試験のアダプテーションに関する具体的なアダプテーションルールではなく、  
865 一般的な原則を試験実施計画書に記載するだけで十分である場合がある。これは、  
866 例えば、モデルに基づく用量の推奨が他の新たな情報（例えば、用量制限毒性とは  
867 みなされない毒性に関する情報）と共に検討される用量漸増試験に当てはまるだろ  
868 う。さらに、アダプティブデザインを用いた探索的試験が、その目的とする意思決  
869 定を確実に裏付けられることは非常に重要である。例えば、検証的試験で検討すべ  
870 き適切な目標用量に関する意思決定の説得力ある根拠を提供することは、最適では  
871 ない結論がその後の開発プログラムに深刻な影響を及ぼす可能性があるため、極め  
872 て重要である。アダプティブデザインを用いた探索的試験の完全性を維持すること  
873 は重要だが、中間での意思決定における治験依頼者の役割については追加の留意事  
874 項が生じる可能性がある。例えば、その後の検証的試験における適切な用量の情報  
875 を与えるアダプティブな用量設定試験のモニタリングは、治験依頼者の様々な分野  
876 からの多くの情報を必要とする多面的なアダプテーションの決定を伴う場合があ  
877 る。治験依頼者は、試験が答えようとする疑問と、その試験の開発プログラム内で  
878 の位置付けを考慮するとともに、モニタリング手順への治験依頼者の関与と、試験  
879 の完全性を維持するための盲検が解除された結果へのアクセスの制限との間のトレ  
880 ードオフを考慮すべきである。いかなるモニタリング計画も、試験の参加者の安全  
881 性の確保を保証しなければならない。

## 882 5.6 運営上の留意事項

883 アダプティブデザインの使用は、臨床試験のオペレーションの実行に課題をもたら  
884 す可能性があり、これらは試験の計画段階で対処すべきである。例えば、試験の完  
885 全性を維持するために、中間解析から推測できる情報を最小限に抑えるための手段

886 を講じるべきである (3.5 節参照)。別の例として、同意のための説明文書には、試  
887 験のアダプティブな変更の可能性を記載すべきである。参加者は、そのような変更  
888 の理由 (例えば、中間解析で複数の用量の中からベネフィット・リスクのプロファ  
889 イルが最も優れた用量を選択するという目的)、これらの変更が検討される治療に関  
890 する知識の向上を反映していること、及び参加者の権利と安全性は引き続き保護さ  
891 れることを理解すべきである。また別の例として、アダプティブデザインを用いた  
892 試験に必要な基盤、例えばデータマネジメントのシステム等は、アダプティブデザ  
893 インを用いない試験のものとは異なる可能性がある。アダプティブデザインを用い  
894 た臨床試験では、通常、ランダム化と参加者の治療群への割付を管理するために、  
895 音声又はウェブによる対話型のランダム化のシステムが使用される。このようなシ  
896 ステムは、臨床試験の運営手順と医薬品供給網の仕組みに完全に統合されるべきで  
897 ある。事前に規定されたアルゴリズムは、予見可能なシナリオ (例えば、治療群や  
898 ランダム化比率の変更) を治験依頼者の関与を最小限に抑えて処理できることを保  
899 証するため、システムに組み込まれるべきである。また、サンプルサイズ、治療  
900 群、又は参加者の割付のアダプテーションは、医薬品の供給の課題につながる可能  
901 性がある。そのような課題の一つに医薬品製造のリードタイムがあり、迅速なアダ  
902 プテーションが医薬品供給網に負担をかけ、十分な医薬品の供給が直ちに可能とな  
903 らない場合には、参加者の治療の遅れにつながる可能性がある。アダプティブデザ  
904 インを用いた臨床試験が複数の国又は地域にかけて実施される場合には、医薬品を  
905 これらの場所に適時に配布する必要があるため、これらの課題がさらに増加する可  
906 能性がある。シミュレーションは、試験の計画及び実施段階で、供給に関連した意  
907 思決定に役立つ可能性がある。最後に、アダプティブデザインを用いた試験のアダ  
908 プテーションの決定に用いられる質の高い中間データを確保するため、関連する中  
909 間データが適時に適切に検証及びクリーニングされることを保証する手順を計画段  
910 階で確立すべきである。これには、データの検証及びクリーニングの作業の完了を  
911 保証するために、正式な中間データベースロックを必要とすることが含まれる可能  
912 性がある。

## 913 6. 文書化

### 914 6.1 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

915 文書化は、検証的試験の適切な計画の極めて重要な一部であり、提案されたアダプ  
916 ティブデザインの厳密な評価を可能にする。試験実施計画書やその他の文書に通常  
917 含まれる情報に加え、適切な場合には、文書化には以下の事項を含める必要があ  
918 る。

- 919 1. 提案されたアダプティブデザインの根拠：この根拠には臨床的及び統計的な  
920 考察の両方を含め、検証的試験でアダプティブデザインを用いる提案の正当  
921 化と、臨床開発プログラム内での提案された試験デザインの妥当性を示すべ  
922 きである。代替となるデザイン (アダプティブデザインを用いないデザ  
923 インを含む) と比較した利点と限界についての議論は、規制当局が提案されたア  
924 ダプティブな要素に起因する追加の不確実性が許容可能かを評価するのに役  
925 立つ。
- 926 2. 提案されているアダプテーションの説明：変更される可能性のある試験の側

927 面、中間解析の回数と時期、及びアダプテーションを規定する想定されるル  
 928 ール（例えば、サンプルサイズのアダプテーションを用いるアダプティブデ  
 929 ザインにおける、中間の治療効果の推定値の関数である目標サンプルサイズ  
 930 の決定式や、最小及び最大の想定サンプルサイズを含む）を含めるべきであ  
 931 る。デザインが中間解析での *estimand* の選択（例えば、治療の選択又は対象  
 932 集団の選択）を含む場合、候補となる全ての *estimand* の正確な定義を含める  
 933 べきである。

934 3. 統計解析手法の説明：中間解析の結果を生成する方法及びアダプテーション  
 935 の決定の指針となる方法、主要解析と副次的解析の統計的手法（例えば、仮  
 936 説検定や治療効果の推定、及び対応する不確実性の測定）、重要な感度分析と  
 937 補足的解析を含めるべきである。

938 4. アダプティブデザインの実施方法に関する説明：中間解析を実施する担当  
 939 者、中間解析の結果のレビューとアダプテーションに関する勧告及び／又は  
 940 決定を行う責任者、並びにあらゆる関連する委員会の構成員、役割、責任及  
 941 び運営上の側面を含めるべきである。

942 5. 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  
 943 びその他の運営実行の詳細：情報の伝達とアクセスに関する手順、つまり、  
 944 盲検が解除された中間結果に誰がアクセスできるか、盲検が解除された中間  
 945 結果へのアクセスをどのように制御するか、アダプテーションの決定後にど  
 946 のような種類の情報を誰から誰へ伝達するか、及び情報へのアクセス及び伝  
 947 達に関する記録をどこに保存するかを含めるべきである。

948 6. デザインの重要な動作特性の説明。動作特性の理解にシミュレーションが不  
 949 可欠である場合には、シミュレーションによる検討の目的、デザイン、実  
 950 施、及び結果を記述した報告書を含めるべきである（5.2 節参照）。

951 この情報は文書化し、適用される国及び地域の規制要件並びに慣行に従い、試験開  
 952 始前の規制当局への届出に含めるべきである。試験実施計画書には、試験の目的及  
 953 び対応する *estimand* を含む核となる要素、並びに全てのアダプティブデザインの要  
 954 素とその根拠を含む、試験デザイン、実施及び統計解析の主要な特徴を含めるべき  
 955 である。IDMC の運営やデータアクセスの手順の詳細等の一部の情報は、代わりに  
 956 IDMC の手順書といった別の文書に記載してもよい。場合によっては、試験の完全  
 957 性を維持するため、想定されるアダプテーションルールの詳細は試験実施計画書で  
 958 はなく、アクセス制限のある特定の文書への記載に留めるべきである（3.5 節参  
 959 照）。

## 960 6.2 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

961 アダプティブデザインを用いた検証的臨床試験に基づく治療の承認申請には、試験  
 962 結果の包括的な審査を可能とする十分な文書を含めるべきである。通常構成要素  
 963 に加えて、承認申請には以下を含める必要がある。

964 1. 6.1 節に記載された全ての事前の計画

- 965 2. 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。これには、  
966 中間解析の実際の回数と時期、中間解析の前後で試験実施の側面（例えば、  
967 ベースライン特性、登録率、服薬遵守、継続率）が著しく変化したかどうか  
968 の評価、アダプテーションの決定に使用された中間解析の結果、試験の異なる  
969 段階の結果の間の顕著な異質性、決定されたアダプテーション、想定され  
970 たアダプテーションルールに従ったか否か、治験依頼者による盲検解除の日  
971 付が含まれる。想定された計画（例えば、中間解析の回数や時期、想定され  
972 たアダプテーションルールの遵守）からの逸脱があった場合には、逸脱の理  
973 由、試験の完全性への影響を最小限に抑えるために講じた措置、及びその他  
974 の試験結果の解釈への潜在的な影響に関する議論を含めるべきである。
- 975 3. 監査結果や手順からの既知の逸脱に関する報告、及びそれらの潜在的な影響  
976 に関する議論といった、計画されたデータアクセスの手順の遵守状況と試験  
977 の完全性の維持に関するあらゆる情報。
- 978 4. アダプテーションの決定に関連する議論の記録を含む、IDMC の審議の記録  
979 （例えば、全ての非公開及び公開の IDMC 会議議事録）。
- 980 5. アダプティブデザインを適切に考慮した結果の報告（例えば、適切に調整さ  
981 れた推定値、信頼区間、及び p 値）。