

AMED「臨床研究・治験推進研究事業/生物統計家育成支援事業」主催シンポジウム
プラットフォーム臨床試験の統計学的課題と今後の展望
～国内外における取り組みと事例に基づく議論～

プラットフォーム試験 これまでの経験から[†]

医薬品医療機器総合機構

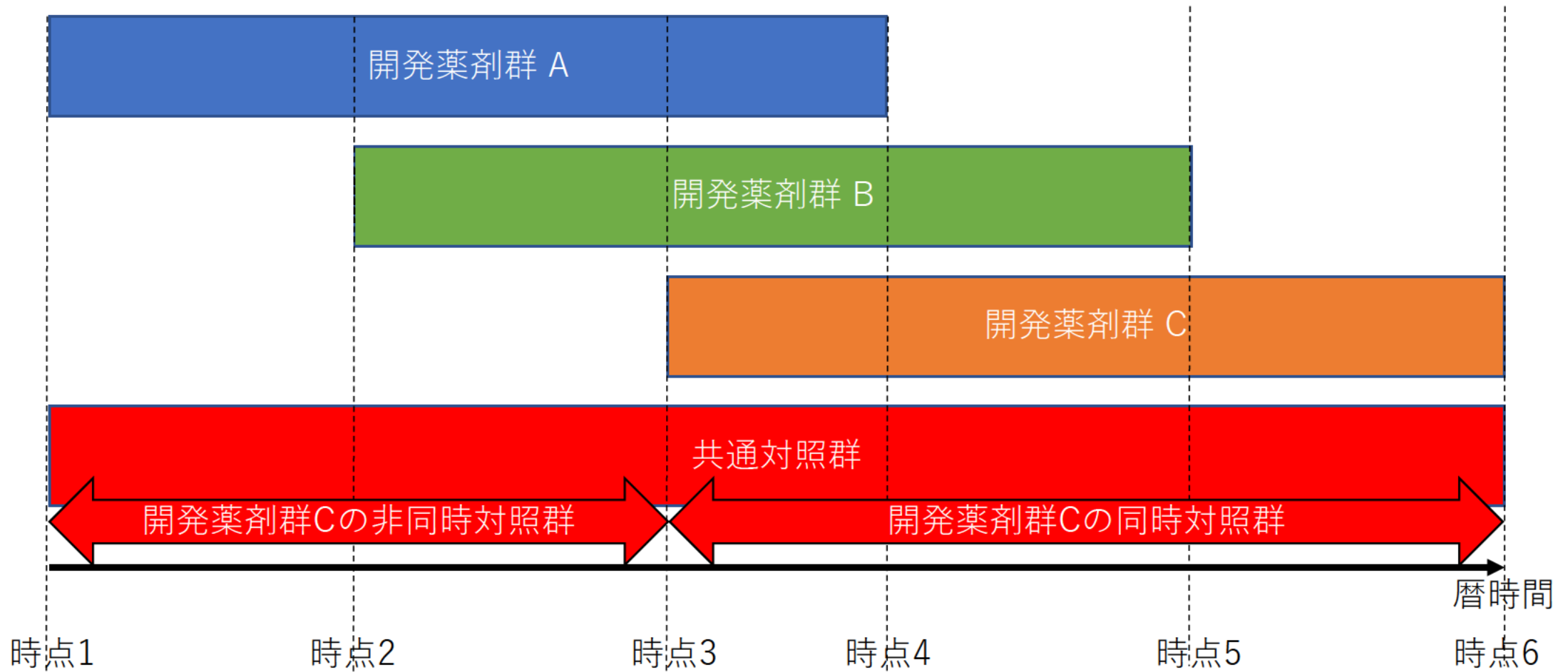
浅野 淳一

[†]本発表は発表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

発表構成

- プラットフォーム試験の統計的課題に対する留意点
- COVID-19の治療薬の日本の承認審査にプラットフォーム試験結果が用いられた事例の紹介

プラットフォーム試験の仮想事例

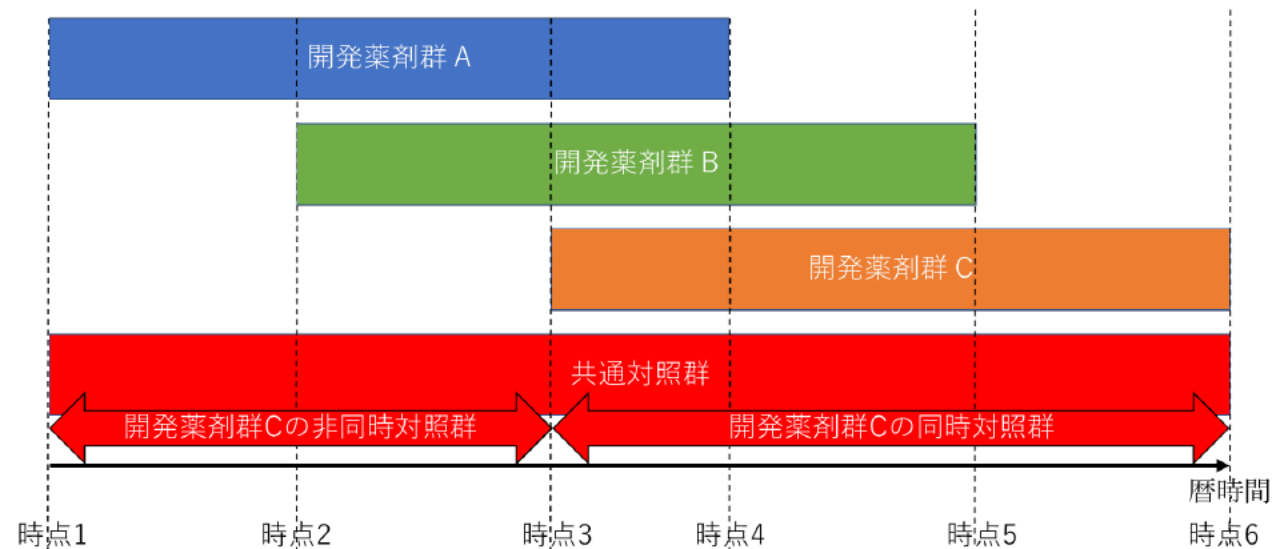


プラットフォーム試験の統計的課題

- 第1種の過誤確率の制御
- 非同時ランダム化対照群の利用
- 共通対照群の結果の公表
- レスポンスアダプティブランダム化

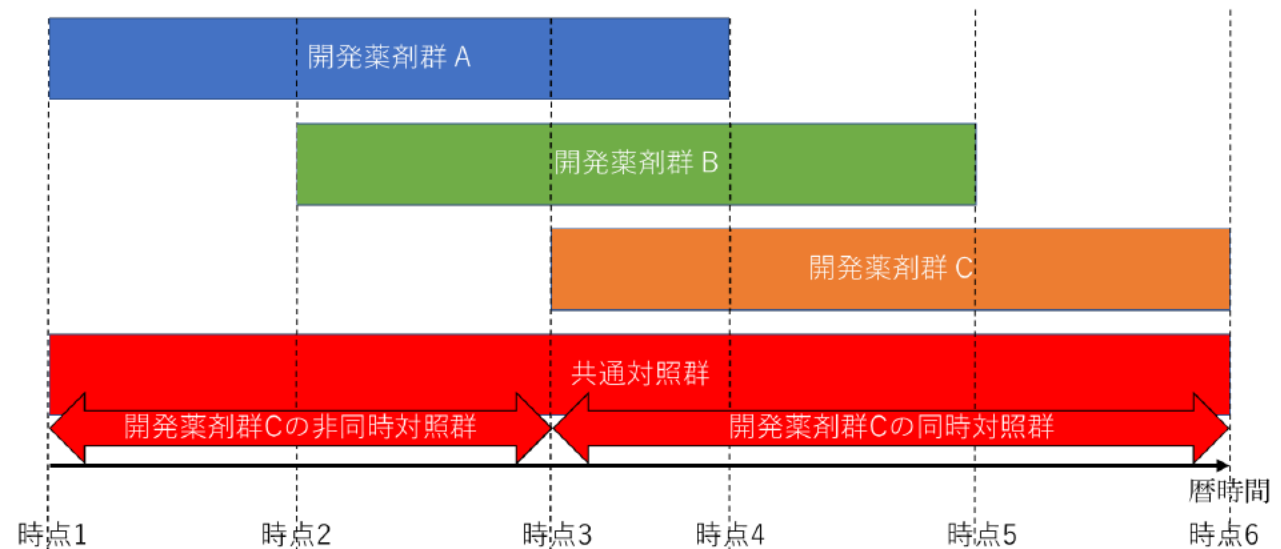
第1種の過誤確率の制御

- 開発薬剤間の第1種の過誤確率を制御すべき状況の例
 - 開発薬剤同士が非常に良く似た化合物である場合
 - ある開発薬剤群が別の開発薬剤同士の配合剤である場合
- 仮説検定の多重性の調整方法については各開発薬剤の性質や有効性評価の目的等を踏まえ、個別に判断



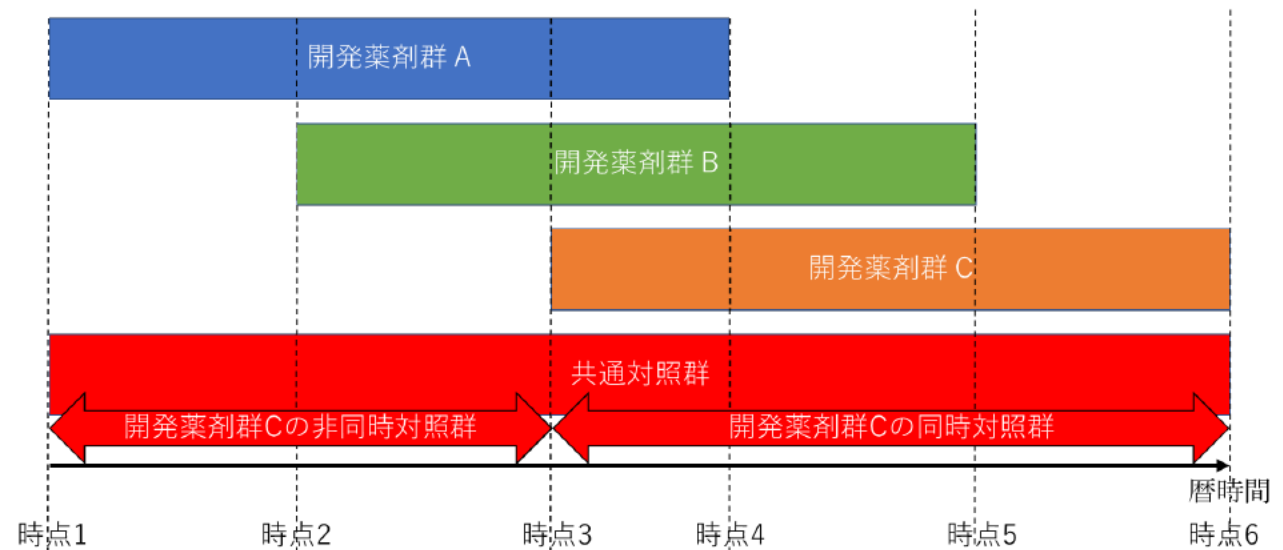
非同時ランダム化対照群の利用

- 外部対照群との比較と同様の統計的課題が生じる
- 群間の患者背景の不均衡、及び時間経過に基づく結果への影響を考慮した解析が必要
- ただし、考慮した解析を用いても評価には限界がある



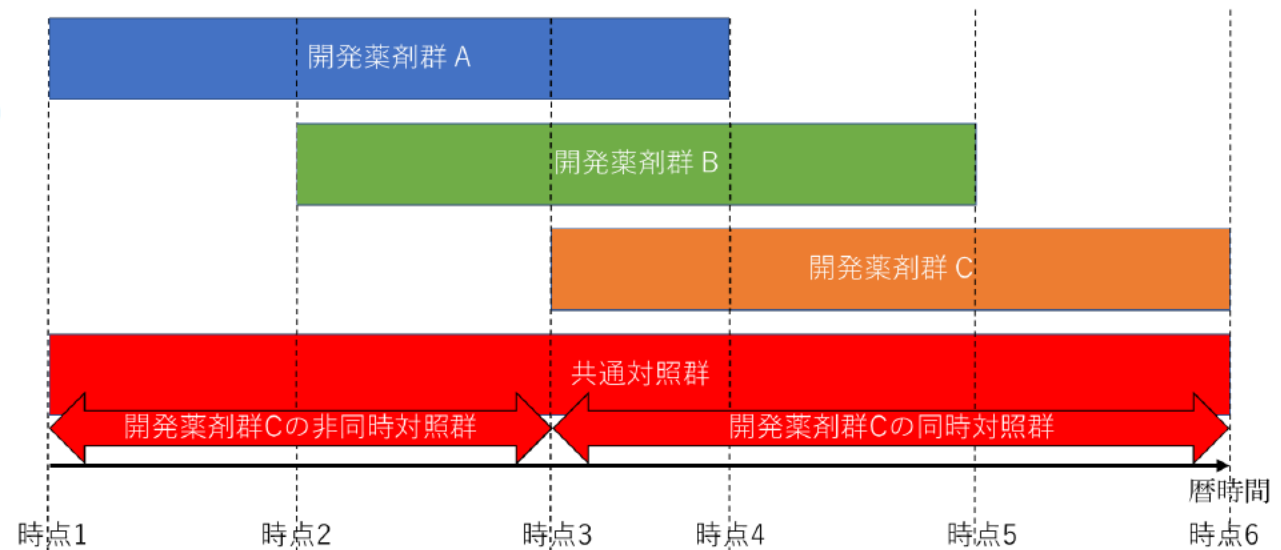
共通対照群の結果の公表

- 共通対照群の結果が公に知られることになり、他の開発薬剤群と共通対照群の比較における結果に影響を及ぼすことを懸念
- 公表された共通対照群の結果が悪い場合に、当該結果を恣意的に選択し、有効性を過大評価する可能性を懸念



レスポンスアダプティブランダム化

- 不均衡割付による群間比較結果の推定精度の低下、及び対照群の安全性情報の減少を懸念
- 試験中に時間経過に伴う結果への影響が生じた場合には第1種の過誤確率の増大が生じる可能性を懸念



COVID-19の治療薬の日本の承認審査に プラットフォーム試験結果が用いられた事例

- Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)試験
 - レムデシビル (ACTT-1)
 - バリシチニブ (ACTT-2)

レムデシビル審査報告書 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000631266.pdf> (最終アクセス日:2022年10月21日)

バリシチニブ審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210419001/530471000_22900AMX00582_A100_2.pdf (最終アクセス日:2022年10月21日)

- Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)試験
 - トシリズマブ

トシリズマブ審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220114001/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf (最終アクセス日:2022年10月21日)

RECOVERY試験の概要

- 非盲検ランダム化比較試験
- 標準治療群又は開発薬剤上乗せ群にランダム化
- 主要評価項目は無作為化28日目までの全死亡
- 無作為化された全例が有効性の主たる解析対象集団
- 有効性の主解析方法はログランク検定
- トシリズマブ検討コホートにおける目標被験者数は4000例（トシリズマブ群：標準治療群＝1:1）

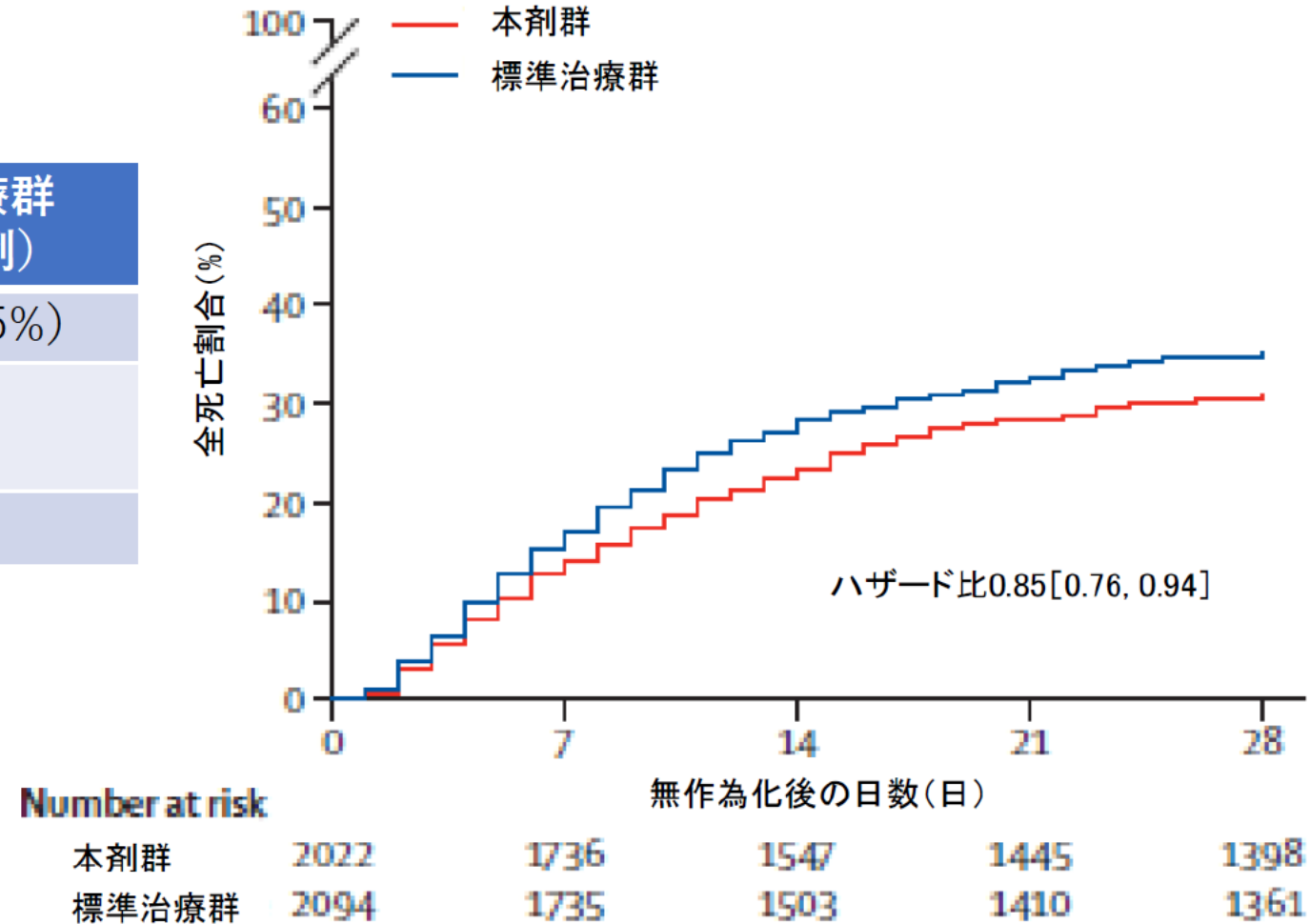
トシリズマブ審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220114001/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf（最終アクセス日:2022年10月21日）

RECOVERY試験の主要評価項目の結果

	本剤群 (2022例)	標準治療群 (2094例)
全死亡数 (%)	621例 (31%)	729例 (35%)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.85 [0.76, 0.94]	
p値 ^{b)}	0.0028	

a) Petoの方法

b) ログランク検定



トシリズマブ審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220114001/450045000_2190_0AMX01337_A100_1.pdf (最終アクセス日:2022年10月21日)

PMDAの評価(審査報告書より抜粋)

RECOVERY試験は通常の臨床試験と比較として収集する有効性、安全性等に係る情報が限定されており、試験で得られた各被験者に関する情報の量及び精度については限界があったと考えるものの、SARS-CoV-2による感染症パンデミック下において大規模の無作為化比較試験を実施する上での方策として、一定の理解は可能である。また、RECOVERY試験は非盲検下で実施されているが、客観的な事象である全死亡に基づき有効性が評価されていることに加え、有効性解析対象集団が約4,000例（各群2,000例程度）と規模の大きい臨床試験であることも踏まえ、当該試験成績から全死亡の結果について一定の評価を行うことは可能と判断した。

トシリズマブ審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220114001/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf（最終アクセス日:2022年10月21日）

まとめ

- プラットフォーム試験では、開発品目ごとに実施される独立した臨床試験とは異なる統計的課題が生じ、それは個々の品目ごとに議論することが必要
- 開発薬剤の申請者とプラットフォーム試験の運営管理者が異なる場合には、通常の申請とは異なる課題が審査時に生じる可能性がある
- 開発の早い段階から規制当局と意見交換を行うことを推奨する