

群逐次デザイン型の適応的デザインとシームレス第 II/III 相試験の性能評価

【背景】

臨床試験において、適応的デザインが現在もなお多くの注目を集めている。適応的デザインとは、試験進行中に試験デザインの変更を許容するデザインの総称である。適応的デザインは、その利点として試験効率の向上、開発期間の短縮、被験者へのよりよい治療の提供などがあり大変魅力的である。しかし、試験デザインを変更することによる被験者集団の変質などのバイアスが入る危険性が大きいいため、試験結果の解釈に対する懸念も大きく、実用に当たっては慎重な検討が必要である。シームレス第 II/III 相試験は検証的な適応的デザインの 1 種で、通常は用量選択（第 II 相）と検証（第 III 相）に分けて行う試験を、1 試験にまとめたデザインである。

【目的】

群逐次デザイン型の適応的デザインのごく基礎的な方法をまとめる。次に、最も単純と思われるシームレス第 II/III 相試験の性能を必要症例数と用量選択の適切さの観点から評価する。

【方法・結果】

Stallard-Todd のシームレス第 II/III 相デザインは、スコア統計量とフィッシャー情報量を用いて解析を行う。前半のステージ終了後の中間解析でスコア統計量が最大の群（と対照群）のみを次ステージに移行させ、最終解析ではステージ 1 のデータも再利用した上で検定を実施する。原著は中間解析時に有効中止/無効中止の判断も行うが、今回は省略した。ステージ 1 のデータを再利用することによる必要症例数の減少効果をみるため、上記のシームレスデザインとステージ 1 のデータを再利用しないデザインの必要症例数を比較した。性能計算にはシミュレーションを用いた。結果は当日お示しする。

【考察】

シームレスデザインでは確かに総必要症例数が減少するが、その内実はあまり好ましくないと感じた。それとは別に、本来は第 II 相でそれなりの規模で実施すべき用量選択をより少ないステージ 1 のみの不安定なデータで実施することの危険性も感じた。

Stallard N, Todd S. Sequential designs for phase III clinical trials incorporating treatment selection. *Statistics in Medicine* 2003;22(5):689-703.