

Adaptive enrichment and sample size re-estimation with examples

医薬品開発において開発成功率を高め試験の効率を上げる戦略として、中間解析結果に基づき試験デザインを変更するアダプティブデザインや、試験薬の効果を見出しやすい集団を選択するエンリッチメントデザインが近年注目を浴びている。本抄読会では、エンリッチメントデザイン及びアダプティブデザインの中で中間解析結果に基づき被験者数を変更する被験者数再設計を適用した臨床試験の実例として、小児の偏頭痛における急性期治療としてのリザトリプタンの有効性と安全性を評価した二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を紹介する。この試験では **placebo run-in period** を設けてプラセボ反応の小さい対象者を選択するというエンリッチメントを行うとともに、中間解析結果が **promising** な場合に被験者数を増加させる **Chen** らによる被験者数再設計を行い、リザトリプタン群のプラセボ群に対する有意な偏頭痛解消効果を示すことに成功した。また、当試験のデータを用いて **FDA** の **Wang** らが幾つかの感度分析を行った論文も併せて紹介し、エンリッチメントデザイン及び被験者数再設計を実際の臨床試験に適用していく際の留意点について検討する。

【文献】

- ・ Wang SJ, Hung HMJ. Adaptive enrichment with subpopulation selection at interim: Methodologies, applications and design considerations. *Contemp Clin Trials*. 2013;**36**:673–81.
- ・ Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design *Cephalalgia* 2012;**32**:750–65.
- ・ Chen YH, DeMets DL, Lan KK. Increasing the sample size when the unblinded interim result is promising. *Stat Med* 2004;**23**:1023–38.
- ・ Wang SJ, Brannath W, Bruckner M, Hung HMJ, Koch A. Unblinded adaptive statistical information design based on clinical endpoint or biomarker. *Stat Biopharm Res* 2013;**5**:293-310.
- ・ U.S. FDA: Draft Guidance for Industry: adaptive design clinical trials for drugs and biologics.2010.
- ・ U.S. FDA Draft Guidance for Industry: enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products.2012.