

### 検証的試験における Adaptive designs の方法論

検証的な臨床試験において、試験継続中に薬剤の有効性を判断する方法として中間解析が行われ、群逐次デザインが広く用いられている。その中で、試験開始後に試験デザインを変更し不測の事態に対処可能な Adaptive designs の利用も増えており、中間解析結果に応じて症例数を再設計する方法やデザイン変更後のデータと前のステージの結果を結合する方法などが既に確立されてきている。Adaptive designs により従来の群逐次法と比較しても薬剤開発に要する期間の短縮やコストの削減が実現できるとされている。

Adaptive designs の方法論の一つに Seamless phase II/III designs があり、phase II 試験と phase III 試験を一つの試験として実施し、第 1 ステージで用量の選択を行い、選択された用量群とプラセボ群を次のステージへ進ませ有効性を評価する。2つの phase 間の空白期間をなくし薬剤開発の期間・コストを削減するとともに、試験に参加する対象者を削減できることや、長期的な有効性・安全性データの収集が可能といったメリットが挙げられている。

一方で、Seamless phase II/III designs の実施に当たっては統計学的、実務的課題が指摘されている。統計学上の課題として、症例数の設計方法、中間解析で選択された治療の効果の推定方法、複数の用量を用いることによる多重性を考慮した検定・信頼区間の構成方法、試験途中での評価項目の変更への対処等があげられる。実施上の課題として、試験開始前に試験計画を広範に設定する必要がある点や、他の adaptive designs の場合と同様、中間解析時にスポンサーをどの程度関与させるかといった問題、薬剤の供給・マネジメント方法、登録スピードの調整等が指摘されている。近年、Seamless phase II/III designs の方法論の提案は多くなされており、国内においても適用事例がみられ始めているが、実施する上での課題は多くあると考えられる。

本抄読会では Bretz F et al.の”Adaptive designs for confirmatory clinical trials”を紹介し、adaptive designs、特に seamless phase II/III designs と関連した話題について、基礎的な方法論と実施上の課題を述べる。

#### 参考文献

Bretz F, König F, Brannath W, Glimm E, Posch M. Tutorial in biostatistics: Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Statistics in Medicine* 2009; **28**:1181–1217.