

## Adaptive Seamless Phase II/III Design における早期アウトカム に基づいた適応的治療群選択

新薬の発見から開発、有効性と安全性の検証には膨大な時間と費用がかかる。そのため、医薬品開発が、試験の *validity* や *integrity* を損なうことなく、迅速かつ効率的に進められることを目指した方法論について、多くの検討がなされてきた。こうした問題を背景に提案された試験デザインの1つが、Adaptive Seamless Phase II/III Design (ASD) である。

ASD は、用量反応関係の探索、至適用用量や第III相試験へ移行すべき治療の選択を行う第II相試験と、選択された治療群の有効性と安全性の検証を行う第III相試験を1つの継ぎ目のない臨床試験としてデザインするものである。独立した臨床試験を行う従来の開発方法と比較して、第III相試験を実施するまでの時間や開発に必要な患者数の削減、より長期間の追跡データの獲得といった利点が期待される[1]。

ASD に対する多くの統計的手法は、中間解析と最終解析で同じ評価項目を用いることを前提としている[2]。しかし実際には、治療群の選択を行う中間解析時点で、興味のある主要評価項目の情報が十分に得られない抗がん剤等の疾患領域もある[1]。これに対して、ASD において観察に長期の追跡を要さない早期アウトカムを用いた治療群選択を実施する方法が提案されている[3,4]。

本抄読会では、ASD の概要と仮説検定を中心とした統計学的方法論、早期アウトカムに基づき治療群選択を実施する ASD の方法論について紹介する。

### 【参考文献】

- [1] Bretz, F., Schmidli, S., König, F., et al. (2006). Confirmatory seamless phase II/III clinical trials with hypotheses selection at interim: General concepts. *Biometrical Journal*, 48, 623–634.
- [2] Stallard, N. (2011). An adaptive seamless phase II/III clinical trial design incorporating short-term endpoint information. *Trials*, 12, A2.
- [3] Friede, T., Parsons, N., Stallard, N., et al. (2011). Designing a seamless phase II/III clinical trial using early outcomes for treatment selection: An application in multiple sclerosis. *Statistics in Medicine*, 30, 1528–1540.
- [4] Friede, T., Parsons, N., Stallard, N., et al. (2020). Adaptive seamless clinical trials using early outcomes for treatment or subgroup selection: Methods, simulation model and their implementation in R. *Biometrical Journal*, 62, 1264–1283.