

## Multiple threshold approach for decision-making in clinical drug development

新薬開発（特に開発の後期フェーズ）にかかる期間や費用は増大傾向にある。一方で、第 II 相試験までの結果が再現されないなど、依然として第 III 相試験での成功確率は必ずしも高い水準にあるとは言えない。従って、新薬開発の成功確率を上げるためには、開発の各段階において、エビデンスに基づいて適切に意思決定が行われる必要があり、特に後期フェーズへの以降前の段階での意思決定が重要となる。

従来、試験結果の P 値や統計的有意性に基づいて意思決定が行われることが多い。しかしながら、ASA の統計的有意性と P 値に関する声明にあるように、検定結果のような定性的な情報のみに基づいて意思決定を行うことへの批判もあり、検定よりも推定に重きを置いた方法やベイズ流の方法などを用いた定量的な意思決定が望ましいと考えられるようになってきている。このような背景を受けて、近年では定量的な意思決定のためのフレームワークが提案されており、メガファーマを中心に実際の新薬開発の現場でも使われ始めている。

本抄読会では、Lalonde らによって提案され、Frewer らによって体系化された二つの閾値（lower reference value: LRV, target value: TV）に基づく意思決定フレームワークについて紹介し、さらに Pulkstenis らによって提案されたベイズ流に拡張したフレームワークについて紹介する。

### Reference

- Lalonde RL, Kowalski KG, Hutmacher MM, Ewy W, Nichols DJ, Milligan PA, Corrigan BW, Lockwood PA, Marshall SA, Benincosa LJ, Tensfeldt TG, Parivar K, Amantea M, Glue P, Koide H, Miller R. Model-based Drug Development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 82: 21–32.
- Frewer P, Mitchell P, Watkins C, Matcham J. Decision making in early clinical drug development. *Pharmaceutical Statistics* 2016; 15: 255–263.
- Pulkstenis E, Patra K, Zhang J. A Bayesian paradigm for decision-making in proof-of-concept trials. *J Biopharm Stat*. 2017; 27: 442-456.