

## 【テーマ6】

医薬品開発の成功確率を高める  
ための用量選択に関する工夫

# 医薬品開発の成功確度を高めるための の用量選択に関する工夫

- Ph2試験は探索的試験？検証的試験？
- 用量反応性は単調？Bell-shaped？
- 領域は新薬？希少疾患？類薬が豊富にある？

# 医薬品開発の成功確度を高めるための 用量選択に関する工夫

- Ph2試験で例数を積むと、お金もかかりスケジュールも遅延
- Ph2試験を早めに終わらそうとすると症例数が少なくなる
  - Ph2試験(PoC)の結果の解釈が難しい
    - 結果が出た後にPh2試験を検証試験の一部として活用しても良い？
    - Ph2で利用する用量を意識してPh1をデザインする
  - 安全性プロファイルや部分集団解析を行うだけの例数が無くなる
- 希少疾患
  - Dose-response試験で、試験途中に必要なに応じてCohort-extensionで用量を増加する案もあるのでは？
- が、希少疾患でない場合は(理想としては)用量反応試験でも安全性や部分集団に関する解析を行うことが出来るだけの症例数は組み入れておきたい

# 医薬品開発の成功確度を高めるための 用量選択に関する工夫

- Ph2 の主解析はモデル vs 対比較？すなわち探索とするか検証とするか？
- 用量選択の方法
  - 検証的試験であり、単調性が仮定できれば Step-down がメイン
  - 探索的試験であれば最大対比法(モデルによる解析)の経験も
  - 用量の数に依存する
    - 用量が少なければ、モデルを用いずにボンフェローニやダネット等の方法も活用できるかも
  - Ph2/3試験がLocal試験かGlobal試験かで「求められるEvidence」が異なる
- 用量選択する時点
  - 有効性の有意差を出す試験を計画する
    - Ph2が1本で検証試験的な重みをつけるとなると、対比較における有意差が必要となる
  - モデルで決めていないことも多いかもしれない
    - 用量とPlacebo群との対比較 + 安全性情報等、他の情報から総合的に判断
  - 事後的なモデル選択を行うこともある
  - 類薬の情報などがあれば、計画段階で用量選択の基準を事前に決めることも
  - 明確な基準はProtocolに決めないが、社内的には事前に検討していることも
    - 臨床的な効果や承認後のマーケットを意識する
    - 有効性・安全性の成績を統合してスコア化する(が、感覚と合わないことも…)
- Ph2試験で検討していない用量をPh3試験で設定することがあるか？
  - 状況により可能であり、経験もあるが、検証試験とみなせるかどうかは…。

# 医薬品開発の成功確度を高めるための 用量選択に関する工夫

- 生物統計家≠手品師の貢献
  - － 用量反応試験の結果からどこまでEvidenceを掘り起こせるか
    - 探索的試験か検証的試験かにもよるが、検証的試験かつ主解析を対比較とした場合、例えば以下のようなEvidenceを構築することができる
      - － 探索的にモデル解析を行い用量反応関係を見出す
      - － 安全性に関する解析を行う
      - － 部分集団解析を行う
  - － 予算等の制約がある中で、いかに統計的観点から用量選択に必要な情報(≠例数)を用量反応試験で求めることを主張する
  - － 対面助言を活用することも一案