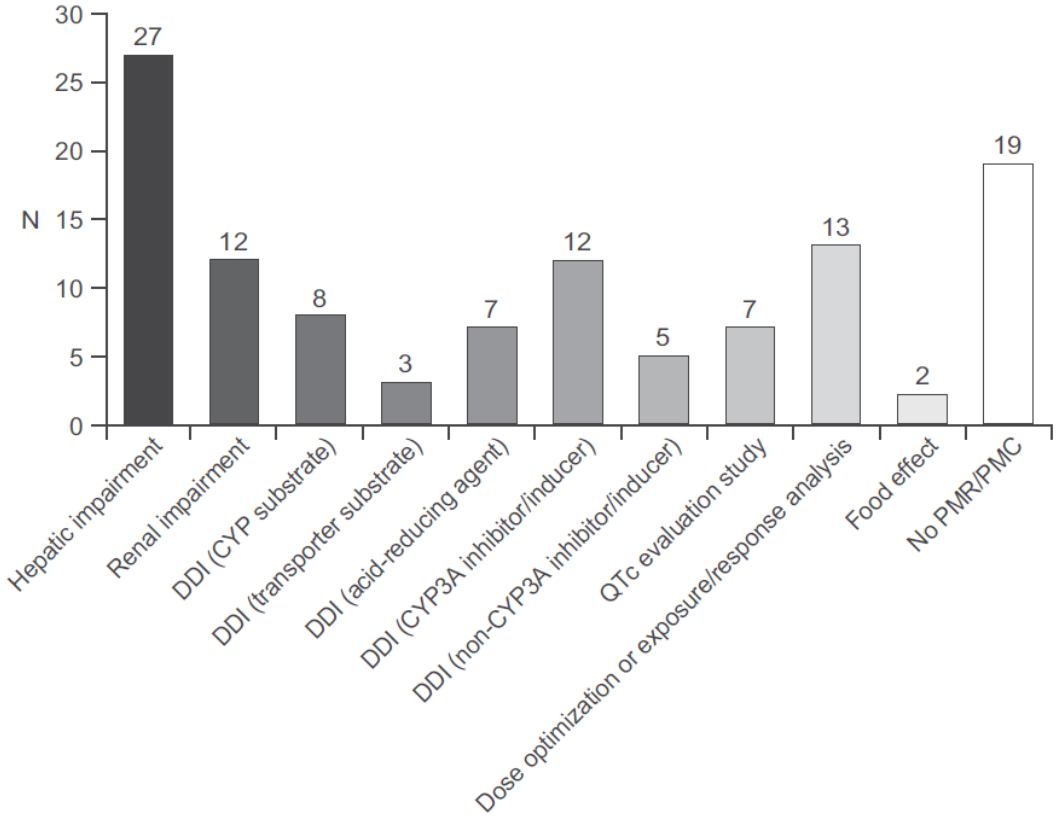
【テーマ 1】オンコロジー領域の臨床開発において直面する課題解決のための MIDD（model-informed drug development）アプローチの利用

Q1：健康被験者を対象とできない等、臨床薬理試験が実施困難な開発品目は少なくない。MIDD アプローチを利用した抗悪性腫瘍剤の臨床薬理学的プロファイル評価の利点は何か。

オンコロジー領域では臨床薬理試験が実施困難な開発品目は少なくない。これは、抗悪性腫瘍剤がしばしば細胞障害性や遺伝毒性を有しているために健康被験者への（複数回）投与ができないこと、また癌患者ではある種の臨床薬理試験が実施できない、あるいは組み入れに長期間を要するため申請時までの完了が困難ということに起因している。

その結果、2011-2017 年に FDA 承認された新規抗悪性腫瘍剤（56 剤）の約 66%に対して、何らかの臨床薬理関連の PMR（postmarketing requirements）／PMC（postmarketing commitments）が設定されているのが現状である（下図）。



2011-2017 年に FDA 承認された新規抗悪性腫瘍剤（56 剤）における臨床薬理関連の PMR/PMC

引用文献：Faucette S, et al. *Clin Transl Sci.* (2018) 11, 123-146.

【テーマ 1】オンコロジー領域の臨床開発において直面する課題解決のための MIDD（model-informed drug development）アプローチの利用

MIDD アプローチはこのオンコロジー領域の課題を解決することが可能か？MIDD アプローチを利用した抗悪性腫瘍剤の臨床薬理学的プロファイル評価の 利点と限界 について、参加者で議論する。

1. オンコロジー領域では実施が困難な臨床薬理試験は何か？
   - ✧ それらの臨床薬理試験を実施できない場合、どのような問題が生じるか？
2. この問題に対して、どのような MIDD アプローチの活用法が期待されるか？
   - ✧ 臨床薬理学的プロファイル評価での MIDD 活用のベストプラクティスを議論してください。
   - ✧ 活用の際に留意すべき点は何か？
   - ✧ 活用の障壁となっているものは何か？
3. この問題に対する、MIDD アプローチ活用の限界はどこか？
   - ✧ どうすればこの限界を拡げていくことができるか？

議論に関連する予習資料：

- 抗悪性腫瘍剤の臨床薬理学的プロファイル評価に関する FDA レビューのサーベイ
  - Faucette S, et al. Reverse Translation of US Food and Drug Administration Reviews of Oncology New Molecular Entities Approved in 2011-2017: Lessons Learned for Anticancer Drug Development. *Clin Transl Sci.* 2018;11(2):123-146.
- 抗悪性腫瘍剤開発における PBPK モデル利用のサーベイ
  - Saeheng T, et al. Utility of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in oncology drug development and its accuracy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(11):1365-1376.
- 健康被験者における抗悪性腫瘍剤の評価
  - Ahmed MA, et al. Pivotal Considerations for Optimal Deployment of Healthy Volunteers in Oncology Drug Development. *Clin Transl Sci.* 2020;13(1):31-40.
  - Iwamoto F, et al. Use of healthy volunteers drives clinical oncology drug development decision making. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(5):571-4.

Q2：速やかな開発遂行へのニーズが高い領域であり、有効性データが premature な状況下での後期開発への go/no-go の判断が必要となる。MIDD アプローチを利用した抗悪性腫瘍剤開発の意思決定の利点は何か。

オンコロジー領域は有効な新規抗悪性腫瘍剤を一刻も早く患者のもとに届ける必要があり、速やかな開発遂行へのニーズが高い領域である。そのため、First-in-Human（FIH）試験で早期の有効性シグナルが認められると、速やかに FIH 試験を拡大したり、レジストレーション試験に移行したりする。レジストレーション試験の開始時点において有効性データは限られており、無増悪生存期間（PFS）／全生存期間（OS）はしばしば premature であるため、一般には客観的奏効率（ORR）等の短期の抗腫瘍効果に基づいて後期開発への go/no-go 意思決定が行われている。

しかしその一方で、オンコロジー領域の臨床開発の成功率が他の疾患領域よりも低いという事実もある。Hay ら（Hay M, et al. *Nat Biotechnol*. (2014) 32, 40-51）によれば、2003-2011 年の新規抗悪性腫瘍剤の後期試験成功率（Phase 2：28.3%、Phase 3：45.2%）及び Phase 1 からの承認成功率（6.7%）はいずれも他の疾患領域よりも低値であり、この傾向はその後も変わっていない。後期開発の失敗は、真に効果のある他の薬剤が使用されるべき対象患者やその開発に回すべきリソースを奪うことで上市を遅らせてしまうという側面もある。

MIDD アプローチはこのオンコロジー領域の課題を解決することが可能か？MIDD アプローチを利用した抗悪性腫瘍剤開発の意思決定の 利点と限界 について、参加者で議論する。

1. ORR 等の短期の抗腫瘍効果に基づく go/no-go 意思決定が上手く機能しないことがあるのはなぜか？
   - ✧ どういう場合に上手く機能し、どういう場合に上手く機能しないか、予め知ることはできるか？
2. この問題に対して、どのような MIDD アプローチの活用法が期待されるか？
   - ✧ 後期開発への go/no-go 意思決定での MIDD 活用のベストプラクティスを議論してください。
   - ✧ 活用していく際に留意すべき点は何か？
   - ✧ 活用の障壁となっているものは何か？
3. この問題に対する、MIDD アプローチ活用の限界はどこか？
   - ✧ どうすればこの限界を拡げていくことができるか？

議論に関連する予習資料：

- 抗悪性腫瘍剤開発の成功確率分析／失敗分析
  - Hay M, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014;32(1):40-51.
  - Seruga B, et al. Failures in Phase III: Causes and Consequences. *Clin Cancer Res.*

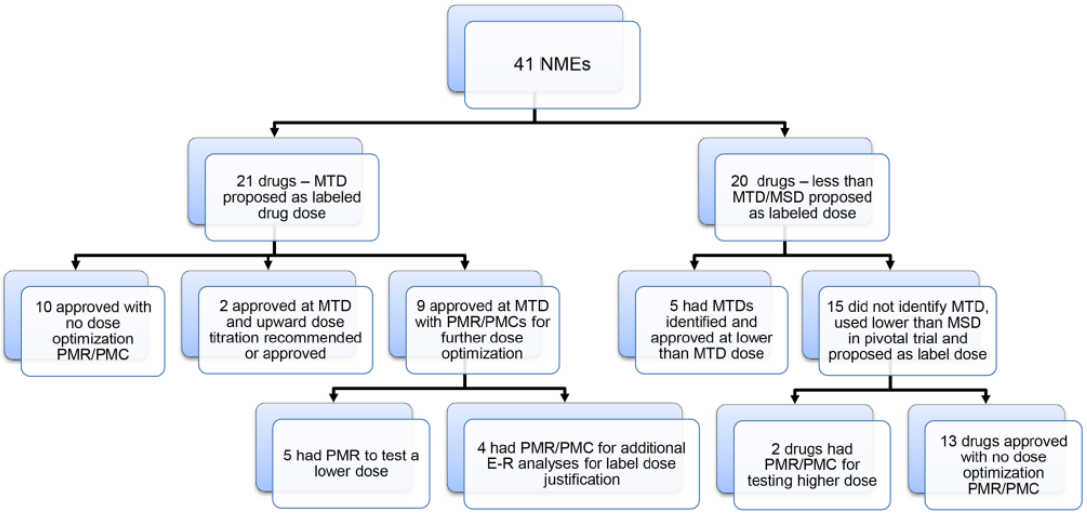
2015;21(20):4552-60.

- 抗悪性腫瘍剤の後期開発への go/no-go 意思決定に関する課題と取り組み
  - Bruno R, et al. Evaluation of tumor size response metrics to predict survival in oncology clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):386-93.
  - Bruno R, et al. Proceedings of a Workshop: US Food and Drug Administration-International Society of Pharmacometrics Model-Informed Drug Development in Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):81-83.
  - Gupta N, et al. Model-Informed Drug Development for Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):376-387.
  - Ji Y, et al. Challenges and Opportunities in Dose Finding in Oncology and Immuno-oncology. *Clin Transl Sci.* 2018;11(4):345-351.
  - Mayawala K, et al. Model Informed Drug Development: Novel Oncology Agents are Lost in Translation. *Clin Cancer Res.* 2019;25(22):6564-6566.
  - Venkatakrishnan K, Ecsedy JA. Enhancing value of clinical pharmacodynamics in oncology drug development: An alliance between quantitative pharmacology and translational science. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(1):99-113.

Q3：速やかな開発遂行へのニーズが高い領域であり、dose-finding 試験を実施しない開発品目は少なくない。MIDD アプローチを利用した抗悪性腫瘍剤の至適用法・用量の評価の利点は何か。

オンコロジー領域は速やかな開発遂行へのニーズが高い領域である。そのため、FIH 試験で最大耐用量（maximum tolerated dose, MTD）が決定され、早期の有効性シグナルが認められると、速やかに FIH 試験を拡大し、速やかにレジストレーション試験に移行する。多くの場合、FIH 試験とレジストレーション試験に間に dose-ranging 試験／dose-finding 試験は実施されず、またレジストレーション試験では一用量が検討され、複数用量の無作為化比較試験として実施されることは多くない。

しかし、Lu ら(2016)によれば、2010-2015 年に FDA 承認された新規抗悪性腫瘍剤（41 剤）の約 27%に対して、至適用法・用量に関する疑念により PMR/PMC が出された（下図）。



2010-2015 年に FDA 承認された新規抗悪性腫瘍剤（41 剤）の用法・用量に対する PMR/PMC

引用文献：Lu D, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* (2016) 77, 459-476.

MIDD アプローチはこのオンコロジー領域の課題を解決することが可能か？MIDD アプローチを利用した抗悪性腫瘍剤の至適用法・用量の評価の 利点と限界 について、参加者で議論する。

1. 現在のやり方では至適な用法・用量が選択できないことがあるのはなぜか？
   - ✧ 現在の方法は、開発上のどのタイミングで、どういう情報に基づいて用法・用量を選択しているか？
2. この問題に対して、どのような MIDD アプローチの活用法が期待されるか？
   - ✧ 至適用法・用量選択での MIDD 活用のベストプラクティスを議論してください。

- ✧ 活用していく際に留意すべき点は何か？
- ✧ 活用の障壁となっているものは何か？

3. この問題に対する、MIDD アプローチ活用の限界はどこか？
   - ✧ どうすればこの限界を拡げていくことができるか？

議論に関連する予習資料：

- 抗悪性腫瘍剤の用法・用量に関する FDA レビューのサーベイ
  - Faucette S, et al. Reverse Translation of US Food and Drug Administration Reviews of Oncology New Molecular Entities Approved in 2011-2017: Lessons Learned for Anticancer Drug Development. *Clin Transl Sci.* 2018;11(2):123-146.
  - Lu D, et al. A survey of new oncology drug approvals in the USA from 2010 to 2015: a focus on optimal dose and related postmarketing activities. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(3):459-76.
- 抗悪性腫瘍剤の至適用法・用量選択に関する課題と取り組み
  - Bruno R, et al. Proceedings of a Workshop: US Food and Drug Administration-International Society of Pharmacometrics Model-Informed Drug Development in Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):81-83.
  - Bullock JM, et al. Lessons Learned: Dose Selection of Small Molecule-Targeted Oncology Drugs. *Clin Cancer Res.* 2016;22(11):2630-8.
  - Ji Y, et al. Challenges and Opportunities in Dose Finding in Oncology and Immuno-oncology. *Clin Transl Sci.* 2018;11(4):345-351.
  - Sachs JR, et al. Optimal Dosing for Targeted Therapies in Oncology: Drug Development Cases Leading by Example. *Clin Cancer Res*. 2016;22(6):1318-24.