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アプローチの利用

第１回　臨床薬理ラウンドテーブル会議

2020年2月17日

グループ1: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

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、活用の際に留意すべき点、活用の障壁
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

論点1: オンコロジー領域では実施が困難な臨床薬理試験

- 2011-2017年にFDAにより承認された新規抗悪性腫瘍剤（56剤）において臨床薬理関連のPMR/PMCとされ、実施が困難と思われた臨床薬理試験
  - ➢肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者を対象とした試験: 重度の被験者の組入れの難しさや試験実施に時間を要することから実施が困難である
  - ➢薬物相互作用（DDI）試験、QT試験、食事の影響に関する試験: 行政が提供するガイドラインを満たす検討を実施することが困難な場合が多い
- 臨床薬理試験を実施できない場合の問題点
  - ➢腎障害、肝障害患者へ利用が限られ、恩恵を受けられない
  - ➢Special population等の適切な用法用量の設定ができない
  - ➢Pivotal試験で制限せざるを得ず、添付文書で患者集団を絞る結果となる

論点2・3: この問題に対して活用が期待されるMIDDアプローチ、MIDDアプローチ活用の限界と解決策

- 活用の際に留意すべき点は何か
  - 規制当局の受入れ要件に合致するか（例えば、薬物相互作用の検討に際してPBPKモデルアプローチを活用する際に必要とされる臨床相互作用データ）
  - 臨床データを得ることが困難な重度臓器障害の患者集団への外挿可能性（モデルの頑健性が充足しないことが一般的か）
- 活用の障壁となっている要因、解決策
  - 予測精度やモデルの頑健性を確保するためには単独企業の取組みでは限界があることから、会社を超えた活動ができないか。また、統合解析を行う場合には規制当局とのコンセンサスも重要であり、共同作業ができないか
  - 臨床試験の中で、有効性の主解対象とは別コホートで、特別な背景を有する患者や、併用薬を投与される患者を組み入れデータをとる等の、デザイン上の工夫をできないか
  - 製造販売後の情報収集をうまくできないか

グループ2: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

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、活用していく際に留意すべき点、活用の障壁
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

論点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

- うまく機能するケース
  - ORRとOSの相関が報告されているがん種（例えば、多発性骨髄腫）: ただし、実データとメカニズムベースの情報をあわせて評価することが必要である
- うまく機能しないケース
  - ORRとOSの相関性が低いことが報告されているがん種（肺がん、膠芽腫）や作用機序（Immuno Oncology領域）: より長期のデータに基づく評価が必要な場合があるかもしれない
  - 有害事象が高発現し脱落が多い薬剤
  - 第Ｉ相試験では期待できる結果が得られたが、次相で対象患者数を拡大した際にその結果がうまく再現されないことが少なくない: 傾向がみられてきた時点で対象患者数を拡大する必要性の見極めが困難である（より長期の投与データは安全性評価の面でメリットともなる）

→うまく機能しない要因

  - ORRはカテゴリカルな評価であること（例えば、30%縮小と29%縮小に臨床的意義の差異はあるのか）
  - 短期、小数による評価の限界（平均への回帰）

論点2: この問題に対して活用が期待されるMIDDアプローチ

- 腫瘍サイズなど定量的なデータの活用: 薬剤応答（有効性予測）の不確かさ（パラメータの推定精度や仮説の確からしさにともなう不確実性）も適切に把握した上での議論が重要である
- 生物学的な機序が既知であるバイオマーカーの活用、患者層別マーカー: 将来のモデルへの組入れも可能、Expansion cohort/trialに複数投与量のデータが取れれば有用かもしれない
- 類薬データの利用（可能な場合）
- バイオマーカー探索（探索的なPK-PD解析）: 複数の候補バイオマーカーが生じた際の検討の優先順位を決定する基準を予め設けることや、データが得られ次第モデル解析に活用していくような速やかな検討プロセスの確保が重要である
- 抗体薬における受容体占有率の評価: 濃度データのみで評価可能な場合もあり実施可能性は高いか
- 同じ癌腫に対して過去に失敗したプロジェクトのデータの吟味
- モデルの再利用: ただし古すぎるデータを使うことで再現できない状況もあるので要注意
- リアルワールドデータの活用: 製造販売後に、開発時と同様の腫瘍径の評価は一般に実施されないため、活用の可能性は高くないかもしれない
- 企業間の情報を共有して活用することが重要
- 申請電子データやMID-NETの活用の可能性

論点2: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、活用していく際に留意すべき点、活用の障壁

- その他の留意点
  - MIDD利用にはある程度時間がかかること、予測の精度は仮説の正しさに依存することを組織内の関係者に伝える
  - リアルタイムのModelingの重要性
- 活用の障壁
  - 1社が保有するデータでは限界がある
  - 臨床薬理以外の部門（Clinical teamなど）のMIDDに対する理解の低さ: オンコロジー領域では未だ経験的な開発手法が選択されることも多い

論点3: この問題に対するMIDDアプローチ活用の限界と解決策

- ORRの結果からgo/no-goの意思決定をしていることがオンコロジー領域における開発の成功確率の低さの要因: ORRに代わる腫瘍サイズの指標（metrics）をモデル解析により探索・決定
- 1st in classについては、特に非臨床データの活用、Translational medicine、Mechanism-based approachが重要
- Disease specificな情報は文献情報などを活用（再利用）
- 動物モデルからヒトへの外挿に限界がある場合に、臨床から非臨床へのフィードバック（Reverse translation）や病態・作用機序（Mechanism of Action）に基づくモデルを利用
- 他の疾患領域と比較してステークホルダーのPKに対する興味が低い: シニアマネジメントや他のステークホルダーへのアプローチ（成功例を提示してアピール、MIDDの利点を実感してもらう機会をより充実化）

グループ3: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

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、活用していく際に留意すべき点、活用の障壁
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

論点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

- タイミング
  - 第Ⅰ相試験の計画時
  - Doseエスカレーション時
  - レジストレーション試験の前（Expansion cohort/trialにおいて、一般に複数用量の検討は実施しにくい）
- 根拠とする情報
  - 安全性情報
  - バイオマーカー
  - 奏効率
- 至適な用法・用量を選択できない要因
  - 分子標的薬では非臨床評価データが利用しにくい
  - 少数例の評価による限界
  - 第Ⅰ相試験に組み入れられる患者の重症度が高い場合が多い（雑多な背景集団）
  - 拠り所とするバイオマーカーと用量の相関関係の不確かさ
  - 適当なバイオマーカーがない場合に、安全性評価に依存

論点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、活用していく際に留意すべき点、活用の障壁

- ベストプラクティス、留意点
  - Expansion cohort/trialにおいて複数用量を検討する
  - あやふやなバイオマーカーでも、候補が全くないよりベター
- 活用の障壁
  - 短期の毒性・安全性データを基に選択すること
  - 妥当なバイオマーカーが少ない
  - 少数例での評価
  - 経験的なデザイン（例えば、3+3デザイン、サイクルに基づく投与）
  - MIDDアプローチは“nice to have”ととらえられがち
  - デザインありき（例えば、定常状態に到達するタイミングまで観察期間を設定することを提案してもなかなか反映されない）

論点3: この問題に対するMIDDアプローチ活用の限界と解決策

- Expansion cohort/trialにおいて複数用量の検討を行う（Expansion cohort/trialを行うタイミングで急に複数用量の検討を提案しても理解されにくいため、非臨床段階など開発の早期段階から積極的に検討に関与していくことが重要）
- 至適な用量が未だ決まっていないことを、メカニスティックなモデル解析の結果を根拠として提示した上で、主張する
- Ｍ＆Sによる成功事例を組織内のシニアメンバーに示す