

Early Consideration 抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験計画時の 統計学的留意事項 Webセミナー

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部 審査専門員（生物統計担当）
加藤 凌輔

発表内容

■ Early Considerationの内容について

- Early Consideration作成の背景
- Early Considerationの内容補足（定義部分まで）

事例を踏まえた動作特性に関する内容は次の発表

事前にいただいた事前質問等を踏まえた補足をしていきます。
ECに記載のない補足内容については **補足** を付けました。

Early Consideration作成の背景

30日調査における用量漸増デザイン

- 目的は「**保健衛生上の危害発生を防止する**」こと
 - 「有効性と安全性のバランス」をもとに承認可否を判断する承認審査とは確認時の観点も異なってくる

 - 30日調査時の確認事項
 - 治験実施体制が適切に構築されているか
 - **被験者の安全性を確保するための方策は適切か**
 - 被験者への適切な情報提供がなされるか
- 用量漸増デザインの
確認はここに該当
- × 用量漸増デザインとしての問題がないか
 - 用量漸増デザインが30日調査の目的に沿っているか

EC作成の背景

- 30日調査は、届出者とPMDAの双方で、照会・回答等の持ち時間が非常に限られている
- 用量漸増デザインとしては、資料提出の段階で必要であるべき情報が不足していることがあり、当該内容を照会してから具体的な検討を開始することもあった

必要である情報をあらかじめ説明いただき、30日調査をより効率的に進められるようにチェックリストを作成した

- 30日調査照会事項チェックリスト（抗悪性腫瘍剤分野）
 - <https://www.pmda.go.jp/files/000252155.pdf>

EC作成の背景

■ 30日調査照会事項チェックリスト（抗悪性腫瘍剤分野）

- <https://www.pmda.go.jp/files/000252155.pdf>
- 用量漸増デザインの適切性を説明するために最低限含めるべき内容を記載

統計学的な検討に
基づく用量漸増デ
ザインとは…

動作特性の評価は
なぜ必要、どこま
で必要なのか…

7. 忍容性の評価方法について

- 客観的な忍容性の評価が可能となるよう、DLT の定義が記載されている。
- 治験薬の投与を減量、中断又は延期した参加者の忍容性の評価方法が記載されている。
- DLT が過小評価されないことがないよう、一定以上の休業・減量に至った有害事象の取扱い、及び造血因子製剤等の使用に至った血液毒性の取扱いが適切に設定されている。
- 国際共同試験に参加する場合、推奨用量における日本人患者の忍容性の評価方法が説明されている。
- 統計学的な検討に基づく用量漸増デザインを用いる場合には、「抗悪性腫瘍剤の第I相試験計画時の統計学的留意事項－安全性の観点から」について（Early Consideration） <<https://www.pmda.go.jp/files/000272424.pdf>>を参考に、用量漸増デザインの動作特性がシミュレーション等により検討され、当該検討結果に基づき、参加者の安全性を確保できることが説明されている。なお、説明内容に以下の点が含まれることを確認すること。
 - 用量漸増のルール、最大耐量（以下、「MTD」）の定義、忍容性評価終了条件（全体及び各用量レベルにおける最大参加者数）等。
 - 最も低い用量レベルで真の DLT 発現確率が過毒性の基準をわずかに上回る場合に、各用量レベルにおける MTD 選択割合、平均参加者数及び平均 DLT 発現例数並びに試験中止割合について、シミュレーションに基づき検討した結果。

「抗悪性腫瘍剤の第Ⅰ相試験計画時の統計学的留意事項－安全性の観点から」 (Early Consideration)

■ 用量漸増デザインの適切性を説明するために最低限含めるべき内容を整理

- 統計学的な検討に基づく用量漸増デザインの動作特性を評価する上で、特に安全性の観点から重要と考える具体的な留意事項を整理

1. はじめに
2. 30日調査における用量漸増デザインの基本的考え方
3. 動作特性の評価
 - 3.1. 検討及び説明が必要な内容
 - 3.2. 動作特性の評価におけるポイント
 - 3.3. 追加で動作特性の評価・検討が必要な事項

事務連絡

令和6年12月4日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

「抗悪性腫瘍剤の第Ⅰ相試験計画時の統計学的留意事項－安全性の観点から」について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

抗悪性腫瘍剤に関する30日調査については、総合機構により「30日調査チェックリスト（抗悪性腫瘍剤分野）」が公開されています。

今般、当該チェックリストに記載された、用量漸増デザインの適切性を説明するために最低限含めるべき内容に関連して、統計学的な検討に基づく用量漸増デザインの動作特性を評価する上で、特に安全性の観点から重要と考える具体的な留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

本文書は審査センター生物統計領域及び新薬審査第五部により作成されました。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることに留意ください。

<https://www.pmda.go.jp/files/000272424.pdf>

Early Considerationの内容補足

抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験

■ 3+3デザイン

- 伝統的な用量探索方法であるが、統計学的な裏付けがあるわけではない

■ 近年、様々な用量漸増デザインが採用されている

- Model-basedデザイン
 - CRM (Continual Reassessment Method)
 - BLRM (Bayesian Logistic Regression Model)
- Model-assistedデザイン
 - mTPI (modified Toxicity Probability Interval method)
 - BOIN (Bayesian Optimal Interval design)

動作特性の評価が必要と考えるデザイン

- 統計学的な検討に基づく用量漸増デザイン
 - Model-basedデザイン
 - Model-assistedデザイン
 - ✓ 事前情報や用量反応モデルを用いたベイズ流アプローチに基づき、用量漸増/漸減を決定している
 - ➔ 採用する用量漸増デザインにて、どのような用量漸増/MTD選択が行われるか、シミュレーションに基づく動作特性の検討が必要

補足

- 上記のデザインでは、MTDの選択判断が3+3デザインと異なる場合がある
 - 3+3デザインでは基本的にはDLTが1/6を超える用量をMTDとして選択することはなく、安全性の面では許容可能
 - 日本人の忍容性評価という観点での照会は別途生じる可能性はあり

改良された3+3デザイン

- より効率的に試験を実施するために、3+3デザインを改良したデザインの提案もされている
 - 毒性が発現するまで投与量を倍にしていくデザイン
 - 低用量のうちは少ない患者で忍容性を検討するデザイン
 - 増量/減量のルールが異なる増減デザイン…etc

補足

- 必ずしもシミュレーションに基づく動作特性の確認は不要ではあるものの、改良したデザインにおける安全性に及ぼす影響の説明を求めることも

数値計算による確率（割合）の提示で説明可能な場合があるため

ECが該当する範囲

- 「本留意事項では日本人が参加する第 I 相試験で統計学的な検討を踏まえた用量探索を実施する場合に留意すべき点を紹介しており、これらは海外で用量探索を行った結果も踏まえて日本人を対象とした第 I 相試験を計画する場合には必ずしも該当しない。」

補足

- 基本的には、日本人が用量漸増パートに参加する場合、本ECは該当する。
- 既に海外試験で推奨用量が選択されている状況で、日本人における忍容性評価を行う場合、以下の状況では本ECは該当しない
 - 単一用量での**日本人の**忍容性評価において、忍容性の判断基準が許容可能である場合
 - 用量漸増を行う**日本人の**忍容性評価において、統計学的な検討に基づく用量漸増デザインでない場合

補足

- ECを踏まえた検討内容を説明する文書は、30日調査での提出資料のうち、いずれでも問題ない

治験実施計画書、治験の依頼を科学的に正当と判断した理由（理由書）等

補足

- 用量漸増デザインの動作特性の説明には、試験計画時点における安全性に係る情報を含めて説明することでも差し支えない。

補足

- 30日調査では用量漸増デザインの適切性を判断するものではないことから、具体的な用量漸増デザインについて議論が必要な場合には、治験相談を利用されたい

第 I 相開始前相談が該当

- 用量漸増デザインに係る柔軟な対応を可能とする場合、当該対応が安全性にどのような影響を及ぼすかを検討し、以下の観点から説明いただきたい

補足

- 用量漸増デザインにどのような影響を及ぼすか
- 影響を及ぼさないと考える場合にはその旨

想定している柔軟な対応が用量漸増にどのように関与するか、影響しないのであればそれが何故か、届出時の段階で説明いただきたい

- 治験開始時には具体的な計画が未定の場合

補足

- 現実的な想定の下で、用量漸増デザインへの影響を評価
- 事前の検討に限界がある場合、治験実施計画書の改訂のタイミングで、当該修正/対応の影響を評価する対応を取ることも可能

当該対応を取る場合はその旨を説明いただきたい

- ECでのスコープはあくまで安全性の観点
 - 用量漸増デザインの妥当性を説明した文書ではない

補足

裏を返せば、安全性の観点で
問題がないと判断した場合
には30日調査は終了する

- 採用する用量漸増デザインを説明するために最低限必要な情報を提示した
 - デザイン特有の設定（事前分布、パラメータ等）
 - 用量（用量レベル）の数
 - コホートサイズ等

用量漸増のルール

現用量の 例数	3	4	5	6	7	8	9
漸増	0	0	0	0, 1	0, 1	0, 1	0, 1
維持	NA	1	1	NA	2	2	2
漸減*	1, 2	2	2	2, 3	3	3	3, 4
除外	3	3	3	4	4	4	5

* : 最低用量レベルにおいて「漸減」と判断された場合は「維持」

- 漸増表を作るために必要な情報の提示を求めている

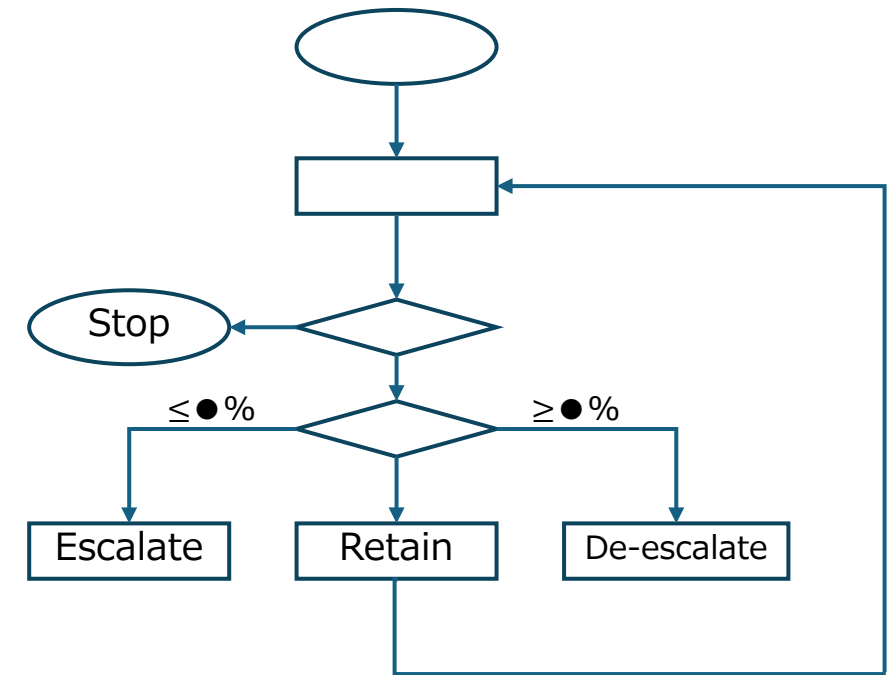
詳細な内容は次の発表で

- Model-basedの場合、網羅的な説明が困難であることは理解しており、部分的な説明でも問題ない

補足

- 複数シナリオにおける検討を踏まえて動作特性は評価する

3.1 動作特性の評価 – 検討及び説明が必要な内容



- 主に以下のような条件から終了することが多い
 - 全体及び各用量における参加者数が規定の最大参加者数に到達した場合
 - 過量投与に対する制御を目的としたカットオフ値に該当し、選択できる用量が存在しなくなった場合

 - 一方で、複数のMTD候補を決定することを目的とし、用量漸増パートのみでMTD（RP2D）を決定しない場合には、必要症例数を明確に設定しないことも
- 補足** ● 動作特性のシミュレーション終了条件としてどのように規定しているかを明確にしていきたい

- どのような用量をMTDとして選択するか、という趣旨でMTDの定義と記載した
- MTDの定義の例
 - 用量漸減と判定されなかった最高用量
 - 目標とするDLT発現確率を下回る最高用量
 - 目標とするDLT発現確率に一番近い用量
- 動作特性の結果を確認する上で、定義が重要であり、減量が必要と示唆される用量を選択する可能性がある場合には、その適切性についても安全性の観点から説明する必要がある

■ 過毒性シナリオを検討する理由

- 30日調査の実施する目的

➤ 安全性の面ではいかなる状況においても患者保護を最優先に適切な対応が取られているか、治験を開始する前に確認するため

補足

- この目的に沿うのは、いずれの用量も選択すべきでない場合に試験を中止できているかを確認すること

➤ 情報が限られている状況においては、特に開始用量で中止すべき場合に中止できるかという視点

補足

■ 過毒性シナリオにおける動作特性の評価に関する疑問

- 既にヒトに投与された経験がある場合や開始用量の適切性の観点等から、過毒性シナリオとなる蓋然性が低いといった説明とあわせることで動作特性のシミュレーション結果を許容することもある

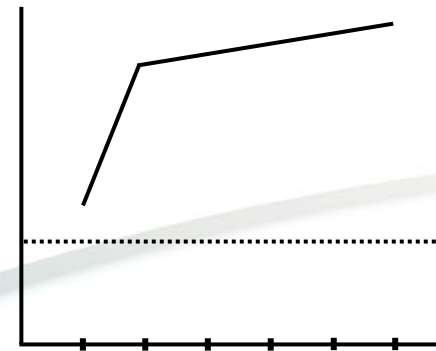
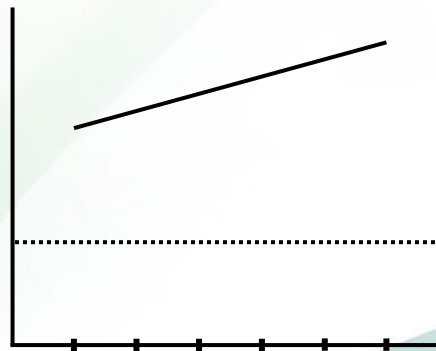
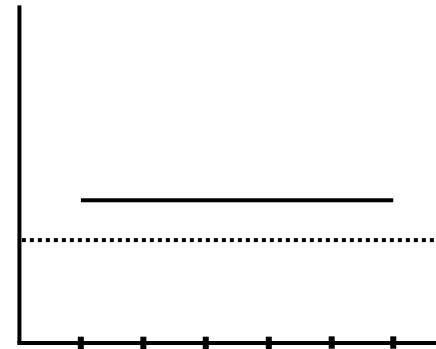
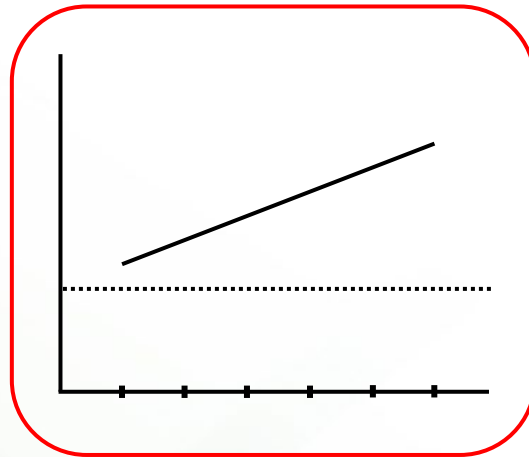
開始用量にてDLTが生じてしまった場合の対策をもって許容されることも

補足

用量－毒性関係を仮定したシナリオ

■ 過毒性シナリオのイメージ

過毒性となる基準を
わずかに上回るシナリオ



破線：過毒性判断基準



健やかに生きる世界を、ともに