

New Medicines, Novel Insights : Advancing Precision Oncology

An Executive Summary

- 新しい医療、
革新的インサイト：
進化するプレジジョン
オンコロジー
エグゼクティブサマリー

目次



ビジョンの達成	3
データアクセスにおける不平等の解消	4
地域医療機関への治験の拡大	6
プレシジョンオンコロジーのための薬事戦略	8
コンパニオン診断薬の並行開発計画	10
バイオマーカーの開発の加速	12
患者さんのアクセスの拡大	14



▶▶▶ ビジョンの達成

プレジジョンオンコロジーは、患者さん一人ひとりに最も適した薬で治療を行うというビジョンの下、20年以上にわたり進化を続けてきました。乳がん、肺がん、血液がんに対するプレジジョンオンコロジー治療薬の開発は、バイオマーカー発見の急速な拡大とともにますます本格化していると言えるでしょう。2012年以降、オンコロジーの分野では159の新規有効成分（NAS）が上市されており、その数は2021年だけでも30に上ります。¹ プレジジョンオンコロジーの効力と臨床試験やバイオマーカー検査に対する患者さんのアクセスの拡大は、大きな前進をもたらしています。10年にわたりステージ4の非小細胞肺癌とともに生きてきたテリー・モーリーさんの感動的な体験談は、それを裏付けるものです。²

今や、がんを対象とした臨床試験の半数以上は、特定の遺伝的特徴を持つ患者さんを治療する目的で行われています。³ データサイエンスがますます精巧となり、機械学習、ディープラーニング（深層学習）、人工知能などの科学技術が進化を続ける中、患者さんの良好な転帰はバイオマーカーへのアクセスに依存しています。すなわち、プレジジョンオンコロジーの進化は、患者さんにかかっているのです。**プレジジョンオンコロジーは、今までも、そして**

これからも、着実に前進し続けます。患者さんはこの探求の旅における私たちのガイドであり、パートナーです。

ただし治験デザインの向上と、膨大なゲノムデータの蓄積にもかかわらず、プレジジョンオンコロジーは未だに、ほとんどのがん患者を救うことができていません。^{4, 5} なぜなら、がんの多様性、がんと免疫系との相互作用に関する理解が不十分であること、そして検査と医薬品へのアクセスの不平等さが、今なお障壁となっているからです。⁶

パレクセルは課題を一つずつ解決していくことで、プレジジョンオンコロジーのビジョンが達成されると確信しています。本レポートでは、パレクセルの専門家が、知見やベストプラクティスを紹介し現実の短期的問題を解決することで長期的目標の実現に近づくことができるよう、医薬品開発企業を後押ししています。同時に、弊社の絶対的指針である「ペイシエントジャーニー」（患者さんが病気を認知し、診断と治療を進めていくプロセス）を最重要事項とし、一貫して取り組んでいます。

▶▶▶ データアクセスにおける 不平等の解消

現時点の臨床研究環境では、患者さんは自らのがんの特性を明らかにする遺伝子検査に平等にアクセスできるわけではありません。そのため自分の検査結果を入手して利用する方法をカスタマイズすることも、参加可能な臨床試験を速やかに特定することも不可能です。多くの患者さんは、現在もまだ、がん専門医と治療オプションを検討する面談に備えて自分の全診療記録を入手することさえできません。また、仮に遺伝子検査の結果が手元にあったとしても、新たにがんと診断された患者さんご家族においては、プレシジョンオンコロジー治験の全体像が複雑であるため、混沌としたものに見えるでしょう。分子標的治療薬を扱った何百もの治験をすべて把握する時間のあるがん専門医は少なく、患者さんは多くの場合、自分で調べざるを得ないのです。





このようなデータの不平等を解消しなければ、すなわち、データを必要とする患者さんが必要なときにデータを入手できるようにしなければ、患者さんも社会もプレジジョンオンコロジーの恩恵を受けることはできないでしょう。患者さん中心のプレジジョンオンコロジーを真に実現するためには、大規模な変革を行い、診断後数日から数週間以内にすべての患者さんに以下のものを提供できるようにしなければなりません。

- ▶ 患者さんのがんの遺伝子フットプリントと代謝フットプリントに関する詳細なデータ
- ▶ 患者さんの全診療記録の要約版
- ▶ 患者さんの疾患に関連する募集中臨床試験の正確なリスト
- ▶ 迅速なリモートでの適格性確認のための検査（可能な場合）
- ▶ 治験に参加するための所定の旅費の還付およびその他の補佐
- ▶ 治療オプションに関する意思決定を共有できる医療チームとの信頼関係

現在の治療パスウェイにいくつかの実質的改善を加えれば、このビジョンを達成し、緊急性に対する要求に応えるとともに患者さんを啓発することができるでしょう。



>>> 地域医療機関への治験の拡大



命を救う治療へのアクセスが限られるもう一つの原因は、従来の治験実施施設の選択方法にあります。すなわち、大部分の臨床試験は、都市中心部にある主要な大学病院で実施されているのです。そのため、治験に参加できるのは、移動の手段と能力を備えた患者さんに限られてしまっています。またオンコロジー治験の複雑性が増し、従来のインフラに負担がかかっているのも事実です。⁷

この多面的な問題を解決するために、パレクセルは地域医療機関との連携を強化する一方、主要な大学病院における一般的品質水準の維持に努めています。地域医療機関は、治験が患者さんにとってより身近なものになることを望んでおり、プレシジョンオンコロジーの治験実施に対しても意欲的です。これらの治験実施施設における治験を成功させ、治験依頼者にとってのリスクを軽減するため、弊社は以下の5つのベストプラクティスを実行しています。

治験実施施設のデータの正確な収集と記録。 弊社のサイトアライアンスオンコロジーネットワークは、オンコロジーに携わる施設の対象領域、地理的状况、能力、患者集団、治験責任医師といった情報を詳細に把握しています。これにより、患者さんのニーズにマッチした治験と、適切な治験実施施設とを組み合わせることが可能となります。施設が治験実施計画書の条件を満たさない場合、実現不可能な要求によって施設に負担を強いることはありません。地域医療機関がプレシジョンオンコロジーの治験に適しているかどうかは、治験のデザイン、フェーズ、および複雑さによって決まります。また、治験実施計画書が改訂されると、適切な施設も変わってきます。弊社では適切に記録されたデータベースと経験をもとに、治験実施施設を迅速に選定し直すことが可能です。

治験実施施設との連携。 弊社は治験実施施設の意見に耳を傾け、臨床試験にまつわる負担や障害を理解することに時間と資源を投じています。例えば、治験実施計画書で採用されている新しいツールやテクノロジーの数について、精査しています。治験実施施設が弊社のネットワークに参加した場合、それは、その施設が治験において考慮すべき一連の技能、専門知識、サポート、インフラを備えていると判断されたことを意味しています。重複した不要な要求により事務的負担を増やすことはありません。

トレーニングの負担を減らす取り組み。 規制、臨床、データ、倫理といった要件を遵守して臨床試験を実施するには、治験実施施設へのトレーニングが重要ですが、このようなトレーニングはまだ科学的に確立されたものではありません。**多くの治験実施施設は、必須トレーニングの一部は単なる繰り返しで、重要ではなく、時間がかかり過ぎると考えています。医薬品開発業務受託機関（CRO）と治験依頼者は、役職、経験、状況、資格を考慮し、施設に合わせたトレーニングを提供する必要があります。** 治験実施施設のスタッフから情報を吸い上げ、施設専用カスタマイズされたトレーニング教材を作成することで、より完成度の高い計画を作成できます。

治験実施施設への支援。 オンコロジー分野における治験の複雑性と患者さんの不安に対処するため、パレクセルは細部にまで特別な注意を払って治験実施施設に対するサポートを提供しています。患者さんのニーズにマッチした、より多くの治療オプションを提供できる治験へ医療機関を橋渡しするため、弊社はあらゆる努力を惜しみません。

弊社の蓄積データを活用することで、治験実施施設として選ばれないという残念な事態を避けることができます。パレクセルは、世界中のあらゆるタイムゾーンの治験実施施設から、24時間年中無休でご利用いただけます。弊社は治験依頼者にとっての情報集積所としての役割を果たすと同時に、治験実施施設に対し途切れることのないサポートを提供しています。

どの場所で治験を実施するか、地域医療機関を対象とするかどうかについては、常に治験依頼者が最終決定権を持ちます。しかし、熱心で継続的なサポートと、迅速かつ効果的なトラブルシューティング対応により、治験依頼者とCROがリスクを管理することができれば、地域医療機関での募集と登録を促進し、患者さんのアクセスを増やすことができます。

適正かつ迅速な補償。 今日の臨床試験における治験実施施設に対する最大の課題の1つは、迅速に支払いを受けられるかどうかです。長期の取り組みを必要とする、資源集約的かつ労働集約的ながん研究においては、この問題は特に重要だといえるでしょう。治験依頼者は治験実施計画書の複雑性を考慮に入れ、治験実施施設が実施する業務に対し適切な支払いを確保する必要があります。弊社は各治験実施計画書に基づいて個別に治験実施施設の負担を評価し、契約と支払いを専門に取り扱うチームを設けることにより、治験実施施設を支援しています。

▶▶▶ プレシジョンオンコロジーのための薬事戦略の開発

米国食品医薬品局（FDA）は、2021年のプロジェクト・オプティマスの開始により、それまで数十年にわたってオンコロジー医薬品開発を支配してきた治験デザインと用量に関する固定観念に変革をもたらしました。当局は、より多くの時間とコストをかけて用量や曝露量に関する幅広いデータを収集し、効果的かつ安全で生活の質の改善につながるがん治療薬を実現することで、患者さんに利益をもたらすことができると期待しています。また、新規のがん治療薬のベネフィット・リスクプロファイルをより正確に定義することは、治験依頼者の利益にもつながるはずです。

最近の研究では、より短期間、より少ない用量のプレシジョンオンコロジー薬で患者さんを治療した場合、毒性が比較的小さいため、患者さんに対する治療をより長期間継続することができ、最終的には有効性の向上につながるということがわかっています。⁹ 広範な用量最適化を行うために、治験依頼者はより多くの患者さんを登録し、より多くのデータを収集し、より詳細な解析を実施し、より多くの時間とリソースを早期段階のオンコロジー治験に費やす必要があります。これは、資金や社内の専門家に乏しい小規模なバイオテクノロジー企業にとっては困難な課題となり得ます。しかし、小規模バイオ



テクノロジー企業はプレシジョンオンコロジーにおいて重要や役割を果たしており、2010年から2020年までにFDAによって承認されたファーストインクラスのがん治療薬の46%を創出しています。¹⁰

パレクセルは、包括的で規制に準拠した用量最適化を業務上の制約の枠内で実現するため、治験依頼者と協力して薬事戦略の開発にあたっています。 これにより、3種類の効果的な戦略が開発されました。

ヒト初回投与試験の統合型デザイン。 このアプローチは、用量漸増、用量最適化、用量拡大の各段階における不確実性を系統的に排除することにより、リスクを低減するというものです。第1相や第2相の試験を数ヶ月かけてじっくりと設計し、堅牢性、柔軟性、データ量、適応性を兼ね備えたものとする事で、全体の開発期間の短縮へとつなげます。治験依頼者は、シームレスな治験のパートの間でいつでも立ち止まり、投資家や共同開発者を募ることが可能です。

各段階においてFDAの同意を確保。 当局は、用量設定戦略に関する議論は必ずしもマイルストーンミーティングで行う必要はないと明言しています。場合によっては、臨床データが入手可能となったタイミングで別途ミーティングを設けることも認められます。



弊社は治験依頼者に対し、前臨床試験の全データと統合型試験の用量漸増部分の臨床データについて解析を終えた後に、用量設定無作為化試験を設計するよう助言しています。製薬企業は用量最適化計画の根拠となるような完全なデータパッケージを提示する必要があります。弊社では、治験依頼者がFDAとのミーティング前の準備を行う際に役立つ、包括的なガイダンスを提供しています。

完全な論理的根拠に基づいてガイドラインを攻略。 規制ガイドラインは法律ではなく、開発における意思決定について責任を負うのは治験依頼者です。治験依頼者がガイドラインからの逸脱を科学的エビデンスに基づいて正当化できるのであれば、証拠を挙げて自らの主張の正しさを説明する必要があります。効果的な戦略を立て、説得力のある議論を繰り広げるには、規制当局の姿勢から傾向や優先事項を読み取ることが重要です。





コンパニオン診断薬の並行開発計画

医薬品の有効性が期待できる患者さんをバイオマーカー検査により特定できれば、臨床試験の成功の可能性を高め、優れた費用対効果をもたらすことができます。¹¹ FDAは近年、コンパニオン診断薬（CDx）を伴わない標的オンコロジー医薬品をいくつか承認しましたが、診断薬が存在しないことは、市場の更新や患者さんの安全性およびアクセスに対し悪影響を与える可能性があります。¹²

しかし、患者さんを選別するためのCDxの開発は、往々にして研究グレードから臨床グレードへの診断薬の移行を治験依頼者に強いることとなります。これは多分野にわたるリソース管理を必要とする課題であり、特に新興企業にとっては高い障壁となります。

弊社は多くの企業に協力して、FDAとの治験薬申請前（pre-IND）ミーティングの準備にあたっています。これらの企業は、開発にあたり患者さんを選択するためにCDxが必要であると考えていますが、限られたデータしか保有していません。弊社はCDx開発企業に数十年も助言を行ってきた経験から、INDミーティングの効果を最大化し開発プロセスを効率化するための5つの戦略を作成しました。

各ミーティングに明確な目標を設定する。例えば、第1相試験において検査による患者さんの選別を計画している場合、重要な目標は3つあります。

- ▶ 提案中の検査、とりわけカットオフ値の分析的検証が十分に行われたことについて、FDAの同意を得ること。

- ▶ 検査機器のリスクに対する評価について、当局の同意を得ること。
- ▶ 第1相試験のデザインについて、検査の回数やタイミング、結果の使用方法なども含め、詳細なフィードバックを得ること。

的を絞った質問をする。 FDA担当者は、試験を自ら設計することを望んでいるわけではありません。彼らの仕事は具体的な意見を述べることです。初期段階のCDx申請ミーティングにおいては、自由回答形式の質問よりも、何らかの提案をして回答を求めるといった方法が望まれます。

空気を読む。 上位に位置する計画を最初に提示することにより、FDAによって後から計画を変更されるリスクを低減することができます。例えば、ヒューマンファクター（HF）試験は、検査薬のラベルをユーザーにわかりやすいものとすることによってリスクを低減します。この場合は、まずHF試験計画の上位に位置する概要をFDAに提示し、その後当局担当者からの意見勧告によって空隙を埋めていくことをお勧めします。同時に、彼らの反応やボディランゲージ（ミーティングが対面またはビデオ会議による場合）を読み取り、質問を記録しておくことも重要です。

緊急時対応計画を用意しておく。 スケジュールがタイトな場合は、提案中のアプローチ、例えば試験における検査薬の使用方法などについてFDAが合意するかどうかには備え、対応を準備しておく必要があります。

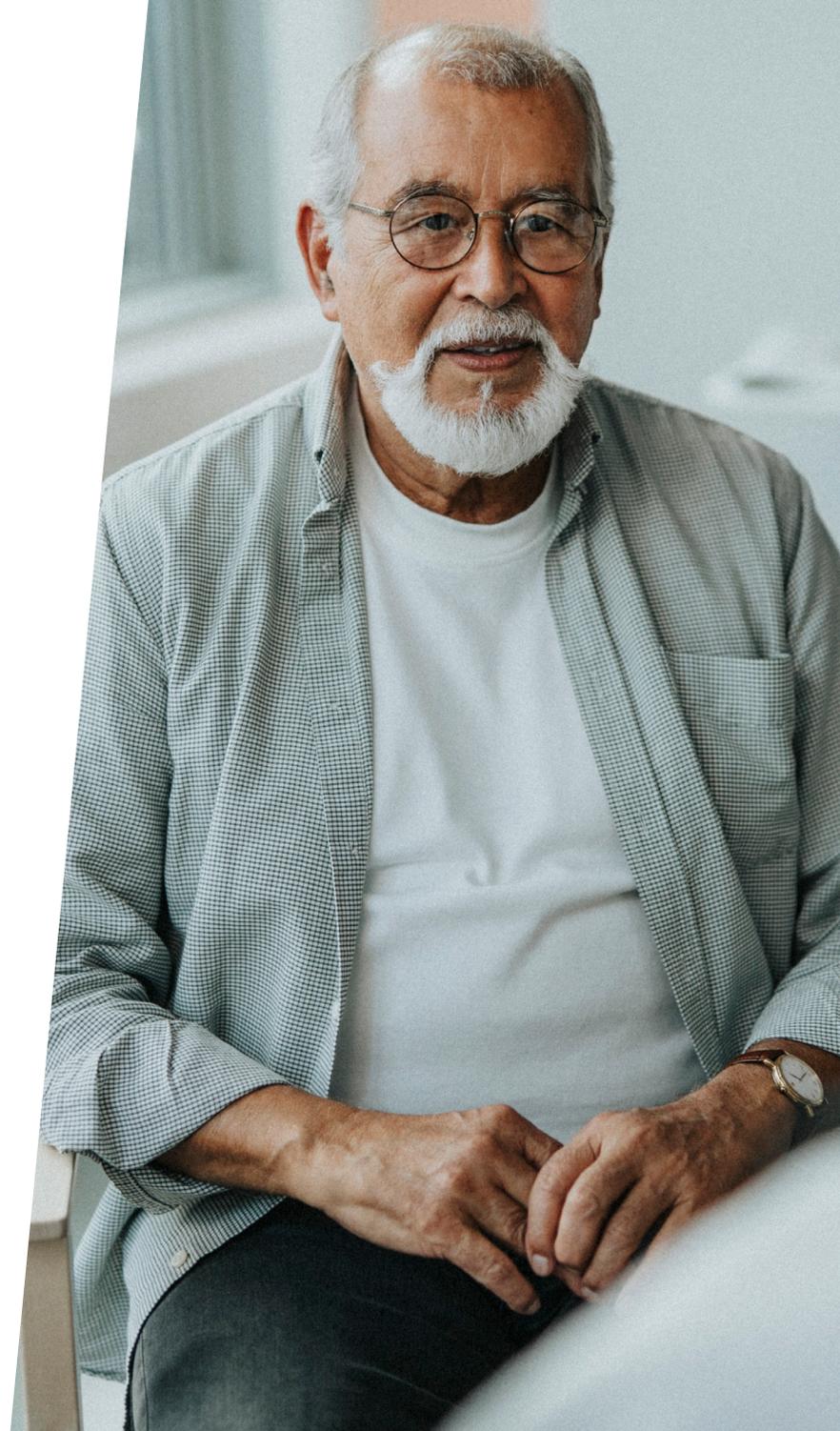
すばやく適応する。 治験依頼者は、探索的試験を早期に実施し、バイオマーカーが必要かどうかを決定する必要があります。理想的には第2相までに、患者さんを層別化するためのCDxが必要なのか、それとも参加したすべての患者さんを対象に有効性を検査してよいかを決定する必要があります。第3相までには、検証の済んだ臨床グレードの選別ツールが必要です。しかし、場合によっては予想外にFDAがCDxを要求してくることもあり得ます。このような後退からの回復に数カ月（あるいは数年）を費やすよりも、あらかじめ策を練っておき、すばやく適応したほうが効率的です。

▶▶▶ バイオマーカーの開発の加速

オンコロジーを対象としているほとんどの企業は、臨床開発におけるバイオマーカーの価値をよく認識しており、バイオマーカーを組み込むことに非常に熱心です。心強いことに、ますます多くのオンコロジー医薬品開発企業が、バイオマーカー研究のため患者さんの検体を採取し、適切に保存しようとしています。しかし、多くのがんには、信頼性の高い適格性が確認されたバイオマーカーが存在しません。パレクセルは、次世代の解析ツールとテクノロジーを使用して、診断、予後予測、効果予測を目的とするバイオマーカーの特定を支援し、その後の開発における検証へとつなげます。

マルチオミクスとコンピュータ解析の最近の進化により、プレシジョンオンコロジーにおけるバイオマーカーの発見と検証が加速されました。マルチオミクスとは、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスを活用した多様なデータストリームを指す言葉です。マルチオミクスはがんのバイオマーカーの探索と検証の方法に変革をもたらしました。

従来のバイオマーカーは、単一の遺伝子（または複数の遺伝子の組み合わせ）や特定の種類の循環細胞のタンパク質発現といった、1つの様態のレベルや存在を測定するものでした。マルチオミクスにより、より複雑なハイブリッドバイオマーカーの構築が可能となったことで、患者さんの診断、予後の予測、転帰の予測をより正確に行えるようになりました。



機械学習（ML）やディープラーニング（DL）を含むコンピュータAI解析の進化により、従来のオミクスと、空間ゲノミクスなどの新しいオミクスを組み合わせることが可能となりました。拡大を続けるオミクスのデータ量はあまりにも膨大であり、これらの強力な新ツールがなければ、その意味を理解することは不可能です。例えばML/DLは、病理組織検査からの画像データの処理と分類を自動化することができます。これらは、がん患者さんの診断や予後の予測、そして治療薬の効果の予測に使用されます。デジタル化されたスライド画像に捉えられた細胞や組織の生態を視覚的に評価することは、従来は人に頼っていたこのプロセスを自動化することなしには不可能でしょう。

AIなどの解析手法の進化により、がん治療薬の開発が加速され、患者さんに直接的な利益がもたらされているのを見るのは喜ばしいことです。正確な診断には診断バイオマーカー、患者集団の層別化には予後予測バイオマーカー、奏効を示す可能性が高い患者さんの発見には効果予測バイオマーカーが必要です。これらは、精密な分子標的治療薬の治験における（膨大なリストとなることもある）適格性／除外基準の作成や、既存の治療薬による治療方針の決定に役立ちます。

》》 患者さんのアクセスの拡大

より精密に標的を定めて臨床試験を実施することにより、奏効を示す可能性が高い患者さんを確実に治験に参加させることができます。患者さんに対し実験的にいくつかのレジメンを試す必要はなくなり、がんの背後にあるトリガーをより深く理解できるようになります。そのため、より少ない患者数、より小さい毒性、より少ない副作用で、よりすばやく肯定的な結果を出すことが可能になりました。

また、バイオマーカー分野の発見と利用が治療オプションに変革をもたらすと同時に、迅速審査に匹敵する薬事業務の加速と画期的治療薬の登場により、医薬品の迅速な上市が可能となりました。しかし、患者さんが広く入手できるようになるには、メディケアなどの公的保険機関や民間の医療保険会社により、その治療薬が真に画期的でありアンメットニーズに対応するものであることが認められる必要があります。標準治療に比べて、より望ましい臨床転帰が得られるか。患者さんの過去の経験と比較できる市販後データは存在するか。医療エコシステムの中に当該製品に対する需要はあるか。そして、より大規模な集団でも期待される結果が見られるかが特に重要です。

多くの場合、これらの質問に答えが出るのは、規制当局の承認後、リアルワールドデータ（RWD）およびリアルワールドエビデンス（RWE）の分析を経てからです。ごく簡単に言うと、RWDとは、治療薬に対し良好な奏効を示す可能性が高い特性を有するのはどのような患者かに



ついて、より大きな規模での知見を提供する編集された医療記録のことで、データは年齢、人口学的情報、並存疾患によって解析することができ、ゲノム因子による解析も増えています。RWEにより、同様の診断を受けた患者集団を、がんのタイプまたは診断コード別に調査することができます。複数の保健機関、地域、地理的環境にまたがる調査を行えば、特定の診断を受けた患者さんがどのように治療されたかを理解することができます。医療システムでの患者さんの流れはどのようになっているのか。どのような患者さんが奏効を示したのか、それはなぜなのか。

これらのインサイトは、臨床試験に情報を提供してくれます。そして、その情報が試験に十分反映されていない地域や個人を特定し、医師と患者さんをどこで募集すべきかを検討する際に役立ちます。実際に米国では、メディケアサービスセンターが、集団をまたいだ治療薬に対するより公平なアクセスに期待を示しています。FDAも臨床試験へのより幅広い参加と実環境の反映を必須としています。**RWEはこれらの期待に応えることを可能とする強力なツールであり、現在利用可能なコンピュータ機能で使用できるフォーマットでデータを提供します。**これらすべての要素が連携して、すべてのステークホルダー（患者さん、医師、病院、保険会社、規制当局、医薬品開発企業）の目標達成を支援し、人々の健康の促進と寿命の延長をもたらします。

これらのトピックについてのより詳細な知見については、プレジジョンオンコロジーに関する弊社のインタラクティブデジタルレポートをご覧ください。パレクセルの専門家によるその他の考察や推奨事項をご覧ください。パレクセルの専門家は患者さんとその家族のための転帰改善を目指し、プレジジョンオンコロジーを前進させるため、可能な限りのあらゆる努力を重ねています。

- 1 Falke, V. (2023, April 19). *Unleashing the NAS wave: Transforming cancer care & world economies*. [LinkedIn](#).
- 2 Terry Morey: A Stage 4 Lung Cancer Survivor (Lung Cancer Canada, 2020).
- 3 American Association for Cancer Research. *Nearly Half of Oncology Drugs Approved Since 1998 Are Precision Therapies*.
- 4 *The Future of Precision Oncology* (International Journal of Molecular Science, August 9, 2023).
- 5 *For Squamous Cancers, the Streetlamps Shine on Occasional Keys, Most Baskets Are Empty, and the Umbrellas Cannot Keep Us Dry: A Call for New Models in Precision Oncology* (Journal of Clinical Oncology, January 8, 2024).
- 6 *Practical challenges for precision medicine* (Nature, January 11, 2024).
- 7 *Rising Protocol Design Complexity Is Driving Rapid Growth in Clinical Trial Data Volume* (Tufts Center for the Study of Drug Development, 2021).
- 8 *Site Payments Still a Pressing Issue for Clinical Trials, Industry Agrees* (CenterWatch, September 26, 2022).
- 9 *Dozens of precision cancer drugs tested at lower doses to reduce side effects and cut costs* (Nature Medicine, March 5, 2024).
- 10 *Small biotechs versus large pharma: Who drives first-in-class innovation in oncology?* (Drug Discovery Today, February 2023).
- 11 *Delivering the precision oncology paradigm: reduced R&D costs and greater return on investment through a companion diagnostic informed precision oncology medicines approach* (Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, July 5, 2023).
- 12 *Missing Companion Diagnostic for US Food and Drug Administration-Approved Hematological and Oncological Drugs* (JCO Precision Oncology, May 4, 2022).

>>> いつでもご相談に応じます。

*With Heart*TM

パレクセル・インターナショナル株式会社
JapanMarketing@parexel.com

Parexel International Corporation
2520 Meridian Pkwy, Durham, NC 27713, USA
+1 919 544-3170

Offices across Europe, Asia, and the Americas

www.parexel.com

© 2024 Parexel International (MA) Corporation.

parexel®