

日薬連発第 770 号
2024 年 12 月 4 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

**「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）**

標記について、令和 6 年 12 月 4 日付け事務連絡にて（独）医薬品医療機器総合機構 審査センターより通知がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申し上げます。

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ご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会 会長

日本製薬工業協会 会長

米国研究製薬工業連合会米国研究製薬工業協会在日執行委員会 委員長

一般社団法人欧州製薬団体連合会 会長

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)

令和6年12月4日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

1. はじめに

保健衛生上の見地から、治験の実態を特に把握しておく必要性が高いと考えられる薬物については、その治験計画を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に届け出る必要があり、新有効成分、新投与経路、新医療用配合剤のいずれかにあたる被験薬に係る治験の計画のうち、当該薬物を本邦で初めて人に投与するものである場合は、30日調査の対象となる^{1), 2)}。30日調査は、保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な調査とされており、第Ⅰ相試験の治験実施計画に対して実施されることが多い。

一般的な医薬品開発における第Ⅰ相試験は、健康なボランティアを対象に初期の安全性及び忍容性の推測、薬物動態等の評価を行う目的で実施され、続く第Ⅱ相試験では対象となる疾患の患者を対象に用法・用量を探索する。一方で、抗悪性腫瘍剤の開発においては、強い毒性が懸念されることから、第Ⅰ相試験においてもがん患者を対象として忍容性、安全性、薬物動態等を評価し、さらに用法・用量を検討・決定することを目的として実施されることが多い。抗悪性腫瘍剤の第Ⅰ相試験については、患者の安全性を確保するために、その治験実施計画についてより慎重に検討する必要がある。

伝統的な抗悪性腫瘍剤の第Ⅰ相試験では、毒性が許容できる範囲内の最大の用量と定義される最大耐用量（MTD：Maximum Tolerated Dose）を同定するために、有効性や毒性が用量依存的に増加することを仮定し、MTDにおいて最大の有効性を期待するという考え方をを用いる。患者における忍容性等を確認しながらMTDを推定することに加え、選択されたMTDを踏まえて第Ⅱ相試験以降の推奨用量を決定する。近年、抗悪性腫瘍剤の第Ⅰ相試験の用量漸増デザインとして様々なデザインが採用されており、MTDの推定方法も様々である。治験実施計画に採用された用量漸増デザインが保健衛生上の危害の発生を防止できているかについて、30日調査では必要に応じて用量漸増デザインの動作特性の評価も併せて確認する必要がある。

抗悪性腫瘍剤に関する30日調査については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による照会事項作成及び届出者による照会事項に対する回答作成の負担を軽減する目的で、「30日調査チェックリスト（抗悪性腫瘍剤分野）」が公開されている³⁾。当該チェックリストの中にも、忍容性の評価方法に係る内容として、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している。本留意事項の目的は、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、特に安全性の観点で影響を与えうる要因及び留

意点について具体的に紹介することにより、前述の負担をさらに軽減することである。本留意事項は様々な用量漸増デザインの特徴や、その MTD の選択性能の是非等を示すことを目的とはしていない。個々の治験計画立案における用量漸増デザインの選択は、開発の状況に応じて検討され、必ずしもその MTD の選択性能及び安全性の確保のみに基づくものではないと想定している。具体的な用量漸増デザインについて議論が必要な場合は、第 I 相試験開始前相談を利用すること。

また、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。

なお、本留意事項に示した考え方については、公開時点での忍容性評価方法を踏まえて検討したものであり、今後新たに得られる知見等により変わりうることに留意いただきたい。

2. 30 日調査における用量漸増デザインの基本的考え方

30 日調査を実施する目的として、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という点がある。

治験実施計画に採用された用量漸増デザインの動作特性は、用量漸増の挙動や用量選択について、複数の状況下でシミュレーション等を実施することにより評価することができる（3 章参照）。動作特性の評価では、想定される状況を考慮して多様なシナリオを仮定した上で安全性が確保できているかを検討することが重要である。

また、30 日調査を実施する目的を踏まえると、治験開始時には具体的な計画が未定の内容についても十分に考慮した上で、用量漸増デザインの動作特性を評価することが重要である。事前の検討に限界がある場合にも、採用された用量漸増デザインが安全性を確保できているか、説明をする必要がある。治験実施中の状況に応じて柔軟な対応を取ることを可能とする用量漸増デザインを採用する場合には、その対応が安全性に及ぼす影響について、十分に検討する必要がある。例えば、単独投与における用量探索の後に、同一治験内で併用投与における用量探索を検討する際には、治験届を提出する時点で併用投与における用量漸増の動作特性の評価も実施できていることが望ましい（3.3 節参照）。

3. 動作特性の評価

3.1. 検討及び説明が必要な内容

用量漸増デザインの動作特性を評価するにあたり、少なくとも以下の内容については検討及び説明が必要である。

- 用量漸増デザイン

採用するデザインについて、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、コホートサイズ等に加えて、下記の点も含めて説明する必要がある。

➤ 用量漸増のルール

用量の漸増（維持、漸減、削除・除外を含む）を判断する基準について、目標とする用量制限毒性（DLT：Dose Limiting Toxicity）発現確率、漸減・漸増の境界値、DLT 発現例数等を提示した上で、説明する必要がある。この際に、表やフローチャートを用いるのも一案である。

➤ 忍容性評価終了条件

全体及び各用量における最大参加者数、過量投与に対する制御を目的としたカットオフ値等の条件を説明する必要がある。特定の用量に対して全体とは異なる条件を課す場合は、その点も明示する必要がある。

➤ MTD の定義

MTD の選択方法について、MTD として選択するために必要な最低評価例数、等張（単調）回帰の実施の有無等も含めて説明する必要がある。例として、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等の定義が考えられるが、これらに限らない。

また、（特に開始用量において）漸減と判定された用量を MTD として選択する可能性がある場合は、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。

• 動作特性の評価指標

用量漸増デザインの動作特性を安全性の観点から評価する際には、特に下記の指標が重要である。

- MTD 選択割合：各用量を MTD として選択する割合
- 平均参加者数：各用量における 参加者数の平均値
- 平均 DLT 発現例数：各用量における DLT 発現例数の平均値
- 中止割合：いずれの用量も MTD として選択しない割合

DLT 発現確率の標的区間によって漸増を判断するデザインにおいては、区間に対応して複数の用量を纏めて提示することも可能であるが、標的区間の中でも MTD の定義に従った用量の選択割合及び過毒性区間における各用量の選択割合も重要である。したがって、各用量における MTD 選択割合、平均参加者数及び平均 DLT 発現例数を提示する必要がある。

• 用量－毒性関係を仮定したシナリオ

動作特性を評価する際には、複数の用量－毒性関係を仮定したシナリオでの検討が必要である。特に、安全性の観点からは、すべての用量を MTD として選択すべきでないシナリオ（以下、「過毒性シナリオ」）において、いずれの用量も MTD として選択することなく適切に中止できることが重要である。例えば、DLT 発現確率の推定値が 33% 以下の用量を MTD として選択する場合は、すべての用量で真の DLT 発現確率が 33% を上回るシナリオが過毒性シナリオとなる。

また、過毒性シナリオとして、極端に毒性が高い又は急激に毒性が高くなるシナリオを設定すると、中止割合を過大評価する可能性がある。したがって、最も低い用量における真の DLT 発現確率が過毒性となる基準をわずかに上回る、緩やかな用量－毒性関係を仮定することが望ましい。

3.2. 動作特性の評価におけるポイント

用量漸増デザインの動作特性を評価するにあたり、安全性の観点における重要なポイントは、主に以下の 3 点である。

- (i) MTD として選択すべき用量の選択割合が最も高い
- (ii) 毒性の高い用量で投与される参加者数を抑えられている
- (iii) いずれの用量も MTD として選択すべきでない状況で適切に中止できる

30 日調査で評価する安全性は、用量漸増デザインを含む試験計画全体だけでなく、品目毎に毒性学的・臨床的な観点も含めて総合的に判断されることから、上記 (i) ～ (iii) の割合や参加者数について具体的な数値での一般的な基準を設定するのは困難である。しかしながら、上記 (i) 及び (iii) に関しては、少なくとも各シナリオにおいて適切に判断される割合が最も高くなる必要がある。

また、他の用量漸増デザイン（例えば 3+3 デザイン）と比較して、採用する用量漸増デザインにどのような利点及び欠点があるかを検討し、安全性に係る欠点がある場合には、どのような対策を講じることで安全性の確保が可能か、説明することは有用である。

3.3. 追加で動作特性の評価・検討が必要な事項

採用する用量漸増デザインにかかわらず、以下のようなデザイン上の要素を伴う場合は、事前規定した上で、これらを含めた動作特性について評価・検討する必要がある。事前規定していない場合であっても、要素を追加する際には動作特性について評価・検討し、参加者の安全性の確保が可能かについて検討する必要がある。デザイン上の要素の追加が動作特性に及ぼす影響は、追加を伴わない場合との比較による評価が有用となるだろう。

- コホートサイズ又は最小評価例数の変更

試験中に加速漸増を伴う用量において、コホートサイズ又は最小評価例数の変更を行う場合は、当該変更が動作特性に及ぼす影響について、シミュレーションに基づき説明する必要がある。

また、同一の用量に追加の組入れを行う場合のコホートサイズについても説明する必要がある。

【例】

コホートサイズを 3 例と規定し、開始用量において 1 例で DLT の発現が認められなかった場合に漸増を可能とした加速漸増を伴う用量漸増デザインの場合、開始用量の 1 例で DLT が発現した後同一用量に追加する参加者数について、以下の

いずれかに該当するか説明する必要がある。

☆ 2 例（1 例目と合わせて 3 例、合計がコホートサイズと同一）

☆ 3 例（1 例目と合わせて 4 例、追加するコホートのコホートサイズが 3 例）

- 用量の追加

試験中に以下のいずれかの用量の追加を行う場合は、追加する用量への移行条件について説明した上で、当該設定が動作特性に及ぼす影響について、シミュレーションに基づき説明する必要がある。

➤ 事前に規定した最低用量よりも低い用量

➤ 中間用量

なお、詳細な計画が未定の場合は、仮の用量を設定した上で、追加した用量を MTD として選択可能なシナリオ及び選択すべきでないシナリオのそれぞれについて評価し、用量の追加が動作特性に及ぼす影響について、シミュレーションに基づき説明する必要がある。

- 投与間隔・スケジュールの変更

試験中に投与間隔及び投与スケジュールの変更を行う場合は、変更内容及びその対応について説明した上で、当該変更が動作特性に及ぼす影響について説明する必要がある。以下のような対応が考えられるが、これに限らない。

➤ 変更前の用量漸増を中止し、開始用量から改めての用量漸増を開始する

➤ 変更前の用量漸増を中断し、用量の追加とみなして用量漸増を再開する

また、複数の用法が想定されており、異なる用法間の情報を統合した用量の漸増を行う用量漸増デザインの場合にも同様である。

- バックフィルコホート

推奨用量の決定や用量最適化のための情報を得る目的で、用量漸増と並行して、既に当該用量からの漸増が判断され忍容性が確認された用量に参加者を追加する、バックフィルという考え方がある。バックフィルコホートにおいて忍容性を評価し、追加された参加者における DLT 発現の情報を用量漸増デザインに基づく用量漸増に用いる場合には、当該設定が動作特性に及ぼす影響について、シミュレーションに基づき説明する必要がある。なお、追加する参加者数が一定でない場合は、説明の際にシミュレーション上の設定についても明確にする必要がある。

- 併用投与における用量探索

単独投与に続けて併用投与において用量探索を行う場合、単独投与の結果に応じて併用投与の用量漸増デザインが決定されることがある。試験計画時には、併用投与における用量探索の詳細な計画が未定であることも想定されるが、その場合には動作特性について、事前に検討可能な範囲でシミュレーションに基づき評価すべきである。デザインの詳細が決定した時点で事前の想定と異なる場合は、動作特性に及ぼす影響について追加の検討を行い、安全性の確保に努める必要がある。

併用投与において、一方の薬物の用量を固定した上で他方の漸増を行うのではなく、双方の用量又は投与スケジュールを同時に検討する場合は、組合せの順序関係を踏まえて必要なシナリオについて十分に検討し、シミュレーションに基づいて動作特性に及ぼす影響について説明する必要がある。

【参考】

- 1) 「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」（令和 6 年 8 月 20 日付け医薬薬審発 0820 第 1 号）
- 2) 「自ら治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」（令和 6 年 8 月 20 日付け医薬薬審発 0820 第 2 号）
- 3) 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>)

Statistical Considerations When Planning Phase I Clinical Trials in Oncology

- From the Safety Perspective

(Early Consideration)

December 4, 2024

Center for Product Evaluation

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

1. Introduction

From a healthcare and hygiene perspective, regarding drugs for which a thorough understanding of the actual situation of clinical trials is considered essential, their clinical trial plans must be submitted to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. If an investigational drug is a new active ingredient, a new route of administration, or a new combination drug, and it is the first time that the drug has been administered to Japanese participants, its clinical trial plan will be subject to the 30-day-CTN Review.^{1), 2)} The 30-day-CTN Review is necessary to prevent healthcare and hygiene hazards, and it is often conducted for the clinical trial plan for Phase I trials.

Phase I trials in general drug development are conducted on healthy volunteers to evaluate initial safety, tolerability, and pharmacokinetics, etc., and in the subsequent Phase II trials, the dosage and administration are explored using patients with the target disease. On the other hand, in the development of oncology drugs, there are concerns about strong toxicity. Therefore, the purpose of phase I trials of oncology drugs is often to evaluate tolerability, safety, pharmacokinetics, etc. in cancer patients, and to further investigate and determine the dosage and administration. For Phase I trials of oncology drugs, it is necessary to carefully consider the design of the clinical trial to ensure patient safety.

In traditional phase I trials of oncology drugs, the concept is that the maximum tolerated dose (MTD) is defined as the highest dose within an acceptable range of toxicity and that the maximum efficacy is expected at the MTD, based on the assumption that efficacy and toxicity will increase in a dose-dependent manner. In addition to estimating the MTD while evaluating for tolerability in patients, the recommended dose for Phase II and later trials is determined based on the estimated MTD. In recent years, various designs have been adopted for the dose-escalation design of phase I trials of oncology drugs, and there are also various methods for estimating the MTD. In the 30-day-CTN review, it is necessary to review whether the dose-escalation design adopted in the clinical trial plan is preventing healthcare and hygiene hazards, along with, if necessary, the evaluation results of the operating characteristics of the dose-escalation design.

To reduce the burden on the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) of preparing

inquiries and on the sponsor of preparing responses to those inquiries, a "Check List for Inquiries on Initial Clinical Trial Notification" has been made public.³⁾ The checklist also mentions minimum information that should be included to explain the appropriateness of the dose-escalation design, particularly regarding tolerability evaluation. The purpose of this document is to further reduce the burden mentioned above by specifically introducing factors and points to consider that could affect the operating characteristics of the dose-escalation design based on statistical considerations, particularly from a safety perspective. These points for consideration are not intended to indicate the characteristics of various dose-escalation designs or the pros and cons of their MTD selection performance. The selection of a dose-escalation design for individual clinical trial planning is assumed to be considered in accordance with the development status and is not necessarily based solely on the MTD selection performance and safety assurance. If a discussion is needed regarding a specific dose-escalation-design, please use the pre-Phase I consultation meeting at the PMDA.

In addition, this document introduces points to consider when conducting dose-finding based on statistical considerations in Phase I trials involving Japanese participants, and these points may not necessarily apply when planning Phase I trials involving Japanese participants based on the results of dose-finding conducted overseas.

Please note that the approaches outlined in this document have been developed based on tolerability evaluation methods as of the time of publication and may change in the future based on new findings and other information.

2. Basic principles of evaluation of dose-escalation designs in 30-day-CTN review

The purpose of conducting a 30-day-CTN review is to confirm that appropriate measures are being taken to ensure patient protection is given top priority in all circumstances in terms of safety, before the initiation of a clinical trial.

The operating characteristics of the dose-escalation design adopted in the clinical trial plan can be evaluated by simulating the behavior of dose escalation and dose selection under multiple conditions (see Chapter 3). When evaluating operating characteristics, it is important to consider a variety of scenarios based on the anticipated situation and then examine whether safety can be ensured.

Also, considering the purpose of conducting a 30-day-CTN review, it is important to evaluate the operating characteristics of the dose-escalation design while giving sufficient consideration to the content for which specific trial plans have not yet been decided at the initiation of the clinical trial. Even when there are limitations to the preliminary investigation, it is necessary to explain whether the adopted dose-escalation design ensures safety. When adopting a dose-escalation design that allows for flexible measures according to the situation during the clinical trial, it is necessary to fully consider the impact of selected measures on safety. For example, when considering dose finding in combination therapy after dose finding in monotherapy, the evaluation of the operating characteristics of dose

escalation in combination therapy should also be conducted at the time of submitting the clinical trial notification (see Section 3.3).

3. Evaluation of operating characteristics

3.1. Contents that require consideration and explanation

When evaluating the operating characteristics of a dose-escalation design, the following points should be considered and explained at least.

- Dose-escalation design

In addition to the design-specific settings (prior distributions, parameters, etc.), the number of doses (dose levels), cohort size, etc., the following points also need to be explained.

- Rules for dose escalation

The criteria for determining dose escalation (including stay, de-escalation, and elimination) should be explained, with the target dose-limiting toxicity (DLT) rate, the boundary for de-escalation and escalation, the number of participants with DLT experience, etc. Using tables and flowcharts may be useful for the explanation.

- Stopping rules of tolerability evaluation

It is necessary to explain rules, such as the maximum number of overall participants and participants in each dose, and the cutoff probability for controlling overdose. If rules that differ from those for other doses applied to specific doses, this must also be clearly stated.

- Definition of MTD

The method for selecting the MTD needs to be explained, including the minimum number of cases required to select the MTD, and whether isotonic regression is performed. The examples of the definition of MTD are the highest dose not determined to require de-escalation, the highest dose that the estimated DLT rate is below the target DLT rate, and the dose that the estimated DLT rate is closest to the target DLT rate; however, it is not limited to these definitions.

In addition, if there is a possibility that a dose determined to require de-escalation (especially at the starting dose) will be selected as the MTD, the appropriateness of the selection should also be explained from the safety perspective.

- Evaluation metrics for operating characteristics

The following metrics are particularly important when evaluating the operating characteristics of a dose-escalation design from a safety perspective.

- Proportion of MTD selection: The proportion of which each dose is selected as the MTD

- Average number of participants at each dose

- Average number of participants with DLT at each dose

- Proportion of the trial termination: The proportion of cases where none of the doses are

selected as the MTD

In a design that determines the escalation based on the target interval of the DLT rate, it is possible to present multiple doses together corresponding to the range, but even within the target range, the proportion of the selection of each dose according to the MTD definition and the proportion of the selection of each dose in the range of excessive toxicity is also important. Therefore, it is necessary to present the proportion of MTD selection, the average number of participants, and the average number of participants with DLT at each dose.

- Scenarios based on the assumption of a dose-toxicity relationship

When evaluating operating characteristics, it is necessary to consider multiple scenarios that assume dose-toxicity relationships. From the safety perspective, it is important that the trial can be appropriately terminated without any doses being selected as the MTD in scenarios where all doses should not be selected as the MTD (hereafter referred to as "excessive-toxicity scenarios"). For example, if the dose with an estimated DLT rate of 33% or less is to be selected as the MTD, a scenario in which the true DLT rate exceeds 33% for all doses is an excessive-toxicity scenario.

In addition, if a scenario with extreme toxicity or sharp rise of toxicity is set as the excessive-toxicity scenario, there is a possibility that the proportion of termination will be overestimated. Therefore, it is desirable to assume a moderate dose-toxicity relationship in which the true DLT rate at the lowest dose is slightly higher than the excessive-toxicity threshold.

3.2. Key points in evaluating operating characteristics

When evaluating operating characteristics of a dose-escalation design, the following three points are the main key points from the safety perspective.

- (i) The selection proportion of the dose that should be selected as the MTD is the highest.
- (ii) The number of participants receiving doses with high toxicity has been kept low.
- (iii) The trial will be appropriately terminated in case all doses should not be selected as the MTD.

In the 30-day-CTN review, the safety is evaluated comprehensively, not only based on the entire trial plan including the dose-escalation design, but also on a toxicological and clinical perspective for each drug. Therefore, it is difficult to set general criteria as specific values for the proportion and number of participants in (i) to (iii) above. However, for (i) and (iii) above, at least the proportion of appropriate decisions (dose selection or trial termination) in each scenario should be the highest.

It is also useful to consider the pros and cons of the dose-escalation design adopted compared to other dose-escalation designs (e.g., 3+3 design), and to explain what measures can be taken to ensure safety if there are any safety-related disadvantages.

3.3. Items requiring further evaluation and consideration of operating characteristics

Regardless of the dose-escalation design adopted, if the following options will be involved, these options should be pre-specified, and it is necessary to evaluate and consider the operating characteristics including these options. Even if the options are not pre-specified, it is necessary to evaluate and consider the operating characteristics when adding the options, and to consider whether it is possible to ensure the safety. It would be useful to evaluate the impact of adding options on the operating characteristics by comparing them with the case where the options are not added.

- Change in cohort size or minimum number of participants to be evaluated

If the cohort size or minimum number of participants to be evaluated is changed for doses with accelerated escalation during the trials, the impact of the change on the operating characteristics must be explained based on simulations.

It is also necessary to explain the cohort size when additional inclusion is made for the same dose.

Example

In the case of a dose-escalation design with accelerated escalation, where the cohort size is 3 but escalation is possible if no DLTs are experienced in the first participant at the starting dose, it is necessary to explain whether the number of participants to be added to the same dose after DLT is experienced in the first participant at the starting dose falls under any of the following:

- ✧ 2 participants (3 participants in total together with the first participant. The total is same as the cohort size)
- ✧ 3 participants (4 participants in total together with the first participant. The size of the cohort to be added is 3.)

- Additional dose

If any of the following doses may be added during the trial, the conditions for transitioning to the added dose must be explained, and the impact of the settings on operating characteristics must be explained based on simulations.

- A dose lower than the minimum dose specified in advance
- Intermediate dose

If a detailed plan has not yet been decided, it is necessary to set tentative doses and evaluate both scenarios that the added dose can be selected as the MTD and scenarios that the added dose should not be selected, and to explain the impact of adding doses on the operating characteristics based on simulations.

- Change in dosing interval/schedule

If the dosing interval or dosing schedule may be changed during the trial, the impact of the change on the operating characteristics must be explained, along with an explanation of the

content of the change and the measures taken.

The following are possible measures but are not limited to them.

- Terminate the dose escalation before the change and start dose escalation from the starting dose
- Suspend the dose escalation before the change, and continue dose escalation considered as an additional dose

In addition, the same approach is also necessary in the case of a dose-escalation design in which multiple dosing intervals or dosing schedules are assumed, and the information from the different regimens is integrated for the decision to escalate the dose.

- Backfill cohort

After the dose has been confirmed as tolerable and the escalation from the dose is determined, the dose may be expanded (known as backfilling) and participants added at a given dose, to collect further information for determining the recommended dose and optimizing the dose, in parallel with the dose escalation. When evaluating tolerability in the backfill cohort and using information on DLT experience in the additional participants for dose escalation based on a dose-escalation design, it is necessary to explain the impact of the settings on operating characteristics based on simulations. If the maximum number of additional participants is fixed but the actual number of additional participants may vary, it is also necessary to clarify the simulation settings in the explanation.

- Dose exploration in combination therapy

When exploring the dose for combination therapy following the monotherapy, the dose-escalation design for combination therapy may be determined based on the results of the monotherapy. When designing the trial, it is possible that the detailed plan for dose-finding in combination therapy has not yet been decided, but even in this case, the operating characteristics should be evaluated based on simulations to the extent possible in advance. If the details of the design differ from the preliminary assumptions when they are decided, additional investigation of the impact on operating characteristics will be needed and efforts should be made to ensure safety.

Regarding combination therapy, when considering the dose or dosing schedule of both drugs simultaneously, rather than fixing the dose of one drug and conducting the dose escalation of the other, it is needed to fully consider the necessary scenarios based on the order of the combinations and to explain the impact on operating characteristics based on simulations.

References:

- 1) Notification: PSB/PED No. 0820/1: Handling of Notifications of Clinical Trial Plan by Person Intended to be Sponsor, 20-Aug-2024 (in Japanese)

- 2) Notification: PSB/PED No. 0820/2: Handling of Notifications of Clinical Trial Plan by Person Intended to be Sponsor-investigator, 20-Aug-2024 (in Japanese)
- 3) Check List for 30-day-Clinical Trial Notification Review on an Initial Clinical Trial Notification (Oncology Drugs), (in Japanese) <https://www.pmda.go.jp/files/000252155.pdf>