

国立大学病院臨床研究推進会議 第12回総会シンポジウム

マスタープロトコル試験の概念 と世界の動向



京都大学医学部附属病院
先端医療研究開発機構
永井 洋士

2024年1月31日 臨床研究推進会議総会シンポ

背景

コロナ禍の当初、世界の主要国では迅速に多くの臨床試験が開始され、重要な成果が次々に公表された。それを可能にした主な要因が、**マスタープロトコル試験と分散型臨床試験(DCT)**の仕組みであった。

わが国では、ようやくDCTの体制整備が始まったものの、**マスタープロトコル試験に関する認識は浅いまま**であり、臨床試験の近代化が大きく遅れている。

目的

マスタープロトコル試験の概念と世界の動向を示すことで、わが国における臨床試験革新への道筋を照らす。

臨床試験の近代化に向けた動き

2003年	米国NIH	”Roadmap for Medical Research”に、臨床試験デザインの革新の必要性に言及
2004年	米国FDA	”Innovation or Stagnation : Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products”に、臨床試験プロセスの効率と効果を緊急に向上させる必要性に言及
2012年	OECD	臨床試験規制とその解釈の一貫性を向上させ、臨床試験の手続きを合理化する必要性に言及
2016年	NEJM編集部	“Clinical Trials Series”において、多様化する臨床試験の設計・実施・解釈に関する課題を提示
2022年	WHO	健康介入に関する高品質なエビデンスを提供し、研究の品質と調整を向上させるために、臨床試験を強化する必要性に言及

NEJM編集部声明(2016年)

Clinical Trials Series. N Engl J Med 2016; 374:2167

1930年代にランダム割付が臨床試験に導入されて以降、その方法論は絶えず進化してきた。現在では、被験者が1人から2万人に至るものまで、施設が1から数100に至るものまで、単純なRCTから益々複雑化する研究デザインまで、様々な臨床試験が存在する。

そうした臨床試験の多様化を受けて、その設計・実施・解釈に関する課題を深耕するため、[NEJM誌HP内に特設サイト](#)を開設して一連の論文を紹介する。



“The Changing Face of Clinical Trials”
(<https://www.nejm.org/clinical-trials-series>)

The Changing Face of Clinical Trials



(<https://www.nejm.org/clinical-trials-series>)

1. Noninferiority Trials
2. Trials in Health Insurance Systems
3. Evidence for Health Decisions beyond RCTs
4. **Master Protocols**
5. Health Policy Trials
- :
- :
16. **Pragmatic Trials**
17. **Adaptive Designs** for Clinical Trials
18. **Comparative Effectiveness** Studies and Patient Care

マスタープロトコル試験の背景と概念

N Engl J Med 2017; 377:62-70より

- 標準的な臨床試験は益々高コストかつ実行困難になり、重要な臨床的疑問が未解決のまま
- プレシジョンメディシン臨床試験にあっては、希少遺伝子型を有する被験者の組み入れが困難
- 従来の疾患定義ではなく、作用機序に基づく適格規準によって臨床試験を実施する合理性が増大



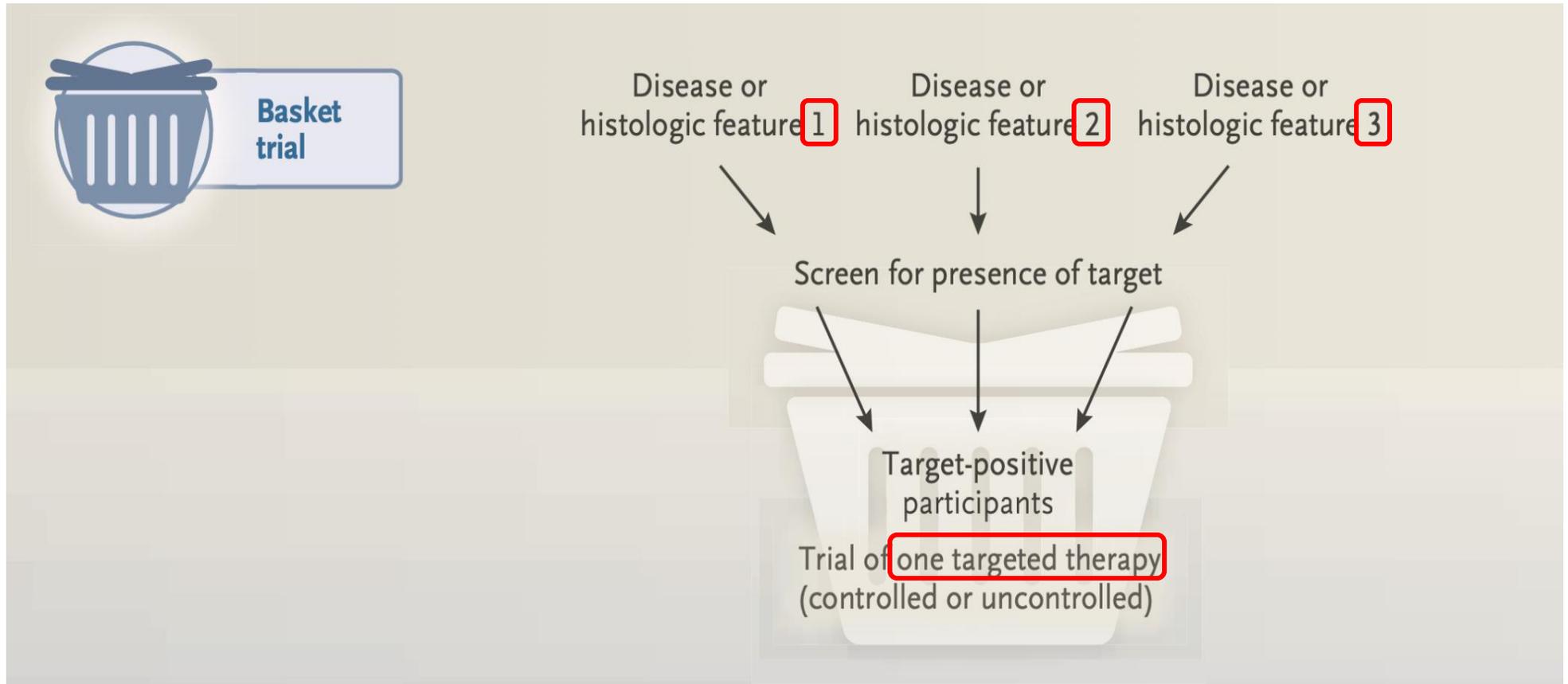
多くの仮説を効率的・短時間で評価するため、**1つの臨床試験の枠組みで、1つ以上の患者タイプ／疾患について、1つ以上の治療法を評価する臨床試験をマスタープロトコル試験と呼ぶ。**

マスタープロトコル試験の種類

試験タイプ	目的
バスケット試験	複数の疾患／サブタイプについて、1つの治療法を評価する（⇒治療法中心）
アンブレラ試験	1つの疾患について、複数の治療法を評価する（⇒疾患中心）
プラットフォーム試験	1つの疾患について、 <u>永続的に複数の治療法</u> を評価する アルゴリズムに基づいて、その臨床試験プラットフォームに <u>新たな治療法を追加したり、そこから削除してよい</u> （⇒社会基盤的）

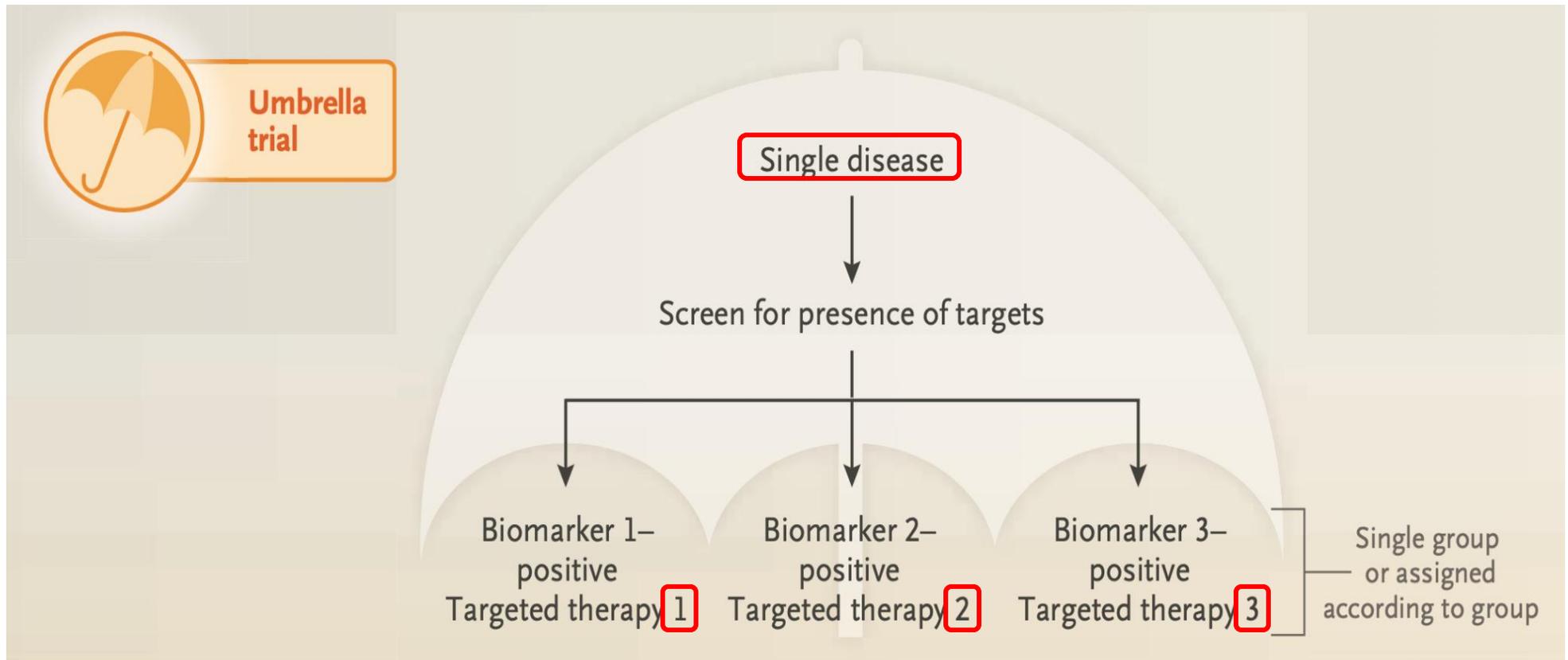
バスケット試験の概念

複数の疾患／疾患サブタイプについて、1つの治療法を評価する



アンブレラ試験の概念

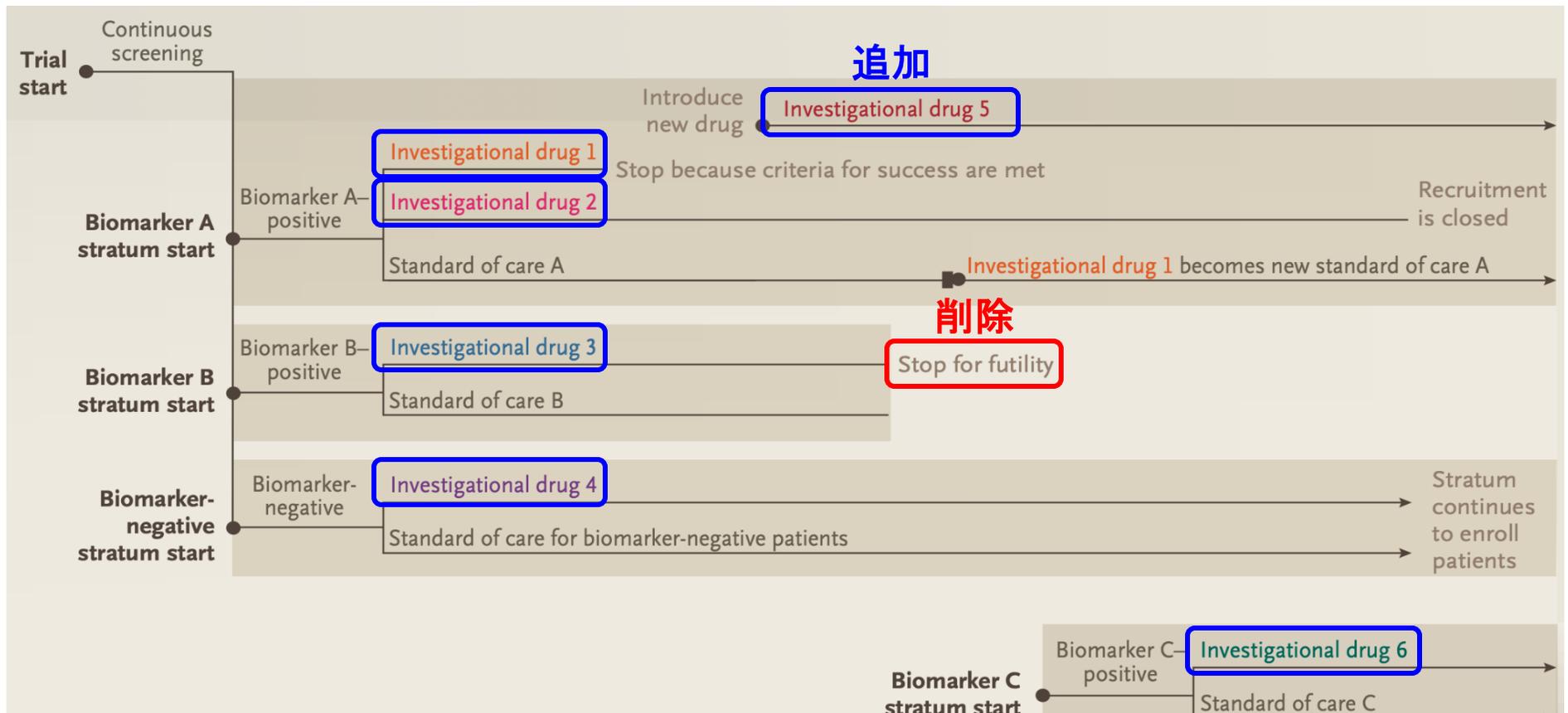
1つの疾患について、複数の治療法を評価する



プラットフォーム試験の概念

1つの疾患について、永続的に複数の治療法を評価する

アルゴリズムに基づいて、その臨床試験のプラットフォームに新たな治療法を追加したり、そこから削除してよい



マスタープロトコル試験による革新

I. 新たな臨床試験デザインの確立 (科学)

- ✓ 広範な目標を効果的に達成する共通プロトコル
- ✓ 革新的な統計手法

II. 臨床試験ネットワーク基盤の確立 (技術)

- ✓ サブスタディ間で重複作業の排除
- ✓ データ収集・共有の容易化、データ品質の向上

➡ プラクティスを通じて実現した科学と技術の成果

I. 新たな臨床試験デザインの確立

1. 共通プロトコルの活用

✓ サブスタディ間での手順や定義の統一、関連資料の再利用

2. アダプティブデザインの利用

✓ 柔軟に有望な治療法を組み入れ、効果の乏しい治療法を中止し得る試験デザインの確立

3. 対照群患者の共有

✓ 同一疾患／バイオマーカーの評価で対照群を共有することで症例数を節約

4. 自然歴コホートの構築

✓ 希少疾患患者の診療データを収集し、将来の臨床試験の外部対照データとして活用

5. バイオマーカーの性能評価

✓ 標的治療と関係しないバイオマーカーを予後と関連付け、診断性能を評価

II. 臨床試験ネットワーク基盤の確立

1. 患者スクリーニング体制の共通化

- ✓実施側: 患者リクルート手続きの合理化(品質向上、失敗の減少、迅速化)
- ✓患者側: 研究参加機会の増大、新規治療法への早期アクセス

2. 試験ガバナンス体制の一元化

- ✓委員会(IRB、運営委員会、IDMC等)の一元化によるリソース節約
- ✓評価体制(血液、画像、イベント等)の一元化によるデータの品質向上

3. 医療機関ネットワークの活用

- ✓経験豊富な医療機関ネットワークの活用による効率化と品質向上

4. 試験プロセスの合理化

- ✓1つのランダム化システムを使うことで、新アーム追加時の中断を最短化
- ✓1つのDMシステムを使うことで、新アーム追加時の作業を効率化
- ✓全体的な品質管理状況の掌握

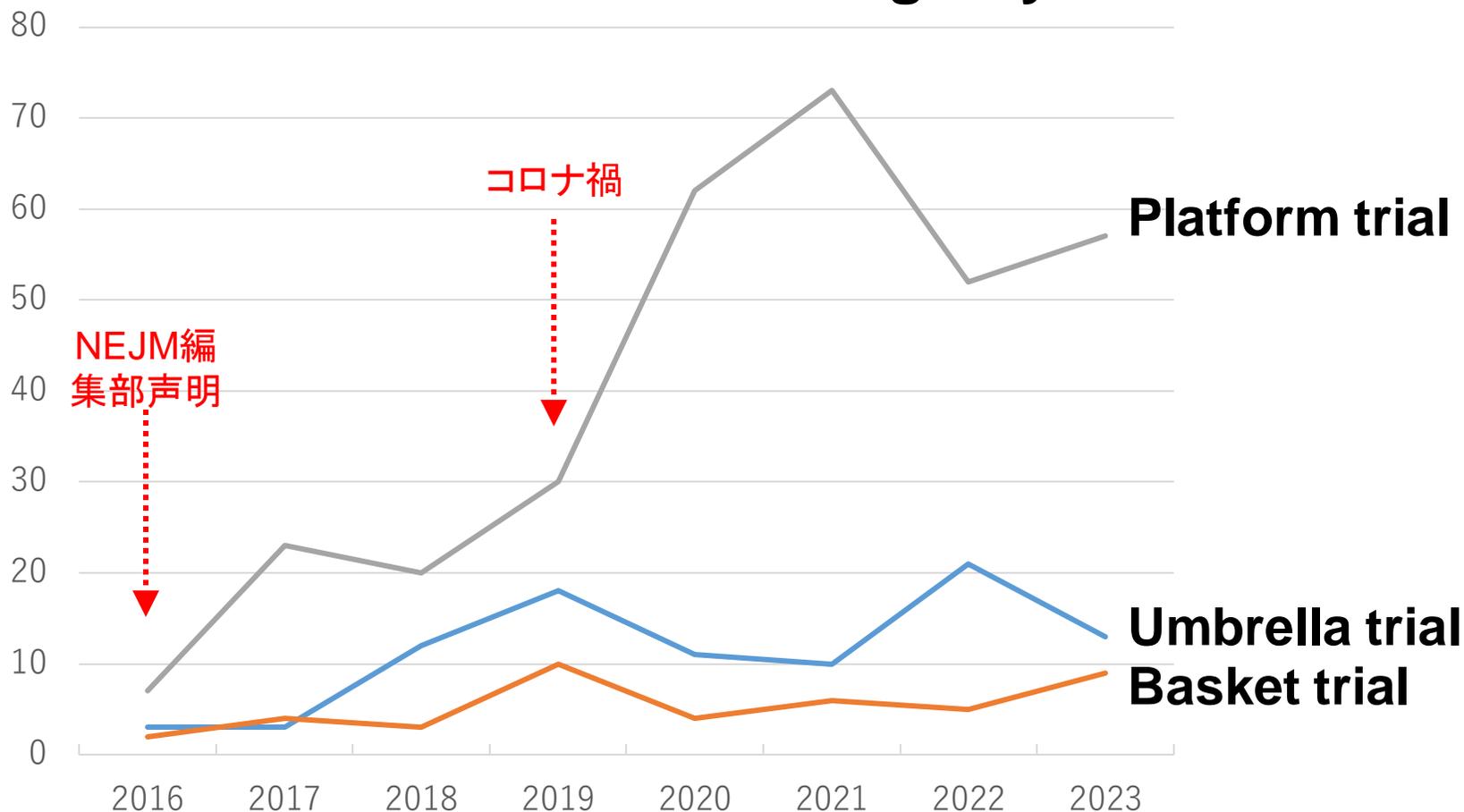
マスタープロトコル試験実施ガイドライン

2024年1月17日現在

米国FDA	Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of <u>Oncology</u> Drugs and Biologics, Guidance for Industry (2022年3月) Master Protocols for Drug and Biological Product Development, Guidance for Industry (Draft) (2023年12月)
欧州EMA	Draft guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man - Revision 6 (2020年11月)内に記載あり
日本	なし、AMED「医薬品等規制調和・評価研究事業」採択課題で検討開始(2023年10月)
その他	China NMPA:なし、Korea MFDS:なし、Taiwan FDA:なし

マスタープロトコル試験の年次推移(世界)

—WHO International Clinical Trials Registry Platformより—



ICTRPデータベースで、[Title]に「basket trial」、「umbrella trial」、
「platform trial」を含むものを検索(2024年1月8日)

マスタープロトコル試験の数

2016年1月1日～2024年1月17日

試験タイプ	世界 (WHO ICTRP)	日本 (jRCT)
バスケット試験	101	17
アンブレラ試験	46	1
プラットフォーム試験	329	10
合計	476	28

日本では、マスタープロトコル試験がごく少数！

ICTRP：「Title」に「basket trial」「umbrella trial」「platform trial」を含むものを検索

jRCT：「研究の名称」に「バスケット試験」「アンブレラ試験」「プラットフォーム試験」を含むものを検索

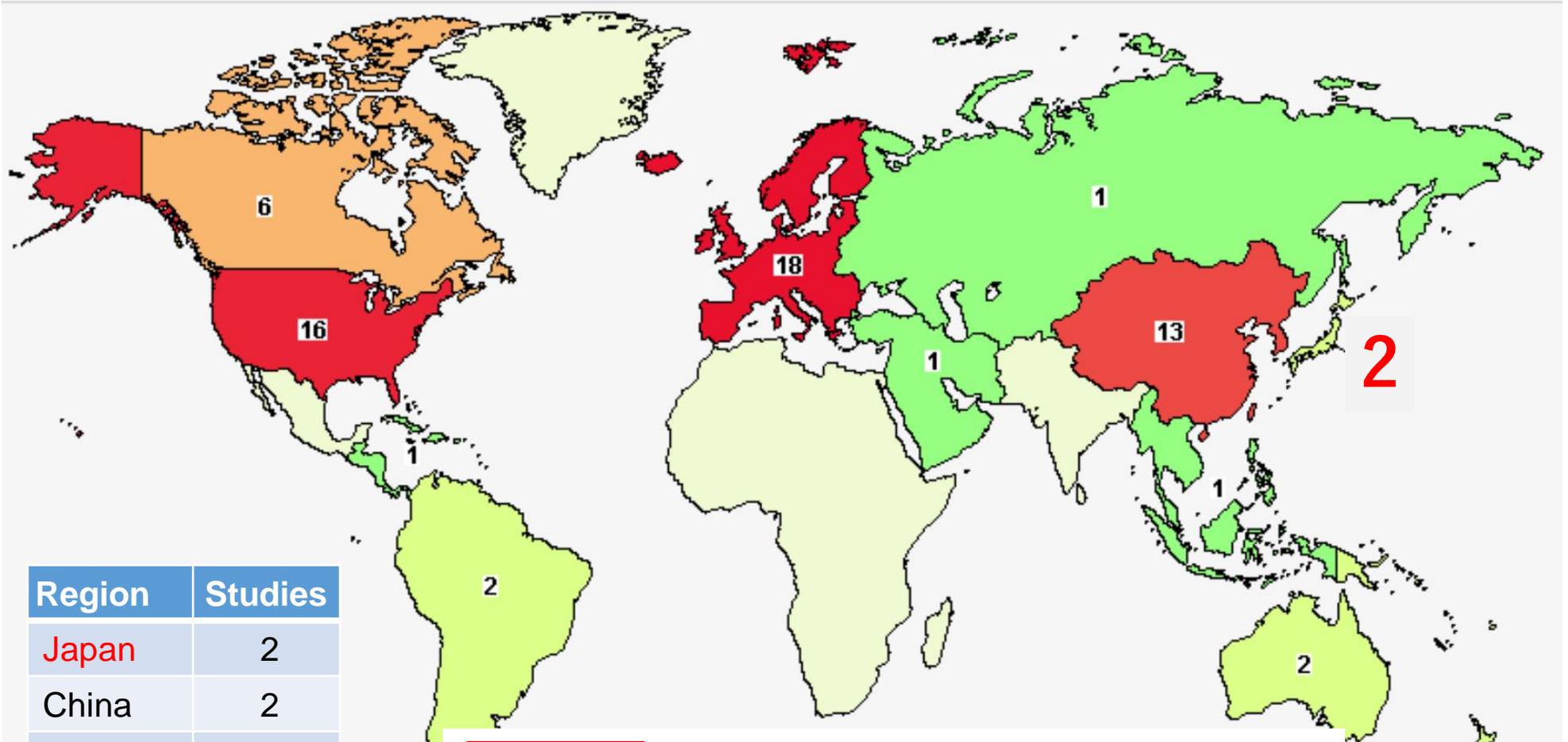
日本のマスタープロトコル試験

(JRCTより、2024年1月17日時点)

試験タイプ(総数)	種別	対象疾患
バスケット試験(17)	企業治験: 7 医師主導治験: 5 臨床研究法研究: 2 その他・不明: 3	がん: 13 腎性貧血: 1 遺伝性疾患: 1 炎症性腸疾患: 1 精神疾患: 1
アンブレラ試験(1)	企業治験: 1	がん: 1
プラットフォーム試験(10)	企業治験: 10	がん: 8 アルツハイマー病: 1 クローン病: 1

バスケット試験の分布

(Clinicaltrials.gov, 20240102時点、重複あり)



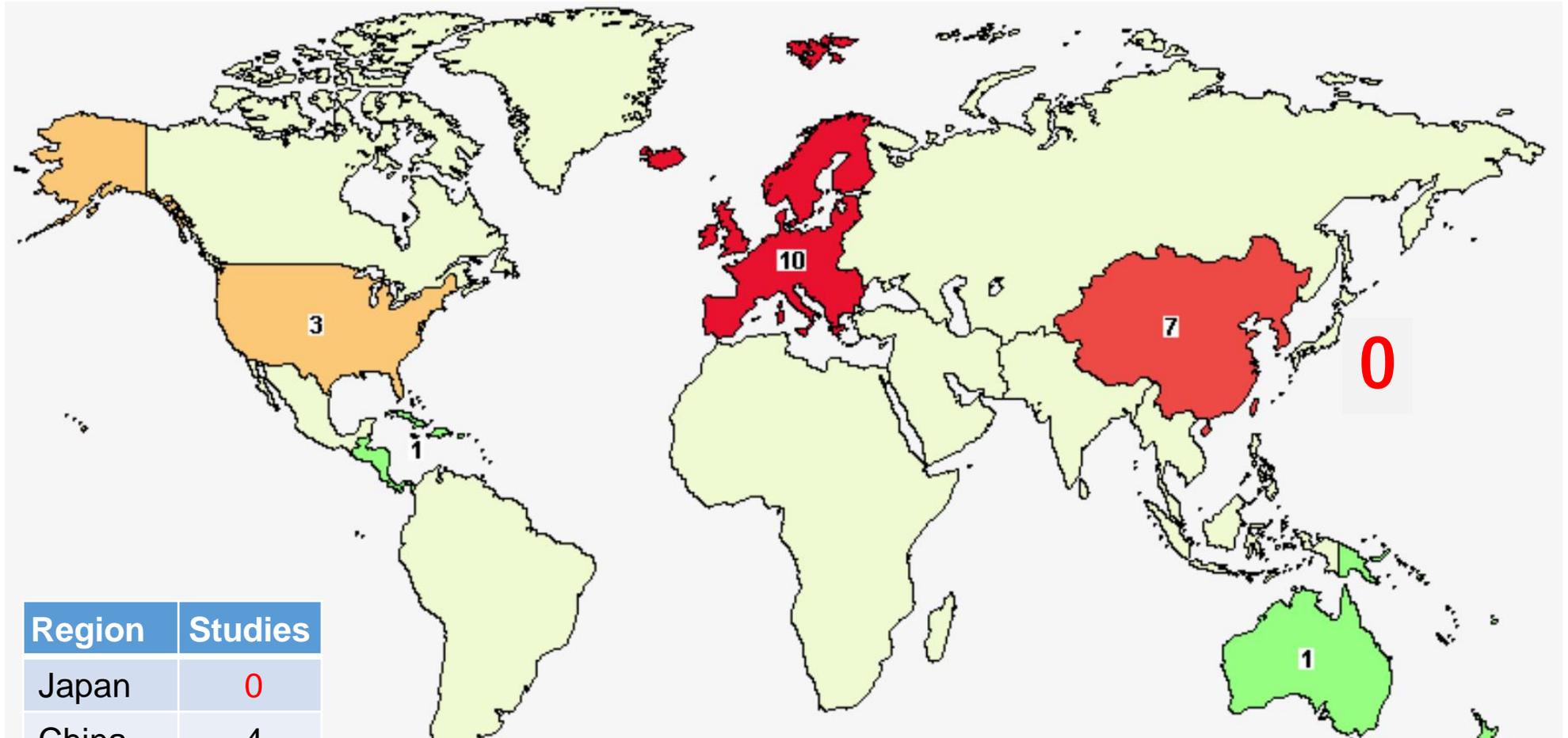
Region	Studies
Japan	2
China	2
Korea	10
Taiwan	1

50 Studies found for: **Interventional Studies | basket trial**

Applied Filters: **Interventional**

アンブレラ試験の分布

(Clinicaltrials.gov, 20240102時点、重複あり)



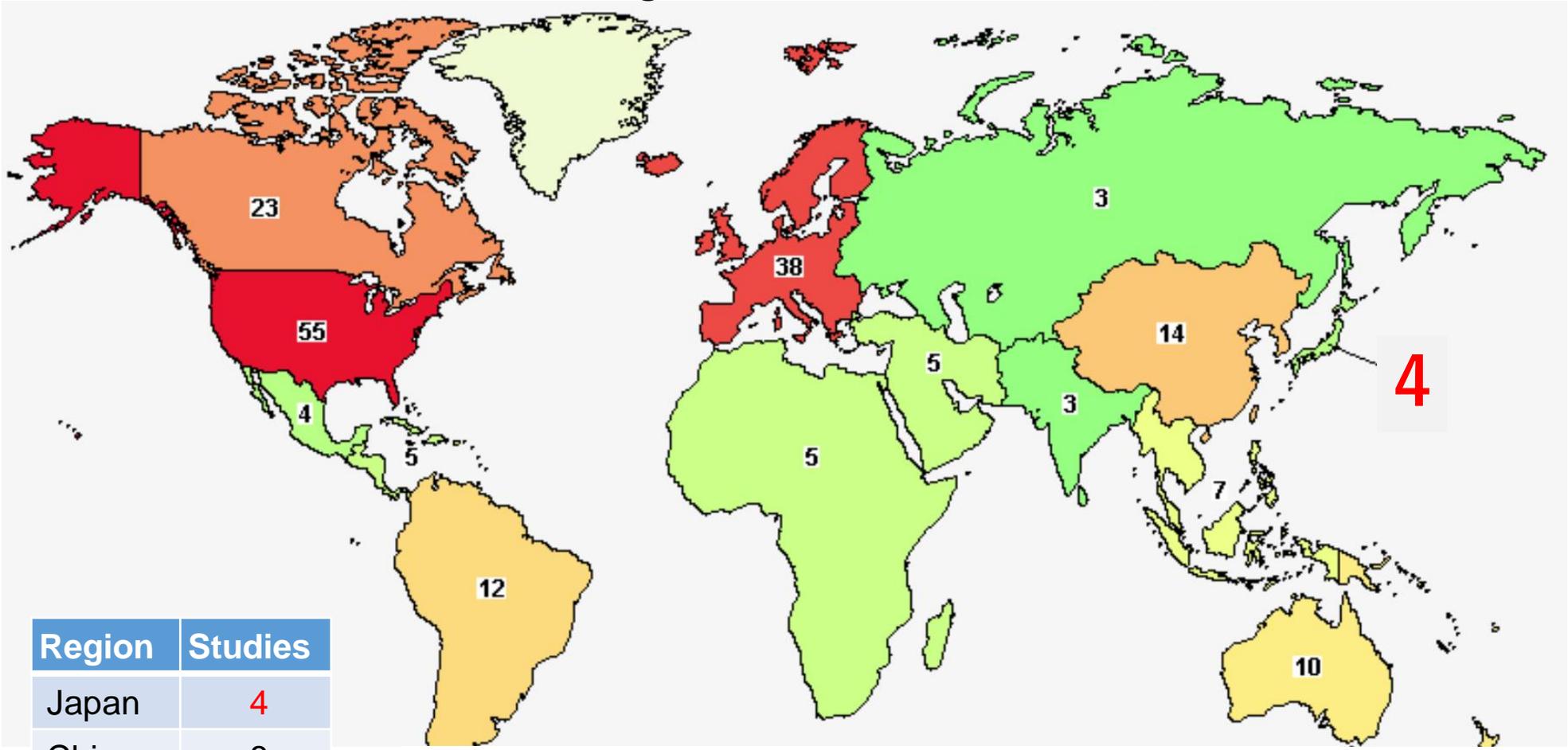
Region	Studies
Japan	0
China	4
Korea	3
Taiwan	0

20 Studies found for: **Interventional Studies | umbrella trial**

Applied Filters: **Interventional**

プラットフォーム試験の分布

(Clinicaltrials.gov, 20240102時点、重複あり)



Region	Studies
Japan	4
China	8
Korea	7
Taiwan	2

122 Studies found for: **Interventional Studies | platform trial**

Applied Filters: **Interventional**

マスタープロトコル試験のスポンサー

(Clinicaltrials.govより, 2024年1月2日時点)

試験タイプ(総数)	企業	NIH/US 公的機関	大学/機 関等
バスケット試験(50)	25	3	22
アンブレラ試験(20)	2	3	17
プラットフォーム試験(122)	11	17	68

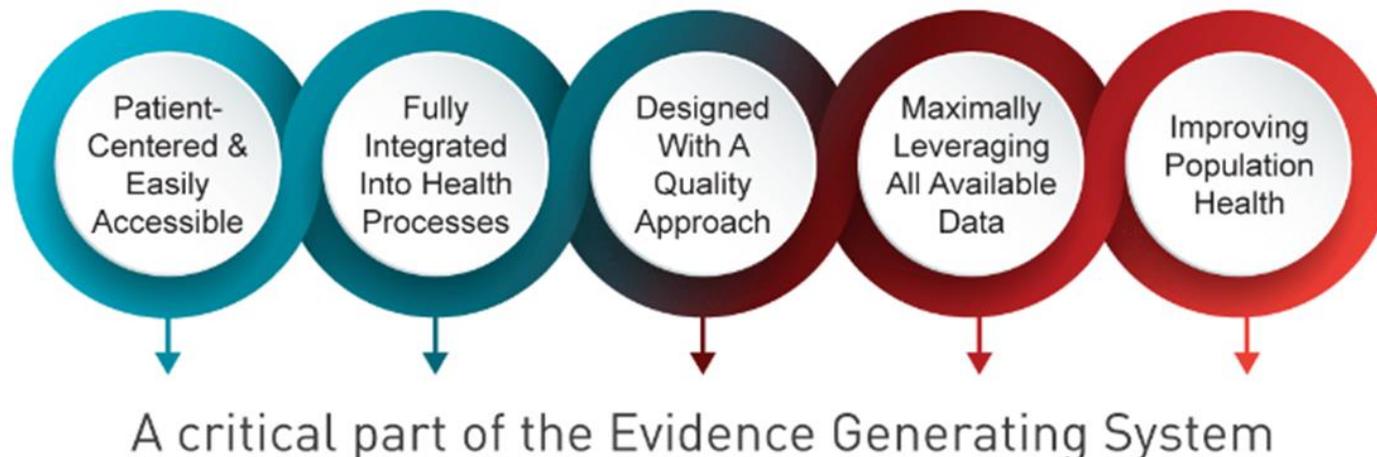
(数字は検索に基づく概数、重複あり、不明を除く)

The **C**linical **T**rials **T**ransformation **I**nitiative

<https://ctti-clinicaltrials.org/>

since 2007

- 臨床試験の品質向上と効率化を目指し、**Duke大学とFDAが共同設立**
- 臨床試験における課題を特定し、**改善と近代化のための提言**を行う
- 500以上の組織と約80のメンバー組織を結びつけ、課題とアイデアを交換し、解決に向かうための**開かれたフォーラム**を提供
- **2030年までに**臨床試験が以下のようになることを目指す:



MASTER PROTOCOL STUDIES

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/master-protocol-studies/>

マスタープロトコル試験の計画と実施に必要な情報を提供

Resources

[Master Protocol Studies: Emerging Best Practices to Drive Multi-Stakeholder Collaboration & Mobilization](#)

[Master Protocol Design & Implementation: Charting Multi-Stakeholder Pathways to Success](#)

[Master Protocol Value Proposition Guide](#)

[Master Protocols: Operations Partner Assessment](#)

[Statistical Simulation in Master Protocols: Components & Communications Considerations](#)

[Master Protocol FDA Engagement Tool](#)

[Master Protocol Content Development Guide](#)

EU-Patient Centric Clinical Trial Platforms

<https://eu-pearl.eu/>

since 2019

- 臨床試験を変革し、効率的かつ患者中心にするという共通ビジョンの下、欧州に設立された**官民パートナーシップ**
- 患者や医師、研究者、規制当局、産業界を代表する36の組織が協力し、**プラットフォーム試験を欧州で実施するための汎用フレームワークを整備**
- 研究参加者を確保し、患者と研究者を支援する**ツール(テンプレート、ガイダンス文書、施設ネットワーク情報等)を提供**
- 4つの疾患(うつ病、結核、非アルコール性脂肪肝炎、神経線維腫症)について、**即運用可能なプラットホーム試験プロトコルを公開**

Tools and Templates for platform trials operations

<https://eu-pearl.eu/tools-and-templates-for-pt-operations/>

プラットフォーム試験用の各種テンプレートを提供

マスタープロトコル、介入特異的別添、解析計画書、データモニタリング委員会、等

プラットフォーム試験の計画・実施を支援する実務ツールを提供

試験の運用・試験物管理、データ管理、安全性情報管理等に必要なタスクを抽出

プラットフォーム試験の設計に関連するタスク(データ保護、データ共有、およびガバナンス構造、等)を検討・解説



Document title:

Generic Master Protocol Template

Document history and plan

This updated document (V4 25April2023) is based on the EU-PEARL D2.3 'Provisional Generic Master Protocol Template and Appendix for IRPs' (V2 30 April 2021).



**D2.10 Final Report on Clinical Operations
Best Practices**

853966 – EU-PEARL

EU Patient-cEntric clinicAl tRial pLatforms

European Clinical Research Infrastructure Network

<https://ecrin.org/>

- 欧州における多国間臨床試験の実施を支援する非営利組織
- パリに本部を置き、各国臨床試験組織のネットワークを代表する組織と協働
- プラットホーム試験の計画・実施に必要な情報とツールを提供

Adaptive Platform Trial Tools

Function and elements	Regulatory	Trial conduct and documents	Statistics and data management	Reporting	From recruitment to ongoing
-----------------------	------------	-----------------------------	--------------------------------	-----------	-----------------------------

Name	Explanation	Type	Year	Reference
WHO guidance for best practices for clinical trials draft for public consultation	This guidance was developed to implement the request of the director general for WHA resolution 75.8 . It is under public consultation.	Document, regulatory guide by health authority	2023	WHO Guidance

(2023年12月発出FDAガイダンス、2024年2月22日までパブコメ募集中)

Master Protocols for Drug and Biological Product Development

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND	3
III.	CONSIDERATIONS ON DESIGN AND ANALYSIS.....	3
A.	Randomization	4
B.	Control Group.....	5
C.	Informed Consent	7
D.	Blinding to Treatment Assignment	8
E.	Adaptive Design	9
F.	Multiplicity	9
G.	Comparisons Between Drugs	11
H.	Safety.....	11
IV.	CONSIDERATIONS ON TRIAL OVERSIGHT, DATA SHARING, AND DISSEMINATION OF INFORMATION	12
V.	CONSIDERATIONS TO SUPPORT REGULATORY REVIEW	13
A.	General Investigational New Drug Considerations	13
B.	IND Cross-Referencing	15
C.	Protocol Amendments	15

結 語

- マスタープロトコル試験は、臨床試験の方法論を科学的・技術的に革新し、その大幅な合理化をもたらした。
- わが国では、主要国に比して、マスタープロトコル試験の体制整備が大きく遅れた。
- マスタープロトコル試験（特にプラットフォーム試験）は、治療成績向上を目指す社会の基盤として、その活性化は喫緊の課題である。

参考文献

- **The Master Protocol Concept.** Redman MW, Allegra CJ. *Semin Oncol.* 2015 Oct;42(5):724-30.
- **The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments.** Berry SM, et al. *JAMA.* 2015.
- **Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples.** Renfro LA, et al. *Ann Oncol.* 2017 Jan 1;28(1):34-43.
- **Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both.** Woodcock J, et al. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):62-70.
- **Master protocol trials in oncology:** Review and new trial designs. Hirakawa, et al. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018 Aug 24;12:1-8
- **Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials.** Lu CC, et al. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 Nov;55(6):1145-1154.
- **Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. Guidance for Industry.** U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2022.
- **Master Protocols for Drug and Biological Product Development. Guidance for Industry. (Draft)** U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2023.