

マスタープロトコル試験の現状と課題 －米国の状況－

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
データサイエンス部会長
山本 英晴
2024年 1月 31日

- **がん領域では、がん免疫療法が積極的に開発されており、多くの臨床試験が実施されている**
 - 抗PD-1/PD-L1抗体の臨床試験が約4,400（2020年9月時点）
 - がん免疫療法の単剤試験より併用試験が増加しており、PD-1/PD-L1抗体を対象としたすべての試験のほぼ90%を占めている
 - これはがん種、がん免疫療法及び他の抗がん剤との組み合わせがいくつもできるため、臨床試験の数が急激に増えたと考えられる。
 - しかし、がん免疫療法と併用する他の抗がん剤の種類やがん種以外はどれも非常に類似した試験デザインとなり、より効率的な臨床試験デザインや臨床開発の在り方が求められている。

はじめに（続き）

- **次世代シーケンサーやゲノムワイド関連分析（GWAS）等の普及により，分子マーカーや遺伝子変異の有無等のバイオマーカーにより，特定のがん種をいくつかのサブタイプに分類することが可能**
 - 例えば，肺がん患者に次世代シーケンサーを用いて中央測定を行い，いくつかの遺伝子変異を調べ，該当するバイオマーカーを標的とした薬剤を投与する臨床試験に登録することができる
 - しかしバイオマーカー別に臨床試験を実施しているのは，実施すべき臨床試験は多くなり，これらの試験のより効率的な実施について関心が高まっている

はじめに（続き）

- **このようにがん種ごと、併用薬剤の組み合わせごと、もしくはバイオマーカーごとに第I相試験から第III相試験を実施することは時間、費用の面からも現実的ではない**
 - そこで、単一又は複数のがん種において、いくつかのバイオマーカーとその標的治療の組み合わせを評価する複数のサブ試験を共通のプロトコルで実施するマスタープロトコルという考え方が広まってきている
 - マスタープロトコルで実施する試験を試験デザインからバスケット試験やアンブレラ試験に分類することができる
 - バスケット試験もしくはアンブレラ試験を導入した後で、激化する開発領域においてより柔軟な開発プラットフォームを用意して、新たな治療方法や対象患者の追加や中止を前提とした試験デザインをプラットフォーム試験と呼ぶ
 - マスタープロトコルを中心に、バスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験について、代表的な試験や最近の事例を取り上げ、試験の特徴や課題を解説する

2018年9月リリース

Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND	2
III.	MASTER PROTOCOL DEFINITION AND POTENTIAL OPPORTUNITIES AND CHALLENGES	3
	A. Description and Concept of Master Protocols.....	3
	B. Potential Opportunities and Challenges Posed by Master Protocols.....	3
IV.	TYPES OF MASTER PROTOCOLS.....	4
	A. Single Investigational Drug or Investigational Drug Combination Across Multiple Cancer Populations	4
	B. Investigational Drugs or Investigational Drug Combination(s) in Single Cancer Type.....	5
	C. Other Trial Designs.....	6
V.	SPECIFIC DESIGN CONSIDERATIONS IN MASTER PROTOCOLS	6
	A. Use of a Single Common Control Arm.....	6
	B. Novel Combination of Two or More Investigational Drugs.....	6
	C. Studies With Drugs Targeting Multiple Biomarkers	7
	D. Adding and Stopping Treatment Arms	7
	E. Independent Data Monitoring Committee	8
VI.	BIOMARKER DEVELOPMENT CONSIDERATIONS	8
VII.	STATISTICAL CONSIDERATIONS	9
	A. Nonrandomized, Activity-Estimating Design	9
	B. Randomized Designs.....	9
	C. Master Protocols Employing Adaptive/Bayesian Design	9
	D. Master Protocols With Biomarker-Defined Subgroups	10
VIII.	SAFETY CONSIDERATIONS	10
	A. Safety Monitoring and Reporting Plans	10
	B. Independent Safety Assessment Committee	11
	C. Institutional Review Board/Independent Ethics Committee	12
	D. Informed Consent Document.....	13
IX.	ADDITIONAL REGULATORY CONSIDERATIONS	13
X.	CONTENT OF A MASTER PROTOCOL	14
	A. New IND Submission	14
	B. Amendments to the Master Protocol.....	15
XI.	COMMUNICATION AND INTERACTIONS WITH FDA.....	15

FDAガイダンス：マスタートプロトコル試験

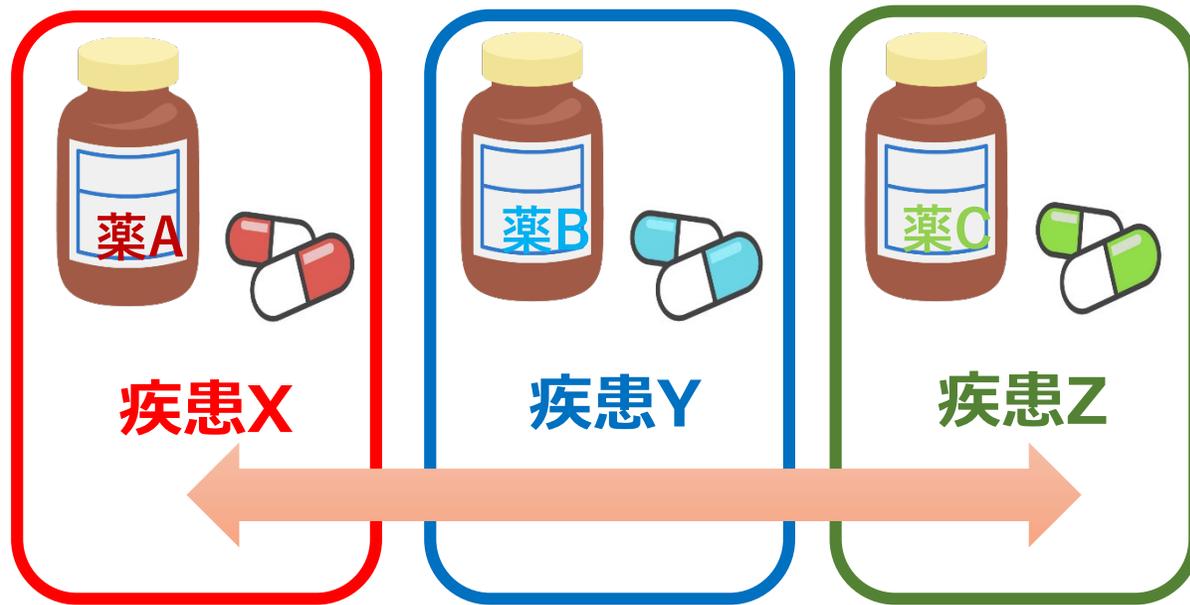
1. はじめに
2. 背景
3. マスタートプロトコルの定義と潜在的な機会と課題
 - A マスタートプロトコルの説明と概念
 - B マスタートプロトコルによってもたらされる潜在的な機会と課題
4. マスタートプロトコルの種類
 - A 複数のがん集団にわたる単一の治験薬又は治験薬の組み合わせ
 - B 単一のがんの種類における治験薬又は治験薬の組み合わせ
 - C 他の試験デザイン
5. マスタートプロトコルにおける特定の設計上の留意事項
 - A 単一の共通コントロールアームの使用
 - B 2つ以上の治験薬の新しい組み合わせ
 - C 複数のバイオマーカーを標的とする薬剤を用いた研究
 - D 治験アームの追加と中止
 - E 独立データモニタリング委員会
6. バイオマーカー開発の留意事項
7. 統計上の留意事項
 - A ランダム化されていない反応を推定するデザイン
 - B ランダム化されたデザイン
 - C アダプティブ/ベイズ法を採用したマスタートプロトコル
 - D バイオマーカーで定義されたサブグループを使用したマスタートプロトコル
8. 安全上の考慮事項
 - A 安全監視と報告計画
 - B 独立した安全性評価委員会
 - C IRB/独立倫理委員会
 - C IC文書
9. 追加の規制上の留意事項
10. マスタートプロトコルの内容
 - A IND
 - B マスタートプロトコルの改訂
11. FDAとのコミュニケーション

マスタープロトコル

- **複数のサブ試験で構成された一つの包括的なプロトコルとして定義され、複数の目的を持ち、全体の試験構造内にいくつかの疾患サブタイプにおいて、いくつかの治療を評価するためにデザインされたプロトコル**
 - 複数のサブ試験は並行して実施され、それぞれのサブ試験ごとに実施計画が含まれる
 - がん臨床試験において、各サブ試験は**特定のがん種、組織型、バイオマーカー**などに基づいて計画されることが多い
 - ある疾患Xに対して候補となる薬Aがあり、また異なる疾患Yに対して異なる候補薬剤Bがあるとき、疾患ごとに別々に臨床試験を実施してきた
 - しかしがん領域の第II相試験のように、**がん種と薬剤以外はほぼ同じような試験デザイン**になることが多く、**プロトコル、同意説明文書、データマネジメント、モニタリングシステムや運営管理**なども**類似**したものとなる

マスタープロトコル

- 仮に**薬剤A**と**疾患X**、**薬剤B**と**疾患Y**、**薬剤C**と**疾患Z**が**一つの試験として実施**することができるのであれば、各システム、運営管理の部分で**効率化**することができる
- この共通化できるものを**包括的にまとめた試験計画**をマスタープロトコルとし、疾患や薬剤特有なものをサブ試験（サブプロトコル）として整理する建付けの試験をマスタープロトコル試験として定義される



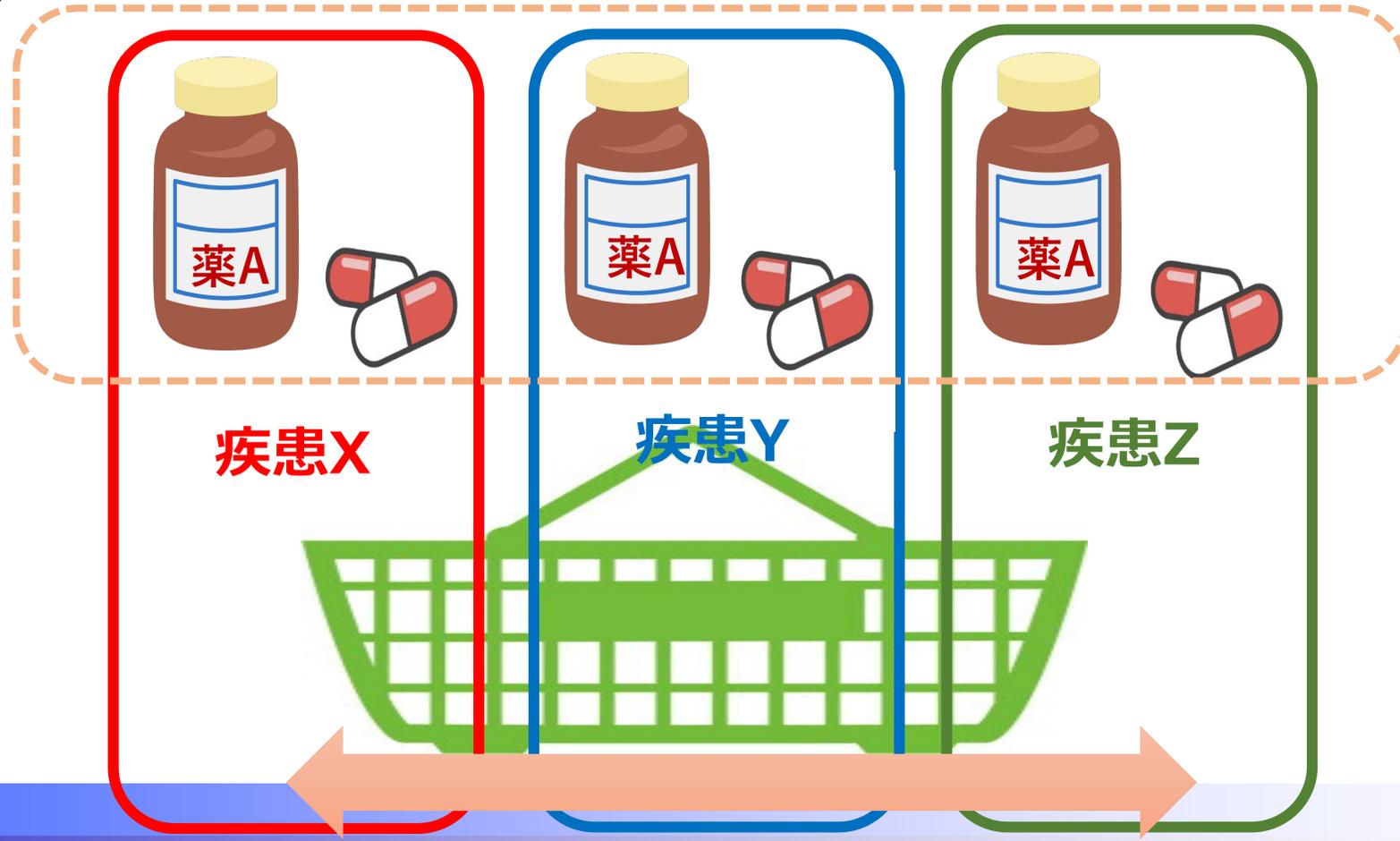
- マスタープロトコル試験に登録された患者やその検体は**共通の基盤システム**により**測定**、分析され、バイオマーカー情報が収集される
- 患者はそのバイオマーカー情報に基づいて、適格基準を満たす**サブ試験に参加**することができるため、**マスタープロトコル試験に登録**することで、より適した試験に参加できる可能性が高まる

マスタープロトコル

- 特にがん領域において**探索的**なマスタープロトコルでは**複数の単群サブ試験**、**検証的**なマスタープロトコルでは**複数のランダム化サブ試験**で構成されることが多い
 - マスタープロトコルを用いることの利点は試験の効率化ではあるが、**共通のプロトコル**を用いることで**同じ治験責任医師**や**同じデータマネジメントシステム**によるデータ収集により試験を**一元管理**ことができ、異質性を減少させることができる
 - 一方、規制の観点では**頻回なサブ試験の追加**などによる**プロトコルレビューの負荷**や**総括報告書の作成時期**の問題なども挙げられている
- 一般的に、マスタープロトコルを用いた試験では**対象集団の特性**（疾患、組織型、バイオマーカー等）と**試験治療の組み合わせ**に基づいて、バスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験に分類されることがある
- ただし、それぞれの試験の分類は明確ではなく、重なる部分も多く、仮に同じ分類でも同じ特徴を持っているとは限らない

バスケット試験

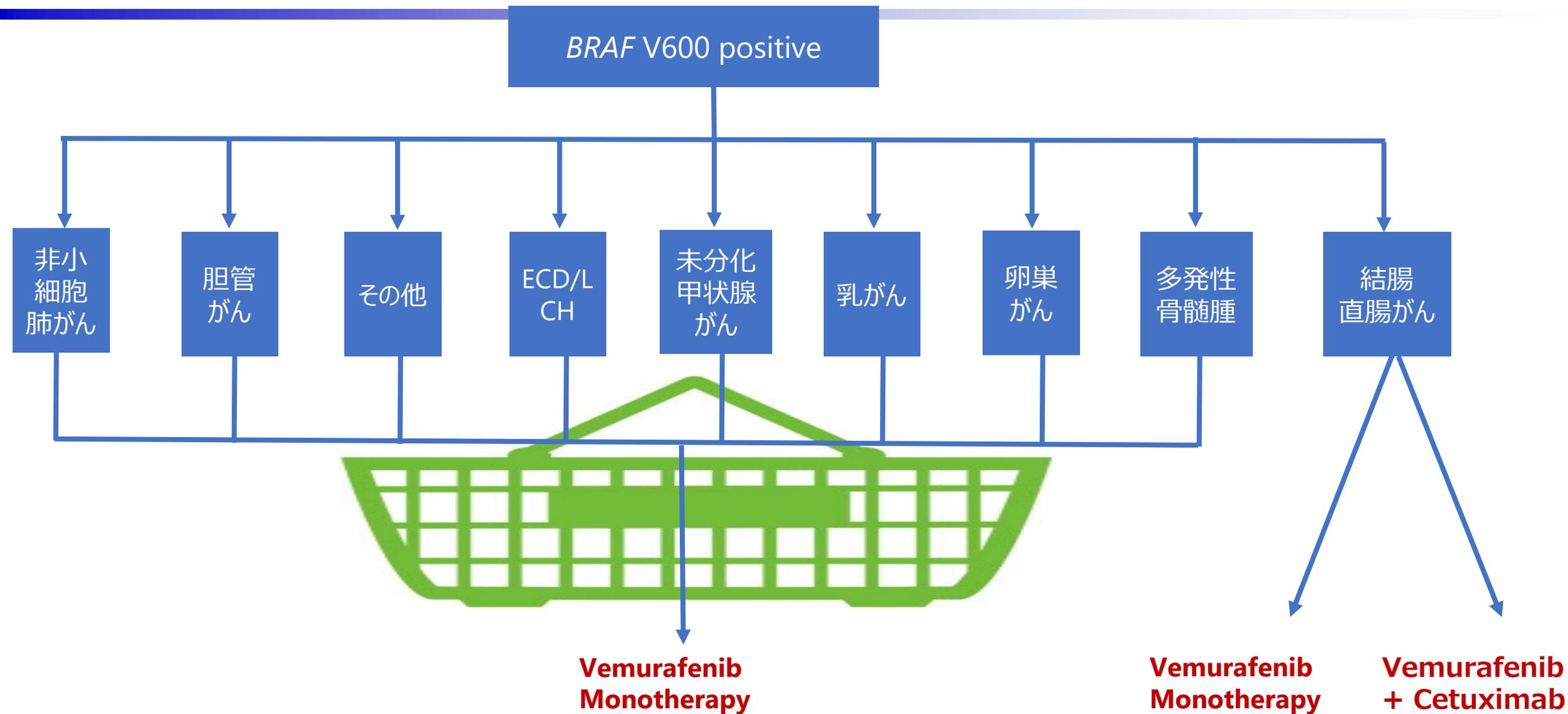
- **複数の疾患**や**複数の疾患サブタイプ**（病期，組織学，遺伝的又はバイオマーカーによって定義された異なる集団）に対して**単一の薬剤（治療）**を**評価する試験**（FDAガイドライン）



バスケット試験

- 異なる3つ疾患（X, Y, Z）に対して同一の薬剤Aの評価を確認する試験である
- この場合、**グループ化された疾患がバスケット**となり、各疾患X, Y, Zのグループごとに**サブ試験**が実施される
- バスケット試験は、特にがん領域において、がん種や患者特性等が異なるため、**集団の異質性の影響を受けにくい腫瘍縮小効果**をエンドポイントとすることが多く、開発早期の**PoCの評価を目的**とした探索的**第II相試験（単群試験）**として実施されることが多い

BRAF-V600試験



BRAF-V600試験

- BRAF-V600試験は、すでに試験が行われていたメラノーマ以外で、*BRAF* V600変異を有するいくつかのがん種を対象にVemurafenibの有効性を評価した試験である
- 非小細胞肺癌、胆管がんや結腸直腸がんなどの9がん種がグループ化されたバスケットとなり、それぞれのがん種は、結腸直腸がん以外はVemurafenib単剤療法を評価している（結腸直腸がんに対してはVemurafenib単剤療法とVemurafenibとCetuximabの併用療法を評価）
- 主要評価項目は8週時点での奏効率であり、Vemurafenibが特定のがん種に対して無効であると判断した場合には、それ以上そのがん種には登録しないように治療される患者の数を最小限に抑える、adaptive two-stageデザインを用いている
- 期待される奏効率を40%、閾値奏効率を15%と設定し、有意水準を両側10%、検出力80%で必要な症例数は約30例と算出されていた
- 実際、122人が登録されて、結腸直腸がんが37例、非小細胞肺癌が20例、エルドハイム・チェスター病又はランゲルハンス細胞組織球症が18例など、各サブ試験での症例数は多くて40例以下の試験規模であった

MyPathway試験

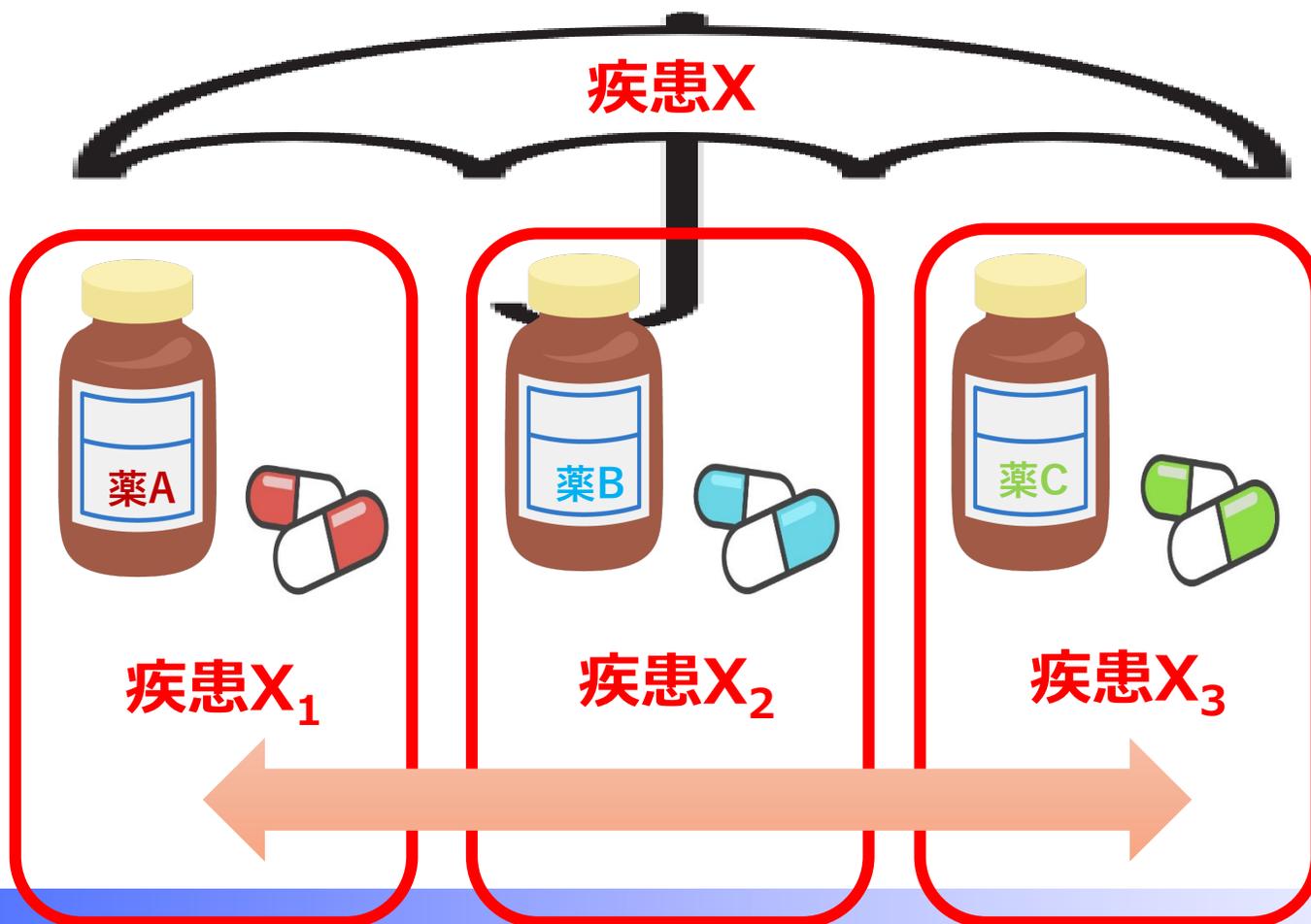
- BRAF-V600試験は**単一の分子標的薬**を**複数のがん種**で評価するバスケット試験であるが、*HER2*, *EGFR*, *BRAF*, Hedgehog経路, *ALK*, PD-L1に異常を伴った進行再発難治性固形腫瘍を対象とし、**複数の分子標的薬**を評価するMyPathway試験がある
- この試験は複数のバスケット試験をまとめた**マルチバスケット型**の試験である
- MyPathwayはマスタープロトコル下で**複数のバスケット試験を組み合わせ**た、多施設共同第II相試験である
- この試験の目的は、承認済みの分子標的薬とそのバイオマーカーの組み合わせ (*HER2* (Pertuzumab + Trastuzumab), *BRAF* (Vemurafenib), ヘッジホッグ経路 (Vismodegib), *EGFR* (Erlotinib), *ALK* (Alectinib), PD-L1 (Atezolizumab)) ごとに、それぞれの治療の有効性及び安全性を、適応取得済みのがん種を除き**がん種を問わず**に評価することである
- 例えば、PertuzumabとTrastuzumabの併用サブ試験では、*HER2*異常を有するあらゆるがん種の患者が登録されるため、この併用サブ試験が一つのバスケット試験になっており、それがVemurafenib試験、Alectinib試験と複数あるためマルチバスケットと定義される

留意事項

- 検定の多重性を考慮しない場合，第一種の過誤を犯す確率はバスケット試験全体としては有意水準を大きく超える可能性があり**意思決定時に留意が必要**
- バスケット内でもかなり異質な集団となるため，それらをまとめて評価するか，或いはがん種やサブタイプごとに評価するか，がん種やサブタイプごとに評価はするものの同じバイオマーカーを有することから同様の有効性を期待して有効性をより効率的に評価するなど結果の解析の在り方についても議論が必要である

アンブレラ試験

- アンブレラ試験は、**単一又は共通化できる疾患**に対して**複数の標的治療**を評価する試験である（FDAガイドライン）

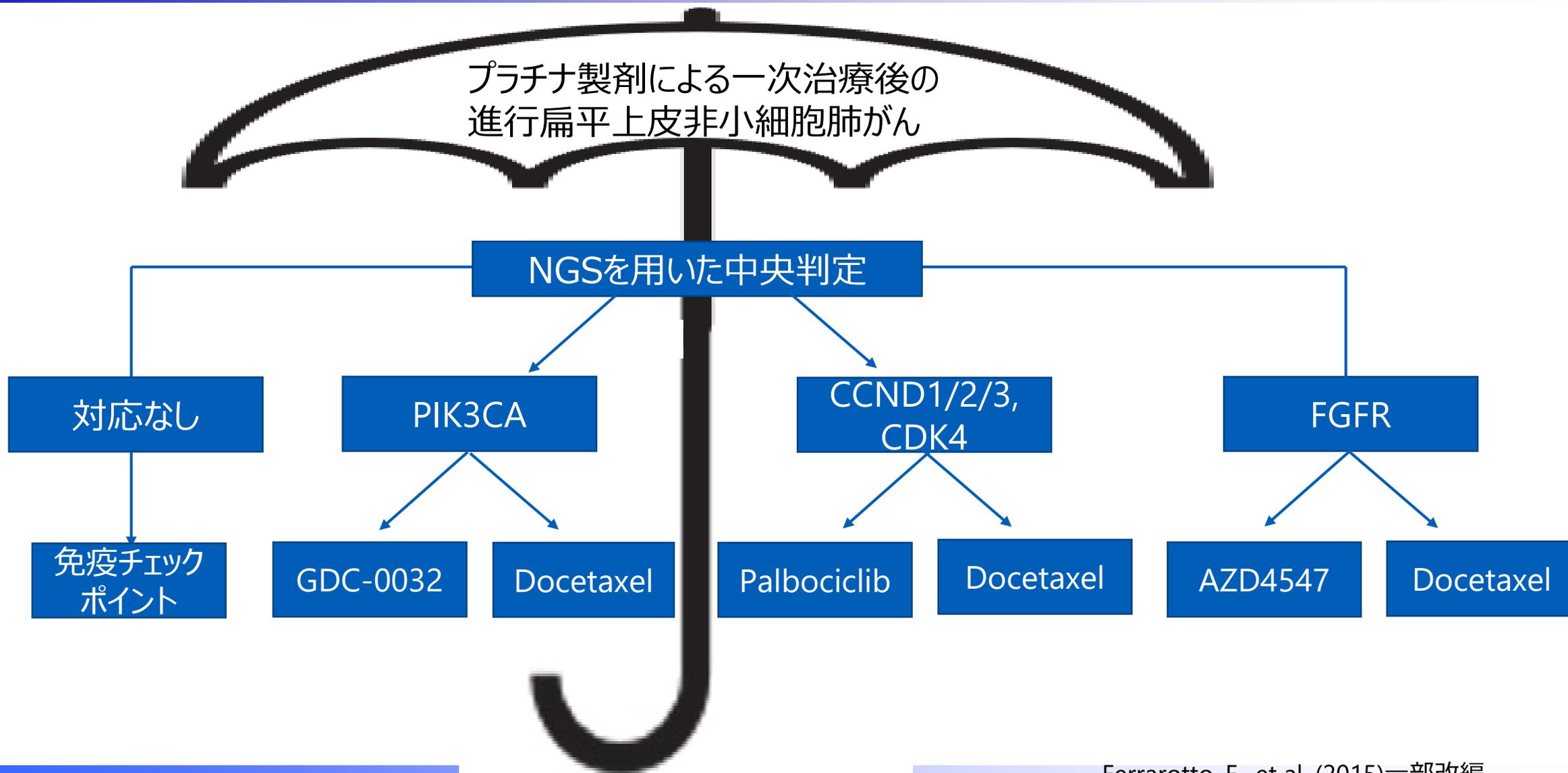


アンブレラ試験

- ある特定の疾患Xを対象に異なる3つ薬剤（A, B, C）を評価する試験である
- この場合、特定の疾患Xがアンブレラとなり、その傘下において疾患Xのバイオマーカー等で定義される部分集団（疾患Xのサブタイプ）ごとに異なる薬剤A, B, Cのサブ試験が実施される
- サブ試験は単群試験として実施されることもあるが、疾患Xの各部分集団が臨床の治療戦略と合致した形で定義されることが多いため、部分集団ごとにプラセボや各集団の標準治療を対照としたランダム化試験として実施される場合が多い
- そのため、アンブレラ試験はバスケット試験よりも検証的な目的で実施され、大規模で長期的なマスタープロトコルの試験となる場合が多い。

Lung-MAP試験

プラチナ製剤による一次治療後の
進行扁平上皮非小細胞肺癌



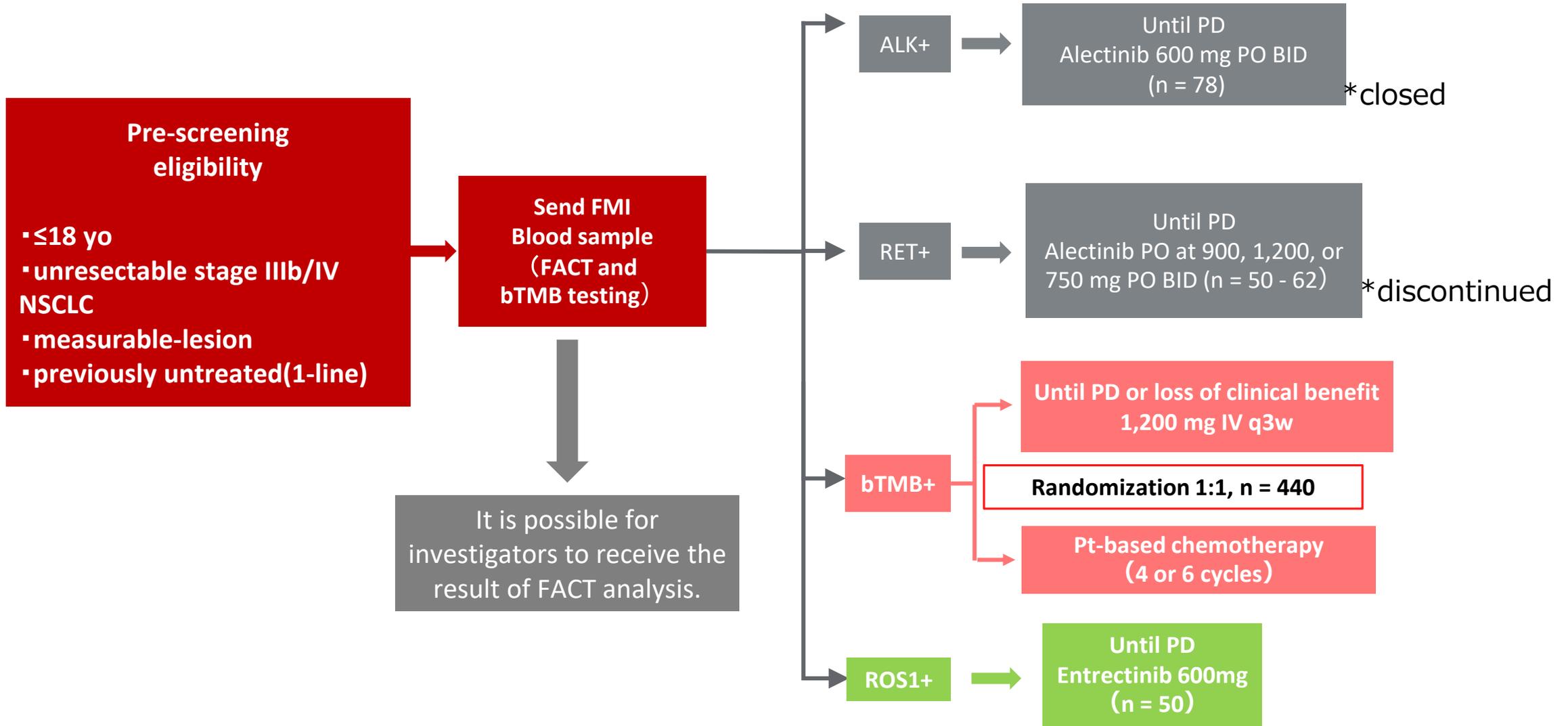
Lung-MAP試験

- Lung-MAP試験では、プラチナ製剤による一次治療後の進行扁平上皮非小細胞肺癌を対象に、分子標的薬と標準治療を比較するランダム化第II/III相試験（サブ試験）を5つ実施する計画であった
- その後、免疫チェックポイント阻害薬に関する試験を単群として追加し、3つのサブ試験に変更された
- 次世代シーケンサーを用いて中央測定を行い、PIK3CA遺伝子変異、CDK4/6遺伝子変異、CCND1/2/3遺伝子変異もしくはCDK4遺伝子増幅、FGFR遺伝子の増幅・変異・融合を調べ、該当するバイオマーカーに対する薬剤と標準療法であるDocetaxelをランダム化するサブ試験に登録する試験であった
- その後、FDAにより免疫チェックポイント阻害薬のNivolumabが承認され、標準療法がDocetaxelからNivolumabに変更になったため、ランダム化試験の実施が困難になり、現在では各分子標的薬の単群試験となっている

B-FAST (Blood First Assay Screening Trial) 試験

- 血液ベースの次世代シーケンス血中循環腫瘍DNA (Circulating Tumor DNA) アッセイによって特定された体細胞変異又は腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutational burden : bTMB) 陽性の未治療の進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者に対する第II/III相試験である
- 各サブ試験は6試験からなっており, それぞれALK陽性, *RET*陽性, bTMB陽性, *ROS1*陽性, *BRAF* V600変異, *EGFR* exon 20陽性の肺癌患者に対して, 単剤試験もしくはランダム化試験を実施する計画になっている

B-FAST study design

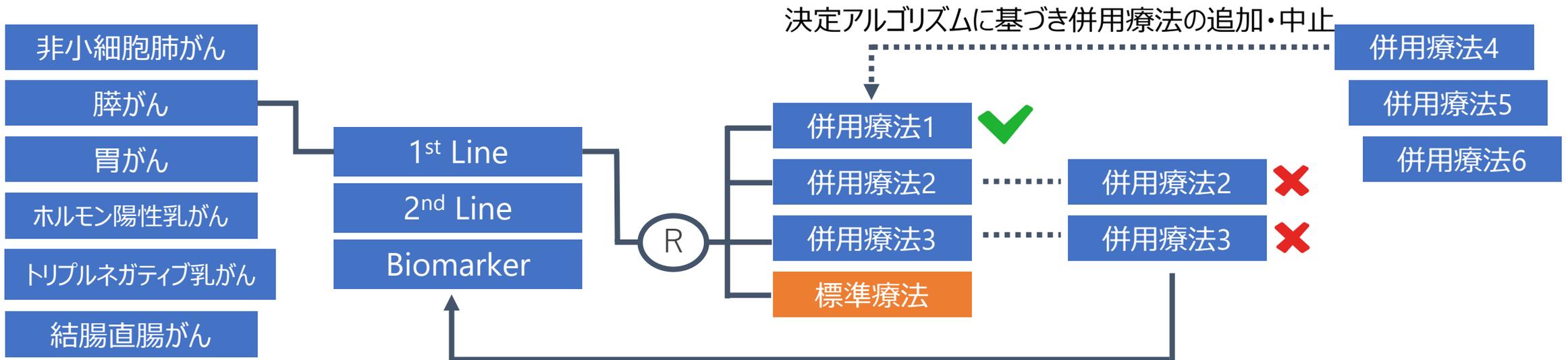
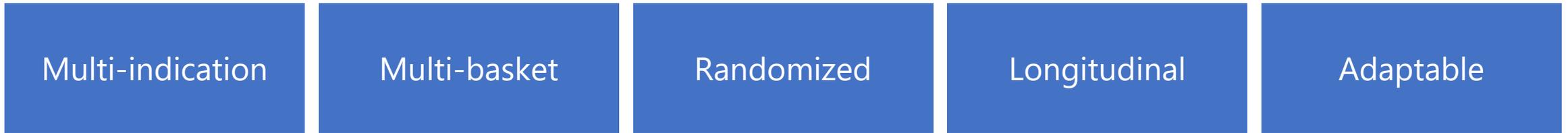


プラットフォーム試験

- 永続的に**単一の疾患**に対して**複数の標的治療**を評価し、**決定アルゴリズムに基づき試験中に新たな治療法や対象患者の追加や中止を認める試験**と定義（Woodcockら）
 - 決定アルゴリズムに基づいた変更のため、プラットフォーム試験ではベイズ流の方法による決定を用いることが多い
 - 代表的なプラットフォーム試験にはBATTLE試験やI-SPY 2試験がある
 - 本発表では、より迅速で信頼性の高いPoC取得の意思決定につながるような複数の疾患にわたる新しい薬剤の組み合わせる試験を紹介する

MORPHEUSプラットフォーム

- 複数のがん種と複数の薬剤を組み合わせた、バスケット試験とアンブレラ試験を組み合わせた試験であり、決定アルゴリズムに従い試験途中で群の継続・中止を決定し、外部のエビデンス等から新しい併用療法を追加するプラットフォーム試験



病勢が進行した患者は新しい併用療法に再同意も可能

- 例えば, 1st line (未治療), 2nd line及び特定バイオマーカーに基づいた膀胱がん患者を対象 (各line, バイオマーカーがそれぞれサブ試験に相当) に, 標準療法と新しい併用療法にランダム化し, 併用療法の有効性・安全性を確認する
- 高い有効性が得られればPoCを取得と判断でき, 有効性が得られなければその併用療法 (群) を中止 (除外) する
- 試験期間中に新たな併用療法を追加することも可能である. 主要評価項目は奏効率であり, 決定アルゴリズムにはベイズ流アプローチを用いる
- このようにプラットフォーム試験は複数の対象集団における複数の候補治療を一つのプラットフォーム下で動的に評価できるため, 検証試験に進めるべき治療を効率的かつ合理的に選出できることが期待されている
- 一方で試験が長期間になり, 多くのサブ試験があるため試験計画の改訂等, 試験の管理・運用面で負担が大きく, 試験運用の組織構築が課題となる

- マスタープロトコルを用いる利点として臨床試験の効率化を挙げたが、効率化と薬剤の開発短縮だけを理由に試験デザインを選択すると試験の完全性（integrity）を損なう恐れがあるため、**マスタープロトコルを用いる正当な理由が必要**である
- バスケット試験はPoCを取得するために用いられることが多いと述べたが、がん種別に腫瘍縮小効果を少数例（20～50例）で確認する場合、**他のがん種での腫瘍縮小効果との関連を考慮してがん種ごとの推論の精度を上げる**ような解析上工夫の余地もある
 - この場合、**がん種間の腫瘍縮小効果の均一性を仮定した統計モデル**で評価する方法があり、一例としてBerryらは各がん種の奏効率の推定法として**階層ベイズモデル**を用いて、他のがん種での結果を「借りる」ことにより推定精度が向上することが期待されることを示している

今後の展望

- アンブレラ試験では、各サブ試験で対照群との比較試験を実施することが多いと述べたが、さらに効率化するためにサブ試験ごとに対照群を生成するのではなく、共通の対照群を用いることも考えらえる
- さらにプラットフォーム試験のように、各群に追加や中止（除外）がある場合、各群と対照群との比較に関して時期による違いが生じ、適切な比較が実施できない懸念がある
 - その場合、各群と同一試験期間中に登録された対照群の患者に限定して比較する場合もあるが、その場合、期間を限定することによる情報量の損出や多重性の懸念に関してさらなる検討が必要である