

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（2024.1.31開催）

マスタープロトコルを使用した 臨床試験

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

小森 有希子

**†本発表は発表者の個人的見解に基づくものであり、
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません**

本日の内容

- ◆ マスタープロトコルについて
- ◆ 本邦における承認申請にマスタープロトコルを使用した臨床試験の成績が利用された事例

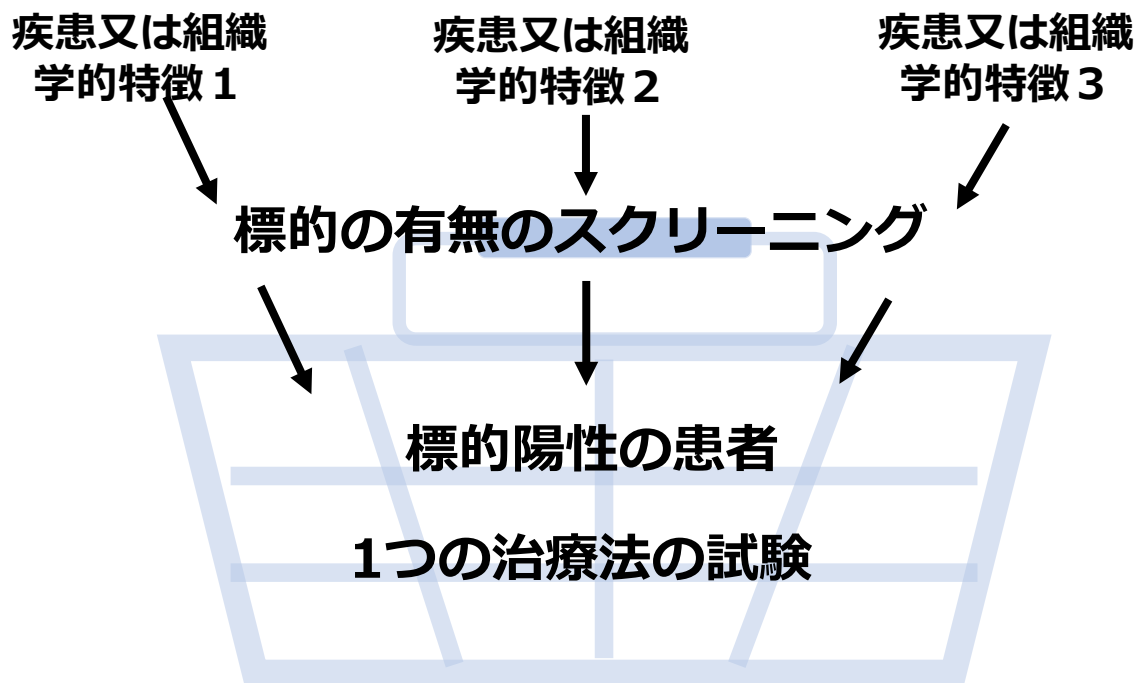
マスタープロトコルについて

- 1つのプロトコルの中で、複数の疾患、複数の治療法を対象として複数の目的を達成するために計画された包括的プロトコル
- 試験の運用及び主要な試験デザインを共有するサブ試験の集合体
- 3種類の試験デザイン
 - バスケット試験
 - アンブレラ試験
 - プラットフォーム

Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both
N Engl J Med 2017;377:62-70

バスケット試験

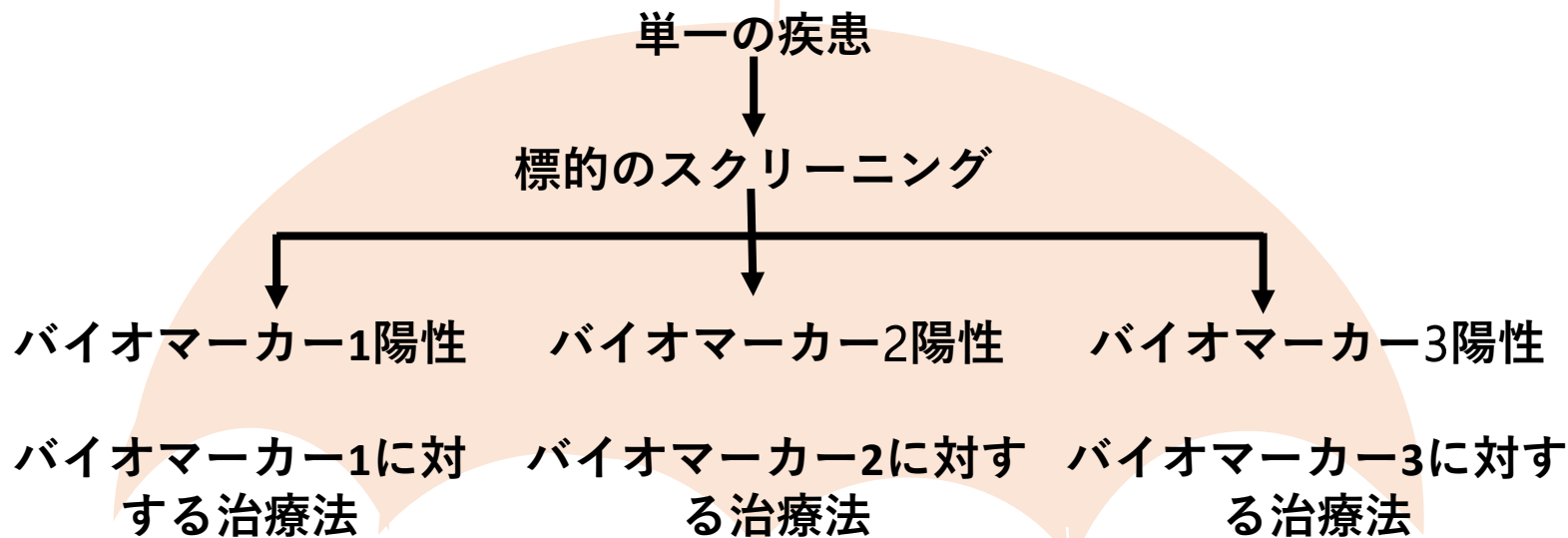
プロトコルの内容	特徴
単一の治療法を用いた複数の疾患・複数の疾患サブタイプを対象とした試験	単一の治療法の有効性等の検討を、複数の疾患・複数の疾患タイプを対象に同時並行で進めることができる



図はMaster Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both (N Engl J Med 2017;377:62-70) のFigure 1 から改変

アンブレラ試験

プロトコルの内容	特徴
単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした試験 (例：非小細胞肺癌に対してバイオマーカー別にそれぞれに対する治療法を検討)	1つの試験の中で複数のサブタイプの評価を行うこと場合、患者の複数のスクリーニングを回避することができる

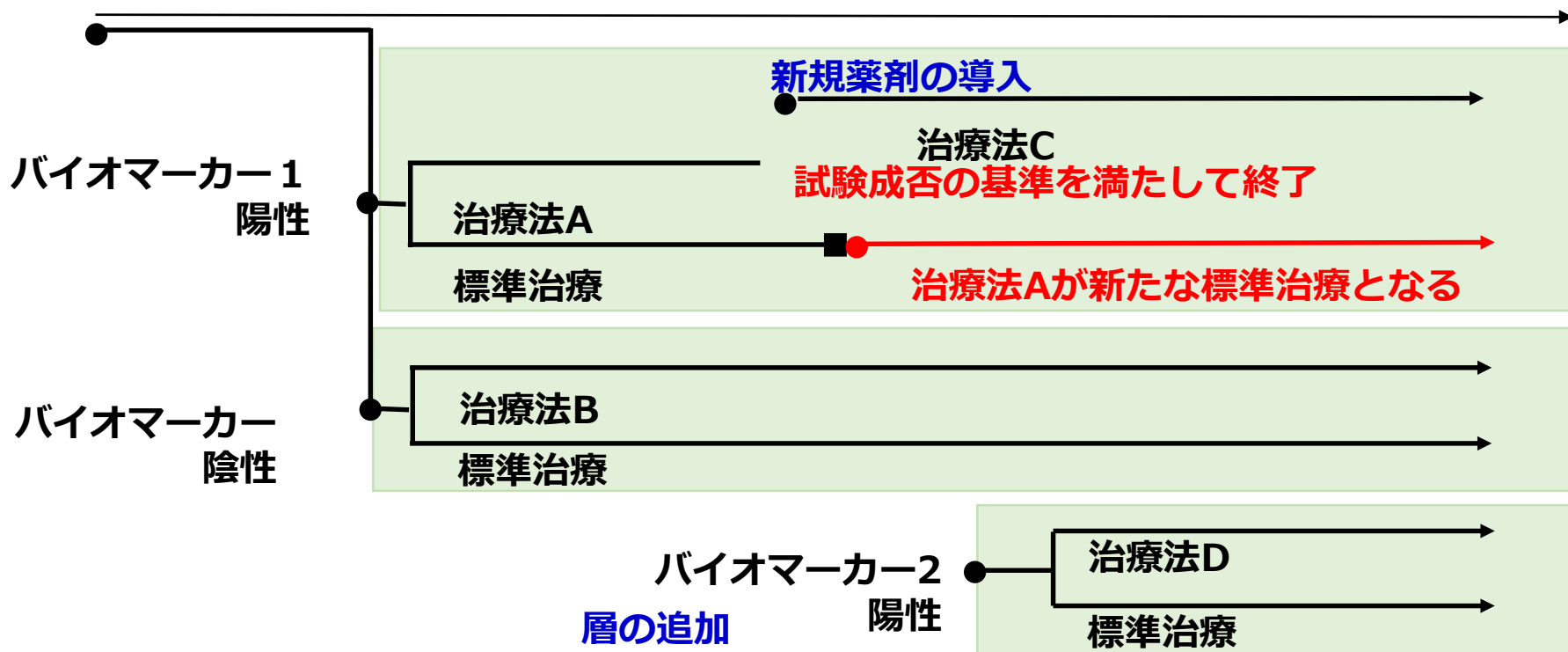


図はMaster Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both (N Engl J Med 2017;377:62-70) のFigure 1 から改変

プラットフォーム試験

意思決定アルゴリズムに基づいて新たな治療法のプラットフォームへの追加、除外を許容し、単一の疾患に対して、複数の治療法を永続的に評価する試験

時間経過



図はMaster Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both (N Engl J Med 2017;377:62-70) のFigure2から改変

本邦における承認申請にマスタープロトコルを使用した臨床試験の成績が利用された事例

① NAVIGATE試験

ラロトレクチニブの*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした臨床試験

ヴァイトラックビ®カプセル

・ *NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

② RECOVERY試験

COVID-19患者を対象とした臨床試験

アクテムラ®点滴静注用

・ SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

NAVIGATE試験

NTRK陽性の固形癌患者を対象としたバスケット試験

ラロトレクチニブ

TRKのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている

NAVIGATE試験

- 試験デザイン：非盲検非対照試験
- 主要評価項目：独立評価委員会（IRC）判定による奏効率
- 設定コホート¹：
 - ①非小細胞肺癌、②甲状腺癌、③肉腫、④結腸・直腸癌、⑤唾液腺癌
 - ⑥胆道癌、⑦CNS原発腫瘍²、⑧その他
- 有効性評価：
 - 2段階デザイン、①～⑦の閾値奏効率10%、
 - 第一段階は7例で解析、奏効例が認められない場合は組入れ中止
 - 第二段階は最大11例追加し、奏効例4例で有効と判定³

1：①～⑧では認証を受けた検査機関でNTRK融合遺伝子陽性と判断された患者が対象

①～⑧に該当する患者のうち、NTRK融合遺伝子陽性の検査を受けた検査機関が認証を受けた検査機関であることが確認されていない患者が対象となるコホートも設定

2：IRC判定は実施なし

3：①～⑦が対象

NAVIGATE試験の結果

最良総合効果	①非小細胞肺癌 9例	②甲状腺癌 19例	③肉腫 19例	
CR	0	3 (15.8)	5 (26.3)	
PR	7 (77.8)	10 (52.6)	10 (52.6)	
SD	2 (22.2)	2 (10.5)	1 (5.3)	
PD	0	3 (15.8)	3 (15.8)	
NE	0	1 (5.3)	0	
奏効(CR+PR) 奏効率[80%CI] (%)	7 77.8[51.0, 93.9]	13 68.4[51.1, 82.5]	15 78.9[62.2, 90.5]	
最良総合効果	④結腸・直腸癌 8例	⑤唾液腺癌 16例	⑥胆道癌 2例	⑧その他の固形癌 14例
CR	1 (12.5)	4 (25.0)	0	2 (14.3)
PR	2 (25.0)	10 (62.5)	0	4 (28.6)
SD	5 (62.5)	0	1 (50.0)	2 (14.3)
PD	0	2 (12.5)	0	3 (21.4)
NE	0	0	1 (50.0)	3 (21.4)
奏効(CR+PR) 奏効率[80%CI] (%)	3 37.5[14.7, 65.5]	14 87.5[70.0, 96.6]	0	6 42.9[24.3, 63.1]

⑦ CNS原発腫瘍患者におけるRANO基準に基づく治験医師判定による奏効率[95%CI] (%) :
20.8[7.1, 42.2] (5/24例)

NTRK融合遺伝子陽性の固形癌

申請者の説明

- NTRK融合遺伝子は、患者数の多い結腸・直腸癌、非小細胞肺癌等、患者数の少ない乳腺分泌癌、卵巣癌、乳腺相似分泌癌、軟部組織肉腫等、様々な癌腫で確認されている。
- あらゆる癌腫においてNTRK融合遺伝子は癌のドライバーとして働いている可能性があることが報告されている。
- NTRK融合遺伝子の陽性率は、一般に、患者数の多い癌で低く、患者数の少ない癌で高い傾向にあるため、患者数は極めて少ないと推定されている。

癌腫	陽性率 (%)	癌腫	陽性率 (%)
唾液腺癌分泌癌	90~100	膠芽腫	1.2
乳児線維肉腫	90~100	結腸・直腸癌	<1
乳腺分泌癌	80~100	非小細胞肺癌	<1
先天性間葉芽腎腫	77.8	悪性黒色腫	<1
炎症性筋繊維芽細胞性腫瘍	17.8	神経内分泌腫瘍	<1
スピッツ母斑用黒色腫	10.7	臍癌	<1
唾液腺癌	5.1	胆道癌	<1
GIST	3.2	低グレードの神経膠腫	<1
星状細胞腫	3.1	頭頸部癌	<1
甲状腺癌	2.3	肉腫	<1
子宮頸癌	1.5	乳癌	<1

RECOVERY試験

COVID-19患者を対象としたプラットフォーム試験

- 試験デザイン：非盲検ランダム化比較試験
標準治療群又は開発薬剤上乗せ群にランダム化
- 主要評価項目：無作為化28日目までの全死亡
- 有効性の主たる解析対象集団：ランダム化された全例
- 有効性評価：主解析方法はログランク検定
- トシリズマブ検討コホートにおける目標症例数：4000例
(トシリズマブ群：標準治療群 = 1:1)

RECOVERY試験のランダム化

主たるランダム化

パートA	パートB
デキサメタゾン	回復期患者血漿
ロピナビル /リトナビル	カシリビマブ /イムデビマブ
ヒドロキシクロロキン	標準治療のみ
アジスロマイシン	パートC
コルヒチン	アスピリン
標準治療のみ	標準治療のみ

2段階目のランダム化

トシリズマブ
標準治療のみ

標準治療に対して最大で4つの開発薬剤を同時に上乗せ

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2021; 397: 1637–1645.

RECOVERY試験の情報収集項目

【ベースライン時】

- 個人の詳細（例：名前、診療記録番号、誕生日、性別）
- 治験責任医師の詳細（例：名前）
- COVID-19の症状の発症日
- COVID-19の重症度（酸素投与、非侵襲的換気、ECMO等の状況）
- 酸素飽和度（可能な場合）
- クレアチニン値、CRP値、Dダイマー値、フェリチン値（可能な場合）
- SARS-CoV-2のPCR検査結果（可能な場合）
- 主な合併症（例：心疾患、糖尿病、慢性肺疾患）と妊娠の有無
- 薬の使用の有無（コルチコステロイド、レムデシビル、抗血小板療法及び抗凝固療法）
- 入院日
- 治験責任医師の判断に基づく開発薬剤に対する禁忌
- 記入者の名前

RECOVERY試験の情報収集項目

【死亡時、退院時、最初のランダム化から28日後のいずれか早い方】

- 生存状況（生存/死亡の日付、適切な場合には死因）
- 入院の状況（入院中/退院済み、適切な場合には退院日）
- SARS-CoV-2の判定結果
- 人口呼吸器の使用の有無（適切な場合には使用日数と形式）
- 腎臓透析又は血液ろ過の使用の有無
- 重大な不整脈の有無（心房性不整脈、心室性不整脈を含む）
- 大出血の有無（頭蓋内出血又は輸血、内視鏡検査、手術、血管作動性薬剤を必要とする出血と定義）
- 血栓性イベント（i.急性肺塞栓症、ii.深部静脈血栓症、iii.虚血性脳卒中、iv.心筋梗塞、又はv.全身性動脈塞栓症のいずれかと定義）
- RECOVERY試験プロトコルに含まれる薬剤（同クラスの薬剤を含む）又はCOVID-19治療薬とされる他の薬剤（例：レムデシビル、ファビピラビル）の使用の有無
- COVID-19に対する他のランダム化比較試験への参加の有無

RECOVERY試験の患者組入れ

2段階目のランダム化

トシリズマブの評価に適合した集団

21550

主たるランダム化

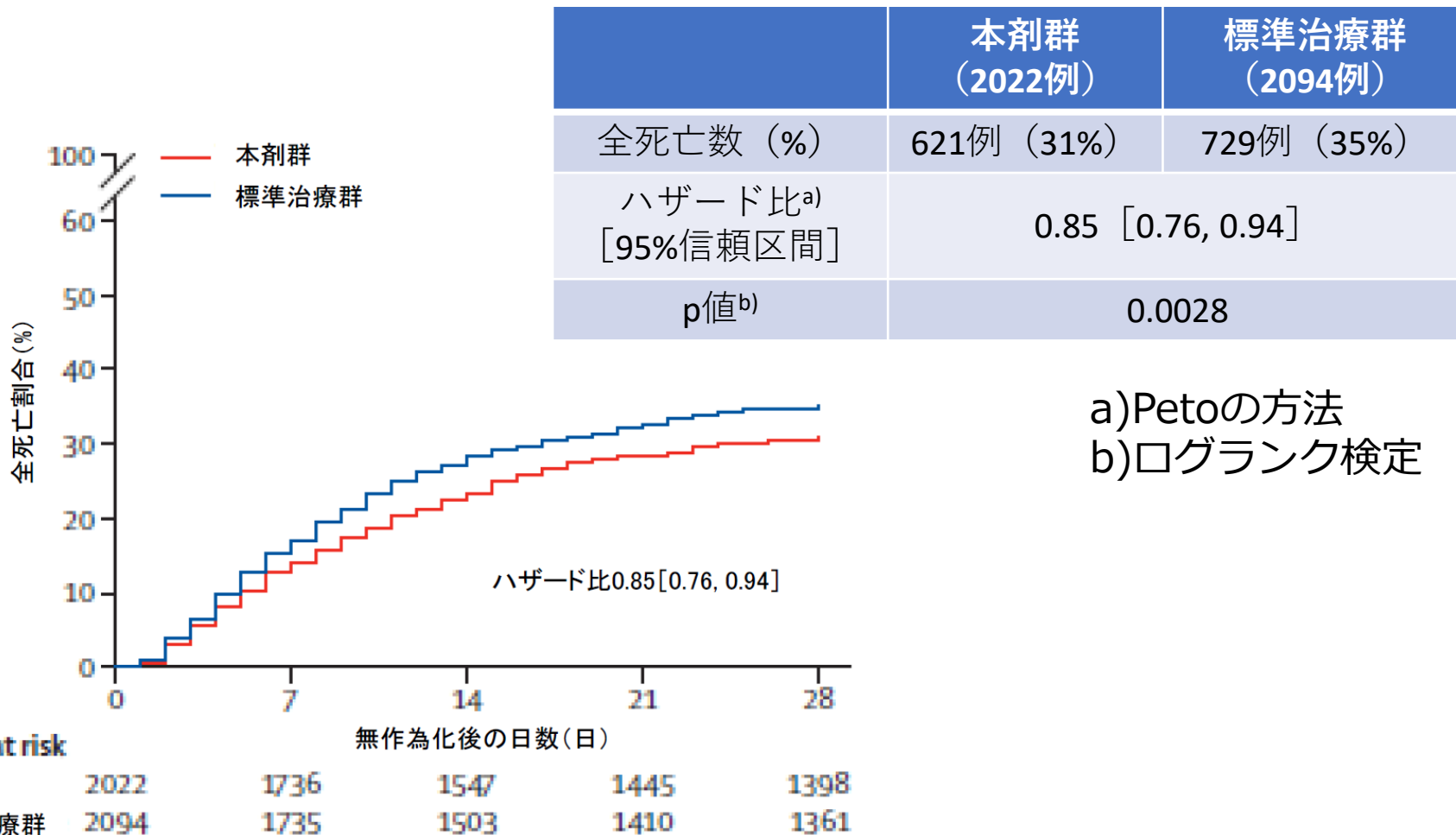
パートA	
デキサメタゾン	542
ロピナビル/リトナビル	557
ヒドロキシクロロキン	383
アジスロマイシン	2041
コルヒチン	3083
標準治療のみ	8107

パートB	
回復期患者血漿	5285
カシリビマブ/イムデビマブ	2416
標準治療のみ	6301
パートC	
アスピリン	4450
標準治療のみ	4594

トシリズマブ群への割付例	2022
トシリズマブ投与例†	1647
標準治療群への割付例	2094
トシリズマブ投与例	77

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2021; 397: 1637–1645.

RECOVERY試験の トシリズマブ評価コホートの結果



a) Petoの方法
b) ログランク検定

トシリズマブ審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220114001/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf

PMDAの評価

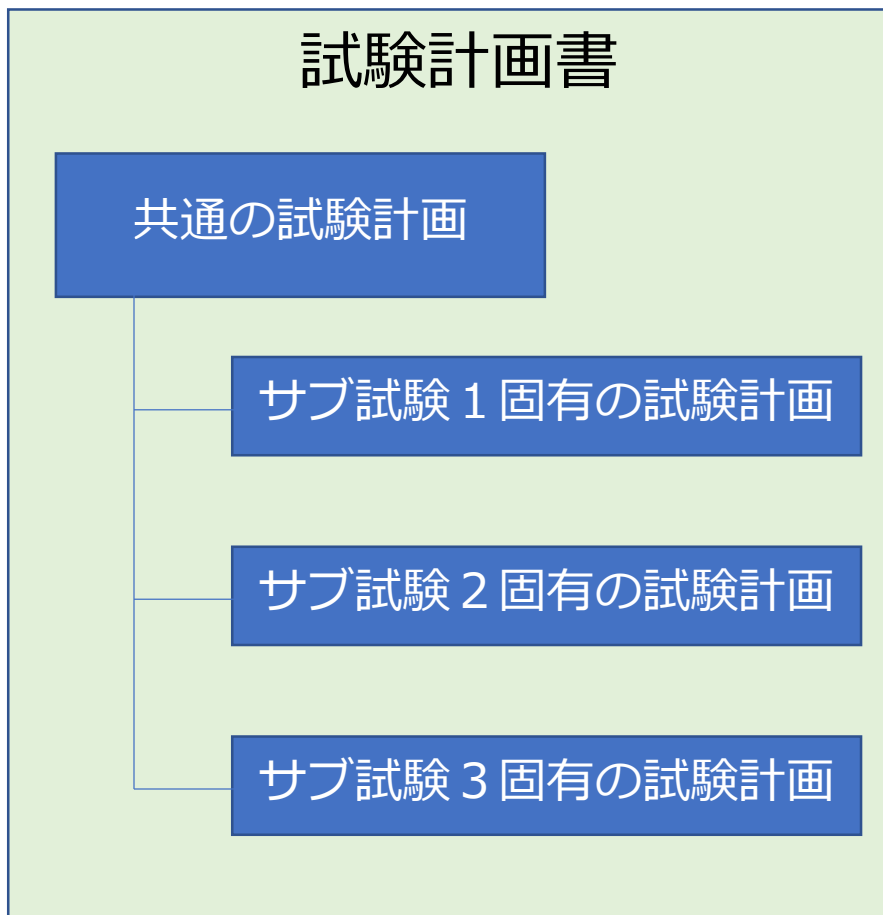
RECOVERY試験は通常の臨床試験と比較として収集する有効性、安全性等に係る情報が限定されており、試験で得られた各被験者に関する情報の量及び精度については限界があったと考えるものの、SARS-CoV-2による感染症パンデミック下において大規模の無作為化比較試験を実施する上での方策として、一定の理解は可能である。また、RECOVERY試験は非盲検下で実施されているが、客観的な事象である全死亡に基づき有効性が評価されていることに加え、有効性解析対象集団が約4,000例（各群2,000例程度）と規模の大きい臨床試験であることも踏まえ、当該試験成績から全死亡の結果について一定の評価を行うことは可能と判断した。

トシリズマブ審査報告書

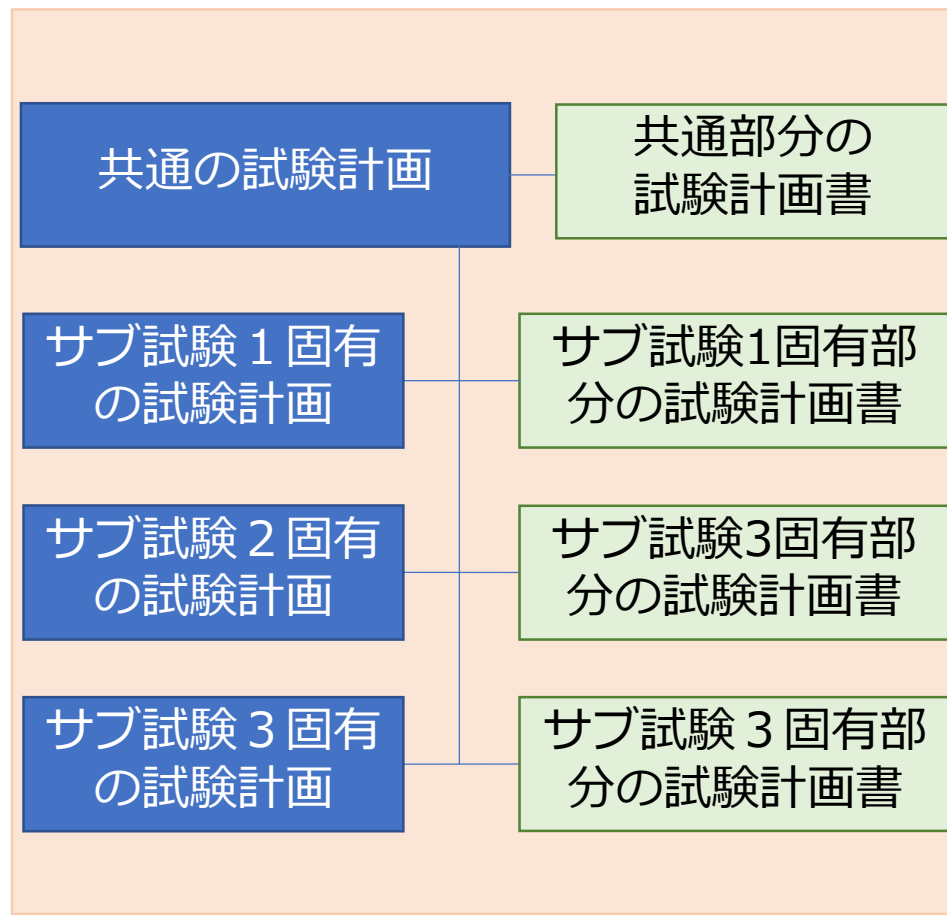
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220114001/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf

マスタープロトコルを使用した臨床試験の試験計画書（例）

① 1つの試験計画書



② 複数の試験計画書

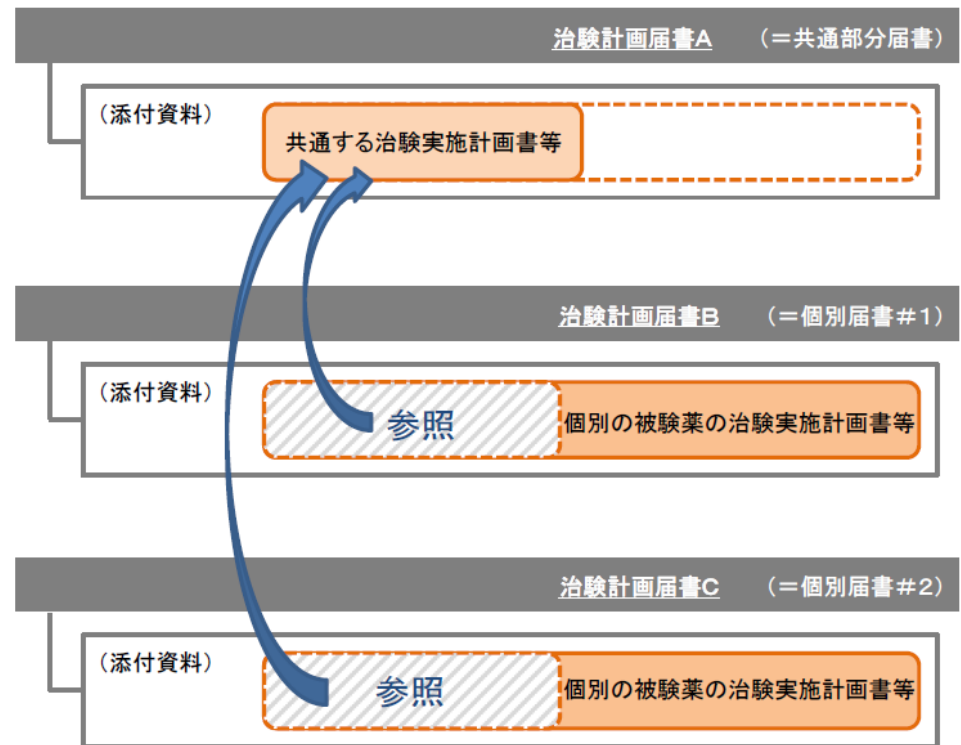


複数の試験計画書がある場合（②の場合） の治験届の提出方法

薬物に係る治験の計画の届出等において参照する治験届出情報の取扱いについて（薬生薬審発 0630 第1号 令和4年6月30日）

イメージ図

- 被験薬の情報を含まず、共通した治験実施計画書を添付した治験計画届書（共通部分届書）を届け出ることができる
- 共通部分届書の初回届出時には、共通治験実施計画書等を参照する治験計画届書又は治験計画変更届書（個別届書）を届け出る



まとめ

- マスタープロトコルは、医薬品開発を効率的に行う上で有益なツールである
- マスタープロトコルを使用した複雑な治験に対応するために、行政側の取組みも進められている