

新しいタイプの試験デザイン ～バスケット/アンブレラ/プラットフォームデザイン～

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
2025年 1月 24日

新しいタイプの試験デザイン

➤「製薬協 医薬品評価委員会 DS部会の成果物」で検索

- ② 仮名加工情報等作成時の仮名加工技術の考察 (2024年12月)
- ② ICH E19「開発後期の承認又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ」適用試験実施上の留意点 ～主にデータマネジメントの視点から～ (2024年11月)
- ② 非特定化/匿名化データ共有時の透明性のチェックリストについて —TransCelerate作成のチェックリストより— (2024年11月)
- ② DCTの導入状況およびDCTの各手法に関するアンケート結果 (2024年10月)
- ② データマネジメント業務におけるAI活用検討のためのモデル試作 (2024年6月)
- ② 患者・市民と製薬企業間のヘルスコミュニケーションの課題と原因分析 (2024年6月)
- ② 解釈のための因果推論～因果媒介分析編～ (2024年6月)
- ② 臨床試験の情報をわかりやすく伝えるために 非専門家向け文書を作る製薬企業の皆さんへ (2024年6月)
- ② Society5.0(データ社会)にむけた薬事文書の課題とデジタル技術活用の提案 (2024年6月)
- ② 申請電子データ提出業務の円滑な実施について考える会：「申請電子データ提出免除相談に関するアンケート結果」と「SDTMIG v3.3, Define-XML v2.1 に関する情報共有」 (2024年6月)
- ② オープンソースソフトウェアの活用事例紹介 (2024年6月)
- ② 安全性データの収集と報告に関する提言 (2024年5月)
- ② Complex Innovative Trial Designの現状と事例の整理-FDAガイダンス邦訳付き (2024年4月)
- ② アダプティブデザインを計画するためのシミュレーションの検討 (2024年4月)



新しいタイプの試験デザイン

- ⑤ 品質管理-Fraud Detection未然防止 (2023年12月)
- ⑥ 「臨床試験における安全性データの収集と管理」の紹介 CIOIMS ワーキング・グループ VI 報告書 第4章より (2023年12月)
- ⑦ 医薬品開発における品質管理 -Risk Communicationの在り方の検討- (2023年12月)
- ⑧ 大きな個体内変動を有する薬物における生物学的同等性評価の課題と現状 (2023年12月)
- ⑨ 国内承認品目での調査を通じたModel-Informed Drug Developmentの実状調査 (2023年10月)
- ⑩ データ連携構想 ～医療及び治験の現場からの提言～ (2023年8月)
- ⑪ ICH E17の理念に基づく国際共同治験成績を用いたCTDの構成 (2023年8月)
- ⑫ 柔軟な生存時間のモデリング方法と外部情報を利用した生存時間の外挿方法 (2023年6月)
- ⑬ 近年のがん第I相試験デザインとその選択 (2023年6月)
- ⑭ HL7 FHIRを軸とした医療情報標準化と、電子カルテ-EDC等データ連携による効率的な臨床試験に向けた課題と展望 (2023年6月)
- ⑮ これからのClinical Data Managerのあるべき姿・スキルセット
～Vendor Oversight、QMS、DCTを中心に～ (2023年5月)
- ⑯ データマネジメントにおけるArtificial Intelligenceの活用 ～これから始めるAI～ (2023年5月)
- ⑰ 医療技術評価における多変量メタアナリシスと代替エンドポイント (2023年5月)
- ⑱ 翻訳：EU医薬品規制のためのデータクオリティフレームワーク (2023年5月)
- ⑲ 「オープンソースソフトウェアの利活用と留意事項」と「OSS利用状況アンケート報告書」 (2023年4月)
- ⑳ Estimandの治験実施計画書への実装 (2023年3月)
- ㉑ 事例から学ぶ費用対効果評価の留意事項 (2023年3月)
- ㉒ 臨床試験の安全性根拠に関する基本的考え方 (2023年2月)
- ㉓ アダプティブデザインの統計的推測に関する検討 (2023年2月)

3



新しいタイプの試験デザイン

- ① 臨床試験データの共有を促進するために解決すべき課題について (2022年12月)
- ② 連続多段階ランダム割付試験 (SMART: Sequential Multiple Assignment Randomized Trials) の紹介 (2022年11月)
- ③ DDC/EHRデータ連携の現状と課題 (2022年9月)
- ④ ICH E9(R1)の理解に役立つ因果推論～時間依存性治療編～ (2022年9月)
- ⑤ DMの変革トピック「DCTにおけるデータの流れとその信頼性確保」 (2022年8月)
- ⑥ DMの変革トピック「Fitness for Purposeに基づいた効率的なDM業務」 (2022年8月)
- ⑦ これからの医薬品評価-国際共同開発での日本人データの意義って何? - (2022年7月)
- ⑧ ICH E9(R1)の理解に役立つ因果推論 (2022年7月)
- ⑨ 薬事申請にReal World Dataを外部対照として利用する際の留意点 (2022年7月)
- ⑩ 間接比較において母集団調整法は有用か? (2022年1月)
- ⑪ NICE TSDの紹介・モデル作成 (2021年11月)
- ⑫ NICE TSDの紹介・QOL値 (2021年10月)
- ⑬ アダプティブデザインに関するFDAガイダンスの邦訳 (2021年8月)
- ⑭ データマネジメントの革新的変化 (2021年6月)
- ⑮ 再生医療等製品の開発における試験デザイン及び統計的評価方法の検討 (2021年5月)
- ⑯ データマネジメントの革新的変化 (フルバージョン) SCDM Reflection papers "The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science" の紹介 (2021年4月)
- ⑰ CTDS (Clinical Trial Data Sharing) に係るデータ非特定化の手法検討 (2021年2月)
- ⑱ CDISC・電子データ提出関連文書 リソース集 (第4版) (2021年2月)

4



新しいタイプの試験デザイン

- ⑤ セントラルモニタリング (2020年12月)
- ⑥ 医療情報データベース等を用いた医薬品の製造販売後データベース調査実施の留意事項 (2020年12月)
- ⑦ NICE TSD Evidence Synthesisシリーズの紹介：ネットワークメタアナリシスを中心として (2020年12月)
- ⑧ データマネジメントの革新的変化 (2020年11月)
- ⑨ 製造販売後使用成績調査におけるデータ収集上の留意事項 (2020年10月)
- ⑩ 翻訳：COVID-19パンデミック下での臨床試験実施に対する統計的課題と推奨 (2020年7月)
- ⑪ 臨床試験における多重性の諸問題の現状と今後の課題について (2020年6月)
- ⑫ ブロックチェーンって、なに？ (2020年6月)
- ⑬ 機械学習始めました。 (2020年5月)
- ⑭ CTDS (Clinical Trial Data Sharing) に関連する規制と対応の留意点 (2020年4月)
- ⑮ eSource (DDC及びEHR) の概要及び導入時の留意事項 (2020年4月)
- ⑯ “Framework For FDA’s Real World Evidence Program”の紹介 (2020年3月)
- ⑰ 非ランダム化比較試験データを用いて治療効果を推定するための統計的手法 (2020年2月)
- ⑱ 費用対効果評価における生存時間解析の諸問題 (2020年2月)
- ⑲ 患者レベルのモデルを用いた費用効果分析 (2019年12月)
- ⑳ 総括報告書の解析帳票レイアウトと使用するADaMデータの事例 (2019年12月)
- ㉑ ネットワークメタアナリシスの概要および留意事項 (2019年11月)
- ㉒ For Sharing Individual Participant/Patient Data (IPD) from Clinical Trials (2019年10月)
- ㉓ 臨床試験におけるEstimandと感度分析に関連する文献調査 (2019年6月)
- ㉔ AIってなに？ (2019年5月)
- ㉕ 観察研究における感度分析の勧め 実践編 (2019年4月)
- ㉖ 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える (2019年4月)
- ㉗ 生存時間型応答の評価指標 (第2版) (2019年3月)

5



新しいタイプの試験デザイン

- アダプティブデザイン
- マスタープロトコル試験デザイン
- プラグマティック試験デザイン
- 抗がん剤の第I相試験デザイン
- Rare Diseaseデザイン



最新の試験デザイン

Complex Innovative Trial Design

近年、医薬品開発の領域においてComplex Innovative Trial Designが注目を集めており、特に小児患者や希少疾患患者を対象とする治療法の開発など、通常のランダム化比較試験の実施が困難な状況においても適切にデザインされた試験の実施及びデータ解析が可能になり、医薬品開発を加速させることが期待されている。

6



本日の内容

- **Complex Innovative Trial Designの事例の中でPhase II/III試験やマスタープロトコルの事例あり**
- **臨床試験の効率化の観点から検討された以下2つに焦点を絞る**
 - マスタープロトコル
 - アダプティブデザイン

7



マスタープロトコル ～背景, 国内外のガイドライン～

8



はじめに

- **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

9



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

10



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

11



FDAガイダンス：マスタープロトコル試験

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

12



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
 - D 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

13



FDAガイダンス：マスタートプロトコル試験

2022年3月リリース (Final版)

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

Additional copies are available from:

XL. COMMUNICATION AND INTERACTIONS WITH FDA.....	17
REFERENCES.....	19
APPENDIX.....	20

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 Combinations 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.....	7
C. Studies With Drugs Targeting Multiple Biomarkers.....	7
D. Adding and Stopping Treatment Arms.....	8
E. Independent Data Monitoring Committees.....	8
VI. BIOMARKER DEVELOPMENT CONSIDERATIONS.....	8
VII. STATISTICAL CONSIDERATIONS.....	10
A. Nonrandomized, Activity-Estimating Design.....	10
B. Randomized Designs.....	10
C. Master Protocols Employing Adaptive/Bayesian Design.....	10
D. Master Protocols With Biomarker-Defined Subgroups.....	10
VIII. SAFETY CONSIDERATIONS.....	11
A. Safety Monitoring and Reporting Plans.....	11
B. Independent Safety Assessment.....	12
C. Institutional Review Board/Independent Ethics Committee.....	13
D. Informed Consent Document.....	14
IX. ADDITIONAL REGULATORY CONSIDERATIONS.....	15
X. CONTENT OF A MASTER PROTOCOL.....	15
A. New IND Submission.....	15
B. Amendments to the Master Protocol.....	16

14



FDAガイダンス：マスタートプロトコル試験

2023年12月リリース（Draft版）

Master Protocols for Drug and Biological Product Development Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

TABLE OF CONTENTS

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
D.	Communications and Safety Reporting.....	16
VII.	REFERENCES.....	17
VI.	APPENDIX.....	18
A.	Optimal Allocation Ratio.....	18
B.	Examples of Randomization Strategies for Partially-Blinded, Placebo-Controlled Studies.....	18
C.	Example of How to Use eCTD for a Master Protocol.....	21



国内ガイダンス：マスタートプロトコル試験

➤ マスタートプロトコルは、症例集積が課題となる日本において、医薬品開発の有力なアプローチ

⇒ ドラッグ・ロスの解消に貢献

➤ 規制当局のガイドライン

- ICH: E8 (R1) においてマスタートプロトコルについて言及（2022.12）
- FDA: COVID-19（2021.5）、がん領域（2022.3）、一般領域（2023.12）のガイダンス
- EMA: Q&A集（2022.5）、ACT-EU*活動（2022.1）、EMA concept paper（2023.1）
- 日本: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（2021.3）

➤ 日本でもガイドラインが必要と考え、AMED研究を開始

- R5年度 AMED医薬品等規制調和・評価研究事業に採択
- 研究期間：2023年7月20日～2026年3月31日（約3年間）

*Accelerating Clinical Trials in the EU

16



国内ガイダンス

事務連絡
令和6年6月20日

別記団体等 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「医薬品開発等におけるマスタープロトコル試験の活用に関する留意事項」 について

今般、国立研究開発法人日本医療研究開発機構における医薬品等規制調和・評価研究事業「国内マスタープロトコル試験の実施に関する規制的、統計的、実務的課題の検討とその適正利用のためのガイドライン作成」（研究代表者：東京医科歯科大学 大学院 臨床統計学分野 平川 晃弘 教授）において、「医薬品開発等におけるマスタープロトコル試験の活用に関する留意事項」が別添のとおり取りまとめられました。

つきましては、御了知の上、関係者に対し周知方よろしくご配慮願います。

17



国内ガイダンス：ガイドラインの構成

1. 背景
2. 適応範囲
3. 規制当局とのコミュニケーション
4. マスタープロトコル試験
 - (1) マスタープロトコルの定義と目的
 - (2) プロトコル（試験実施計画書）作成の留意点
 - (3) 共通のインフラストラクチャの構築
 - (4) サブ試験の位置付け
5. マスタープロトコル試験の分類
 - (1) バスケット試験
 - (2) アンブレラ試験
 - (3) プラットフォーム試験
 - (i) 対照群の共有
 - (ii) 中間解析
 - (iii) 第一種の過誤確率の制御
 - (iv) 結果の公表
6. 統計解析
7. 独立データモニタリング委員会
8. 薬事関連資料の作成
 - (1) 承認申請に係る資料作成の留意点
 - (2) 治験計画届
9. 個別領域における留意点
 - (1) 抗悪性腫瘍薬開発のためのバスケット試験
 - (2) 新興・再興感染症パンデミック下における新興・再興感染症治療薬開発のためのプラットフォーム試験
10. おわりに

18

マスタープロトコール

～バスケット試験，アンブレラ試験，プラットフォーム試験～

19

マスタープロトコール

➤ 複数のサブ試験で構成された一つの包括的なプロトコールとして定義され、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ール

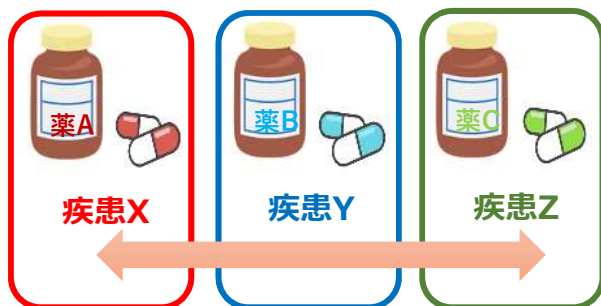
- 複数のサブ試験は並行して実施され、それぞれのサブ試験ごとに実施計画が含まれる
- がん臨床試験において、各サブ試験は特定のがん種、組織型、バイオマーカーなどに基づいて計画されることが多い
- ある疾患Xに対して候補となる薬Aがあり、また異なる疾患Yに対して異なる候補薬剤Bがあるとき、疾患ごとに別々に臨床試験を実施してきた
- しかしがん領域の第II相試験のように、がん種と薬剤以外はほぼ同じような試験デザインになることが多く、プロトコール、同意説明文書、データマネジメント、モニタリングシステムや運営管理なども類似したものとなる

20



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

21



マスタープロトコル

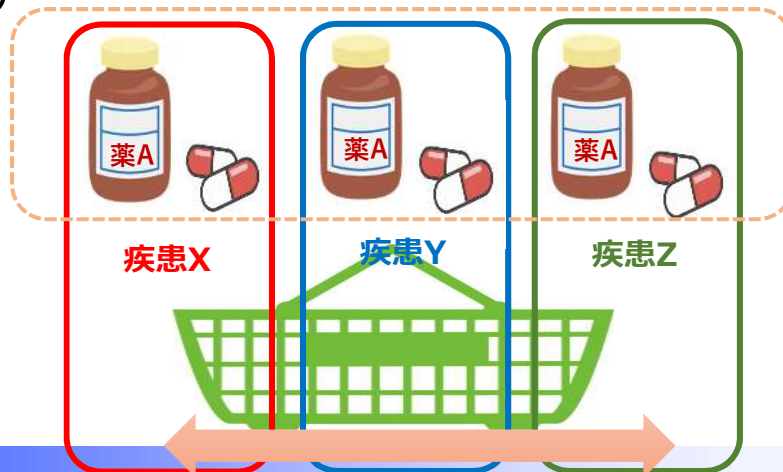
- 特にがん領域において**探索的**なマスタープロトコルでは**複数の単群サブ試験**、**検証的**なマスタープロトコルでは**複数のランダム化サブ試験**で構成されることが多い
 - マスタープロトコルを用いることの利点は試験の効率化ではあるが、**共通のプロトコル**を用いることで**同じ治験責任医師**や**同じデータマネジメントシステム**によるデータ収集により試験を**一元管理**することができ、異質性を減少させることができる
 - 一方、規制の観点では**頻回なサブ試験の追加**などによる**プロトコルレビューの負荷**や**総括報告書の作成時期**の問題なども挙げられている
- 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

22



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）



23



バスケット試験

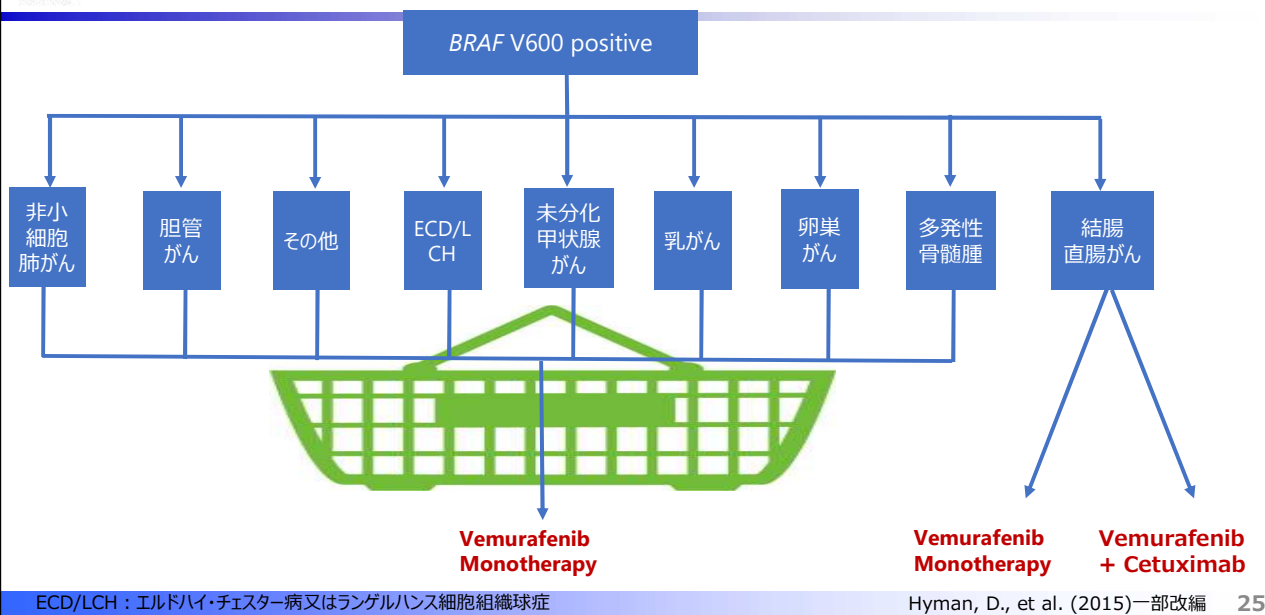
- 異なる3つ疾患（X，Y，Z）に対して同一の薬剤Aの評価を確認する試験である
- この場合，**グループ化された疾患がバスケット**となり，各疾患X，Y，Zのグループごとに**サブ試験**が実施される
- バスケット試験は，特にがん領域において，がん種や患者特性等が異なるため，**集団の異質性の影響を受けにくい腫瘍縮小効果**をエンドポイントとすることが多く，開発早期の**PoCの評価を目的**とした探索的Ⅱ相試験（**単群試験**）として実施されることが多い

24



代表的なバスケット試験

BRAF-V600試験



代表的なバスケット試験

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



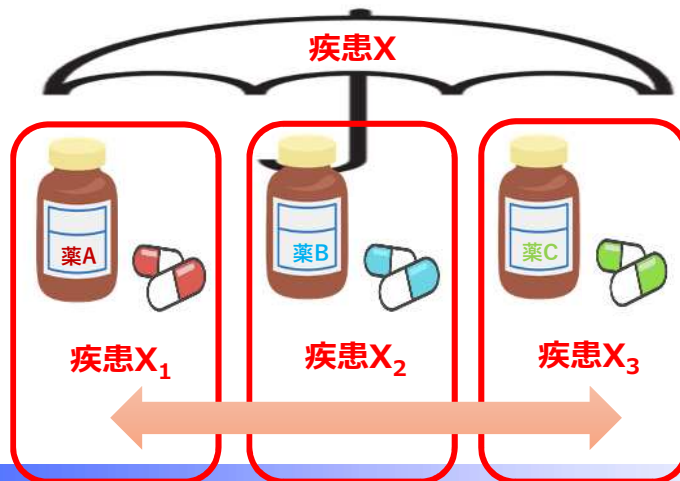
留意事項

- 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）



29

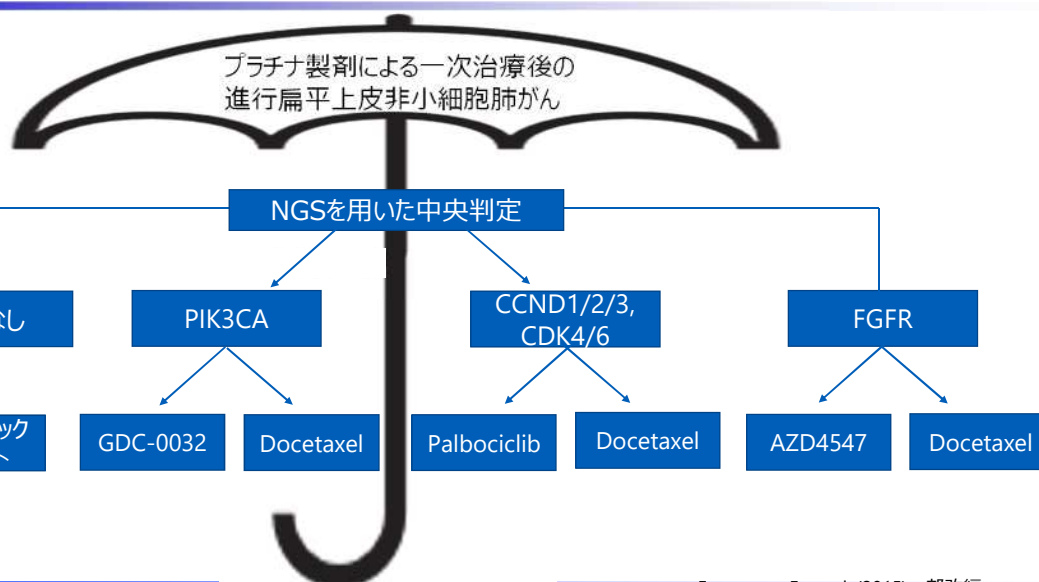


アンブレラ試験

- 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。

30

Lung-MAP試験



Ferrarotto, F., et al. (2015)一部改編

31

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

32



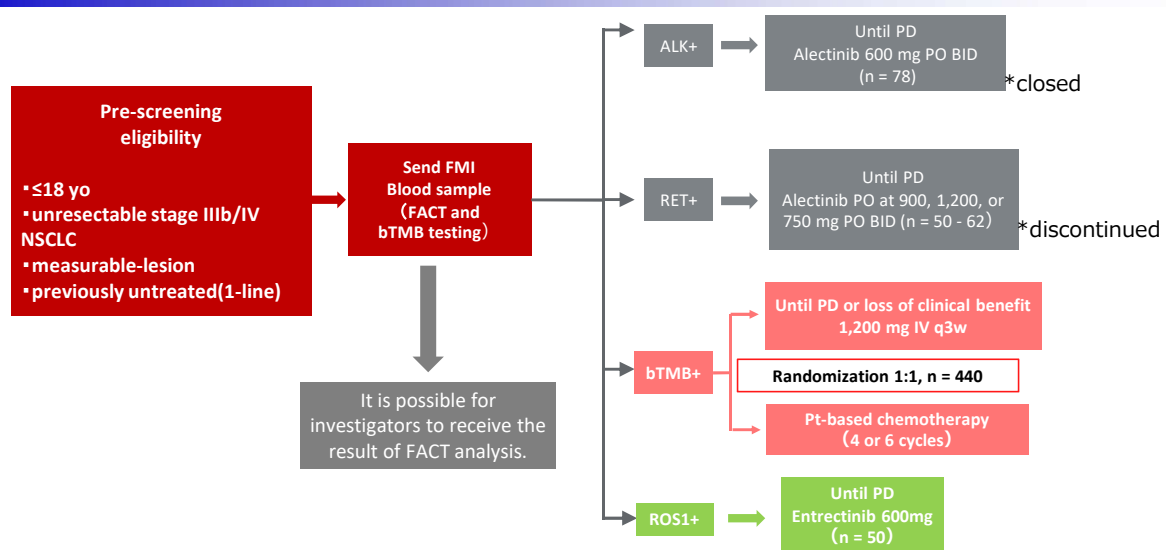
B-FAST (Blood First Assay Screening Trial) 試験

- 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

33



B-FAST study design



ClinicalTrials.gov, NCT03178552

34



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

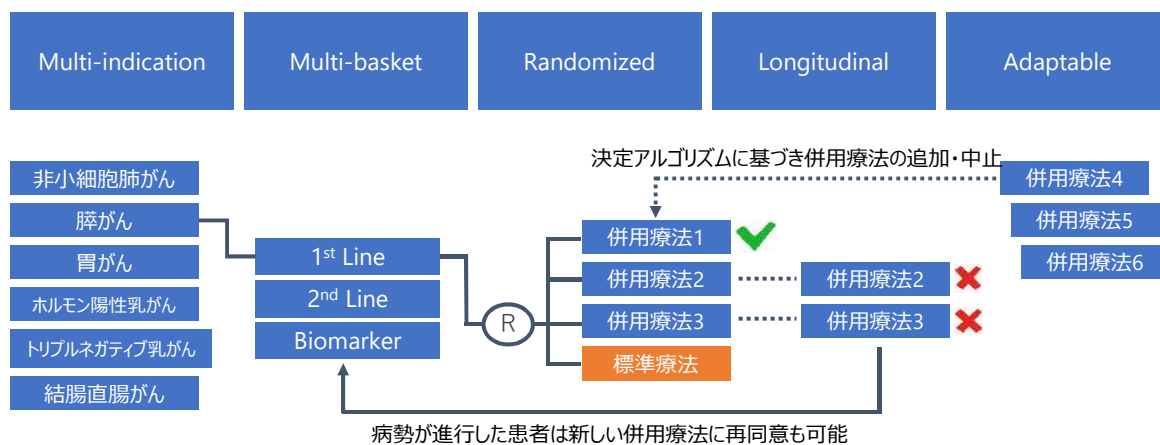
35



プラットフォーム試験

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、**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



Chau, I., et al (2018) Desai, J., et al (2019)

36



プラットフォーム試験

MORPHEUSプラットフォーム

- 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肺癌患者を対象 (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

37



プラットフォーム試験

RECOVERY試験

- がん以外の疾患領域においてもマスタープロトコルを用いたプラットフォーム試験が実施されている
- RECOVERY試験はCOVID-19で入院した患者に対していくつかの治療の有効性と安全性を評価するための, 研究者主導によるランダム化非盲検プラットフォーム試験である
- 試験デザインは2つのランダム化で構成され, 最初のランダム化では時間の経過とともに順次追加され, 追加治療なしをコントロールとして最大5群が追加された
- さらに症状が悪化した患者は 2つ目のランダム化に移行でき, 追加治療なしとTocilizumabの比較を実施する試験である
- COVID-19による感染状況が時期や地域によって異なるため, このようなプラットフォーム試験による治療法の追加・中止が迅速に評価することを可能していると考えられる

38



RECOVERY試験のデザイン

- 英国のCOVID-19で入院した患者を対象に潜在的な治療の効果を評価する
医師主導のランダム化対照非盲検プラットフォーム試験

- ✓ 2020/03/19 : 登録開始
- ✓ 2020/04/23 : 「2回目のランダム化」(Tocilizumabコホート) 追加
- ✓ 2021/01/24 : 目標登録例数集積に伴いTocilizumabコホートClose



*2回目のランダム化追加時(2020/04/23)のデザイン

**RECOVERY試験1例目登録後に追加された薬剤

***2020/11/19以降は1:1(この時点での薬剤群は1つのみ)

39



RECOVERY試験のデザイン : サンプルサイズ

- **主要評価項目 : 28-day mortality, 全死亡**
- **試験開始時 (COVID-19パンデミック当初)**
 - 適切なサンプルサイズ設計に必要な情報なし
 - ✓ パンデミック規模, イベント発生率, エフェクトサイズの妥当性等々すべて不明
 - 「できるだけ多くの適格患者を登録」を目標に設定
 - 十分に強力な (sufficiently strong) なエビデンスを提供できるかどうかで解析時期を決定
- **試験開始後**
 - 一つの基準として
 - 「28-day mortalityの20%低下を両側p = 0.01で検出力90%以上となる例数」を設定



RECOVERY試験のデザイン：Tocilizumabコホート

➤ 登録例数

- 1回目のランダム化：21,550例
 - ✓ Tocilizumabコホートが開いていた
2020/04/23～2021/01/24の間の登録例数
- 2回目のランダム化（Tocilizumabコホート）：4,116例
 - ✓ TCZ + 標準治療群：2022例
 - ✓ 標準治療群：2094例

2回目のランダム化

- 1回目ランダム化から
21日後までに病態進行
- SpO₂ < 92%
 - CRP ≥ 75 mg/L

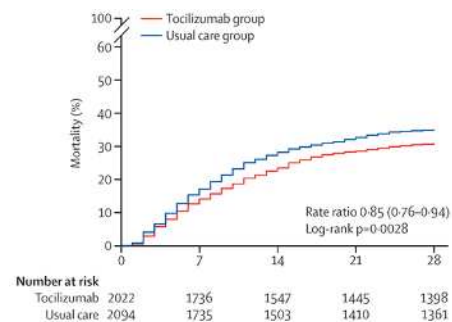
R

No additional treatment

Tocilizumab

➤ 主要評価項目（28-day mortality, 全死亡）

- 標準治療群：35%（729/2,094例）
- TCZ + 標準治療群：31%（621/2,022例）
- Rate Ratio：0.85（95%CI：0.76 – 0.94, p=0.0028）



Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637 Figure 2



RECOVERY試験を本邦の薬事承認申請に活用

➤ 審査報告書上の機構の考え（一部抜粋）

- 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。



今後の展望

- 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

43



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

44

アダプティブデザイン

45

アダプティブデザイン

Critical Path Opportunities Report and List (FDA, 2006, Mar)

図表 1-6-11 クリティカルパス・オポチュニティリスト (FDA, 2006 年 3 月)

トピック	オポチュニティの例
トピック1: 評価ツールの向上	バイオマーカーの条件と規格 疾患特異的バイオマーカーの認定 安全性のバイオマーカー 新しいイメージング技術の使用の進歩 疾患モデルからのヒトの反応の予測の改善 臨床試験デザインにおける技術革新の進歩
トピック2: 臨床試験の合理化	患者におけるレスポンスの評価法の改善 臨床試験過程の合理化
トピック3: バイオインフォマティクスの利用	臨床試験における仮想対照群 臨床試験のシミュレーション 生物製剤の製造
トピック4: 21世紀の製造への転換	医療機器の製造 医薬品の製造 ナノテクノロジー
トピック5: 公衆衛生上の緊急ニーズに対処するための医薬品開発	迅速な病原体の同定 予測性の高い疾患モデル
トピック6: 特定のリスクにある集団－小児	小児の臨床試験デザインの外挿方法とベストプラクティスの向上 薬物代謝と治療反応

46



FDAのGuidance draftリリース

- 2010年： Draft Guidance for Industry - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics
- 2018年： Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry
 - DRAFT GUIDANCE
- 2019年： Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry
 - FINAL GUIDANCE

<https://www.fda.gov/media/78495/download>



ICHトピック化 ⇒ **E20 Adaptive Design**

47



アダプティブ・デザイン (Adaptive Design)

起こりうるさまざまなシナリオを検討する綿密な計画が必須

計画

開始

中間解析

アダプテーション：
(Adaptation)

中間解析の結果に基づいて
進行中のその試験の
デザインの一部を変更すること

終了

“Adaptive By Design”と説明されるように中間解析でどんな結果が得られたときにどんなアダプテーションを行うかは事前に計画されている。実際にアダプテーションを行うかどうかは、中間解析の結果による。

- ✓ 試験全体を途中で中止する
 - ✓ 各群の割付割合を変える
 - ✓ 特定の群のみ中止
 - ✓ 目標症例数を変える
- など



アダプティブ・デザインは、アダプテーションが行えるように事前に計画された臨床試験であって、事後にアダプテーションが行われた (adapted) 試験という意味ではない

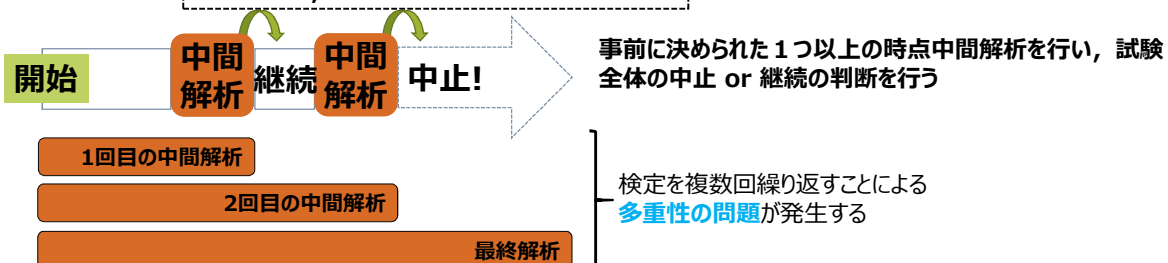
48



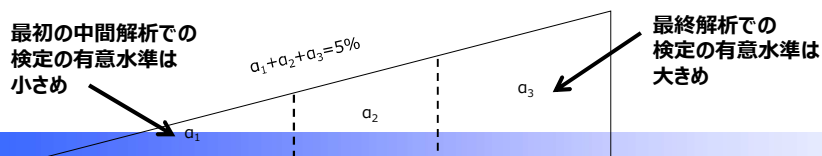
さまざまなアダプティブ・デザイン

逐次群計画：Group Sequential design

歴史も古く、最もよく理解されているデザイン



群逐次計画では、 α を中間解析の時期（症例数）と回数に応じて適切に分配することで、試験全体の α をちょうど5%になるように棄却限界値が計算される



49



さまざまなアダプティブ・デザイン

症例数再設定 Sample Size Re-estimation



50



さまざまなアダプティブ・デザイン

特定の用量群のみ中止



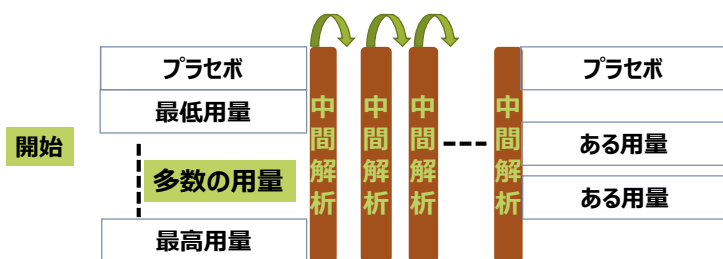
前半第Ⅱ相，後半第Ⅲ相の場合，Seamless Phase II/III と呼ばれる

51



さまざまなアダプティブ・デザイン

Adaptive Dose Finding



中間解析を複数回繰り返し用量を選択していく

52



Adaptive Dose Findingの事例 : ASTIN試験

試験名	Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN)
対象	急性脳卒中患者
目的	好中球阻害薬（UK-279,276）の用量反応性の検討、至適用量の決定
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブ用量反応試験
評価項目	投与90日後のScandinavian Stroke Scale変化量（ΔSSS）
試験薬	プラセボ、UK-279,276（10～120mgの15用量）
被験者数	最大1,300例

最近話題のアルツハイマー認知症治療薬レカネマブもこのデザインで試験を行ったが詳細が公表されていない

53



ASTIN試験

- ASTIN 試験では至適用量の決定も目的とされており95%有効量（ED95）をその指標として用いた
- 有効性評価としてED95 におけるΔSSS（Scandinavian Stroke Scaleの対プラセボ群間差）について、**事後推定値**とその95%**信用区間**を評価した
- 先行して行われた予備試験において、プラセボ投与例におけるSSS は平均10、標準偏差12 であり、サンプルサイズ設計は実薬群のΔSSS がプラセボ群と較べて3 上回ることを想定していた

54



ASTIN試験

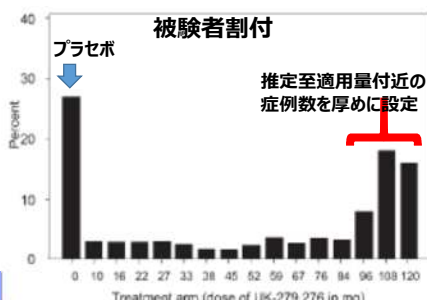
- 中央登録による動的割付が行われた
- ASTIN 試験では
 - a) 各用量群の割付比率を変更して群間の被験者数を変更（次スライド）しており、
 - b) 割付時点の要因だけでなく既登録被験者の治験薬投与後の有効性評価（ΔSSS）を割付比率の変更に使っている
- ① まず15%の確率でプラセボに割付ける
- ② 実薬への割付となった場合、既登録被験者の有効性情報から推定した至適用量を中心に、その周辺用量に等確率で割付ける
- これによって、至適用量近辺への割付比率が増加する。至適用量の期待反応から極端に乖離する用量に対しては、被験者の割付比率が減少し、場合によっては自動的に中断されることとなる

55



ASTIN試験

- ASTIN試験では、有効性評価による治験中止の判定を逐次行っていた点が試験デザイン上の特徴として挙げられる
- 治験中止の判定は、独立データモニタリング委員会（Independent DMC, IDMC）によって週1回行われた
- IDMCによる無効中止の勧告に必要な最低評価例数は500例、有効中止の勧告に必要な最低評価例数は250例と規定された。最大被験者数は1,300例と規定された



56



ASTIN試験

- IDMC は試験開始後40 週，評価被験者500 例における評価において，無効中止の勧告を行った
- 勧告に従って試験は中止され，最終的に966 例の被験者が試験治療の対象となった
- 結果として，用量反応は平坦で，薬効は認められなかった
- 最終評価におけるED95は54 mg（95%信用区間：-2～142 mg）であり，同用量におけるΔSSS の対プラセボ群間差は-0.3（同-0.4，-0.2）となった。また，ED95 における無効の事後確率は0.89 となった

57



ASTIN試験

- ASTIN 試験では，非常に多く用量群を設け，かつ広い用量範囲（プラセボ＋実薬15 用量群，10～120 mg）に亘って評価を行っている
- ASTIN試験の考察によると，通常の固定デザインを用いる場合，実薬3用量で3 ポイントの差を検出力80%で検出するために必要なサンプルサイズは1,080 例である
- ASTIN 試験の最大必要被験者数は1,300 例であり，500 例で無効の判定を下し，試験を終了出来たことの意義は大きい（中止しなければあと800例の症例を無駄にするところだった）



割付比の変更を可能にしたアダプティブ試験のデザイン上の特徴は，有効性が期待できる用量群への割付比を増やし，そうでない用量群の割付比を減らすことで，将来行われる有効性検証試験で使用する至適用量を推定する効率を向上し，結果として試験全体の必要被験者数を減少させ，治験期間を短縮することが期待できる点にある

58



アダプティブデザインの課題

【統計的な課題】最終的な解析に加えて中間解析が行われるため、主要な解析において、**多重性の問題**が発生する。

- 最重要な問題は、第1種の過誤率の上昇
 - ✓ 結果を複数回見ること、本当は差がないのにマグリで差があるという判断をする確率が増す
 - ✓ この問題に対する対処方法（多重性の調整方法）は広く解決されている
- 信頼区間などの推定の問題
 - ✓ 頻度論の枠組みでは完全に解決されていない
- アダプテーションや意思決定の事前規定
 - ✓ 理論的にはもっと柔軟性を持たせることは可能だが、結果の解釈のしやすさ、受け入れやすさを考慮して、事前規定を大事にしていくべき

59

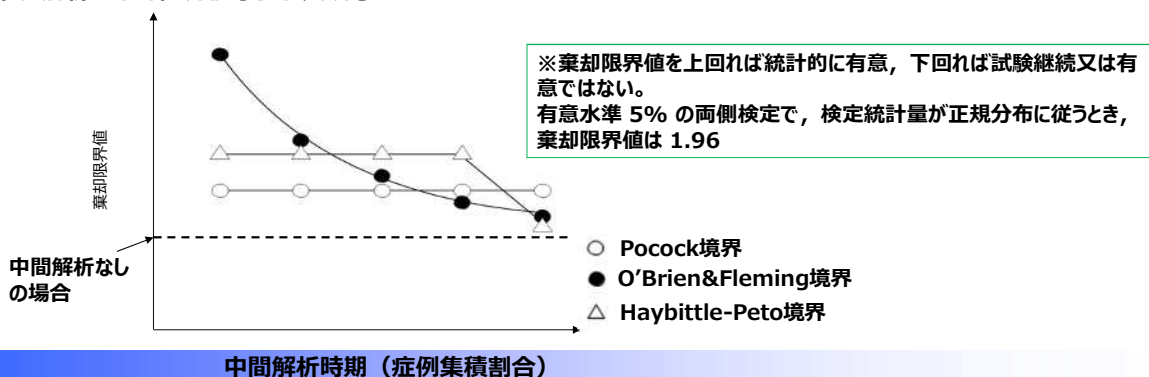


多重性の調整

逐次群計画：各中間解析での有意水準の設定

各境界の特徴

- ✓ **Pocock境界**：すべての中間解析と最終解析で一定の棄却限界値、**初期に有意となる可能性がある一方、最終解析では棄却限界値が大きく、有意となりにくい**
- ✓ **O'Brien&Fleming境界**：症例数の少ない初期の棄却限界値が大きく、**有意となり難いため、保守的で汎用される。最終解析では、棄却限界値が小さくて済む**
- ✓ **Haybittle-Peto境界**：最終解析以外は**一定の棄却限界値**、O'Brien&Flemingの初期の保守性を緩和しつつ、最終解析の棄却限界値も小さくて済む



60



決して簡単でない早期中止の判断

DMCを設置した試験では、試験中止の決定の指針となる判断基準を用意している。しかし、その判断基準に合致したことを確認して試験中止を即断してよいというものではない



- ✓ 安全性データは十分か？
- ✓ 副次的な評価項目は、主要評価項目の結果を支持するか？
- ✓ 個々の施設の結果はどうか？
- ✓ 特定の部分集団が結果を左右していないか？

早期中止の場合、非常に小さな p 値の結果が得られている。圧倒的にポジティブな結果は将来処方する医師に強いメッセージを伝えることになる

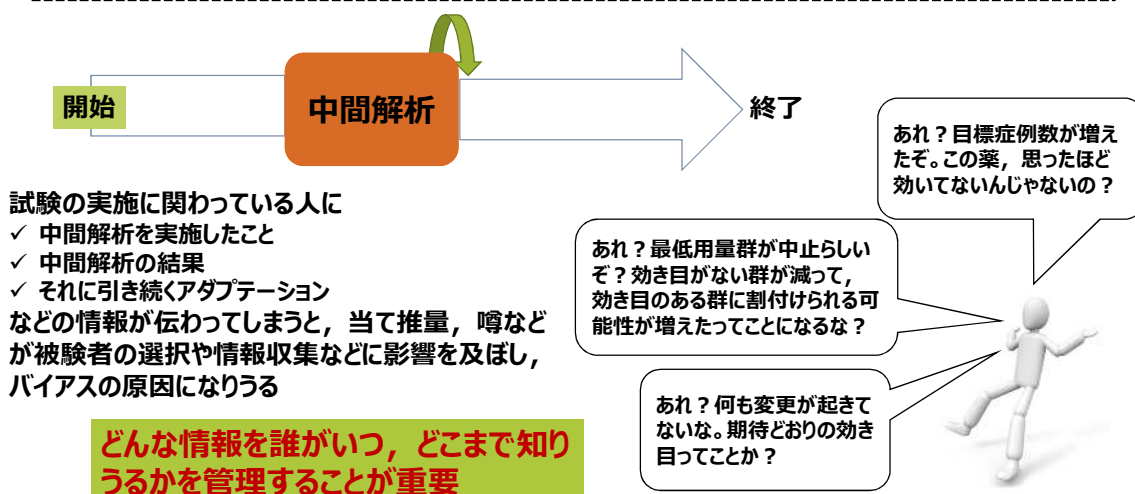
→「将来使われるだろう全ての患者への責任」という重圧の中での判断

61



アダプティブデザインの課題

【実施上の課題】中間解析や、これに引き続き行われるアダプテーション（有無も含めて）の内容を関係者が知ることによって、バイアスが混入する危険性がある



62



本日の内容

- FDA発出のComplex Innovative Trial Designの事例の中でPhase II/III試験やマスタープロトコルの事例あり
- 臨床試験の効率化の観点から検討された以下2つのトピックを説明した
 - マスタープロトコル
 - アダプティブデザイン