

【日本製薬工業協会シンポジウム】

Rare diseaseの臨床開発における治療効果推測の現状と課題

セッション2: Rare diseaseの治療効果の推測法

– マスタープロトコルを用いた試験デザイン及びその実例 –



2023年2月20日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 KT3

○アムジェン株式会社 島内順一郎

ファイザー株式会社 小栗 知世

中外製薬株式会社 松田 裕也

- 本演題の内容は、公開されている情報について、本タスクフォースにて集約・考察したものです。タスクフォースメンバーが所属する企業活動とは無関係であり、また企業の見解を示すものではありません。
- 演者は製薬会社の社員ですが、本演題は本タスクフォースの立場で発表しています。

- マスタープロトコルに基づく試験
 - バスケット, アンブレラ, プラットフォーム試験
 - 実施されているマスタープロトコルに基づく試験の特徴、いくつかの統計的な論点
- 事例
 - DIAN-TUによるプラットフォーム試験
 - 日本での承認申請事例
 - [エヌトレクチニブ](#) (NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌(2019年承認時))

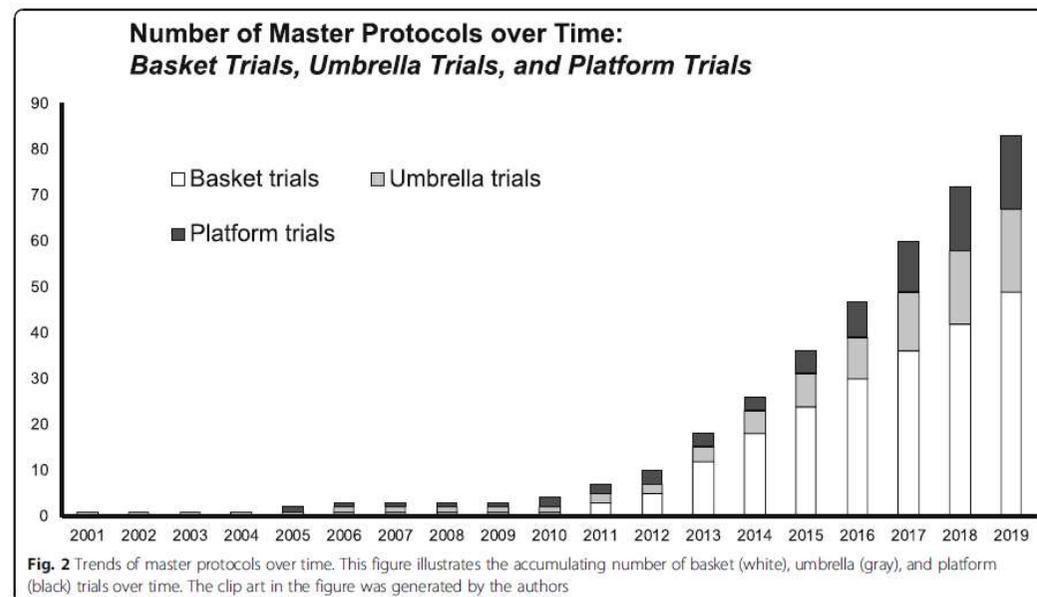
マスタープロトコルに基づく試験

➤ 背景 [1, 2, 3]

- 旧来の臨床試験に基づく新薬開発の難しさ、高額化、開発期間の長期化
- 技術革新(次世代シーケンサーや遺伝子診断パネル)に伴う対象の細分化
- 上記に対するより効率的な新薬開発の必要性

➤ マスタープロトコルに基づく試験

- 1つの試験の中で複数の研究目的に答えるための包括的プロトコル [1, 4]
 - バスケット試験
 - アンブレラ試験
 - プラットフォーム試験
- 公表数は急増(右図) [5]



[1] Woodcock et al (2017), [2] 平川ら (2019), [3] EFPIA (2020), [4] FDA (2022), [5] Park et al (2019)

➤ 期待される便益^[1, 3]

■ 革新的な試験デザイン

- 試験における一貫した定義、手技
- 事前に計画に基づくアダプテーション
- 複数のリサーチクエストョンに効率的に答える
- 比較対照群の共有
- 得られたデータを自然歴研究として将来的な活用

■ インフラストラクチャ

- 共通のスクリーニングプラットフォーム
- より効率的かつ均質なデータ収集、品質管理
- ガバナンスの一元化 (DMCや評価委員会、審査委員会など)

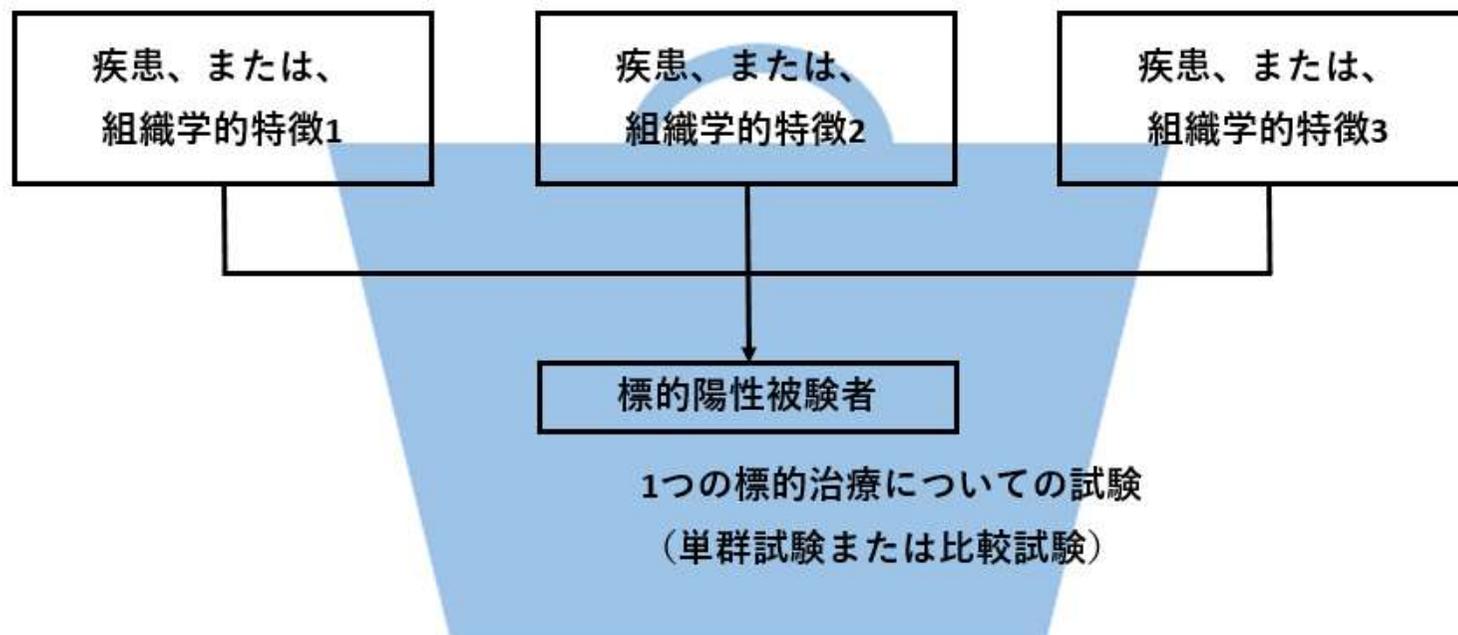
■ 被験者の試験参加の機会を高める、または試験アクセスのハードルを下げる

■ これまで難しかった、複雑な疾患、または希少疾患の治療へのアクセス

[1] Woodcock et al (2017), [3] EFPIA (2020)

マスタープロトコルに基づく試験(バスケット試験)

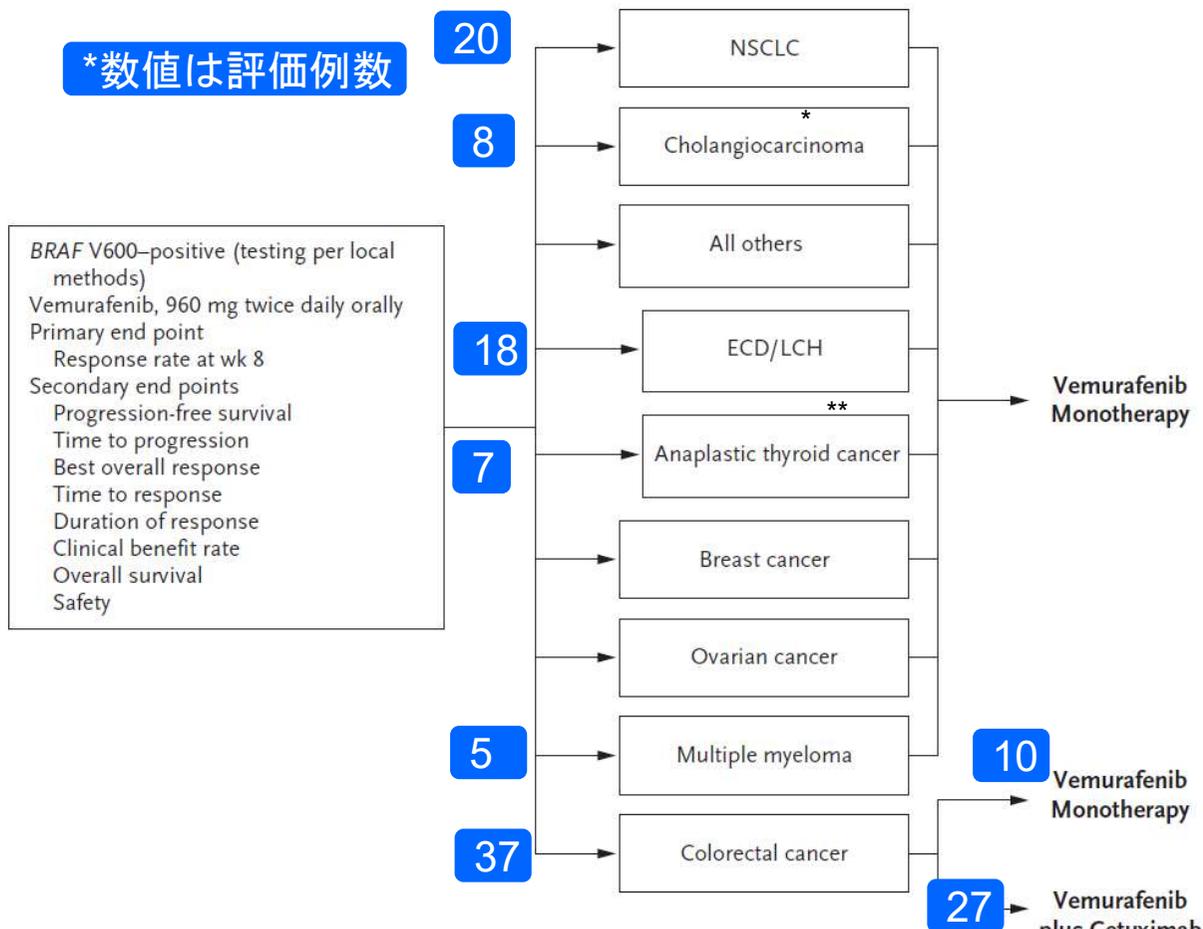
- 興味のあるひとつの治療方法を複数の疾患または疾患のサブタイプごとに評価することを意図した試験デザイン



マスタープロトコルに基づく試験(バスケット試験)

➤ BRAF600

- Vemurafenib (一部+Cetuximab)
- BRAF V600変異を持つ
非メラノーマの固形がん、
血液がん患者122例
- Simonの2 stage designに基づく
例数設定
 - 2つの閾値の設定
 - 最適デザイン
- 8週時における奏効率で評価



[6] Hyman et al. (2015) (図には例数のみ追記)

* NSCLC: non-small cell lung cancer

** ECD/LCH: Erdheim-Chester disease or Langerhans'-cell histiocytosis

Table 2. Preliminary Best Response According to Cohort.*

Variable	NSCLC (N=20)	Colorectal Cancer		Cholangio- carcinoma (N=8)	ECD or LCH (N=18)	Anaplastic Thyroid Cancer (N=7)
		Vemurafenib (N=10)	Vemurafenib + Cetuximab (N= 27)			
Patients with ≥ 1 postbaseline assessment — no.	19	10	26	8	14	7
Complete response — no. (%)	0	0	0	0	1 (7)	1 (14)
Partial response — no. (%)	8 (42)	0	1 (4)	1 (12)	5 (36)	1 (14)
Stable disease — no. (%)	8 (42)	5 (50)	18 (69)	4 (50)	8 (57)	0
Progressive disease — no. (%)	2 (11)	5 (50)	7 (27)	3 (38)	0	4 (57)
Missing data — no. (%) [†]	1 (5)	0	0	0	0	1 (14)
Overall response — no. (%) [95% CI]	8 (42) [20–67]	0	1 (4) [<1–20]	1 (12) [<1–53]	6 (43) [18–71]	2 (29) [4–71]

* The denominator for patients with a complete or partial response, stable disease, or progressive disease is the number of patients with a postbaseline assessment or early withdrawal. Of the 19 patients in the NSCLC cohort, 1 patient withdrew before the assessment of response but was included in the denominator for the efficacy assessment (as having had no response).

[†] All patients with missing data withdrew early.

マスタープロトコルに基づく試験(バスケット試験)

➤ バスケット試験において考えられる利点や留意点

➤ 考えられる利点

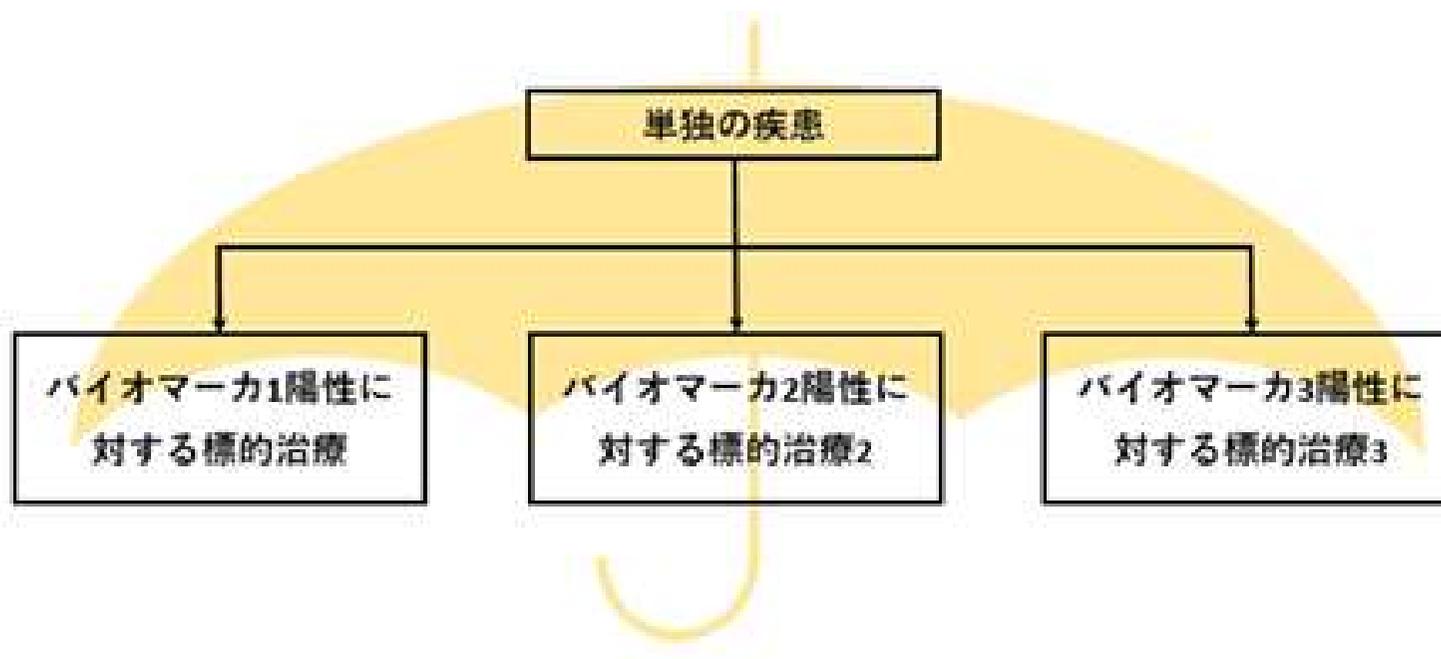
- 対象疾患全体にわたって特定の表現型が認められる領域では、特定の作用機序を持つ薬剤についての試験の成功を高める可能性
- 効果が期待できる／できない集団を早期に見極められる可能性
- 個別の試験では限界があった安全性についての情報も、集団を超えて入手ができる可能性
- 適応症ごとで個別に試験を実施する旧来の開発方法に比べ、新薬開発の加速やコスト削減が見込まれる

➤ 考えられる留意点

- サブ試験別での用量、評価項目、対照群となる標準治療が異なる場合は個別で評価せざるを得ない。また、安全性の統合した評価も難しくなる可能性がある。
- サブ試験毎での被験者のHeterogeneityが生じうる
- サブ試験単位では極めて症例数が限られる可能性があり、その場合はサブ試験毎での評価には限界が生じる
- 通常の試験に比べて複雑なバスケット試験ではプロトコルや同意文書などの準備、そのほかの運用面での負荷が増大

マスタープロトコルに基づく試験(アンブレラ試験)

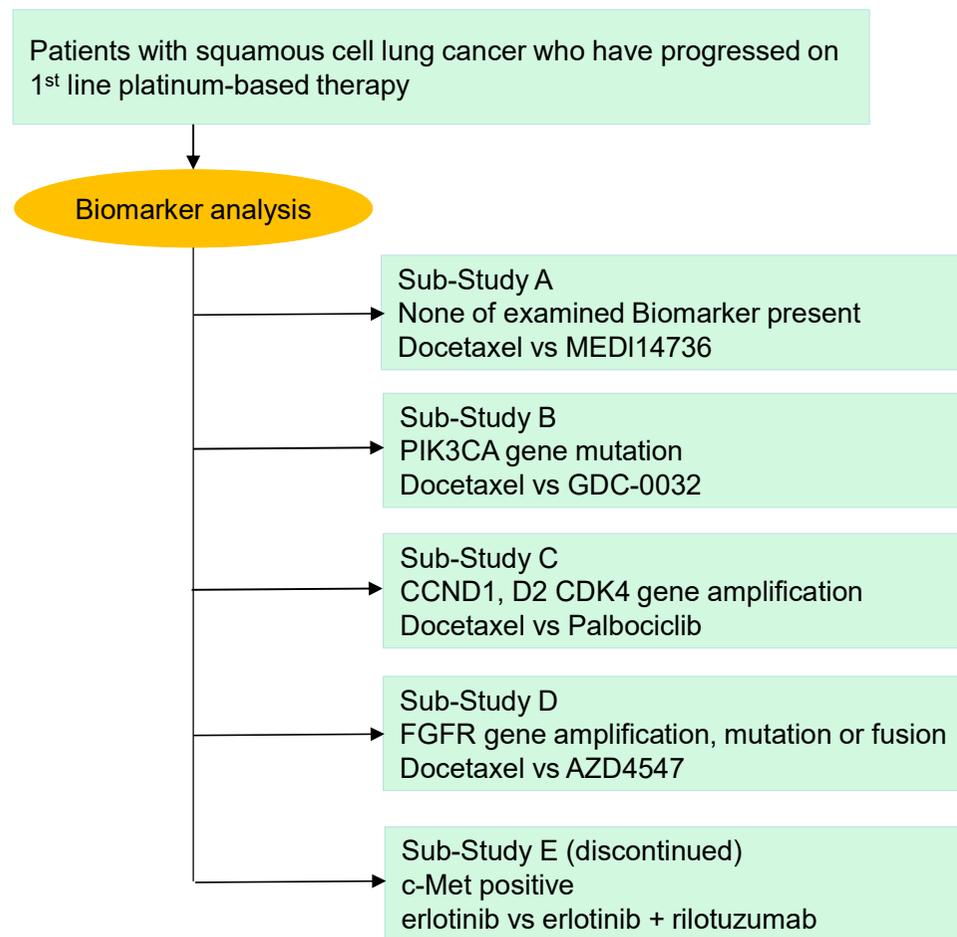
- 単一とみなせる対象疾患の中で、複数の治療方法について評価することを意図した試験デザイン



マスタープロトコルに基づく試験(アンブレラ試験)

➤ LUNG-MAP^[1, 7]

- 進行期非小細胞肺癌(扁平上皮癌)患者(P2:112-170、P3:302-400例)
- NGS、当初は5つのサブ試験
- 第II/III相シームレスデザイン
- Nivolumab承認後にデザイン変更
 - P2のデザインがDocetaxel対照から単群の試験
 - P2のEndpointがPFSからORRに
 - No match sub-studyにおける治験薬の変更(nivolumab単独とnivolumab/ipilimumab併用)



[1] Woodcock et al (2017), [7] Steuer et al. (2015)
<https://www.ilcn.org/the-lung-master-protocol-results-and-updates/>

マスタープロトコルに基づく試験(アンブレラ試験)

Sub-study	Final Accrual	Biomarker prevalence/% of sub-study registrations	Closure Date	Response to investigational therapy N (%)	Status
S1400A (non-match)	Total: 116 Durvalumab: 78 Docetaxel: 38	NA/59%	12/18/15 Docetaxel arm closed: 4/22/15	11 (16%)	Administratively closed to enable activation of new non-match study.
S1400B PI3K	Total: 39 taselisib: 31 Docetaxel: 8	8%/9%	12/12/16 Docetaxel arm closed: 12/18/15	1 (4%)	Closed at interim futility analysis.
S1400C (CCGA+)	Total: 54 Palbociclib: 37 Docetaxel: 17	19%/15%	09/01/16 Docetaxel arm closed: 12/18/15	2 (6%)	Closed at interim futility analysis.
S1400D (FGFR+)	Total: 45 AZD4547: 35 Docetaxel: 10	16%/12%	10/31/16 Docetaxel arm closed: 12/18/15	2 (7%)	Closed at interim futility analysis.
S1400E (MET+)	Total: 9 R+E: 4 E: 5	N/A (closed too early)	11/26/2014	N/A	Closed d/t discontinuation of development of rilotumumab

マスタープロトコルに基づく試験(アンブレラ試験)

➤ アンブレラ試験において考えられる利点や留意点

➤ 考えられる利点

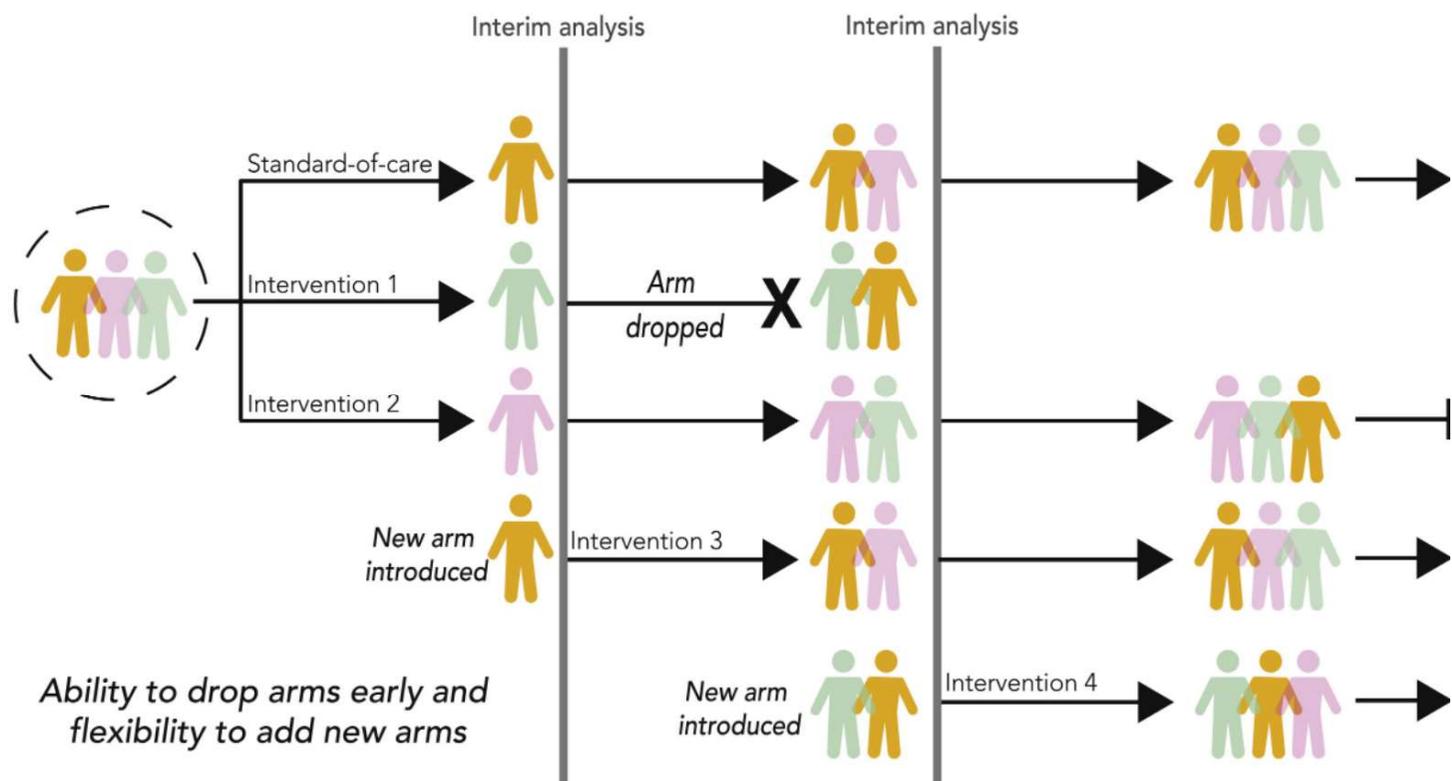
- (状況が許せば)対照群を共有し、それぞれのサブ試験における比較検討に用いることができる可能性
- 遺伝子パネル検査のように1つの試験下で複数のバイオマーカーを同時に評価できれば、複数のスクリーニングを経ずに、かつ被験者が試験に参加できる可能性も高まる
- (状況が許せば)複数の治療間の比較を直接行うことができる可能性
- 運営上の経験を他のサブ試験に生かせる

➤ 考えられる留意点

- アンブレラ試験開始時から設定されていた治療群や対照群とくらべ、後から治療群を追加した場合に引き起こされる潜在的なバイアスの検討
- 割り付けにおいて分子バイオマーカーを使用していて、施設での遺伝子型判定の再現性に問題がある場合は、中央でのスクリーニング検査の必要性
- 承認申請上、新規の診断薬についてはValidationを行う必要。
- 試験期間中に新しい治療が標準治療になり、対照薬の変更を余儀なくされる可能性
- 通常の試験に比べ、複数の試験をハンドルすることになるため、運用面での負荷が増大¹³

マスタープロトコルに基づく試験(プラットフォーム試験)

- 意思決定アルゴリズムに従った治療方法の新規追加・除外を計画段階から許容しつつ、単一とみなせる対象疾患の中で、複数の治療方法について永続的に評価することを意図した試験デザイン^[1]



[1] Woodcock et al (2017),
図は[9] Park et. al. (2020)

マスタープロトコルに基づく試験 - 実態 -

➤ Meyer et al. (2020)

- 例えば、バスケット試験では以下の活用が多い:

- がん
- Phase II
- 単群

➤ 他の文献調査 (Park et al (2019)) でも複数のカテゴリで類似する調査結果

Category		バスケット	アンブレラ	プラットフォーム	
Total		16	9	12	
Phase	I	1	0	0	
	I/II	1	2	0	
	II	12	4	5	
	II/III	0	1	4	
	III	2	2	1	
	IV	0	0	2	
Indication	Alzheimer disease	0	0	2	
	Autoinflammatory disease	0	1	0	
	Ebola	0	0	2	
	Influenza	0	0	1	
	Oncology	15	8	6	
	Ophthalmology	1	0	0	
	Pneumonia	0	0	1	
	Control	Concurrent	3	4	5
	Includes nonconcurrent	0	1	6	
	No control	13	4	1	
Primary analysis	Frequentist	16	7	3	
	Bayesian	0	2	9	
RAR*	No	16	7	6	15
	Yes	0	2	6	

[5] Park et al (2019), [10] Meyer et al (2020)

表はMeyer et al (2020) からの改変

* Response Adaptive Randomization

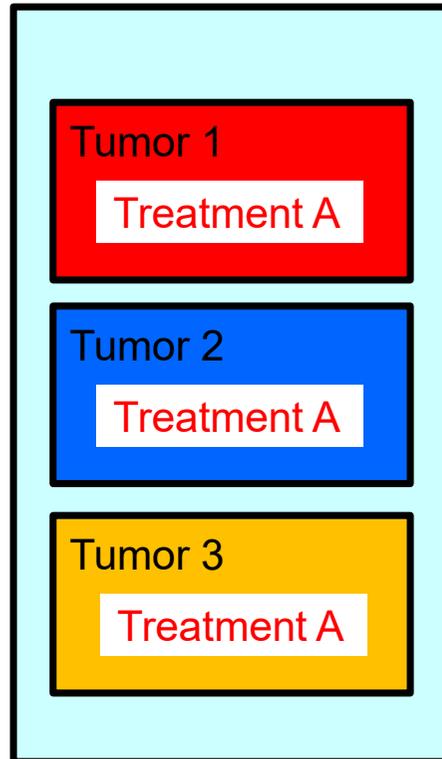
マスタープロトコルに基づく試験

- 統計的側面からの議論 (サブ試験別の解析、情報借用、統合など) -

別試験



バスケット試験1 (サブ試験毎で解析)



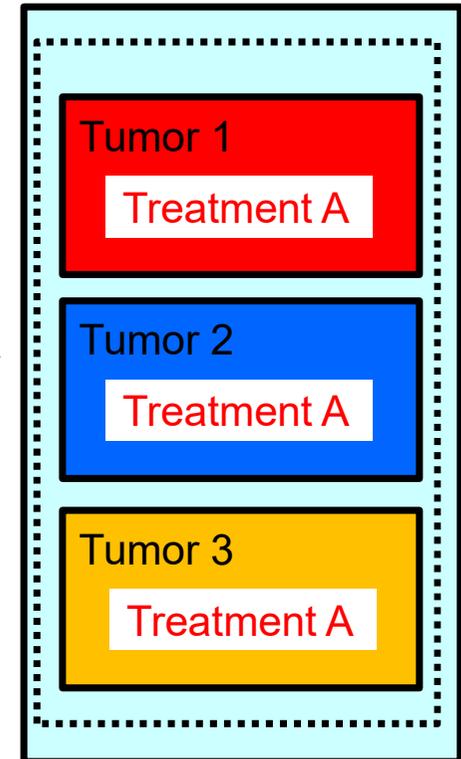
サブ試験間の情報借用

- 生物学的、臨床的妥当性、想定する適応症
- 事前規定

解析手法

- 階層ベイズ
- 異質性
- EXNEXモデル

バスケット試験2 (サブ試験間の情報借用)



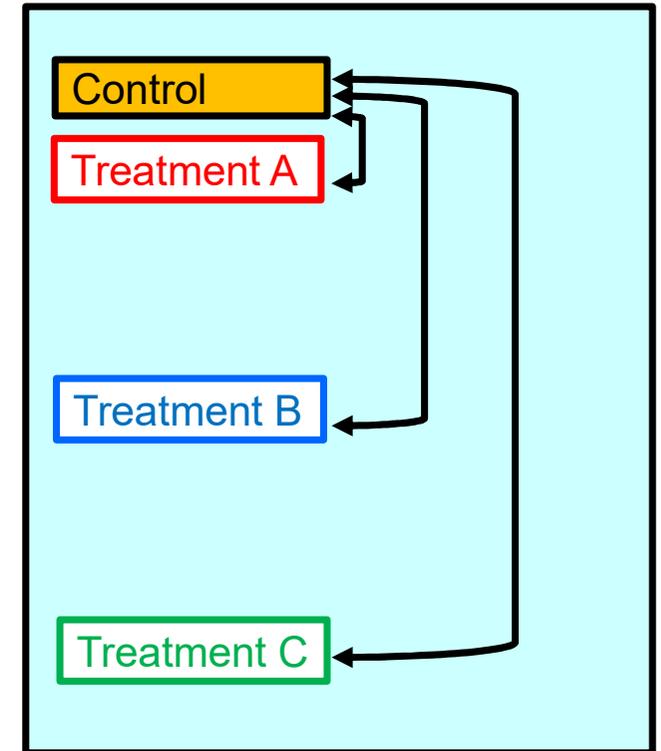
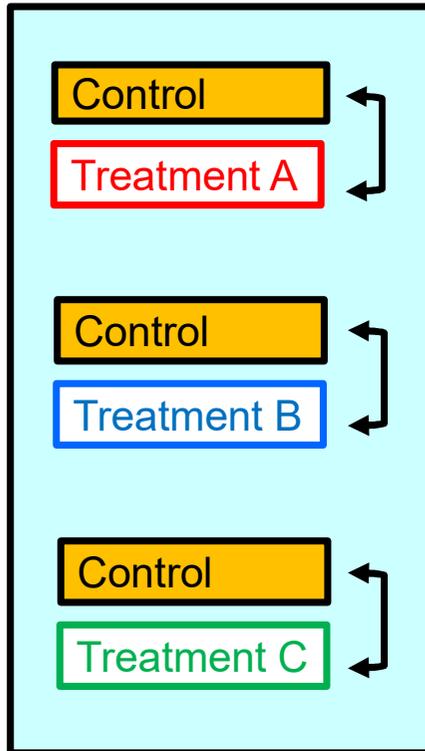
マスタープロトコルに基づく試験

- 統計的側面からの議論 (多重性、対照群の共有) -

別試験

アンブレラ試験1

アンブレラ試験2

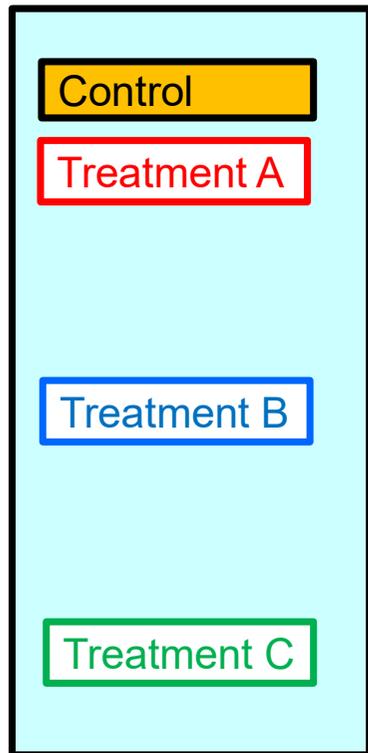


- 試験の目的、設定する仮説
- 試験計画や解析計画の事前規定
- デザインの特徴を理解するための十分なシミュレーション
- 事前の規制当局との議論

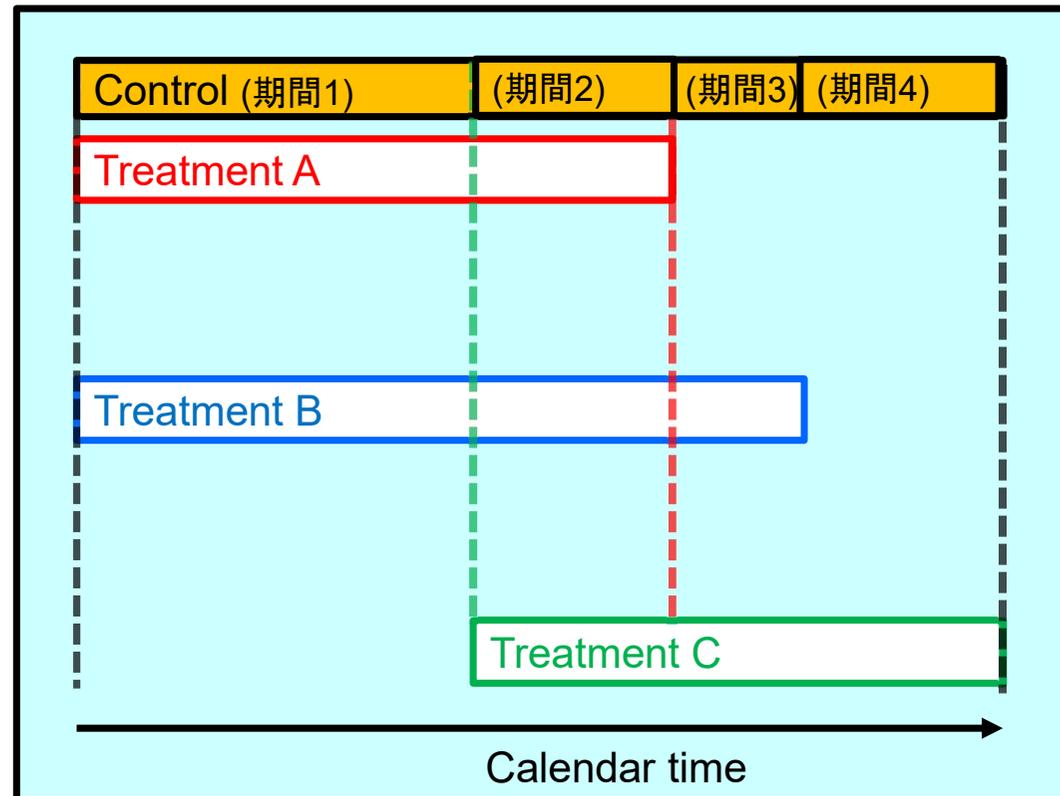
マスタープロトコルに基づく試験

- 統計的側面からの議論 (多重性、対照群の共有) -

アンブレラ試験2



プラットフォーム試験



- Non-concurrent controlの取り扱い
- 完了した治療についての結果の公表

■ マスタープロトコルに基づく試験の事例
- DIAN-TUによるプラットフォーム試験 -

マスタープロトコルに基づく試験(デザイン、及び解析手法例) - DIAN-TUが実施するプラットフォーム試験 -

常染色体優性遺伝アルツハイマー病 (autosomal dominant AD (ADAD))

アルツハイマー(AD)患者のうち約1~3%を占める、極めて稀な認知症の一つ。ADADは、アミロイド前駆体タンパク質かプレセニリン(PSEN1, PSEN2)の遺伝子変異に起因し子供への変異型を50%の確率で伝えるとされており、遺伝子検査を通じて特定が可能である。

優性遺伝アルツハイマー・ネットワーク試験ユニット(DIAN-TU)

- DIAN-TUは、ADADとしても知られる優性遺伝アルツハイマー病 (Dominantly Inherited Alzheimer's disease (DIAD)) についての治療または予防について解決策を見つけることを目的とする国際的な研究活動団体である Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) の臨床研究部門。
- 企業 (DIAN-TU Pharma Consortium), ADAD家族会, AD協会, US National Institute on Aging (NIA), 規制当局 (FDA, EMA), DIAN 観察研究等の研究者らのパートナーシップとして、2010年に設立。



DIAN拡大登録

当機関の世界的登録によって、家族は研究および学習機会について知ることができます。また科学者が研究に参加する方法を見つける役に立ちます。



臨床試験 (治験)

優性遺伝アルツハイマー病にかかっているまたはそのリスクがある方は、薬剤治験を利用することが可能です。



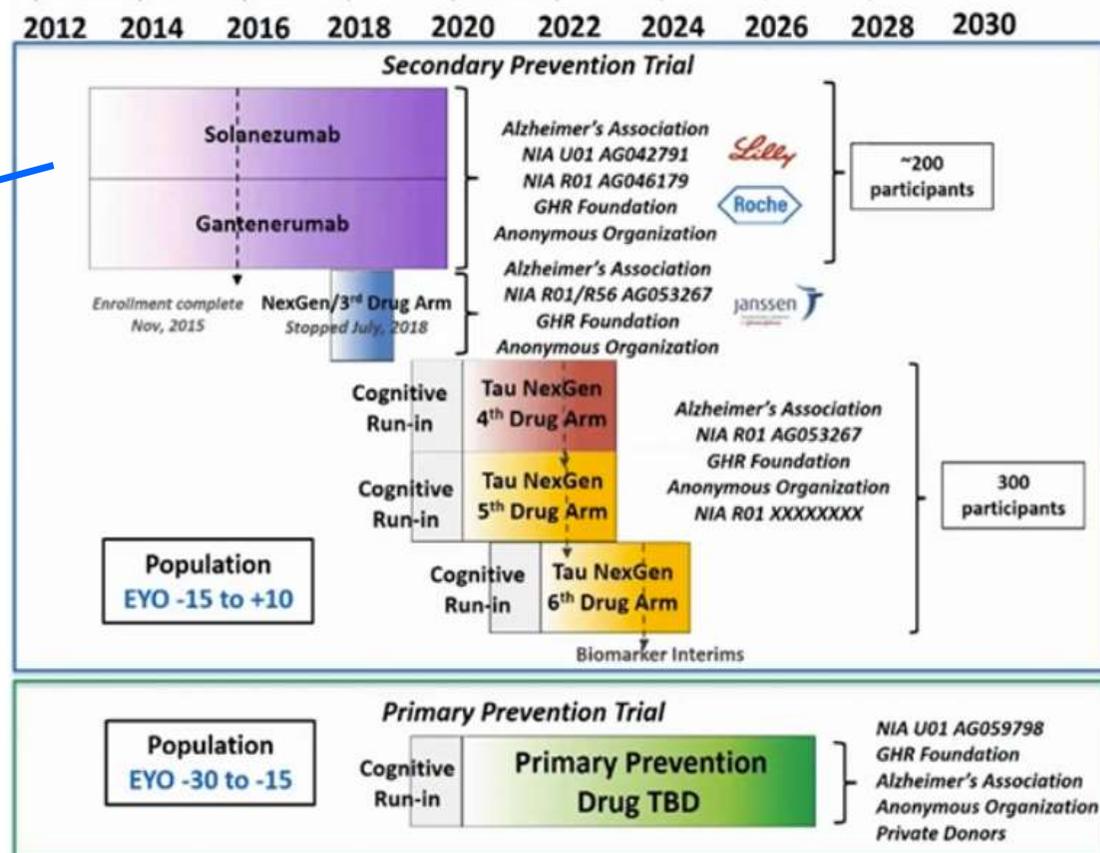
観察研究

長期間に渡って参加者を観察することで、当機関の観察研究は、アルツハイマー病が進行する様子を知らず、その病気を治療し、予防する方法を見つけることを目標としています。

マスタープロトコルに基づく試験(デザイン、及び解析手法例) - DIAN-TUが実施するプラットフォーム試験 -

サブ試験のデザイン^[17]

- 4年間の認知機能に関する評価した多施設共同, 二重盲検試験
- 対象患者: ADADのリスクまたは軽度の症候性ADADを持つ変異保持者を対象(予定する症例数として160例)
- 試験治療: solanezumab、gantenerumab、プラセボ



DIAN-TU Aims. Since 2012, the Dominantly Inherited Alzheimer's Disease Trials Unit started dosing in three trials and completed two of them. A cognitive run-in phase is ongoing for two trials targeting tau and a primary prevention trial, whose study drugs are yet to be announced. [Courtesy of DIAN-TU.]

[17] Bateman et al (2017)

Figure: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/dian-tu-gantenerumab-brings-down-tau-lot-open-extension-planned>

マスタープロトコルに基づく試験(デザイン、及び解析手法例) - DIAN-TUが実施するプラットフォーム試験 -



デザイン上で、主なポイントとして考えられたこと^{[17][18]}:

主要評価項目:

エピソード記憶、実行機能、処理速度、精神状態を含む、比較的早期のADにおいて影響されるドメインを特に評価する複数の検査結果に基づく、複合評価項目

対照群情報の効率的な活用:

実薬群とプラセボ群の割付比率を3:1として、solanezumabプラセボ、gantenerumabプラセボの併合

中間解析に基づく用量の変更:

試験期間が4年にわたることを考え、Phase1/2試験の結果から設定した試験初期の用量は、1, 2年目における安全性やバイオマーカーの結果によって変更を可とした。

対象の設定:

臨床的認知症尺度 (clinical dementia rating, CDR) が0~1でかつ推定発症年齢からの年数 (estimated years from symptom onset, EYO) が-15年から+10年までのADAD変異保持者

[17] Bateman et al (2017), [18] Salloway et al. (2021)

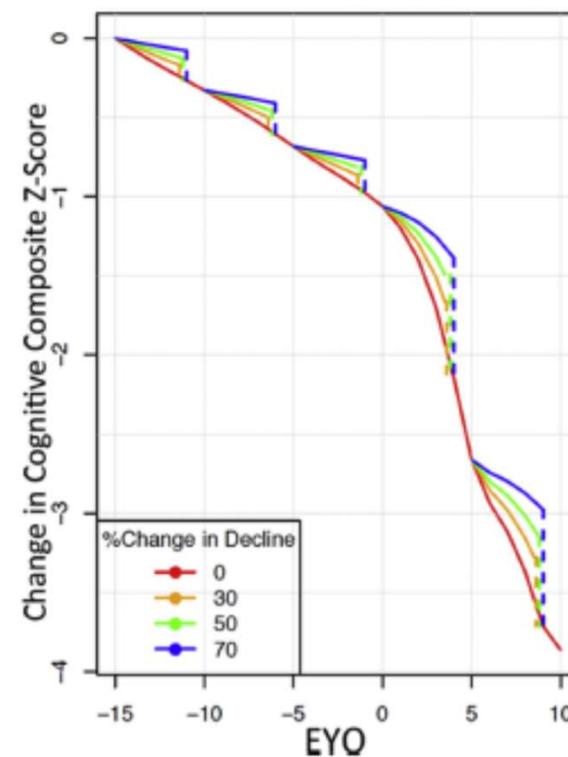
マスタープロトコルに基づく試験(デザイン、及び解析手法例) - DIAN-TUが実施するプラットフォーム試験 -

推定発症年齢からの年数 (estimated years from symptom onset, EYO)

: 試験の評価を受ける時点での年齢と同被験者のADAD発症の推定年齢の差



推定発症年齢の15年前 (EYOの値として-15.0) を原点とし、そこからの認知機能の低下をモデル化(次のスライド)



マスタープロトコルに基づく試験(デザイン、及び解析手法例) - DIAN-TUが実施するプラットフォーム試験 -



ベイズ流多変量認知機能増悪モデル (Bayesian multivariate cognitive disease progression model (DPM))

$Y_{ij}, i = 1, \dots, k, j = 1, \dots, n_i$: 被験者*i*における*j*番目の測定値(複合評価項目)

EYO_{ij} : 対応するEYO(年)

T_i : 試験の初回介入時点での年齢と同被験者のADAD発症の推定年齢の差(年)

$$Y_{ij} = \begin{cases} \gamma_i + f(EYO_{ij} + \delta_i | \alpha) + \varepsilon_{ij}, & (EYO_{ij} < T_i) \\ \gamma_i + f(T_i + \delta_i | \alpha) + e^\theta [f(EYO_{ij} + \delta_i | \alpha) - f(T_i + \delta_i | \alpha)] + \varepsilon_{ij}, & (EYO_{ij} \geq T_i) \end{cases}$$

$$f(x) = \begin{cases} 0 & (x \leq -15) \\ (1 + |x| - x)\alpha_{|x|} + (x - |x|)\alpha_{|x|+1} & (-15 < x \leq 15) \\ \alpha_{15} & (x > 15) \end{cases}$$

ただし、 $|x|$ は床関数、 $\alpha = (\alpha_{-1}, \alpha_{-14}, \dots, \alpha_{15})^T$ 。

治療効果は、 e^θ で定義されるcognitive progression rate (CPR)で表される。

- CPRが1.00であれば、認知機能低下の速度は対照群と同じ。
- CPRが0.30であれば、治療によってプラセボ群よりも70%認知機能低下の進展が遅らせる。

本試験では、CPRが1未満となる事後確率が0.981を超えた場合に、効果があると判定

マスタープロトコルに基づく試験(デザイン、及び解析手法例)

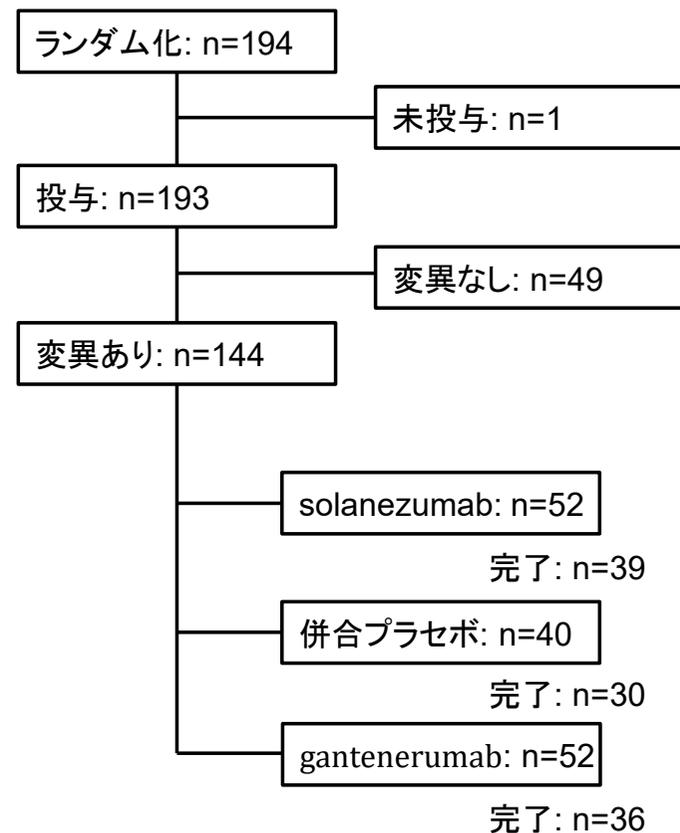
- DIAN-TUが実施するプラットフォーム試験 -

解析結果

- Solanezumab (52例)、gantenerumab(52例)、併合プラセボ(40例)が評価され、被験者背景因子についての不均衡は特になかった。
- 併合プラセボ群に対するgantenerumab群のCPRについて、事後分布の平均値は1.063であり、CPRが1未満となる確率は**0.144**であった。
- 併合プラセボ群に対するsolanezumab群のCPRについて、事後分布の平均値は1.255であり、CPRが1未満となる確率は**0.0001**であった。
- 事前に規定した、CPRが1未満となる事後確率が**0.981超**であるかという基準を満たさなかった。

参照した論文での考察

- モデルの仮定が実際に試験では満たされていなかったものの、反復測定混合モデル(mixed models for repeated measures, MMRM)による探索的な感度解析でも、上述の結論は変わらなかった。
- いずれの薬剤も認知機能や臨床的なベネフィットについては示唆されなかった



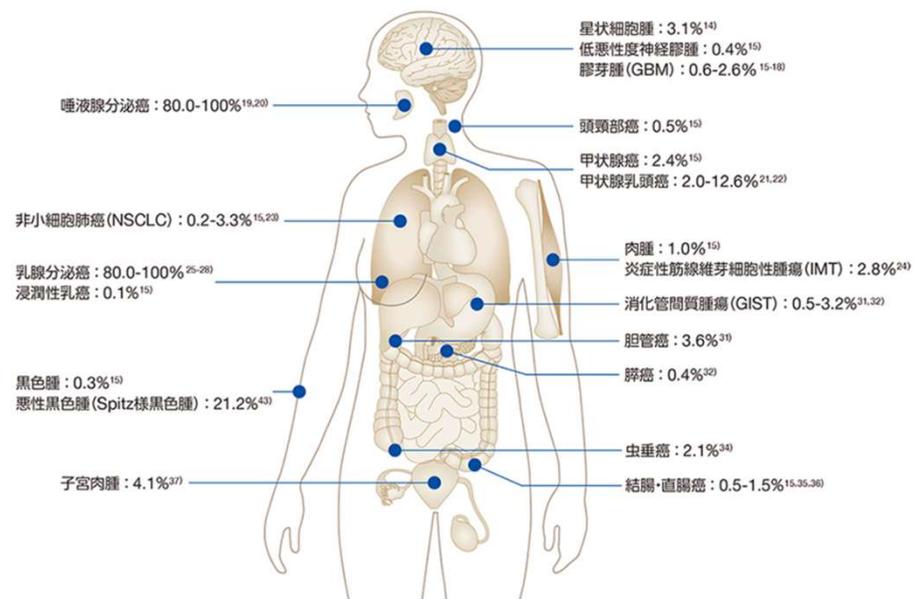
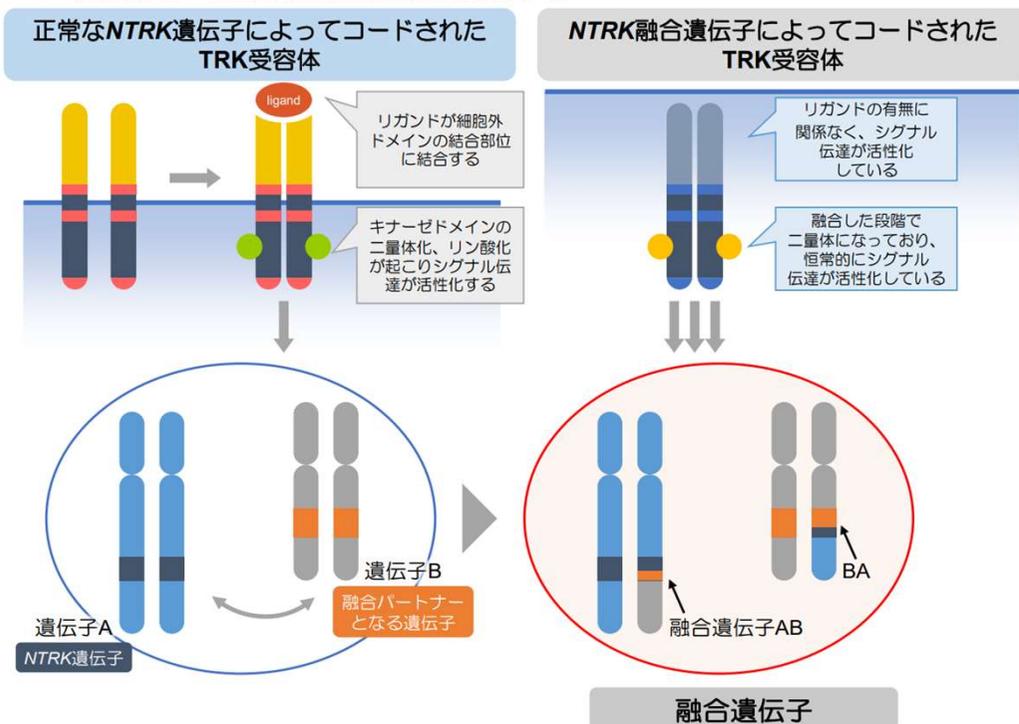
Salloway et al. (2021)からの改変

■ 日本での申請事例
- エヌトレクチニブ -

エヌトレクチニブ

- *NTRK*遺伝子はトロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) をコードする遺伝子である。
- エヌトレクチニブはTRKファミリー等を選択的に阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。

TRK受容体は正常組織とがん組織に発現する¹⁾



*NTRK*融合遺伝子の陽性率は一般に患者数の多い癌で低く、希少な癌で高い傾向にあり、患者数は極めて少ない。

*NTRK*融合遺伝子 (*NTRK*遺伝子の転座により、他の遺伝子と融合を起こす) は、持続的なシグナル伝達を誘発する癌のドライバー遺伝子である。

[20] 適正使用ガイド, [21] 審査報告書 (2019), [22] 申請資料概要

多施設共同非盲検国際共同第Ⅱ相バスケット試験 (STARTRK-2試験)

NTRK1/2/3、ROS1又はALK融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者を対象としたエヌトレクチニブの非盲検多施設共同国際共同第Ⅱ相バスケット試験^[23]

- 主要評価項目: 奏効率 (ORR、BICR評価)
- 副次評価項目: 臨床的有用率 (CBR)、全生存期間 (OS) 等
- 試験デザイン:
 - 非盲検、非対照、
 - 2段階逐次検定デザイン: 閾値奏効率20%、期待奏効率40%、片側有意水準2.5%、検出力80%として、各Stageの例数やDecision ruleを設定
- 解析: 奏効率とClopper Pearson法による両側95%CIの算出
- 本事例で紹介する解析対象
 - NTRK有効性解析対象集団 (登録された63例のうち、不適格例12例を除く51例)

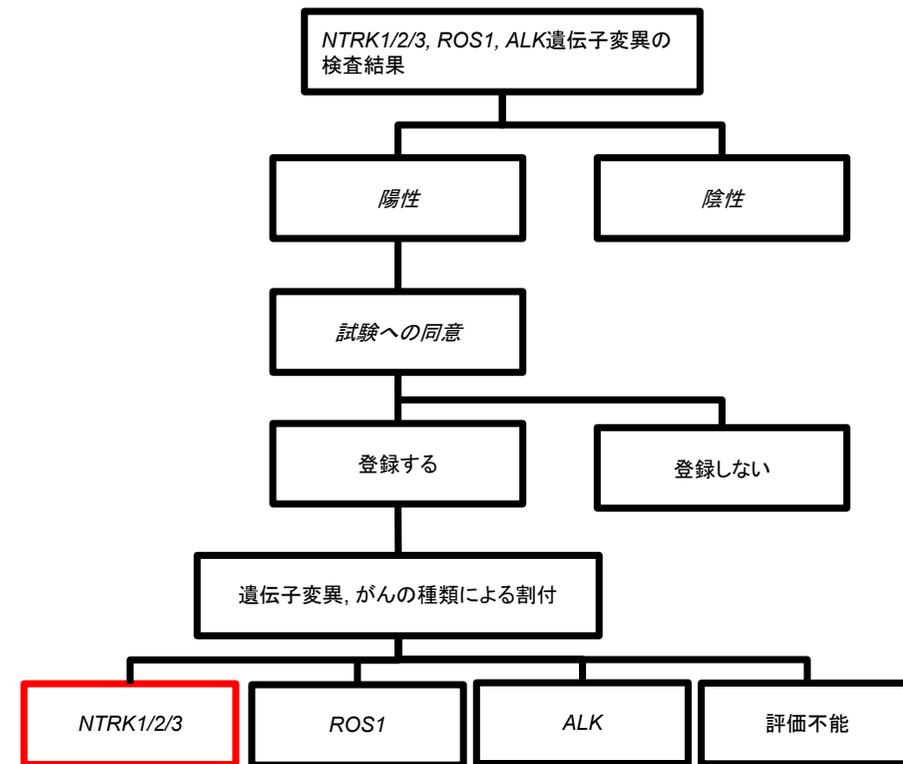


図 STARTRK-2試験試験概要^[22]

奏効率ORR、臨床的有用率CBR n=51

ORR、CBR	奏効例	奏効率(95% CI)
ORR	29	56.9%[42.3-70.7]
CBR *	33	64.7%[50.1-77.6]
CR	4	7.8%
PR	25	49.0%
SD	9	17.6%
PD	3	5.9%
Non CR/PD	3	5.9%
不明もしくは評価不能	7	13.7%

がん腫別のORR サブグループ解析	奏効例/例数	奏効率
肉腫	6/13	46.2%
非小細胞肺癌	6/9	66.7%
乳癌	5/6	83.3%
唾液腺分泌癌	5/6	83.3%
甲状腺癌	1/5	20.0%
結腸・直腸癌	1/3	33.3%
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3%
膵癌	2/3	66.7%
婦人科癌	1/2	50.0%
胆管細胞癌	1/1	100.0%

ORRは56.9%(95% CI:42.3-70.7)であり、信頼区間の下限値は事前に定められた閾値の20%を上回っていた。

* 臨床的有用率CBR:エヌトレクチニブの初回投与から6か月目の時点でCR、PR又はSDが確認された患者の割合

有効性の評価結果について機構の考察

申請企業の主張

- NTRK融合遺伝子陽性率を考慮すると、患者数は極めて少ない
- 奏功が得られることの臨床的意義
- STARTRK-2試験により、癌腫にかかわらず有効性が期待できることが示唆

本試験の限界

- 真のエンドポイントであるOSと奏効率の関係は明らかではない(延命効果は評価が困難)
- 含まれる日本人患者数が限られる

NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん患者に対し、本薬の一定の有効性は示されたと判断された

今回の事例についての発表者の考察

- 患者数が極めて少ない希少がん又は希少なサブタイプを対象とした薬剤においては、検証的位置づけの比較試験の実施が困難・患者集積に時間を要するなどの問題点がある。
- バスケット試験は、臓器横断的に共通した治療標的となりうるドライバー遺伝子異常などのバイオマーカーを持つ症例を集めて、そのゲノム異常に対応した薬剤の開発を進めるとされている^[24]。
- 今回の事例は、そうした希少フラクションを対象とした新薬開発における一つの選択肢としてバスケット試験が貢献しうることを示したと考える。

[24] 希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 (2017)

- マスタープロトコルに基づく試験
 - バスケット, アンブレラ, プラットフォーム試験
 - 実施されているマスタープロトコルに基づく試験の特徴、いくつかの統計的な論点
- 事例
 - DIAN-TUによるプラットフォーム試験
 - 日本での承認申請事例
 - [エヌトレクチニブ](#) (NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌(2019年承認時))

参考文献

- [1] Woodcock, Janet, and Lisa M. LaVange. "Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both." *New England Journal of Medicine* 377.1 (2017): 62–70.
- [2] 平川晃弘ら. "マスタープロトコルに基づくがん臨床試験." *計量生物学* 39.2 (2019): 85–101.
- [3] A white paper by the EFPIA Clinical Trial Design Taskforce on behalf of the EFPIA Clinical Research Expert Group "Innovation in Clinical Trial Design: A review of The Clinical Trial Design Landscape" (2020) <https://www.efpia.eu/media/547507/efpia-position-paper-innovation-in-clinical-trial-design-white-paper.pdf>
- [4] Food and Drug Administration. "Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics – Guidance for Industry." (2022).
- [5] Park, Jay JH, et al. "Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols." *Trials* 20.1 (2019): 1–10.
- [6] Hyman, David M., et al. "Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations." *New England Journal of Medicine* 373.8 (2015): 726–736.
- [7] Steuer, CE1, et al. "Innovative clinical trials: the LUNG-MAP study." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 97.5 (2015): 488–491.
- [8] Herbst, R., et al. "OA 14.07 Progress in lung squamous cell carcinoma from the lung-MAP master protocol (S1400) sub-studies S1400A, S1400B, S1400C and S1400D." *Journal of Thoracic Oncology* 12.11 (2017): S1783–S1784.
- [9] Park, Jay JH, et al. "An overview of platform trials with a checklist for clinical readers." *Journal of Clinical Epidemiology* 125 (2020): 1–8.
- [10] Meyer, Elias Laurin, et al. "The evolution of master protocol clinical trial designs: a systematic literature review." *Clinical Therapeutics* 42.7 (2020): 1330–1360.
- [11] 平川晃弘, et al. "がん臨床試験におけるベイズ流バスケットデザインの理論と実装." *計量生物学* 39.2 (2019): 103–122.
- [12] Collignon, Olivier, et al. "Current statistical considerations and regulatory perspectives on the planning of confirmatory basket, umbrella, and platform trials." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 107.5 (2020): 1059–1067.

参考文献

- [13] Kaizer, Alexander M., et al. "Basket designs: statistical considerations for oncology trials." JCO Precision Oncology 3 (2019): 1–9.
- [14] Sridhara, Rajeshwari, et al. "Type I error considerations in master protocols with common control in oncology trials: report of an American statistical association biopharmaceutical section open forum discussion." Statistics in Biopharmaceutical Research 14.3 (2022): 349–352.
- [15] Sridhara, Rajeshwari, et al. "Use of nonconcurrent common control in master protocols in oncology trials: report of an American statistical association biopharmaceutical section open forum discussion." Statistics in Biopharmaceutical Research 14.3 (2022): 353–357.
- [16] Lu, Chengxing Cindy, et al. "Practical considerations and recommendations for master protocol framework: basket, umbrella and platform trials." Therapeutic innovation & regulatory science 55.6 (2021): 1145–1154.
- [17] Bateman, Randall J., et al. "The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: adaptive design and disease progression model." Alzheimer's & Dementia 13.1 (2017): 8–19.
- [18] Salloway, Stephen, et al. "A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease." Nature medicine 27.7 (2021): 1187–1196.
- [19] Wang, Guoqiao, et al. "A novel cognitive disease progression model for clinical trials in autosomal-dominant Alzheimer's disease." Statistics in medicine 37.21 (2018): 3047–3055.
- [20] 適正使用ガイド ロズリートレクカプセル 中外製薬
- [21] エヌトレクチニブ審査報告書 (2019) https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716001/450045000_30100AMX00015_A100_2.pdf
- [22] エヌトレクチニブ申請資料概要 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716001/index.html>
- [23] 製品情報概要 (https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/roz/cap/cl/doc/roz_cl01.pdf)
- [24] 希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言2017 -アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から- H29年11月28日