



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2022 年 3 月發表「加速癌症治療藥品發展的高效臨床試驗設計(Master Protocol)」指引

發表單位： 美國 FDA

摘要整理： 李雅巽

發表時間： 2022/03/02

內容歸類： Master Protocol

類別： 指引

關鍵字： Master Protocol、癌症用藥、
高效臨床試驗、主試驗

資料來源：[Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry](#)

重點內容： 本指引為 2022 年 3 月發布，與 2018 年發布之草案相比，除少數文字修正外，無顯著變更。本指引之建議為針對成人及兒童的癌症治療藥品，其欲在相同主試驗架構(same overall trial structure)中，同時評估一種以上的試驗藥品且/或同時評估一種以上的癌症類型；不包含首次人體試驗(first-in-human)，亦不包含早期臨床試驗以療效擴增族群(expansion cohorts)加速藥品發展。

1. 本指引中的「Master Protocol」定義為一份計畫書中包含許多子試驗(multiple substudies)，並允許不同子試驗有不同的試驗目標，所有的子試驗都對一種或一種以上的試驗藥品，用於一種或一種以上的疾病亞型的主試驗架構(overall trial structure)提供資訊。FDA 建議廠商於採用 Master Protocol 前應先確立 The Recommended Phase 2 dose (RP2D)。Master Protocol 的利益及風險：可以使用較有效率的研究方法，例如控制組資料的共享(shared control arm)，或使用集中式數據擷取系統(centralized data capture systems)。但相較於傳統試驗，於試驗執行時與統計分析時有較多的挑戰(例如：當每個試驗組別中都使用多項藥品且欠缺單一內部對照組時，判斷不良反應歸因於某個或某些藥品會有困難)，若未適當處理可能會增



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

加受試者的風險或延遲藥品的發展。

2. Master Protocol 類型：Basket trial vs Umbrella trial。Basket Trial 中的子試驗通常為單臂，以整體反應率(overall response rate)為主要療效指標。Umbrella Trial 可以採用隨機分派設計，比較試驗藥品及共同對照組間的藥效。不論是 Basket Trial 或 Umbrella Trail 都應在進入藥效評估(activity-estimating)環節前，先進行劑量探索或安全導入(safety lead-in)以確認安全劑量。(FDA 重申廠商在採用 Master Protocol 前應先確立 RP2D)
3. Master Protocol 的試驗設計考量
 - (1) 採用單一共同控制組：對於癌症臨床試驗，在同時評估使用多種藥品於單一受試者群體的 Master Protocol 中(例如 Umbrella Trial)，FDA 建議使用共同控制組以增進臨床試驗的效率。FDA 建議控制組應選擇目前的標準治療，以利於在美國臨床環境下解釋試驗結果，通常僅會於試驗藥品組與共同對照組間執行比較性分析。
 - (2) 併用兩種或多種試驗藥品的新組合：廠商應提供充分之科學證據以支持併用藥品組合，FDA 建議當每個單方可能有抗腫瘤活性時確認各單方的 RP2D。
 - (3) 標靶多個生物標記(biomarker)的藥品試驗：在試驗開始前，受試者篩選的生物標記檢測方法需具分析確效，其標記為陽性的條件需有明確定義。若在 Master Protocol 中有多個子試驗的藥品作用於多個生物標記，計畫書中應預先訂定若受試者同時符合不同子試驗的納入條件，受試者將如何進行分派。
 - (4) 新增或停止治療組別：對於有多種研究藥品的 Master Protocol，可以基於預先訂定的期間分析資料或新發表之外部資料，而增加、擴大或停止治療組別。
 - (5) 獨立資料監視委員會：若任一子試驗預期用以申請上市，則 Master Protocol 中應包含獨立放射學審查委員會(independent radiologic review committee)之章節，並執行盲性腫瘤評估。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

4. 對應不同設計 Master Protocol 的統計考量

- (1) 非隨機、活性估計設計：在此設計下，當主要療效指標為整體反應率時，所估計之樣本數，應足以依觀察到的反應率之 95% 信賴區間下界而排除臨床上反應率不明顯的組別。
- (2) 隨機設計：若 Umbrella Trial 採用隨機設計，FDA 建議廠商若可能應採用共同控制組。
- (3) 採用調整設計/貝式設計的 Master Protocol：若 Master Protocol 中欲採用調整設計，應遵循 Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics and Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products 指引。Master Protocol 中可採用貝氏統計方法或其他方法，以估計或修改樣本數、減少試驗組別或進行其他調整策略。
- (4) Master Protocol 中包含以生物標記定義的次群體：若當受試者依特定的生物標記進行治療組別分派時，針對同時符合不同子試驗的納入條件的受試者，計畫書應清楚說明如何分派受試者。對此，FDA 建議提供兩個分派方法，第一是將生物標記或治療組別排序，第二是基於預先設定的比例進行隨機分派。

5. Master Protocol 的安全性考量

- (1) 安全性監測及通報計畫：關於廠商的通報義務，包含緊急安全通報須遵守的事項，參考 FDA 指引：Sponsor Responsibilities—Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/ Bioequivalence Studies.
- (2) 獨立安全性評估：對於所有的 Master Protocol，廠商應組成獨立資料監視委員會 (independent data monitoring committee, IDMC) 或其他獨立形式的組織，以評估安全性。計畫書中應包含 IDMC 之章節。
- (3) 受試者同意書：依照試驗的需要，每個子試驗可使用各別的受試者同意書。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life