

ワクチン開発におけるマスタープロトコル活用の課題と対策

2026 年 3 月

AMED 臨床研究・治験推進研究事業

国立健康危機管理研究機構（JIHS）
臨床研究センター インターナショナルトライアル部
パンデミック WG

目次

1	目的と背景	3
1.1	本報告書について	3
1.2	MP の定義	3
1.3	プラットフォーム型 MP	5
1.4	治療薬の臨床試験、ワクチンの臨床試験の相違点	5
2	MP 実施上の課題とその対策	6
2.1	研究デザイン・統計	6
2.1.1	対照群の選定	6
2.1.2	アダプティブデザイン	7
2.1.3	結果の公表による影響	7
2.2	実施体制・ガバナンス	7
2.2.1	ステアリングコミッティー、実行委員会、研究事務局	8
2.2.2	中間解析	9
2.2.3	データの品質管理・品質保証	9
2.2.4	独立データモニタリング委員会（IDMC）	9
2.2.5	Single IRB	10
2.2.6	規制当局との協議	10
2.3	研究資金、知的財産、Publication 等	10
2.3.1	研究資金	11
2.3.2	知的財産、データ権利	11
2.3.3	規制当局への事前相談、対面助言	12
2.3.4	Publication	12
3	ワクチンにおける MP 適用例	15
4	結論	15
5	参考文献	17
6	パンデミック WG 委員（50 音順）	18

1 目的と背景

1.1 本報告書について

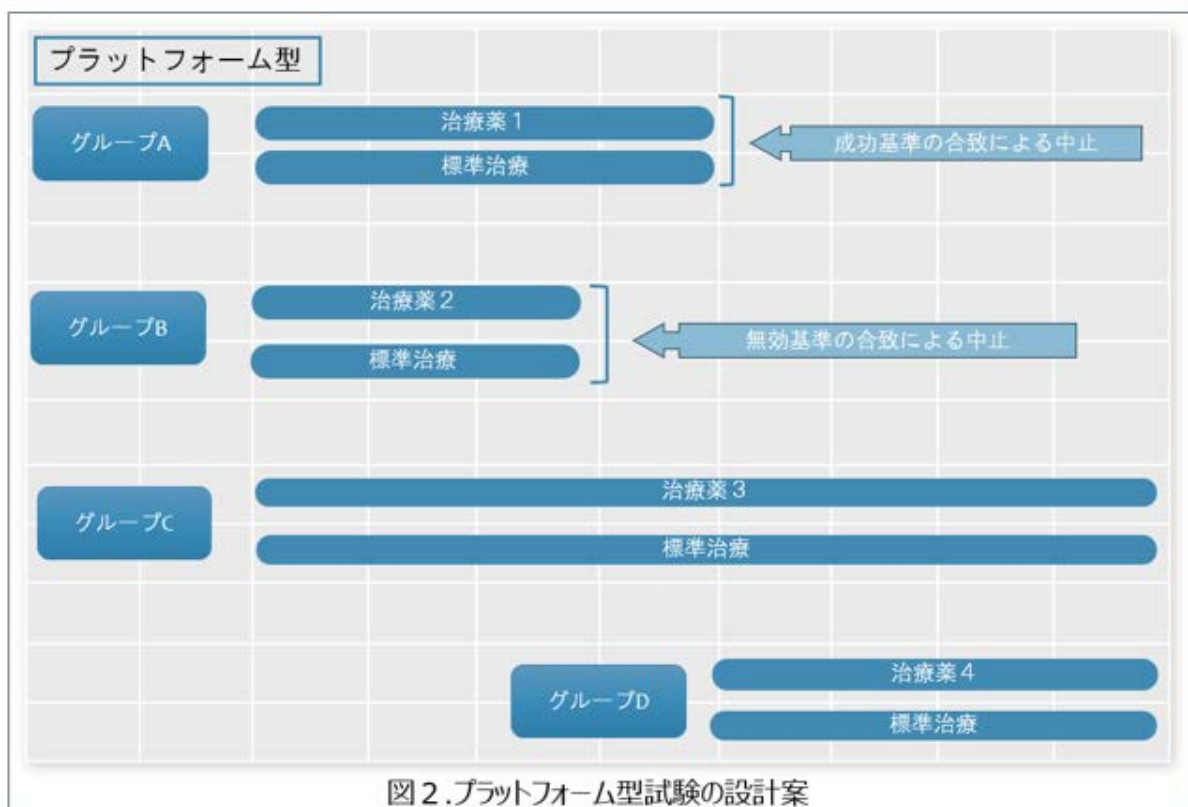
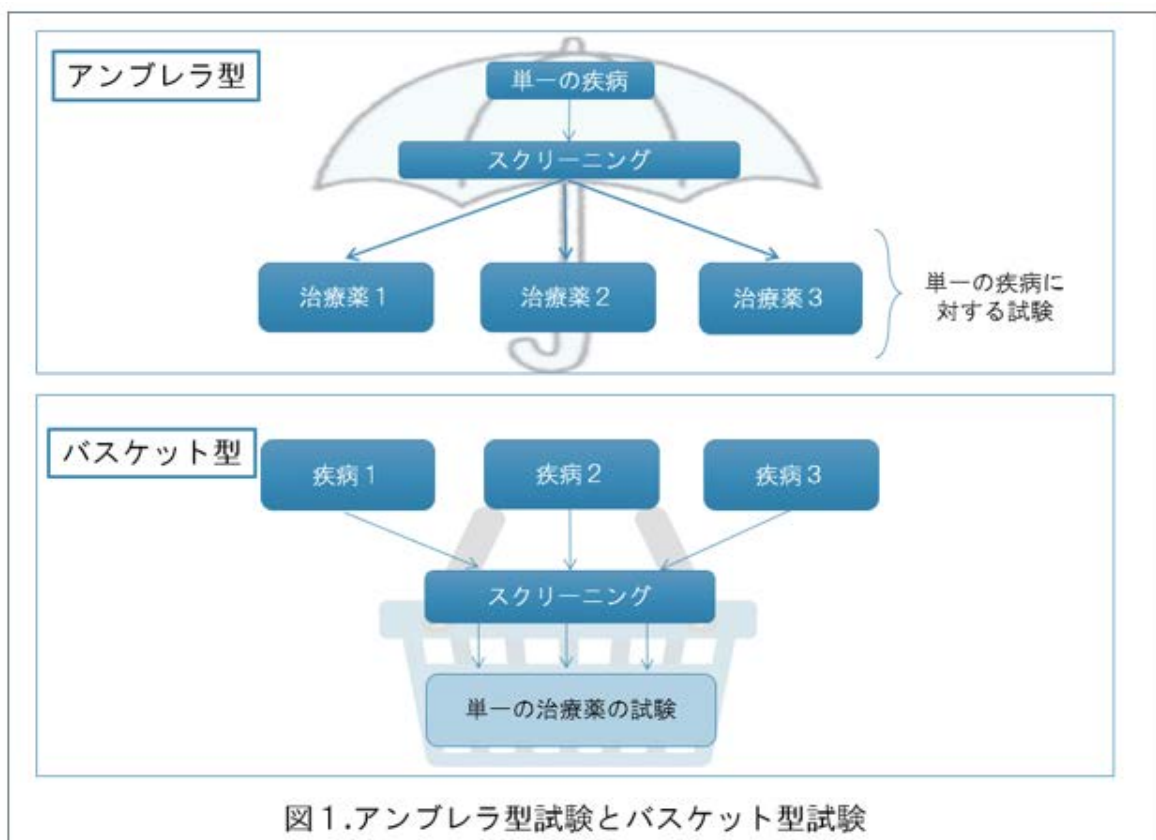
マスタープロトコル（Master Protocol：以下 MP）試験は、共通の包括的プロトコルやインフラストラクチャの下で、複数のサブ試験を並行して実施できることから、臨床開発の効率性を高めることができるとして、その有用性に期待が持たれている。しかしながら、マスタープロトコル試験の計画及び実施は標準的な臨床試験よりも複雑であるため、薬剤の有効性及び安全性を適切に評価できるよう慎重に検討しなければならない[1]。これらの点を踏まえ、JIHS パンデミック WG では、パンデミック発生時におけるワクチンの臨床開発を迅速かつ効率的に推進する上で考慮すべき MP 活用に係る課題を整理するとともに、平時から準備すべき対策について議論を行い、それらの内容を本報告書にまとめた。

1.2 MP の定義

MP は、複数の薬剤や複数の疾患に関する複数の目的について同一試験内で評価する場合に作成される包括的プロトコルである[1]。Woodcock は「MP は複数の問いに答えることを目的として設計された一つの包括的プロトコルを指す。同一の試験構造のもとで、複数の患者集団または疾患における複数の治療を評価するための協調的な取り組みである」としている[2]。また、FDA は「MP は複数のサブスタディを含むプロトコルであり、それぞれのサブスタディが異なる目的を持ちうるもので、一つの試験構造のもとで一つまたは複数の疾患サブタイプに対して一つまたは複数の治療薬を評価するための協調的な取り組み」と定義している[3][4]。

MP には、アンブレラ型、バスケット型、プラットフォーム型と呼ばれるサブタイプが提唱されている（図 1、図 2）。アンブレラ型は、単一の疾患を対象に、複数の標的療法を研究するもの、バスケット型は、単一の標的療法を、複数の疾患または疾患のサブタイプにおいて検討する、プラットフォーム型は、単一の疾患において、複数の治療法を継続的に検討するものであり、決定アルゴリズムに基づき、治療法のプラットフォームへの追加や除外が可能である[2]。

こうした構造化された枠組みは、がん領域で幅広く発展してきたが、近年では感染症や希少疾患など他領域にも応用されている。[2,3]



1.3 プラットフォーム型 MP

パンデミックのような緊急事態においては、1 日も早く有効なワクチンを開発する必要がある。このような状況下で MP を活用する場合には、複数のワクチンを同時に評価でき、かつ試験の開始後であっても、あらかじめ定めた決定アルゴリズムに基づき、新たなワクチンの追加や、有効性が認められないワクチンの除外を柔軟に行うことが可能なプラットフォーム型 MP が適している場合がある。したがって、本報告書においては、以後、MP はプラットフォーム型 MP を指すものとする。

1.4 治療薬の臨床試験、ワクチンの臨床試験の相違点

治療薬の臨床試験とワクチンの臨床試験では、その特性が異なるため、MP に関する議論に先立ち、両者の相違点を整理する必要がある。最大のポイントは、ワクチンの臨床試験、特にパンデミック時に求められる発症予防効果、すなわちワクチン有効率（Vaccine efficacy; VE）を有効性のエンドポイントとした試験（ワクチンの有効性評価試験）においては、治療薬の臨床試験と比較して多数の試験参加者を要する大規模試験となり、かつ比較的長期の観察期間を必要とする点である。その結果、試験期間中に対象感染症の流行動態が変化し、エンドポイントや評価条件の妥当性が影響を受ける可能性がある（表 1）。また、COVID-19 パンデミック時には、日本国内において海外製ワクチン接種が先行したことから、未接種者の試験参加者の組み入れが極めて困難となった。

表 1. 治療薬の臨床試験とワクチンの臨床試験の相違点

観点	治療薬の臨床試験	ワクチンの臨床試験
対象集団	罹患者（主に中等症～重症）	健常者（広範な一般集団）
有効性に関するエンドポイント	死亡率、重症化率、入院率、ICU 入室率、回復時間など	ワクチン有効率（VE）、抗体陽性率、感染率、入院率、ICU 入室率、死亡率など
症例数	ワクチンの有効性評価試験よりは、比較的少数で検証可能	ワクチンの有効性評価試験の場合、非常に大規模（数万例規模）
効果発現の時間軸	投与後短期間で有効性評価が可能	免疫誘導および免疫持続性の評価のため、長期の観察期間が必要
安全性要求水準	罹患者が対象となるため、相対的にリスク許容度あり	健常者が対象となるため、高い安全性が要求される

観点	治療薬の臨床試験	ワクチンの臨床試験
変異株に対する有効性評価	比較的柔軟に可能	変異株を考慮した対策が必要

2 MP 実施上の課題とその対策

前述のように、ワクチンの臨床試験には治療薬臨床試験とは異なる性質があるが、MP を用いた臨床試験を実施する上では、MP という特殊デザインによる共通の課題も多い。本章では、MP を用いた臨床試験の実施上の課題と平時に必要な準備の対応関係（治療薬、ワクチン試験共通）をまとめた（表 2）。

これらの課題は、（１）研究デザイン・統計、（２）実施体制・ガバナンス、（３）複数企業参画における事前合意形成（研究資金、知的財産・データ権利等）に大きく分類される。

2.1 研究デザイン・統計

研究デザイン・統計上の課題については、「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」（令和 6 年 6 月 20 日厚生労働省医薬局医薬品審査管理課 事務連絡）[1]、「ワクチン国内開発におけるマスタープロトコル治験の利用と課題」（厚生労働行政推進調査事業費補助金、分担研究報告書）[5]、「生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究」（厚生労働行政推進調査事業費補助金、総括研究報告書）[6]にて詳しく言及されており、適宜参照されたい。ここでは主たる項目に限定する。

2.1.1 対照群の選定

対照群の参加者を複数の介入群で共有できることが、MP 活用上の大きな利点である。ただし、特定の薬剤の有効性を評価する際、その時点で対照群に含まれる全例を比較対象として用いることが妥当かについては、慎重に検討すべきである。

例えば、薬剤 A をプラットフォームに追加する前に対照群に登録されていた参加者には、薬剤 A が追加されるまでの間に疾患の進行や医療環境等の変化が起きている可能性がある。その場合、対照薬に対する反応性が薬剤 A の追加以降に対照群として新たに登録された参加者とは異なるかもしれないため、ワクチン効果の評価にバイアスが入る可能性がある。したがって、対照群の共有については、時間が経過しても先行して登録された参加者から得られたデータを利用することが可能か、慎重に検討する[5]。

言い換えると、感染症対策や変異による株毎の感染率の変化があった場合に、時期の異なる対照群を利用した場合にはワクチン効果の評価にバイアスが入る可能性がある。時間が経過しても先行して登録された参加者から得られたデータを利用することが可能か、また可能であるならば、どの程度の時間が経過したデータを利用できるのか、といった点を有効性の主たる解析時まで決定する必要がある[6]。

また、サブ試験ごとに選択・除外基準が異なるのであれば、対照群の中から評価する薬剤の投与条件を満たす集団に限定する必要もある。対照群の反応性が偶然に低い又は高いと、複数の薬剤との対比較の際に誤った結論を導く可能性が試験全体で高まるため、対照群の割付比率を高めることも検討する[5]。

2.1.2 アダプティブデザイン

MPを用いた臨床試験では、試験中にワクチン効果の無益性の評価を行い、他の有望な薬剤にリソースを最適化する、盲検下でサンプルサイズを再設計するアダプテーションを行う等の複雑なアダプテーション、あるいはベイズ流デザインを組み込む等のデザインを用いることで、効率的なワクチン開発に寄与することが可能である。ただし、このようなデザインは統計解析や結果解釈についての複雑さが増すため注意を要する。アダプティブデザインを用いる場合には、その統計的性能を大規模なコンピュータシミュレーション実験により評価する必要があるが、パンデミック時にシミュレーションプログラムを一から構築することは現実的ではなく、そのプロトタイプについては事前に構築しておく必要がある[6]。

2.1.3 結果の公表による影響

試験中に特定の薬剤投与群と対照群の比較結果が公表された場合、対照群の中間データが治験関係者等に知られることになり、その後の試験計画、登録される試験参加者の背景、脱落率、評価項目の判定等に影響する可能性がある。公表する情報、公表方法等については、慎重に検討する必要がある。[1]

2.2 実施体制・ガバナンス

MPにはサブ試験間で共通化できる事項を記載し、薬剤ごとに定めるべき事項については別途サブ試験のプロトコルを作成して記載することで、試験の計画と実施に係る実務を効率化できる可能性がある[1]。MPの実施には、共有インフラおよび共有ガバナンスの構築が不可欠である。臨床試験ネットワーク、中央事務局、中央無作為化システム、データ管理システムといった共有インフラの整備に加え、ステアリングコミティー

やデータレビュー委員会などの共有ガバナンス機構を設計・運用する必要がある[2]。こうした構造的複雑性を背景として、MPを用いた臨床試験の実施においては多数の利害関係者間での高度な調整（a high degree of coordination）が求められる[7]。

2020年3月、COVID-19パンデミックが迫る脅威がより明確になるにつれ、米国国立衛生研究所（NIH）およびNIH財団（FNIH）の当局者は、COVID-19対策の研究を推進・調整するための官民学連携体制として、緊急でAccelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines（COVID-19治療法・ワクチン開発加速化イニシアティブ）を構築した。ACTIV試験を主導したこの組織には、8つの米国政府機関、20社のバイオ医薬品企業、および複数の非営利団体が参加した。

ワクチンの開発加速化について、NIH・FDA・EMAおよび学術・産業界（製薬企業からは、AstraZeneca、Janssen、Moderna、Novavax、Pfizerを含む10社）の専門家がVaccines Working Group（VWG）を結成し、政府研究機関と複数のワクチン開発企業が連携して取り組んだ。ただし、2021年半ばの時点で、臨床試験に進むのに十分な安全性または有効性データを有していたワクチン候補はごくわずかであり、それら数件はACTIVのプロトコルで試験対象として選定されるか、あるいは各社の臨床試験へと進んだ[8]。

2.2.1 ステアリングコミッティー、実行委員会、研究事務局

MPを用いた臨床試験の実施にあたっては、調整すべき事項は多岐にわたる。まず、全体的な枠組みを構築し、ステアリングコミッティー、実行委員会、研究事務局、研究責任医師（PI）、参加医療機関等からなる組織体制を整備する必要がある。さらに、参加する複数の製薬企業に対し、これらの枠組みについて、平時から合意形成に向けて交渉しておく必要がある。

MPを用いた臨床試験では、事前に規定された意思決定プロセスに基づき、介入群の選定・追加・中止（削除）を適切に実施する必要がある。また、プロトコル改訂、統計解析計画（SAP）、試験運営方法の変更については、参加するすべてのステークホルダの承認を要し、特に緊急時には、これらの合意形成を迅速に行うことが求められる。

こうした課題に対応するためには、REMAP-CAPプラットフォームを活用した試験（以下、「REMAP-CAP試験」という。）がCOVID-19パンデミック発生以前から、そしてコロナ禍後の現在も継続的に実施されているように、**非パンデミック発生期間（interpandemic period）**においてもプロトコル検証や臨床試験実施を行うことが推奨される。将来のパンデミック発生時に迅速な情報収集および共有を可能とするとの観点から、**臨床試験コンソーシアム**を中心とした国際臨床研究実施基盤が果たす

役割は極めて重要である[9]。すなわち、有事に即応可能な**常設**または**準常設**の国際臨床研究実施基盤を平時から運用し、プロジェクト管理、統計解析、規制対応に精通した専門人材を確保しておくことが不可欠である。

2.2.2 中間解析

新たなワクチン候補をサブ試験として追加する際に検討すべき事項の整理、および中間解析の設計と判断基準の事前規定が必要となる。具体的には、新たなワクチン候補をサブ試験として追加する際に検討すべき事項（適格基準の拡張、用量・投与スケジュールの設定、対照群の共有方法等）を整理したチェックリストまたは標準手順書（SOP）を事前に策定しておくことが望ましい。また、中間解析の設計（解析タイミング、使用する統計的方法、 α の消費関数等）および中間解析結果に基づく判断基準（継続・修正・中止の閾値）についても、試験開始前に事前規定しておくことが求められる。

複数の治験薬を評価するマスタープロトコルでは、事前に規定された中間解析の結果や外部からの新たなデータに基づき、治療群の追加、拡大、または中止を行うことができる。試験開始前に、治験依頼者は、MP および関連する SAP において、中間解析の結果に基づく標本サイズの再推定や、無効性基準に基づく試験群の中止など、適応変更が生じる条件が明記されていることを確認すべきである[4]。

2.2.3 データの品質管理・品質保証

データの品質管理面では、効率的な試験運用のため、共通化された中央集約型のデータセンター運営、モニタリング体制の整備が求められる。また、それらの品質管理、品質保証するためのデータマネジメント、モニタリング、統計解析、監査の SOP の整備と平時からのトレーニングが必要である。さらに、当局への薬事申請に備えて、各種システムのバリデーションを行っておく必要がある。

2.2.4 独立データモニタリング委員会（IDMC）

1 つ以上のサブスタディの結果が薬事承認の根拠となることが見込まれる場合には、有効性および安全性の結果を独立してモニタリングするための IDMC を設置し、その定款を作成することが求められる。IDMC の定款には、委員会が、有効性および無益性に関する事前規定および臨時の評価を実施し、その結果に基づき、プロトコル改訂、サンプルサイズの調整、ならびに無益性または圧倒的な有効性の証拠に基づくサブスタディの中止・変更を含む各種措置を勧告する権限を有することを明記すべきであ

る[4]。

2.2.5 Single IRB

複数の医療機関で実施される場合、各医療機関の IRB による個別審査は時間を要し非効率であることから、Single IRB による一元的な審査体制の構築が望ましい。また、治療法の追加、削除等、プロトコルに変更が生じた場合には、IRB の承認を迅速に得る必要がある。平時から Single IRB の候補となる委員会を選定し、緊急時には迅速に審査を実施できるよう、あらかじめ合意を形成しておく必要がある。

2.2.6 規制当局との協議

MP は比較的新しい手法であり、現時点では適用事例も限られる。また、利用し得るデザインは対象疾患や薬剤の特徴を踏まえて個々に検討する必要がある。したがって、承認申請等を予定している薬剤の有効性の検証に MP を用いた臨床試験又はその一部（サブ試験）の成績を利用する場合には、当該試験計画について平時から医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）に相談することが推奨される[1]。

また、中間解析を実施する場合は、プロトコルに中間解析の時期及び回数、中間解析結果に基づくデザイン変更の条件等について詳述しておくべきであり、アダプティブデザインの妥当性については特に事前に規制当局に相談すべきである[1]。

さらに、国内外の政府機関や規制当局との関係構築、MP の実施経験が少ない医療機関の支援、治験薬や関連資材の流通管理、外部検査機関等との連携体制、治験実施の財源確保の方法等についても平時に検討しておくことが望ましい[1]。

2.3 複数企業参画における事前合意形成

評価対象となるワクチンを提供するスポンサーと、試験の実施および運営に関わる関係者との間で、試験開始前に綿密な事前協議、書面による取決めを行う必要がある。これは、データの帰属・利用、著作権、および規制当局への申請時期に関する諸問題が、試験開始前に確実に検討・解決されるようにするためである[2]。

MP を用いた臨床試験では、複数企業の候補ワクチンを同一枠組みで評価することになるため、企業間にお

ける機密保持、知的財産権の帰属、データ利用条件等に関する調整が必要となる。

しかしながら、こうした枠組みに対する企業側の合意形成には時間を要する場合が多く、場合によっては十分な参画が得られない可能性もある。したがって、臨床試験コンソーシアム、製薬企業、規制当局の三者間（研究開発費の助成機関を含む場合は四者間）で、事前に合意を取れるような枠組みを構築する必要がある。さらに、実際にパンデミックが発生した際には、研究開発費の調達が可能の場合、政府系研究機関や他社との協調的枠組みに開発品を委ねるよりも、自社単独で開発を進めた方が迅速であると製薬企業側が判断し、単独開発を進める可能性も否定できない。

2.3.1 研究資金

RECOVERY 試験の例では、研究全体は、UK Research and Innovation (UKRI; Medical Research Council)、National Institute of Health Research (NIHR)、Wellcome Trust, Bill and Melinda Gates Foundation, Foreign ほか、概ね公的研究資金によって支援された[10]。

RECOVERY 試験のサブ試験として追加された REGEN-COV (casirivimab + imdevimab) は未承認であった。Regeneron Pharmaceuticals は、casirivimab および imdevimab の提供を通じて、casirivimab + imdevimab のサブ試験を支援した[10]

MP を用いた臨床試験に複数の製薬企業が関与する場合、前述のように、大学や、公的な研究機関が中心となって、臨床試験コンソーシアムを組織する形式が自然であると考えられる。ただし、医師主導治験と同様に、最終的に当局への申請をおこなうのは、治験薬の製造販売権をもつ製薬企業であるため、計画の段階で、評価対象となるワクチンを提供する企業と合意しておく必要がある。

迅速性と公平性を維持するとともに、COI の観点からも、特定の企業からの経済的支援については薬剤提供に限定するなど、適切な枠組みを予め整理しておくことが望ましい。また、知的財産、データ使用权、機密保持、その他の権利関係については、臨床試験コンソーシアムへの参加時に適応される基本契約（グランド契約）として、事前に準備し、関係者間で合意しておくことが望ましい。

2.3.2 知的財産、データ権利

MP の場合は、複数企業の候補ワクチンを同一枠組みで評価する可能性があり、MP 実施過程で生じる有効性、安全性に関する情報の帰属、機密保護、共有データの利用範囲を区分したデータシェアリング合意書（DSA）や、標準契約書の雛形を準備し、臨床試験コンソーシアムとして各社と事前に

合意しておく必要がある。また、企業向けの MP 参加に関する基本的コンセプトを記した手引きを作成することが望ましい。

なお、REMAP-cap 試験の場合は、すべてのデータは、International Trial Steering Committee (ITSC)の管理下において、スポンサーが所有するとされている。当該試験は無期限に実施されることを想定しているため、すべてのデータは無期限に保存されるとされている[9]。

2.3.3 規制当局への事前相談、対面助言

FDA は、MP を用いた臨床試験を実施するスポンサーに対し、プロトコルに関する協議のための IND 申請前会議を要請するとともに、申請内容の詳細について協議するためのプレ IND 会議を要請することを推奨している[7]。

我が国においても、2.2.6 で言及した試験デザイン上の観点に加えて、MP を用いた臨床試験の実施体制についても、PMDA への事前相談、対面助言が推奨される。有事において突発的に相談を行うことは困難となる可能性が高いため、少なくとも臨床試験コンソーシアムの基本的な考え方および枠組み全体については、平時より PMDA を含めた関係者間で十分に共有し、あらかじめ協議を重ねておくことが不可欠である。

2.3.4 Publication

REMAP-CAP の例では、収集されたデータに基づく原稿および抄録は、担当の Domain-Specific Working Group (DSWG)が作成し、結果が領域間の相互作用の影響を受ける場合、両領域の DSWG が共同で原稿および抄録の作成責任を負うこととなっている。また、1 つ以上の DSWG によって作成された試験結果を報告するすべての原稿および抄録は、投稿前に International Trial Steering Committee (ITSC)に提出し、承認を得なければならない。治験施設の治験責任医師は、中間結果または確定結果について、口頭発表を含み、これに限定されない形で、公表または発表してはならないというルールが定められている[9]。

臨床試験コンソーシアムを構築する際には、こうしたルール作りが不可欠であり、参画する関係者からの合意を事前に得る必要がある。

表 2. MP 実施上の課題と平時に必要な準備の対応関係（治療薬、ワクチン試験共通）

カテゴリ	①MP 実施上の課題	②平時に必要な準備（対応策）
2.1 研究デザイン・統計	2.1.1 対照群の選定 対照群参加者を共有できる点は、MP の画期的な特徴であるが、治療薬・ワクチン試験に共通する課題として、特定薬剤の有効性評価にあたっては対照群に含まれる全例を対象集団としてよいかを慎重に検討する必要があり、感染症対策や変異株出現等による感染率の変化があった場合には時期の異なる対照群を利用することで有効性評価にバイアスが入る可能性があるほか、サブ試験ごとに選択・除外基準が異なる場合には評価対象薬剤の投与条件を満たす集団に対照群を限定する必要がある[5, 6]。	対照群の共有については、時間が経過しても対照群のデータを利用することが可能か、また可能であるならばどの程度の時間が経過したデータまで利用できるのかを、有効性の主たる解析時まで決定する必要があり[5, 6]、また対照群の反応性が偶然に低いまたは高い場合に複数薬剤との対比較で誤った結論を導く可能性が試験全体で高まることから、対照群の割付比率を高めることも検討する[5]。
	2.1.2 アダプティブデザイン プラットフォーム試験では、試験中にワクチン効果の無益性の評価を行い、他の有望な薬剤にリソースを最適化する、盲検下でサンプルサイズを再設計する等のアダプテーションを行う等の複雑なアダプテーション、あるいはベイズ流デザインを組み込む等のデザインを用いることで効率的なワクチン開発に寄与可能である。ただし、このようなデザインは統計解析や結果解釈についての複雑さが増すため注意を要する[6]。	アダプティブデザインを用いる場合には、その統計的性能を大規模なコンピュータシミュレーション実験をとって評価する必要があるが、パンデミック時にシミュレーションプログラムを一から構築することは現実的ではなく、そのプロトタイプについては事前に構築しておく[6]。

カテゴリ	①MP 実施上の課題	②平時に必要な準備（対応策）
2.2 実施体制・ガバナンス	MP を用いた臨床試験を実施する際には、共有インフラ（臨床施設ネットワーク、中央事務局、中央無作為化システム、データ管理システム）および共有ガバナンス（ステアリングコミティ、データレビュー委員会）が必要となる。一方で、複数の利害関係者が関与する MP には高度な調整（a high degree of coordination）が必要になる[7]。	▪ ガバナンス構造（主導主体・意思決定プロセス・役割分担）の平時からの設計と合意 － ステアリングコミティー、実行委員会 ▪ 有事に即応できる常設または準常設の試験調整組織（Coordinating Center）の整備、専門人材の確保 － 研究事務局 ▪ 介入群追加・終了の意思決定基準・手順の事前規定 － 中間解析、品質管理・品質保証、独立データモニタリング委員会、Single IRB
2.3 複数企業参画における事前合意形成	複数企業の候補ワクチンを同一枠組みで評価する際、企業間の機密保持・知財帰属・データ利用条件等、事前の合意形成が必要。	▪ 研究資金 － 臨床試験コンソーシアムを組織 － 基本契約（グランド契約）として、事前に準備し、関係者間で事前に合意形成をおこなう ▪ 知的財産、データ権利 － 機密保護と共有データの利用範囲を区分したデータシェアリング合意（DSA）の雛形整備 ▪ 規制当局への事前相談、対面助言 － 当局とのプレ IND 会議 － 事前相談、対面助言 ▪ Publication － 論文投稿ルールが不可欠であり、参画する関係者との事前合意が不可欠

3 ワクチンにおける MP 適用例

これまで述べてきたように、MP を用いたワクチンの臨床試験には、複数のワクチン候補を単一の共通プロトコルおよび共通インフラのもとで同時並行的に評価できる点に加え、対照群の共有や、共通ガバナンス構造による試験運営の効率化が期待されるといった利点がある。一方で、その実施・運営には、平時からの継続的な準備や関係者間の調整、さらには演習等を含む相応の体制整備が必要となり、パンデミック発生前後を通じて人的・財政的負担を伴うことが想定される。また、事前準備の重要性は広く認識されているものの、実際のパンデミック下の混乱した状況の中で、複数の製薬企業が躊躇なく協調的に参画できる体制をいかに構築するかは、今後さらに検討を要する課題である。少なくとも、パンデミック初期における新規ワクチンの治験については、政府系研究機関や他社との協調的枠組みに開発品を委ねるよりも、企業個別に実施する方が、結果として承認取得までの期間短縮に繋がると判断し、独自開発へ移行する可能性も否定できない（例：COVID-19 におけるファイザー社およびモデルナ社の初回承認取得に向けた開発）。

そのような背景においても、複数の承認取得済みワクチンを用いた追加接種や交接種の治験または臨床試験を想定する場合には、各ワクチンに関する前臨床データ、有効性、安全性、品質に関する一定の情報が既に蓄積されているため、MP を用いた臨床試験が適しているケースがあり得る。この場合は、新規ワクチンの承認取得を直接目的とする治験と比較すると、開発競争上の緊張性は相対的に低く、企業の協力が得られやすい可能性がある。

英国 18 施設で実施された COV-BOOST 試験は、多施設共同・盲検・無作為化第 II 相試験であった。対象は、ChAdOx1 nCov-19（アストラゼネカ社）または BNT162b2（ファイザー社）の初回シリーズ（2 回接種）を完了し、それぞれ 70 日以上または 84 日以上が経過した、SARS-CoV-2 既感染歴のない健康成人とした。主要評価項目は 3 回目接種 28 日後の免疫原性、安全性であり、発症予防効果（efficacy）は本試験のエンドポイントではない。当該試験は、複数のワクチン候補を共通対照群および共有プロトコル下で並行評価した点で、MP の典型例として位置づけられる[11]。

4 結論

パンデミックのような公衆衛生上の緊急事態においては、有効なワクチンを可能な限り早期に社会へ供給することが、医療体制の維持と社会機能の回復に直結する。この要請に応える具体的手段は、開発段階や疫学状況に応じて適切に選択される必要がある。MP は、複数のワクチン候補を単一の共通プロトコルおよびインフラのもとで同時並行的に評価できるという点において、従来型の単一薬剤試験では実現し得ない開発効率と試験設計の柔軟性を高め得る。対照群の共有化、意思決定アルゴリズムに基づくワクチン投与群の逐次追加・除外、共有ガバナンス構造による試験運営の一元化が可能となる点が、その構造的優位性を構成している。すなわち、ワク

チン MP は、有事における限られた資源（試験参加者、施設、資金、専門人材）を効率的に活用しながら、複数のワクチン候補を効率的かつ同時に評価することを可能にするという意味において、パンデミック対応ワクチン開発戦略の中核を担う重要な選択肢の一つである。

一方、ワクチン MP は重層的な課題を抱えている。本稿ではこれらの課題を（１）研究デザイン・統計、（２）実施体制・ガバナンス、（３）複数企業参画における事前合意形成（研究資金、知的財産・データ権利等）の三つの観点から整理した。（１）研究デザイン・統計では、ワクチンの有効性評価試験が大規模・長期であることに起因する対照群の時間的異質性バイアス（感染症動態、国民の免疫獲得状況や変異株の影響）等の問題があり、研究デザインを行う際に慎重に検討する必要がある。（２）実施体制・ガバナンスについては、複数の競合企業が参加する枠組みを短期間で構成するのは不可能であるため、常設または準常設の試験調整組織（Coordinating Center）等の組織体制が不可欠である。これらの組織を中心に、ステアリングコミTEE等のがバナンス構造を構築し、介入群の追加・終了等の意思決定基準等の様々な手順を準備しておく必要がある。（３）複数企業参画における事前合意形成（研究資金、知的財産・データ権利等）については、これらに関する詳細な規約を事前に検討し、試験調整組織が提供する標準契約雛形を用いて、各社と交渉し、合意する枠組みを準備する必要がある。

これらの課題に共通するのは、「事前の準備と合意形成の重要性」である。REMAP-CAP 試験が示すとおり、ガバナンス構造、契約枠組み、各種手順書、アダプティブデザインのシミュレーションプログラム、規制当局との確認を非パンデミック期のうちに整備し、実際に試験を稼働させ続けることが、有事における即応性の前提条件となる。ただし、こうした枠組みに対する企業との合意形成には時間を要することが予想され、場合によっては十分な参画が得られない可能性もある。少なくとも、パンデミック初期における新規ワクチンの治験については、研究開発費の調達が可能な場合、政府系研究機関や他社との協調的枠組みに開発品を委ねるよりも、企業個別に実施する方が、結果として承認取得までの期間短縮に繋がると判断し、単独開発を進める可能性も否定できない。

現実的な導入経路として、COV-BOOST 試験に見られるような、既承認ワクチンを用いた追加接種・交差接種試験が考えられ、MP 導入の現実的な出発点として注目に値する。新規ワクチンではないため、開発競争上の機密性や緊張性が相対的に低く、企業からの協力・参画が得られる可能性が比較的高く、実運用レベルでの MP 適用の実証例として位置づけられる。

以上の検討を踏まえれば、ワクチン MP が有事に実際に機能するためには、制度設計・組織体制・標準契約雛形の整備・Single IRB の候補選定・規制当局との事前協議といった一連の準備を、平時から体系的かつ継続的に進めることが不可欠である。本報告書で整理した課題と対策の対応関係は、わが国におけるワクチン MP 導入に向けた実装計画策定の基礎として位置づけられ、これらの取り組みを通じて、わが国のワクチン開発体制を有事対応可能な水準へと着実に強化していくことが、今後の政策的課題として求められる。

5 参考文献

1. 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. 2024.
2. Woodcock, J. and L.M. LaVange, *Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both*. N Engl J Med, 2017. **377**(1): p. 62-70.
3. Siden, E.G., et al., *Reporting of master protocols towards a standardized approach: A systematic review*. ConteMP Clin Trials Commun, 2019. **15**: p. 100406.
4. FDA, *Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry*. 2022.
5. 平川晃弘, ワクチン国内開発におけるマスタープロトコル治験の利用と課題. 2021, 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究.
6. 上村夕香理, 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究. 2021, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働科学特別研究事業) .
7. FDA, *Draft Guidance_Master Protocols for Drug and Biological Product Development*. 2023.
8. David Wholley, F.S.C., and Paul Stoffels., *Principles and Practice of Emergency Research Response, Chapter 15 ACTIV: A U.S. Public-Private Partnership Responds to COVID-19*. 2024: Springer.
9. Angus, D.C., et al., *Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia (REMAP-CAP) Core Protocol*. 2019.
10. Recovery-Collaborative-Group, *Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. Lancet, 2022. **399**(10325): p. 665-676.
11. Munro, A.P.S., et al., *Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(8): p. 1131-1141.

6 パンデミック WG 委員 (50 音順)

上田徳仁

第一三共株式会社 日本事業ユニット ワクチン事業本部
ワクチン企画部 ワクチン企画グループ エグゼクティブディレクター

岸野博之

MSD 株式会社グローバル研究開発本部
クリニカルリサーチ領域ワクチン領域 アソシエイトプリンシパルサイエンティスト

新村靖彦

KM バイオロジクス株式会社／Meiji Seika ファルマ株式会社
研究開発本部 研究開発アセットマネジメント部・副部長

鈴木貴雅

アストラゼネカ株式会社 研究開発本部 臨床開発統括部
バイオフィーマクリニカルオペレーション部 Japan Clinical Operation Program lead

玉井星大

一般財団法人阪大微生物病研究会
臨床開発部 臨床開発課 臨床開発課長

友次直輝

国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター
国際ナショナルトライアル部 プロジェクト企画運営室長