

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：

（日本語）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

（英 語）Study on regulatory, statistical, and practical issues related to the implementation of masterprotocol trials and development of a guidance document for their proper use

研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）平川晃弘

（英 語）Hirakawa Akihiro

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）東京科学大学大学院 臨床統計学分野 教授

（英 語）Institute of Science Tokyo, Department of Clinical Biostatistics, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文

マスタープロトコルは複数の仮説を評価することを目的に作成する包括的プロトコルである。マスタープロトコルを用いた試験は、複数の疾患に対する単一の治療法や、単一の疾患に対する複数の治療法を評価でき、その目的に応じてバスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験に分類される。FDA は、2021 年 5 月に COVID-19、2022 年 3 月にがん領域、2023 年 12 月に一般領域を対象としたマスタープロトコル試験に関するガイダンスを発出している。EMA は、2022 年 5 月にマスタープロトコル試験に関する質疑応答集を発出し、さらにマスタープロトコル試験等を用いた医薬品開発の加速化に向け、産官学イニシアティブを発足させた。

日本においてもマスタープロトコル試験に関する関心が高まり、国立がん研究センター中央病院では希少がんを対象としたマスタープロトコル試験（MASTER KEY PROJECT）が開始され、国立国際医療研究センター（現：国立健康危機管理研究機構）が主導する国際感染症治療戦略イニシアティブ（GLIDE）では新興・再

興感染症を対象としたアダプティブ・プラットフォーム試験について検討されていた。

マスタープロトコル試験は、症例集積が課題となる日本において有効な医薬品開発のアプローチになると期待されているものの、国内では、マスタープロトコル試験に関する産官学の取り組みや、理論・実践に関する研究は殆どなかった。例えば、ある神経難病の領域においてもレジストリ構築を含めたマスタープロトコル試験の実施が検討されているものの、その試験デザイン、統計解析、試験運用・管理に関するノウハウが乏しく、具体的な計画立案に至らないケースが散見された。マスタープロトコル試験は、国内の医薬品開発を加速させるだけでなく、日本の臨床試験の国際的評価を上げるためにも必要なアプローチであり、その計画・実施に関する課題検討と適正利用のためのガイドラインが必要であった。

このような背景を踏まえ、本研究では、マスタープロトコル試験に関する規制的、統計的、実務的課題を抽出・検討し、その解決策と留意点をまとめたガイドライン：「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（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課 事務連絡）令和6年6月20日」（和文及び英文）を発出した。当該留意事項は、国内でマスタープロトコル試験を計画・実施・解析・評価する際の基本的な考え方を整理した文書である。希少疾患やがん、感染症パンデミック下の治療薬開発など、従来型の個別試験だけでは効率的な開発が難しい場面を背景として、その活用意義と実務上の論点を体系的に示している点に特徴がある。内容としては、まず文書の背景と適用範囲、規制当局との事前相談の重要性が示され、続いてマスタープロトコル試験の定義、目的、プロトコル作成時の考え方、共通インフラの整備、サブ試験の位置づけなど、試験運営の基本事項を解説している。さらに、バスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験という主要な類型ごとの特徴と留意点を整理し、特にプラットフォーム試験については、共通対照群の扱い、中間解析、アダプティブデザイン、多重性、結果公表時の注意など統計学的又は運営上の重要論点を詳述している。加えて、統計解析の基本的考え方、独立データモニタリング委員会の役割、承認申請資料や治験計画届に関する留意点、さらに抗悪性腫瘍薬開発や感染症パンデミック下での治療薬開発といった個別領域の実例も紹介されており、マスタープロトコル試験の実装に向けた総合的な指針として位置づけられる文書である。

また、マスタープロトコル試験に関連した学術研究も積極的に実施した。臨床試験方法論、生物統計学の国際ジャーナルである *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *Contemporary Clinical Trial Communications*, *Statistics in Biopharmaceutical Research*, *Statistics in Medicine*, *Pharmaceutical Statistics* に計6報の論文が掲載され、現在4報を投稿中である。また、日本臨床試験学会、日本神経治療学会、統計関連学会連合大会においてガイドラインの紹介や研究発表を行った。市民公開講座も2件実施し、幅広いステークホルダー向けにアウトリーチ活動を行った。

本研究の意義は、これまで日本では十分に整理されてこなかったマスタープロトコル試験の規制的・統計的・実務的論点を体系化し、国内で実装可能な形に落とし込んだ点にある。希少疾患、がん、感染症パンデミック下の治療薬開発のように、従来型の個別試験では症例集積や開発スピードに限界がある領域において、マスタープロトコルは開発効率を高める有力な方法論である。しかし、その実施には、試験デザインの選択、共通対照群の扱い、多重性、中間解析、アダプティブな意思決定、試験運営体制、規制当局との事前相談など、従来試験以上に複雑な課題が伴う。本研究は、こうした課題を抽出するだけでなく、留意事項として具体化し、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課の事務連絡として和英両文で公表したことで、日本におけるマスタープロトコル試験の基本原則を初めて明確に示した。これは研究者、企業、医療機関、規制当局に共通言語を提供し、国内開発の質と予見可能性を高める基盤を整備した点で大きな意義を有する。加えて、本研究はガイドライン策定にとどまらず、国際学術誌への論文掲載や学会発表、市民公開講座を通じて、方法論研究と社会実装を接続した点にも特徴がある。すなわち、理論的検討、規制文書化、実務的普及を一体として進めたことで、日本発の知見を国際的にも発信しつつ、国内の臨床試験基盤の高度化に寄与した。このことは、単に個別の試

験実施を支援するだけでなく、日本の臨床試験の国際的信頼性と存在感の向上にもつながる。将来展望としては、第一に、本留意事項を実際のマスタープロトコル試験へ適用し、運用経験を通じて継続的に改訂・洗練していくことが重要である。特に希少疾患や神経難病領域では、患者レジストリ、自然歴データ、バイオマーカー情報と連動した試験基盤の整備が期待される。第二に、統計的方法論のさらなる発展が必要である。共通対照群の利用、ベイズ流アプローチ、外部対照データ活用、アダプティブデザインの妥当性評価など、日本発の方法論研究を蓄積することで、国際的議論を主導し得る。第三に、産官学連携の恒常的な枠組みを構築し、プロトコル作成、データ管理、モニタリング、人材育成を支える共通インフラを整備することが求められる。今後、本研究成果を起点として、マスタープロトコル試験が日本の医薬品開発と臨床研究の新たな標準的選択肢となり、革新的治療法をより迅速かつ効率的に患者へ届けることが期待される。

英文：

Master protocols are comprehensive clinical trial frameworks designed to evaluate multiple hypotheses under a single overarching protocol. Depending on their objective, they may assess one therapy across multiple diseases or multiple therapies within a single disease, and are generally classified as basket, umbrella, or platform trials. Regulatory interest in such designs has increased internationally, with guidance issued by the U.S. Food and Drug Administration and the European Medicines Agency.

In Japan, interest in master protocol trials has also been rising. Examples include the MASTER KEY PROJECT for rare cancers and discussions on adaptive platform trials for emerging and re-emerging infectious diseases. These developments reflect expectations that master protocols may provide an efficient approach in Japan, where patient recruitment is often challenging.

However, Japan had lacked sufficient academic, regulatory, and practical experience with master protocols. To address this gap, this research examined the regulatory, statistical, and operational challenges of master protocol trials and compiled key solutions and considerations into an official guideline: Considerations for the Utilization of Master Protocol Trials in Drug Development (Administrative Notice, Ministry of Health, Labour and Welfare, June 20, 2024), issued in both Japanese and English.

The guideline outlines basic principles for planning, conducting, analyzing, and evaluating master protocol trials in Japan. It covers definitions, regulatory consultation, protocol development, shared infrastructure, and major considerations for basket, umbrella, and platform trials, including statistical and operational issues such as common controls, interim analyses, adaptive designs, and multiplicity. It also addresses data monitoring, regulatory submission, and examples from oncology and infectious disease drug development.

This work also led to six published papers in international journals and multiple presentations at major academic meetings in Japan, together with public outreach activities. Overall, the research has established both a practical regulatory framework and an academic foundation for the appropriate use of master protocol trials in Japan.