

別添 3

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） 分担研究報告書

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

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

研究分担者； 平川 晃弘

所属：東京医科歯科大学大学院 臨床統計学分野

研究要旨：

マスタープロトコルは、1つ以上の疾患で1つ以上の薬剤を評価することを目的として作成され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治験（マスタープロトコル治験）では、治験から得られる情報量を最大化することができ、また、治験インフラストラクチャを共有することで治験の効率を高めることもできるため、医薬品開発全体の効率化を図ることができる。しかしながら、試験デザインや統計解析、またロジスティックスが複雑であり、慎重な事前計画が求められる。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）は、COVID-19 のパンデミックを受けて、公衆衛生上の緊急事態において、効率的な医薬品開発を行う必要性に応えるために、COVID-19 の治療又は予防する薬剤開発を目的としたマスタープロトコルに関するガイダンスを公刊し、マスタープロトコルを用いる際の試験の計画・実施に係る留意点を周知している。本研究では、FDA ガイダンスやマスタープロトコル治験の事例も踏まえた上で、国内のワクチン開発においてマスタープロトコル治験を実施することの利点と課題について整理した。

A. 研究目的

マスタープロトコルとは、1つ以上の疾患で1つ以上の薬剤を評価するために、共通の治験インフラストラクチャ、試験デザイン、プロトコルを使用し、効率的で迅速な創薬を行うための包括的プロトコルである¹。マスタープロトコルを用いた治験（マスタープロトコル治験）を実施することで、治験から得られる情報量を最大化することができ、また共通のインフラストラクチャをとおして効率的に治験を進めることもできるため、医薬品開発のスピードを上げることができる。他方で、試験デザインや統計解析、またロジスティックスが複雑であり、慎重な事前計画が求められる。

本研究では、国内のワクチン開発においてマスタープロトコル治験を実施することの利点と課題について整理する。

B. 研究方法

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）は、2018年9月ががん治療のための薬剤開発を目的としたマスタープロトコルのドラフトガイダンス²を公刊し、さらに、COVID-19のパンデミックを受けて、2021年5月にCOVID-19の治療又は予防する薬剤開発を目的としたマスタープロトコルのガイダンス³を公刊している。これらのガイダンスでは、統計的な側面も含め、マスタープロトコルを用いる際の計画・実施に関する留意点が述べられている。ここでは、これらのFDAガイダンスをレビューし、マスタープロトコル治験の事例も踏まえた上で、国内のワクチン開発におけるマスタープロトコル治験の必要性とデザイン上の留意点をまとめる。

C. 研究結果

ワクチン開発では、原則プラセボを対照としたランダム化対照試験を実施することになるため、それらをサブ試験として含むマスタープロトコル治験に焦点を当てる。

1. 国内ワクチン開発におけるマスタープロトコル治験の必要性

厚生労働省によると、2021年11月11日時点で、国内開発されているコロナワクチンは5薬剤であり、そのうち4薬剤が2021年度内に第III相試験を開始することを目指している。国内において、同時期に個別の治験を複数行うことは、治験参加者や治験施設等のリソースの奪い合いが起こる。開発対象となる薬剤が多い場合、複数の薬剤を単一の包括的プロトコルで評価することは、ワクチン開発全体の迅速性と効率性を高める。具体的には、マスタープロトコル治験を実施することで、多数の薬剤をスクリーニングして有望な薬剤を特定し、同時に当該薬剤の有効性と安全性のエビデンスを示して規制当局の承認を得ることもできる。また、マスタープロトコル治験の場合、事前計画に必要な時間とリソースは、従来のプロトコルの場合をはるかに上回るものの、試験対象となる薬剤が増えたときに、薬剤ごとに新規の治験を立ち上げずに済むことから、マスタープロトコル治験は、パンデミックの際に迅速なワクチン開発が求められる状況においても有用な手段である。

2. マスタープロトコル治験のデザイン上の留意点

本節では、試験デザインに係る留意点に

ついて述べる。なお、統計解析等の留意点は、別添資料に記載する。

<ランダム化の方法>

マスタープロトコル治験は複数の薬剤を評価することから、2段階のランダム化の手順を踏むことがある。例えば、第1段階では薬剤の割り当てを、第2段階では当該薬剤とプラセボの割り当てを行うことがあり、第1段階では必要に応じて割付比率を調整することもできる。また、試験開始後に経時的に新しい薬剤が追加される場合、ランダム化の比率を変更する必要があるかもしれない。例えば、薬剤A、薬剤B、対照薬のランダム化を実施している途中で3番目の薬剤である薬剤Cが追加されると、ランダム化の比率を1:1:1（対照：薬剤A：薬剤B）から2:1:1:1（対照：薬剤A：薬剤B：薬剤C）に変更するかもしれない。なお、複数の薬剤を評価するマスタープロトコルの場合、安全上の理由（例：腎機能低下、肝機能低下）から、特定の薬物を投与できない参加者がいる可能性がある。そのような状況では、参加者が投与条件を満たしていない薬剤の群に割付けられないようにデザインすることが望ましい。

<対照群>

マスタープロトコル治験では、薬剤を効率的に評価することを目的に、対照薬を投与される参加者を共有することで対照群の参加者を最小限にし、同時に開発全体のサンプルサイズも抑えることが可能である。この対照群の参加者を共有できることこそ、マスタープロトコル治験の画期的な点である。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対照集団としてよいかについては、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のデータは、薬剤Aが追加されるまでの間に疾患の進展や医療環境等の変化があれば、薬剤Aの追加以降に登録された対照群の参加者のデータとは対照薬に対する反応性が異なるかもしれない。つまり、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。したがって、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。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。さらに、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必要がある。

D. 考察

マスタープロトコル治験を成功させるためには、複数の重要分野の専門家が有機的に連携する必要がある。パンデミック時には主として政府機関が主導して、国内ワクチン開発のパートナーシップを形成することが望ましい。パートナーシップには、規制当局、製薬企業、アカデミアだけでなく、治験施設やCRO等患者登録・ロジスティックス・治験データの管理（CDISC

を含む)等を担当するステークホルダーも参画すべきである。

米国では、ワクチンと治療の開発を促進し、COVID-19の罹患率と死亡率を抑え、パンデミックの収束につなげることを目的に、ACTIVが発足した⁴。ACTIVでは、製薬会社18社と、NIH、米国生物医学先端研究開発局(Biomedical Advanced Research and Development Authority)、米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention)、及びその他の米国の政府機関と研究者が集結し、4つの作業部会(前臨床、治療学的臨床、ワクチン、臨床的試験キャパシティ)が編成された。ACTIVによって、2020年4月14日から2021年5月31日の期間に9件のマスタープロトコル試験が考案され始動している。本邦においても、次のパンデミックが発生する前に、ACTIVと同様に、官民が迅速に連携し、専門知識やリソースを集めて、適切なマスタープロトコル試験を速やかに実施できる体制を整備しておくことが推奨される。パンデミック時に安全かつ有効な薬剤を特定し、かつ正確な有効性及び安全性評価を行うためには、既存のプロトコルやインフラストラクチャを速やかに再利用する体制や、政府から資金提供を受けている研究者や臨床試験ネットワークを早期に関与させる仕組みが極めて必要となる。

E. 結語

マスタープロトコル試験では、迅速性、効率性、厳密性を重視すべきである。これらを追求すれば、試験中にどのような意思決定が必要となるかが明確になり、そのた

めに適したサンプルサイズや統計的アプローチも決まる。パンデミック時には迅速性を重視して科学的な厳密性が犠牲になる場合があるが、マスタープロトコル試験は迅速性、効率性、厳密性の均衡を保った上で、臨床的に有意義で明確な結果が得るための強力な手段となる。このためには、政府と感染症のコミュニティが臨床試験ネットワークを構築し、パンデミック時に試験を実施できるすべての施設をまとめておく等平常時から「試験の準備」をしておくことが推奨される。マスタープロトコル試験をとおして国としてワクチン開発に係る対応を統一することで、パンデミック時に臨床的に意義の低い小規模な試験の競合をなくすこともできる。

F. 研究発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

特になし

<参考文献>

1. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 377: 62-70, 2017.
2. FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies To Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Draft Guidance for Industry. 2018.
3. FDA. COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for

Industry. 2021.

4. Collins FS, Stoffels P. Accelerating COVID-19 therapeutic interventions and vaccines (ACTIV): an unprecedented

partnership for unprecedented times.

JAMA 323: 2455-2457, 2020.

マスタープロトコル治験の分類

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された包括的プロトコルである。この包括的プロトコルには、その傘下に入り、並行して実施される複数のサブ試験の実施計画が含まれる。マスタープロトコル治験では、この包括的なプロトコルに基づき、共通の患者選定、運営管理、データマネジメント等のインフラストラクチャを用いて、各サブ試験を並行して実施する。マスタープロトコル治験は、対象集団の特性と試験治療の種類・数に基づいて、バスケット試験、アンブレラ試験、及びプラットフォーム試験に分類される。

- バスケット試験：複数の疾患や複数の疾患サブタイプに対して単一の標的治療を評価する試験
- アンブレラ試験：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
- 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、さらに試験中に新たな治療法や対象患者の追加や除外することを認める試験

ワクチン開発においては、薬剤の有効性と安全性の検証を目的としたランダム化対照試験を実施することになるため、それらをサブ試験として含むアンブレラ試験やプラットフォーム試験が計画・実施される。

マスタープロトコル治験のデザイン上の留意点

＜試験の目的＞

サブ試験の目的は、主として有望な薬剤を特定するためのスクリーニング（第2相試験）、又は承認申請のための有効性と安全性のエビデンスを得る検証的試験（第3相試験）のいずれかになる。ただし、実際はより複雑な状況に柔軟に対応していくことになる。例えば、1つ以上の薬剤と適切な対照薬の準備が完了した時点で、治験のインフラストラクチャが確立され、マスタープロトコルが策定され、試験開始となる。他の薬剤の準備が完了すれば、マスタープロトコルの修正を経てプラットフォームに加えられる。試験中は、蓄積されるデータの間解析を実施し、各薬剤の無益性評価や、初期の有効性・安全性評価等が適宜行われる。

＜中間解析とトライアルシミュレーション＞

マスタープロトコル試験では、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していくことが可能である。また、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い、試験の成功確率を高めることもできる。シームレス第2/3相試験として実施している場合は、第2相から第3相への移行の可否を判断することになる。また、マスタープロトコルによっては、複雑なアダプテーションやベイズ流デザインを組み込むことができる。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。これらの意思決定やデザインの変更に
ついては、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おして
評価し、すべてのステークホルダー（製薬会社、規制当局、アカデミア等）がそれら
について理解・合意する必要がある。シミュレーション実験は、生物統計家がリード
し、臨床医学専門家と共に想定されるシナリオを選定して進めていくことになる。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ことが望ましい。

<統計解析>

マスタープロトコル試験においては、特定の薬剤の有効性及び安全性を評価する
際、その薬剤と同時期にランダム化された対照群のデータを用いることが望ましい。
また、薬剤によって解析対象集団を構成する選択・除外基準が異なるのであれば、対
照群の参加者についても同様の基準に基づいて選定する必要がある。統計解析におい
ては、複数の薬剤群と対照群との対比較が行われ、検定の多重性の問題が生じるが、
マスタープロトコル試験全体の第一種の過誤確率を制御するためにそれらを調整する
必要はない。ただし、対照群の反応性の高低に伴う過誤については留意する必要がある。
また、有効性を評価する際には、単一の比較に基づく p 値だけでなく、観察され
た群間差の臨床的意義、ベイズ流の評価結果、マスタープロトコル試験に含まれる他
の薬剤の結果等を考慮することが重要である。