

「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  
(案)」に関する御意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について

令和 6 年 6 月 20 日  
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  
(案)」について、令和6年5月8日から6月6日まで厚生労働省のホームページ等を通じてご意見等を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、ご意見等を募集した対象に関する事項についてのみ考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

(別添)「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(案)」に関する御意見とそれに対する考え方

御意見	考え方
<p>178 行目 (i) 対照群の共有につきまして、記載されている 4 つの小項目のうち(ii)-(iv)はアンブレラ試験にも該当する内容と思われます。マスタープロトコルの 3 分類についてもっと前に示したうえで、バスケット試験以外の留意事項を列記する構成にはいかがでしょうか。</p>	<p>ご指摘ありがとうございます。この節では、プラットフォーム試験の文脈で特に留意すべきこととして、(i)～(iv)の事項について言及しています。ご指摘の通り、(ii)～(iv)に記載した内容の一部は、アンブレラ試験等にも該当する留意事項かもしれませんが、それはアンブレラ試験に固有の留意事項ではなく、一般の臨床試験の留意事項になると考えております。従いまして、本文書では現状のままとさせていただきます。</p>
<p>「治療薬開発」が一般的なものを指しているのか、コロナ関係の治療薬を指しているのか明確でない</p>	<p>「治療薬開発」という用語を用いた文章において特定の疾患を想定している場合は、その前後の文章において当該疾患領域(例えば、抗悪性腫瘍薬、新興・再興感染症)について言及しております。</p>
<p>「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(案)」(以下、本文書と記します)では新たな取り組みに関わる留意事項を提示して頂いており、これまで開発が困難であった領域の開発活性化に繋がる可能性の高い意義深いものとなっています。また、そのような取り組みを進めるためには先行する類似事例の分析・検討を行うことは必須であり、本文書に具体的な事例が取り上げられていることは非常に重要かつ本文書の価値を高めるものと考えます。</p> <p>一方で、読者に誤解を与える表現があり、これまで開発が困難であった領域における積極的な取り組みを阻害する可能性があるため、以下の箇所について改訂を希望します。</p> <p>●該当箇所：本文書 L295、327 の二箇所(同一内容)</p> <p>「なお、これらの事例は規制当局から問題がない試験計画と判断されているわけではないため、本事例を参考として試験を計画することを勧めるものではないことに留意されたい。」</p> <p>●改訂を希望する理由</p> <p>本文書で例示されている 5 試験の試験計画について、審査報告書ではマスタープロトコル試験としての根幹に関わる問題の指摘はなされていません(注)。</p>	<p>ご提案頂きありがとうございます。ご意見を踏まえて、以下のとおり修正しました。</p> <p>「なお、対象となる薬剤の特性や開発戦略等の個別状況を踏まえた計画を立案することが重要であり、本事例を参考として試験を計画することを勧めるものではないことに留意されたい。」</p>

すなわち、審査報告書での各試験の評価を踏まえると、「規制当局から問題がない試験計画と判断されているわけではない」との表現は、実際には、「問題がないと判断されているわけではないものの、問題があると判断されているわけでもない」、あるいは「問題はあるものの審査報告書に記載しなければならない程重大な問題ではない・問題はあるものの承認の可否判断に関わるほど重大な問題ではない」という程度のもので解釈せざるを得ません。

審査報告書上でマスタープロトコル試験としての根幹に関わる問題が指摘されていないにもかかわらず「規制当局から問題がない試験計画と判断されているわけではない」と記すことは、本文書の読者に対してこのような選択肢の採用を尻込みさせる誤解を生じさせることが懸念されるため、以下のように改訂されることを希望します。

#### ●改訂案

本文書 L295:「なお、これらの試験に対しては審査報告書上で規制当局から特段の問題点の指摘はなされていない。ただし、どのような試験デザインであれ、特定のデザインが常に選択可能である訳ではないため、対象となる薬剤の特性や開発戦略等の個別状況を踏まえた計画立案が重要であることに留意されたい。」

本文書 L327:「なお、これらの試験の中には審査報告書上で規制当局から試験設定の限界等について言及されている試験が含まれるものの、いずれも問題のある計画との指摘はなされておらず、マスタープロトコル試験としての根幹に関わる問題の指摘もなされていない。ただし、どのような試験デザインであれ、特定のデザインが常に選択可能である訳ではないため、対象となる薬剤の特性や開発戦略等の個別状況を踏まえた計画立案が重要であることに留意されたい。」

●注:本文書に例示されている 5 試験のうち 2 試験の設定について、データ収集されていない事項があるために解釈の限界がある旨の指摘(以下のバリシチニブ、トシリズマブの例)、及び、投与形態及び投与経路に関する情報取得が望ましかったとの指摘(以下のバリシチニブの例)、がなされていますが、いずれも許容可能・理解可能なものと結論されています。また、マスタープロトコル試験という試験形態に関わる指摘でもありません。以下に審査報告書の該当部分を引用します。

バリシチニブ:

「機構は、以下のように考える。SARS-CoV-2 感染拡大状況で実施された ACTT-2 試験においては、主に Grade 3 以上の事象が収集されており、重症度の低い事象の評価には限界があることに留意する必要があるが、得られた臨床試験成績からは新たに注意を必要とする事象は認められていないと考える。」

「SARS-CoV-2 による感染拡大下、治療薬の迅速な開発が求められる中で実施された ACTT-2 試験において、得られている製剤特性等の情報に基づき、錠剤での経口投与ができない患者に対して代替方法により投与可能な計画としたことには、一定の理解ができる。ただし、本剤の経口投与時と懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与したときの PK を比較した結果は得られていないこと等を踏まえると、ACTT-2 試験において、経鼻胃管チューブを介して投与することによる問題の有無、並びに投与形態又は投与経路の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響の検討ができるよう、少なくとも投与形態及び投与経路に関する情報を取得しておくことが望ましかったと考える。」

トシリズマブ:

「RECOVERY 試験は通常の臨床試験と比較として収集する有効性、安全性等に係る情報が限定されており、試験で得られた各被験者に関する情報の量及び精度については限界があったと考えるものの、SARS-CoV-2 による感染症パンデミック下において大規模の無作為化比較試験を実施する上での方策として、一定の理解は可能である。」

難治性がん・希少がんの患者にとり不利益に繋がらないように、患者の不利益に繋がる箇所の修正案を以下に提示しますので、ご検討ください。

1. 行 9-21:

- 現行文: 「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ことから、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。」

- 修正案: 「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

回答 1: ご提案を踏まえて、下線部分を追記致しました。

「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ことから、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。また、試験参加者及びその家族との適切なコミュニケーションをとおして、マスタープロトコル試験に参

るため、試験の透明性と参加者の理解を深めるために、詳細な説明と定期的なコミュニケーションを強化し、患者およびその家族に対してリスクとメリットを明確に伝える必要がある。」

## 2. 行 22-31:

- 現行文:「がんや感染症領域以外でもマスタープロトコル試験は増加しており、試験参加者の集積が課題となる疾患に対する医薬品等の開発や同一の疾患に対して候補となる薬剤が複数ある開発等においては特に有力なアプローチになると期待されている。」

- 修正案:「がんや感染症領域以外でもマスタープロトコル試験は増加しており、試験参加者の集積が課題となる希少疾患や難治疾患に対する医薬品等の開発において特に有力なアプローチとされている。このため、試験の参加者募集や支援体制の整備を強化し、患者とその家族が安心して参加できる環境を整えることが重要である。」

## 3. 行 32-34:

- 現行文:「他方で、マスタープロトコル試験に特有の課題も指摘されている。従来の臨床試験では生じない新たな課題も多いことから、治験依頼者は、試験で生じ得る課題を理解し、適切な方法で対処しなければならない。」

- 修正案:「他方で、マスタープロトコル試験に特有の課題も指摘されている。従来の臨床試験では生じない新たな課題も多いため、治験依頼者は、これらの課題を明確にし、患者およびその家族に対して適切な情報提供を行い、サポート体制を充実させる必要がある。」

## 4. 行 50-63:

- 現行文:「マスタープロトコル試験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。」

- 修正案:「マスタープロトコル試験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ている。このため、各試験のデザインは対象疾患や薬剤の特徴を考慮して個別に検討し、患者およびその家族に対して試験の目的、方法、期待される効果および潜在的なリスクについて十分に説明することが求められる。」

加することのリスクとメリットを明確に伝え、試験参加者及びその家族の理解を深める必要もある。」

回答 2:本文書は、マスタープロトコル試験に関する留意事項に焦点を当てております。ご指摘頂きました、試験参加者及びその家族が安心して臨床試験に参加できる環境整備については、一般の臨床試験にも該当することでもありますので、本文書で特に言及すべき内容ではないと判断しました。ご理解の程、よろしく願い申し上げます。

回答 3:回答 1 において追記した文章を以て、対応させていただきます。

回答 4:回答 1 において追記した文章を以て、対応させていただきます。

<p>5. 行 193-205:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 現行文:「プラットフォーム試験では、中間解析を繰り返し実施し、各薬剤の有効性及び無益性を評価し、その結果に基づいて特定の薬剤群への登録を中止する場合がある。」</li> <li>- 修正案:「プラットフォーム試験では、中間解析を繰り返し実施し、各薬剤の有効性及び無益性を評価する。その結果に基づき特定の薬剤群への登録を中止する場合があるが、この際、患者およびその家族に対して十分な説明と代替治療法の提供を行い、試験の中断による不利益を最小限に抑える努力が必要である。」</li> </ul> <p>6. 行 273-279:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 現行文:「マスタープロトコル試験の治験の計画の届出については、「薬物に係る治験の計画の届出等において参照する治験届出情報の取扱いについて」(令和4年6月30日薬生薬審発 0630 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)及び「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q&amp;A)の改正について」(令和4年8月31日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)を参照されたい。」</li> <li>- 修正案:「マスタープロトコル試験の治験計画の届出については、最新のガイドラインや質疑応答(Q&amp;A)を参照することが求められている。患者およびその家族に対しても、これらの規制手続きに関する情報をわかりやすく提供し、治験の透明性を確保することが重要である。」</li> </ul> <p>以上、これらの修正案を通じて、難治性がん・希少がんの患者に対する不利益を最小限に抑え、安心して治験に参加できる環境を整えることができることを期待します。</p>	<p>回答 5:ご提案を踏まえて、下線部分を追記致しました。  「この種のプラットフォーム試験では、試験中に中間解析を繰り返し実施し、各薬剤の有効性及び無益性を評価し、その結果に基づいて特定の薬剤群への登録を中止する場合がある。<u>なお、このような場合は、試験参加者及びその家族に対して十分な説明を行うと共に、試験の中断による不利益を最小限に抑える努力が必要である。</u>」</p> <p>回答 6:回答 1 において追記した文章を以て、対応させていただきます。</p>
<p>【該当箇所】  Line 320-327  例えば事例として、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたレムデシビルのプラットフォーム試験 (ACTT-1 試験) (ACTT-1 試験: 医薬品医療機器総合機構 レムデシビル 特例承認に係る報告 別紙 令和2年5月5日,)、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたバリシチニブのプラットフォーム試験 (ACTT-2 試験:) (医薬品医療機器総合機構 バリシチニブ 審</p>	<p>ご指摘を踏まえて、ご提案どおりに修正致しました。</p>

査報告書 令和3年4月12日)、SARS-CoV-2による肺炎患者を対象としたトシリズマブのプラットフォーム試験(RECOVERY 試験)(医薬品医療機器総合機構 トシリズマブ(遺伝子組換え)審査報告書 令和4年1月7日)がある。

#### 【意見及び修正案】

例えば事例として、SARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラットフォーム試験(ACTT 試験)(ACTT-1 試験:医薬品医療機器総合機構 レムデシビル 特例承認に係る報告 別紙 令和2年5月5日、ACTT-2 試験:医薬品医療機器総合機構 バリシチニブ 審査報告書 令和3年4月12日)、SARS-CoV-2による肺炎患者を対象としたプラットフォーム試験(RECOVERY 試験)(医薬品医療機器総合機構 トシリズマブ(遺伝子組換え)審査報告書 令和4年1月7日)がある。

#### 【理由】

COVID-19 プラットフォーム試験の事例の一つに Recovery 試験を挙げられておりますが、こちらの試験はアンブレラ試験に近いもので、トシリズマブの評価のみに焦点をあてたものではなく複数の薬剤の評価を行っております。

<https://www.recoverytrial.net/>

つきまして、現在の「SARS-CoV-2による肺炎患者を対象としたトシリズマブのプラットフォーム試験(RECOVERY 試験)」とすると、特定の一つの薬剤に限定した試験であるとミスリードされる可能性が懸念されます。

また、ACTT-1 試験及び ACTT-2 試験については、それぞれレムデシビル及びバリシチニブの比較を目的にした試験ですが、プラットフォーム試験の名称としては ACTT 試験が使われており、番号をつけるとサブ試験に相当するようなイメージでおります。

以上を踏まえ、上記のような修正案を提案します。

(プラットフォーム試験の紹介としては特定の薬剤の言及を避け、プラットフォーム試験が承認申請に使用された審査報告書にのみ薬剤名を記載)

1.

回答 1:(i)対照群の共有について、バスケット試験ではなく、プラットフ

<p>【該当箇所】 P5 (i) 対照群の共有</p> <p>【意見】一つの疾患に対して複数の薬剤を評価する場合(バスケット試験), 薬剤によってサンプルサイズが異なることが予想されます。サンプルサイズが小さい試験では対照群の一部を比較に使用することになりますが, その場合の選定方法等に関する推奨はあるのでしょうか。</p> <p>2.</p> <p>【該当箇所】138行:5.マスタープロトコル試験の分類と178行:(i)対照群の共有</p> <p>【意見】「5.マスタープロトコルの分類」に関して, 178行以降に留意点も含まれていることから、「5.マスタープロトコルの分類とその留意事項」にタイトルの変更を検討しても良いかと思いました。</p> <p>【本文修正案】</p> <p>138行:5.マスタープロトコルの分類とその留意事項</p> <p>178行:留意事項</p> <p>179行:(i) 対照群の共有</p>	<p>ホーム試験に関する留意事項を述べております。</p> <p>回答2:ご意見ありがとうございます。原案でも特に誤解を与えることはない判断し、原案のままとさせていただきます。</p>
<p>P2 L60-63</p> <p>「マスタープロトコル、サブ試験のプロトコル、統計解析計画書、各規制当局との相談資料、関連文献等を提出する必要がある。」</p> <p>→ この記載は PMDA の要求事項であるかを確認したい。PMDA の要求事項でないのであれば、「? 提出することが推奨される」としてはどうか。</p> <p>また、「各規制当局との相談資料」とあるが、これは海外規制当局との相談の議事録を指しているのか確認したい(通常は海外規制当局との相談資料を提出していと思われる)。</p> <p>P9 L290-297</p> <p>「例えば事例として、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象としたラロトレクチニブのバスケット試験(医薬品医療機器総合機構ラロトレクチニブ硫酸塩審査報告書令和3年1月19日)、標準的な治療選択肢のない BRAFV600E 変異陽性の悪性腫瘍患者等を対象としたダブラフェニブとトラメチニブの併用療法のバスケット試験(医薬品医療機器総合機構ダブラフェニブメシル酸塩審査報告書令和5年10月12日)がある。なお、これらの事</p>	<p>回答 1:ご指摘を踏まえて、下線部分を追記しました。</p> <p>マスタープロトコル、サブ試験のプロトコル、統計解析計画書、<u>海外規制当局との相談資料、関連文献等を PMDA との議論に際しては提出</u>することが望ましい。</p> <p>回答 2:</p> <p>本文書において、事例の有無について、言及することは困難と判断致しました。ご理解の程、よろしくお願い申し上げます。</p>

<p>例は規制当局から問題がない試験計画と判断されているわけではないため、本事例を参考として試験を計画することを勧めるものではないことに留意されたい。」</p> <p>→既承認の遺伝子異常等を標的とした抗悪性腫瘍薬の開発において、PMDA がバスケット試験の利用を妥当な試験計画と判断した事例はないと理解してよいか？</p> <p>そのような事例がないのであれば、その旨を明記してはどうか。</p> <p><b>P9 L295</b></p> <p>「なお、これらの事例は規制当局から問題がない試験計画と判断されているわけではないため？」</p> <p>→「なお、これらの事例は PMDA から問題がない試験計画と判断されているわけではないため？」 290 行目以降の記載から、ここで言う規制当局とは PMDA を指していると想定されるため、明記してはどうか。</p> <p><b>P10 L327</b></p> <p>「なお、これらの事例は規制当局から問題がない試験計画と判断されているわけではないため？」</p> <p>→「なお、これらの事例は PMDA から問題がない試験計画と判断されているわけではないため？」 320 行目以降の記載から、ここで言う規制当局とは PMDA を指していると想定されるため、明記してはどうか。</p>	<p>回答3:</p> <p>ご提案頂きありがとうございました。ご意見を踏まえて、以下のとおり修正しました。</p> <p>「なお、対象となる薬剤の特性や開発戦略等の個別状況を踏まえた計画を立案することが重要であり、本事例を参考として試験を計画することを勧めるものではないことに留意されたい。」</p> <p>回答4:</p> <p>ご提案頂きありがとうございました。ご意見を踏まえて、以下のとおり修正しました。</p> <p>「なお、対象となる薬剤の特性や開発戦略等の個別状況を踏まえた計画を立案することが重要であり、本事例を参考として試験を計画することを勧めるものではないことに留意されたい。」</p>
<p>お薬は単品ごとに GMP の詳細安全性が担保出来て、やがて完成して治験に回るべきものです。</p> <p>患者の治療における良い薬を作ることを早急に考えず、しっかり作って欲しいと切に感じます。怪しい薬は作らないでください！</p>	<p>ご意見として承りました。</p>
<p>その他、案の廃止に関するご意見。</p>	<p>ご意見として承りました。</p>