

プラセボを対照とした臨床試験に 関連するガイドライン等について

- ヘルシンキ宣言
- 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
(平成13年2月27日付け医薬審発第136号審査管理課長通知)
(いわゆるICH-E10)

ヘルシンキ宣言について

人間を対象とする医学研究の倫理的原則 (ヘルシンキ宣言)

- 「ニュルンベルク倫理綱領」採択後、世界医師会は、ドイツのナチスが犯した医療犯罪を憂慮して、医療における人道的目標に向けての医師の奉仕的宣言として最初の重要な宣言として1948年に「ジュネーブ宣言」を採択した。
- その後、一部修正されたのち、1964年の第18回世界医師会総会において、倫理的規範である「ヘルシンキ宣言」が採択された。
- これまでに9回改訂されている。2013年改訂が最新。

人間を対象とする医学研究の倫理的原則 (ヘルシンキ宣言)

- 現在の臨床試験は、このヘルシンキ宣言を基盤としている。
- ヘルシンキ宣言においては、臨床試験実施に必須とされている以下のような原則がある。
 - ✓ 科学的・倫理的に適正な配慮を記載した試験実施計画書を作成すること。
 - ✓ 治験審査委員会で試験計画の科学的・倫理的な適正さが承認されること。
 - ✓ 被験者に、事前に説明文書を用いて試験計画について十分に説明し、治験への参加について自由意思による同意を文書で得ること。

人間を対象とする医学研究の倫理的原則 (ヘルシンキ宣言)

- フォルタレザ改訂版(2013年)。
 - 序文 (1~2)
 - 一般原則 (3~15)
 - リスク、負担、利益 (16~18)
 - 社会的弱者グループおよび個人 (19~20)
 - 科学的要件と研究計画書 (21~22)
 - 研究倫理委員会 (23)
 - プライバシーと秘密保持 (24)
 - インフォームド・コンセント (25~32)
 - **プラセボの使用** (33)
 - 研究終了後条項 (34)
 - 研究登録と結果の刊行および普及 (35~36)
 - 臨床診療における未実証の治療 (37)

プラセボの使用(ヘルシンキ宣言第33項)

新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない:

証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる;あるいは、

説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、

そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合。

この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

「臨床試験における対照群の選択と それに関連する諸問題」について

(平成13年2月27日付け医薬審発第136号審査管理課長通知)

(いわゆるICH-E10)

「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について

- 平成13年2月27日付け医薬審発第136号審査管理課長通知。
ICHの合意に基づき発出されたガイドライン
- ある治療の有効性を証明することを目的とした臨床試験に関し、対照群の選択において考慮すべき一般的原則を記述。また、関連する試験デザインや実施上の問題について議論。
- 本ガイドラインは、各地域での規制上の要求事項に言及するものではなく、各デザインを用いた試験により何を示すことができるのかについて言及。
- 薬剤の開発段階で有効性を証明するために実施される臨床試験においては、対照群の選択は極めて重要。対照群の選択においては、利用可能な標準治療、選択されたデザインの妥当性を支持する証拠の適切性、そして倫理上の配慮といった観点からの考慮が求められるとされている。

(参考)

日米EU医薬品規制調和国际会議 (ICH)

ICHの経緯・目的

平成2年4月、必要な患者に安全で有効な新医薬品をより早く提供するため、日米EU三極の医薬品承認審査の基準の合理化、標準化を目的として、運営委員会発足

運営委員会

ICHの企画立案・意思決定組織。各主催者から2名の委員が出席。原則として半年に1回開催

日本:厚生労働省 (MHLW) / (独)医薬品総合機構 (PMDA)、日本製薬工業協会 (JPMA)

米国:食品医薬品局 (FDA)、米国製薬工業協会 (PhRMA)

EU: 欧州委員会 (EC)、欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

専門家作業部会

テーマごとの作業部会であり、ガイドライン等の作成にあたっている。各主催者及び関係者から専門家が出席。

原則として半年に1回開催

ICHのこれまでの成果

- ◆ 新医薬品の品質・有効性・安全性の評価にかかわる技術的なガイドライン、承認申請資料の形式、市販後安全体制に関するガイドラインを作成
- ◆ ICH発足以来、80を超えるガイドラインが合意(調和)

臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題

目次

1.0 はじめに

1.1 ガイドラインの構成の概略と目的

1.2 対照群の目的

1.2.1 ランダム化

1.2.2 盲検化

1.3 対照の種類

1.3.1 プラセボ同時対照

1.3.2 無治療同時対照

1.3.3 用量反応同時対照

1.3.4 実薬（陽性）同時対照

1.3.5 外部対照（既存対照を含む）

1.3.6 複数の対照群

1.4 臨床試験の目的とそれに関連する諸問題

1.4.1 有効性の証拠

1.4.2 相対的な有効性、安全性

1.4.3 比較の公平性

1.4.3.1 用量

1.4.3.2 患者集団

1.4.3.3 エンドポイントの選択と評価時期

1.5 分析感度

1.5.1 非劣性試験又は同等性試験における分析感度

1.5.1.1 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」と非劣性の限界値の選択

1.5.1.2 試験の適切な実施

1.5.2 優越性の証明を目的とした試験における分析感度

臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題

目次

2.0 各種の対照に対する詳細な検討

2.1 プラセボ対照

2.1.1 特徴

2.1.2 バイアスを最小にする力

2.1.3 倫理上の問題

2.1.4 特定の条件でのプラセボ対照試験の有用性及び推測の妥当性

2.1.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ

2.1.5.1 対照群の追加

2.1.5.1.1 三群比較試験; プラセボと実対照薬

2.1.5.1.2 用量の追加

2.1.5.1.3 要因デザイン

2.1.5.2 その他の試験デザインの修正

2.1.5.2.1 プラセボ対照上乗せ試験; 置換え試験

2.1.5.2.2 「早期離脱」; レスキュー治療

2.1.5.2.3 限定されたプラセボ期

2.1.5.2.4 ランダム化治療中止

2.1.5.2.5 その他のデザイン上の考慮事項

2.1.6 プラセボ対照試験の長所

2.1.6.1 有効性を示す力

2.1.6.2 「絶対的」な有効性、安全性を測りうること

2.1.6.3 効率

2.1.6.4 被験者と治験実施医師の期待による影響の最小化

2.1.7 プラセボ対照試験の短所

2.1.7.1 倫理上の懸念

2.1.7.2 患者と医師の治験実施上の懸念

2.1.7.3 一般化可能性

2.1.7.4 比較情報が得られないこと

2.2 無治療同時対照

2.3 用量反応同時対照 (略)

2.4 実薬対照 (略)

2.5 外部対照(既存対照を含む) (略)

3.0 同時対照群の選択 (略)

1.2 対照群の目的(抜粋)

対照群を置く大きな目的の一つは、被験治療により患者に起こった結果(outcomes。例えば、症状、徴候、その他の病態の変化)と、疾患の自然の進行、観察者・患者の期待、他の治療等の要因により引き起こされた結果との弁別を可能にすることである。

対照群を用いることにより、被験治療が行われなかった場合に患者に起こったであろう結果、又は有効であることが知られている他の治療を受けた場合に起こったであろう結果を知ることができる。

もし、特定の患者集団における疾病の経過が一様であったり、特定の被験者(群)の結果が患者の特徴を用いて確実に予測可能だとすれば、治療を行った結果は、治療を行わなかった場合の既知の結果と単純に比較できるであろう。例えば「痛みは一定時間持続したであろう」、「血圧は変化しなかったであろう」、「うつ状態は一定の期間持続したであろう」、「腫瘍は進行したであろう」、「急性心筋梗塞後の死亡率は以前に観察された死亡率と同じであったらう」といったことを仮定することはできる。特殊な場合には、ある定義された患者集団における疾病の経過が実際に予測でき、過去に調べられた類似の患者群を「既存対照」として用いることが可能なこともあろう。

しかしながら、ほとんどの場合、十分な正確さ・確実さで結果を予測することは不可能であり、従って同時対照群が必要となる。

1.3.1 プラセボ同時対照(抜粋)

プラセボ対照試験では、被験者は被験治療か、それと外観が同じで被験治療(薬)を含まない治療かにランダムに割り付けられる。効果や忍容性にに基づき用量が調節される場合もあれば、単一用量又は複数の固定用量が投与される場合もある。そういった試験は、ほとんど常に二重盲検試験である。

プラセボ対照(placebo control)という呼び方は、その目的が「プラセボ」効果(薬を使用していると考えることによって被験者に改善が見られること)をコントロールすることを示すが、そのことだけが唯一の利点、主たる利点ではない。

むしろ、プラセボ対照試験の利点は、盲検化とランダム化を可能とし、また、不活性な治療を受ける群を試験に組み込むことにより、実際の、又は見かけの疾病の進行に対する被験薬の薬理作用以外の全ての潜在的な影響をコントロールする点にある。ここで考えられる影響としては、自然変動(疾病の自然経過、平均への回帰)、被験者・試験実施医師の期待、試験に参加していることによる効果、他の治療の使用、診断・評価の主観的要素等が挙げられる。プラセボ対照試験では、有効性を調べようとする場合には治療間の差を見出すことが目的となるが、安全性に関する測定値の評価では(一定の大きさの)差がないことを示そうとすることもあろう。その場合には、もし差が存在したのであれば、実施された試験がその存在する差を示し得たのか否かという問題がきわめて重要なものとなる。

プラセボ対照群を使用することは、対照群が治療されないことを意味するのではない。

多くのプラセボ対照試験においては、一般的な標準治療に、新しい治療又はプラセボがそれぞれ上乗せされる(「上乗せ試験」と呼ばれる。)

2.1.3 倫理上の問題(抜粋)①

有効な治療が知られていない病態に対して新治療が試験される場合には、通常、新治療とプラセボを比較する試験に倫理上の問題は生じない。しかしながら、計画している試験で調べようとしている病態に有効な薬があるときには、プラセボ対照を使用すると倫理上の問題、試験が受入れられるかどうかの問題、試験の実施可能性の問題が生じる。研究対象母集団において死亡や回復不能の障害のような重要な障害を防ぐ治療が利用できることが知られている場合には、プラセボの使用は一般に不適當である。しかし、例えば標準治療が非常に強い毒性を示すために多くの患者がその治療を受けることを拒否する場合等、場合によっては例外もある。

それ以外の場合、すなわち重大な障害が生じない場合には、たとえ患者が結果として不快・不便(discomfort)を経験する可能性があるとしても、プラセボ対照試験への参加を患者に依頼することは一般的に非倫理的ではないと考えられる。もちろんこれには、試験の実施状況が強制的、強圧的ではなく、全ての治療の選択肢と治療を遅らせることにより起こりうる結果が患者に十分に説明されているという前提が必要である。

しかし、たとえ倫理的であっても、そのような試験では重大な実施上の問題が生じる可能性がある。例えば、痛みや他の症状の治療を遅らせることが患者や医師に受け入れられないかもしれず、その場合には彼らはそのようなことを求める試験への参加を望まない可能性がある。既知の有効な治療が知られている場合に、ある新薬のプラセボ対照試験が被験者及び治験実施医師に受け入れられるかどうかは、治験実施医師、患者及び治験審査委員会(IRB)／倫理委員会(IEC)の判断の問題であり、また、受入れ可能性はICHの地域間で異なるかもしれない。

以下で議論されるように、受入れ可能性は試験ごとのデザイン、選択される患者母集団に依存する。

2.1.3 倫理上の問題(抜粋)②

特定のプラセボ対照試験が倫理的か否かが、臨床的に証明されていると信じられている「事実」や試験の個別状況に依存することもある。例えば、末梢器官に合併症のない軽度の本態性高血圧症での新しい降圧薬の短期プラセボ対照試験は一般に受け入れられると考えられるが、一方、より長期の試験やより重症の患者を含む試験はおそらく受け入れられないであろう。

プラセボ又は無治療対照の使用が、患者が治療を全く受けないことを意味するわけではないことは強調されるべきである。例えば、承認された治療薬が存在しない腫瘍領域の試験では、プラセボ又は無治療群の患者も、被験薬群の患者も共に、必要な緩和療法(例:鎮痛薬)及び最良のサポーターティブ・ケアを受けることになる。多くのプラセボ対照試験は「上乘せ試験」として実施される。この場合、全ての患者が、特定の標準治療又は治療に当たる医師・施設に任せられた治療を受けることになる

2.1.4 特定の条件でのプラセボ対照試験の有用性及び推測の妥当性(抜粋)①

プラセボ対照試験は、治療の有効性を示すために用いられる場合、仮定や外部(試験外)情報へ依存する度合いが最も少ない試験である。プラセボ対照試験での試験のデザイン上又は実施上の問題点のほとんどは、治療差を示せない(それゆえ有効性を示せない)可能性を高めるため、プラセボ対照試験では優れた試験を行おうとするインセンティブが自ずと働く。試験の主目的が二種類の実薬の比較又は用量反応の評価である場合でも、プラセボ群を設置することにより、他の比較から導きうる推測をより確かなものとする内的な基準が与えられる。

2.1.4 特定の条件でのプラセボ対照試験の有用性及び推測の妥当性(抜粋)②

また、プラセボ対照試験は、薬剤によって生じる副作用と基礎疾患又は合併症から生じる症状を最もよく区別する。しかし、例えば、二つの治療の類似性を確かめる試験を行い、ある薬剤で治療した患者とプラセボで治療した患者の間での特定の副作用の発生率が同程度であることを示すことにより、その薬剤が副作用を有さないことを証明する場合には、プラセボ対照試験であっても、同等性又は非劣性試験と同様の分析感度の問題が生じることに注意しなければならない。

すなわち、仮に被験薬が有害事象を引き起こしたとして、その試験でその有害事象が間違いなく検出できたはずであることがわかっている場合のみ、得られた結果を正しく解釈できる。通常そのような試験には、問題とする有害事象を確実に引き起こす実薬対照による治療を含んでいる必要がある。

しかし、特定の試験デザインにおける「有害な薬剤の作用に対する既存の感度」を文献的に示すことにより、有害作用に対する分析感度を持つと結論できる場合もあるだろう。

2.1.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ

プラセボ対照試験の推測上の利点を保ちつつ、試験デザインに修正を加えることで、倫理上又は実施上の制約に対処できることが多い。加えて、被験薬や既知の実対照薬の用量を複数にすること等、追加治療群を試験に加えることにより、プラセボ対照試験をより情報に富んだものとすることができる。

2.1.5.1 対照群の追加

2.1.5.1.1 三群比較試験; プラセボと実対照薬

2.1.5.1.2 用量の追加

2.1.5.1.3 要因デザイン

2.1.5.2 その他の試験デザインの修正

2.1.5.2.1 プラセボ対照上乗せ試験; 置換え試験

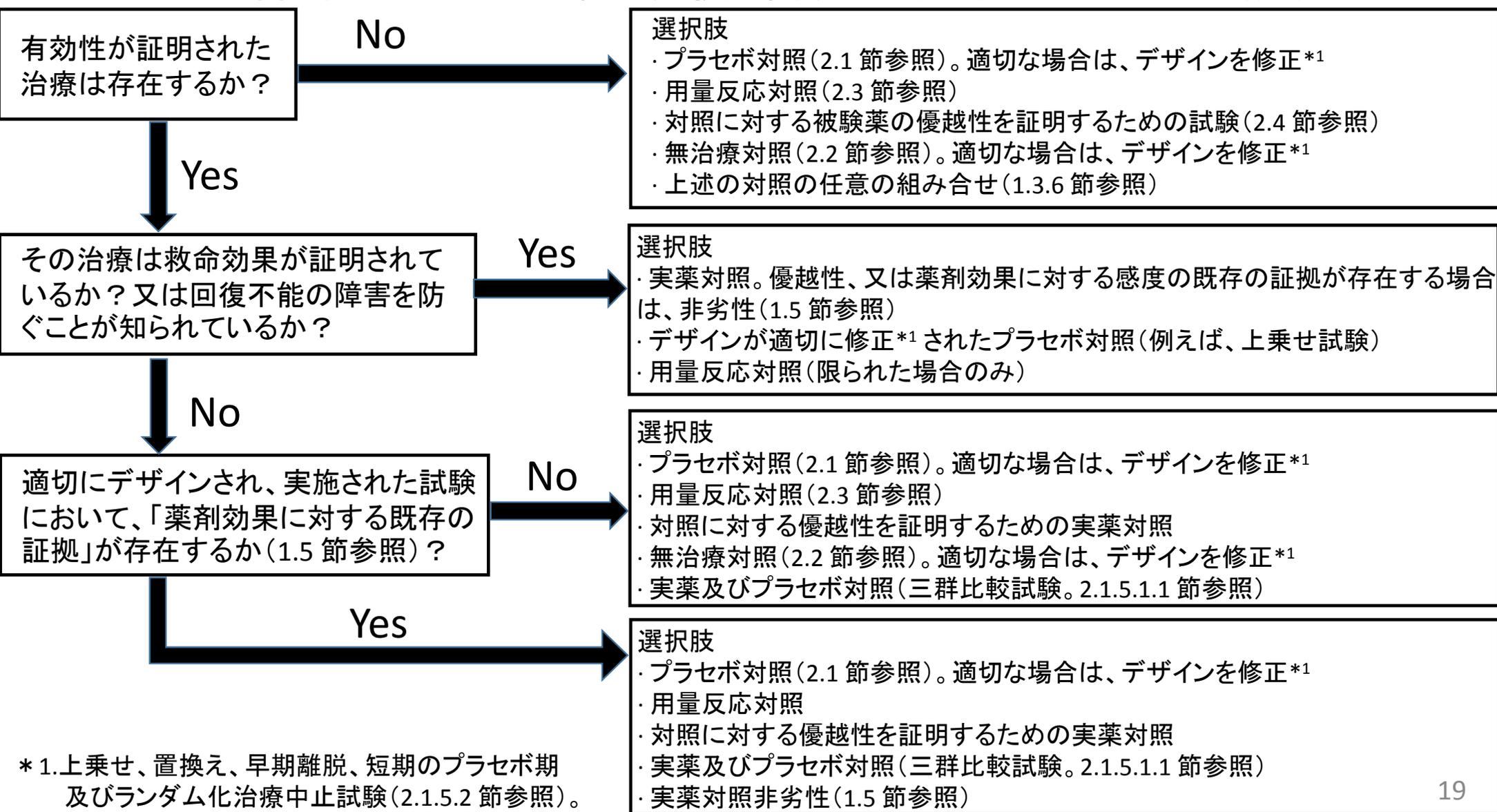
2.1.5.2.2 「早期離脱」; レスキュー治療

2.1.5.2.3 限定されたプラセボ期

2.1.5.2.4 ランダム化治療中止

2.1.5.2.5 その他のデザイン上の考慮事項

臨床試験における対照群の選択に関する一般的なアプローチの概略



* 1. 上乘せ、置換え、早期離脱、短期のプラセボ期及びランダム化治療中止試験 (2.1.5.2 節参照)。

表1. 種々の状況における各同時対照の有用性

試験の目的	対照の種類							
	プラセボ	実薬 (非劣性)	実薬 (優越性)	用量反応	プラセボ +実薬	プラセボ +用量反 応	実薬+ 用量反応	プラセボ +実薬 +用量反応
「絶対」的な 効果の大き さの測定	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y
効果の存在 の証明	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y
用量反応関 係の証明	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y
治療間の比 較	N	P	Y	N	Y	N	P	Y

Y = Yes, N = No, P = 可能

(「薬剤効果に関する感度の既存の証拠」があるか否かによる)