

第1回プラセボ対照試験に関する専門部会

日時 平成26年10月3日(金)

15:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

○長野本部長 定刻になりましたので、ただいまから、第1回プラセボ対照試験に関する専門部会を開催させていただきます。岡野先生はまだいらっしゃっていませんが、少し遅れるという連絡が入りましたので、スタートさせていただきます。先生方におかれましては、本日は大変お忙しい中、多数御出席いただきまして、ありがとうございます。専門部会の開催に先立ちまして、PMDAの科学委員会事務本部を代表して、一言だけお礼を申し上げたいと存じます。

科学委員会も、御存じの方も多いかと思いますが、第1期の2年間は、科学的見解の取りまとめ三報をはじめとして、活発に御議論をいただきました。大変感謝している次第であります。第1期におきましては、いわゆる医薬品、医療機器、再生医療製品等、分野ごとに専門部会を設置し、議論していただけてきました。この第2期におきましては、具体的なテーマを選定し、そのテーマに応じた専門部会を設置するということになりました。そして、その1つが、このプラセボ対照試験に関する専門部会です。是非とも、今期も活発な御議論と実り多い成果を期待しております。何とぞ、よろしく願い申し上げます。それでは、山本先生、よろしく願いいたします。

○山本部会長 部会長を仰せつかりました、東京大学の山本でございます。どうぞよろしく願いします。専門部会の規程の第5条で、私の部会長を補佐していただく副部会長を部会長が指名するということになっていますので、指名させていただきたいと思っております。既にここには名前が書いてありますが、荒川先生にお願いしたいと思っております。どうぞよろしく願いします。

○荒川副部会長 よろしく願いいたします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○山本部長 それでは、出欠状況について、吉田事務局長からお願いします。

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から御報告したいと思います。当科学委員会の専門部会ですが、いわゆる親委員会のほうからも御参加いただく先生も含めまして、合計 16 名の委員構成になります。岡野先生がちょっと遅れて来られるということですが、現時点におきまして 13 名の先生に御出席いただいているという状況です。

続きまして、配布資料の確認をさせていただきます。まず、座席図と資料の取扱区分表、議事次第、資料目録と続きます。

資料 1 は委員名簿、資料 2 は科学委員会と専門部会のことについて、資料 3 は、この部会の進め方の案です。資料 4 は、プラセボを対象とした臨床試験に関連するガイドライン等についてまとめた資料です。資料 5 は、田代先生から御紹介いただく「プラセボ対照試験の倫理」という資料になっています。

席上、参考資料として、専門部会の各種規程という資料も別途配布させていただきます。なお、本日の資料ですが、資料の取扱区分表の「その他」という扱いになりますので、全て、お持ち帰りいただいて結構です。資料等については以上ですが、不足等ございましたら、お申し付けいただければと思います。

<議題 1 : 委員紹介>

○山本部長 ありがとうございます。それでは、議事に入ります。今回は第 1 回ということですので、先生方に自己紹介をしていただきたいと思います。ま

ず荒川先生、よろしく申し上げます。

○荒川副部長 東大病院臨床研究支援センター副センター長の荒川でございます。医師主導の治験とか、臨床試験でも ICH-GCP を準用するような試験のスタディ、フェザーユニットの運用等をやっております。よろしくお願いたします。

○赤池委員 名古屋大学創薬科学研究科の赤池でございます。専門は薬理学、特に神経薬理学、それから目のほうの眼薬理学を専門としております。前期は、バイオ医薬品の専門部会に所属しておりました。どうぞよろしくお願いたします。

○石塚委員 北海道大学獣医学研究科の石塚と申します。専門は獣医のほうの毒性学になりまして、特に毒性メカニズム、あるいは薬物代謝のほうを専門としております。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

○加藤委員 昭和大学烏山病院の病院長をしております、加藤と申します。専門は、精神医学です。私個人としては、発達障害を中心にやっております。よろしく申し上げます。

○佐田委員 徳島大学の佐田と申します。循環器内科の臨床と、動脈硬化等の研究をやっております。親部会のほうから参加させていただいています。どうぞよろしくお願いたします。

○佐藤委員 京都大学医療統計の佐藤です。よろしく申し上げます。

○田代委員 昭和大学研究推進室の田代と申します。専門は生命倫理、医療倫理でして、特に臨床研究の倫理と規制を専門としています。どうぞよろしくお願いたします。

○山中委員 横浜市立大学の山中でございます。8月31日まで国立がんセンターのほうにいたのですが、9月1日から異動して、現在は、横浜市立大学の臨

床統計学に在職しております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○本橋委員 山梨大学の本橋と申します。よろしくお願ひいたします。専門は、精神医学をやっております。

○松田委員 北大薬学部の松田と申します。専門は、薬の化学です。

○林委員 虎の門病院の薬剤部の林といいます。院内では、治験臨床試験部の事務局長等も兼務しておりまして、今回も参加させていただきました。ありがとうございます。よろしくお願ひします。

○永田委員 筑波大学の永田です。専門は、感染症の基礎医学です。どうぞよろしくお願ひいたします。

○山本部会長 私は、東京大学の山本です。内科学、特に免疫、アレルギー、リウマチを専門としています。どうぞよろしくお願ひします。

#### <議題2：科学委員会及び専門部会について>

○山本部会長 それでは、次の議題に移りたいと思います。当部会は、多くの委員の先生方が親委員会に属しておられますが、この専門部会は、親委員会からの命を受けて、プラセボ対照試験について議論等を行うということになっています。まず、その前提として、親委員会である科学委員会と専門部会の位置付けについて、ミッションがどのようなものかということを知っておく必要があると思いますので、事務局から簡単に説明していただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○吉田事務局長 それでは、私から、資料2に基づいて簡単に御紹介させていただきます。山本部会長からもありましたが、かなりの先生が親委員会のほうからの御参加ですので、何回も聞いた話かと思いますが、専門部会のみ先生もおられますので、確認ということで御説明させていただきたいと思

ます。

資料2のスライド1ですが、PMDAは2年前に科学委員会を設置させていただきました。当時のPMDAの主な課題としては、今でもそうかもしれませんが、①iPSも含め最先端の科学技術が進む中で、研究内容を理解した審査、相談といったものが求められるということでした。しかも、②そのシーズのかなり早い段階からの的確な相談や助言が求められているということで、そのためには③審査員の継続的なアカデミアとの連携というものが必要だろうということが背景にあり、この科学委員会を設立させていただいたということです。この4月からPMDAも第3期中期計画期間に入っていますが、その中期計画の中にも明確に、科学委員会を積極的に活用し、種々の最先端の製品の評価方法等に関して、アカデミア等との連携、コミュニケーションを強化して、的確な対応を図るといったことが盛り込まれているという状況です。

スライド2は、医療イノベーションという対応の中で、PMDAが開発段階から実用化の各ステージに関わっているわけですが、その中で科学委員会がどのように位置付けられているかということ、模式図的に示した図となっています。

スライド3は、科学委員会というものを別の形で整理したものです。繰り返しになりますが、アカデミアや医療現場との連携、あるいはコミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品へのよりの確な対応を図る。このために、もろもろの技術の科学的な側面について御審議いただく機関として設立されたPMDAの外部機関という位置付けになっているということです。

具体的に期待される役割としては、最先端科学技術応用製品に対する対

応方針やガイドラインの作成に関する提言の取りまとめといったようなものが期待されていまして、個別品目の承認審査には関わらないといった位置付けになっているということです。

個別品目の資料に基づく議論を行う中で、いわゆる機密情報に関わるような内容というものも当然扱いますので、会議自体は非公開で行いますが、議事録は公開するという形になっています。

先ほど、外部機関ということで御説明しましたが、スライド 4、全体のイメージとしては、左下に PMDA、右側に科学委員会があるということで、私ども科学委員会の事務本部は、その間をつなぐ組織という形で位置付けさせていただいているということです。

スライド 4 の右側の絵にありますとおり、科学委員会は 2 段階構成になっています。親委員会があり、その下部組織として、特に第 2 期においては、個別のテーマを選定し、その個別テーマごとに専門部会を設置し、議論、検討を進めていくという体制になっているということです。

科学委員会に期待される主な役割を、スライド 5 で示しています。大きく 2 つのことが期待されているということです。1 つは、最先端の医療科学技術の洗い出し・抽出機能ということです。将来的に開発・申請に応用されるような最先端の技術について洗い出しを行い、PMDA が助言、あるいは審査のプロセスで活用できるよう、その評価法について御議論いただいて、何らかの結論をいただくということが、1 つ目の求められる機能という形になっています。

もう 1 つは、審査部等への指南機能ということで、私ども PMDA の審査部等が直面しているいろいろな問題について、専門の先生方にコメントを求めたいということもありますので、PMDA から御提案させていただ

くとともに、いろいろ意見交換をさせていただくと。そういったことも、大きく期待される重要な機能ということになっているわけです。

スライド6は、科学委員会からのいわゆるアウトプットについてです。冒頭の長野本部長からの挨拶にもありましたとおり、第1期においても、科学的な取りまとめは、既に具体的に三報取りまとめていただいています。そのアウトプット、あるいは取りまとめというものは、薬事承認審査におけるガイドラインそのものではないという位置付けにはなるわけですが、その基となる基本的な考え方や提言、あるいはPMDAにおける実務運用上の留意事項として活用されるという位置付けで整理してきていたということです。この第2期においては、その専門部会の位置付け、あるいは運営が、より特定のテーマについて深く掘り下げた議論、検討が行えるような形に改善されたわけですし、その結果として、この部会あるいは科学委員会として取りまとめていただく内容、あるいはアウトプットの位置付けが、第1期よりも更に明確になるのではないかと考えています。どういうことかということ、薬事行政上の審査基準、あるいはガイドラインそのものではないという形かもしれませんが、最先端科学技術に関わる内容を中心に、各審査項目の科学的評価に当たっての留意事項といったものをまとめていただくという位置付けが、より明確になったかなと考えているところです。したがって、この専門部会におきましても、これから御議論いただき、おまとめいただくものが、このような位置付けなのだということを認識していただいた上で御議論いただければ、大変有り難いと思っているところです。

最後に、スライド7として、親委員会の名簿があります。繰り返しになりますが、この専門部会の上には親委員会がありまして、ここにござい

まず 26 名の先生が、親委員会のメンバーという形になっています。

別途、参考資料があります。これは、専門部会の各種規程ですので、特に詳しい説明は割愛させていただきますが、一点、情報公開との関係だけ簡単にお話させていただきたいと思います。参考資料の 9 ページに、議事録や資料の取扱基準をお示ししています。いわゆる機密情報、あるいは個人情報、又は、それらに関する議論をした議事録は非公表、すなわちマスキングをするという形になるわけですが、それ以外の議事録の部分、あるいはその資料については原則公表するというのを、この規定に書かせていただいています。マスキングの部分もあるということも認識していただきながら、是非とも活発な御議論をお願いできればと思っていますところでございます。私のほうからは、以上でございます。

○山本部会長      ありがとうございます。今の説明に対して何か質問はございますでしょうか。最終的には、この専門部会として、報告書を作って議論した内容をきちんと紙に残しておくことを目標にしたいと思います。その過程過程において毎回議事録が出ますが、そのときに、言っていないかどうかをそこで悩む必要はありません。議事録に出たものをあとで削除することができるということですので、その辺、御留意いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

### <議題 3：専門部会の進め方について>

○山本部会長      ありがとうございます。それでは、当部会のテーマであるプラセボ対照試験について、これが我々のミッションですが、具体的な議論に移りたいと思います。まずは、当部会の検討課題や今後の進め方についての確認が必要だと思しますので、関連資料 3 に関して、事務局から説明をよろ

しくお願いします。

○吉田事務局長 資料3です。プラセボ対照試験に関する専門部会の進め方の案という形になっています。これは、既に6月12日に開催された親委員会で、基本的には御了解いただいている内容です。この部会としては、こういった検討課題について、こういう進め方をするべきではないかということで、基本的に親委員会の了解が得られているということですので、この内容でよろしいかということをお確認いただければということです。

検討課題は2つ●があります。最初の●にありますとおり、新薬の有効性検証は、基本はプラセボを比較対照として行うというのが原則と考えられるわけですが、致死性疾患で標準的治療法が確立している場合等では、プラセボ群を対照としたものは難しい、倫理的に困難だと言えらると思います。ただ、ガイドライン等もある程度示されているわけですが、実際にどのような場合にプラセボ投与が必要で、かつ、それが可能なかということについて、開発段階、あるいは審査・相談段階において、プラセボ対照試験の可否等の判断をする際に活用できるよう、医療現場の実態も踏まえた科学的妥当性について議論するということが課題とさせていただきます。具体的には、プラセボ対照試験実施の可否について、現場の実態等を踏まえて一般的な考え方を整理していただければということです。PMDA としましては、その結果を審査あるいは相談の場で活用させていただければ大変有り難いと思っています。

部会の進め方の2番ですが、まずはヘルシンキ宣言、あるいはICH-E10のガイドライン等の関連の規定の御紹介から入ってはどうかと。そのあと、治験の現状、一般的な現状について御報告をいただき、(2)にありますとおり、各論として、プラセボ対照試験の実施が困難な領域、あるいは

は分野の実態について、御報告いただければと思います。その際には、この専門部会委員以外の外部からの参考の先生方をお招きして、話題提供をいただくということもあるのかなと考えています。そういった実態等々の御報告も受けながら、取りまとめの議論をしていただければと。そのようにするべきと親委員会のほうでは御了解いただいておりますので、この形でよろしいか、御確認いただければということです。

○山本部会長      ありがとうございます。まだ具体的なイメージがつかめないのですが、今日は、こんなところでやっていきたいと考えています。適宜、議論の進め方に関してもご意見いただくことで方向性は変わるとは思いますが、今の段階では、こういうものだということを御了解いただきたいと思います。よろしいでしょうか。何か御意見ございますでしょうか。

それでは、これから本格的にプラセボ対照試験のことに入っていきますが、その前に、岡野先生が遅れて来られました。1人ずつ自己紹介をしましたので、岡野先生も、よろしくをお願いします。

○岡野委員      私は、この科学委員会は2期目でございます。再生医療を中心に、CPC専門部会の副部会長をやっています。プラセボに関しては、再生医療でプラセボをどこまで行うかというのは非常に重要な問題ですので、参加して、勉強させていただきたいと思います。どうぞよろしくをお願いします。

<議題4：プラセボを対照とした臨床試験を巡る状況について>

○山本部会長      それでは、今プレゼンがありました資料3は、こんな形で進んでいくということを確認した上で、実際の次の議題「プラセボを対照とした臨床試験を巡る状況について」に入っていきたいと思います。先ほど確認し

たとおり、まずは現状をきちんと、我々委員の間で共通の認識を持つということ、今日は2つのプレゼンをしていただきたいと思います。まずは、プラセボを対照とした臨床試験に関するガイドライン等についてということで、PMDAの山田審議役にプレゼンしていただいて、その後、田代委員からプラセボ対照試験の倫理ということでお話をいただきたいと思います。

それでは、最初に山田審議役より、ガイドラインについての御説明をお願いします。

○山田審議役　それでは、私から資料4に基づいて簡単に御説明します。私は、PMDAで新薬審査担当の審議役をしております山田と申します。よろしくお願いいたします。

まず、最初に資料3でもありましたように、ヘルシンキ宣言とICHのガイドラインであるE10ガイドラインについて御紹介します。

3枚目のスライドです。ヘルシンキ宣言は、人間を対象とする医学研究の倫理的原則ですが、これはよく知られておりますように、第二次大戦中のナチスドイツの医療犯罪の反省を込めて、この世界医師会によって採択された宣言です。ここに記載されておりますように「ニュルンベルク倫理綱領」がありまして、その後「ジュネーブ宣言」が採択され、さらに、1964年の第18回世界医師会総会において、ヘルシンキ宣言が採択されました。1964年の採択から、これまでに9回改訂されておまして、昨年の2013年改訂のものが最新となっております。私からは、簡単に最新の改訂のものを御紹介しますが、後ほど田代先生から、改訂の経緯や、いろいろな背景について詳しくお話をいただけたと思います。

4枚目のスライドです。現在の臨床試験においては、ほとんどのものが

このヘルシンキ宣言を基盤としているとあってよろしいかと思えます。この宣言の中には、臨床試験の実施に必須とされている原則が書かれています。まず、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ということ。2番目に、治験審査委員会、倫理審査委員会ともいますが、審査委員会で、その試験計画の科学的・倫理的な適正さが承認されるということ。3番目として、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をし、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、いわゆるインフォームド・コンセント。この3つが主要な内容です。

5枚目のスライドです。これが一応全体の構成ということで、この中で赤くなっておりませんが、33項にプラセボの使用という項目が入っています。

6枚目のスライドに、この33項を抜粋しております。読み上げますと、新しい治療の利益、リスク、負担及び有効性は、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、プラセボの使用又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、プラセボの使用又は無治療が、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、プラセボの使用又は無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として、重篤又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。このような記載になっています。以上、簡単ですが、ヘルシンキ宣言のプ

ラセボに関わる部分の説明です。

次に、ICH-E10 ガイドラインについてです。ICH-E10 ガイドラインの表題は、ここに示したように「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」です。次の8枚目のスライドにありますように、このガイドラインは、ICHの合意に基づいて、平成13年2月に国内で通知されて、正式のガイドラインとなりました。この内容は、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て、一般に有効性の証明には、比較対照群を置いた比較試験が実施されるわけですが、その場合の対照群の選択において、考慮すべき一般的な原則を記述したものです。また、関連する試験デザインや実施上の問題点についても記載されております。それから、これはICHガイドライン全般に言えることですが、このガイドラインは、ICHに参加している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って何を示すことができるのかについて言及したものです。このガイドラインの中では、薬剤の開発段階で有効性を証明するために実施される比較臨床試験においては、この対照群の選択が非常に重要でして、対照群の選択に当たっては、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考慮が求められるとされております。

9枚目のスライドは、ICH全般について簡単に御紹介したものです。先生方は大体御存じかと思いますが、ICHは、日本語では日米EU医薬品規制調和国際会議と訳され、平成2年に設立されました。主要な会議体である運営委員会には、日本、米国、EU三極の規制当局と製薬業界の代表がメンバーとして参加しています。この合計6つの代表パーティーによって

この会議が運営されておりました、日米欧で、安全で有効な新医薬品をより早く提供するために、調和の取れたガイドラインを策定して、この規制基準の標準化、合理化を図ることが目的とされています。これまでに、80以上のガイドラインが合意されておりました、新薬の開発全般についてこれらのガイドラインが利用されています。

次のスライドでは、このいわゆる E10 ガイドラインの目次を示しております。この 10 枚目のスライドは目次の前半の部分で、最初にこのガイドラインのスコープ等を説明した部分がありまして、2 番目に対照群の目的という項目があります。そして 1.3 項が対照の種類ということで、その中にプラセボ同時対照ほか、いろいろな対照群の種類が簡単に解説されています。

そして、11 枚目のスライドが目次の後半の部分です。2.0 項から各種の対照に対する詳細な検討という部分があります。その中の最初がプラセボ対照ということで、詳細な内容の説明等が記載されています。2.1.1 項から 2.1.7 項に示されたような種々の問題が記載されています。

それから、その中で重要と思われるところを抜粋しましたので、続けて御説明します。まず 12 枚目のスライドは、対照群の目的です。これは、言わずもがなではありますが、この対照群を置く大きな目的は、被験治療により患者に起こった結果、outcomes 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す。御存じのように、医学的な治療というのは、非常にいろいろな背景因子の影響を受けるものですし、ばらつきが非常に大きいものですから、同じ条件で比較しようとする場合、被験治療の条件だけを変えた比較対照群を置いて、その目的とする治療等の影響を真に弁

別することが必要になってくるわけです。ですから、その比較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ということになるわけで、その目的のためには、同時対照群が必要となる場合がほとんどであると記載されております。

次に 13 枚目のスライドです。そのような目的で置かれる比較対照群には、いろいろな種類があるのですが、その中の 1 つとしてプラセボ同時対照があるわけです。ここに記載されておりますように、プラセボ対照というのは、その目的としては、プラセボ効果をコントロールすることですが、それだけではなく、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って、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が利点であると記載されております。ただ、このプラセボ対照群を使用することは、対照群が全く治療されないということの意味するのではなく、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、いわゆる「上乗せ試験」と呼ばれるものであると記載されております。

次に、2 番目の各種の対照に対する詳細な検討の項目ですが、プラセボ対照の問題として、倫理上の問題が挙げられております。それを①、②と 2 枚にわたって抜粋しております。やはり、計画を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、プラセボ対照を使用すると倫理上の問題、試験が受け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とされております。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と記載されています。ただ、重大な障害が生じない場合、たとえ患者が結果として不快・不便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ということも書いてありまして、この辺の解釈が問題になることが多いわけです。

2 番目の②です。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のだということ。それから、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が強調されるべきであるということも書いてあります。先ほども出てきましたが、多くのプラセボ対照試験は、「上乘せ試験」として実施されるというふうに記載されています。

次に、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という項目がありまして、ここも若干抜粋して御紹介します。1 つは有用性の関係です。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に、仮定や試験外の情報へ依存する度合いが最も少ない試験であるということが挙げられております。すなわち、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、治療差を示せない可能性、つまり試験の失敗の方向の可能性を高めるということになりますので、プラセボ対照試験では、質の高い優れた試験を行おうとするインセンティブがおのずと働くのだとっております。

17 枚目のスライドです。プラセボ対照試験が、副作用や合併症から生

じる症状を最もよく区別するということがあるわけですが、例えば2つの治療の類似性を確かめる試験を行って、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、特定の副作用の発生率が同程度であることを示すことは、安全性の面でその副作用が問題にならないということを示すわけですが、そういう場合には、プラセボ対照試験であっても、優越性ではなくて、同等性、非劣性試験と同じような分析感度の問題が生じるということを述べております。このようなプラセボ対照試験の有用性と結果の妥当性という問題があるということをいっているわけです。

18枚目のスライドです。ここでは、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ということで、プラセボ対照試験の実施可能性を高めるとか、推測を行う上での可能性、妥当性を高めるために、いろいろなデザインの修正が考えられるわけで、ここでいろいろなケースについて説明しています。例えば3群比較試験ということで、対照群としてプラセボだけではなくて実薬の対照も同時に置いて、両方と比較するという試験のデザインも考えられるわけで、それぞれの利点あるいは問題点等が解説されています。

最後に、このE10ガイドラインの一番最後の3.0項に同時対照群の選択という項目がありまして、プラセボ対照を含めて、幾つか種類がある比較対照群のどれを選択するかについて解説されております。その中で、19枚目のスライドが図1としてこのガイドラインに載っているわけですが、フローチャートになっておりまして、有効性が証明された治療が存在するかどうか、Yes、No。それから、その治療は救命効果が証明されているのか、又は回復不能の障害を防ぐことが知られているのかという

ところで Yes、No という、この条件によって、どういった対照群を選択するのが適切かということを示してあります。

最後の 20 枚目のスライドでは、それぞれの対照群の有用性について、この表にありますように「絶対」的な効果の大きさの測定や、効果の存在の証明あるいは用量反応関係の証明、治療間の比較といった各項目について、ふさわしいのか、ふさわしくないのかということがまとめて表になっております。簡単ですが、ヘルシンキ宣言及び ICH-E10 ガイドラインについて説明させていただきました。私からは以上です。

○山本部長 ありがとうございます。それでは、今の山田審議役からのヘルシンキ宣言と ICH-E10 ガイドライン等の説明について、何か質問やコメントはありますか。一気に難しいところまで来てしまったというか、いろいろ問題点を含んでいることはよく分かると思いますが。

○荒川副部長 よく整理されていますので、あまり付け加えることはないのですが、今後の問題点の整理の上で、プラセボを使うということは、ランダム化比較試験が前提という場合とそうでない場合もあるかもしれませんが、ランダム化は患者の背景の均霑化が必要になってきて、プラセボは臨床評価のバイアスを主に回避することをメインにしているというところでプラセボを使うことが多いという理解なのですが、倫理的問題と事実上ブラインド化できないという技術的な問題とがあるような気がします。また後で議論になるかと思いますが。

○山本部長 一般的には医療行為というか、そこに直面している医師は、その患者に対して最良の医療をしなくてはいけない、それが絶対的命題としてあるわけですね。それと、新しい薬が開発されるとき、このヘルシンキ宣言と ICH-E10 が、どの程度それに対してすり合わせができるかというのも

1つの問題ですよね。ですから、最善の医療かというのは、いつも医療側には求められていて、そこと次世代の最善の医療を作るためには、どこまでが許されて、どこまでが許されないかというところも問題となってくるのかなという気がします。今日はもうそれに対して答えを出すことはできないので、それを我々がある程度議論して、それに対して現時点で、特に日本の現状を考えながら、どういうことが可能かというところについて考えていくことになると思います。よろしいですか。もし、すぐに御意見がなければ、次にプラセボ対照試験の倫理ということで田代委員からプレゼンがありますので、それを聞いてまた議論を続けたいと思います。それでは、田代委員どうぞよろしくお願いします。

○田代委員

はい。お手元の資料を見ながらお話しいたします。先ほど荒川先生から少しお話があったのですが、今回はプラセボ対照試験の倫理ということで、先生方にとってはよく御存知の内容かと思うのですが、改めて整理をいたしました。実は私のやっている研究倫理という領域ですと、ランダム化比較試験に関する倫理としてはプラセボ以外にランダム化が許容される条件というほうがむしろ議論としては大きくて、そちらのほうが理論的には非常に込み入った状況になっているのですが、今日はその話ではなく、基本的にはプラセボを使えるかどうかという話に絞ってお話したいと思っています。

2枚目のスライド、1ページの下です。もちろん、初めて臨床試験が実施された当初からプラセボ対照試験はできるのかという議論はずっとさわれていたのですが、私が知る限りでは、これが本格化するのは1990年代で、ここにある論者の人たちが主な論者だと思いますが、確立した治療法がある場合にプラセボを使用した臨床試験ができるかどうかという議

論がされてきました。

これは、後でも強調しますが、確立した治療法がない場合にプラセボを使ってよいか、という点については、基本的には合意があり、あくまでも確立した治療がある場合に使えるかどうかということが主な論点です。常に非倫理的であって許容されないという議論を展開した人と、FDA の Temple など、深刻なリスクがなく患者さんが同意してくれるのであれば、許容されるであろうという立場に真二つに分かれており、現在に至るまで、いろいろな議論が出ています。

3 枚目のスライドです。1990 年代に議論になった 1 つの背景としては、これも非常によく知られているケースですので詳細は省きましたが、開発途上国で行われた HIV 母子感染予防試験をきっかけとして、国際的な論争が起きました。これは、もともと先進国で既に確立していた治療法 076 レジメンと言われる、かなり濃厚に AZT を使う治療法を途上国ではとても使えないということになり、その簡略版、つまりは容量を減らしてタイミング等も長くしたりですとか、あまり AZT を使わずに簡便にできる方法を開発するというので、その治療法の開発のために行われた試験です。

076 レジメンは、経済的社会的背景の違いから途上国ではとても使えないので対照群にはプラセボを選択し、短期コースとプラセボを比較するという試験をやりました。つまり、この場合対照群の選択は、現地の標準治療である無治療であるという理屈になっております。これに対して様々な研究者から、先進国で既に標準治療となっている 076 レジメンを対照として、076 レジメンと短期コースの比較試験をやるべきであったという批判が出てきて、ここから論争になりました。

4 枚目のスライドです。この際に批判派の根拠として持ち出されたのが、

当時のヘルシンキ宣言でした。これは、M. Angell の有名な問題提起ですが、ヘルシンキ宣言は対照群が最善の現在の治療を受けることを求めているのであり、それは現地の治療法ではない。「最善の」と「現地の」という言葉の違いは僅かなものだけけれども、その意味は非常に大きい。こうした倫理相対主義を受け入れてしまえば、たちまちスポンサー国では行えないような研究のために、第三世界の若者を搾取することが広がってしまう、という問題提起がされました。

5 枚目のスライドです。先ほども御紹介がありましたが、プラセボ対照試験の倫理について主戦場になってきたのはヘルシンキ宣言であることは間違いありません。ヘルシンキ宣言というのは振り返ってみると、既に 1975 年版から臨床試験の対照群には現在最善と証明された治療を提供するべきであるという極めて強い文言が入っていました。既にこの時点で文字どおり解釈するとプラセボが許容されるのは、確立した治療が存在しない場合だけだという理屈になっています。

ただ、この時点では特にプラセボ対照のことをヘルシンキ宣言は言っていなかったもので、大きな議論にはなっていませんでした。しかし、1996 年からプラセボに直接言及するようになると、これは標準治療があるとプラセボ対照が一切使えないという意味ではないかと解釈されるようになり、そうすると困ったことになるのではないかと議論が起きてきました。

6 枚目のスライドです。先ほどの HIV の母子感染予防試験の例を考えてもお分かりになると思うのですが、この時点で提起されたのは基本的に 2 つの論点だと私は理解しております。1 つは医療水準の違う地域で臨床試験をする場合の問題ですが、途上国で臨床試験をする場合にも全ての被

験者に世界最高の医療が提供されるべきなのかということが問題提起されました。これに対して試験を実施した側の NIH や CDC は途上国が必要としているのは、その国で利用可能な最善な医療であって、アメリカで実施されている最高の医療ではないという、医療水準の違いに応じた対照薬の選択の違いは許容されるのだという論陣を張りました。これが、いわゆる standard of care 論争といわれる論争です。これについては、あまりきれいな決着はついていないと私は感じています。

2 つ目については、割と決着がついたと感じています。問題提起として、少なくともリスクが低い場合には確立した治療があってもプラセボは許容されるのではないかということが、言われました。HIV 母子感染のケースとは違って、例えば鼻炎に対する新規の抗ヒスタミン剤を開発するといふときに、仮に標準治療があったとしても、プラセボを使うことが、直ちに非倫理的だとは言えないだろう、という議論がされました。これについては、後で少し簡単に振り返ります。

7 枚目のスライドです。以上のような経緯がありまして、ヘルシンキ宣言の 2000 年改訂の際にアメリカ医師会から大幅なプラセボ条項の緩和を意図とした提案がされます。1 つは、対照群に提供されるべき医療は現在最善の医療ではなくて、「最適の医療」というもう少し幅を持たせた言い方にしてはどうかという点。もう 1 つが、確立した治療がない場合にプラセボを使用可能という狭いプラセボを許す文言をやめて、科学性と倫理性が担保された研究計画書であれば使えるとしてはどうかという提案がされました。しかし、この提案は大きな反対にあって認められず、最終的に 1996 年版とほぼ同じ内容で決着しています。

それが、8 枚目のスライドに載っている 2000 年の第 29 項です。読んで

おきますと、「新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければいけない。ただし、証明された予防、診断及び治療法が存在しない場合においてプラセボ又は治療しないことを選択を排除するものではない」。つまり、ほとんど変わらなかったわけです。

次のページです。スライドの9枚目です。2000年改訂を1つの契機としてヘルシンキ宣言の扱いが変わっていきます。ここに畔柳先生が書かれています。エディンバラ改訂のDoHに関しては2001年早々、まずアメリカから、次いでヨーロッパ共同体内の各種研究機関・団体、製薬企業等から29項、30項。29項はプラセボ条項です。30項は臨床試験の後に治療を提供すべきであるという、いわゆるポストトライアルアクセスを保証する非常に強い条項です。この2つの条項を理由に、国内及び国際的基準としては使えないという声が一斉に上がりました。

プラセボの使用及び議論が最も進んでいるのはアメリカであって、その立場からすると証明された治療法が存在しない場合の研究にだけしかプラセボの治療が選択できないというのは狭すぎる。実際にこの後、先生方も御存じだと思いますが、各種の研究計画書において、ヘルシンキ宣言の2000年版に言及しないという慣行がだんだんと広まっていくこととなります。実際には1996年とか、それ以前のバージョンをあえて名指しして、例えば治験等もそうですがそれに準じる。あるいはヘルシンキ宣言の精神に準じるという形で、2000年以降に関しては言及しないことが次第に広がっていきます。

スライドの10枚目です。2002年にこっそりと言葉が悪いのですが、注記が付けられます。注記というのは、例外条項を認めた注記で、

既に確立した治療法がある場合にもプラセボが使えるという例外的な条件があるはずだということで、2つの条件がここで示されました。1つが、科学的に不可避で正当な論拠がある、又は重篤で回復不能な害が追加されない場合。ただ、これは今から振り返ると明らかな間違いでした。ここにもあるように、「または」でつないでしまったために科学的に不可避な理由があると患者さんに重篤で回復不能な害が追加されてもプラセボが使えるという、極めて広い解釈を許す条項になってしまいました。

次のページです。これを受けてかなり様々な議論が行われましたが、ここでは一番手厳しい批判をした人たちの論文から引用しておきます。我々の知る限りでは、やむを得ない科学的に適切な方法的理由というのは唯一の条件だと主張している論者はいない。それは例えば Temple のような推進派であっても、こんなことは言っていない。世界医師会は、この明確化に関する明瞭な問題に明らかに気付いていない。あるいは修正しようとしなないことは、ヘルシンキ宣言や研究倫理に関する、この論争において道徳的には失墜しているという我々の主張を補強するものである。このように 2002 年注記は厳しく批判されました。

12 枚目のスライドです。これを受けて 2008 年のソウル改訂で、ようやく修正されました。第 32 項、現在最善と証明された治療がある場合のプラセボ使用についてですが、科学的に不可避で正当な論拠があり、かつ重篤で回復不能な害が追加されない場合。この 2 つの条件が「and」できちんとつながるというように、「or」から「and」への修正が行われています。加えて先ほど、山田審議役からも御紹介がありましたが、プラセボ乱用への警鐘として、この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である、という例外について少し抑えるような表現が追加されており

ます。昨年、ブラジルのフォルタレザで改訂されておりますが、基本的には文言の修正だけですので、このソウル改訂の2つの条件が今でも生きていたというのが現状です。

13 枚目のスライドです。先ほどお示しされましたが、現在のヘルシンキ宣言のプラセボ条項の全体がそのまま載っています。

14 枚目のスライドです。参考までになのですが、ヘルシンキ宣言と並んで国際的な研究倫理に関するガイドラインとしては、CIOMS が出している人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針が有名です。これは、もともとはヘルシンキ宣言を途上国に適用する際にどうしたらいいかということで始まったもので、CIOMS は WHO やユネスコと強い関係をもって、こういう指針を作っております。ここには指針 11 として本文の一部を載せていますが、ヘルシンキ宣言とは異なり、CIOMS のガイドラインは細則が非常に充実しております、現状でも非常に分かりやすい記載がたくさん入っています。

ここは本則の所だけ見ておきます。指針 11 の臨床試験における対照群の選択のプラセボに該当する部分がそれで、プラセボ使用が許容される場合として以下の3つのケースがあると挙げられております。1つは、始めに申し上げたように効果の確立された介入が存在しない場合には、当然プラセボは許される。2つ目が、効果の確立された介入を差し控えても研究対象者をせいぜい一時的に不快にするか、症状の緩和が遅れるにすぎない場合も許される。これも先ほど少し御紹介したリスクが極めて低い場合に、例え確立した治療法があってもプラセボを使えるのではないかということが、ここには盛り込まれています。

最後が、ヘルシンキ宣言の例外条項とほぼ一致しているということはお

読みになると分かると思いますが、読んでおきますと、「比較手段として効果の確立された介入を使用することが科学的に信頼性のある結果をもたらさず、つまり、実薬対象であると信頼のある結果がもたらされない、プラセボ対照でなければ、きちんとした結果が出ないということがはっきりしていて、かつ、プラセボの使用が研究対象者に重篤又は回復不能ないかなる害のリスクも加えないような場合」と規定されております。

15 枚目のスライドです。ここで既にお分かりかと思いますが、現時点でヘルシンキ宣言にしる CIOMS ガイドラインにしる、差し当たり合意はあると考えられていまして、既に確立した治療法がある場合のプラセボ使用の条件として、とにかく方法論上という科学的な研究をきちんとするためにはどうしても必要なのだということがきちんと主張できるかどうかということと、もう 1 つは、患者さんに重篤又は回復不能な害を与えないということがきちんと言えるかどうかという 2 つの条件が基本的には示されております。ただ、その内実をどのように理解していくか、具体的に目の前の試験ではこれに当たるのかという判断は、これだけでは極めて困難でして、おそらく私の理解ではこの内実をどう日本の中で埋めていくのか、あるいはこの条件自体を引っ繰り返す必要があるのかどうかということもあるかと思うのですが、ここではそういう議論がされるのだろうと考えています。

残された課題として、しばしばプラセボ条項について議論になっている論点を 2 つだけ紹介いたします。1 つは、特に臨床家の先生たちは考えられると思いますが、ここで言っている重篤で回復不能な害というのは、いったいどこまでの範囲を指すのかという問題が直ちに出てきます。具

体的な試験でいいますと、抗鬱薬と降圧剤の RCT が、しばしばこれに当たるのか当たらないのかということで論争になっています。つまり、例えば抗鬱薬を中止するとか、それをやめて休薬してプラセボに割り当てるということで、自殺リスクや悪化リスクがあるのかどうかということ。それが、ここで言うところの重篤で回復不能な害に入るのかどうかということが、しばしば個別の試験に即して議論になっています。

もう 1 つは、これは大前提なのですが、ここまでのスライドで私が繰り返し英語表記を入れてきた所が、確立した治療法に関する英文の表記が、最初からぶれぶれになっているということに皆さんお気づきになったと思うのですが、最初はヘルシンキ宣言は the best proven という言い方をしていましたし、現行のヘルシンキ宣言は the best proven interventions だから、あまり変わっていないですかね。CIOMS は established effective intervention という言い方をしていて、結局何をもって確立した治療法と考えるのか、あるいは、それは誰が判断するのか、どこで判断するのかということが、しばしば問題になります。途上国のケースもそうでした、どこの国の誰が判断するものなのかということが、しばしば論争になっているかと思います。

実際、16 枚目のスライドにあるのですが、これは世界医師会の事務局長がインタビューに答えて言っているもので、世界医師会は長らくヘルシンキ宣言において対照群の患者さんに best proven なトリートメントを提供しなさいということはずっと言ってきたわけですが、彼ら自身が現時点では best proven は一体何を意味するのかというのがだんだん分からなくなってきたということを率直に述べているところです。少し読んでおきますと、私たちはある時点で最善と証明された治療というのは特定

できると考えてきたのだけれども、例えば確立された抗鬱薬があるとしても、実際には試験をしてみるとそれほど効果がないということが明らかになる場合があるわけで、そういうケースがあることを考えると単純に best proven なトリートメントを提供しなさいとか、それがいない場合という条件付けが、解釈が難しい場合があるということをここでは指摘されていると思います。

17 枚目のスライドは、まとめです。繰り返しになりますが、確立された治療法がない場合やリスクが小さい場合には、原則としてプラセボ使用が許容されるというのが一般的な考え方です。論争になってきたのは、既に確立された治療があるがプラセボを使うという場合です。確立された治療法がある場合にプラセボが使える例外条件としては、2 つの条件というのが一般的には合意されておりまして、科学的必要性及び重篤で回復不能な害の回避ということになっています。

ただ、先ほどお示しましたように、特に何を確立した治療とみなすのか何を重篤で回復不能な害とみなすのかという点については不一致があって、抗鬱薬とか降圧剤の臨床試験に関しては、しばしば論争が行われております。最後に補足として、その他の論点で、私に関係あると考えていることを少し追加しておきます。18 枚目のスライドです。もう 1 つは先ほど御紹介のあった ICH-E10 にもありますが、プラセボ対照を仮にしたとしても、被験者の害を最小化するための研究デザイン上の工夫があるのではないかとということで、各種指針で具体的な提案がされております。CIOMS の倫理指針では具体的には、1 つは上乘せ試験。もう 1 つは、独立データ安全性モニタリング委員会を設置するというので、それを最小化できるのではないかとという 2 つのサジェスションがされております。

ICH-E10 のガイドラインは、先ほども示されましたように上乘せ試験と 3 群比較と早期離脱、治療中止デザイン等があります。これが本当に被験者の害を最小化するのかどうかについては少し議論があるところだと思います。もう 1 つは、この委員会の守備範囲なのかどうかということが私はよく分らないのですが、手術手技に係るプラセボ対照試験をどう考えるかという議論が関連してあります。例えば、ここには sham surgery の問題を挙げましたが、再生医療の臨床試験だと細胞投与に関連して手技が絡むことがあって、そういう場合にプラセボ対照試験をやるということは、いわゆる通常の投薬ということと少し違う意味合いを持つところがあり、この辺りも、しばしば併せて議論されているところかと思えます。私からは以上です。

○山本部会長　ますます分からなくなってきた意見もあるかもしれませんが、まずは、田代先生がお話いただいた倫理について、このペーパーについて何か議論することがあったらお願いします。

○荒川副部長　質問ではなくて、田代先生が度々言及されている Temple 氏というのは FDA の CDER、医薬品評価の新薬評価の所の Deputy Director でよろしいですよ、副長官みたいな人です。有名な方で非常に個性的、Bob Temple ともいいます、Robert Temple 氏ですね。

○山本部会長　個性的というのは、良い意味に解釈するわけですね。

○荒川副部長　いや。非常に論客でいろいろな所に出てきて議論されています。最近ですとリスクベースアプローチの所とかの在り方等も議論されて、非常に対話型のことでいろいろ議論されている方です。やはり、今、田代委員の御説明のとおり、科学的審査という面ではプラセボの利用に関してはある程度許容されるべきだと立場を取っているという意味ですよ。で

すから、この論点は要するに目の前の患者を優先するか科学的な審査を優先するかというバランスをどう図るかという問題と思っています。

○山本部長 ありがとうございます。最終的には全体としてまとめなくてはいけないのですが、我々の頭の中には個別のことをまず一旦少し事例としてトレーニングしてみないと、最初から最後まで全部架空のことで行くよりは実例を挙げて、そこではどうだということを考える必要があると思います。だけどそのまま実例だけ終わったのでは駄目なので、それを一旦抽象的なところまで持って行って可能ならば全体に適用できるようなコメントの報告書を作っていくということになると思います。ですから先ほどの進め方も視野に入れながら、今後の進め方も含めて、例えば、この分野が問題だから検討したいということも含めて先生方の御意見があれば、よろしく願いいたします。永田先生、例えば感染症はどういうような形になるでしょうか。

○永田委員 今、資料を御説明いただいて昔の教科書を思い出しながら聞いていました。関連して2つ、分からないことがありました。全体で問われている問題を個別に述べるのか、これから事例が出ると思うのですが、さっき岡野委員が言われたみたいに細胞治療とか機器とのハイブリッドの治療などについて、プラセボという考え方からは、どのような立ち位置において議論すればいいのかがちょっと分からなかった。もう1つは、ずっとエボラのことを考えていたのですが、既に治療法がない場合は解決済みと言われても1週間以内に死んでしまうようなときにどうするのだというのは、ずっと考えてはいました。逆に言うと分からないのでお聞きしたいのですが、実際の事例として抗鬱薬はいいとして、細胞とか機器とのハイブリッドとか、また、今述べたような確立した治療法がないという場

合のことをどう考えたらいいのでしょうか。

○山本部会長　　まず、細胞療法や機器については、簡単に言うところの専門部会の普通のケミカルとか薬品の範疇ではない、ですが岡野先生が来ていただいているように、やはりそこももし含めたものの中に入れられればいいなどということですか。

○永田委員　　そうですね。基本的なことだけではない。

○岡野委員　　どう考えているかですか。

○山本部会長　　今の先生方のところでは。

○岡野委員　　細胞治療の治療の場合は各国によって取組みが結構違いまして、2000年くらいに出た論文で胎児脳をパーキンソン病の患者に移植するというスタディがアメリカのコロラドのグループで行われまして、New England Journal of Medicineに出ていましたけれど、論文では、いわゆるプラセボコントロールをダブルブラインドでやっております。何だかよく分からないものを開頭して移植していると、本当に細胞移植した分です。かなりこれは物議を醸しまして、本当にここまでやるのかと、日本再生学会としては、やはりそのようなダブルブラインドというよりは一般的な治療をコントロールにするとか、プラセボはやはり被験者のことを考えますと、できるだけ避けてほしいという横浜宣言を2年ほど前に再生医療学会としては出しています。

なぜかといいますと、例えば iPS 細胞による心筋シートとか開胸手術をしていますよね、シートを貼るわけです。同じ手術をして何でもない普通の細胞の入っていないシートを貼るかどうか、それはさすがにまずいのではないのという議論がございまして、かなり侵襲性が伴う治療であるがゆえにコントロールは、慢性疾患の場合はヒストリカルな自分自身

の症状がどれだけ改善したか、ちょっと進行しているものに関しては別の治療法を行って、あるいはこれまでの報告されている ALS の例えば ALS になったら進行性ですが、大体どれくらいのスピードで進行するかという歴史的な論文との比較、そのようにしていこうという考え方が少なくとも研究者の自主的なコミュニティ等で議論されている。それについて PMDA でも一度議論していただきたいというのは再生医療学会からも承っております。

○山本部長 ついでに、セルセラピーのところに遺伝子を入れてというのはこれから出てくると思うのですが、遺伝子を入れるときにコントロールをどうするかというときに、ベクターだけ入れるのがいいのか、マウスではそれを要求されるわけですが、それを人でやることが許されるか。

○岡野委員 マウスは、ありとあらゆるコントロールをやれとか言われれば、やらざるを得ないですけどね。

○山本部長 ベクターのみである molecule はないものを入れた細胞を入れるということが、許されるかどうかということですよ。

○永田委員 そうですね。そこまで議論をしていないですよ。だから stem cell therapy は問題点となりますね。

○山本部長 そういうところまでセルセラピーになってくると、おそらく、そういう議論もしておかなくてははいけません。

○永田委員 いわゆる、科学的な動物実験と同じレベルで考えなくては厳しいというのが実態だと思います。

○山本部長 ありがとうございます。これも別に今日、結論を出さなくてよいので、それとあともう 1 つの話題として、エボラを含めてエボラは全く有効な治療法がないかということ、しかしながら希望はあるのですよね。

○永田委員        そうです。

○山本部長        希望だけで、それがあるのだと言ってそれをしているのか。プラセボがなくても全てそれでいいのかというのは誰も知らないことですね。

○荒川副部長    少し多分、今後整理していかなくてはいけないのは、最初に田代委員がおっしゃったように、対照群がそもそも必要かどうかというところの話と、プラセボである必要があるのかということをし少し分けて考えなくてはいけない部分があると思うのですね。感染症の場合、対照群は既存の標準治療があれば、それはそれでいいのですが、ない場合はもともと無理だと思いますので、なければプラセボという考え方もあるかもしれませんが、その議論はしておかなくてはいけないと思います。

○永田委員        ただ、上乘せも難しいわけです。エイズはできると思うのですが。超急性感染は上乘せをやっている暇はないわけで、科学的に結論が出ないうちに物事が終わってしまう場合です。これ使っていいか悪いかなんて、勇気を持って使えばいいのではというそんな無茶苦茶なことはジェンナーの時代で終わっているはずなので、どうするか。

○荒川副部長    どうしても、まず比較試験をする目的が certain か uncertain という問題で、医療機器の場合は割と certain であって必ずしも置く必要がなかったりする場合があるのですが、どうしても自分では信じて比較試験をやってみないと、やっぱり分からないということは過去にもいっぱいあって、だからこそ比較試験の重要性というのは言われてきたわけですね。ですから、そういう理解の中で比較試験をするコントロールアームに何が本当に適当なのか、それが非倫理的だったらそれはということで、先ほど中の ICH のガイドラインに入ってきている低容量とか低有効性のもの有効性の劣るものを最低置くというくらいのトレードオフ的なと

ころをやっている気がしています。

○田代委員　先ほど議論がしばしば混乱するので、確立した治療法がない場合にはあまり議論がないということはお伝えしたのですが、実際にはもちろん、その場合でもプラセボ対照を使うことが適切ではないという場合はあると議論はされています。例えば、今日示した中で言うと CIOMS の指針の 11 は、具体的に細則の中で外科手術で sham surgery を推奨しているわけではないので、外科手術の場合には特にそういうことを考えなくもていいとか、幾つか例外的に、もちろん確立した治療がないとしてもプラセボ対照試験が不適切な場合はあるということは議論されているので、例えば、その中に幾つか具体例を入れていくという議論の仕方は可能なのではないかと思っています。

○山本部会長　確立された治療がある場合についても、2 つの条件で科学的必要性和重篤で回復不能な害という点が議論があるというのは分かるのですが、科学的必要性というのは、ここは科学委員会ですからこのくらいは結論を出せるだろうというところでもない、難しいですね。実薬ではだめということを実証しなければいけないわけですね。実薬がだめと証明できるようなそんなものがあるのかと言われると非常に難しいですね。でも、そのところが 1 つ、ここで踏ん張って議論しなくてはいけないところなのでしょうね。

○林委員　例えばファンクショナルディスペプシアとか過活動膀胱とか鎮痛剤の治療をお世話していると、プラセボ群を設定されている治療が今も行われています。こうした治療ではプラセボ群の有効性が 45～50% くらいありますので、治療群が投与量を振って 55～60% くらいの有効率になって結局 60% の投与量が承認されて、真の有効率は 12～13% だけれど、おそら

く臨床的に使用した場合はプラセボ効果も含めて 65%くらいに有効という疾患領域もあると思います。科学的に必要という意味で言えば、こういうケースでは必要です。55%と 55%のような治験薬があったらそれは国民医療のために、先ほど社会の利益か個人の利益と言いましたが、そこは承認されるべきではないという考え方が当然あってもしかるべきだと思います。そういうニーズはあると思うのです。

○山本部会長 例えその場合に、プラセボでなくて既に効果が証明された実薬において非劣性を追及するというのではだめだという理由は何かあるのですか。

○林委員 科学的論文で今それを検証的に説明することはできないと思うのですが、複数の自覚症状だけではなくて、複数の因子が薬効に関与したり、外的因子として疾病のナチュラルコースとか、いろいろな要因があるので、一番純粋に評価するにはプラセボが良いという意味で選択されているのだと理解しています。もちろん実薬対照で行われる試験に持ち込むスタディもありますので、それで可能な範囲もあるのだと思うのですが。

○山本部会長 もちろん、事象として観察、非常に分かりやすいのはそうだと思うのですが、そこにはここでの2つの条件の中のプラセボでも重篤で回避不能な害が及ぼさないだろうというところに論拠しているのではないかと思うのですが、その場合は。けれども、痛みが続けば痛みの閾値は下がっていくので、痛み続けていることは回避不能になっていくだろうと議論はあるわけですね。議論し始めるといくらでも議論ができてしまうので、そのところをどうだろうどうだろうと言っていくと、前提も崩れてしまいますよね。幾つかの例を実際にやっていきますか。やっていって我々がどう考えるかというところをきちんと記述しておきながら、最後にどこまで持っていくかというところにしましょうかね。それでいいです

か。

○林委員           もう一点、論点は整理されていると思うのですが、既存の治療がないというキーワードの中で、少し全体の御議論の中で first in human みたいな状況下で既存の治療がないということも少し一緒にディスカッションされていたと思います。ここでプラセボのことを検討する課題になったのは、POC スタディとか、検証的試験でプラセボ群を置くかどうかということを経験したいことであって、first in human で動物では分かっているけれども、人ではどの程度の量なのというところからプラセボを置くという議論ではないと理解しています。そこからプラセボを置いている試験はあまり見たことがありません。

○山田審議役       そこは先生がおっしゃるとおりでありまして、技術的に言えばプラセボを置く試験というのは、何も第Ⅲ相試験に限りませんで、第Ⅰ相試験でも臨床薬理試験でもプラセボを置く場合もあるのですが、一応こちらで御議論いただきたいのは、そういうところではなくて臨床薬理試験では目的が全然違いますから、プラセボを置くですね。そうではなくて、やはり検証的な、有効性を検証するための試験として行われるものの比較対照群として、プラセボ群をどういった場合には置くことが許容されるかと、そこに絞って御議論をいただければと思っております。

○荒川副部会長   同じです。first in human でもプラセボを置いてやりますが、目的が違います。

○佐藤委員           先ほど山本部会長がおっしゃった実薬対照の非劣性でいいのではないかという話ですが、ICH-E10 で一番議論になったのがその点で、仮に非劣性が証明できたとしても、新しい薬が本当にプラセボに勝っているという保証があるのかが問題になりまして、そのために ICH-E10 の結論としては、

実薬対照とプラセボ対照と2つ対照をおいたコントロール試験をやりなさいというのが1つの非劣性試験の結論になっていたと思う。

○山本部長 会長 プラセボに勝っているということは、科学的に必要性があるということなのですか。

○佐藤委員 非劣性は示していたけれども、プラセボには勝っていないような治療が世の中に出てしまうと、またそれを対照に非劣性試験をやってどんどん効果が落ちていくという現象があります。

○山田審議役 その点で我々が審査をしているときに問題になるのは、既承認の既存の薬があっても既存の薬がプラセボとの差が非常に小さい場合とか、治療のばらつきが大きい場合で、抗鬱薬の例が前に出ましたが、抗鬱薬では、同じようにプラセボ対照試験をやったとしても3回に1回くらいはプラセボに勝てないという状況が実際にあります。ですから、治療薬のプラセボとの差が小さい領域とか、ばらつきが非常に大きい領域、もう1つ付け加えれば、自然経過で自然治癒が非常に多い、あるいは自然治癒が早い領域ということを見ると、そういうところで実薬対照を置くだけで薬効を検出するのは非常に難しいです。

○山本部長 会長 それは裏返して言えば、むしろ今存在している治療薬についての明確な結論が出ていないということでもありますよね。

○山田審議役 明確な結論が出ていないのではなくて、限られた条件ではプラセボとの差は検出できたけれども、差が小さいということです。非劣性というのは対照薬と比べたときに、マージンを決めておいて、幾らのマージンは劣ってもいいよと言っているわけですから、そうすると統計的な計算をして、普通は非劣性マージンというのは別な試験で行われたプラセボと実薬との差の3分の1とか半分とかを取るわけですが、それがどんどん小

さくなっていくと実際に患者背景等のばらつきがあった場合にプラセボと本当は差がないのだけれども、非劣性が検証されてしまう場合が出てくるといふ心配があるという話です。

○加藤委員 抗鬱薬の話が出たのですが、私の理解が違えば本橋委員もおられるので訂正していただけたらと思います。審議役がおっしゃられたように、3回に1回は効かないというか負けるというのは非常に知られるようになっていきます。でも、これは流れでいうと私の理解では、抗鬱薬は鬱病にそういうことをして倫理的かどうかという議論が長くあって、非劣性でずっと来ていたと思うのです。それでもやるべきだということになって、今はプラセボを対照にするのが中心になってきていると思うのです。それで分かってきたことは、プラセボに勝てないのが結構あるということです。その前は非劣性ですから、相手は効いているわけです。

○山本部長 言われたように、非劣性、非劣性でやっていくとこうなってしまうということですね。

○加藤委員 はい。有名な薬ほどは効かないけれども、だから駄目というわけではないだろうということになっていました。今度は、プラセボという相手に負けるというのは何だということになる。それは私に関する限り、1つは母集団が全然違ってきてしまったということです。オープンで集める、そうすると鬱病等でいうと、圧倒的に軽い人がたくさん来る。これはプラセボでやれるわけです。プラセボでやるというか、放っておいても死ぬまでは行かないし、場合によってはあちこちにどんどんそういうのを商売にする人たちがたくさんアメリカにいることが分かってきました。

もう1つは、プラセボとは何かというのが鬱病では問題になってきました。抗鬱薬というのは、プラセボ効果を高める薬である。言っている意

味は分かりますか。これは冗談ではないのです。つまり、先生から薬をもらおうと、いかにも効いているということ、より思うようになるわけです。そういう気持ちになるということも1つの効果ではあるわけです。私は、抗鬱薬の本質はそこにあるのではないかと思っています。

もう1つは実社会で、特にPMDA辺りで問題になり得ることは、3回に1回、あるいは当たるか当たらないかは博打みたいなものだということになって、今はメガファーマはどんどん向精神薬から撤退しています。そんなのに、とんでもないお金は掛けられない、いわゆるニッチな、小さなオーファンのほうにどんどん移っています。これがいいのかという議論もあると思います。

○山本部長 非劣性だと何か不安定だけれども、プラセボだとちゃんと統計学的にきちっと言えるというのはちょっとおかしいですね。それはいいのですか。そのところの統計学的な裏付けは大丈夫なのですか。

○佐藤委員 実薬対照でも、実薬に勝つための試験を組めば、今の状況でも問題ないのですけれども、非劣性が一番大きな問題が出てくる。

○山本部長 そのところは、非劣性でいくと実際にはプラセボに負ける場合があると。

○佐藤委員 そうなのです。プラセボが勝つ。

○山本部長 勝つということですね。

○松田委員 素人質問なのですが、今の話を伺っていると、いわゆる診断法に問題があって、母集団の形成の仕方が変だと変な結果が出る。例えば、私はずっとエボラのことを考えていたのですが、植物に作らせた抗体を飲ませたら治った人もいます。だけど、本当にあの人はエボラに感染していたのだろうかという問題が出てきます。その辺も非常に重要なことではな

いかと思うのです。

○岡野委員 間違ったことを言ったら加藤先生に御訂正いただきたいのですが、今のは大変大事な問題で、精神疾患の場合には DSM-5 という新しい診断基準になりました。これは臨床症状による分類で、脳科学者がやろうとするバイオロジカルな、あるいは分子生物学的なクラシフィケーションとは逆行しているようなものがあります。そうすると、全く違うメカニズムに似たような症状の出る患者さんが全部ゴッチャになっている可能性があって、効く薬も有意差が出ない可能性があります。

それは、脳科学的には、もっとしっかりとバイオロジカルに診断をきっちりする。そうしたある特定のバイオロジカルな患者さんを対照として、しっかりとしたコントロールを置いた臨床研究をやっていこうというのが、NIH の考え方です。精神疾患はかなりそこが難しくて、今後も診断のところからしっかり作っていくことが重要ではないかという考え方が多いかと思います。脳科学者はああいうことを言っているけれども、間違いだという精神科の方もいらっしゃるかもしれませんが、私は一応そのように理解しております。

○山本部会長 でも、加藤先生のようにベテランの先生が診断したとしても、例えばある地区でやった治験が、他の地区の同じ医療技術でもってしても、違う人種も含めて、シチュエーションが違って、同じ診断基準でやっても、同じ人が治験に入れるとは限らないです。そのぐらいに違うことはあり得るのですか。

○加藤委員 岡野先生がおっしゃったことと、私が言ったこととは若干。岡野先生がおっしゃったような、そういう曖昧なものであると診断するというのは、それは全く事実だと思います。それは、ちゃんとして見ないと。全く事

実とまで言ってしまっただけはいかんか、訂正します。私がそこまで言うてはいけませんね。そういう問題は大きいと思います。ただ、鬱病のことで、プラセボよりも有効かということ証明できなくなってきたというのは、それは診断の技術より以前に、非常に重篤な鬱病の患者さんにプラセボはやれないということです。これは明らかに鬱病であると、そういう人にプラセボと、普通はダブルブラインドに入れたいです。外来等で、まあまあまだできるのではないかという感じの患者さんを入れるから、そういうことになる。

○山本部長        そういう方を選んでですね。

○加藤委員        はい。

○山本部長        たまたま今は精神疾患というか、鬱病の例で我々も全体が少しずつ見えてきた感じがします。そういうものを事例としてやりますか。

○岡野委員        有名な話なのですからけれども、パーキンソン病の治療薬に L-DOPA というのがあります。あれも、すごい期待をしてしまうと、いわゆるドーパミンというのは報酬系を活性化するというもので、期待がすごい高まると、プラセボもかなり効果もあるようです。有名なのは、L-DOPA によるドーパミン補充療法というのが、今は一番オーソドックスなものなのですからけれども、あれはプラセボと有意差は付いていないというのは結構有名な話ですが、そうかといって皆さんが使っています。そうすると、これはプラセボも含めて治療効果があるからいいではないか、という考え方が結構強いのではないかと思っています。

だからといって、パーキンソン病の新しい治療でコントロールを置かなくてもいいという考え方にはならないのですけれども、なかなか難しい局面はあるというのは、実際に特定のニューロトランスミッターで、期

待感が高まったときにどのようなことが起きるかというのは、思った以上に難しい場合があります。

○加藤委員　　だから、今は曖昧な例の側の代表が抗鬱薬で、そういう問題があると言ったのですが、これは岡野先生がおっしゃられた L-DOPA というか、メチルフェニデートです。私は、発達障害が専門なのですが、昔の有名なものではリタリンが禁止されました。鬱病に使われていました。こちらは、薬理的には非常にシャープな薬で、非常にはっきりしています。人間に与えたときの影響もはっきりしています。そうすると、こちらは逆に副作用がクローズアップされます。副作用というよりは依存がクローズアップされて禁止されてしまいました。今はようやく少し戻ってきて、ADHD には使われるようになってきました。

それで分かってきたことは、この薬はやはり非常に効くということです。大人であってもです。それは、かなりメンタルな面にまではっきり影響を及ぼしますので、明らかに効いているわけですが、逆の依存を起こすということ。ここでもっと難しいのは、ADHD は依存になりやすい人たちなのです。それは、薬が起こしたのか、もともとなりやすい人がなっただけではないかという議論もあります。そういうことで非常にシャープな薬が、リタリンそのものは消えてしまったわけですが、そういうこともいいのかということは改めてあります。

○山本部長　　石塚先生は毒性学とおっしゃいましたが、今のことについて何かコメントはありますか。

○石塚委員　　先ほどからお話を伺っていて、毒性試験だと明らかにプラセボというか、そういうのが必要になっていく前提なので、どうしても一番最初は動物実験のことを考えてしまうのですが、頭を切り換えてお話を伺っていま

した。話がちょっと変わってしまうのですが、先ほどエボラの話が出ました。実際に治療法は確立していません。プラセボができる条件にはなっているけれども、取りあえず重篤な可能性があるという明らかな場合には、それは明白というように考えてもよろしいのですか。エボラのようなケースで、先生がおっしゃったような疾患の進み方が非常に速くて、プラセボを置く置かないということが、そもそも前提として恐らく仮定できないのではないかと思います。そういうものは除いて構わないということでしょうか。

○山本部会長　　プラセボは置けないでしょうね。置けないから、科学的に効いたというのは、最終的には言えない。

○永田委員　　そうなのです。もちろんそうなのですけれども、科学委員会なので、話すべきは何かということで、先ほどわざわざ意見を申し上げました。科学委員会で科学的な側面からと言われたときに、判定できないということになってしまうわけです。それは、たまたまエボラだったから分かりやすかったかもしれませんが、2週間だったらどう、2か月ならどうと考えていただければ理解いただけると思います。私が言いたかったのは、私たちの委員会が議論するのは何か、ということのつもりで発言したのです。

○山本部会長　　承認ということに関してですね。

○永田委員　　それは、科学的には全然何も証明がなくても、効きそうだから使えばいいということなのです。プラセボ云々の問題ではないですけれども、それがもう少し長くなったときに、先ほどエイズを出したのは10年あるではないか、だから経済的な問題まで議論して、本当はここでは経済的なことはどうでもいいのかもしれませんが、できるわけです。その

ようにしたときに、科学的に検討すべきこととは一体何なのかという例として一応述べてみました。別にプラセボをエボラでやったってしようがない、早く効くものを打ってしまえというのは事実だと思うのです。

そういう意味ではなく、先ほどからこの会議で議論すべき論点が分からなくて、それでわざわざ細胞治療のことを言ってみたのです。要するに私たちが科学的に、これから出てくるであろういろいろなものに対してどう対処するか。もちろん、それを今までのプラセボ効果、本当の意味でのプラセボ効果、一般語としてのプラセボ効果というのがあれば、それはそれで分かっているかと思うのです。その上で先ほど言ったように、細胞にベクターを放り込んで打って、それで科学的と言えるかどうかという問題もあると思います。何を議論していいか分からないので、初めにそれだけおたずねしてみました。

○山本部会長     ある事例の検討では、いろいろ議論すべきことはあって、それで我々の考え方を少しずつブラッシュアップするのかどうか分かりませんが、明確になってくれば良いと思うのです。どんな疾患群を事例としてやるかについては、精神疾患はもう一度ある事例でやったほうが良いと思います。それ以外にこういう疾患群はどうだということを少し御提案いただいて、それについて可能かどうかを調べていくというのが1つかと思います。何かこういう領域は面白いぞとか、面白いぞと言うと患者さんに失礼ですけれども、この議論のために対象としてはいいだろうというのはありますか。荒川先生はいかがですか。

○荒川副部長     先ほど山田審議役から、今までの経験の上では、プラセボ効果の大きいものとか、自然治癒が大きいとか、臨床評価のばらつきが大きいものといったものは経験的に既にある状態で、それに関してはある程度経験の中で

いろいろな議論がされてきたように思うのです。

むしろこれからの問題として、先ほど幾つか定義がありましたように、再生医療、細胞治療といったところ。それから、感染症の問題とかサージの問題も含めてそういうもの。それから、重篤な疾患におけるもの。新しいモダリティとか、重篤な疾患におけるもの。もう1つあるような気がするの希少疾患です。希少疾患ではなかなかコントロールまで取れないというような問題もあるような気がします。そういう今まで扱っていなかったところの問題。これはプラセボというよりも、コントロールが取れないのであれば、ヒストリカルコントロールという問題をもし置くのであれば、どういう注意が必要かという問題もあるかと思います。これは、疾患レジストリーというのが、今は盛んに作られるようになって、それを今 PMDA としてどのように位置付けようとしているのかを、山田審議役から御教示いただいてもいいような気がします。

○山田審議役 我々が疾患レジストリーに直接関与して作っているわけではありませんので、そこを私どものほうで直接的にある薬剤の開発に対するアドバイスとしてそういうものを使ってはというようなことはなかなか申し上げにくいです。ただ、最近では、難病と言われるようなものであれば、そういうレジストリーを整備しようという動きがあります。がんについても、がん患者登録が法制化されてきています。我々が新薬の開発のアドバイスをするとき、そういうものを使って、どのぐらいその患者さんがいて、臨床試験の実施可能性がどうなのかということディスカッションさせていただく材料としては使えると思いますし、実際に相談でそういうデータを持ってくる企業もあります。今後、国全体としてそういうきちんとしたデータを集めて、それできちんとしたデータベースのよ

うなものが整備されてくれば、それは大いに利用できるようになるのではないかと思います。

○山本部長 荒川先生から提案されたもので、まずはプラセボ効果が多いものについてはもう結構議論が進んでいるということでした。もしそれがあつたら、現時点でどのぐらいまでそれをというのが分かるといいと思うのです。本日でなくてもいいです。それが1つと、あとは再生・細胞療法を含めたものが、感染症、重篤な疾患、希少疾患とおっしゃいました。それぞれ面白いと思うのですけれども、何か重要というか、重要というのではないのですけれども、既に要らないのかもしれないのですけれども、コモディジーズの、先ほどの抗鬱剤もそうでしょうけれども、降圧剤のようなものについてはどうか。そのメインのものを一度はやっておかないと、それがスタンダードかなとも思うのです。

○永田委員 賛成です。要するに、普通のを1回おさらいして、皆で議論してもこれが最善というのならそれでいいと思うし、科学的な観点が今までのでは抜けているよとなればそれは見つければいいと思うので、それは必須です。

○長野本部長 実際に審査を担当しているほうから、今のに付け加えるようなものは何かないですか。幾つか出てきましたけれども、無理やり作ることもないので。今ので盛りだくさんなのですからけれども、実際の現場で。

○山本部長 ありふれた疾患はやったほうがいいですか、それはもういいですか。コモディジーズですね。

○山田審議役 降圧薬は、田代先生からも例示に挙げられておりますけれども、その手の降圧薬とか、抗高脂血症薬であるとか、いわゆる生活習慣病の治療薬というのはどこまで許されるものなのかというのは、ある程度1つやった

ほうがよろしいかと思えます。

○山本部会長 結局は、最終的な心筋梗塞の発症率とかそういうもので見ていくわけですよ。だから、そのときに率が少ないからとか。

○山田審議役 ただ、それは承認申請までのところで、そういうトゥルーエンドポイントまで検証するということは、普通は余りなくて。

○山本部会長 血圧の差で見ると。

○山田審議役 降圧薬であれば、血圧が下がるかどうかというところで見えております。そうすると、普通は 24 週くらいの投与期間でメインの比較試験をやるわけです。年余にわたって脳卒中とか、心血管イベントが増えるのを抑えるというのが目的ですから、恐らく 3 か月とか 6 か月というスパンであれば、プラセボ投与でも許されるのではないかということで、循環器の領域ではやられていると思えます。

○山本部会長 骨粗鬆症の薬で、圧迫骨折の発生率がどうか。それは、プライマリーエンドポイントになりますよね。

○山田審議役 そうです。それは、骨粗鬆症薬の臨床評価ガイドラインがあって、その中で記載されていますが、結局、骨粗鬆症の場合には骨密度の変化と、実際に骨折が減るかどうかということがリンクしないのです。ですから、骨折試験まで承認審査の段階で要求するというガイドラインになっています。

○山本部会長 考えてみると、それはそれで科学的な根拠はあるのだけれども、骨折が多くなることを、プラセボでは当然期待してしまうわけです。それがいいのかという議論ぐらいはしておいたほうがいいのか。議論のための議論なので、それを覆したくはないけれども、そういうところは問題ないのですか。

- 荒川副部長 現状、今の骨粗鬆症の臨床評価ガイドラインは、結局ハイリスクの患者さんに入っていたかなければできないので、通常は閉経後の椎体骨折 1 か所以上の患者さんという形になってしまって、骨折の評価に 3 年間と非常にタフな試験になっています。ビスフォスフォネートの新しい、非常に強力な薬で、実薬対照で勝てればいいのですが、勝てない場合もあって同じクラスのもの是非常に難しいのではないかという気はします。
- 山本部長 今もたくさん走っているのしょうから、そこを変える気はないけれども、それしかないからということですか。
- 山田審議役 骨粗鬆症の薬だけで言えば、骨量を増やすという効果だけでは臨床効果に結び付かないというのがコンセンサスですので、今おっしゃられたような意味では、骨折試験はやることになっています。
- 山本部長 そのときにプラセボが適切かというのは、適切ではないとなっているのですか。
- 長野本部長 今、PMDAの方がどのように苦勞されているかと思うのです。
- 山本部長 無理にそれを議論したくはないけれども、そこをすると、少しは今の審査にも役立つのだったら、我々もしてもいいかもしれないし、これが余り適切な例でなければ、別にこれは今動いているわけだからスキップしてもいいと思うのですけれども、どうでしょうか。今はどういう疾患群を、ここ何回かの間に議論しようかということの選定だけなので、ここで本日結論を出すわけではないのです。入れたほうがいいということがあれば、時間があればそういう事例を経験したいですね。
- 野村新薬審査第一部長 ごく簡単に、骨粗鬆症や糖尿病について、国内で審査報告書が公表されている品目を調べてきました。例えば、糖尿病の薬では、同じ DPP-4 阻害薬と呼ばれているものでも、国内でボグリボースを対照にして

いる試験があったり、ほぼ同じような時期に承認されていても、プラセボを対照としているものがあったりということがあります。実際は並行していろいろな開発が進んでいる中で、必ずしも統一されているような状況にはありません。

あるいは、標準的な医薬品が同じような薬効群で存在すれば、それを対照に置いて非劣性ではありますが、試験をしているようなものがあります。どういう状況になっているかということは、例えば一覧表のような形でお示しすると、それぞれの運用が見えてくるところがあるのかもしれませんが。

○山本部長 　　そういうところで議論をするのではなくても、我々の頭の中で、今はこういう現状なのだということを知るためにも、今お話いただいた糖尿病の新薬と骨粗鬆症の新薬の現状のプラセボと、対照の置き方についての事例を少し、次回とは言わなくても調べていただいて、ここでレポートしていただくことにしましょう。それ以外に何かありますか。

○田代委員 　　どのぐらい実際の事例があるかどうかは私のほうでは分からないのですが、スライドの最後に、私のほうで被験者の害を最小化するためのデザイン上の工夫として幾つかのものが提案されているという話をしました。私が知っているのは、唯一セルトラリンのときに治療中止試験をやったということです。それ以外に、今まで日本で承認してきた中で、実際に現場の先生からの意見なのか、それとも PMDA からのリコメンデーションなのか、それは問わないのですけれども、プラセボ対照にすることで、何か問題が発生するので、何らかの工夫を加えたというケースはあるのでしょうか。もしあるなら、こういう問題があって、あるいはこういう意見が出たので、デザインを修正したとか、こういうこと

を盛り込んだというケースを是非出させていただきたいと思います。それが、今まで積み上げてきた1つの経験なので、疾患ごとというのも重要だと思うのですが、デザインの修正とか、いろいろ追加的な保護措置としてどういうことをモディファイしたのかを教えていただければと思います。

○山本部会長      それも可能ですか。

○山田審議役      現在開発中のものは無理ですけれども、承認されたものからピックアップすることはある程度可能だと思います。

○山本部会長      現在開発中のものでも、マスキングすれば。でも、やめたほうがいいですか。

○山田審議役      ちょっと微妙です。

○山本部会長      それはやめましょう。

○荒川副部長      田代委員でしたか、山田審議役でしたかのお話の中で、日本で臨床試験をするときに、標準治療が必ずしも日本の標準治療ではない場合があると。グローバルの標準治療を取るべきかどうかという問題があったと思うのです。私どもは、実際にそれは経験していますし、今私どもがやろうとしているのもそうだと思うのです。標準治療の、日本での標準治療と、海外での標準治療は違う。本当にいっぱいあります。糖尿病治療のファーストラインも違うでしょうし、SU 剤でも日本はアマリールで、向こうはオイグルコンだったり、同じ SU 剤でも使われているものが違います。日本は抗がん剤ですと S-1 ですがけれども、海外はカペシタビンだとか、同じクラスでも違う薬剤がスタンダードになっています。そういう中で、何を本当に標準治療とすべきかというのは、抗がん剤領域では特に問題になります。

どんどん新しい薬剤が開発されると、現在日本でまだ治験中のものを対照群に置いてやる場合もあるということです。標準治療が、特に最近では進歩の速い糖尿病薬等はどんどん塗り変えられています。あるいは、C型肝炎等もどんどん新しくなっていくので、本当に何をコントロールにすべきかというところは、必ずしもプラセボの問題ではないかもしれませんが、本当に目まぐるしく変わってしまうということです。最善の治療と言っていることと、標準治療と言っていることは、これもまた違うのかもしれませんが、その辺の言葉の考え方、定義も本当は必要かもしれません。

<議題5：その他>

- 山本部会長 議論し始めるといっぱいありますけれども、本日の議論はこのぐらいにしたいと思います。大体時間になりました。少し方向性が見えてきました。別に本日で全ての方向性ではなくて、また次回新しい方向性が見えると思いますので、そのような形にしていきたいと思います。次回のことについては吉田事務局長からお願いします。
- 吉田事務局長 次回の日程ですけれども、山本先生の御都合も踏まえて、年が明けて1月9日の午後に予定しております。次々回は3月6日ということで、年度内はそういうことで予定しております。
- 山本部会長 毎回日程調整してとなると非常に大変になるので、ちょっと強引にしました。少なくともこの専門部会は来年度も続けて、来年の後半辺りに報告書を書くことを目標にしています。来年は定期的に関くとすると、去年は親部会を含めて毎回日程調整表が送られてきたりして一番多くの方が出席できる日を決めるなど大変でした。それを避けるためにも、そろ

そろ来年度の日程がいろいろな所から先生の所に入ってくると思うのです。取りあえず毎月でないにしても、第何何曜日を空けておいてくださいというメッセージを出そうと思います。前のときに、割と空いているのが多かったのは木曜日と金曜日の午後でした。今回は第1金曜日を候補にしていますが、今ならまだ可能ですので、それはまずい、第何金曜日だったらいいという御意見があれば言ってください。第何木曜日がいいというのがあれば、今回ではなくて次回ぐらいまでには少なくともという事で、1月になったらフィックスして、4月からこうですということで行きたいと思います。そういう方向で考えています。本日は決めないで、次回に決めさせていただきます。

○吉田事務局長 時間は、15～17時です。17時であれば、遠くの方も飛行機が大丈夫なので、その日のうちにお帰りいただけるとと思いますので、一応その予定です。

<閉会>

○山本部長 本日の専門部会はここまでとさせていただきます。どうもありがとうございました。