

## 臨床評価GLにおける各疾患領域の第Ⅲ相試験等でのプラセボ対照群の要否について

疾患領域	腎性貧血	骨粗鬆症	糖尿病
本邦における臨床評価GL	「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について(平成23年9月30日付薬食審査発0930第1号)	骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて(平成11年4月15日付医薬審第742号)	「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について(平成22年7月9日付薬食審査発0709第1号)
GLにおけるプラセボ対照群(Ph.3)に関する記載	<p>Ⅲ 臨床試験</p> <p>1. 試験の実施</p> <p>1) 有効性・安全性評価の時期の設定</p> <p>(3) <b>プラセボ対照群に対する倫理的配慮</b></p> <p><b>長期間にわたりプラセボを投与し続けることには倫理的な問題がある。</b>特に比較的重篤な腎性貧血を対象とした試験においては更に慎重な姿勢と十分な配慮が望まれる。</p> <p>4. 第Ⅲ相試験(検証的試験)</p> <p>4) 試験デザイン</p> <p>(5) 対照薬</p> <p><b>標準薬又は必要に応じてプラセボを用いる。標準薬の選択にあたっては、わが国で広く用いられ、臨床評価が確立しているものとする。また、化学的、薬理的類似性及び臨床的適応の類似性についても考慮する(平成13年2月27日付医薬審発第136号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「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)を参照すること。</b></p>	<p>5. 第Ⅲ相</p> <p>(4) 試験</p> <p>(中略)比較試験では、<b>標準薬又はプラセボと比較して</b>、治療薬の臨床的有効性と安全性の評価を行う。この場合、無作為化二重盲検比較法による試験を計画すべきである。</p> <p>(5) 臨床評価</p> <p>e. 骨所見に対する評価</p> <p>② 骨折評価</p> <p>(中略)対照薬として<b>プラセボを用いる場合には、十分な量のカルシウム剤や、必要に応じてビタミンD製剤などの基礎治療が施されるべきである。</b>一方、<b>既存薬を対照とする場合には、用いられる既存薬が骨折に関して所定の用法・用量にてプラセボに優る有効性を有することが過去の報告から実証されていない場合には、治療薬が当該既存薬に比し骨折評価において優れることを示すことが必要となろう。</b></p>	<p>3-1. 単独療法試験</p> <p>3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験</p> <p>対照薬</p> <p>試験計画(実施)時点において、わが国で<b>臨床的評価が確立していると考えられる既存の治療薬の中から適切な薬剤を対照薬とする。</b>ただし、治療薬の特性等を考慮して比較対照となる<b>適切な治療薬がないと考えられる場合、プラセボを用いることも可能である。</b></p>
海外GLでの記載		<p>(EMA) Guideline on the evaluation of medical products in the treatment of primary osteoporosis (16 Nov. 2006)</p> <p>5.3 Main therapeutic studies</p> <p>5.3.1 General consideration</p> <p><b>In principle, placebo-controlled trials should be performed whenever possible. However, if properly justified, non-inferiority trials versus active comparators could be considered if a clear justification of the margin of non-inferiority (CPMP/EWP/2158/99) is provided before the trial has started. In this case, the differences in target populations, the consistency of the effect size, and the assay sensitivity should all be taken into account. Consequently, a placebo arm might be needed. The choice of the comparator should be adequately documented and justified. Similarly, in case of a placebo-controlled superiority trial, the relevance of the findings, compared to currently registered medications, might have to be established.</b></p>	<p>(EMA) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (14 May 2012)</p> <p>4.1.7</p> <p>Use of placebo</p> <p><b>Placebo-controlled trials (in phase II or III) are necessary to get relevant information on the glucose-lowering effect of the investigational drug. However, placebo-controlled trials may be viewed as unethical in certain circumstances. Placebo-controlled monotherapy studies of more than three months in duration should therefore be reserved for patients at an early stage of the disease (e.g. up to two years after diagnosis). Use of placebo for more than 6 months is generally not recommended. (略)</b></p>

臨床評価GLにおける各疾患領域の第Ⅲ相試験等でのプラセボ対照群の要否について

疾患領域	高血圧症	心不全	過活動膀胱
本邦における臨床評価GL	降圧薬の臨床評価に関する原則について(平成14年1月28日付医薬審発第0128001号)	「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成23年3月29日付薬食審査発0329第18号)	「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について(平成18年6月28日付薬食審査発第0628001号)
GLにおけるプラセボ対照群(Ph.3)に関する記載	<p>4.1.降圧効果評価の基本 (中略)降圧効果及び用量反応関係は、4ないし12週間の短期間の試験で検討し、またこれらの短期間の試験においては、<b>プラセボを対照として使用すべきである</b>。効果の持続及び治療薬の使用を中止した際の影響を検討するためには、長期(6ヶ月及び1年)の試験を実施すべきである。 血圧測定は、無拘束下血圧測定(ABPM)による測定を除き系統的な偏り(バイアス)を生じやすいこと、血圧の自然変動が大きい場合があること、また、<b>被験薬の効果がしばしば小さいことがあること(収縮期あるいは拡張期血圧の変化がプラセボに比べて4ないし5 mmHg程度の差しかないこともある)から、降圧効果を厳密に評価するための試験においては、プラセボを対照とした二重盲検比較試験が必須である。</b></p> <p>4.5.長期試験 長期試験は長期の安全性評価に必要である。その際に<b>実対照薬を用いることにより、被験薬の長期効果の特徴をより明確にすることができる</b>。この場合には、分析感度の確認及び治療中止の影響を評価するために、治療期の終了時にプラセボを対照としたランダム化治療中止試験を行うことが望ましい。実対照薬を用いる長期試験で分析感度を検証するためのもう一つの方法は、被験者を最初に3群(被験薬群、実対照薬群及びプラセボ群)に分け、プラセボは短期間(例えば1ヶ月)に限るという方法である。長期の非盲検試験においても、引き続きプラセボを対照としたランダム化治療中止試験を行うことにより、長期の有効性を示すことができる。</p>	<p>Ⅲ 急性心不全 1. 急性心不全の概念と急性心不全治療薬(抗急性心不全薬)の承認に必要な条件 3)急性心不全の治療目標と臨床試験のあり方 (中略)有効性を検討する臨床試験においてはプラセボを対照薬とすることが原則である。しかし、試験の安全性や倫理的観点から止むを得ない場合には、既存の標準的急性心不全の基礎治療を維持しながら行う、プラセボを対照薬とする比較試験、あるいは既存の抗心不全薬を対照とした比較試験等が考えられる。但し、第Ⅲ相試験でプラセボを対照薬として採用しない場合、第Ⅲ相試験を実施する以前のいずれかの段階で、当該被験薬がプラセボよりも有用であることを示さなければならない。</p> <p>Ⅳ 慢性心不全 1. 慢性心不全の概念と慢性心不全治療薬(抗慢性心不全薬)の承認に必要な条件 3)慢性心不全の治療目標と臨床試験のあり方 (中略)第Ⅲ相試験においては、現行の適切な慢性心不全の基礎治療を維持しながら、プラセボを対照薬とする比較試験、あるいは既存の抗心不全薬を対照とした比較試験等が考えられるが、無作為化二重盲検比較試験とすることが必要である。但し、第Ⅲ相試験でプラセボを対照薬としない場合には、何らかの方法を用いて第Ⅲ相試験に入る以前のいずれかの段階で、治療薬がプラセボよりも有用であることを示さなければならない。</p> <p>Ⅴ 心不全治療薬(抗心不全薬[急性・慢性])の臨床試験 2. 第Ⅱ相試験 2)後期第Ⅱ相試験 (5)対照薬 プラセボを対照薬とすることが望ましいが、臨床試験の安全性や倫理的観点から適切な標準薬を対照薬とすることも選択肢のひとつである。その場合の標準薬の選択に際しては以下の2点を考慮する。 a. 評価が既に確立しているか。 臨床的評価が確立している薬剤の中から選ぶ。 b. 類似性があるか。 被験薬との化学的・薬理学的類似性、及び臨床適応の類似性についても考慮する。 3. 第Ⅲ相試験 6)対照薬 後期第Ⅱ相試験に準ずる。</p>	<p>3. 過活動膀胱治療薬の有効性の評価方法 (4) 評価に関するその他の注意点 5) 過活動膀胱に対する治療効果は症状に対する効果で判定されるが、症状の評価は患者が行うので<b>プラセボ効果も大きい</b>。したがって、治療薬の臨床効果を検証する試験では、<b>プラセボ又は標準薬を対照とした二重盲検試験により検討すべきである</b>。また、探索的検討でも<b>プラセボを対照とすることが望ましい</b>。</p>
海外GLでの記載	<p>(EMA) Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of hypertension (18 Nov. 2010)</p> <p>7.4 Therapeutic studies Evaluation of efficacy <b>Dose-response studies should be randomised, placebo-controlled and double-blinded using at least 3 dosages to establish the clinically useful dose-range as well as the optimal dose.</b> The dose schedule selected for pivotal studies must be justified on the basis of the results of the dose-finding studies in the target population. Dose schedules should be clearly defined for elderly patients and those with various risk factors. The results of the dose-response studies of a new antihypertensive agent should provide robust evidence of its efficacy as compared to placebo for each recommended dose. It is also essential to demonstrate the added contribution of each dose chosen. Controlled trials with reference therapy should be performed aiming at demonstration of (at least) a similar efficacy/safety ratio of the drug under investigation in comparison to an acknowledged standard antihypertensive agent of the same and of other therapeutic classes. <b>Placebo-controlled withdrawal phases can be introduced at the end of the study.</b> A combination study with at least one other standard antihypertensive agent is mandatory.</p>	<p>(EMA) Guideline on clinical investigation of medical products for the treatment of acute heart failure (Draft) (20 Sep. 2012)</p> <p>6.3 Pivotal therapeutic studies Phase III studies are expected to be double blind and randomised. The absence of double blinding may compromise the interpretation of symptoms-based studies. This may then require harder clinical endpoints (e.g. all cause mortality). <b>Placebo controlled studies are required if the new product is intended as add-on therapy to current conventional treatment and belongs to a new therapeutic class or to a therapeutic class which has not previously been considered for the treatment of AHF.</b> In this scenario the efficacy of the new drug is expected to be shown in placebo-controlled trials where the new drug/placebo is added to an optimised background therapy well defined in the study protocol. Sponsors should ensure that patients receive appropriate background therapy in accordance with clinical guidelines. <b>The absence of placebo controlled studies in these situations will need to be justified.</b></p>	

# 臨床評価GLにおける各疾患領域の第Ⅲ相試験等でのプラセボ対照群の要否について

疾患領域	不眠症	うつ病	感染症予防ワクチン
本邦における臨床評価ガイドライン	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について(平成23年12月13日付薬食審査発1213第1号)	「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について(平成22年11月16日付薬食審査発1116第1号)	「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について(平成22年5月27日付薬食審査発0527第5号)
GLにおけるプラセボ対照群(Ph.3)に関する記載	<p>III. 臨床評価方法</p> <p>1. 睡眠薬の臨床試験デザインに関する基本的考え方</p> <p>睡眠薬の開発においては、<b>実薬対照非劣性試験(又は同等性試験)では無効同等の可能性が排除できないことから、本試験デザインを用いて治療薬の有効性を検証することには限界があり、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、有効性及び安全性を検討することが必要である。</b></p> <p>IV. 臨床試験</p> <p>3. 検証的試験</p> <p>検証的試験は、通常は固定用量群を設定し、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施することが必要である。</p> <p>(中略)</p> <p>治療薬の臨床的位置付けを明確にするために、対照薬としてプラセボのほかに、現在の臨床で標準治療薬と位置付けられる睡眠薬を設定することが有用な場合もある。この場合でも、治療薬の有効性について、プラセボに対する優越性を検証することが必要である。</p> <p>不眠症治療において、睡眠薬は原則として必要な期間に限定して投与されることが望まれるため、睡眠薬の投与が必要な期間や有効性の持続性を検討するためには、短期(投与期間が2~4週間)のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を行うことが適切であるが、その他に、投与期間が4週間を超えるプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験もしくは無作為化治療中止試験を実施することにより有益な情報が得られる場合がある。</p>	<p>III 臨床評価方法</p> <p>1. 抗うつ薬の臨床試験のデザインに関する基本的考え方</p> <p>薬剤開発においては、臨床試験により薬剤の有効用量とその用量範囲を明確にする必要がある。抗うつ薬の開発においては、<b>プラセボを含まない又は治療薬の複数用量が用いられない実薬対照非劣性試験(又は同等性試験)により治療薬の有効用量を検討し有効性を検証することには限界があり、抗うつ薬の有効性の検討には、プラセボ対照二重盲検比較試験が必要である。</b>これは、うつ病患者を対象とした臨床試験では、<b>プラセボに対する反応性が高く、また一定しないことから、内服妥当性を示す指標が存在しない実薬対照非劣性試験(又は同等性試験)においては、無効同等の可能性が排除できないためである。</b>詳細は、ICH E10ガイドライン(「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日付医薬審発第136号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)を参照されたい。</p> <p>薬剤開発では、よく計画され適切に実施された臨床試験により、有効性を検証し安全性が示される必要がある。しかし、急性期のうつ病患者に<b>プラセボを長期間投与することは倫理的に問題であるため、臨床試験は投与期間を限定して行い、試験期間中に病状が悪化した場合の方策については、計画段階で検討しておくことが必要である。</b></p> <p>IV 臨床試験</p> <p>3. 検証的試験</p> <p>(2) 試験計画に関する留意点</p> <p>検証的試験の試験デザインとしては、<b>固定用量並行群間比較法によるプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が基本である。</b>固定用量並行群間比較法ではなく任意漸増法もしくは強制漸増法により実施される場合もあるが、当該方法を選択する場合は適切な根拠が必要となる。任意漸増法もしくは強制漸増法により実施する場合には、以下の点に注意すべきである。用量調整の方法は、症状評価尺度や有害事象の発現状況等により具体的に規定すべきである。また、特定の用量の評価を行う場合には一定期間以上の投与が必要となるが、異なる最終投与量間での有効性及び安全性の比較は困難であることに留意すべきである。</p> <p>得られた結果の臨床的意義を検討するために、<b>プラセボ及び治療薬のほかに、現在の臨床で標準治療薬と位置付けられる抗うつ薬を対照薬群として設定する場合もある。</b>この場合でも、治療薬のプラセボに対する優越性が示されることが基本であり、対照薬群については、治療薬との非劣性(同等性)を検証する目的で設定する場合以外に治療薬との統計的な比較を目的としない参照薬として設定することが可能な場合もある。うつ病の治療では抑うつ症状の再燃がみられることがあるため、本来は抗うつ薬の有効性を評価するためには、急性期での治療効果のみでなく再燃の抑制効果の検討が必要と考えられる。プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験のほかに、再燃の抑制効果を検討するランダム化治療中止試験を実施することにより有益な情報が得られると考えられるが、うつ病の急性期における治療効果とこれに続く短期間での再燃の抑制は同一の病態下での変化とみなすことができるため、短期間でのランダム化治療中止試験の実施は必ずしも必要ではない。</p>	<p>4. 臨床試験に関して考慮すべき点</p> <p>4.2. 比較対照群に関する考察</p> <p>臨床試験においては有害事象の頻度等を検討する上にも<b>比較対照群を設定することが望ましい。</b>一般にプラセボ対照群は試験する抗原を含まない比較群を指す。既存の標準ワクチンがある場合には当該ワクチンとの比較試験を考慮する。混合ワクチン及び多価ワクチンにおいて、既存の標準ワクチンが利用できない場合、新たに追加した抗原以外の全ての抗原を含む既承認のワクチンとの比較試験を考慮する。</p>
海外GLでの記載	<p>(EMA) Guideline on medical products for the treatment of insomnia</p> <p>6.3.3 Long Term Trials</p> <p>In principle, a long-term study is needed unless there are compelling safety reasons not to conduct such trials. In this situation, the indication would be “short-term treatment”.</p> <p>This might be done by a double-blind placebo-controlled extension study or, preferably, by a randomised withdrawal design. In the randomised withdrawal design, responders to the investigational treatment of sufficient duration are randomised to continue the investigational drug or switch to placebo. This is done in two time periods. In the first open and uncontrolled period the stabilised responders continue with the test treatment for 2 to 4 weeks, thereafter they are randomised and followed for at least 6 months depending on the mechanism of action of the studied medicinal product. <b>The alternative, a double-blind placebo-controlled extension study, should equally last for at least 6 months. Those subjects not coming into the maintenance phase should have their medication withdrawn under placebo control to detect any possible dependence.</b></p> <p>Regarding the design of a double-blind placebo-controlled extension study, the demonstration of efficacy is based on effect sizes of the chosen endpoints and on drop-out rates. With respect to the randomised withdrawal design efficacy is usually based on the number of patients worsening (relapsing) and/or the time to this event; however, both criteria should be included. Worsening or relapse should be defined in the protocol, based on a clinically relevant increase of symptoms of insomnia that are scored on validated rating scales at one or more visits.</p> <p>Subjective endpoints alone are considered acceptable. The choice of (co)primary parameter(s) has to be justified.</p> <p>Long-term and discontinuation problems should be addressed including withdrawal and dependence. A placebo-controlled run-out phase is appropriate. Vigilance should be maintained for any signs of abuse. Analyses should carefully consider the possible biases arising from drop-outs (not because of relapse) and the statistical methods of dealing with them should be defined in the protocol (Guideline on missing data in confirmatory clinical trials (CPMP/EWP/177/99 Rev. 1).</p>	<p>(EMA) Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of depression (30 May 2013)</p> <p>4.1.1 Use of placebo</p> <p>Clinical studies should provide unambiguous evidence of the antidepressant activity and of the effective dose or dose range. In depression comparisons between a test medicinal product and reference substances are difficult to interpret since there is a high and variable placebo response in depression. Actually in about one-third to two-third of the trials, in which an active control is used as a third arm, the effect of the active control could not be distinguished from that of placebo. As the effect rate in a specific trial is thus uncertain, a non-inferiority margin cannot be determined and a non-inferiority trial is not an option, as the sole basis for demonstrating efficacy.</p> <p>Therefore, from a scientific point of view, randomised double blind comparisons versus placebo are needed, to permit adequate evaluation of efficacy, though showing superiority over an active comparator would be an acceptable alternative. Comparison to a placebo treatment is also of value for distinguishing disease manifestations from adverse reactions of the medicinal product.</p> <p>Ethically, however, the use of a placebo is a controversial issue, especially when performing studies during acute episodes and/or in out-patients. On the other hand it would be detrimental to public health and ethically unacceptable to grant a license to a medicinal product to be used in major depression without providing unambiguous evidence of efficacy.</p> <p>Precautions to minimise the impact of the study should be taken however, e.g., by limiting the duration of the study – generally a duration of about 6 weeks should be sufficient and a longer duration should be justified – and by using a fail-safe provision whereby a serious deterioration of the patient’s condition will allow withdrawal from the trial and standard therapy to be given under open conditions. Three-arm trials including both a placebo and an active control are recommended.</p>	<p>(EMA) Note for guidance on clinical evaluation of vaccines (17 May 2005)</p> <p>3.4.2 Randomised controlled studies</p> <p>The absolute protective efficacy of a vaccine for a specific disease is usually defined as the reduction in the chance of developing the disease after vaccination relative to the chance when unvaccinated as determined in a prospective randomised controlled study. Depending on the disease to be prevented and the acceptability of withholding a potentially efficacious vaccine from some study participants, the control group might be given a placebo or an alternative vaccine that does not protect against the disease under study but provides some other potential benefit to vaccinees. In both these instances, a double blind study design would be possible. The alternative is that the control group receives no treatment but this means that a double blind design is not possible.</p>