

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
第2回プラセボ対照試験に関する専門部会

プラセボ対照試験の実施が
困難な領域・分野の実態



浜松医科大学 臨床薬理学講座
渡邊裕司 花田隆造

課題

- 新薬の有効性検証にはプラセボとの比較が原則
- しかし、致命的疾患であって標準治療法が確立している場合等では、プラセボ群（無治療群）を対照として比較試験を実施することは倫理的に困難
- プラセボ対照を置けない場合、どのような形で対応すべきか



OUTLINE

- プラセボ対照試験の必要性
- プラセボ単独使用で考慮すべき事項
 - 有効性が証明された治療の有無
 - 患者が被るリスクの評価
- プラセボ対照試験が困難な場合の工夫



症 例

61歳、男性、会社員

3週間前に心筋梗塞を発症した。

自覚症状はないが心電図検査で不整脈を指摘され、先日のホルター心電図検査では3連発を含む心室性期外収縮が約1000個認められた。



CAST

(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)

1. 心筋梗塞患者のうち、心室性不整脈の出現が少ない患者の方が予後がよい。
2. 心筋梗塞で不整脈を持つ患者に抗不整脈薬を投与すると、不整脈は減少する。

仮説の提示 ↓

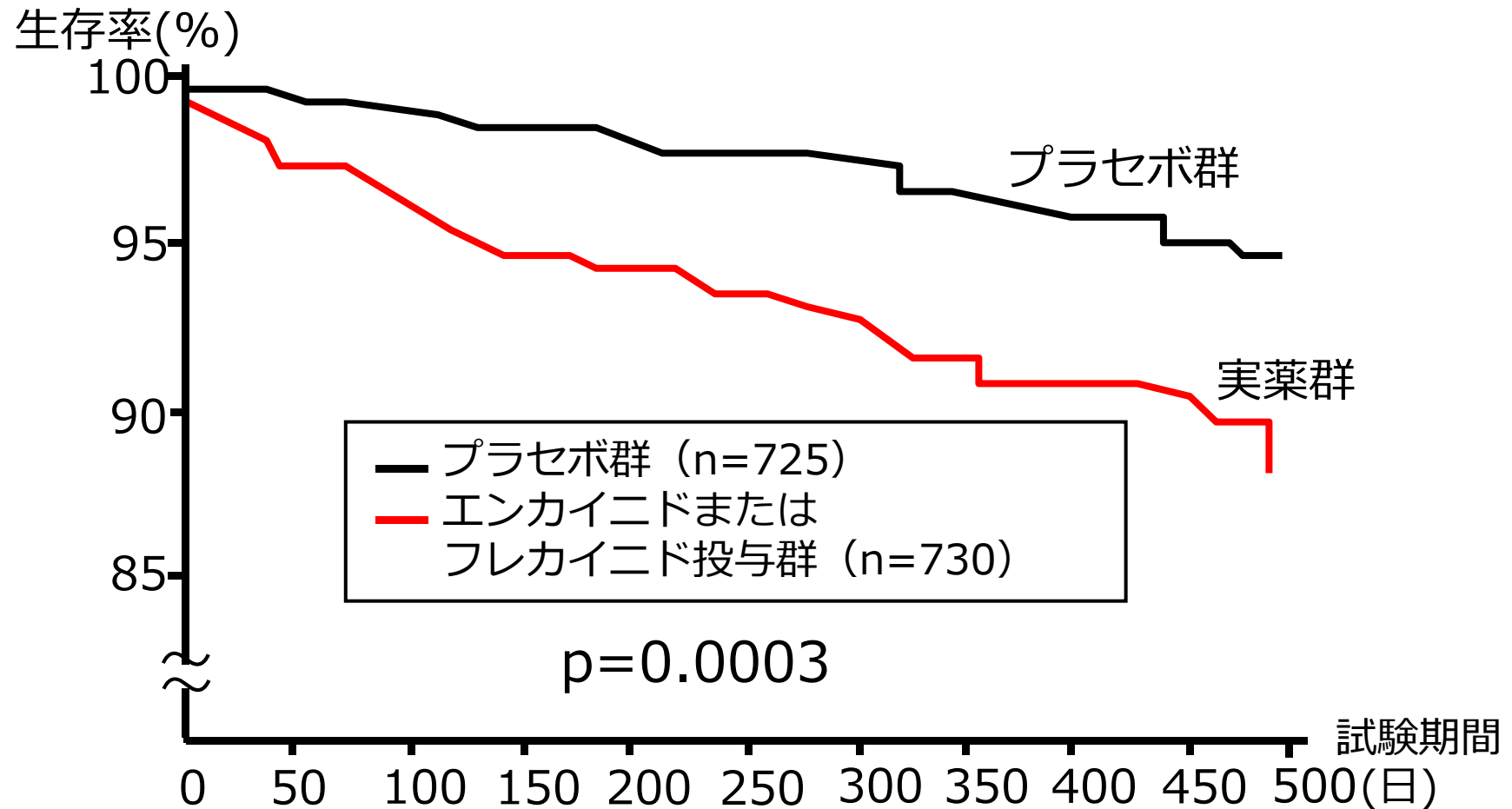
心筋梗塞患者の死亡率が
抗不整脈薬により減少するだろう…

ランダム割付の臨床試験



CAST

(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)



The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. 1989; 321(6): 406-12.



- CASTの結果
 - 抗不整脈薬エンカイニド、フレカイニドの投与により生命予後を悪化させた（仮説否定）
 - 心筋梗塞後の不整脈に対し、Ic群抗不整脈薬の投与は以後激減
- CASTの教えてくれた事
 - 倫理性が確保された状況下で科学的・客観的な評価の必要性
 - プラセボ対照ランダム化比較試験の重要性



- うつ病に対する脳深部刺激療法
(DBS: Deep Brain Stimulation)
 - 精神疾患に対する外科的介入（ロボットミーの歴史）という倫理問題も
 - 難治性うつ病については、2014年12月に初のプラセボ対照二重盲検ランダム化臨床試験の結果として有意差を示せず



再生医療の分野や手術方法も、可能な限り
プラセボ対照による比較試験が望ましい

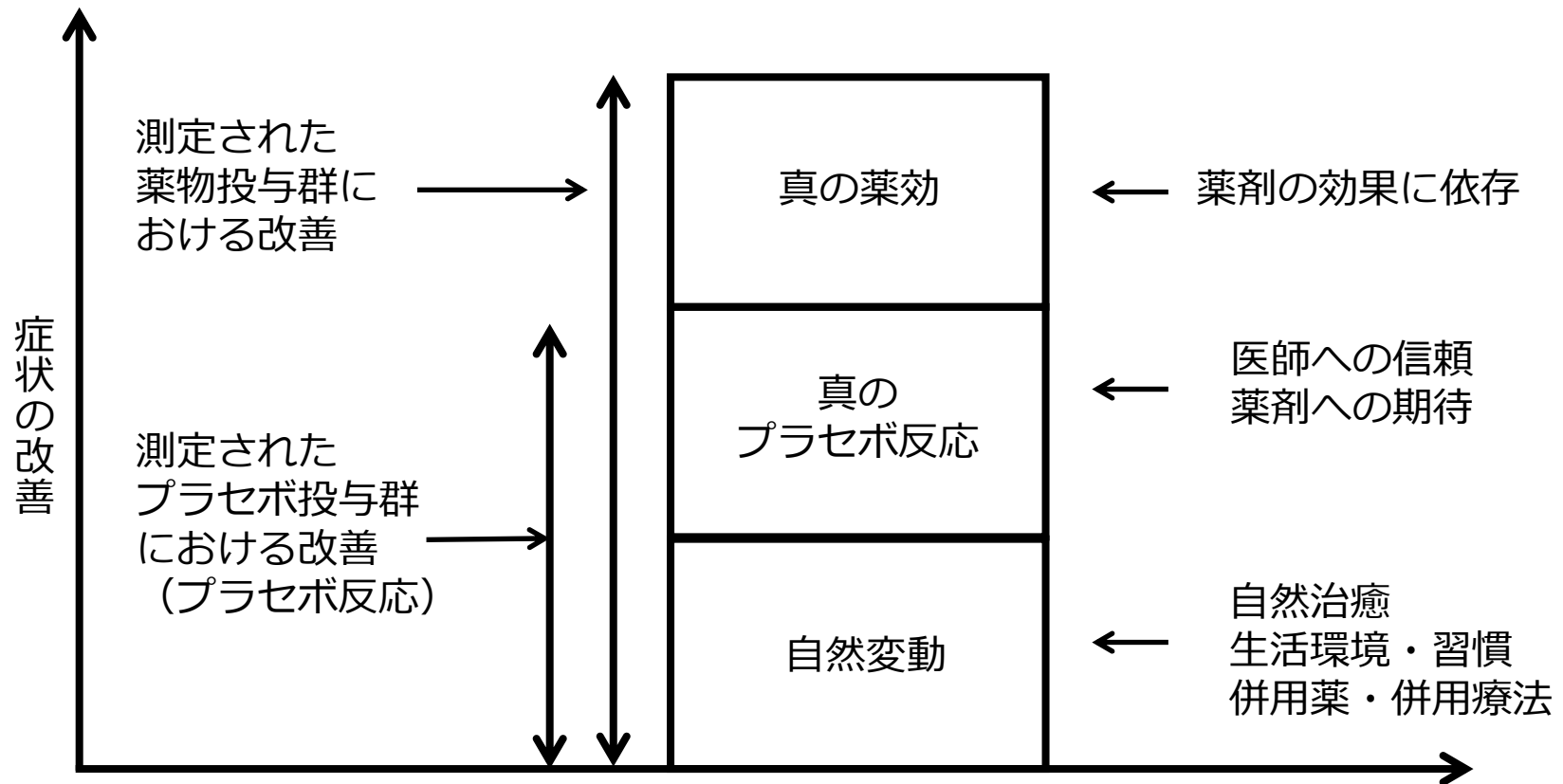
Dougherty DD, et al.: A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry* 2014. (In Press)

栗原千絵子ほか「精神疾患とDBS」『精神科』2013; 23(4): 456-65.



プラセボ対照試験の必要性

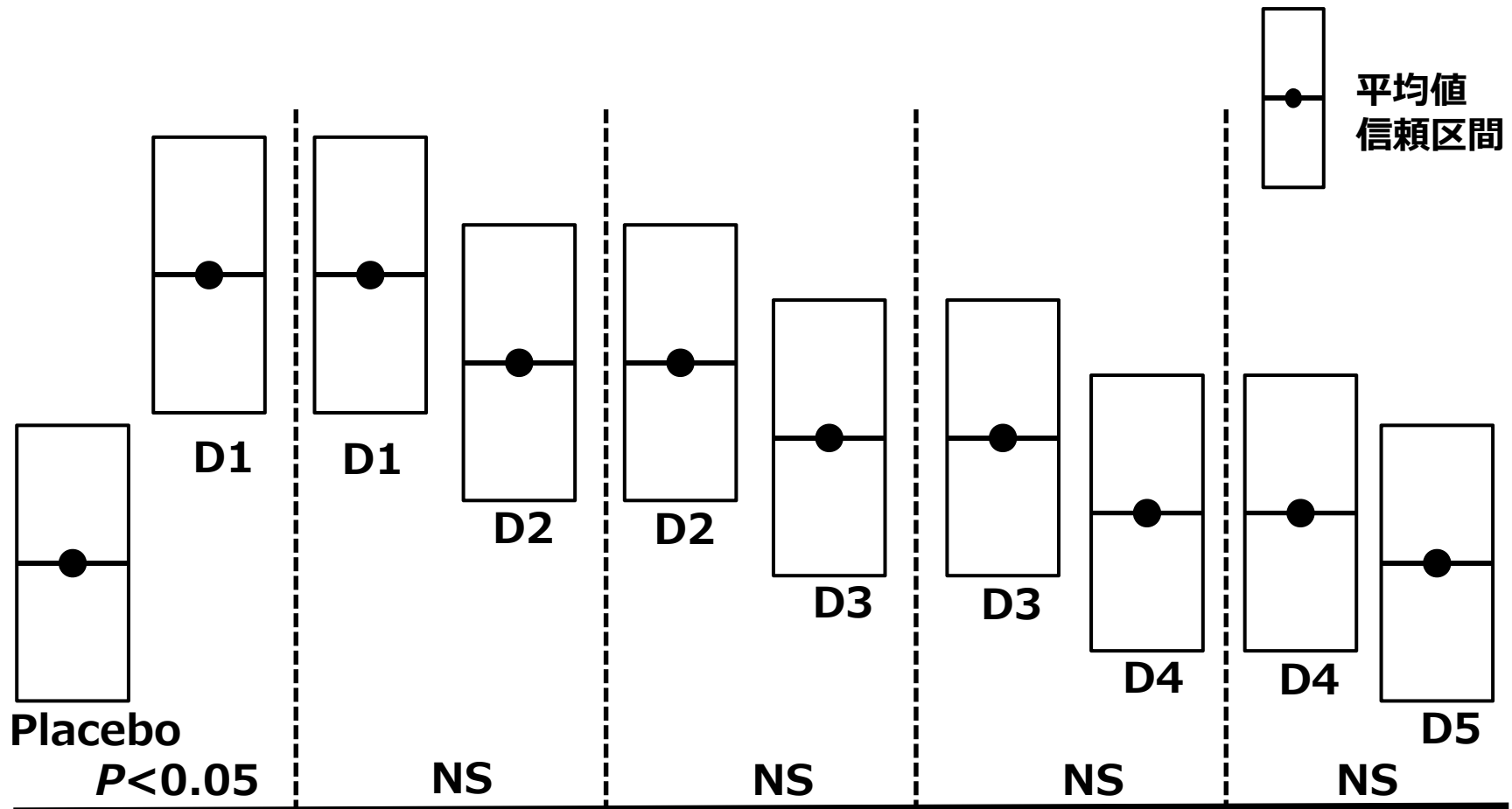
- 薬効を明らかにするためには、薬物投与群とプラセボ投与群の比較が必要



石田光裕ほか「プラセボ対照試験と被験者公募のポイントー抗うつ薬の開発経験から」『薬理と治療』2012; 40(2): 113-21.



- 標準薬との同等性比較だけでは、プラセボ対照と有効性に差のないものが世に出てくる可能性がある



中野重行「医薬品の臨床試験におけるプラセボの誕生とプラセボ対照群の必要性」『薬理と治療』2013; 41(7): 617-24.



OUTLINE

- プラセボ対照試験の必要性
- プラセボ単独使用で考慮すべき事項
 - 有効性が証明された治療の有無
 - 患者が被るリスクの評価
- プラセボ対照試験が困難な場合の工夫



プラセボ単独投与が許容される条件

- ヘルシンキ宣言2013 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、あるいは、
 - 科学的に健全な理由があり、かつ、重篤又は回復不能な害のリスクが増加しないであろう場合
- CIMOSガイドライン2002
 - 効果の確立された介入が存在しない場合
 - それを差し控えても、一時的な不快、症状の緩和が遅れをもたらすに過ぎない場合
 - 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、かつ、
 - プラセボの使用が研究対象者に重篤あるい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



プラセボ単独使用に際して 考慮すべき事項

1. 効果の証明された治療とは？

→ プラセボ対照試験での有効性の実証

2. 患者の被る可能性のあるリスクの程度は？

– 許容される害のリスクレベルは？



プラセボ単独使用に際して 考慮すべき事項

1. 効果の証明された治療とは？

- プラセボ対照試験での有効性の実証
- 治療の進歩により、プラセボ単独使用できる領域は狭まっていく

2. 患者の被る可能性のあるリスクの程度は？

- 許容される害のリスクレベルは？



プラセボ単独使用に際して 考慮すべき事項

1. 効果の証明された治療とは？

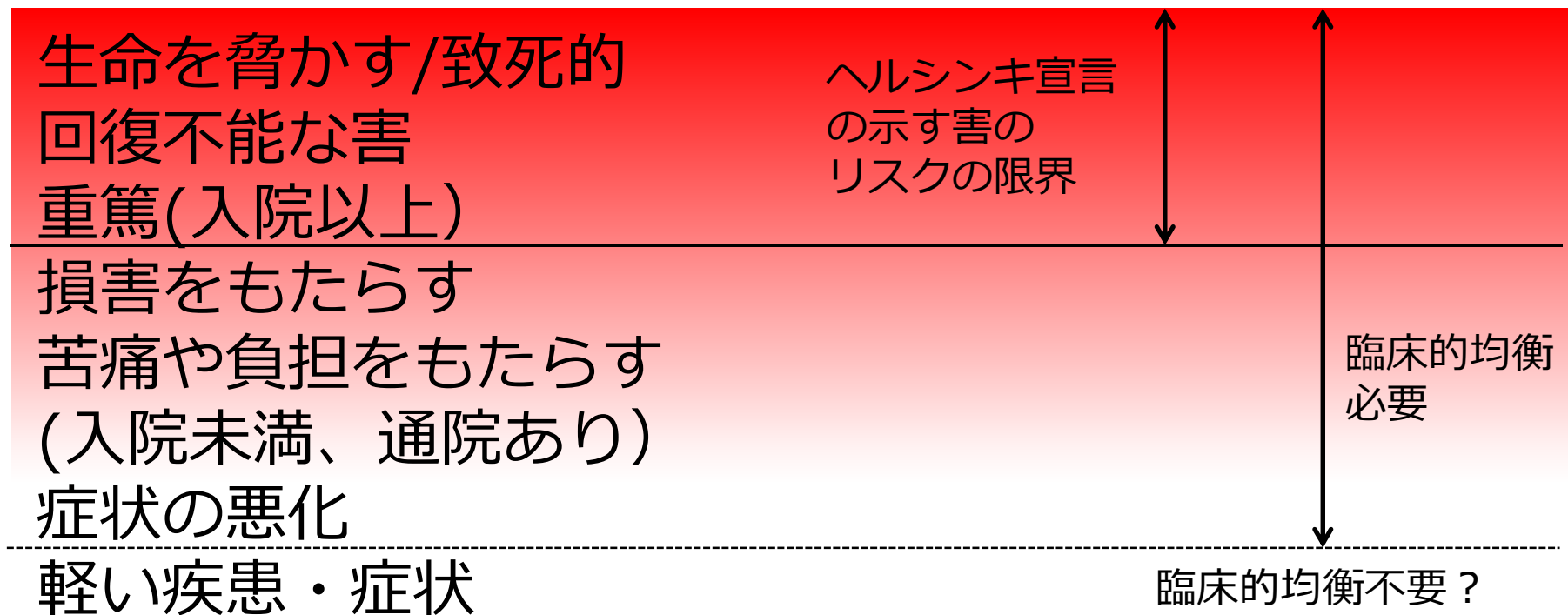
- プラセボ対照試験での有効性の実証
- 治療の進歩により、プラセボ単独使用できる領域は狭まっていく

2. 患者の被る可能性のあるリスクの程度は？

- 許容される害のリスクレベルは？



許容される害のリスクレベル



臨床的均衡：比較される各群のリスクとベネフィットが均衡していること

栗原千絵子: プラセボ対照試験の倫理と試験終了後のアクセス-ヘルシンキ宣言2013年改訂とその前後の国際的論争.
医薬品企業法務研究会11月度月例会(2014年11月18日)



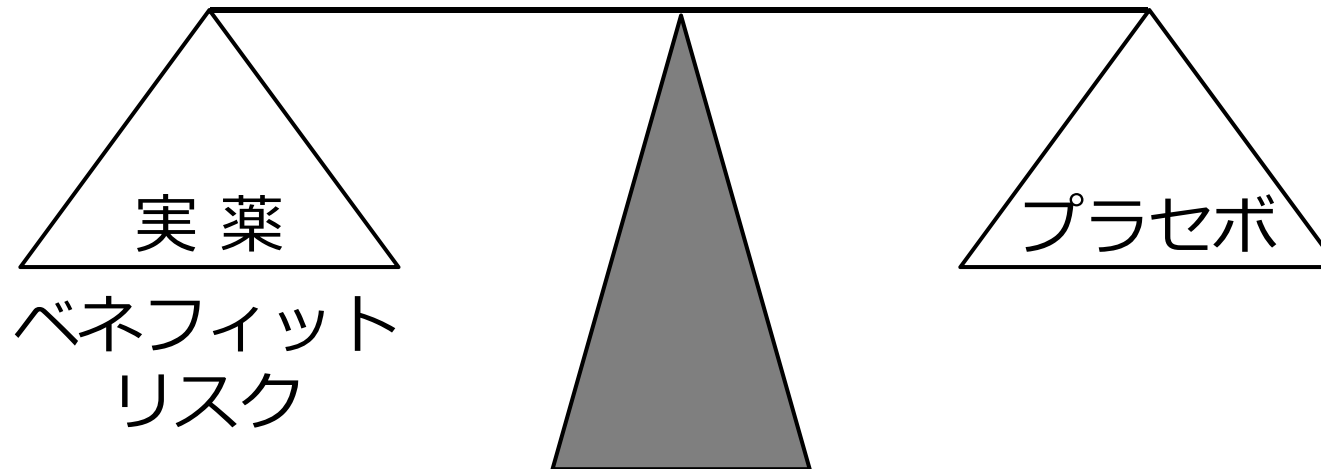
ヘルシンキ宣言2013

Use of Placebo

-the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.



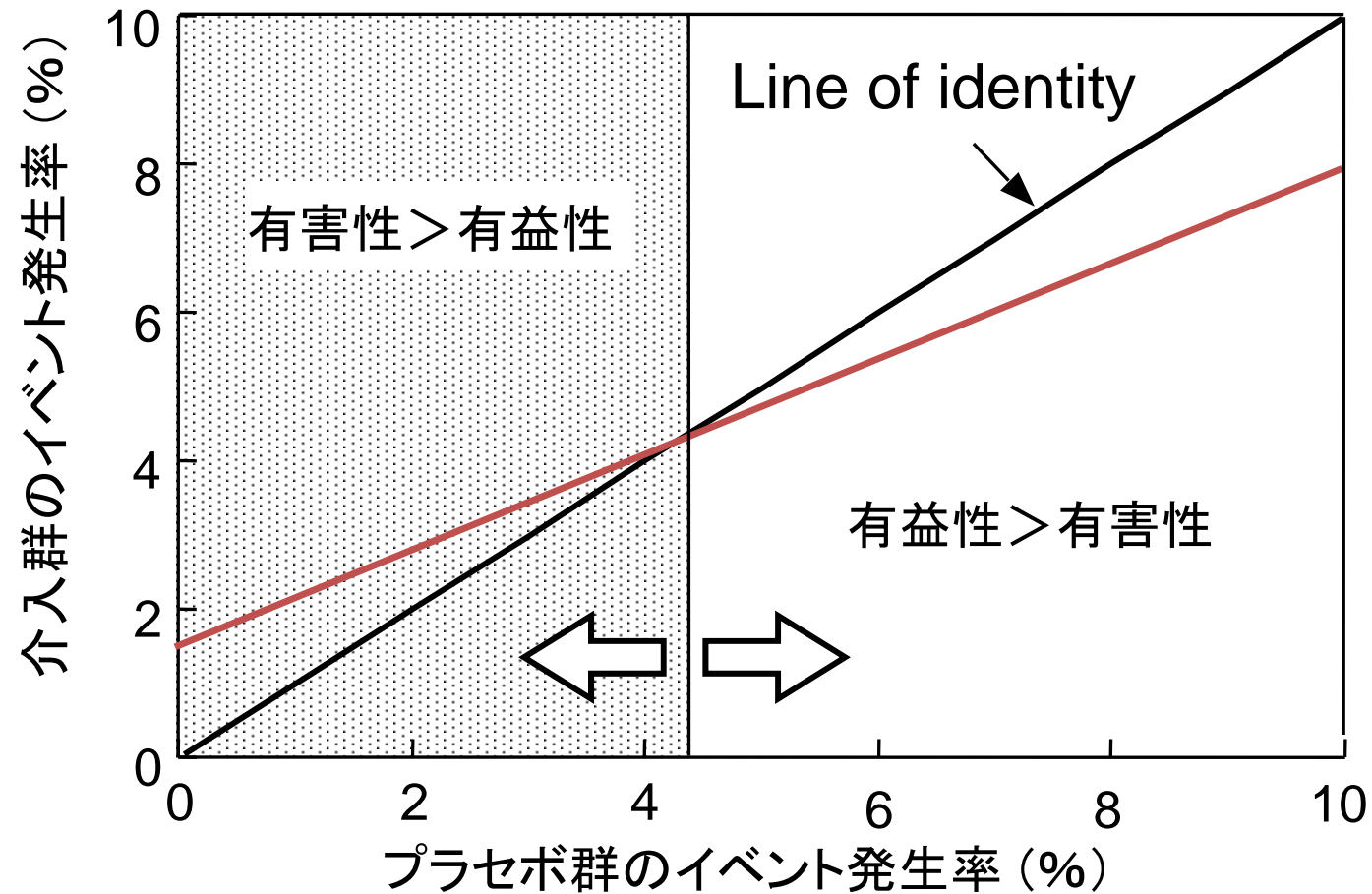
最善の治療を受けない結果として
被験者がさらなる重篤または回復不能な害の
リスクにさらされない



対象疾患・疾患の中のグレード・試験期間・・・



L'Abbe Plot



- 証明された治療介入でもベースラインリスクにより、有害性 > 有益性という場合がある



OUTLINE

- プラセボ対照試験の必要性
- プラセボ単独使用で考慮すべき事項
 - 有効性が証明された治療の有無
 - 患者が被るリスクの評価
- プラセボ対照試験が困難な場合の工夫



ICH-E10の同時対照の選択

- 有効性が証明された治療は存在するか？ →YES
- その治療は救命効果が証明されているか？ 又は回復不能の障害を防ぐことが知られているか？ →YES
- 選択肢
 - 実薬対照試験
 - (例外的に)デザインが適切に修正されたプラセボ対照試験
 - 用量反応対照

栗原千絵子「ヘルシンキ宣言第29条・30条問題とICH-E10ガイドライン-抗うつ薬治療中止試験の事例から治験空洞化の真相を考える」『臨床評価』2007; 35: 345-62.



デザインが適切に修正された プラセボ対照とは？

- ICH-E10では以下を容認
 - 3群比較
 - 上乗せ
 - 用量反応対照
 - 置き換え
 - 早期離脱・救済治療
 - 短期のプラセボ対照
 - ランダム化治療中止



「デザインが適切に修正された プラセボ対照試験」の実態

3群比較（含非釣合型ランダム化）

- プラセボに曝される被験者数を減らすことができるとするが、プラセボ群に割り付けられた被験者のリスクを低減できるものではない
- imanitib抵抗性消化管間質腫瘍に対するsunitinibの第Ⅲ相試験
 - sunitinib：プラセボ=2:1に割付
 - 「プラセボに割当てられた患者は、imanitibを続けていれば進行を遅らせることができたかもしれない」

Demetri GD, et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-38.



上乗せ

- 標準薬が死亡・回復不能障害を減少することが知られており、標準薬の中止・プラセボ単剤投与が非倫理的と考えられる場合
 - 抗腫瘍薬、抗てんかん薬、抗心不全薬など
 - 有効性が証明されるのは組合せ治療についてである
- 視神経炎の患者に対し、メチルプレドニゾンパルス療法にerythropoietin又はプラセボを上乗せ投与

Sühs KW, et al.: A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. ANN NEUROL 2012; 72: 199-210.



置き換え

- 既存薬と新薬の関係、投与量、エンドポイントの設定などを慎重にデザインする必要がある
- ステロイドが投与されている小児患者を対象に、抗IgE抗体またはプラセボを上乗せし、喘息の悪化基準該当事象が起こるまでステロイド量を減少
 - ベースラインからの減少量をエンドポイントとした

Milgrom H, et al.: Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab).
Pediatrics 2001; 108; 36-45.



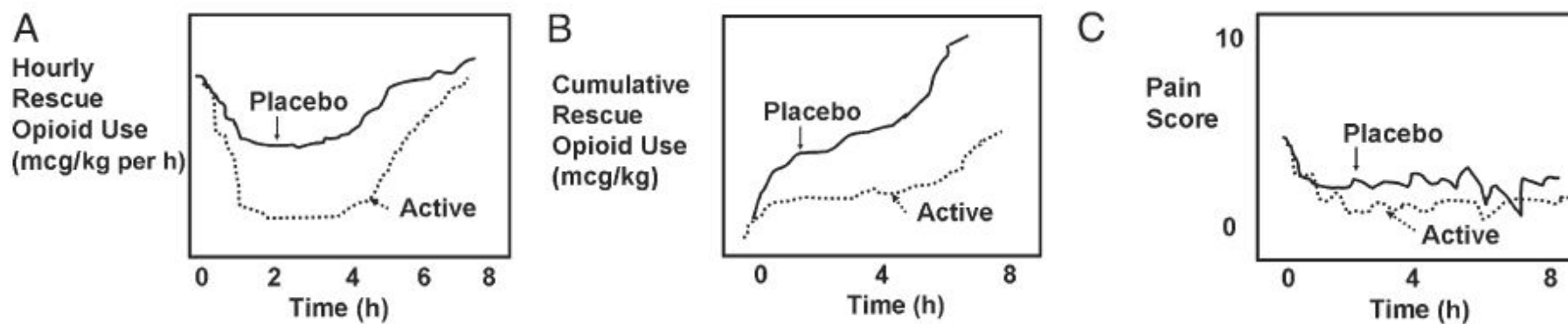
早期離脱・救済治療

- 短期の有効性に関する情報しか得られない
- 中止基準を軽くすると離脱が増え、かえって被験者数が多くなってしまう
- 乾癬性関節炎の患者に対し、ustekinumab またはプラセボを投与
 - 16週の時点で改善がみられない場合、プラセボは実薬群へ早期離脱
 - 早期離脱の対象とならなかったプラセボ投与患者も、24週の時点で実薬投与

Kavanaugh A, et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1000-6.



- 小児の疼痛性疾患に対し、鎮痛剤またはプラセボを投与
 - VAS、pain scoreの代わりに、オピオイドレスキュー使用の頻度・量を評価項目とする



Berde CB, et al.: Pediatric analgesic clinical trial designs, measures, and extrapolation: report of an FDA scientific workshop. *Pediatrics* 2012; 129: 354-64.



ランダム化治療中止

- 本来は再発抑制、長期使用の効果を証明するためのデザイン
- 急性期の効果証明の代替とすることはできない
- 三叉神経痛に対し、ナトリウムチャンネルブロッカーで治療後、継続またはプラセボに変更¹⁾
- 転移性腎細胞癌に対し、sorafenibで治療後、継続またはプラセボに変更²⁾

1) Zakrzewska JM, et al.: Novel design for a phase IIa placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. *Trials* 2013; 14: 402-12.

2) Ratain MJ, et al.: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-12.



プラセボ単独使用が困難な 場合の対応法～まとめ

- 患者保護を考慮することによって、プラセボの単独使用を可能にするデザインを採用
 - － 早期離脱デザイン
 - 特に標準介入がない領域で有効
 - 離脱を必要とするまでの期間の比較が有効性の参考資料となる
 - － 救済治療デザイン
 - 特に標準介入がある領域で有効
 - 標準治療法に切り替えるまでの期間の比較が有効性の参考資料となる

中野重行「プラセボ対照群を使用する臨床試験を実施する際の工夫と留意点」『薬理と治療』2014; 42(2): 75-81.



- 上乗せデザイン
 - 標準介入が中止できない場合は採用せざるを得ない
 - 標準介入が存在しなくても、対症療法など一般的に使用されている治療法にプラセボを上乗せせざるを得ない
 - 結果の過度な一般化をしないよう留意

- デザイン以外の工夫
 - 試験中の患者の注意深い観察、入院管理
 - データモニタリング委員会
 - 脱落後、試験終了後の患者のケア
(治験薬の提供も考慮)

栗原千絵子「ヘルシンキ宣言第29条・30条問題とICH-E10ガイドライン-抗うつ薬治療中止試験の事例から治験空洞化の真相を考える」『臨床評価』2007; 35: 345-62.



プラセボ使用について

- ヘルシンキ宣言2013 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、あるいは、
 - 科学的に健全な理由があり、かつ、重篤又は回復不能な害のリスクが増加しないであろう場合

プラセボ対照試験によって証明される

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照は臨床試験に関わるバイアスを最小化し信頼性の高い結果を導き出すための知恵

