

PMDA科学委員会プラセボ専門部会

(2015年5月8日@PMDA)



資料 1

企業治験におけるプラセボ

対照試験の実施状況

- 実施上の問題点は？ -

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 委員長

稲垣 治

本日のお話の内容

1. 製薬協について
2. プラセボ対照試験実施上の問題点調査
3. まとめ

日本製薬工業協会（製薬協/JPMA）とは

- 研究開発指向型の製薬企業72社（2015年1月現在）が加盟する任意団体
- 1968年に設立
- モットー：患者参加型医療の実現
- 製薬産業に共通する諸問題の解決や医薬品に対する社会的理念を深めるための活動、国際的な連携（IFPMA、PhRMA、EFPIA）など
- 政策策定と提言活動の強化、国際化への対応、広報体制の強化を通じて、製薬産業の健全な発展への取組
- 世界の患者さんの治療に貢献するためにグローバルな活動を展開

JPMA : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

PhRMA : Associations Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

プラセボ対照試験：調査

調査の対象

会社：医薬品評価委員会運営委員会、臨床評価部会正副部会長会の参加会社

* 会社が重複する場合はいずれか一方から回答

合計27社の医薬品評価委員会関係者にアンケート用紙を送り、回答を依頼

試験：2010年1月以降に治験届を出したプラセボを用いた治験

* ゼロ用量による用量反応試験等、プラセボを用いる場合は全て該当

* 複数経験がある場合は、案件毎にURLにアクセスし回答

(但し、特定の会社の意向が強くなることを避けるため、1社5試験以下に制限)

回答状況対象

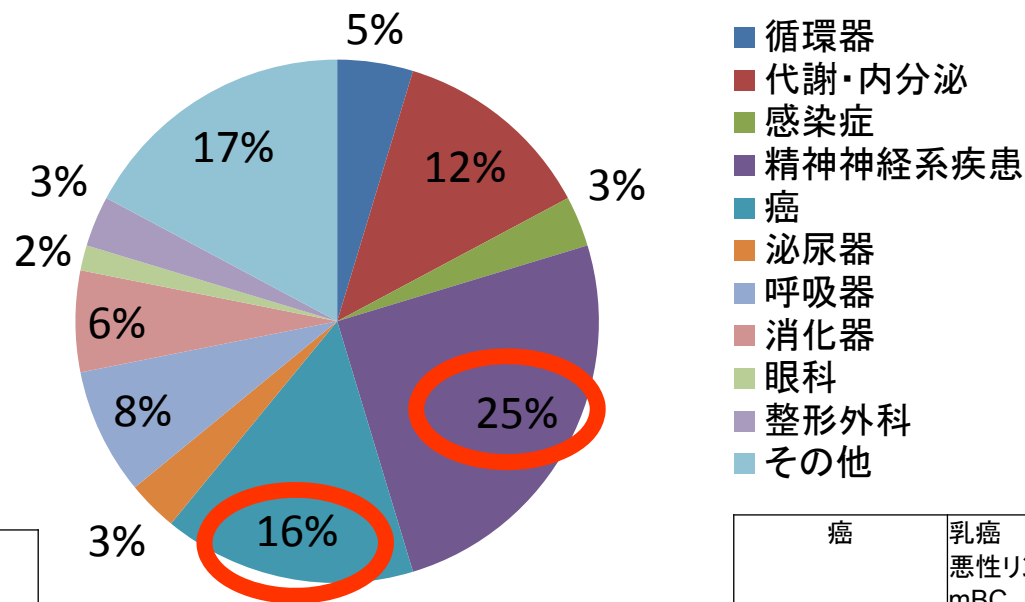
22社より65試験の回答を受領

試験内訳：

- P1試験 2、P2試験 21、P2/3試験、7、P3試験 35
- 国際共同治験 24、国内試験(日本単独)40、記載なし 1

プラセボ対照試験アンケート 【単純集計】

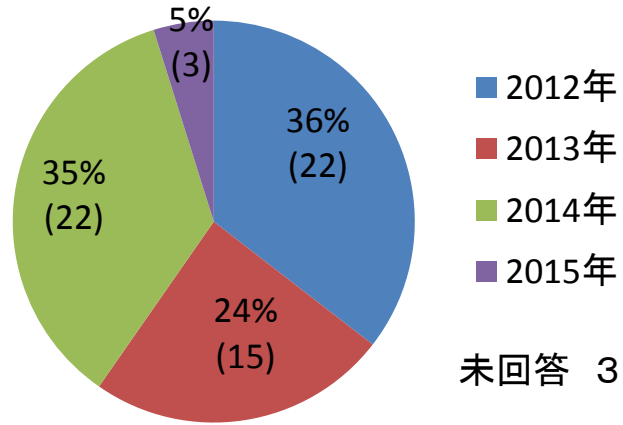
回答4: プロトコルの対象領域



循環器	高コレステロール血症 心房細動 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
代謝・内分泌	痛風 糖尿病 子宮腺筋症 糖尿病性腎症 二次性副甲状腺機能亢進症
感染症	インフルエンザ C型肝炎
精神神経系疾患	アルツハイマー うつ 認知症 社交不安障害 大うつ病性障害 アルツハイマー型認知症 脊髄小脳変性症 自閉性障害 双極性障害 統合失調症 パーキンソン病 筋萎縮性側索硬化症

癌	乳癌 悪性リンパ腫 mBC 急性骨髄性白血病 肝細胞癌 進行結腸直腸がん 非小細胞肺癌 がん治療に伴う副作用予防
泌尿器	BPH 慢性腎不全
呼吸器	気管支喘息 喘息
消化器	慢性便秘 非アルコール性脂肪肝炎 クローン病
眼科	ドライアイ
その他	慢性蕁麻疹 アトピー性皮膚炎 スギ花粉症 帯状疱疹後神経痛 通年性アレルギー性鼻炎 季節性アレルギー性鼻炎 乾癬

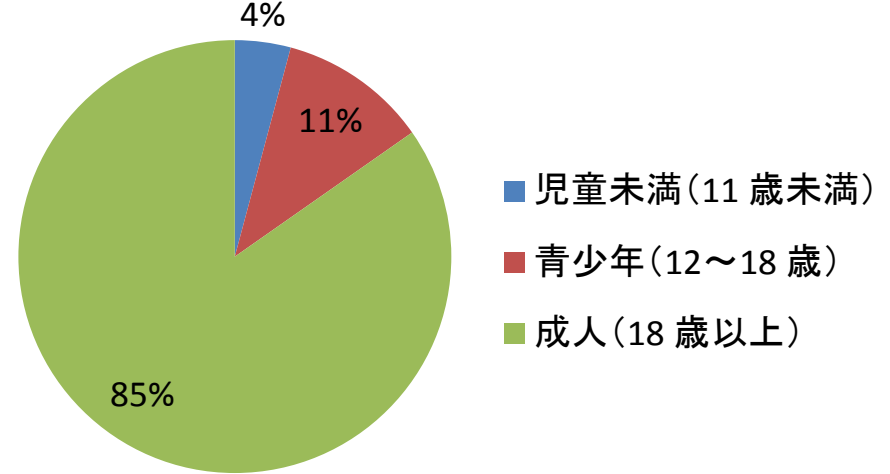
回答3: 治験届出を実施した年数



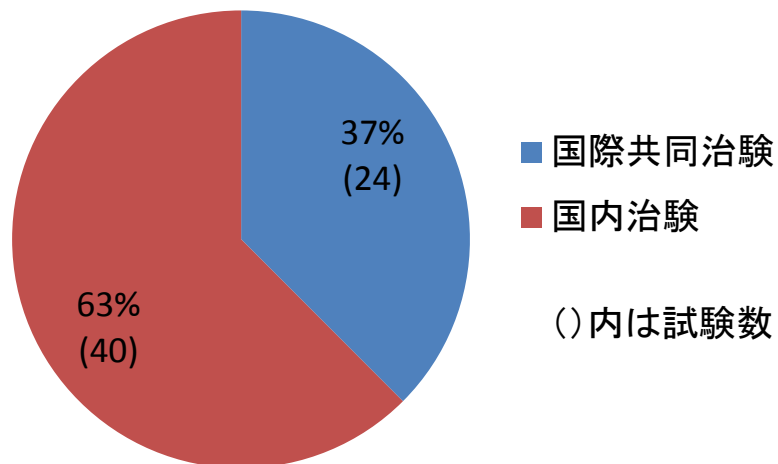
未回答 3

()内は試験数

回答6: 被験者の年齢層

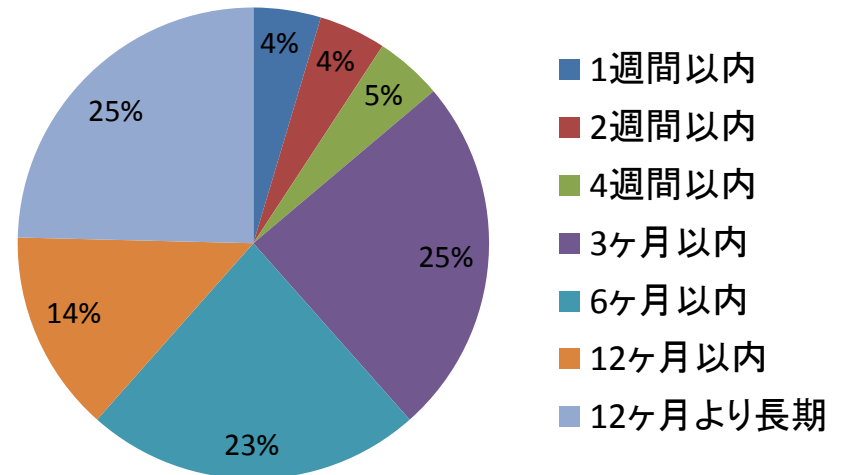


回答5: 国際共同治験であるか否か



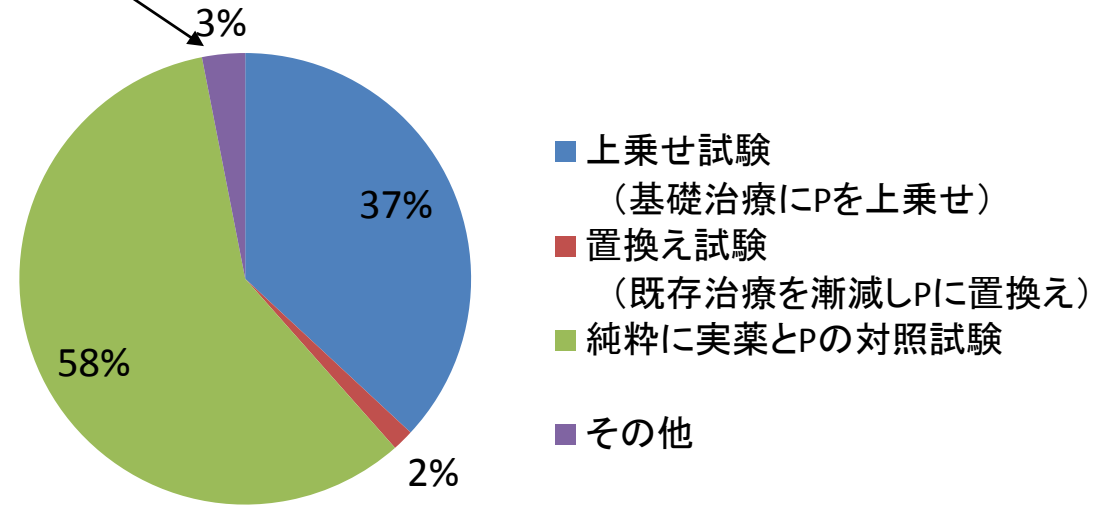
()内は試験数

回答7: プラセボの投与期間



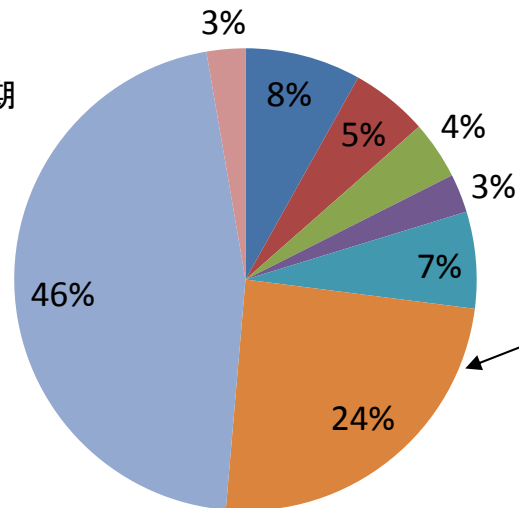
回答8: プラセボ(P)の投与方法

実薬、対照薬、プラセボの3群比較
基礎治療にプラセボとアクティブを
上乗せ



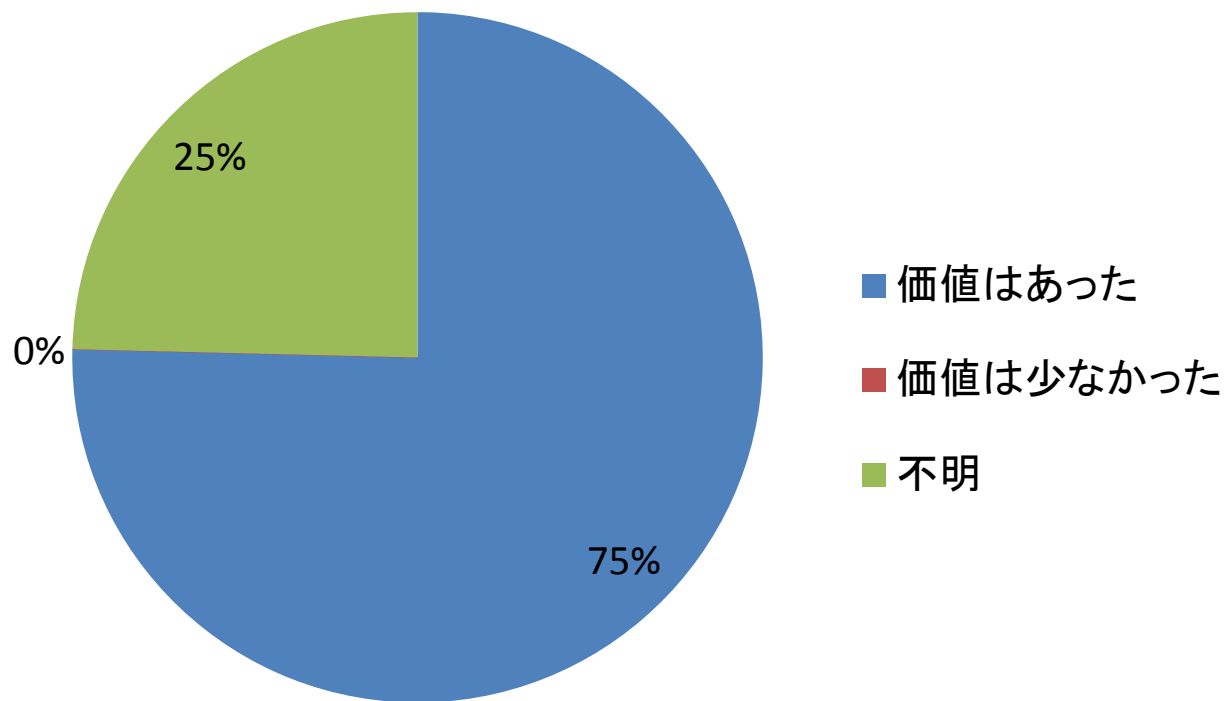
回答9: プラセボ対照試験を実施した際の工夫

- 早期離脱
- 限定されたプラセボ期
- ランダム化治療中止
- 非釣合型
- ランダム化
- その他
- 工夫なし
- 該当せず



placebo run-in
レスキュー薬の提供
併用制限薬、レスキュー薬の設定
プラセボ投与後48週の継続投与を付加
比較試験後に継続投与試験に移行
短期間のプラセボ対照試験完遂症例での長期治療薬
投与試験の実施
実薬対照、複数用量並行群間比較試験
P群でPE評価後early escapeで実薬へ移行
有効性中間解析で有効中止後の実薬への切り替え
定期的な有効性評価と、悪化を確認した場合に次治療
に縛りを付けない
救済療法(投薬を含む)あるいは併用薬追加を実施して
も試験から脱落とせず

回答12: プラセボ対照試験とした価値はあったか？



P対照試験アンケート結果 コメント

質問10: 計画段階での懸念や問題点(1/2)

- レスキュー薬を設定し、決められた使用回数以上必要になったら試験中止とした。
- プラセボ投与での悪化が懸念されたため、投与3ヶ月時点著しく悪化した場合は盲検下で実薬に切り替えの計画とした。
- いかにかP効果を少なくコントロールして試験を実施するか(CNS領域)
- 効果を有する抗うつ薬でもプラセボに対する優越性を検証しにくいという問題はある。
- 同意取得率の低下
- レスキュー薬を提供・使用しても無効中止例が多くなるのではないか。→ 無効中止例はほとんど無かった。
- すでに適応外で使用されているため、症例登録が難しかった。
- 対象疾患の悪化による途中中止例の増加が懸念であった。

質問10: 計画段階での懸念や問題点(2/2)

- 強い疼痛に対して併用制限薬やレスキュー薬を設定した。一方、併用制限薬を多く設定してしまうと、疼痛の強さのベースラインが下がることで、治験薬の有効性(疼痛改善効果)を検証しにくい状況となることが想定された。そのため、倫理面と有効性評価とのバランスを考慮した併用制限薬の設定に苦慮した。
- 施設選定の段階で治験施設の責任医師候補に実施可能性が低いと判断され、拒否された。(小児、成人とも)
- 疾患の症状の特性上、患児及び親権者は早急に症状を改善することを望んでいるため、数週間のプラセボ投与が困難である
- 試験を開始した時は治療薬がないためプラセボ対照でも問題ないと判断したが、途中で治療薬が承認された場合に試験途中でプラセボ対照試験が成立しない可能性が懸念
- 未治療新患が少なく長期P使用はIC取得が困難
- P群での症状の悪化
- P群で効果不発揮が判明することによる途中脱落

質問11: 実施段階での問題点

- 同意取得率の低下
- 盲検化維持のための検査値のマスク期間設定
- 製剤規格の違いによるダブルダミーの必要性
- 試験途中の脱落
- 参加を拒絶された医療機関
- 基礎治療薬で効果不十分という基準に合致しない
- 非釣合型ランダム化を採用しないことの医師からの苦情
- IRB(事前ヒアリング含む)からの指摘、承認保留
- 実治験薬については長期継続投与試験への移行を可としたため、データ固定期間が非常にタイトであった

質問12:P試験とした価値があったと考えるか

概ね科学的評価の観点で賛同

「不明」との回答の多くは、“まだ進行中のため”との理由であった

質問13:P対照で実施すべき試験

- 科学性の担保が必要な場合
 - 客観的な数字で示されない自覚症状が主評価となるような疾患（患者の気分や生活環境）
 - プラセボ効果が高いと想定される試験
 - 標準治療薬がない場合
 - 基礎療法に対して上乗せ効果を期待するような試験
 - ブリッジング試験(比較対象とする試験でP群が設定されている場合)
- POC試験で正確に薬効を評価する試験
- 可能な限り(原則)プラセボ対照試験を実施すべき
 - 致命的ではない疾患又はオーファン指定ではない疾患で上乗せ試験を実施できる試験
 - 非重篤, 投与期間が短い疾患

アンケート結果 まとめ



- ① P対照試験を実施した会社では、科学的な評価あるいは開発戦略上で必要と判断した場合は、P対照試験を実施している
- ② 疾患領域としては「CNS、がん」で経験が多い
- ③ デザインとしてはプラセボとの直接比較と上乗せ試験で95%だった
- ④ P対照に起因する障害は存在したが、企業がP対照試験として実施可能と判断した試験では、克服可能なレベルであったと思われる