

平成 28 年 3 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤達也 殿

科学委員会
委員長 入村達郎

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

プラセボ対照試験の現状と考え方
(プラセボ対照試験に関する専門部会)

以上

平成 28 年 3 月 9 日

プラセボ対照試験の現状と考え方

プラセボ対照試験に関する専門部会
(部会長：山本 一彦、副部会長：荒川 義弘)

1 プラセボ対照試験の背景と本専門部会の目的

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）科学委員会のプラセボ対照試験に関する専門部会（以下、「本専門部会」と略）は、医薬品の有効性検証におけるプラセボ対照試験の可否に関する基本的な考え方について議論を重ね、取りまとめを行った。種々の要因によりプラセボ対照試験の実施が阻害されていると考えられることから、これらを明らかにして、その妥当性を検討することは、今後の個々の治験に際してプラセボ対照試験の適用を判断する上で重要な情報を提供すると考える。

プラセボ対照試験の明確な定義は難しいが、被験者が被験薬かそれと外観等が同じプラセボにランダムに割り付けられて施行される臨床試験と考えて良いと思われる。また、試験の多くは二重盲検試験として実施される。通常、プラセボ対照試験の実施に際しては、ランダム割付と盲検化は前提とされているが、概念的にはランダム割付、盲検化、プラセボ対照という 3 つの要素は互いに独立しており、それぞれが異なる論点を含んでいる。特にランダム割付の可否は、通常プラセボ対照の可否に先立つ論点であり、異なる科学的・倫理的問題が含まれるため、本報告書では主題的には扱わない。

プラセボ使用の妥当性の判断においては、対象疾患に対する標準治療の有無が一つの基準となる。一般的には、その治療を行わないことが被験者にとって明らかな不利益となるという認識を専門家間で共有できる治療を「標準治療」と呼んで良いと考えられる。それではそのような認識を生む根拠でもっとも明確なものは何かという点では、やはりプラセボ対照試験で有効性が実証されたものとの考え方が基本である。しかし、「標準治療」をこのように狭く定義することは、プラセボ対照試験の可否にも影響するので、今回の議論では、科学的必要性が高く、ベネフィット／リスクバランスが良好であると専門家が認識している治療法を想定して議論を進めた。以下では、既に医療保険の適用になっているか、または学会ガイドラインで推奨されている等により、医学的な妥当性が認められ、広く一般に行われている治療法を指して「標準治療」と呼ぶこととする。なお、標準治療に被験薬かプラセボを追加する臨床試験（いわゆる「上乘せ試験」）に関しては、本報告書においては「プラセボ対照試験」として扱わないこととした。これは、以降の記載の中で「プラセボ対照試験」の中に入れられていることがあるが、質的に異なるものと考えられるからである。すなわち、

この「上乗せ試験」は、今回の議論の焦点の一つである倫理上の問題も少なく比較的容易に遂行可能であるが、「上乗せ」した場合に、被験薬の真の効果を判定できるか、などの異なる疑問が生じてくることから明らかであろう。

一般的な原則として、医薬品の有効性検証のためにはプラセボ対照試験が必要である。これは既に標準治療薬がある場合でも同様であり、適切な標準治療薬との適切な比較がなされない場合は、プラセボ対照と有効性に差のないものが医療現場で使用される可能性が生じる。とりわけ、プラセボ効果が高いと想定される試験等においては、プラセボ対照試験の必要性は高い。しかしその一方で、倫理的問題などから、プラセボ対照試験を実施することが困難な場合がある。そこで本専門部会では、実際の現場での状況等を踏まえて、開発段階におけるプラセボ対照試験の要否等の判断に際し問題となる事項に関して検討を行った。

2. わが国のプラセボ対照試験の現状

2.1 国内の医薬品開発におけるプラセボ対照試験の歴史

かつては、新医薬品の開発における有効性評価について、わが国においては、既承認の類薬が存在する場合に、当該既承認薬との比較が重視される傾向があり、新規の医薬品開発の過程でプラセボ対照試験が行われないケースも多かった。また、治験実施環境や治験実施上の技術的な問題点も多々あり、プラセボ対照試験の実施は多くなかった。

その後、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の活動により、臨床試験の実施に関する基本的なガイドラインが整備されることとなり、ICH-GCP (ICH-E6、平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) の国内規制への導入とともに、「臨床試験の一般指針」(ICH-E8、平成 10 年 4 月 21 日医薬審第 380 号)、「臨床試験の統計的原則について」(ICH-E9、平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号) および「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」(ICH-E10、平成 13 年 2 月 27 日医薬審発第 136 号) の各ガイドラインの施行などにより、新医薬品の開発における有効性評価の基盤が形成され、科学的・倫理的に適切な治験の実施環境が整ってきたものと考えられる。

2.2 国内の医薬品開発におけるプラセボ対照試験の実情

以上の経緯を経て、現在では国内でも一定数はプラセボ対照試験が実施されるようになってきた。ここでは現状の一端を知ることができるものとして、平成 27 年に日本製薬工業協会が実施したアンケート調査の結果を概観しておきたい(詳細については、第 4 回プラセボ対照試験に関する専門部会資料 1「企業治験におけるプラセボ対照試験の実施状況」を参照。なお、ここではいわゆる上乗せ試験も対象に含まれる)。

本調査は、平成 22 年 1 月以降に治験届を出したプラセボを用いた治験につき、1 社 5 試験以下で回答を求め、近年実施されているプラセボ対照試験の実態把握を試みたものであ

る。27社のうち22社より65試験の回答を得ており、試験の内訳は第Ⅰ相試験2件、第Ⅱ相試験21件、第Ⅱ／Ⅲ相試験7件、第Ⅲ相試験35件である。また、国際共同治験が24件、日本単独の国内試験40件であった（記載なし1件）。

基礎治療を行わず、プラセボとの単純比較がなされた試験（本報告書における「プラセボ対照試験」）は全体（65試験。以下、同じ。）の58%であった。なお、上乘せ試験は全体の37%であり、プラセボを使用した試験の疾患領域は多岐に渡っているが、特に多いのは精神神経疾患とがんであり、それぞれ全体の25%、16%を占めていた。その他には、代謝・内分泌（8%）、呼吸器（8%）、消化器（6%）、循環器（5%）等が続き、数は少ないものの感染症、整形外科、泌尿器、眼科などの領域でもプラセボ対照試験が実施されていた。また、被験者の年齢層としては、18歳以上が85%を占めるものの、15%は18歳未満の被験者を対象に、プラセボを使用した試験が実施されており、うち11歳未満も4%含まれている。

当該アンケートの結果からは、プラセボを使用した様々な試験が、小児を含め各疾患領域において実施されており、その意味では少なくとも特定の領域でプラセボ使用ができないといった状況は無いと推測される（ただし上乘せ試験が全体の4割弱を占める）。

2.3 プラセボ対照試験の要否に関する現在のPMDAの考え方

現在の日本の規制当局のプラセボ対照試験についての考え方は、平成20年4月17日に公表された「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」（以下、「留意事項」という。）において言及されている（<http://www.pmda.go.jp/files/000164631.pdf>）（ただし、ここでは上乘せ試験におけるプラセボ使用についても「プラセボ対照試験」に含まれている）。

留意事項においては、承認の可否の判断に当たって留意すべき事項の一つとして、「適切にデザインされた臨床試験結果から、対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられること」が挙げられている。個々の医薬品の審査に当たっては、それぞれの特質や提出された試験成績等により確認すべき事項は変わりうるものの、「有効性に関し、プラセボ又は他用量等に対する優越性が検証されているか」または「有効性に関し、標準薬に対する非劣性／優越性が検証されているか」を考慮すべきとされている。

プラセボの取扱いに関しては、「プラセボによる反応率が一定と推定される疾患領域においては、治験薬の既存薬に対する非劣性を示すこと又は非対照試験でも客観的で適切な臨床試験を実施することにより、評価が可能な場合がある」とされている。また、標準治療薬の使用に関しても、対照薬やその用量の適切性について確認する必要があるとされている。

留意事項は一般的に考えられる基本的な事項を示したものであり、個々の医薬品の審査に当たっては、それぞれの医薬品の特質を踏まえたケースバイケースの判断が必要となるが、PMDAではこれらの点に留意しつつ治験相談・審査を実施している。

3. プラセボ対照試験の実施が困難な場合の考え方

プラセボ対照試験の実施が困難な場合の理由には技術的な問題等もあるが、多くの場合は倫理上の問題である。そこで、以下ではまず倫理上の問題とそれに対する試験デザイン等による対応を中心に記載し、続いて実施可能性に関する問題とそれに対する対応を議論することとしたい。

3.1 倫理上の問題

新薬の有効性・安全性の検証のためには原則としてプラセボ対照ランダム化比較試験が必要である。とりわけ、自覚症状等プラセボ効果が大きいと想定される場合、疾患の自然経過により症状が変動する場合などでは特に必要であるとされている。

その一方で、倫理上の問題からプラセボ使用が困難となる場合がある。例えば、世界医師会ヘルシンキ宣言（平成 25 年改訂）では、標準治療薬のある場合のプラセボ使用について、「科学的で健全な方法論的理由によりプラセボの使用が必要であり」かつ「効果の確立された治療を受けなかったことにより、重篤または不可逆的な害というさらなるリスクを負わないこと」という 2 つの条件を明示している。また、世界医学団体協議会（CIOMS）の「人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針」（平成 14 年）でも類似の条件を定めている。

これら 2 つの条件のうち、倫理面での検討が必要なのは、標準治療薬を差し控えることにより、被験者に「重篤または不可逆的な害」をもたらすか否かの判断である。具体的には、悪性腫瘍や重症感染症などの生命に関わる重篤な疾患の治療薬に関して、標準治療薬を使用しないでプラセボ対照試験を実施する場合などはこれに該当すると考えられる。また、標準治療薬を差し控えることによる「重篤または不可逆的な害」には該当しないものの、被験者の負担が大きくなるプラセボ対照試験に対しても一定の配慮が必要である。これは具体的には、長期かつ侵襲的な投与方法を伴う場合等が該当すると考えられる。

ただし、いずれの場合でも、一律に困難ということでプラセボ対照試験を実施しなくてもよいということではなく、疾患の重篤性・不可逆性などを勘案し、適当であれば救済処置を用意するなどして、個々の臨床試験に即して慎重に検討すべきである。疾患領域ごとの臨床評価ガイドラインでは、試験デザインの選択とともにプラセボ対照試験の実施に際しての留意点が記載されている場合があり、それを参照することが可能である。個人の利益・負担と得られる社会的利益との関係について治験審査委員会等で十分議論したうえで、科学的に評価することの重要性について患者の理解を得るよう努めることも重要である。

3.2 試験デザインによる対応に関する課題

標準治療薬があり、それを差し控えることが被験者に無視できないリスクや負担をもたらす場合には、被験者の被るリスクや負担を小さくするために何らかの配慮が必要であるが、その一つの手段としては、試験デザインによる対応が考えられる。

この点に関して、例えば ICH の「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」(ICH-E10)においては、プラセボ対照試験のデザインを修正した、三群比較、用量の追加、上乗せ試験^{注1}・置き換え試験^{注2}、早期離脱・レスキュー治療^{注3}、限定されたプラセボ期^{注4}、ランダム化治療中止^{注5}等が解説されている。こうした修正により、被験者の被るリスクが十分に小さくなる場合には、対照群に標準治療薬ではなくプラセボ投与を行うことが許容される場合がある。

ただし、それぞれの試験デザインには固有の科学的な限界があり、また、必ずしも被験者の被るリスクや負担の最小化という観点からは有用でない場合もある。このため、修正した試験デザインの実施に当たっては、個別の試験計画に応じた慎重な検討が必要である。

例えば、ランダム化治療中止試験は、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であるため、科学的な評価に関しては、急性期に効果証明の代替とすることはできない。さらに継続的な治療が必要な疾患においては、突然の休薬により個々の被験者の症状悪化を招いてしまう場合もあるため、倫理面でも慎重な配慮が求められる。

CIOMS ガイドラインでは試験デザインの適切な修正に加えて、劣った治療の不要な継続を避けるために、独立データモニタリング委員会を設置し中間解析を実施することを挙げている。この他にも、モニタリングの強化や適格基準の厳格化など、被験者の安全性確保のための措置を追加することは、被験者の被るリスクを低下させるという点で有用である。

また、被験薬とプラセボの割り付け比については、1:1ではなく、たとえば2:1の割り付け比のように、プラセボ群に少ない被験者を割り当てるデザインの試験が実施されている。しかし、単に割り付け比を変える修正は ICH-E10 でも推奨されておらず、プラセボ群の被験者数を減らすことはできるものの、プラセボ群に割り付けられた個々の被験者のリスクの軽減にはつながらない。そのため、個々の被験者の被るリスクが大きい臨床試験においては、割り付け比を変更しても倫理的な許容可能性は変化しない。

注1 上乗せ試験：標準治療薬に被験薬かプラセボを追加する試験方法。ICH-E10 では、被験薬の評価の観点から、既に受けている標準治療薬が十分には有効でない場合にのみ当該試験デザインが有益としている。

注2 置き換え試験：被験者に既存治療薬を有効用量で用いた上で、被験薬またはプラセボをランダム化により上乗せした後、既存治療薬を少しずつ減量する試験方法。置き換え後、あらかじめ定めた判定基準に従って、被験者がベースラインの状態を維持できるかどうかを評価する。

注3 早期離脱・レスキュー治療：臨床症状が悪化したり、事前に決めたレベルまで改善しない被験者、対象となる治療で防ごうとした事象が生じた被験者、または他のレスキュー治療が必要となった被験者を早急に試験から離脱させる試験方法。治

療を変更する必要が生じたことをエンドポイントとして評価する。

注4 限定されたプラセボ期：長期のプラセボ治療が受け入れられない状況において、実薬対照試験の開始時点で短期間プラセボ群を用いる試験方法。

注5 ランダム化治療中止：一定期間被験薬による治療を受けた被験者が、被験治療の継続またはプラセボ（実薬治療の中止）のいずれかにランダムに割り付けられる試験方法。

3.3 実施可能性に関する課題

なお本専門部会の検討の過程で、上記のような倫理的課題以外にも、主として実施可能性の観点からプラセボ対照試験の実施が困難な場合があることが示唆された。これらの指摘は概ね以下の4点に整理することができる。

- 1) 患者リクルートや症例集積が困難である
- 2) 患者の同意が得られない、または割付後の脱落が多い（先行類薬が既に上市され、少なからず投与実績がある場合、海外で既に上市されているが国内導入が遅れ、個人輸入による使用が一般化した場合、他の効能で既に上市されており、適応外使用が一般化した場合等）
- 3) 現場の医療者からの抵抗が大きい（治療ガイドラインに記載され適応外使用が一般化した場合、試験的使用で有効性の感触があり、論文化された成果がある場合等）
- 4) 治験審査委員会が承認しない（2）や3）の場合、標準治療薬を使用しない群の設定を一律に許容しないあるいはその不利益を過度に重大視する構成員が含まれる場合等）

以上のような実施上の困難事象には、専門学会等での対応や、試験開始前の関係者間の十分な協議等によって解決可能なものが含まれているものの、一部には政策的な対応が求められる点もある。

まず、1) については、疾患レジストリーの整備や国際共同試験への展開等により、できるだけ症例数を確保することで、プラセボ対照試験の実施が可能になる場合もあると考えられる。

次に、2) や3) の1つの要因となっている適応外使用の一般化についても、その前提として、十分な評価が行われることがないまま医療現場で適応外使用の経験が漫然と拡大することを許容する状況であったが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が平成22年2月に設置され、医療上の必要性の高い未承認薬や適応外薬の薬事承認の取得の取組みが進められており、2) や3) によるプラセボ対照試験の実施可能性についての問題解消の一助となることが期待される。

最後に、4) の治験審査委員会においてプラセボ対照試験について一律に否定する等の判断が行われるという問題については、治験審査委員会の集約化と質の確保に向けた政策的対応を検討すべきである。この点については、現在厚生労働省で進められている治験審査委員会以外の倫理審査委員会認定制度等とも整合性を保ちながら推進していくことが期待される。

4. まとめと今後の検討課題

4.1 本専門部会のまとめ

本専門部会では、新薬の有効性検証におけるプラセボ対照試験の必要性を確認するとともに、プラセボ対照試験の要否につき検討を行い、プラセボ対照試験が実施困難な場合とその考え方につき検討してきた。

その結果、実施困難な場合が、主に倫理上の問題と実施可能性に関する課題に大別され、それぞれに異なる対応が必要であることが示された。

前者については、標準治療薬を差し控えることが被験者に重大なリスクを与えたり、プラセボ投与そのものが大きな負担となったりする場合は考えられる。ただし、こうした場合であっても、試験デザインの工夫等を通じて被験者の被るリスクや負担を軽減することにより、プラセボ対照試験が実施可能となる場合がある。また、後者については「患者リクルートや症例集積が困難」「患者の同意が得られない」「現場の医療者からの抵抗が大きい」「治験審査委員会が承認しない」という4点の課題があるものの、その一部は今後の政策的な対応によって解決可能であることが示唆された。

4.2 今後の検討課題

しかしその一方で、本専門部会で問題が提起されたものの、十分な検討が行えなかった点がある。そこで今後の課題として以下では3点指摘しておきたい。

1) 医療機器や再生医療等製品の分野でのプラセボ対照試験の要否（シヤム手術の要否を含む）

一般的に医療機器や再生医療等製品の分野においては、プラセボ対照試験は実施されていない場合が多い。プラセボを作ることができない製品や希少疾病のように疾患領域によってはプラセボ対照試験が実施できない場合がある。しかしその一方で、評価項目からみた必要性に基づき、実施可能な疾患領域では、無治療群を設定する場合もある。とりわけ、手術手技を含む試験治療で対照試験を実施する場合にはシヤム手術が必要となる場合がある点に留意が必要である。本専門部会でもこうした領域での対照試験の要否、さらにプラセボ対照について検討すべきとの指摘があった。しかしながら、こうした試験デザインの倫理的

妥当性については専門家の間でもコンセンサスが得られておらず、その要否については今後海外での状況も踏まえて慎重に検討すべきである。

なお、この点を検討する際には、プラセボ対照試験の要否のみを議論するのではなく、併せてランダム化比較試験の要否について議論する必要がある。本専門部会でも、そもそも有効性が十分に評価できれば、比較対照群を設定しないことが許容される場合もあるのではないかという意見もあった。その場合には、単群試験が許容されることになるため、プラセボ対照試験の要否を検討するまでもないと考えられる。

2) 公衆衛生上の危機に際してのプラセボ対照試験の要否

現在標準治療薬が無いものの、プラセボ対照試験の実施が困難な場合として、例えば重篤かつ未知の感染症の流行時等の公衆衛生上の危機における新規医薬品の試験的利用の問題がある。本専門部会においても、こうした危機的状況においては、標準治療薬は無くともプラセボ対照試験は不要ではないかとの指摘があった。特に欧米においてはエボラ出血熱に関する臨床試験の実施に伴い、公衆衛生上の危機に際しての新薬開発におけるプラセボ対照試験の要否に関する論争が継続しており、今後の議論の推移を注意深く見守る必要がある。

3) 非劣性試験・同等性試験におけるマージンの設定

本専門部会では既存の標準治療薬があってもプラセボ対照試験の実施が望ましいと考えられる場合について議論したが、それでも実施が難しい場合は、実薬を対照とした非劣性試験・同等性試験等の実施が考慮される場合もある。

非劣性試験・同等性試験の実施については対照群が治療薬である、という利点はあるものの、ICH-E10 に詳述されているように、実対照薬の有効性がプラセボを上回るという保証（分析感度）がないという問題がある。さらに、非劣性試験では、実対照薬の有効性よりもこれ以上劣ったら許容できない「非劣性マージン」、同等性試験では被験薬と実対照薬の有効性が同等と考えられる範囲である「同等マージン」を事前に設定する必要がある。過度に緩いマージンを設定してしまうと、実対照薬よりも有効性の劣った被験薬が非劣性あるいは同等と判断されてしまう場合があり、非劣性試験・同等性試験では適切なマージンの設定が非常に重要となる。

このため非劣性試験・同等性試験ではマージンの設定について、単にプラセボを上回ることを保証するだけではなく、臨床的な意義や、非劣性試験・同等性試験における対照薬との適切な比較により承認された試験治療薬が実対照薬となることも考慮しなければならない。しかし、実薬対照との比較におけるマージンに関する考え方は ICH-E9 にも示されているが、すべての試験に共通する明確な基準は存在しておらず、今後も検討を続ける必要がある。

略語集：

PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use

GCP: Good Clinical Practice

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Science

プラセボ対照試験に関する専門部会 委員名簿

<u>赤池 昭紀</u>	名古屋大学大学院創薬科学研究科 教授
○ <u>荒川 義弘</u>	筑波大学 医学医療系 教授
<u>石塚 真由美</u>	北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座毒性学教室 教授
<u>岡野 栄之</u>	慶應義塾大学 医学部長
<u>加藤 進昌</u>	昭和大学発達障害医療研究所 所長
<u>河盛 隆造</u>	順天堂大学 特任教授
<u>佐田 政隆</u>	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授
<u>佐藤 俊哉</u>	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学 教授
田代 志門	国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター 生命倫理室長
<u>永田 恭介</u>	筑波大学 学長
<u>林 昌洋</u>	虎の門病院 薬剤部長
<u>松田 彰</u>	北海道大学大学院薬学研究院 特任教授
本橋 伸高	山梨大学大学院医学工学総合研究部 教授
山口 拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授
山中 竹春	横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学・疫学 教授
◎ <u>山本 一彦</u>	東京大学大学院医学系研究科 教授

◎部会長、○副部会長
下線：科学委員会（親委員会）からの参加委員
（五十音順）