

第 1 4 回科学委員会

日時 平成 2 8 年 1 月 2 8 日(木)

1 7 : 3 0 ~

場所 P M D A 会議室 2 1 ~ 2 5 (6 階)

< 開会 >

入村委員長 定刻となりましたので、第 14 回科学委員会を開催いたします。本日はお忙しい中、ご出席いただきましてありがとうございます。まず事務局から、委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

< 委員の出席状況の報告と資料の確認 >

事務局(江原) 事務局の江原でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。委員の出席状況を申し上げます。26 名の委員のうち、16 名の先生にご出席をいただいております、設置規程第 7 条の規定に基づきまして、本委員会の成立をご報告いたします。加藤委員が若干遅れられておりますので、最終的に 17 名となる予定です。

次に、配布資料の確認をさせていただきます。まず、席次表、資料目録、議事次第、資料 1「各専門部会の活動状況について(簡易報告)」、資料 2「プラセボ対照試験の現状と考え方(案)」です。本日の配布資料は全てお持ちいただいて結構です。ただし、資料 2 につきましては、取扱区分上、取扱注意に該当いたしますので、適切な取扱いをお願いできればと思っております。不足等がありましたら事務局までお願いできればと思ひます。以上です。

入村委員長 よろしいですか。本日は専門部会の活動状況等として、前回 11 月の本委員会以降に開催された各専門部会の活動を、各部長からご報告いただくこととなりますのでよろしくお願ひします。資料 1 となります。主には数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会と、プラセボ対照試験に関する専門部会の順に、部長からご報告をお願いいたします。

その前に 1 つ、入村が非臨床試験の活用に関する専門部会の部長をしているのですが、これは前回にご報告申し上げましたことのフォローアップということで、もう 1 つ報告させていただきますと、この活動報告を英文にして論文として投稿して、投稿が公表された段階で、日本語の報告書も PMDA のホームページにアップして公表というようにお願ひしていた次第です。昨年 12 月に英文の投稿論文が受理されて、すぐに Web バージョンが公表されましたので、これが PMDA の Web に公表できる状態になったのですが、若干連絡の行き違いがあつて、まだ出ていないですけれども、早急にアップするという状況になっているということを報告させていただきます。

今日ご報告いただくプラセボ専門部会に関しては、資料 1 に加えて、議論の取りまとめをしていただきましたので、その報告書案も作成していただいておりますので、その関係でプラセボ専門部会については、まず

は活動状況の報告をお願いして、その後に取りまとめ報告書についてご説明いただきますので、後のほうに回させていただくということにします。まずは数値解析専門部会について、松本部会長からご説明をよろしくをお願いします。

< 議題 1 : 専門部会の活動状況について >

松本委員 資料 1 をご覧ください。「数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会」として、第 1 回専門部会～第 5 回専門部会まで、こういった日程で議論を重ねさせていただきました。具体的には、別紙 2 をご覧いただければと思います。私が部会長を、副部会長を神戸大学の山根先生をお願いしてやっていただきました。

数値解析技術は使おうと思えばいろいろなことに使えるのですが、本当に信頼性をもって人体にと言いますか、臨床に使えるかどうかというところは、まだまだ研究段階ということが実態です。その中で使えるところから使っていこうということを議論させていただいて、第 1 回に、どういったことが考えられるのかを議論させていただいたわけですが、例えば、整形外科分野で、骨のバイオメカニクスをうまく使って、ある部分を金属に置き換えたときにそれがどのくらい保つのか、保たないのかとか、そういった評価も PMDA でやっていますので、そういうところでまず使っていこうということです。それで実績を積んで、将来はステントを入れたときにどういう効果があるのかとかという血流のシミュレーションなどを活用した循環器分野へ展開していくこともできるだろうというような議論をしていました。

整形外科分野における議論としては、数値解析技術が利用されている審査の実態をまず紹介していただくということをお願いしました。人工物を埋め込むときにそれを認可していいのかわかるとか、今までは実験ベースでやられていたわけですがけれども、その実験に替わって数値解析が使えるかどうかということで、メーカーとしては数値解析で代替したいという意向は強くありまして、こういう材料でこういう形状にすれば、途中で折れることはないとか、そういうことをいろいろと計算事例として持ってくるわけです。ところが、実際に数値解析を行うと、ある意味いろいろなパラメーターをふれますので、そのパラメーターセットが適切でないと実態と違う答えを出してきてしまうというようなこともあって、どういったことをきちんと評価していかないといけないのかというような議論をしてまいりました。

その中で、必ずしも日本だけではなくて、アメリカでも同じような動き

があって、そういう中で数値解析を応用した整形インプラントの評価手法の標準化でどのような動きがあるのかとか、実際に埋め込まれた生体組織の状態によって、例えば人工物を取り巻いている生体側の状態というのは、人によって全部違うわけです。そうした境界条件まできちんと評価できるのかというような議論です。数値計算をやっている工学側の方から見て、どういう条件で計算をしているのか、ちょっと専門的になりますけれども、こういった材料力学の計算をやるときに、この物性をどう評価しているのかというのは、例えば同じ金属といってもどういう組成の金属で、その強度がどのくらいあるのかという、そういうことをきちんと入れて計算するわけですけれども、それが正しく入っているのかとか、数値解析をするときに、メッシュに切って計算するのですが、そのメッシュの切り方が正しいのかとかという、数値解析の専門的な話になりますけれども、そういったところで非常に解が大きく変わってくるということがあります。そういったものの妥当性、つまり例えばメッシュを細かく切っていって、解が1つの値に収束しているのかというのは評価ポイントになるのですが、そういったことまでできているのかというようなこと等があって、どう取りまとめようかという議論をさせていただきました。

第2回目では、骨の時間的な応力分布による形状の変化というようなことも今は計算できるようになっているのですが、そういう議論をさせていただきました。

第3回には、数値解析を応用した人工股関節の疲労強度の評価法の標準化の最近の議論のようなことを議論させていただき、かなりアメリカでもそういったことの議論が進んでいるということです。実際の、疲労強度というのはそう簡単に計算できるものではなくて、なかなか疲労、疲労破壊というところまでつなげていく計算というのは、必ずしも簡単ではないということで、そういったことを踏まえて、ここで解析に使うのは、あくまで破壊まではいかないその前段階のところでは応力評価をしようというようなところで取りまとめる必要があるだろうということになっています。

そういった意味で第4回には、整形外科領域における数値解析技術の臨床的意義や問題点のようなことを議論させていただきました。

第5回目は、取りまとめの報告書に関する議論をしたわけですけれども、なかなか簡単には議論が収束しませんで、今もう一度次回の専門部会を開いて取りまとめ(案)の最終案をまとめようとしております。そんなところででしょうか。

入村委員長 松本先生、詳細にご報告ありがとうございました。ただいまのご説明に関して、何かコメント、ご質問はありますでしょうか。副部会長の山根先生は今日、ご欠席ですので、ほかに委員としておられる先生で何かコメントがあったらお願いしたいのですが、どうでしょう。

松本委員 佐久間先生が一番コミットしておられます。PMDA 側ですけれども。

佐久間副審査センター長 今、松本先生がご指摘になったとおりで、身体の中に入ったときの力学状況はなかなか定めることが非常に難しいということで、広く臨床で使われている状況をどう参照しながら検討するのかということになります。現実には審査部とも関連する情報等やり取りをしながら、審査部にとっても役に立つレポートにするということを目指しました。また業界にとってもある種の効率化を図れるようにすることが期待されています。これらの間の調整をしっかりと進めているということだと思います。

入村委員長 どうもありがとうございました。資料 1 の別紙 2 が活動報告ということで、ホームページに掲載させていただくことになります。よろしく願います。

続きまして、プラセボ対照試験に関する専門部会について、これは議論の取りまとめ報告書も含めて、山本部会長から、まずは活動の報告というところから、よろしく願います。

山本副委員長 資料 1 をご覧ください。最初のところですが、プラセボ対照試験に関する専門部会が、平成 26 年 10 月～平成 28 年 1 月までに 6 回開かれました。それぞれの部会の間は結構余裕がありましたけれども、その間に準備などいろいろあって、充実した議論を行いました。別紙を見ていただきますと、1～4 回くらいまでは外の方も呼びつつ、委員が勉強しつつ、どういうことが問題かということ把握しつつということで、これは既に 9 月、1 月とご報告いたしました。

ここには書いてありませんが、中にワーキンググループを作って、ワーキンググループの中でまず原案を作るところで、これのほかにかなり活発な活動を行ったということを含め、9 月にまずまとめ案の大まかなものができました。今年の 1 月に、ほぼこれでいいだろうというところまでいきましたので、今回この親委員会でご報告させていただきたいと思いません。取りあえず、今までの活動報告です。それでよろしければ資料 2 を使って、この現在の案をご報告させていただきます。

入村委員長 では、よろしく願います。

山本副委員長 それでは資料 2 をご覧いただきながら、全部読むのは時間がかかりますので、だいたいのことをお話しいたします。今まで部会長と副部会長の

名前で出ていた、こういうまとめ案は専門部会の名前で出したほうがいいのではないかと議論し、専門部会に責任がある、括弧して部会長と副部会長の名前を入れるなら入れることにしました。すみませんが、我々専門部会でこのように議論させていただきました。

最初の 1. は、プラセボ対照試験の背景と本専門部会の目的で、背景を説明させていただいて、プラセボ対照試験をどのように現状捉えてどのように考えるかということの説明をしました。目を通していただきたいと思いますが、プラセボ対照試験と言いますと、だいたいプラセボ対照ランダム割付試験なのです。ランダム割付が、大体いつも必須なのですが、今回はランダム割付がちょっと独立した事象なので、ランダム割付はだいたい必須なのですが、それは別にしてプラセボ対照にしたということが、本当に倫理的にも、実際にも可能かどうかということに議論を集中したということが書いてあります。

24 行目を見ていただきますと、プラセボ使用の妥当性の判断が結構難しく、それがその右に書いてある標準治療があるかないかということなのです。標準治療があった場合、プラセボと新しい薬を比べるのが本当にいいのかどうか、ということになってしまうというのが今回の議論の原点であります。

そういうところの議論を進めていくのですが、ではその前に標準治療とは何かということ、31、32 行目に書かせていただき、既に医療保険の適用になっているもの、又は学会のガイドラインで推奨されているもの、医学的な妥当性が広く認められているものと定義しました。

もう 1 つの問題は、よくある試験でこれからもどのぐらいの割合でやられているかということの後で説明しますが、上乘せ試験なのです。上乘せ試験というのは、結構簡単というか、標準治療薬があって、それにプラセボを加えるか、又は被疑薬を加えるかの 2 つなのです。これは標準治療が走っているので、ただプラセボとその試験薬を使っているという意味ではプラセボ対照に見えるのですが、実はこれは違うのだということ、質的に異なることをまず認識していただきたいのです。

1 つは、上乘せ試験は倫理上の問題がほとんどクリアされてしまうので、簡単なようではありますが、本当にその被疑薬が効いているかどうかは、標準治療薬が乗ってしまっているので分からないのです。プラセボより効果があればいいのですけれども、効果があるものも、ないとして判断してしまう可能性もあるし、それ以外の可能性もあるということで、今回は上乘せ試験が一応違うものとして議論することを言わせていただきました。ところが、使った資料の中には上乘せ試験をプラセボ対照に入

れているものもあることが後で出てくるので、それも書きました。それについての議論をしたということです。

2. が、2 ページ 13 行目からの「我が国のプラセボ対照試験の現状」で、2.1、2.2、2.3 と進みますが、2.1 は歴史です。実は我が国では既存の承認薬がある場合、あまりプラセボ対照は行われていなかったという事実があります。しかしながらその後、日米欧州の医薬品規制調和会議(ICH)によって、基本的なガイドラインが次々にできてきました。ICH-E8、E9、E10 という各種ガイドラインができてきて、日本や多くの国がプラセボ対照を行う素地が整ってきました。

2.2 は、現状がどうかということです。ここでは 1 つの例として、平成 27 年に日本製薬工業協会の方々が行ったアンケート調査を、実際にここにきてプレゼンしていただきましたので、そのデータを頂いてその紹介をしています。それが 2 ページの最後のところから 3 ページ目、平成 22 年以降に治験届をしたプラセボについてのアンケートを 1 社 5 試験以下で回答を求めて、22 社より 65 の試験についての回答が得られました。その中で、プラセボとの単純比較が行われた試験は全体で 65 試験のうちの 58 %であった。しかしながら、この中に上乗せ試験が入るので、その上乗せ試験は全体の 37%。したがって、58 から 37 を引いた 21 が真のプラセボ対照でありました。

だいたい日本で行われている典型的な治験の中で、65 試験の中を見てもみると、全体の 21%、5 分の 1 がプラセボ対照でありました。現状はこのようなものです。これが高いと見るのか、低いと見るのかとすれば、意外と少ないなという感じはもちろんあります。しかし、それほど不可能でもないということが現状で把握できたことになります。

2.3 は、プラセボ対照試験に対する現在の PMDA の考え方で、ここで詳しく説明することは避けませんが、書いてあるのは「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」ということでもあります。しかしながら、これはなかなか現状難しいので、読んで分かった、指針にしようということとはなかなかなく、いろいろなことを考慮すべきと書いてあります。最終的には 34 行目のケースバイケースの判断が必要である、いろいろなことを考慮しながらケースバイケースで決めていくということが書いてあります。

その次の 4 ページ目の、プラセボ対照試験の実施が困難な場合の考え方です。実際に困難なことが結構ありますので、この時の考え方です。その 3.1 ですが、倫理上の問題がかなり大きい問題で、プラセボを使える場合かどうかということで、15 行目ぐらいに世界医師会ヘルシンキ宣言で

の、プラセボの使用については「科学的で健全な方法論的理由により、プラセボ使用が必要」であって、なおかつ「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、更なるリスクを負わないこと」、必要であるけれども患者さんにはリスクを負わないということを担保しようという、2つの条件が重要だということを書いてあります。しかしながら、そうは言ってもこの判断がなかなか難しいわけです。重篤または不可逆的な害をもたらすか否かの判断が結構難しいことを書きました。

そうでなくても、例えば 24 行目だと被験者の方の負担が大きくなるプラセボ対照試験、重篤とか不可逆的な害ではなくても、週に 1 回通って来てくださいと言って、それがプラセボだったとき、1 年間それをやるのが正しいのか、そういうことの議論をしなければいけないということが、ここから見えてきます。それが倫理上の問題の主な論点でした。

3.2 については、試験のデザインによる対応に関する課題です。こういうことが難しいので、その次を見ていただくと、5 ページに ICH-E10 においてこのプラセボ対照試験のデザインを修正したいいろいろなデザインがあることを紹介します。三群比較、用量追加、上乘せ試験、置き換え試験、早期離脱・レスキュー治療、限定されたプラセボ期、ランダム化治療中止、などが解説されています。

ICH E10 を見ていただければ分かりますが、「注」としていくつかの重要なものについて、5 ページ目の下に注 1 上乘せ試験、注 2 置き換え試験、注 3 早期離脱・レスキュー治療、次のページに注 4 限定されたプラセボ期、注 5 ランダム化治療中止等が書いてあります。ここで簡単な説明を入れています。

しかしながらこのように修正すればいいのかというと、それぞれの修正デザインにもいくつかの科学的な限界があります。ここでは、例えばランダム化治療中止試験等について書いてあります。ランダム化治療中止というのは、なかなか難しいのですが、6 ページ目の注を見てみると、まず一定期間被験薬による治療を受けた患者さんが、その後ランダムに割り付けられてそのまま継続するか、プラセボになるかというところです。つまり、そういうことによってアウトカムがどうかということを見ることとなります。簡単にこれで理解できたということにいかない試験になります。

そういうことをご紹介しながら、独立データモニタリング委員会の重要性、それから最近プラセボが結構問題なので、プラセボと実薬を 1 対 1 ではなくて実薬を多くして 2 対 1 にしようというのがありますが、でもこれ

は本質的なものではないということもここで指摘しています。実際にプラセボになった方の身になってみれば、それは 100%ですので、そういうことであろうと思います。

これらがデザインについてで、次が 6 ページ目の 3.3、実施可能性に関する課題です。21%しかプラセボ対照が行われていないということは、困難なことが結構あるということです。1)~4)まで、どんなところが困難かを 4 点ぐらいに整理することができます。1)は患者さんのリクルートや症例集積が困難である。2)が患者さんの同意が得られない。実際には先行薬が既に上市されていたりとか、海外で既に上市されている薬が国内には正式には入ってこないのだけれども、個人輸入では結構使われていたりする場合は、なかなか同意が得られない。

3)は、むしろ逆に、現場の医療者からの抵抗が大きい。すなわち実際には適応外使用で一般化している場合などは、何で今更やるのだということになってしまう。それからまた別の問題としては、4)治験審査委員会が承認しない。これは結構現実的な問題で、いろいろな大学で、あそこの大学は審査が厳しいという場合が、現実になっています。そういう問題を指摘しています。

それらの課題の対策については、1)の患者のリクルートや症例集積が困難であるというのは、疾患レジストリーの整備や国際共同試験などを展開していくことではないかということです。2)、3)はいろいろなことが考えられますが、1 つは平成 22 年に設置された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等が、実際によく動いていると思いますけれども、それが 1 つの解決になるのではないかというもの。

次の 7 ページになりますと、治験審査委員会をどうするかというのは、なかなか難しい問題で、委員会によって一致しない判断があります。ですから治験審査委員会の集約化と、質の確保をどうするかということが、結構重要になってくるということを書きました。

7 ページの 8 行目の 4.まとめと今後の課題ということですが、実際には本部会のまとめとして、実施が困難な状況がどういう状況で、そこについて今後どうするかということが主な論点になるわけですがけれども、14 行目の実施困難な場合というのは、倫理上の問題点と実施可能性に関する課題と大きく分けることができます。

試験デザインの工夫もできるけれども、いろいろなことを考えなければならぬ。一部、治験審査委員会の質などについては、今後の政策的な対応も必要だろうということが出てきます。

今後の課題はたくさんあるでしょうけれども、いくつか挙げました。28

行目の 1)が、医療機器や再生医療等の製品の分野でのプラセボ対照試験の可否ということで、最初から取りあえず我々の専門部会は、一般の医薬品についてだけと限定して議論を進めたのですが、やはり委員の中ではそれはまずいのではないかと、もうちょっと幅広く再生医療等も入れてくれという議論もありました。それは重要であることを認識しつつ、そこまでいくとちょっと今回の専門部会では無理だろうということで、その次の課題ということでここに書きました。

実際には 8 ページ目を見ていただくと、これにありますランダム化比較試験ということの本質が、だいたい医療機器や再生医療ではできるかという、こういうところから議論していかないといけないということです。プラセボと実薬をどうするかという議論から、それ以外のファクターが多くなることを書きました。

これについては、近いうちに次の期の専門部会で、特に再生医療等それから医療機器等についてどうするか、検討をしていただきたいということの提案を含めて、ここに書きました。

2)、8 ページの 9 行目ですが、公衆衛生上の危機に際してということでエボラを含めてそういうものがある集団を襲ってきたときに、プラセボ対照をしようということは実際無理だということはお分かりいただけると思いますけれども、そういうところも含めたものについて、ここで一応提案させていただきました。

3)の非劣性試験・同等性試験におけるマージンの設定。これも実際に委員の京都大学の佐藤先生にプレゼンしていただきながら、そうなのだということを実感しましたけれども、このマージンの設定というのは難しいです。実際には、対照としてプラセボが難しい場合には、非劣性試験・同等性試験が行われるわけですが、このとき非劣性マージンとか同等マージン、どこの幅の中に入っていたら非劣性と言うか、どこの中に入っていたら同等性と言うか、実際は一番下の 33 行目に、統計学的な設定における明確な基準は存在しないことになっています。

佐藤先生には、実例などを挙げてその意味を紹介していただきましたが、実際に認可された薬も、非劣性マージンに結構幅があって、実際にはちょっと効果は劣っているのが非劣性で認可されている実例も見て、ある意味製薬会社の勝利なのかもしれないけれども、それが難しいということをお我々も感じました。そういうところが 1 つの問題点だろうということになります。

まだまだたくさん問題点があったのですが、取りあえずこういう形で今後の課題ということでまとめました。以上です。

入村委員長 山本先生、ありがとうございました。また、大変たくさんの課題をおまとめいただき、素晴らしい取りまとめを作ってくださいましてありがとうございました。これに関してはここの承認を頂くことになるわけですが、その前に、内容や、あるいは「てにをは」や、あるいは用語などについてももう一度ご覧になっていただいて、お気付きの点があったら修正できるのはここが最後ですので、よろしくお願いします。

楠岡委員 用語のことで、薬に関する言葉がわりといろいろな使われ方をされていて、ちょっと誤解を生むかもしれないので少しご検討を頂ければということです。例えば、3 ページ 27 行目の所に「標準薬」という言葉があって、次 30 行目には「治験薬の既存薬」があり、32 ページ「対照薬」という言葉が、その後ろを見ていくと、4 ページの 21 行目には「標準治療薬」という言葉が使われていて、5 ページの 26 行目は「被験薬」という言葉が使われています。それから、6 ページの 15 行目の所に「先行類薬」、21 行目には「標準治療薬」という薬、最後の 8 ページの所では、19 行目が「実薬」、21 行目は「対照薬」、22 行目に「実対照薬」、同じようなものの表現が文脈によって言葉は変わるのとは分かるのですが、何か全部違うようなイメージを逆に与えてしまわないかということで、言葉の使い方を少し統一されたほうが分かりやすいのではないかということにちょっと気が付いたので、ご検討いただければと思います。

山本副委員長 ありがとうございます。それぞれに意味は持っているのですが、先生のご指摘のように、基本的に標準薬とかは、最初の 1 ページ目の標準治療は何ぞやということにとっての、そのときの標準薬、標準治療薬という言葉を使っている。あとは、必ずしも標準でなくても、実薬としてとか既存薬とかという場合は標準薬という言葉を使わずに使ったとかとありますので、その辺は一緒にはできないのですが、それでも標準治療薬という単語をずっと使っていくということを含めて、なるべく同じ単語を使うようにするというところですね。ありがとうございます。それはそのようにもう少し、大幅にはちょっと変えられないと思いますが、変えられるところは変えていきたいと思います。

楠岡委員 あえて違う言葉を使わなくてもいい部分は同じ言葉を使っていくということ。

山本副委員長 そうですね、正しくそうだと思います。

入村委員長 ありがとうございます。

松田委員 前回の専門部会で随分細かく見たつもりなのですが、まだいくつかあって、今、山本先生は口頭でも言ったのですが、例えば、2 ページ目の 2 行目の「被疑薬」というのは、私は初めて見たのですが、これはやはり

「被験薬」に統一したほうがよろしいように思うのです。前は被験薬ではなかったですか。

山本副委員長 これはどこでこうなったのですか。私はあまりこの専門ではないので、そうなのだ、被疑薬なのだと思いながら考えてしまいましたが、被験薬でよければそちらのほうがいいですね。

松田委員 はい。PMDA が作った定義の所にも被験薬と書いてあります。

山本副委員長 そうですか。

松田委員 多分、被験薬のほうがいいですね。

山本副委員長 荒川先生、被験薬でよろしいですか。

荒川委員 よろしいです。

山本副委員長 では、被験薬にします。

松田委員 まだ細かい所はいくつかあるのですが、それは後から渡します。

山本副委員長 すみません、その辺の細かい所については専門部会でもう一度。最終と言っても、これはメール審議で微調整したので、もう一度見ます。

入村委員長 よろしいですか。親委員会の中で何かご指摘があったら、今ちょっとしていただいて、その後、この修正をどのようにしていくかを議論したらよいかと思います。ほかに今、お気づきがないということでしたら、ただいまの楠岡先生、それから松田先生からご指摘があった点に関して、これはもう1回専門部会でメール会議をすることになるということですね。

山本副委員長 そうですね。

入村委員長 そうしますと、修正したものを。

山本副委員長 もう一度親委員会の先生方に回させて。

入村委員長 親委員会でもメール会議をしたほうがよいか、あるいは、山本専門部会長と親委員会の委員長に任せるか。

山本副委員長 そこのところを2人で見るとということですね。

入村委員長 どちらかということになるかもしれないのですが、まず専門部会のほうは荒川先生、山本先生を中心におまとめいただいて、それを親委員会に。では修正の文言がかなりありそうなので。

山本副委員長 それほどはないと思います。

入村委員長 そうですか。

山本副委員長 標準薬、被験薬、その辺のところを適切に使っていくことだと思います。

入村委員長 そうしたら、書面持ち回りで親委員会を行う必要はないですか。よろしいですか。

長野理事 文言の修正ですね。

入村委員長 そうですね、文言の修正ですから。

森委員 大変私どもにとっても重要なというか、大切なことで、非常に適切にま

とめていただいてすばらしいと思います。最後の8ページ目の「マージンの設定」というところが、実際私たちはとてもそこが、いろいろな試験を組むときに統計学者によって少し意見が異なったりする 경우가少なからずあって、最後のところに「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」ということなのですが、何か具体的な、何と云うか、どうしても、私たち相談するとちょっと甘いところをお願いしたいということに結局はなってしまったりするので、確かにその辺は統計学的にも明らかではないのかもしれませんが、今後も検討を続ける必要があるのだけれども、具体的にいつぐらいまでにどうするかということが、もしそういう目標というか、を表していただけると非常に心強いなと勝手ながら思うのです。

山本副委員長 そうですね。この問題は荒川先生どうでしょう、なかなか難しいでしょうか。

荒川委員 これ、やはり統計学者にご検討いただく分も少なくないような気がしますので、そこに内包している問題点を整理しつつ、これはそれで扱っていくべき問題だと思います。かなりの試験がこういう非劣性試験であるという現状からすると、そこは現実的にあまり拙速にならないような検討が必要だとは思いますが。

岩本委員 最後の非劣性試験のところでは質問があるのですが、よろしいでしょうか。要するに、実対照薬に比べて試験薬が劣っていないのが非劣性と言われたのですが、劣っていないけれど副作用が少ないとか何かメリットがないと、何で世の中に出ていく根拠があるのかという気がするのです。その点が何もこの文章には反映されていないのですが、その点はいかがでしょう。

山本副委員長 その辺、そうですね。説明してもよろしいでしょうか。例えば、全然メカニズムが違う薬であってとか、値段が違う薬であってということでもいいわけなのです。ですから、違うクラスの薬であれば、だけれども効果は、対象の患者とか症状は同じであって、それに対して、既に存在するものに対して違うということなのです。それを書くかどうかというのはちょっと、全体としてそういうところまで書いていない今回の文章なので、ちょっとそこまでは書けなかったのです。

楠岡委員 先ほどのマージンの話なのですが、マージンをどう取るかは対象とする疾患とか、対象とする被験薬によって異なると思われれます。例えば既にすごく有効で強力なものがある場合のマージンの取り方と、今あるのだけれども非常に効果が少ない場合のマージンの取り方とか、その薬とか対象疾患でかなりマージンの取り方は変わってくると思われて、何か一

律にこのマージンであればいいという話にはならないと思います。それから先ほどの副作用の話も、最終的に、有効性においては非劣性けれどもほかの要因を考慮してというのは、承認プロセスとして科学委員会で決められる内容とは違って、どちらかというところ、まさにレギュラトリーサイエンスの真髄になるようなところだと思います。私の言いたいのは、まずマージンに関しては、検討は必要ですが一律に決められるものでは多分ないだろうという点です。どういうことを考慮してマージンを決めなければならないかという項目立てぐらいまでしかできないだろうということです。それから、有効性に対してほかのファクターでの承認をするかしないかは、科学的な判断を超えたところがあるのではないかとということでコメントさせていただきました。

山本副委員長 ありがとうございます。どうでしょうか、どのくらいまでここに盛り込むかですよね。次期の専門部会でマージン委員会を作ってもなかなか難しいということみたいなので、そこについてもアイデアがあれば、数行入れればそこで取りあえずこの問題が理解しやすくなるのであればそうしたほうがいいかと思います。

楠岡委員 実際、もしマージンをどう設定するかという相談が PMDA にあった場合は、PMDA はどのようなことを考えるのかぐらいが分かればいいのではないかと思います。

山本副委員長 PMDA の方たちのふだんの審査のときのツールとしてこれを使っていたきたいというのが、プライマリーの目的なのですが、同時に、国民に向かっても、プラセボ対照試験というのはこういうところが現状なのだということを知っていただくためにもこの文章は存在するので、そういう意味ではあれですね、今、PMDA としてどう考えているかというのを少し分かる範囲で 2、3 行書いていただければ、それはそれで意味があるとは思いますが、どうでしょうか。

長野理事 矢守さん答えられますか。正確に答えなければいけないから、なかなか難しいだろうとは思いますが。

矢守審査センター長 多分、うまく答えられませんが、おそらく現場は、ケースバイケースですので、相談に来て下さいと思います。一律には決められず、まさにケースバイケースにならざるを得ないということです。この場合のケースバイケースとは、その申請品目についての疾患領域の抱えている問題、またその背景にある社会的な問題も含めて、その疾患領域が置かれているシチュエーションを正しく判断し、さらに、その領域にある先行薬、今お話に出た標準薬があるのかないか、そういうことも考慮して含めて十分相談をしながら進めていくということであり、それ

が今のスタンスではないかと私は感じています。PMDA の公式な見解ではありませんが、よろしいでしょうか。

入村委員長 ありがとうございます。杉山委員、何かご意見ありますでしょうか。

杉山委員 私もケースバイケースだということはよく分かります。その上で結局、このマージンの設定というのは被験者のサンプルサイズの計算とか設定に深く関わってくるわけですね。ですので、この文章だけ読んでしまうと、多分あまり参考にならない、よく分からない状況が多いような気がするのです。実例を挙げるのはなかなかここでは難しいと私も思うので、例えばマージンを何パーセントにセットしたときに非劣性だと言うためにどれくらいの患者さんの数が要るかとか、そのあたりのシミュレーションを示すと、具体的なイメージとしてこの文章がよく分かってくるのではないかと気がするのです。いかがでしょうか。それは難しいですか。実例は、例えば向精神薬なのか、ほかの薬なのかによっても、扱いがすごく違うと思うので、そういう実例を示しなさいと言われてそれを標準化することが難しいというのはよく分かるのです。

山本副委員長 我々の専門部会の中で、この親委員会のメンバーの1人である佐藤先生にプレゼンをしていただいて、それを見ると委員会の委員は納得するのです、ああ、こんなものだ。ですから、そういう意味で言えば、ここに佐藤先生に数行書いていただくのは不可能ではないかもしれませんが、ただ、図が入るともっと分かりやすいのですが、数行で書ききれぬかどうかはちょっと分からないのです。少し確かに難しいですね。

荒川委員 多分、それもおそらく難しいのだろうと思うのです。やはり疾患領域によって違うことですし、何より効果量の臨床的意義もきちんと考えなくてはいけないので、それが十分な効果量であるのかどうかということも判断した上でのマージンかと思えますので、やはりそれは疾患とか治療薬の位置付けで考えていくべきことだと思うのです。

山本副委員長 例えば、例を2つぐらい挙げれば可能ですか。

荒川委員 いや、そういうものではないような気がします。

山本副委員長 そういうものでもないですね。

荒川委員 はい。

長野理事 おそらく、私は杉山先生のおっしゃるのはよく分かるのです。何か例を挙げてというのは、むしろ逆に、またそうするとそれを誤解される可能性も出てくるので。

杉山委員 ですので、例を挙げると誤解されると思うので、単にマージンがいくつだったときにどれくらいで非劣性が言えるかというシミュレーションカーブを書いたらどうかというだけの話です。

長野理事 それが一人歩きするのを非常におそれるわけです。おそらく、私は実際に大学に行って非劣性という言葉聞いたときに、まさに岩本先生がコメントされたことをすごく感じました。何か優っていないくてこれを認可するのかという格好なのですが、非劣性で特段に副作用においてもいい点があるわけでもないのに、これを認可するのは、オーケーなのです。サイエンスとしては、例えば何か学術論文を出す場合はリジェクトですね。当然それは、でもそうではないのです。認可という観点から言えばそれは非劣性で、劣っていなければこれは認可なのです。それを、おそらくはサイエンスをやっている人はちょっと違和感がするところでこういう質問が出てくるのだらうと思うのです。薬としては非劣性であればそれは一応、世の中に出すということですね。何もどこか既存薬に比べて良いものがないのにと、多分山本先生はそういうことをおっしゃったのではないかという気がするのですが、そうなのです。論文としては通らないのですが。

楠岡委員 報告書のテクニク的な話で恐縮なのですが、医療機器の小児への適用評価の在り方に関する専門部会の報告書の中に、いくつかの課題に対してこういう方法があるということを示したところに、かなりケースバイケースなので、実際にあたっては PMDA に相談してくださいという言葉が埋め込んでいる部分があります。それからすると、このマージンの設定というのは、症例であるとか薬の有効性等のいくつか挙げられたファクターによってまさにケースバイケースなので、具体的なところはやはり PMDA と相談いただきたいというような書き方も 1 つあり得るのではないかと思います。

山本副委員長 ただ、もともと主に使われるのは、PMDA の審査の方々の指標の 1 つとして使っていただくことが目的なので、そこで相談というのもなかなか変ですね。ですから、2 つやはり目的があって、もう 1 つは、一般の方たちが現状を知ることなので、PMDA にご相談と書いてしまうとちょっと問題ですね。疾患とか重篤性とか効果とか、そういういろいろなファクターによって変わってくるということを少し入れるしかないのですか。

入村委員長 いかがでしょうか。今のたぶん山本先生の最後のコメントで、ここのパラグラフというか、ここの 3)の中に「ケースバイケース」というか、「今後も検討を続ける」ということでサマライズされているけれども、もうあと一言あれば現状が分かるかもしれないということかと思いますが、いかがでしょうか。できればもう 1 回親委員会があるとはいえ、文言の軽微な変更ということで今回ご承認を頂いて、軽微な変更ということ

で最終的に親委員会でも承認があるという形にしてしまってよければ。

長野理事 私が見解を言うのも変ですが、森先生がご指摘されたのは非常に重要な点なので、山本先生、あるいは入村先生、私も加わりますが、何か文言を少し考えてそれで皆さんに見ていただくというの、文言以外でマージンのところは非常に重要かという感じがしますので、どうなのでしょう。2、3行、3、4行か何か、どこまで付くか分かりませんが。

山本副委員長 まあそうですね。おそらくここを担当してくれた田代委員と、それからマージンについてここで議論、言っていた点。

長野理事 マージンは専門部会でもかなり議論になりましたよね。

山本副委員長 はい、それで佐藤委員との。

長野理事 具体的には、例えば非劣性の試験を1回ならいいのですが、3、4回繰り返すともうプラセボと変わりなくなってしまうのではないかという議論まで出てきて、実際どうやってマージンを取ればいいのかという議論になったのです。なったのですが書けないのですよ、そこに関しては。ただ、このままでは何も書いていないと同じだというような指摘は当たっているかなという気もしないでもない、何かコメントができればということちょっとトライしてみるのもいいのではないかと思います、田代先生あたりと。

山本副委員長 そうですね、田代先生、佐藤先生にちょっとコメントを。

荒川委員 何かコメントがあったほうがいいとは思いますが、これは、プラセボ対照に関するのではなくて標準治療との対照なので。

山本副委員長 まあそうですね。

荒川委員 ちょっとフォーカスがずれてしまうかと思います。

山本副委員長 そこを書きすぎると、そうですね、頭でっかちになってしまうから。そうですね、これを全部取ってしまうというのも1つですかね。確かに、荒川先生が言われるように、プラセボ対照ではなくて代替にしたときにはこういう問題が出てくるよということが主です。

入村委員長 いかがでしょうか。専門部会のほうでは議論が尽くされた上でのこの形になっているという理解でいいと思うのですが。いずれにしても、専門部会のほうではWebでもう1回変更したのを見ていただくという。

山本副委員長 せっかく話題を出させていただいたので、これを文章として最終的に仕上げるときに、数行以内でもう少し分かりやすくなるのであればそれをしますし、そうではなくて、ちょっとどんどん混乱していくようであるならば、ここはもう少しばさっとあまり誤解を与えない形にするのがいいかと思います。

松田委員 3ページ目の33行～35行目の書き方が参考になりませんか。

山本副委員長 結局そうなのですよ。

松田委員 はい。

山本副委員長 そうなのです。でもこれ、実はこのところについては、申し訳ないですけれど PMDA の考え方を少しピックアップしたところなのですが、これをずっと読んでほとんど分からないです。メッセージ性はほとんどなくて、ですが、やはりこういうところを考えてください。実際にはケースバイケースですよということなのですね。ですから、本当は場合によってはここを削ってもいいのかなと思うぐらいなのです。ただ、実際の審査のときにはこういうところを考慮しなければいけないということをはかの方にも分かってもらうという意味では、残しておいてもいいのかというように、なかなか難しいのです。

杉山委員 8 ページの一番最後から 3 行目ぐらいのところに、「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 に示されているものの」、私はその内容は知らないのですが、「統計学的な設定における明確な基準は存在しておらず」、それはそうだと思います。このような場合はなかなか明確な基準は出せないのです。ただ、「示されている」と書いてあるので、やはり私が先ほど言いましたように、ある程度何か議論をしないと何も言っていないことになるので、そのあたりが参考にできないのでしょうかとちょっとこの文章を見て思ったのですが。

入村委員長 そのあたりというのがちょっとよく分からなかったですが、ICH E9 の話。

杉山委員 ICH E9 の表現を少し読んでみていただいて、考慮できないでしょうかという意味です。

山本副委員長 そうですね、この辺をちょっと、ここだけ読んでやはり分からない分からないと不安に思われる方に、少しでも分かっていた文章にできないかということで、少し専門部会として検討させていただきます。

入村委員長 よろしいでしょうか。専門部会では Web でもう 1 回ご議論いただいて、その上でこれを少し、今、出たご意見を勘案して修正していただくということで。その後に関しては非常に大きな変更点があると考えられて、親委員会の承認も得たいというご希望があるようでしたら、また見せていただいて、そうであると考えましたら親委員会の書面持ち回り開催もさせていただきます。それをさせていただくかどうかは、専門部会の部会長であって親委員会の副委員長である山本先生と、それから専門部会の副部会長の荒川先生と、それから親委員会の委員長である入村で判断させていただきますということによろしいでしょうか。

(異議なし)

入村委員長 ではそのようにさせていただきます。そういうことで、この「プラセボ対照試験の現状と考え方」に関する報告書を扱わせていただこうと思います。

< 議題 2 : その他 >

入村委員長 それでは、最後の議題の「その他」があるのです。今年の 4 月からは次期の科学委員会ということになりますが、そのときに向けての意見交換を 11 月の委員会でも行いましたが、次期の活動については、大まかに言うと、専門部会はきっちりとしたテーマを設置せずに大まかなテーマを設定して、現状と今後について情報提供を受けていって、また必要に応じて専門部会を設置するという形にしていこうかという、大まかにはそういうことが議論されていたわけです。4 月から第 3 期になるわけですが、第 3 期に向けて、少し長野理事からお考えをお聞かせいただければと思います。

長野理事 それでは、科学委員会について、これは前回にも説明いたしましたが、規程上、任期は 1 期 2 年ということで、再選は 1 回とされています。本年 3 月末をもって第 2 期科学委員会、全員で 26 名いますが、そのうちの 16 名の先生方が退任されることとなります。2 期 4 年にわたってありがとうございました。ただ、今日が最後の親委員会ではなくて、3 月 25 日に最終の親委員会があります。4 月からは、今、入村委員長が言われたように、第 3 期の科学委員会が新たに約 10 名程度の委員を新委員として招いてスタートすることとなります。現在 PMDA では、各大学、研究機関に向けて、昨年 9 月に実施した公募の結果を踏まえて人選を進めています。随分たくさんの方々を推薦していただいています。それについては、また 3 月 25 日に最終の親委員会を予定していますが、ここでご報告並びにご意見を頂きたいと存じます。また、次期の第 3 期のテーマに関しても、PMDA が抱えている審査上、今の非劣性等も実際にはマージンをどうしていいかというのも悩むところですが、そういった問題点を抱えているテーマについて、ある程度絞り込んだ格好で次の親委員会にお示しできるのではないかと考えています。以上です。

入村委員長 ありがとうございました。今の点に関して、何かご意見とかコメントとがありますでしょうか。予定の時間はそろそろ過ぎているのですが、せっくなので、次回も時間があるかどうか分からないので、何かご意見とかありましたらぜひここで何か頂ければと思うのですが、もしないようでしたら、本日の議題は以上となります。どうもありがとうございました。では、事務局から連絡事項等よろしく申し上げます。

内海顧問 本当にショートコメントです。ここを辞めて丸2年になろうとしているのですが、最近、ここで経験したことがすごくいい肥やしになっているなと思っています。それで、実は、昨日記念すべきことがありまして、初めてヒトで臨床試験を行いました。そのためにGCP仕様に従ってそれに準拠した格好でやりたいと思って、自分なりに標準手順書のようなのを作ってやりました。そのような経験を通して、1つコメントなのですが、ぜひ皆さん方で、医薬品医療機器法に精通とまでは言いませんが、馴染みのある研究者を発掘していただきたいと思います。以上です。

入村委員長 ありがとうございます。ここにいる皆さんもそのようになってくださいというコメントだったわけですね。それでは、事務局からよろしくお願ひします。

事務局(江原) 次回の科学委員会の件です。既にお話にありましたとおり、3月25日金曜の17時からを予定しています。どうぞよろしくお願ひします。

< 閉会 >

入村委員長 17時からということですので、よろしくお願ひします。それでは、本日の科学委員会はここまでとさせていただきます。皆さん、ご協力ありがとうございました。