

第3回プラセボ対照試験に関する専門部会

日時 平成27年3月6日(金)

15:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

- 山本部会長 「第3回プラセボ対照試験に関する専門部会」を開催いたします。本日は特に年度末というお忙しい中、多数ご出席いただきましてありがとうございます。事務局から委員の方々の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

- 吉田事務局長 まずは委員の出席状況です。当専門部会ですが、科学委員会の親委員会からご参加の先生方も含めまして合計16名の委員構成です。河盛先生は少し遅れておられますが、今のところ11名の先生にご出席いただいているという状況です。また、部会長との相談に基づきまして、本日の議論と関係の深い外部の有識者といたしまして、国立成育医療研究センターの中村秀文先生にご出席いただくこととなっておりますが、30分程度遅れてお越しいただく予定と聞いております。後ほど中村先生にはプレゼンもお願いしまして、その後の議論にもご参加していただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

配付資料の確認です。座席表、資料取扱区分表、議事次第、資料目録です。資料1-1と1-2は、荒川先生からのプレゼンの資料です。資料2-1と2-2は、中村先生からのプレゼンの資料です。資料1-1と2-1は、非公表の情報も入っておりますので、資料の取扱上は厳重管理としたいと思っております。したがって、いつものように右上のところに氏名をご記入いただく欄がありますので、会議終了までにご記名いただいて会議終了時に回収したいと思っております。資料1-2と2-2については非公表情報を除いた資料ですので、お持ち帰りいただいて結構です。そのほかに委員名簿もお配りしております。資料については以上です。

<議題1：治験におけるプラセボ対照試験の現状について>

- 山本部会長 よろしいでしょうか。議事に入ります。議題は前回に引き続き、「治験におけるプラセボ対照試験の現状について」です。今回はプラセボ対照試験の実施が困難な領域・分野の現状・課題等の全般について、外部識者の渡邊裕司先生からご紹介いただき、さらに一般的な一領域として抗うつ薬の領域の現状について、本橋委員からご紹介いただきました。

そういうことを踏まえまして、今回は有効性・安全性の検証のための臨床試験のデザインにおける課題という視点を含めて、プラセボ対照試験の現状・課題について、まずは荒川副部長からご紹介いただき、後ほど、プラセボ対照試験の実施が困難な小児科の領域の現状・課題について、中村先生からご紹介いただきたいと思いますと考えております。よろしいでしょうか。

(異議なし)

○山本部長 各プレゼンの後に簡単な質疑応答を行ってから、最後に全体を通してディスカッションをしたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。まず荒川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○荒川副部長 私は臨床研究支援センターというところにおり、企業主導の治験等を受ける側としても関わっておりますので、そういうところから感じているものを具体例に示させていただいて、その上でデザインに関して今後どうしていくべきかという課題を出させていただきたいと思います。

少し整理したいと思います。前回は再生医療、医療機器、遺伝子治療など、新しいモダリティのものに対しては、プラセボだけではなく単にコントロール試験というか、比較対照試験が難しいのではないかという議論もありましたので、もう一度少しずつブレイクダウンして考えたいと思っています。

まず、最初に比較試験を行う必要があるのかどうかということです。基本から言いますと、優越性が明らかでないというものに対して比較試験を行うわけです。以前、抗がん剤に関しては、フェーズⅡまでのがんの縮小率、いわゆる奏効率で承認されていた時代があります。今はいろいろ比較試験をやるべきであるというのがあり、第Ⅲ相で実薬対照の比較試験をすることが多い。あるいは、既存の治療に対して上乗せでプラセボ対照を取ることはありますが、そういう比較試験をやることは多くなっております。ただ、優越性が明確でない場合に行うというのが基本的な考え方です。再生医療などで明らかであれば、必ずしも比較試験をやる必要はないのかもしれませんが。

疾患の自然経過が改善や増悪というものに対しては、適時、コントロールを取っていかないとなかなか比較が難しいということがあります。

例えば脳卒中の急性期を思い浮べていただければ分かると思いますし、アルツハイマーや ALS、SBMA など、いろいろな変性疾患があります。そういうものも非常にロングレンジですが、長い中での変動がありますので、これもコントロール試験が必要になってくるということです。

2)として盲検試験あるいはマスク化試験、遮蔽化試験ともいいますが、こういうものが必要であるものとして、主観的評価、臨床評価が主観的であるものです。主要評価項目という形で、患者評価や医師評価などレーティングスケールが関わるものに関しては、マスク化でやっていくことが基本的に求められます。安全性が重要である場合もマスク化でやっていかないと、なかなかきちんとした評価ができないということがあります。

3)として実薬対照ではなくて、無処置又はプラセボ/シャムとの比較が必要ということに関してです。まず、既存の治療がないという場合や、標準治療が抵抗性の場合、こういう形になります。上乘せ試験を行う場合も同じです。前回ご提示いただきました、プラセボ効果が大きい場合やプラセボとの絶対的な有効性、いわゆるエフェクトサイズをきちんと評価したい場合も、こういう具合になってきます。その下の表はそれを2×2の図に表したものです。

一方で、プラセボの試験をやっていく上で困難な場合があります。既にいくつか今までの中で提示されています。まず、「倫理的な問題または負担が大きい場合」として、例えば不可逆的な変化がある場合、つまり致命的な疾患や進行性の疾患です。それから重症な場合、長期の評価が必要な場合、例えば骨折や大血管死というもの。耐えられない痛み等です。2番目として「患者さんの同意が得られない、または割付後の脱落が多いと予想される場合」です。これに類するものの1つとして、先行類薬が既に上市されている場合です。3番目として、「希少疾患で患者リクルートが困難な場合」も入ってくると思います。

実は、私どもの職場のCRCにいくつか挙げてくださいますと、募ってみて、その中から少し選んだものをここに挙げます。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3 番目として希少疾患でリクルートが困難な場合です。実は私どもでやっていることなのですが、多系統萎縮症に対する還元型 CoQ10 の作用のフェーズ I をこれから始めます。実際もともとこれをやることになった経緯は、CoQ2 の遺伝子変異が発症に関わっているのではないかということ、神経内科の辻教授が見つけてきて、The New England Journal of Medicine に公表したものです。ただ、これはいわゆるリスクファクターに属するものです。

神経性疾患には、孤発性疾患は非常に多いです。アルツハイマー病もしかり ALS もしかり多系統萎縮症もそうです。孤発性の疾患に関してはリスクファクターに対する治療薬をある程度開発せざるを得ないので、それだけでも非常に悩みの多いところ。それから、希少疾患になってくると患者リクルートも大変です。そういう中で、疾患レジストリーということをやって症例集積を図っている。精神神経センターで今進んでおります、筋ジストロフィーの治験などに関しては、これが非常に機能しております。

疾患レジストリーと言ったときに大きく 2 つあります。1 つは症例集積を目的としたもの。もう 1 つは、疾患の経緯等を調べてヒストリカルコントロールを作っていこうという考え方があります。ただ、症例集積は

ともかくヒストリカルコントロールをやるのであれば、きちんと利用目的を定めて、どのように利用していくかということをやっていくべきかと思います。アルツハイマー病でやっている、疾患の経緯を調べているのも、明らかに治療薬の開発に結び付けるためにやっているという位置づけでやっていますので、その辺を明確にしてやっていくことが必要です。

ただ、それは希少疾患の治験等の臨床評価に用いるのであれば、ヒストリカルコントロールそのものの信頼性をきちんと確保していかななくてはいけないので、厚労省が今、積極的に疾患レジストリーのことを奨励していますが、PMDA の立場としても、そうであれば、どういうことを押えていくべきかということをご検討いただきたいと思っています。

希少疾患の治験へのヒストリカルコントロールの利用の例として、かつて治験として行われたものがあります。

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

もう一方で、長期の試験が問題かと思えます。特に疾患修飾薬を開発していかなくてはならない、疾患の進行を止める薬です。例えば骨粗鬆症治療薬に関しては、もう既にガイドラインが古くからあります。椎体骨折1ヵ所以上の患者さんを対象に骨折を評価しなさいということで、3年間見ていくわけですが、これは非常に長いのですが、骨粗鬆症はその段階ですっと進行しているわけですが、骨折で評価するというので最後の所で評価するわけです。結局その問題は、次の問題でも共通しています。

アルツハイマー病の疾患修飾薬は、今開発が盛んにやられています。今、実際に臨床評価しているのは MCI due to AD、アルツハイマー病になる直前のところの患者さんに入っていて、アルツハイマー病への転換、コンバージョンのところを臨床評価に持ってきています。これは良く使われている biomarker を並べたアルツハイマー病の進行の図です。横軸がタイムスケールで year として考えてください。このバーは大体 10 年以上のスケールになっています。アルツハイマー病になる直前の MCI、軽度認知症の後半部分の方に入っていて、アルツハイマー病になるのを見ているわけです。ただ、疾患はもっと前から進行している。

今、開発中の抗アミロイド薬は、この辺のところからも治療のターゲットになってくるのですが、実際、臨床評価で今求められているのは、AD への転換とか骨折というターミナルのところの評価せざるを得ない。今、サロゲートエンドポイントはなかなか認められていないので、結局このところで評価しているという矛盾があります。矛盾とは言えないのですが、本当はこの辺から評価しなくてはならない、あるいは治療しなくてはならないというところなんです。そうなってくると、これから

ADNI もそうなのですが、ヒストリカルコントロールなり疾患の経緯をきちんと評価していくスタディをやって、臨床評価にも使えることをやっていかないと、こういう疾患修飾薬の治療薬は難しいと思っています。

今後の方向性として、希少疾患へのヒストリカルコントロールの利用に関しては、疾患レジストリーは当然考えられます。先ほど言いましたように、筋ジストロフィーでは症例集積の点で非常にうまくいっていると思います。ただ、これを本当に ADNI のような形で評価に使っていくという観点では、もう少し信頼性も含めた管理の仕方、あるいは目的思考型のセッティングをしていかななくてはいけないのではないかと考えています。

もう 1 つ、市販後のレジストリーで、J-MACS があります。これは、補助人工心臓の市販後のレジストリーです。これは、当初 PMDA がまとめ役をされていて、いろいろな補助人工心臓のデータをまとめて統一しました。これは市販後調査に使えるということでも、非常に有用ではなかったかと思っています。ですから、1 つの使い方として、市販後の安全性等の使い方のモデルになるかと思っています。これもデータを入れるほうの負担がありますので、目的思考型で安全性なら安全性、不具合なら不具合に絞った集め方があると思います。

もう 1 つ J-MACS は、その中の不具合があれば、また改良に結び付くというポイントもあったのかもしれませんが、こういうヒストリカルコントロールを利用していく上で、どのような注意が必要かということに関して、もう少しそれを使う側の立場、アウトプットを考えて、この辺を設定していただければと思っています。

前回は議論に出てきました新しいモダリティの治療法、それは組織・細胞治療法、今は再生医療と言われていますが、組織・細胞治療とか遺伝子治療というところで、対照を取るのなかなか困難かと思っています。これもヒストリカルコントロールが本当に利用できるかどうか、あるいは何をエンドポイントにすべきか、ということをもう少し議論していただきたいと思っています。ブレインストーミング的になりましたが、ご検討いただければと思います。

○山本部会長 ありがとうございます。それでは、荒川先生のプレゼンテーションにつ

いて、何かご意見ございますか。この間に中村先生にいらしていただいでおりますので、よろしくお願いします。

○中村氏(国立成育医療研究センター) よろしくお願ひします。

○山本部会長 最近、プラセボ対照試験のときに我々も設定が難しいと思うだけでなく、まず各施設の倫理委員会を通らないということは、どのような感じなんでしょうか。かなり全国的に展開されたものでも、全国の施設で2、3カ所は通らない、だから参加できないというのは結構あったのですが、ありますよね。

○中村氏 正しいかどうかは別として、現時点ではあるというのが事実です。

○田代委員

[Redacted]

○荒川副部長

[Redacted]

- 山本部会長 先ほどの倫理委員会の面を言ったのは、要するに日本人の中で、さらに世界の中で、どこまでが良いのかというスタンダードはないです。そのときに各施設での倫理委員会の構成員の方の少しの比率の違いで、割とサイエンティフィックにというか理性的に判断されないで、サイエンティフィックのバックグラウンドでない基準で判断されることがある。
- 荒川副部長 プラセボです。
- 山本部会長 プラセボですね、すみません。許されるか許されないかという、きちんとした確固たる自信を持って言える人は誰もいないわけです。だけれども、新しい薬を作っていくためには必要だということに直面したときに、判断がぶれるのは当然だと思うのですが、そのときになるべく、できたら日本標準の判断をどこかで下せるような組織がないと、そのあと何か起こったときの、どのような判断を下しても後に何かが起こるかもしれないので、そういうときにそれをきちんと国として受けるだけのものを作らないと。各施設の委員会は厳し目にどんどんなっていくのではないかと思うのですが、どうなのでしょう。
- 佐田委員 この眼に注射というもの、これ抗体、これはプラセボということも一応倫理的に考えると、かなり侵襲的だと思うのですが許されてよいのですか。
- 荒川副部長 プラセボではなくてシャムです。要するに眼に当てるだけで射っていません。実際には局麻酔的な点眼薬をやって、それで針を刺すのですが、当てるだけで刺してはいないです。
- 佐田委員 それで効果判定をする人は別の人だと思います。やはりプラセボを注射するというのは倫理的に許されないということですか。
- 山本部会長 最初に非常に難しいことが出てきたので、これだと最終的には最後の評価者の方だけがブラインドだということですね。
- 荒川副部長 そうですね。PROBE 試験に極めて近い状況になっていますが、施設の中でアンブラインドの CRA モニターさん、アンブラインドの薬剤師にアンブラインド医師に、それで評価する人という状況になっていきますので、非常に交錯しています。

○山本部会長 委員の先生方、ご意見どうでしょうか。 [Redacted]

○荒川副部長 [Redacted]
○山本部会長 [Redacted]

○荒川副部長 [Redacted]
○山本部会長 [Redacted]

○荒川副部長 [Redacted]
○山本部会長 [Redacted]

○荒川副部長 [Redacted]
○山本部会長 [Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

○荒川副部長 [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

○山本部会長 [Redacted]

○荒川副部長 [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

○山本部会長 そのほかよろしいでしょうか。もしなければ、まず、次の中村先生のプレゼンをお聞きして、一緒にディスカッションしたいと思います。それでは、国立成育医療研究センター臨床治験推進室長の中村先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○中村氏

遅くなって申し訳ありません。今月から組織が変わりまして、臨床研究開発センターで開発企画主幹という仕事をしております中村です。今日お出しする資料は、承認申請前のものが少しと、まだこれから試験相談にいくものがいくつかあります。これは決して PMDA とネゴシエーションしようとか圧力をかけようというのではなくて、今の現場での生の声を伝えるには、これが一番先生方にお分かりいただけるかと思ってあえてお持ちしたので、残念ながらお持ち帰りいただけませんことをご了承ください。

まず、背景だけ少しお伝えしておこうと思います。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議後に承認された薬の中で、割と小児の適応が多いものが増えています。前は、17.5 だったのが 30% 前後まできているというのが事実です。とはいえ、その中で多くは、実は医学薬学上公知が承認されていますが、とはいえ過去のデータと比べてみますと臨床試験数というか治験をやるものが増えているという現状はあります。ご存じの方もおられるかもしれませんが、FDA の Pediatric Study Decision Tree というのがあります。もし子供の病気の進行や介入に対する反応が、成人と comparable、比較可能であろうという場合ですと、次には exposure-response が同じだと assume (想定) してもよいかという質問をして、Yes であると PK だけでいい、No であったら PD 試験の実施ですね、そして有効性を評価する指標がちゃんとありますかというところで、それが Yes であると PK/PD、そうでなければ一番敷居が高い開発をしましょうと Decision Tree で示されています。

ちなみに製薬協の小児のタスクフォースの皆さんが、これの日本版を作っておられます。簡単にいうと、海外データがあれば、ドラッグラグがある関係で、海外で承認されているものが多い場合には、海外データがあつて日本で承認されているかどうかというところで、海外データを活用して discount されるところがあるだろうというものです。ここで彼らが、今年度、平成 24 年、平成 25 年の審査報告書を見て内容を確認されたところ、一番左側に行くと 12 品目ぐらいがあると。ただ、ほかに行くものもかなりあるということで、確かにプラセボ対照試験をやっているものもありますが、現状としてはこういう状況だということ、まず

背景情報として知っておいていただこうと思います。

先ほどの FDA の Decision Tree から見ると、ではプラセボ対照を
かどうかという前に、まず有効性を検証するかどうかというものはど
う疾患かというのと、成人と病態の進行や薬剤反応性が異なると考えら
れる疾患、あるいはほとんど小児にしかない疾患。これらは小児で治験
せざるを得ないので、成人ではできないからですね。それから、あ
るいは成人と病態の進行は同じと考えられても、薬剤の反応性が異な
ると考えられる、かつ成人と同じ有効性評価指標を使えない疾患。それと、
先ほどの話で出てきた未承認薬・適応外薬検討会議だと、米英独仏加豪
で既に承認されているものは、PK や安全性メインの国内治験で承認され
るという両方がありますが、厳密に言うと、国際共同試験が今後進んで
くれば、こういったものについて、やはりきちんと評価しないといけな
いということになるかということで、これは ICH E11 でも FDA の Decision
Tree が有効であるという発言、結論ではないですが、使えるのではない
かという発言が出ていると聞いていますので、こういうところであらう
かと思われます。

プラセボの話について、この Pediatric Research のレビューから引
張ってきました。ハードなエンドポイントであればともかく、割とソフ
トなエンドポイントで見るこの depression、epilepsy、acute migraine
headache、ADHD、それから、どういう疾患かよく存じ上げないのですが、
Pain-related gastrointestinal disorders は消化器疾患ですね。こうい
った疾患では、成人よりも小児のほうが、プラセボ効果が高いというこ
とがよく言われています。ということは、もし小児で単独で成人と同じ
ようなプラセボ対照の治験を組もうとすると、そうでなくとも全体の患
者数が少ないのに、症例数を増やさないと臨床試験ができないのではな
いという変な議論にもなりかねないという背景があります。

我が国でもプラセボ対照試験が実施されている疾患もあります。国際
共同治験や症例数が比較的多い疾患、あるいは、やはり今年承認されて、
昨年度ランセットに採択されたりツキシマブの医師主導の治験の結果と
いうのも、あれはネフローゼ症候群という、タンパク尿で評価するプラ
セボ効果が出ないような疾患ですが、それでもあえてプラセボ対照でや

っています。エンドポイントはきちんとしていて、症例数がそこそこ集まる専門医のところであれば、プラセボ対照試験は実施されているものもあることがわかります。

ここであえてプラセボ対照試験が困難であるという印象があると申し上げたのは、がんの世界でも数十年前にはプラセボ対照試験は全く倫理的に許されないといわれたのが状況は変わっていますので、現時点で現場の先生方もしくは患者がそう感じていると思われるという趣旨です。1つは、国内導入が遅れて適応外使用が一般化されたものについて、今更プラセボ対照試験をすると極めて評判が悪い。ほかのお医者さんに行けば適応外使用してくれるわけですから、時たま、PMDA の先生方とどこかでねじれが生じて、こんな試験が走ることがあるのですが、これはとても悲惨な思いです。

それから、超稀少疾病で、後でいくつか例をお示ししますが、プラセボ対照試験で有効性を検証できるだけの症例数がないということもあり得ます。

あと過去の事例では、例えば思春期うつ病のように、症例集積が困難といいますが、宣伝をうっても、保護者あるいはご本人もあまり手を挙げないというか、そういった治験ができるような症例が施設に集まって来ないというものもかつてあります。実は今、再試験をしているのが1個ありますが、それについては精神科だけではなくて、子供の心の問題をやっている人達が入って集積が増えたという事例もありますので、そういう取組みによってうまくいくこともあります。前回走った抗うつ薬の試験では、症例数が入らなくてということがありました。

あとは、これは現場の思い込みなのですが、現場で試験的に使用を始めてしまいますよね。まずは使ってみるのですが、そうすると有効性の感触がある。それを1施設でちょっと症例数を増やして使ってみたら効いたと論文にしたりすると、もう皆さん、全部効くものだと思って、医療現場でのプラセボ対照試験への抵抗が強いです。後で1例お示しします。だからといって、1施設で効いていて、ほかの10施設でやって効くとは限らないというか、少なくとも同じような評価指標で、10施設でやって必ずしもそのまま有効性指標で有意差が出るとは限らないという事

実はあります。

それから、長期使用の効果を調べた場合、ランダム化治療中止試験だったかどうかという提案をすることもあるのですが、そもそもどの程度の期間で有効性が十分に発揮されるか解らない試験的な治療だと、客観的なデータがないということ。それから、やめた後どれくらいで症状が悪くなるかというデータもないので、それもなかなか難しいという試験もあります。そうなってくると、試験期間や症例数の設定が困難になると。

あとは、これはちょっとどこまで許容するかは微妙ですが、効いていると先生方が感じている治療について、1人の先生が会場で効果を強調し、と言うと、皆もなんとなくそうだと思うというふうな、先ほど山本先生がおっしゃったことは、現場では頻繁に起きていまして、有名な一流小児病院でも、それでプラセボ対照試験に反対したということがあります。うちでは幸いありません。

それで、これがまだ承認申請もしていない薬で、過去に起きたことをお話しします。

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

いろいろプラセボ対照試験はこんなものがあるという例を先ほどお出ししましたが、大事なのは最近の医療事情、古いヒストリカルデータだと治療が違うのであてにならないのですね。最近の医療事情を踏まえた詳細な自然歴調査を実施し、それを見た上で適切な試験デザインですね。プラセボ対照が必要であればプラセボ対照もするし、という検討が必要になるということ。それから特に超稀少疾病では、再生医療で最近そんな話が出ていますが、プロミッシングであれば承認して、あとは製販後にさらに評価するという話も出ています。希少疾病領域でも、やはり国内で今、目の前にいる患者で、数年間でやる治験で得られる症例数が限られている場合に、やはり製造販売後の有効性の評価も必要となってくるだろうというのが印象です。以上です。

○山本部会長 ありがとうございました。多彩なファクターをお話いただき、勉強になりました。中村先生のご発表に何でもどうぞ。

○佐田委員 適用外使用がかなり多いということですね。適用外使用の場合、うちなどでも倫理委員会で審査をしますが、審査なしでやっている場合もありますか。

○中村氏 グレーです。なぜかというと、厳密に添付文書に書いてある情報の中に、

何らかの必要な情報が足りていないものというのは、現場の医療用医薬品の 7 割ぐらいです。その多くは先生たちすら、適応外であることを知らないのです。 [REDACTED]

[REDACTED] 当たり前に使っているものもたくさんあります。一応うちの施設でも、ルールとして適用外使用医薬品は薬剤委員会に通しましょうとか、最近ではもうちょっと違うルールを作ったほうが良いのではないかと議論されていますが、実際問題として、それに全て同意を取るとするのは多分不可能というか、小児科の診療が止まります。

ただ、やはり新規性の高いものや未承認であるものについては、きちんと管理しないといけないと思うので、どこまでで同意を取りますかという線引きが非常にグレーです。結局、55 年通知で何となく認められているものもあれば、そもそもローカルルールではないけれども、保険の中でどこの地域でもほとんど切られていないようなものでも、適応外のものもあるのです。そういったものに同意を取るまでの作業をすると、現場が潰れるかなと思っています。

○佐田委員

もし、そういうオフラベルで副作用が出た場合、誰が責任を取るのか。

○中村氏

私が言っているかどうかは分かりませんが、聞いたところによると、これもまたグレーで、一般的に使用されていたりすると、わりと認めているものもあると聞いています。良い例がタミフルの 1 歳未満です。あれについてはレターが出たときに小児科医会が、インフルエンザ脳炎の問題もあるのに使えないような文書を出されたら困るということで、安全対策課に対して申入れをして、安全対策課側からきちんと同意を取ってお使いくださいというような文書が出たのです。裏を返すと、それが実際にそうなった時点でどうなっているかは知りませんが、かなり副作用被害救済は柔軟な運用をされているであろうと認識しています。ただ、これ以上私が発言すると越権行為になるかと思っています。

○佐田委員

[REDACTED] などで問題になりましたが、そういうのもそういったグレーのものでしょうか。

○中村氏

あれは本来の使い方を間違っているので、 [REDACTED] 副作用救済給付をしたら、私は個人的には怒ります。

○山本部長

実際にフィールドによって、小児科だけでなく、例えば免疫疾患などは

ついこの間までは、ステロイド以外は全部適応外使用だったのです。

○中村氏 そうなのです。メトトレキサートが承認されたのは、小児のリウマチ性疾患ではわりと最近です。

○山本部長 プラセボではないにしても、その比較対照のときに対照として適応外の薬を使えるかというは無理ですよ

○中村氏 医師主導治験の中では、過去に使わせていただいたことはあります。ただ、そもそもその薬が適応外なのに一般的に使われているものを、この試験でそれより先の薬が承認されて、その手前の対照とされた薬や併用された薬をどうするかというのはいつも議論されると思います。メトトレキサートの場合、そもそもメトトレキサートが効かないという枕ことばが付いている試験が、海外ではいっぱい走っているのに、日本ではそれすら承認されていなくて、グローバル試験に入れなかったという悲惨な状況です。

○山本部長 今だと、世界的には MMF というのは標準の治療になっているけれども、日本ではそれが使えない。それはこの議題の問題ではないのですが、そういうように日本と世界の違いは大きくあるということですね。どうでしょうか。PMDA 側から何かありますか。

○野村新薬審査第一部長 当部のご相談が多くて、ときどき伺っていたのですが。一般的なお話として先ほど、超希少疾病の中ではプラセボ対照試験ができるほどの症例数がないというお話がありました。確かに日本に 4 例とか 5 例しか患者さんがおられないような病気もあるのです。実はそういう病気というのは、ほかの病気もそうですが、海外では必ずしも統計学的に検証できるほどの患者さんはいないけれども、限りある症例の中でプラセボ群を置いて有効性を比較するという検討をされていることがあります。

日本はどうかというと、先ほどご指摘があったようにドラッグラグがあるので、海外の承認を参考にしつつ対照群をおかない試験をして、あまり成績が変わらなかったことを確認する場合があります。相談を受けていると「プラセボ対照二重盲検」と申し上げたとたんに、統計学的に比較をしなければならないという思い込んでしまう場合があるようです。しかし海外では必ずしもそうではない試験をやっているということ、どうやって日本に持ってくる。持ってくるほうがいいのか、あるい

例えば酵素補充療法みたいなもの、わりと効果ははっきりするような酵素補充療法であれば、逆に製販後も普通の全例調査でも十分取れるのではないかという気もします。いろいろとご意見は、疾病領域によってもバラバラです。私が今一緒に仕事をさせていただいている領域は、非常に難治の重篤な患者さんが多いので、もしかしたら私の話がそこに少し偏っているかもしれません。

○山本部会長 どうでしょうか。さらに PMDA 側からご質問はありませんか。難治で非常に重篤な病態と、そうではないありふれた病態の間にざーっといろいろな疾患があるので、片方でアプライした論理がこちらには通じないということですね。

○中村氏 そうです。それから自然歴がどうであるか、症状がどれくらい安定しているか、有効性評価のための指標がバラ付かずに、どの程度きちんと取れるものがあるか、そういうものを全部かけ合わせないと駄目です。ですからマトリックスになっているのです。

○山本部会長 単一の正解はないということですね。

○中村氏 そうです。ですから一般論として、例えばある程度プレのデータが落ちていて、ドーンと全部同じように下がっていくのであれば、ヒストリカルデータでも良さそうです。ヒストリカルデータがぶれているものというのは、もともとプラセボ対照をしてもすごく有効性が取りにくいのですが、何らかの形で上手にぶれている要因を除外して評価できるような形にしないと、試験自体での有効性評価が、プラセボを使おうが使うまいが難しくなると思います。

○山本部会長 我々の議論は、なかなか難しいところに入っていき、どういうようにこれをまとめていくかが難しいですね。おそらくいくつかの例を抽出してきて、そこではこう考えるということの、それをまとめる前には皆さんで議論するわけですが、この事例ではこうである、この事例ではこうであるということから、可能ならばある一定の見解をまとめたいたと考えます。あと 2 回後ぐらいには、そろそろまとめる方向にしなければいけません。「勉強しました。おしまい」ではいけないので、ここで何らかの方向性を考えなければいけないと思います。そのときに可能であれば、PMDA の実際の業務の中で、それが 1 つの指標になるように

なるといいなと思います。どうでしょうか。

○佐藤委員

今日、荒川先生からも中村先生からもプラセボが使いにくい例として希少疾病の話が出ました。特に中村先生のお話を聞いていると、今回のプラセボ対照という枠組みからは、希少疾病は別に扱ったほうがいいのかという印象を持ったのです。1つは中村先生のお話にもあった、診断基準が確立していないとか疾病の自然歴が分かっていないというのは、むしろ臨床評価をするために必要な条件であって、臨床評価ができなかったら、そもそも臨床試験も成り立たないわけです。臨床試験に持っていくためには、希少疾病でもどういう条件が必要かということを経験も医薬品第二部会の中で発言したことがあります。やはり特定疾患の治療研究班との連携とか、小児慢性特定疾患の研究事業としての利用などを、もう少し積極的に考えていったほうが良いような気がします。それとプラセボ対照をどう考えるかというのは、少し次元の違うディスカッションのような気がしました。

もう1つは、これも中村先生のお話にあったのですが、希少疾病とはいつでも30人ずつとか、単アームの臨床試験が3つぐらい独立して走っているものがあるのです。

○中村氏

10人ぐらいとか。

○佐藤委員

それがプラセボ対照ではないにしても、うまくすれば3つ合わせて比較試験ができるわけです。その辺の交通整理も、これからぜひしていただきたいと思います。

○中村氏

皆さん別々に別の評価指標でやっていて、なぜあちらの研究班では「これでいい」と言われたのに、中村はPMDAに行くと、何らかの有効性のなどとガシガシ言うのだと言われたりします。企業の方が元審査をやっていた人を連れてきていろいろ言われたりしますが、今の話はまさにそうなのです。ですからここでの議論とは別で、ヒストリカルデータをどう使うか。これも専門家の研究班の先生たちが診断基準をまとめたら、すぐ試験ができるかというところではなく、臨床試験や評価という視点で見ないと、診断の評価基準だけで治療の有効性評価の指標には全くなりません。それでパイロット試験を組んで評価基準を検討しているものも今あります。ですからプラセボは基本的には必要であればやるべきだ

し、複数のものが走った場合にはできるだけ集約してやるとか、そういう考えを推奨する体制作りが本当にあれば良いなど。これは精神神経の先生とも話しているのですが、なぜ3つ別々にやっているのだろうねと、私たちも思うのです。

- 山本部会長 荒川先生に挙げていただいた [REDACTED] [REDACTED] これも「希少疾病」とは言いますが、そんなにリクルートが困難な病態ではないですよ。全国で100人から数百人ぐらいしかいらっしやらないという病気については、もちろん見つけること自体が難しいにしても、1万人とか2万人であれば拠点病院では診療のチャンスはどうなのでしょう。
- 佐藤委員 なかなか難しいと思います。
- 荒川副部長 エフェクトサイズによって異なるのです。大きなエフェクトであれば少数例でいいのですが、多因子疾患のような場合はそれが期待できない。
- 中村氏 薬の力がどれだけあるかというのは、本当に大きいですね。
- 山本部会長 そうですね。
- 中村氏 どうやったらプラセボを使ってうまく試験ができると、先生たちを説得できるかなとか、うまく症例を集めてもらえるかなとか、もっと早くやっていたら良かったのというジレンマはいつも感じているのです。
- 山本部会長 この部会自体のミッションとしては、プラセボありきというものでもないし、実際にこれから日本の中で薬の承認をするときに、どういうときにはプラセボ対照試験をお願いしたいか、どういうときにはあまり無理に言ってもしょうがないかというような、ある程度1つのコンセンサスが得られると、これからの業務に非常に良いだろうということですね。そういう意味で言えば、だんだん意見が集約されてくるのですかね。あまり無理なところに、ヘッドプラスの対象を入れてもしょうがないというところになってくると思います。
- 中村氏 先ほど野村さんが言われた、有効性を統計学的に検証しないまでもプラセボを入れるという考え方は、ある程度FDAのほうでガイダンスなりが出たりするのですか。実は来週、私はFDAの方たちと会うので、聞いてみようかと思っています。
- 野村新薬審査第一部長 ガイダンスの存在までは不勉強で恐縮です。いくつか海外のデ

ータを使って承認したようなものの中に、そういった事例がありました。

○中村氏

プラセボの使い方の一例としてそういったものが例示されて、こういった手法でのやり方も今後、導入の検討の余地があるということでも例示していただくと、企業の人でもそれを見て少し考えるかもしれない。「プラセボ」と言った瞬間に、なぜそんなに症例数を増やして、統計学的に差が出ないのにやるのだという抵抗感が出ると同時に、それを「やらなくてもいい」と言われた瞬間に、有効性の感触さえ見せなくて、いい加減なやり方でいけばいいという極端な走り方をする人たちもいるのです。そこはきちんと入れておいていただけると。やはり有効性が認められないと審査側は、私も審査しましたが、審査報告書は書けませんので

<議題2：その他>

○山本部長 中村先生のご発表だけではなく、荒川先生のも含めて、総合的な討論の時間に入りたいと思います。どうでしょうか。これはなかなか難しいですね。荒川先生のプレゼンテーションで、疾患修飾薬の長期間の試験のときに、サロゲートマーカーというのはあまり認められない方向で、やはり最終的なエンドポイントだと。確かにそうですが、そこに投入されるというか、そこに組み入れられる患者さんにとってみると、プラセボになってしまったということがありますが。

○荒川副部長 これを考える上で、いくつかの問題点があります。現状では、本当にクリニカルなレーティングスケールなどで評価せざるを得ないのです。疾患そのものは10年、20年の単位で進行しているのですが、最後のターミナルのところでは臨床評価ができないという状況になっているわけです。多分これが承認されても、その承認しか得られないので、実際にはもっと早くから使いたい薬でも、そういう状況になってしまうと思います。しかし、このためにはやはりADNIのようなしっかりしたデータを積み上げて、サロゲートを作っていかなければいけないと思います。サロゲートは今、高速シーケンサーとかいろいろなものが入ってくる中で、だんだんと何らかのタイピングが起こってきます。多因子疾患といえども、ある程度タイピングができてきてエンリッチができるようになれば、こういうタイプのものには有効だとか、疾患そのものの研究が必要です

し、疾患の進行、自然経過も情報が足りなさ過ぎるというのが実態だろうと思うのです。まだまだ課題はいっぱいあるということだと思います。

○山本部長　しかしゲノム情報だけで効果予測ができるかという、なかなか難しいかなというのはありますよね。そちらの方向に行かなければいけないのは、もう間違いありませんよね。そのときにサロゲートマーカーというのは、ゲノム情報よりも発現情報、タンパク情報ということになるのでしょうか。

○荒川副部長　かなり遺伝的背景が関係しています。要するに、こういった単因子疾患も先ほどの MSA のように CoQ2 の遺伝子変異とか、いろいろな遺伝子に関してどんどん見つかってきているわけです。それがそれぞれどういう経過をしていくかに関しての情報が、まだ足りなさ過ぎると思います。パーキンでもアルツハイマーでも、家族性というのが同定されてすら、まだ治療薬がない。家族性に対する治療薬だけでもあってもいいのですが、そういうものであるのは今のところ、開発中の筋ジスの薬だけです。あれはターゲティングをして、精神神経センター等でやっています。ジストロフィン遺伝子の変異のクラスターになっているところを、エクソスキッピング法で飛ばして読ませてしまおうという方法ですので、もう本当に理にかなっているやり方だと思うのですが、ほかではそういった治療法ができていないのです。ですから家族性であると分かっているにもかかわらず治療薬がない。まだまだという状況です。

○山本部長　ちょっと話が説明の途中になってしまいましたが、家族性だと分かっているものについては、もうダイレクトに遺伝子療法の時代に突入するのではないですか。なかなかそうはいかないのですか。この議論とは違いますが、遺伝性疾患ですよね。

○荒川副部長　もちろん酵素補充療法等でやられているものに関しては、今後、例えば脂肪性幹細胞に対して遺伝子を組み込んでやるといった遺伝子治療は、当然あると思います。そういったわりと単に補充的な感覚だけで済むものだったらいいのかもしれない。

○山本部長　失礼しました。これはもう単因子疾患のものにしなければいけないですよ。単因子疾患になったとたんにターゲットを治療。ゲノム創薬がまだ十分に働いていないということがあると思います。

- 長野本部長 荒川先生が最後のところで問題を提起されていますね。今後の方向性の特に 2 番目、「新しいモダリティの治療法の評価」で、もしご意見を頂けたらと思いますが、どうでしょうか。
- 荒川副部長 これは実は最初のページの、そもそも試験のデザインを考える上で考慮する要因と関わってくるのです。そもそも比較試験を行うというのは、優越性が certain ではない場合です。全てそう言えるかというのは、個々に確認しておく必要があるのですが、多くの医療機器があまり比較試験を行っていないのは、もう安全性さえ確認すればいいでしょう、有用性はもう明白だというものが少なくないからです。その辺の考え方が再生医療にも関わってくると思っているのです。ただ細胞治療になってくると、そうとは言えないだろうということになってきます。
- 長野本部長 有効性、まず安全性。
- 荒川副部長 有効性も安全性もです。細胞治療になってくると、本当にそうですかというのは、やはりきちんと言わなくてはいけない。
- 山本部長 それから、その上の「今後の方向性」としてご提示いただいた、「希少疾患へのヒストリカルコントロールの利用」ですが、どのような薬が出るか分からない現代の医療現場で、それを予測してきちんとしたヒストリカルコントロールを取るというのはかなり難しい。ですから、なるべく情報量を大きくするしかないのですが、そうすると現場の負担がかなり大きくなってきて、現状としてはなかなか難しいと思いますが。
- 荒川副部長 現状として、「疾患レジストリー」という言葉ばかりが先に行ってしまうているのですが、実際にどう利用するのか、その中身をどうするのかは、そういう仕組みをある程度議論して進めるべきだと思うのです。現場の負担も少なくないので、何のために利用するのかよく分からなくて、やたら多いといかがかなとは思ってしまいます。
- 山本部長 これも本題から少し分かりますが、今は電子カルテ化しているので、電子カルテに書き込んだものについては、ズバッとそこから引き抜いていただけるシステムができれば、現場がいちいち埋めなくても済みますよね。
- 中村氏 その試みはもう始まりつつあります。それがあると、逆に過去の電子カルテのデータを使って主要評価項目が関数のように出てきて、試験がや

りやすくなるのではないかと思います。ただ、プラセボの使用とは。そちらはいかに自然歴のデータの精度を上げるかというほうに効いてくる。

○山本部長　　そうですね。しかし希少疾患は、やはりもうそこに頼らざるを得ないということはあると思います。

○田代委員　　全体の話です。先ほど山本先生のお話を伺い、中村先生からも出たのですが、おそらく適切なプラセボ対照試験の実施を促すということで考えると、現場の医師の中に一部、不合理な反応があるのではないかという話や、IRBからそういう意見が出てくるのではないかということがあります。もちろんこの部会でやっているような形で、PMDAからある種のガイダンスを出しておくとか、何らかの文書を出すということは非常に重要だとは思いますが。ただ、1つに医療者の教育という意味では、また別なアプローチが必要ではないでしょうか。

もう1つは、やはりPMDAとしてIRB制度についてももう少し考えて頂くということも、同時にされてもいいのではないかと考えています。日本は施設ごとに完全に任せきりになっていますが、今、治験審査委員会以外の倫理審査委員会については、厚生労働省のほうである程度の集約化を図ろうとして、いろいろな働きかけをしています。これは結局、治験審査委員会をこのままずっと日本全国の全部の施設に置くということが続けていくのか、ということだと思っております。

つまり、治験審査委員会はある程度その場に、生物統計学の先生であったり、臨床評価のできる人がいたりして、これについてはこういう理由でプラセボ対照試験が必要なのだとか、確かに一定程度の負担はあるかもしれないけれども、そこまで重篤なリスクではなく、こういう体制の病院であればしっかり見ていけますよということ言えば、多分そういう問題はある程度クリアしていくこともできると思うのです。ですからガイダンスと同時に、IRBのあり方についても少し考えていただければいいのかなと、個人的には思っています。

○山本部長　　私も個人的にはそう思いますが、どうですかね。

○荒川副部長　　IRBのほうは対象ではないのですが、倫理委員会のほうはその問題で、先月か先々に認証制度が始まりました。ただ、認証を受けていないと倫理委員会ではないという縛りではないです。厚生労働省の事業として

入っています。

○山本部会長 別に各施設にある必要はなくて、客観的にきちんとその内容を審議できればいいということですね。

○荒川副部長 これはヨーロッパと比較されると分かります。ヨーロッパの場合は地域ごとに公的な倫理委員会があって、レギュラトリー等との役割分担がしっかりしているわけです。レギュレーターとして一番重要なのは、安全確保です。試験を始める段階で、本当に安全な試験かどうかというところをきちんと見ていく。ですからその試験物に関しての品質の問題も入ってくるかもしれませんが、それと除外基準等で、きちんとハイリスクの方を除いているとか、そういったことをチェックする。あと、残りの全体のところは倫理委員会で審査し、どちらも承認されればゴーということになる。それがヨーロッパのスタイルで、公的に置いているのです。ですから、多分そのスタイルが一番できているスタイルだと私も思っています。

○山本部会長 その認証制度というのはよく知りませんが、それに向けてのものなのでしょうか。それとはちょっと違うのですか。

○荒川副部長 まだそのレベルには達していないと思います。

○山本部会長 そのレベルというのは、日本のシステムを全部変えなくてはいけないというのではなく、そういうシステムにする方向で国が少しでも動けば行くのですよね。この部会がそういうことを歯ぎしりしても難しいかもしれないけれども。

○荒川副部長 特定認定再生医療等委員会は、ある程度地域ごとに置くことで。あえて「認定」というのが入っているのは、そのせいだと思います。要は、国がきちんと認定しないと認めないということで、巻き返しみたいな感じだと思います。

○山本部会長 もし必要でしたら我々のレポートにも、将来的にはこういう方向が良いのではないかということを、提言と言うと問題かもしれませんが。

○中村氏 プラセボの使い方、プラセボ対照試験の可否、そういった認証というのは一定基準の知識を与えるだけのものなので、例えばそういった委員会が1,000あったのが20になったとしても、その20の委員会に聞いた場合に、やはりバラ付きが出るのではないかという気がするのです。です

からプラセボの問題についてどうするかというのは、場合によっては別途公的な委員会をつくって、疑義がある場合にはそこでもむということもなしではないという気もするのです。

○山本部会長　しかし 1,000 ある委員会が 20 に集約されると、そこでのジャッジメントはだんだん均一化する方向に。

○中村氏　集約化すると、当然人の質が上がっていき、経験が集まるというのはあると思います。

○田代委員　当然、質の均一化のための努力をしないと、均一化はされません。一番分かりやすく言うと、イギリスなどは模擬のプロトコールを実際に送って、結果を全部フィードバックさせています。確か今年からは実際の審査の中にそれを混ぜて送り、本当に判断にバラ付きがないかどうかということ管理しようとしているはずです。当然、それは集約化するだけでなく、そういうことをやっていく必要はあります。もう 1 つは、ここで作っているようなある種のガイダンス的なものをしっかり行政が出して行って、それを見て判断していけば、そこまで極端な差は生まれないというのが現状だと思います。

○山本部会長　100%正解というのはあり得ないので、現時点でのコンセンサスをコンスタントに出せるシステムだと思います。どうでしょうか。取りあえず今日はこのようなところでよろしいですか。それでは、本日のディスカッションは一応ここまでとさせていただきたいと思います。次回以降どうするかについても、ご相談させていただきたいと思います。先ほどのどのぐらいの患者さんとか、いろいろなことも含めて統計的な面での重要性が、少し共通認識としてあったほうがいいのではないかと。統計学の最初から最後まで教えていただくと有り難いけれども、全部はなかなか済まないと思いますので、プラセボ対照の基本的なことについて、少し知識を共有しておいたほうがいかなと思います。そういうことも含めて、吉田さんからお願いします。

○吉田事務局長　次回以降については今、ずっとお話がありましたとおり、統計的な話題提供もお願いできればと思っております。次回の開催日は、基本的に各月の第 2 金曜日ということで、原則そういう形で予定を確保していただくようにしていたかと思っております。そうすると 4 月はなかなか厳しいかと

思いますので、1つの候補として5月の第2金曜日。5月8日でもよろしいですか。

○山本部会長 どうしてもということがあれば考えますが、とりあえず5月8日の15時ということをお願いします。

○吉田事務局長 あとは冒頭に申し上げたとおり、資料1-1、資料2-1は回収させていただきますので、今一度、記名欄に記名されているかご確認いただければと思います。職員が回収させていただきたいと思います。

本日の議論はいわゆる非公表情報に基づくご発表もいただきましたし、それに基づく議論も何点かありました。その議事録のマスキングについては、また部会長とご相談させていただき、適切に処理させていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○山本部会長 あと、次回に可能だったら企業サイドのプレゼンも。

○吉田事務局長 そうですね。今日のプレゼンテーションは、企業サイドから若干あったのではないかと思ったりもしますので、まだ実現できるかどうかは分かりませんが、プラセボ対照試験を実施するにあたって、企業サイドから見れば彼らが考えている課題のようなものも、適任者がいればお願いしてみようかと思っております。実現できるかどうかですが、次回以降、うまく受けてくれる方がいれば、また参考人として呼びたいと思っております。

<閉会>

○山本部会長 次回が統計学的なブラッシュアップと、企業サイドの問題点というところまでいくとするならば、その次ぐらいから、そろそろまとめる方向に行かないといけないと思いますので、どういう内容でプレゼンを聞いてディスカッションをするかということも、少し頭の中に入れてご意見を頂けたらと思います。よろしいでしょうか。それでは、今日はどうもありがとうございました。