

## 第2回プラセボ対照試験に関する専門部会

日時 平成27年1月9日(金)  
15:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

○山本部会長 時間になりましたので、「第2回プラセボ対照試験に関する専門部会」を開催したいと思います。明けましておめでとうございます、本年もどうぞよろしくお願ひします。お忙しいところを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、委員の出席状況からご報告申し上げます。当部会ですが、いわゆる親委員会からご参加の委員も含め総勢 16 名の委員構成となります。現在のところ、10 名の先生にご出席いただいている状況です。残りの先生方についても、遅れてご参加いただけるのではないかと考えています。

部会長との相談に基づき、本日の議論と関係の深い外部の有識者として、浜松医科大学臨床薬理学講座の教授でおられる渡邊裕司先生にお越しいただいております。後ほどプレゼンテーションをお願いし、その後の議論にもご参加ごいただきたいと考えています。よろしくお願ひします。

続いて配布資料の確認をしたいと思います。お手元にクリップで留めてある束があるかと思ひます。その最初に座席表がございます。その後に取り扱区分表、議事次第があります。その裏側が資料目録となっています。それを見ながらご説明いたします。まず資料 1-1、それから 1-2 とあります。これはいずれも渡邊先生からのプレゼンテーションの資料となっています。資料 1-1 の中には、いわゆる非公表にしたい内容も含まれていますので、それを除いたものが資料 1-2 という形になっているものです。取扱いにつきましては後ほど、また改めて申し上げますが、1-1 については会議終了時に回収させていただく扱いになります。

資料 2 は、本橋先生からのプレゼンテーションの資料です。資料 3 は、臨床評価ガイドラインにおけるプラセボ対照群の要否についてまとめた A4 の 2 枚紙です。

資料 4-1、4-2、近年の主な薬剤の第Ⅲ相試験のデザインについ

てということです。4-1 が糖尿病治療薬についてまとめたもの、資料 4-2 が骨粗鬆症治療薬についてまとめた資料となっています。資料 5 は PMDA の審査あるいは相談業務において、プラセボ対照群設定にかかる議論に関係する資料ということで 1 枚紙を用意しています。

そのほか、参考資料として第 1 回プラセボ対照試験の専門部会を 10 月に開催しましたが、その活動内容を簡単にまとめたものを親委員会に報告したわけですが、その 1 枚紙をお付けしています。そのほか、専門部会の委員名簿もお配りしているかと思います。

資料の取扱いについて、若干ご説明させていただきます。先ほども申し上げましたとおり、資料 1-1 と資料 5 につきましてはいわゆる企業秘密、あるいは非公表の情報が含まれていますので、取扱い上は厳重管理とさせていただきます。したがって、いずれも右上に記名の欄を設けていますので、会議終了までに、ご記名いただき回収をさせていただきたいと思います。ちなみに、資料 1-2 はお持ち帰りいただいて結構です。もちろん、そのほかの資料についてもお持ち帰りいただいて結構です。資料については以上です、過不足等ありましたらお申し付けください。

#### <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。まず参考資料を見ていただきたいと思います。前回は 10 月 3 日とずいぶん前のことになりましたので、少しだけ目を通してください。最初に PMDA 側からヘルシンキ宣言や ICH-E10 ということについてお話いただいて、田代先生からヘルシンキ宣言を中心としたプラセボ対照試験に関わる倫理問題、歴史的経緯等についての話題提供を頂きました。その辺が我々の学習した大きなところだと思います。これからの進め方についても検討をしていただいて、●でありますようにプラセボ効果が大きい疾患領域の治験におけるプラセボ対照試験の設定に関する状況、これまでの議論内容などを確認しながら、どういうところに留意すべきかを議論したい。ありふれた疾患 (Common disease) の治療薬の治験における対照群の設定状況を整理して、今後どうするかをまとめるとか、

プラセボ対照試験の要否の考え方を一般論として整理するか、それとももう少し特殊な疾患群、例えば希少疾病や感染症というものについて議論してはどうかということも出ました。まだこれはオープンですが、今回、それから次回くらいまでの情報をもとに4回目、5回目くらいでまとめないといけません。ずっと学習し続けるのは、我々の知恵は付くのですが、PMDA 全体としての科学的な見地に基づいた方向性を作っていかなければいけないので、どういう方向で、何を対象にして議論を深くしていくかを今回、それから次回に考えながら、おそらく来年度以降になると思いますが、まとめを目指していくという方向になります。どうぞよろしくお願いします。

本日の議事に入ります。本日の議題は治験におけるプラセボ対照試験の現状についてです。まず、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、先ほどご紹介いただきました浜松医科大学の渡邊先生から、まずプレゼンテーションを頂きます。その後、その中で代表的な領域としての抗うつ薬の領域について山梨大学の委員、本橋先生からプレゼンテーションを頂きます。最後、前回の専門部会で議論になりました各種臨床評価ガイドラインにおける取扱いや Common disease における治験でのプラセボ対照試験の状況、さらには PMDA での審査におけるプラセボ対照群設定の議論の内容について少し事例を挙げて、PMDA 側から山田審議役にプレゼンテーションをお願いしたいと思います。一つ一つのプレゼンテーションの後に簡単な質疑応答を行って、おそらく最後に少し時間ができると思いますので、次回以降の方向性を含めて、全体のディスカッションをしたいと思います。

最初に渡邊先生、どうぞよろしくお願いします。

○渡邊氏

浜松医大臨床薬理学講座の渡邊と申します。本日は参考人として意見を述べる機会をいただき、ありがとうございます。

本日、私は「プラセボ対照試験の実施が困難な領域・分野の実態」というテーマを頂いていますが、この背景には、新薬の有効性検証にはプラセボとの比較が原則であること、一方、重篤な疾患であって標準治療法が存在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である、という

状況があるかと思えます。プラセボ対照を置けない場合、どのように対応すべきか、という事も検討しなければなりません。

本日は、プラセボ対照試験の必要性、プラセボ使用で考慮すべき事項、最後にプラセボ対照試験が実施困難な場合の対応について意見を述べさせていただきます。

最初にプラセボ対照試験の必要性について、60代前半の男性会社員の外来患者さんを例にして考えてみたいと思えます。この患者さんは3週間前に心筋梗塞を発症し、自覚症状はないけれども心電図検査で不整脈を指摘され、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1日に約1,000個認められました。

このような患者さんを前にして、それまでの疫学研究では、心筋梗塞患者のうち、心室性不整脈の出現が少ない患者さんのほうが予後は良い事が示されていました。また、抗不整脈薬を投与することにより、不整脈は減少する、ということも期待できることです。このような背景から、心筋梗塞患者の死亡率が抗不整脈薬治療により減少するだろうという仮説を設定することは自然な流れだと思います。事実、私たちはそのような治療を長い間行っていたのです。この仮説を検証したのがCASTと呼ばれるプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験でした。

CAST試験により、このスライドに示しましたとおり、プラセボ投与群に比べて実薬投与群、この場合、エンカイニド、フレカイニドというIc群の抗不整脈薬を投与された群では生存率が減少する。言い換えると、実薬を投与することにより2.5倍ぐらい死亡率を高めたという結果が得られました。

提示した仮説は否定されたわけですが、CASTは、様々な点で大きな意味を持つ試験となりました。仮説は否定されたわけですが、CASTにより治療方針は大きく変わり、不整脈を持つ心筋梗塞後患者に対し、Ic群抗不整脈薬の投与は激減し、結果的に多くの患者の死を防いだと考えられます。また、治療の有効性は、実際に臨床試験を実施してみないと分からないということ、倫理性が確保された状況下で科学的・客観的な評価が必要であることを、われわれに教えてくれました。さらに、科学的・客観的評価のために、プラセ

ボ対照、二重盲検、ランダム化という作業の重要性も示しています。

プラセボ対照二重盲検ランダム化というのは、臨床試験に関わるバイアスを最小化するために、より信頼性のある結果を得るために生み出された工夫です。

CAST は医薬品を用いた臨床試験でしたが、手術方法等のプラセボ対照試験、sham operation も行われています。例えば、パーキンソン病に対する中絶胎児組織細胞移植に関して、疑似手術対照二重盲検ランダム化比較試験が実施されました。これは対照となる疑似手術の問題のほか、中絶胎児組織の移植への利用という倫理的問題も含んでおり、現在も多くの議論があるところです。ただ、この試験では、細胞移植群で有効性を示せず、副作用が認められたということが報告され、少なくともその後の患者に対し有益性に疑問符の付くような、侵襲的な介入を回避する結果をもたらしました。

[Redacted text block]

プラセボ対照試験の必要性、これは改めて言うまでもありません。

自然治癒や生活環境・習慣、併用薬・併用療法といった自然変動のもたらずバイアス、患者が抱く医師への信頼や治療への期待のバイアスによっても治療効果は生まれます。プラセボによっても生じる有効性を凌駕する部分がなければ本当に有効な治療とは言えません。一方、現在すでに有効性が示された標準治療が存在する場合には、その標準治療を実薬対照とすべきということが言われています。ただ、標準薬との同等性、あるいは非劣性試験を繰り返すと、だんだん有効性のないものが世に出てくる可能性も否定できないことも認識しなければなりません。

プラセボ単独使用で考慮すべき事項には、有効性が証明された治療の有無、あるいは患者が被るリスクの評価が挙げられます。

プラセボ単独投与が許容される条件については、既に前回の会議でもご紹介があったことと思いますが、ヘルシンキ宣言 2013 年度第 33 項が挙げられます。新しい治療の利益、リスク、負担及び有効性は、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。当然のことながら、最善と証明されている治療が存在する場合にはそれと比較すべきである。一方、有効性が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にはプラセボ、あるいは有効性が劣る治療、無治療というものを対照として使用する可能性が残されています。

また、CIOMS のガイドラインでは、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、一時的な不快や症状の緩和に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、プラセボを使用しても研究対象者に重篤あるいは回復不能いかなる害のリスクも加えないような場合、科学的に信頼性のある結果をもたらすためには、プラセボの使用が必要であると示されています。ただ、このヘルシンキ宣言、あるいは CIOMS のガイドラインで述べられているプラセボの投与というのは、プラセボ単独という狭義のプラセボ使用が中心ではないかと思われれます。私たちがふだん考えるプラセボ対照は標準治療への上乗せという広い意味でのプラセボ対照も含

んでおり、今後そういう観点も含めて議論を進めさせていただきます。

プラセボ単独使用に際して考慮すべき事項に示された、効果の証明された治療とは何だろうということを考えますと、結局それはプラセボ単独対照試験で有効性が実証されたものを指すのではないのでしょうか。

[Redacted text block]





したらプラセボ単独対照群の設定は可能かもしれません。

他方、現時点で最善の治療がない疾患、例えば現時点でエボラ出血熱に対して best proven intervention は存在しない状況だと思えます。しかしながら、エボラ出血熱を対象に実施されている臨床試験で、プラセボ単独対照の設定はワクチン以外にはないのではないのでしょうか。非常に進行が早く致死性の極めて高いエボラ出血熱のような場合には、ヒストリカルコントロールとの比較で有効性が検証可能かもしれません。最善の治療が存在しなくても、プラセボ単独対照は設定されず、有効性が期待される治療薬があるのなら全例に実薬が投与されることもあるのです。プラセボ使用の理由が、科学的、客観的な評価を可能にするためにあるならば、プラセボを使用せず科学的・客観的評価が可能なら、プラセボ使用に拘るべきではないと思えます。

最善の治療について、L'Abbe Plot を用いて、もう一度考えてみたいと思えます。これは薬物治療の有益性と有害性を考えるうえで重要な概念です。例えばプラセボ投与群のイベント発生率が 10% で、介入群のイベント発生率が 10% であったとしたら、介入した意義が示されなかったと考えられます。介入が有効な場合は Line of identity とよばれる  $y=x$  のラインよりも下に位置するようになります。つまりプラセボ群のイベント発生率が 10% だったものが、介入を行えばそれよりも低くなるというのが有効な治療です。ただ、そのような治療であっても、イベントリスクが極めて低い対象では、有害性が有益性を上回ることがある。これは有効性が認められるどのような薬物治療でもあり得ることで、対象とする患者のベース・ラインリスクの程度によって有害性と有益性のバランスは変わること示しています。臨床的均衡の観点からは、最善の治療であっても、もたらす意義について、常に謙虚であるべきではないかと考えます。

最後に、プラセボ対照試験が困難な場合の対応について簡単にご紹介します。ICH-E10 において、同時対照の選択として詳しく述べられていますが、そこには有効性が証明された治療が存在するか、あるいは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、これらの点で YES という場合には、選択肢として実薬対照試験を行うべきである、と示されています。ただし例外的に、デザインが適切に修正されたプラセボ対照試験を行ってもよい。また、用量反応対照というものが例示されています。

デザインが適切に修正されたプラセボ対照について、ICH-E10 では、3 群比較、上乘せ、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を示しています。

この中で 3 群比較の例として、*imanitib* 抵抗性消化管間質腫瘍に対する *sunitinib* の第Ⅲ相試験があります。これは *sunitinib* とプラセボを 2 対 1 に割り付ける、あるいは被験薬と既存薬とプラセボの比較などがあり、この場合にはプラセボが投与される被験者数を減らすことができます。ただ、プラセボ群に割り付けられた被験者のリスクが軽減されるものではありません。

上乘せ治療については、広義のプラセボ対照試験が入ります。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、標準薬を中止したりプラセボを単独投与したりすることが非倫理的と考えられる場合には、既存の標準治療にプラセボを上乘せした群と被験薬を上乘せした群で比較します。ただし、この場合に有効性が示されるのは、被験薬の単独の有効性というよりもむしろ、その組合せ治療の有効性が示されるということを理解すべきだと思います。

置き換え治療については、下に例を示しましたが、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ります。例えば、ステロイドが投与されている小児患者を対象に、抗 IgE 抗体又はプラセボを上乘せして、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するというものです。ベースラインからの減少量をエンドポイントとしています。この場合にはエンドポイントの妥当性も検証しなければなりません。

また、早期離脱・救済治療という選択もあります。例えば、乾癬性関節炎の患者に対し *ustekinumab* 又はプラセボを投与して、16 週の時点で改善が見られない場合、プラセボは実薬群へ早期離脱。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が

行われる。この場合には短期の有効性に関する情報しか得られないこともありますし、中止基準を軽くすると離脱が増えてしまうというような欠点が指摘されています。

もう1つの例として、小児の疼痛性疾患に対して鎮痛剤又はプラセボを投与する臨床試験がありました。この臨床試験では VAS、pain score の代わりに、オピオイドレスキューを行い、オピオイド使用の頻度・量を評価項目としています。例えば、プラセボ投与群と実薬群を比べると、プラセボ投与群でオピオイドの使用量が多かったらそれを指標にするわけです。痛みの程度はプラセボ投与群と実薬投与群で変わらないということで、倫理的な懸念は少ないと考えられます。

ランダム化治療中止という選択肢もあります。この例として、三叉神経痛に対してナトリウムチャンネルブロッカーで治療後、継続又はプラセボに変更とか、転移性腎細胞がんに対し、sorafenib で治療後、継続又はプラセボに変更といった試験が存在します。ただこのデザインは、本来は再発抑制、長期使用の効果を証明するためのものであって、急性期の効果証明の代替とすることはできないだろうと考えられます。

プラセボ単独使用が困難な場合の対応について、いくつかの例を挙げましたが、早期離脱デザインや救済治療デザインは、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となっています。

本日は、プラセボ対照試験の実施が困難な領域・分野の実態についてご紹介させていただきました。証明された治療が存在しない場合にはプラセボ使用が許容されます。一方、有効な治療が存在する場合には狭義でのプラセボ対照試験の設定は困難になります。しかし、この有効な治療、best proven intervention は、そもそもプラセボ対照試験によって初めて確立されるものです。いまだ best proven intervention が存在しない疾患や領域、あるいは細胞治療や遺伝子治療など新たな領域では、次世代に真に有効な治療を伝えるために、先ずプラセボ対照試験の実施可能性を探る努力をしていただければと思います。ご清聴ありがとうございました。

○山本部会長      ありがとうございます。問題点をたくさん挙げていただきました。最後の 2013 年のヘルシンキ宣言を見て、我々がこの部会で全部討議するのは難しいとしても、少し科学的な根拠を持って、我々から何か発することができるとするならば、どこかに焦点を絞らなければいけないと考えます。例えば、最善と証明されている治療との比較だとすると、先ほど渡邊先生が言われたように、非劣性や同等性で見ていくと、だんだん効力の落ちる薬が採用されてしまうという問題があります。そういうところに、これから治験をやる方に、審査としてどういうアドバイスをすることができるかという方針を考えるのも、1 つのテーマかもしれません。また、それはちょっと難しいと考えたとすると、渡邊先生が言われたプラセボをどういう場合に置くべきで、どういう場合に無理なのかという、特にプラセボのプロトコルの修正をどういうときにするかという。しかし、これはもうかなりできていると言えはできていますよね。

○渡邊氏      いくつかの提案がなされています。

○山本部会長      これをどのように考えるか。こここのところで何かまとめなければいけません。まとめる必要がないと言えはいいのですが、もし、この部会で何か貢献するとしたらテーマを決めて、プラセボ全体についての問題点は今、一生懸命把握しているわけです。しかし、それで把握したというのではしょうがないわけで、焦点を絞るにはどうしたらいいか。そこのところを頭に置きながら、渡邊先生がプレゼンされたことに対してご質問とか、自由な意見をどうぞよろしくお願いします。

実際にプラセボを対照とする試験を歴史的に見てみると、日本の中でのプラセボ対照試験というのは、そんなに昔からきちんに行われたわけではなく、割と最近、2000 年ぐらいから非常にきちんとした試験が多くなってきたとお聞きしています。それとは逆に 2013 年のヘルシンキ宣言のように、治験から見れば理想的だけでも、患者さんの権利や患者さんの利益を考えると、実際にはプラセボを置けないという状況がまた増えてきているわけです。治験側から考えたら、プラセボを置いたほうがきちんとしたきれいなデータができるけれども、逆に最近の状況は、プラセボを置くことが簡

単ではなくなっている。今、この2つの相反することが起こっているというところで、どちらを議論したらいいかということです。

どうでしょうか。今の渡邊先生のプレゼンに対する質問でも結構だと思います。例えば、12番のプレゼンテーションで一番刺激的だった、同等性や非劣性だけを持っていくとだんだん承認される薬が、プラセボとほぼ同じになっていく可能性があるというところの図を見て、非劣性で有意差が付かないものを見ていただけなので、少なくともこのトレンドでもいいのですが、上の方向に行くものだけにするという。

○渡邊氏           そうですね。もちろんそういう工夫は必要だと思います。これはあくまでも、こういう可能性もあるかもしれないということです。

○山本部会長       ですから実際の非劣性や同等性というのではなく、少なくとも今は優越性ですね。そういう試験というか、そういう設定の仕方はあるのですか。

○渡邊氏           それはもちろんあり得ると思います。

○山本部会長       それを実際にエンドポイントにしている試験もあるわけですね。

○渡邊氏           はい、あると思います。

○山本部会長       そうすると、かなり患者さんの数を多くしないと有意差が出ない。それは優越性。

○渡邊氏           その薬のポテンシャルにもよると思います。

○山本部会長       そこで有意差が出ないと駄目なのですか。それともトレンドでいけば良いのですか。優越性というのは、どういうところですか。平均値が上がっていれば良いのか。そうすると、N数が増えればどうせ上がるだろうと予想されるのか、それとも治験をした患者さんの中で、きちんと有意差が出なければいけないのですか。

○渡邊氏           後者のほうだと思います。しっかりしたデザインやプロトコールのもと主要エンドポイント等の定義付けを最初に行い、主要エンドポイントにおいて優越性が示されるか。

○山本部会長       ということは、相当強力でないとできない試験ということになりますね。

○渡邊氏           はい。

○山本部会長       会社として大体が、それは無理だろうとする薬がほとんどなので

しょうね。

○渡邊氏 薬によっても違いますし、もちろん優越性の試験もありますし、非劣性の試験もあります。

○山本部会長 そこで勝てるような薬については、プラセボと比較という議論をするまでもなく、既存の薬に勝てるので、それでいいと思います。そうでない多くの薬について、どういうものが現実的かという議論も良いかもしれない。

○渡邊氏 非劣性が許容される場合というのは、例えば患者さんに対しての投与回数が少ないとか、安全性が高いとか、有効性は同等であっても、それ以外に患者さんに何か恩恵をもたらすことが保証されて、初めて非劣性試験の意義があると思います。

○山本部会長 どうでしょうか。

○岡野委員 パーキンソン病に関する中絶胎児組織移植についてです。Freed、コロラドのグループと、Olanow というフロリダ大学のグループがやっていますが、スウェーデンのグループとの大きな違いは、アメリカのグループでは免疫抑制剤を一切使わずにやっているのです。剖検のを見ましたら、グラフトの生着率が極めて悪く、デザインそのものが非常にまずい臨床研究だったということで、本当に効くかどうかということで、現代的手法を用いて免疫抑制剤をきちんと使った臨床研究を、欧州のグループはやり直すと言っています。ですから、ここでの日本語の総説の結論は、かなり乱暴ではないかと言われております。もちろんプラセボを使わないと厳密なことは言えないというところに関しては私も、100%は無理ですが、このスタディーはかなり問題があります。

○渡邊氏 そうですね。いろいろな議論がありますね。つまり、ここが正しいと言っているわけではなく、特に先生がご専門の再生医療の場合には、開発者の先生と試験を行う先生方が非常に近い場所にあって期待も大きい。私たちも非常に強く期待している。だからこそバイアスもかかりやすいか状況にあります。そういう環境の中で、何か対照群を設ける工夫をしていただければ有り難いと思います。そうしないと、本当に意義があるものというか、将来の患者さんに価値のある有意義な治療は残っていないのではないかと考えています。

- 岡野委員 1つ我々が議論しているのは、かなり侵襲性の高いもので、本当にダブルブラインドにするかどうかというのは、日本再生医療学会でもかなり議論をしています。例えば、症状が一定になっている慢性期の脊髄損傷などは、その運動機能なり感覚機能に比べて、移植してどれだけ変わったかと。要するに二重盲検ではないのですが、移植前と後とを比較するという、それを一応対照として考えればいいのではないかと。ところが進行するものに関してはかなり難しく、それはまだ議論ができていないところだと思っています。
- 渡邊氏 対照群の取り方で、先ほどのエボラでも、客観的な指標でヒストリカルコントロールとは明らかに違うと。そういうものがあれば、何もプラセボ対照群の必要はないと思います。求めているのは、比較をした場合に、しっかり科学的にこのほうが優れているというものが生み出されればいいわけです。それが今まではなかなか難しかったのでプラセボ対照ランダム化二重盲検という手法が知恵として生み出されたのだらうと理解しています。
- 岡野委員 パーキンソン病が極めて難しいのは、いわゆるドーパミンが出てことによって、運動機能が回復するというメカニズムです。このドーパミンが出てというのは、報酬系と非常に関係しているということで、プラセボのほうもものすごく期待してしまうと、それなりにドーパミンが出てしまう。だから有名なL-ドーパでさえ二重盲検をやると差が出ないというおそろしい話があります。ですからプラセボを使うには、少し慎重に考えていただければと思います。
- 渡邊氏 そうですね。資料として、これは不掲載にさせていただければと思います。
- 岡野委員 いや、そういう議論もあるということです。
- 山本部会長 岡野先生が今言われたヨーロッパで進行中の、プラセボを置いてというのは、プラセボにも免疫抑制薬を使っているのですか。
- 岡野委員 それは調べます。
- 山本部会長 そこがやはり重要です。免疫抑制薬を使うだけでも、患者さんにとってはかなり侵襲がある。
- 岡野委員 来週、パーキンソン病の細胞移植をする研究者達に現状を聞いてみたいと思います。



- 渡邊氏            実際ここに参考文献として引いた Freed、Olanow にはいくついくかの議論があることは、確かに私も認識しております。ですから、これだからプラセボ対照と言ったわけではなく、これぐらい侵襲の高いものも実際に行われているといった例で出ささせていただきました。
- 山本部会長        世界のトレンドとして、今はこういう sham operation は許容しないという方向に行っているのですか。
- 渡邊氏            いや、そういうわけではないと思います。
- 山本部会長        やはりやるべきだという。
- 渡邊氏            やるべきだというわけでもないのですが、必要な場合には。
- 岡野委員          かなり議論が分かれます。イギリスの臨床研究をやっているグループは、やはりやるべきだと発表して、場内が騒然としたことがあります。要するに、まだ完全な世界的なコンセンサスが得られたわけではないということだと思います。
- 赤池委員          今の関係ですが、再生医療では多くの場合に、非常に大きな侵襲を伴う手術を行って、sham operation ということになった場合に、患者さん側の利益という点ではどうなのでしょう。つまり、sham operation を非常に大きな侵襲をとまなうということで、それ自体が患者さんに不利益になり得ることについて、効くかもしれないものを入れる場合は良いのですが、sham ということは全く効くものは入れないわけですから、そこで患者さんが「いいです」と言った場合でも、非常に不利益をもたらすという。
- 山本部会長        それプラス、いらぬ免疫抑制薬を入れなければいけないということなので。
- 赤池委員          そうですね。ですから全体として、非常に利益を損なう可能性があるように思います。その辺は何か議論はされていますか。
- 渡邊氏            先生のご指摘のとおりで、そのような議論はかなりされていると思います。プラセボというか、sham operation が行われた患者さんに対しての不利益というのは、十分考慮しなければいけない。ですから、ただ単にプラセボ対照というよりも何か知恵を出して、そこに投与する因子に一種の用量を振るとか、そういう工夫を日本だからこそ、今後すべきではないかと思います。

- 山本部会長 薬全体から少し特殊な領域に入ってきましたが、もしこれが必要でしたら、今後はそこのところを深く議論してもいいかもしれません。岡野先生、また議論すべきかどうかを。
- 岡野委員 ここは阪大の澤先生あたりから、しっかり議論していただきたいと承っております。
- 山本部会長 ちょっと重過ぎるかもしれませんが、では、この部会の1つの候補として細胞治療における sham operation その他について。
- 田代委員 もちろん非常に重要な点なので、私も前回、sham operation の話はするのですかと、最後に付け加えたのです。ただ前提として、そもそも日本でこういう sham surgery を用いたランダム化比較試験が実施されているかどうかというのは、私はよく分からないのです。そもそも全くされていないものをここで議論することにどれぐらいの意味があるかというのが、片方であると思うのです。
- 山本部会長 そうですね。おそらくおそ日本は、これからそちらの領域に大きく踏み出していく時代だと考えていますが、そうですかね。
- 岡野委員 もちろん再生医療に関する細胞製剤に関しては、改正薬事法等々でかなり件数が増えますので、どのような治験をきちんとデザインするかというのはやはり。これまでやってこなかったからとは言え、これからやっていく可能性はあるので、だからこそしっかり議論してほしいということです。
- 田代委員 分かりました。
- 山本部会長 そういうものについても今後、PMDA 側でも審査しなければいけないことは予想されるわけですよ。
- 長野本部長 そうですね。
- 山本部会長 そうしたら、これについては非常に重要な領域ということで認識したいと思います。それでは渡邊先生のプレゼンテーションについての質疑は、ここで止めさせていただいて、次に移りたいと思います。それでは本橋先生、どうぞよろしくお願いします。
- 本橋委員 山梨大学の本橋です。精神科の代表ということで、本日は抗うつ薬についてお話をさせていただきます。まず、このうつ病という病気を考えないといけないのではないかと思います。これを示します。要するに、ふだんの状態から落ちた状態がある一定期間続き、

それがまた元に戻っていくというところが大事であり、この持続期間については、本によっては 14 年続いたなどというのが、クレペリンという人の教科書などには出ていますので、いずれにしても長く続いて戻る傾向があるというところは、このうつ病治療を考える上では非常に重要なことではないかと思えます。

したがって、この回復力、最近レジリエンスという言葉をよく耳にするとは思いますが、これを考えることが非常に重要になるわけで、これを強めるものとしては、やはり休養です。休むこと自体でこれを強めることができます。それから、栄養です。バランスのとれた食事。最近では、 $\omega$ -3 などといった脂肪酸などのこともよく話題になるかと思えます。それから、運動についても、もちろん、うつ病が非常に重いときにこれは無理ですけれども、軽くなった段階ではやはり、運動をすることも非常に重要な方法の 1 つです。それから、生活のリズムを整えること。このあたりのことが重要です。さらに、もちろん薬物が効くわけですし、精神療法も効きます。しかし、もう 1 つ忘れてはならないのは、先ほども岡野先生がお話になっていましたが、期待ということが非常に大きく回復力に影響を与えるのではないかと思えます。

逆に弱めるものとしては、体に病気があると、どうしても、うつ病の病気は治りにくいということをはっきりしていますし、環境面を含めたストレスを除かないことには、回復力をいかすことができないということです。

少し個人的な見解になってしまいますが、治験が少し変化してきているのではないかと。昔は臨床の片手間でやっていたのが、最近は業務となっていて、専門に請け負う会社もありますし、治験を専門にやるクリニックなども出てきておりますので、そういう位置付けが随分変わってきました。

医師の負担については、かつては医師が 1 人でやっていたのが、コーディネーターなどがいらしゃるので、随分、業務は分担化されてきているのではないかと。ただ、それに伴って、対象者も随分変わってきているのではないかと。かつて、既存薬に反応しないような人にどうするかということで、新しい薬の治験が行われていたこと

が多かったと思うのですが、最近では未治療群でリクルートして患者さんを集めたりしている。そういう時代になってきているということです。

対象薬についても残念ながら、有効性、この場合はエフィカシーの意味ですが、それが高い薬から、どちらかというとなんか安全性の高い薬へ、これは精神科領域に限ったことかもしれませんが、そういった流れがあるのではないかという印象を持っております。

こういった影響もあるのかと思いますし、一応、診断基準の問題なども話題になることはあるかと思うのですが、一番下に出ているように、プラセボの反応率が年々上がってきています。ですから、実薬との差を付けるのが非常に困難になってきているという現状があります。

我が国ではプラセボ対照試験というのはずっと行われてこなくて、ごく最近になって行われるようになったわけですが、精神科医の考え方を表していると思う文献を紹介しておきます。ちょうどこの duloxetine、escitalopram、mirtazapine といったプラセボ対照試験が行われ出したときに、その担当した医師がどのような印象を持っていたかというアンケート調査があります。「治験遂行に苦労している点」というところに出ています。やはり、プラセボと対照するという同意取得が非常に困難だと。その下にありますが、自傷や自殺への心配、やはりこれが精神科の場合は非常に大きな問題となり得ると。もちろん、現在、臨床試験をやる場合は、自殺の危険性の高い方は、どうしても抜いている、対象にはならないということで、逆にそれが本当に薬の有効性を示しているのかということにもつながってしまうかとは思いますが、こういった点を我々は危惧していたわけです。

現状のほうに移ります。これは中林先生のスライドをちょっと拝借いたしました。1999年ぐらいから新しい薬が次々に出ていましたが、2006年からプラセボ対照試験が行われて、最初に行われたのは、この sertraline という選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SSRI です。これは右側に示してありますが、trazodone や amitriptyline という従来の既存薬と試験をやって、非劣性が証明

できなかつたわけで、次にどういうことを考えていったかということ、再燃率を見たということです。先ほど、これでいいのかというようなご指摘もありましたが、要するに、この薬で治療して、その後プラセボに置き替える群と、薬を続ける群を比較しました。その中で、再燃を予防する再燃率が違うということで、この sertraline という薬は認可されたという経緯があります。

もう1つ次に挙げておくと、mirtazapine という薬です。これは構造としては四環系の薬であり、mianserin という薬の形を少し変えた薬で、鎮静効果が強く、抗鬱効果も比較的あると思いますが、これはプラセボ対照試験をやりまして、一応差は出ています。左側に Hamilton のうつ病評価尺度という、重症度を数値化したものの変化を示していますが、プラセボに比べて、やはり差が出たということです。しかしながら、小さくて見えにくいかもしれませんが、反応率を見ていただくと、プラセボでの反応率が50%以上なのです。この反応率というのは、評価尺度の得点が半分に減っているということの割合が、半数以上がそれだけ変化していると。ですから、この反応率だけ見ると差は出ないのです。

それから、escitalopram も選択的セロトニン再取込阻害薬なのですが、これは最初、用量反応試験をやったところ、プラセボ群の変化が非常に大きかったのです。反応率も非常に高かったと。それで、どういうことを考えたかということ、まず、エピソードの持続期間を延長しました。最初は確か2週間ということ組み入れていたと思うのですが、それを4週間続いている人にしました。それから、スクリーニング期にプラセボ投与を1週間しました。スクリーニング期を2週間にして、確か1週間はプラセボのリードインの期間を設けたと思うのですが、そういう形でやって、さらに併用薬でベンゾジアゼピン系の薬物を最初は少量認めていたのを禁止にしました。そういったことを行ったところ、プラセボの変化率が非常に小さくなりました。反応率も低くなったということで、これで差が付いて、今の SSRI の中では割と使いやすい薬の1つとして臨床でも使われているかと思います。

アリピプラゾールという、これはもともと抗精神病薬で、まず統

合失調症の治療に認可された薬ですが、これは上乗せ試験をやっています。要するに、まず、SSRI やその他の抗うつ薬で治療して改善しない群について、これを上乗せする群とプラセボを乗せる群との比較をしたところ、これはかなりきれいにデータが出ているのではないかと思います。反応率や、下に寛解率も出ていますが、それもかなりきちんとした差が出ています。ですから、ある程度病気が続いている、薬の反応を見ているような人たちに、新たな薬を、これは本当の意味では組合せということになるかと思うのですが、そういうものではプラセボ群に比較して差が出ます。下にアメリカでの報告を示していますが、ほとんど同じような差が得られています。ですから、こういうデザインによっては、有効性をかなりはっきりと出すことができるのではないかと思います。

では、プラセボ反応とはどういうものなのかということを少し考えてみたいと思います。一番左にあるように、付け加わるとプラセボの反応に実薬の反応が加わる、付加的に作用すると考えるのが一般的だと思うのですが、ひょっとしたら、真ん中にあるように、プラセボが効く人と、実薬が効く人というのは、全く別の人たちではないか、あるいは、部分的に重なる可能性はないかといった考え方があり得ると思います。しかし、このあたりを証明するのはなかなか難しいのではないかと思います。

そういうものを考える上で、参考になるような研究を少しお示しします。下に PET、positron emission tomography を使って、グルコース代謝が、改善後、プラセボで改善した人たち、それから薬で、この場合は SSRI の 1 つの fluoxetine という薬ですが、それによって改善した群で、変化がどうなっているか。赤い部分がグルコース利用の増えている部分、黄色い部分が減っている部分なのですが、かなり重なっている部分があるのではないかと。要するに、プラセボで良くなっている人たちと比較し、抗うつ薬で良くなっている人たちは、橋、脳幹や海馬などといった部分の変化が少し上乗せされているのではないかと。というような結果が得られています。

重症度との関連もすごく大事なことです。これはよく示される研究だと思いますが、もともとの重症度が低いと、プラセボと薬との、

この場合はいろいろな薬を合わせて、確か FDA に出された 6 つぐらいの研究をまとめたものだと思いますが、Hamilton の重症度の得点と改善、変化量を縦軸にしています。点線がプラセボで、実線が抗うつ薬なのですが、それによると、Hamilton の得点が 25 点という、中等症というよりは、かなり重症に近いような人たちから初めて差が付いていくのではないかと。ですから、もともとの重症度というものがプラセボ反応に影響するだろうというようなことが示されているのではないかと思います。

もう 1 つ面白い研究をお示しします。これはスイスの研究グループが、ほとんど同じようなやり方で臨床試験をやったものをまとめたものです。ここにプラセボも含まれていて、いろいろな三環系の抗うつ薬やモノアミン酸化酵素の阻害薬などいくつかの種類のもものが並んでいます。それが 20% 改善、要するに、Hamilton などの得点が 20% 減少した時点、それから、50% 減少した時点、要するに反応したということになると思うのですが、その日数を並べてみると、非常に似たような日にちになっている。ですから、回復の過程というのは、プラセボであっても、抗うつ薬であっても、ほとんど同じように起こっていくのではないかと。その下のテーブルには、プラセボ、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素で改善した割合をずっと並べています。もちろん、プラセボと三環系抗うつ薬など間には、全体的には差があるわけですが、その割合だけを並べてみると、非常に同じような経過で良くなっている。したがって、この人たちは、抗うつ薬はプラセボと同様に、うつ病の回復過程に、何か引き金となって回復をさせるような方向に動かして、その後、自然にうつ病は回復していくのではないかとといった考え方を示しています。

最後に 2 つお示しします。これは一昨年になりますか、American Journal of Psychiatry に、ちょうどこういった問題についての非常に良い総説がありましたので、それから引用させていただきます。抗うつ薬治療でのプラセボ反応のモデルとして、やはり治療のファクター、これはどんなところでその治療を行っているか、どの程度期待があるか、そういったものがまず 1 つあります。それから、測

定です。どのように評価しているかということで、平均に回帰するという現象は、よく統計学では起こってくるようです。それから、評価者自身のバイアスが当然あるでしょうし、被験者にもそういったバイアスが起こり得るのではないかと。そういう測定での因子。さらには、その対象となる人たちの特徴です。もちろん、うつ病はどんなタイプなのか、重症度がどうなのかといったことや、どういふふうに捉えられているかという認知面、これは非常に広い言葉になりますが、認知面がどうであるかといったものが、やはり病気には影響するだろうと。さらには、その病気の自然史、どんな経過をとっていくのか、良くなったり、悪くなったりしていますので。そういった右側の3つあたりは、やはり、うつ病の病態生理に関係するだろうし、最後のところで、評価者の問題などは、そこで測定するという部分で関係していかうだろうというようなことです。

では、どんなふうを考えて研究をしていけば、良い研究ができていこうかということで、最後にまとめてあります。左側にプラセボ反応を高めるような因子、真ん中には、それを低くする因子です。真ん中を少し見ていただければ良いと思うのですが、やはり、実施施設をかなり絞ったほうが良いだろうと。これはかなりエビデンスが高い。それから、評価者のブラインドがきちんと行われているかどうか。そういったものも影響するだろうし、当然、activeな部分が少ないほうが良いわけで、プラセボに当たる確率がある程度高くなると、きちんとした差が出てこないのではないかと。ベースラインをきちんと取ったほうが良いのではないかと。さらに、病気がある程度続いている、持続しているほうが良いだろうと。それから、何回も何回も評価していると、それは影響を与えるだろうということ。下のほうには、症状を持ったボランティアよりは、self-referred というのは紹介なしに来る患者さんという意味のようなのですが、そういったもののほうが良いだろうと。一番下は非常に面白いと思うのですが、やはり臨床家が非常に楽観的で情熱的だと、患者さんは当然影響を受けるという印象を我々は持つのですが、それよりは、少し悲観的で中立的な臨床家のほうが良いだろうというようなことが示されています。そういうことで、お話



をまとめたいと思います。どうもありがとうございました。

- 山本部会長　　どうもありがとうございます。うつ病におけるプラセボの難しさということで、前回、加藤先生にお話いただいたのは、最近のプラセボは軽症化しているということも何となくあったのですが、どうして軽症化している患者さんが多くなってしまっているのでしょうか。
- 加藤委員　　本橋先生のほうがお詳しいと思いますが、当初の頃は、いわゆる典型的なうつ病、昔から言う内因性という人たちを対象にして今まで主にやってきていましたが、それがプラセボをするということが一般化したというか、そうすると、募集する関係もあるので、そんなに重い人はそもそもエントリーされないという現象は起こっていると思います。
- 山本部会長　　N数を求めると、どうしても軽症の方がたくさん入ってくると。
- 加藤委員　　それと、多分、医者側で、重い人はプラセボができないというフィルターがかかってしまうと思います。
- 山本部会長　　ありがとうございます。たまたま前回の話題だったのでということです。本橋先生のプレゼンテーションにご質問はありますか。
- 佐田委員　　うつ病ではbest proven interventionというのはないのですか。
- 本橋委員　　そうですね。抗うつ薬よりも効くとされているのは、一応、電気けいれん療法というのがあることはありますが、それが本当に一般化できるような治療なのかというところで、やはり問題になりますので、現時点ではないと考えたほうが良いのではないのでしょうか。
- 山本部会長　　そうするとプラセボ対照試験をせざるを得ないということですね。しかしそうすると、患者さんが軽症化してくる。良いのか悪いのか分かりませんが、そういうことになるという感覚ですね。要するに、ここで見えてくるのは、重症化した患者さんには、臨床家としてはとてもプラセボを投与できないということですね。
- 渡邊氏　　そうすると、対照群でセレクションバイアスがかかっていて、そこで得られた結果を本当に重症の人にも使え得るのかという、外的妥当性の検証も求められます。それはどういうふうにして実臨床の場で確かめられているのですか。
- 本橋委員　　そうですね、第Ⅳ相などという形でやらざるを得ないのではないですかね。

○渡邊氏           もう1点よろしいでしょうか。確かに、うつ病の方は自傷や自殺への心配があって、これはそのとおりだと思うのですが、そのためになかなか難しかった。ただ、2006年以降は全部プラセボ対照ですよ。このときにどういう議論があって、プラセボを学会として受け入れていかれたのでしょうか。

○本橋委員           そのあたりあたの経緯がどうだったか。PMDAあたりあたが積極的だったのではなかったかと思うのですが、いかがですか。

○山本部会長       中林先生、どうでしょうか。

○中林スペシャリスト   PMDAの中林です。ご説明させていただきます。当時、やはりプラセボ対照試験を行うということは、学会側を含めて現場の先生方に非常に抵抗感が強かったのです。これは、プラセボを投与することによって悪化し、本橋先生からご説明があったように、自殺を心配したというところが一番大きな点だったのです。

当時、PMDAが主要な学会と何度も協議を繰り返しました。実薬対照試験でも非劣性試験であると、有効性の証明が基本的には難しい。そして、有効性が不足したものが世の中に出ることの方が不利益であるということを議論し、学会や関係する研究グループでも、プラセボ対照試験をいかに安全に行っていくかということも繰り返し議論されました。

Sertralineのランダム化治療中止試験が、抗うつ薬の中では最初のプラセボ対照試験だったのですが、当時、これをやるのもかなりハードルが高かったのです。ただ、これが行えるようになった一番の説得材料は、ランダム化治療中止試験の場合、プラセボの投与期間を短くすることができるというメリットがあったので、それもあって、まずここからやりましょうというところで、試行的に行われたという経緯があります。

○山本部会長       ありがとうございました。先ほど渡邊先生が言われたように、非劣性だけでやっていくと、あまり効果のないものが世に出てしまうということ、もうその時点で分かって議論されたということですよ。

○河盛委員           今お話いただきましたアリピプラゾールですが、これは上乘せだとおっしゃいました。その結果でこういうことが出た場合に、結局、

この薬は上乘せでないと適応にならないと決まったのでしょうか。

○本橋委員

そういうことです。

○河盛委員

先ほど渡邊先生のお話の中に、上乘せ効果であるのか、その薬の効果であるのかということで、これは非常に大事な点で、今、多くの分野で合剤が出ていますので、そのときの判断の仕方で非常に重要です。やはり、これは上乘せでないと認めないということになったのですね。

○本橋委員

はい。うつ病についてはそういう条件です。

○河盛委員

ありがとうございます。

○山本部長

例えばうつ病に限って言うと、今、SSRI を含めて、標準治療薬はあるわけですよ、best proven intervention ではないにしても。

○本橋委員

そうですね。標準的なものはいくついくもあるのではないかと思います。

○山本部長

そうですね。標準的なものと best proven intervention とは違うのです。先ほどの渡邊先生の、例えばヘルシンキ宣言で、必ずそれを使わなければいけないというところまでは、まだ SSRI は行っていないのです。プラセボがまだ許容されるということ、許容されるという言葉はおかしいのですが、そのあたりが佐田先生の先ほどの論点ですよ。

○佐田委員

はい。

○山本部長

でも、そこに対してやはり一抹の不安が臨床側にあるので、患者さんがだんだん軽症化していってしまうということですね。そうすると、先ほど渡邊先生が言われたように、外的妥当性が本当にあるのかということになってしまうのです。堂々巡りと言えば堂々巡りですけども、これが現状で、そこをどう変えていくかということだと思います。うつ病についてはこれでよろしいですか。問題点が少し明らかになってきた気がします。

○赤池委員

重症の患者さんの場合に、どうしても二重盲検では難しいということで、市販後調査、第Ⅳ相ということで調べることになるでしょうということでしたが、そういった場合に、どういった薬なり処置と比較対照になるのでしょうか。

- 本橋委員 第Ⅳ相では比較はしなくてもいいです。
- 赤池委員 しないのですか。投与したらどうなったかという、症例で見るということになりますか。
- 本橋委員 そうですね。薬によっては、市販後に比較試験をやった例はありますけれども、基本的にはやらないのではないのでしょうか。宿題のような形で出ている薬はあったとは思いますが。
- 山本部長 河盛先生が言われたように、組合せでしか認可されなかった薬を単独で、それ以外のものと比較することは、第Ⅳ相でもできないわけですね。認可されていないから。
- 本橋委員 それはやっていないです。
- 岡野委員 上乘せというのが1つの方策というのはよく分かりましたが、プラセボの代わりに、例えば SSRI などの既に承認されたような薬を、重症の方にコントロール等を置いて、それとの薬効がどれくらい違うかとか。
- 山本部長 それは同等性という。
- 岡野委員 同等性ということですね。それだったら。
- 山本部長 いや、そのところは、同等性でも差が出ないという no significance になっていくのが、だんだん積み重なると、プラセボとほとんど同じ薬が認可されてしまう。
- 岡野委員 なるほど。
- 山本部長 常にではないにしても、そうになってしまうというのが問題だということですね。
- 岡野委員 再生医療の場合は IRB でやるのです。臨床研究で、再生医療ではないのですが、再生医療にかなり近いような侵襲性の高い手術を、本当に効果があるかどうかと。コントロールを一体どうするのだということ、結局、同じような切開をして肝心な intervention をしないということはあるかというところで、やはりそれは、うちの大学の IRB を通らないため、それではなくて、今までよく使われている保存的治療との比較をするなどということになりました。重症度の高い方には、やはり、何らかの治療を施して上乘せをするか、あるいは、それとの同等性を検討するというのも、再生医療の1つ

のソリューションではないかと言われています。うつ病に関しては  
上乘せあたりあたが良いのではないかという気はしましたが。

○山本部長

これから議論をしていくときに、今の時点ではいろいろな病気の  
ことを我々は議論しても良いと思うのですが、何か焦点を絞ったと  
ときにはというか、絞らざるを得ないのかもしれないですね。先ほど  
の再生や細胞療法ときにはこうだ、だけど、Common disease の  
これこれではこうだというような、2つか3つ、希少疾患ではこう  
だというようなところで議論していくほうが良いのかもしれない。

○荒川副部長

本日の話題の中であまり議論が出てこなかった抗がん剤の領域な  
どは、最近、新薬がいっぱい出てくる中で、治療成績がどんどん上  
がっていき、標準治療もどんどん変化してしまうのです。

抗がん剤は対象疾患の患者さんが多ければダブルブラインドスタ  
ディーなりの比較試験をやるのが原則になってはいるのですが、  
ただ、やはりどうしても倫理的問題もあるので、対照群は標準治  
療になるのです。そうすると、どんどん比較対照が変わっていつて  
しまうということで、もちろん治療成績が上がるのが前提ではあ  
るのですが、本当に一律の方法でいいのかと。一方で、従来の何と  
かがんも、いろいろな変異があることが分かってきて、そういう中  
での比較なので、（変異によって薬の効きやすさが異なるとすれ  
ば、）一律の方法（比較試験）でいいのですかということもちょっ  
と考えておかななくてはいけなくて。

プラセボの話とはちょっと違っていますが、ヒストリカルコ  
ントロールという話もちょっとはあったのですが、ヒストリカルコ  
ントロールもどんどん成績が上がっていつてしまっていて、私ども  
でやっている試験も、やっている研究者は、確信を持っていて、こ  
んなのは比較対照でやる必要はないと言っていたのですが、結局、  
始めてみると、どんどん対照群の治療成績が良くなっているの  
で、当初考えていたほどにはなかなか差が付きにくくなっている  
のです。ですから、やはり比較試験をやらないと駄目だという話  
になります。そこが非常に難しいところで、やはりヒストリカル  
コントロールを取るにしても、プロペンシティブスコアなり何  
なりのコントロールをしながら、ちゃんと比較可能性を保ちな  
がらやっていかなくては

けないのだろうなという気はしています。

○山本部会長　　がんでの問題というのは、また別な問題として出てきているということですね。去年までの科学委員会でまとめていただいたところにも少し入ってきていますが、例えばそこでも触れていると思いますが、チェックポイント治療薬などという、全く違った概念の薬が出てくると、もうヒストリカルコントロールを置けないというか、どういうふうに置いたらいいのか分からなくなってしまうし、化学療法と比較できないですね。

がんの領域をやるかどうかというのは、またちょっと問題ですね。領域が違ふと考え方がまた全然違ってきて、状況が違ってくるということも認識していただかなくてはいけないということだと思えます。

○長野本部長　　先ほどからの話を聞いていますと、抗うつ薬に関しては、基本的にはプラセボ対照でデータを取っていくと。上乘せなどの非常にいろいろな工夫はして、基本的にはそれで行くということで、もちろん重症度が非常に高い患者は使えないとか、問題点は十分あるとは思いますが、ある意味においては解決しているというか、方向は見えているという格好の理解でいいのでしょうか。

○本橋委員　　現時点では、プラセボと比較していかないといけないのではないかと。

○長野本部長　　非劣性では明らかにまずいということで、これからの流れも、抗うつ薬に関しては、基本としてはプラセボときちんと見てくださいということと言っていくということですね。

○本橋委員　　そういうことだと思います。

○長野本部長　　一応、確認です。

○山本部会長　　昔の抗アレルギー薬も何かそういう形で、ちょっと私も覚えていないのですが、プラセボと比較したらほとんど効かない薬が認可されていた時代があったと思います。誰かご存じごですか。ちょっと不確実ですかね。

○山田審議役　　抗アレルギー薬というか、主に抗ヒスタミン薬だと思いますが、それについても、やはりある時期、少し作用機序の違う薬が出て、その薬は薬価が少し高く付いたものですから、一時期その薬を対照

薬として比較試験をやってくる抗ヒスタミン薬が多かったということはあると思います。

○山本部会長 その結果として、今、良い薬が残っているのですか、それとも、そうでもないのですか。

○山田審議役 抗ヒスタミン作用がきちんと出るような薬であれば、蕁麻疹やアレルギー性鼻炎などに対する効果はほぼ明らかですので、どれが特に優れているというようなことはあまりなくて、ただ、抗ヒスタミン薬の場合には眠気の副作用が問題になりますので、その副作用が多いとか少ないとか、そういう差別化はされているとは思いますが、効果の点で、そんなに大きく違ったものはないと思います。

○山本部会長 分かりました。あまり必要なければ後で消していただければいいと思いますので、言っていただければと思います。それではとりあえず、抗うつ薬についての本橋先生のプレゼンテーションはここで終えたいと思います。

次に移ります。山田審議役からお願いいたします。

○山田審議役 それでは、時間も押しておりますので、私から資料3以降を簡単にご説明します。

資料3については、比較的最近制定された臨床評価ガイドライン、各疾患領域別のガイドラインですが、そのガイドラインの中でプラセボ対照について言及しているところを抜粋して示しております。

1 ページ、一番左が腎性貧血のガイドラインです。これは一般的なことしか書いていませんが、長期投与で、長期にわたりプラセボを投与し続けるのには倫理的な問題があるということが指摘されております。また、第Ⅲ相試験の対照薬としては、標準薬又は必要に応じてプラセボを用いるということが書いてあります。

真ん中が骨粗鬆症のガイドラインです。骨粗鬆症の場合には、第Ⅲ相試験で骨折試験を行うことが義務付けられておりますが、その比較試験では標準薬又はプラセボを比較するということです。ただ、骨折の評価の項目では、プラセボを用いる場合には、基礎治療薬としてのカルシウムやビタミンDといったものが施されるべきであるということが書いてあります。既存薬を対照とする場合には、対照薬として用いられている薬が骨折に関してプラセボに勝る有効性を

有することが実証されていないと、評価が難しくなるということです。対応する海外のガイドライン、主に EMA のガイドラインが示してありますが、これも同じようなことが書いてあり、基本的にはプラセボ対照で、非劣性マージンの設定が正当化できるような場合には非劣性試験でも良いということです。

一番右が糖尿病の血糖降下薬のガイドラインです。ここでは、臨床的評価が確立していると考えられる既存の治療薬の中から、適切な薬剤を対照薬として用いる。適切なものがない場合にはプラセボを用いることも可能と書いてあり、具体的な例については資料 4-1 と資料 4-2 の糖尿病、骨粗鬆症の部分でお示しします。海外のほうは、同じようなことですが、プラセボが基本的には必要であるということです。ただし、プラセボを用いることについては、非倫理の場合があるので、3 か月以上の期間プラセボを用いるような場合には初期のステージの患者、要するに発症して間もない患者を対象とする。6 か月を超えるようなプラセボの使用は推奨されないと記載されております。

2 ページ、循環器の関係です。左が高血圧症のガイドラインです。降圧効果の評価の基本のところ、短期間の試験ではプラセボを対照として使用すべきと書いております。長期試験の場合には実薬対照とするのが通常ですが、短期間のプラセボ投与やランダム化治療中止試験といったものも推奨されております。海外のガイドラインにも同じようなことが書いてあり、用量反応試験を行うような場合には無作為化プラセボ対照二重盲検試験であるべきということです。

真ん中が心不全のガイドラインです。急性心不全と慢性心不全を分けて書いてありますが、両方ともプラセボ対照については大体同じようなことが書いてあります。有効性を検討する臨床試験においては、プラセボを対照薬とすることが原則であるということです。安全性や倫理的観点から、やむを得ない場合には既存の標準治療、基礎治療を維持しながら行うようなプラセボ上乗せ試験等が考えられる。ただ、第Ⅲ相の比較試験でプラセボを対照薬としない場合には、その前のいずれかの段階でプラセボよりも有用であることが示されなければならないということです。慢性心不全も似たようなこ



とが書いてあります。具体的な臨床試験の記述では、対照薬として標準薬を対照とする選択肢を取るような場合には、評価が既に確立しているようなもの、被験薬との類似性といったことを考慮しなさいと書いてあります。

EMA のガイドラインでも、プラセボ対照試験が基本であるということで、特に上乘せをする治療や新規のクラス、新しい作用機序のようなものについては、プラセボ対照試験が必要であろうということです。

右側に過活動膀胱のガイドラインがありますが、これについては症状の評価が患者で行われるので、プラセボ効果も大きい。したがって、プラセボ又は標準薬を対照とした二重盲検試験で明確に検討すべきということです。

3 ページ、精神科関係で、左が不眠症、真ん中がうつ病のガイドラインです。不眠症についても、先ほどから議論になっているように、実薬対照非劣性試験では無効同等の可能性が排除できないので、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施して検討することが必要であると、原則論として書いてあります。検証的試験は、通常は固定用量群を設定し、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施することが必要であると、繰り返し書いてあります。抗うつ薬についても、同じようにプラセボ対照が推奨されております。海外の EMA のガイドラインも、これは少し違うところですが、不眠症については長期投与試験の部分を引用して、二重盲検のプラセボ対照の extension study や無作為化治療中止試験といったものも有用であると書いております。うつ病の EMA ガイドラインは、日本のガイドラインと同じような感じで、うつ病はプラセボ効果が高いということで、プラセボ対照の無作為化二重盲検試験が必要ということです。

最後に感染症予防ワクチンのガイドラインです。これは少し毛色が違うので、ほかの薬と比較はできませんが、臨床試験に関して考慮すべき点ということで、「比較対照群に関する考察」の項目で比較対照群を設定することが望ましいとされております。予防ワクチンなので、対象は通常は健常な人になるので、特に有害事象の頻度

等を検討する上でという注釈が付いております。EMA のガイドラインは、日本のガイドラインとは違うと思いますが、疾病予防試験をやる場合ということで条件等が書いてあります。資料 3 は以上です。

資料 4-1、資料 4-2 ですが、これは最近承認された実際の薬剤でどんな第 III 相比較試験が行われているのかを表にまとめたものです。

資料 4-1 は糖尿病治療薬です。表ですが、SGLT-2 阻害剤が 5 剤あります。これはごく最近一斉に開発が行われたもので、first-in-class で、新しい作用機序の薬ということもあるので、5 剤とも対照薬はプラセボということです。治験薬の投与期間は、4 剤が 24 週間で、最初のものだけ 16 週間になっています。このあたりは、先ほどご紹介した糖尿病の経口血糖降下薬のガイドラインが 2010 年に出ており、そのガイドラインで第 III 相試験の投与期間が原則 24 週間となりましたので、それ以降に実施されているものはみんな 24 週間になっております。一番右が GLP-1 受容体作動薬 (ピクトーザ) ですが、この場合は対照薬がグリベンクラミドになっております。投与期間は 24 週間です。

裏ですが、こちらは今の SGLT-2 阻害薬よりも一昔前に開発された DPP-4 阻害剤をまとめております。7 剤あって、投与期間は大体 12 週間、1 剤だけ 24 週間ですが、ガイドラインの公表前ということで短くなっております。対照薬についてはプラセボが多いですが、シタグリプチンだけボグリボースに対する非劣性試験となっております。糖尿病治療薬について、最近の状況は以上のとおりです。

資料 4-2 は、骨粗鬆症の治療薬についてまとめたものです。骨粗鬆症の治療薬はいろいろな作用機序のものがありますが、一番左の 2 つがビスホスホネートのものです。この場合には、ボノテオ、リカルボンが 48 週間及び 104 週間の 2 本の試験、ボンビバが 36 か月の試験ということです。この場合には、ビスホスホネートとして初めてというわけではないので、対照薬としては既存のビスホスホネート、最初のほうではアレンドロネート、2 番目のほうがリセドロネートですが、最初のボノテオ、リカルボンについてはプラセボを対照とした試験も両方やっているということです。

次に副甲状腺ホルモンのアナログですが、フォルテオとテリボン

です。これも投与期間が国内では 52 週間、海外では 3 年、テリボンは 48 週間と 72 週間となっております。対照薬は、最初のほうはプラセボ、2 番目はアルファカルシドールとプラセボとなっております。プラセボの場合には、基礎治療薬としてカルシウムとビタミン D3 が入っているということです。

次に RANK-L 阻害剤、新しい抗体製剤ですが、プラリア、デノスマブです。これについては、投与期間は 24 か月が二重盲検で、引き続き 12 か月が非盲検になります。対照薬がプラセボ及びビスホスホネートのアレンドロン酸、アレンドロネートになっています。これも基礎治療薬としてカルシウムとビタミン D が併用されております。

一番右が SERM、エストロゲンの受容体作動薬ですが、エビスタとビビアントです。最初のほうは投与期間が 52 週間と 48 か月、2 番目が 2 年と 36 か月、対照薬は両方ともプラセボになります。ビビアントは、プラセボの試験とプラセボ、ラロキシフェンを対照とした 3 群比較試験が行われております。骨粗鬆症治療薬の第Ⅲ相試験については以上です。

資料 5 ですが、最近の PMDA の新薬の審査相談業務での議論です。

[Redacted content]



があれば、それを対照にするのが基本であろうと思います。

○田代委員 糖尿病の DPP-4 阻害剤でも対照群がかなりいろいろあるのですが、主な理由は基本的には何なのでしょう。

○山田審議役 DPP-4 阻害剤の開発が、先ほど申し上げたようにガイドラインの公表よりも前に行われているということで、ガイドラインによって標準化されていなかったのが1つです。また、糖尿病の領域でも完全に Inactive placebo を対照薬に置くことによって、リクルートが困難になりやすいといったことがあって、なおかつ対照薬群として比較的効果が低いボグリボースのようなもの選ばれているということだと思います。

○山本部長 こういう一般的な Common disease について、一昔、二昔前はプラセボを対照にするものは少なかったということですか。

○山田審議役 少なかったと思います。

○山本部長 それがだんだん科学的な厳密性を求められてきて、プラセボが増えてきたと。逆に、今度は社会的な要請としてプラセボはよくないという圧力が出てきたと。今はこの2つの中でのせめぎ合いの時期かもしれないと思われます。

いかがでしょうか。もしなければ、残った時間でこれからの議論について、まだ次回は最終的な目標に向かってすぐやる必要はないと思いますが、先ほど細胞治療のプラセボについての1つの提案がありました。これは重要なものの1つだと思いますが、そのほかどんなことを議論したいかも含めて、今予定として入っているのは、成育医療センターの中村先生に小児について話題提供をしていただくことを考えておりますが、ほかの領域で何かお話を聞きたいということがあれば。

○岡野委員 再生医療をやっている方のお話ですね。

○前田再生医療製品等審査部審査役 再生医療のプラセボという話も先ほどありましたが、この専門部会の位置付けとして、抗うつ薬や先ほど申し上げた糖尿病やがんの話が縦の軸だとすれば、再生医療は技術を横軸に刺しているようなものなので、疾患領域&技術という形でやってしまうと、かなり複雑になって取りまとめが大変なのではないかと

考えております。再生医療は、ご存じのとおりいろいろな特殊な limitation もあり、応用問題と言ってもいいかと思っておりますので、まずは王道である医薬品の部分を詰めた上で、再生医療特有の問題を整理して、なお引き続き議論することがあれば、次の段階でやれば良いかと思えます。

- 山本部長 ところでやるとしても、もう少し Common disease をやってからというご提案ですね。それも1つかと思えます。
- 岡野委員 もちろん、再生医療ばかりに時間をかけても申し訳ないのですが。
- 山本部長 再生医療は別に議論する場があるのですか。
- 岡野委員 非常に議論してほしいという要望は受けています。
- 山本部長 前回までの専門部会は、今はなくなっているのですよね。
- 岡野委員 それで、私にここに出るように言われまして。ですから、お言葉を返すようですが、少し議論していただきたいと。横串を通すようですが、技術的に非常に新規性が高いもので、一般的にどのように考えるか。だから、普遍的な、再生医療の場合はこうするべきという結論は絶対出ないです。しかし、侵襲性が非常に高いような手術の場合とか、これはどれを読んでも、結局プラセボを置くのが望ましいと。しかし、この場合はその限りでないと、みんな入れていますね。おそらくおそ再生医療でなくてもそうです。ですから、いろいろな疾患とほぼ同等の感じで、one of them で議論をしていただければと思います。
- 山本部長 では、揺れの少ない Common disease をまずやって、相当揺れるであろう細胞治療は少し後で、だけど、この部会のミッションの中に入れておくということよろしいですね。
- 岡野委員 そうしていただけると有り難いです。
- 山本部長 分かりました。それでよろしいですか。
- 前田再生医療製品等審査部審査役 再生医療では、今回の資料 3、資料 4 で示しているような具体事例が少なく、実際に議論していく中でどれぐらいの例示をご提示できるかという、あまりない中でのかなり漠然とした議論になってしまうので。
- 山本部長 もちろん、我が国では、まだほとんど行われていないものについてですね。

- 前田再生医療製品等審査部審査役 はい。その部分で、大丈夫なのかというところがあります。
- 田代委員 私の理解では、再生医療に固有のというのは、基本的には sham surgery の問題だと思っています。もちろん、それ以外のこともあると思いますが、特に sham 手術という、いわゆる医薬品としてプラセボを投与するものとは全く違う、手術すること自体侵襲性があるわけです。これをどう捉えるか自体が国際的にはずっと議論になっていて、これについては日本の中ではほとんどやっていないので、議論は確かにはないと思いますが、英語圏ではかなりの議論蓄積があるので、そういう意味では議論は可能だと思います。ただ、それを本当にやるべきかを今日ご確認したところ、将来的には必要なのではないかというお話があったので、再生医療というよりは、sham operation みたいなものを置く場合に、どういう場合なら置けるのか、あるいはそもそも本当にそれが必要なのかについて、少し当たりをつけるのだらうと理解しております。
- 山本部長 Sham operation だけではないと思います。細胞注入なども入ってくるので。
- 赤池委員 オペだけではなくて、入れたものの組織の有効性が入ってきますから、そう単純化はできないと思います。
- 岡野委員 ただ、再生医療でも、静脈注射で済むようなものに関しては大して議論にならないので、sham surgery がかなり大きな fraction になるのは間違いないと思います。もちろん、それ以外のことも関与していますね。
- 山本部長 問題は、岡野先生以外の方たちがあまりイメージできないフィールドを、我々が倫理性を主に考えながら、それでも医療に関係しているサイエンティストの集まりですので、できるところはやってみると。ここが全て責任を持って何かを出すことは無理にしても、Common disease について、また Rare disease についてここでやるべきミッションを果たした後に、1 回か 2 回そういうものを作って、展望があればまたやるし、なければそこでというところまでは考えていいですかね。
- 前田再生医療製品等審査部審査役 専門部会のご意見に従うつもりですが、1 点

だけコメントがあります。Sham operation については、医療機器も当然関わってくるので、そのあたりのインタビューも必要になってくるかと思えます。再生医療応用問題と申し上げたのは、医薬品的なものもあれば、医療機器に非常に近い、つまりシートにして植えるようなものは医療機器に近いところもあるので、既存の治療として成立している部分を整理した上でないと、十分な議論ができないのではないかということで申し上げた次第です。

○山本部会長      それはよく分かります。今、これに関しては、医療機器は同時に何か議論を進めていますか。そうでなければ、プラセボに関して、しばらくこれだけに特化して議論する場はあまりあまなかったもので、一般薬の Common disease、Rare disease をやった後に、その感覚で細胞治療について、ここでも考えてみるのはやってもいいかと。今日はそのぐらいにしておきましょう。

○長野本部長      そうですね。非常に難しい問題だと思います。ですから、必ず議論をするというところで押さえていただきましたが、必ずこれで報告書を書くことを確約されると。ここでの報告は非常に重いと思います。いろいろなところに影響力が大きいので、必ずしも約束するわけではないけれども、議論はしましょうということですね。よろしくお願いします。

○岡野委員      まとまらなくてもいいのです。難しい問題だということ。

## <議題2：その他>

○山本部会長      この専門部会は、議論しておしまいでなく、最終的に報告書を書くこともミッションです。だから、Common disease に関しては、この部会がスタートしたときに背負っているミッションの1つなので、それは書き上げなければいけません。細胞治療については、可能ならもちろん書きますが、それを書くことを最終ミッションとほしくないというレベルで置くことに、今日はしたいと思います。

そうすると、次回の3月6日は、成育医療センターの中村先生に来ていただくことは今予定していますが、細胞治療は今回すぐにはできないとすると、あとはどういう話題が良いかということで、荒川先生に話題提供をとという声があるのですが。



- 荒川副部長 今のデザイン的な問題と、フィールド的に、精神科は、特にプラセボコントロールは難しい領域かと思います。例えば、試験を受ける看護師が嫌がったり、いろいろな問題があったりするのだろうと思います。小児もそうかもしれませんが、そういった問題もあるような気がするのです。加藤先生、何かご意見はありますか。
- 加藤委員 荒川先生がよろしいかと思います。
- 荒川副部長 ですから、そこは環境が変わりつつあると思いますが、まだまだ小児や精神科領域では。
- 山本部長 精神科領域は今回で、次回は小児科と。そういうところを踏まえて、一般的なところで、荒川先生から今までのご経験をお話いただくことを、我々としては非常に期待したいと思います。
- もう1つ、もし先ほどの今ある既存薬を対照薬として置くとすると、非劣性や同等性、有意差とを考えるときに、統計の先生がかなりいらっしゃるので、我々のようにあまりあまそれを専門としない人に感覚的に教えていただくと、その後の議論の糧になるかと思います。非劣性をやっていくとどうしてまずいのか。先ほどの図で理解しろと言われればそういうわけですが、それだけではないと思いますので、プラセボを考える上での統計的な問題点という議論も一度はしたいと思います。
- 順番は後々考えますが、2つぐらいのプレゼンテーションで、中村先生は予定をしているので、3月6日は荒川先生がOKであれば非常に有り難いのですが。
- 荒川副部長 分かりました。
- 山本部長 お忙しい時期だということはよく分かっているのですが、20分ぐらいでお願いします。
- 荒川副部長 はい。
- 山本部長 それから、4月以降に一度は統計的な面もお願いしたいと思いますので、そのあたりあたは事務局でアレンジをお願いします。
- 資料1-1と5については、お名前を書いて机の上に置いていただきたいと思います。次回は3月6日の15時から予定しています。吉田さんから何かありますか。
- 吉田事務局長 特にはありません。議事録のマスキングの関係については、部会

長とご相談しながら、適切な対応をいたします。よろしくお願いいたします。

<閉会>

○山本部会長 必ず閲覧されると思いますので、ここはマスクングする必要があるというところがありましたら、ぜひそうしていただきたいと思います。

それでは、本日の部会を終わります。どうもありがとうございました。