

特別インタビュー

Dr. Robert Temple インタビュー： 米国 FDA 医薬品評価の方針について

— プラセボ対照試験，効果比較研究の倫理と科学 —*1

Robert Temple *2

Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services

インタビュー・訳 栗原千絵子*3

独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
(2014年6月13日(金) 於：ワシントンD.C., アメリカ)

Interview with Dr. Robert Temple on drug evaluation policy of FDA — Ethics, science of placebo-control and comparative effectiveness studies —

Interview and translation: Chieko Kurihara
Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences (NIRS)
(June 13, 2014, Washington D.C., United States)

Abstract

This is the record of an interview with Dr. Robert Temple, Deputy Director for Clinical Science of the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and also Acting Deputy Director of the Office of Drug Evaluation I (ODE-I), Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services.

Dr. Temple is one of the key-persons in the international debate on the ethics and science of placebo-controlled clinical trials, who greatly contributed to the ICH-E10 guidelines on the choice of control group, as well as 2008 revision of the Declaration of Helsinki, for its paragraph of the use of placebo control. In addition to this subject Dr. Temple has for a long time played a very important role in the establishment of FDA's philosophy and policies on clinical science, and has had an important role in many CDER and ICH guidances (ICH E-3, E-4, E-5, E-7, E-10, and E-14).

The wealth of ideas about clinical trial design discussed here could contribute to future perspectives that might contribute to more attention to individualized medicine, shifting the mega-pharma-approach of "one-size fit all."

Key words

U.S. Food and Drug Administration, placebo controlled clinical trial, comparative-effectiveness study, enrichment study, clinical science

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2014 ; 42 : 411-23.

*1 本インタビュー記事は、本誌ホームページで英語版を掲載する (http://homepage3.nifty.com/cont/42_2/p539-51.pdf).

*2 Office of Drug Evaluation I (ODE-I), Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services

*3 独立行政法人放射線医学総合研究所放射線防護研究センター；「臨床評価」編集スタッフ (Research Center for Radiation Protection, NIRS; Editorial staff, *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*)



インタビューは、米国 Maryland 州 Washington D.C. にある Dr. Robert Temple の自宅で、2014年6月13日に行われた。

きにわたり関心を持ち、この課題、特に、臨床試験における対照群の選択、実薬対照試験、用量反応試験、エンリッチメント・デザインについての評価について、多数執筆している。

Source: Web-site of the U.S. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm295045.htm>)

Dr. Robert Templeの現職は、米国食品医薬品局医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research : CDER) の臨床科学副部門長 (Deputy Director for Clinical Science) および医薬品評価部門 I (Office of Drug Evaluation I : ODE-I) の副部門長代行。これ以前には、1995年ODE-I設立以来部門長をつとめた。

1967年ニューヨーク大学で医学の学位取得後、1969年から72年まで米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) でclinical associate, その後にCDERに入局、代謝・内分泌用医薬品部門の医官、1976年から82年には心腎用医薬品部門長をつとめた。

ODE-I では現在は副部門長として同部門の管理運営を担い、心腎、神経薬理、精神薬理領域の医薬品規制についての責任を担っている。

臨床試験のデザインと実施について長

1. FDAの方針の確立

Interviewer 今回のインタビューを受けてくださって大変有難うございます。この機会をととても貴重だと考える理由は2つあり、1つには、プラセボ対照臨床試験の倫理をめぐる論争におけるキーパーソンに対するインタビューをいくつか発表してきましたが^{1~5)}、Temple先生は最も重要な方だからです。もう1つには、Temple先生はFDAにおける臨床科学の哲学とポリシーの確立に大変重要な役割を果たしてこられた方です。それは1962年のキーフォーバー・ハリス修正法において「適切に管理された比較対照臨床試験 (well-controlled clinical trials)」という概念が規定されて以来のことですね。この第2の理由から、「臨床評価」誌の編集委員の先生方は1992年にTemple先生を他のFDAの先生方とともに日本に招いてシンポジウムを開催しました⁶⁾。また、本誌では1970年代より、多くのFDAガイダンスの翻訳を

刊行してきました。

Temple 清水直容先生は私を最初に日本に招待してくださったことをおぼえています。30年ほど前のことですね。その後、日本に来る機会は数多くありました。

Interviewer 「臨床評価」誌の編集委員である清水直容先生はこのインタビューをととてもよろこぶと思います。FDAのweb-site⁷⁾をみますと、Temple先生はキーフォーバー・ハリス修正法のインパクトについて述べておられますね。本誌の栗原雅直編集長は、Temple先生はこの法律に示された考え方をFDAにおける方針として確立するのに大変寄与されたに違いないと言っていました。

Temple 1962年のキーフォーバー・ハリス修正法以前には、新薬の市販承認の法令上の要件は「安全」であることを示すということでした。(まったく効かない薬でも副作用がなければ安全だということになります。法律はその点は関知しないものでした。) 当時は医薬品開発において信頼に

足る有効性の根拠となる比較試験が実施されることは稀なことでした。もちろん有効性が明白である薬もあるので（ループ利尿薬、多くの抗生剤など）、1962年以前に開発されたものでも有効な薬はあります。しかし我々が検討したところ、1962年以前の薬は3分の1ほどがあまり役に立たないものでした。

1962年の法改正より、市場に出す薬は、処方される症状に対して有効性があること、または提案されるラベル表示について、相当なエビデンスがあることが要件とされるようになりました。重要なことは、法の示す「相当なエビデンス」とは、「適切で十分に管理された、臨床試験を含む研究」（“evidence consisting of adequate and well-controlled investigations, including clinical investigations, ”）によって成立するものであり、主張される医薬品の効果が実際にあるとする結論を裏付ける資格ある専門家によるものでなければならない、ということです。これによってすべてが変わりました。特に、1970年には、適切で十分に管理された試験の内容を記述する規制を作成したことによって、変化しました。

新法によって当局に申請されるデータは完全に変わり、以後は米国だけでなく世界中の多くの国々において、十分に管理された試験という基準が次第に採用されるようになってゆきました。いかなる治療についても、また薬もバイオロジクスも、医療機器、手術手技についても、この基準が採用されるようになりました。この事実は、今日に至る半世紀における医学の進歩に大きく貢献し続けたきたし、これからもそうであると信じます。もちろん、新規で価値のある治療が開発され、それが十分に管理された試験によって試されたというケースもあります。

2. ヘルシンキ宣言2013年改訂に 向けた論争： プラセボ対照試験の倫理と科学

Interviewer では、プラセボ問題についてお伺

いしたいと思います。世界医師会（World Medical Association : WMA）によるヘルシンキ宣言の1996年改訂以来、プラセボ条項については4回の改訂がありました。2000年改訂では、有効な治療がない場合にはプラセボ対照は許容されるけれども、有効な治療法が使える場合にはいかなる場合もプラセボ対照は使えないとされました。FDAに限らず多くの人々がこれに反対しました。患者は利用可能な生命を救う治療を妨げられることがなく、利用可能な治療を用いないことによる害がないならば、患者が完全に情報提供され、威圧を受けない限り、プラセボ対照は許容されると主張したわけですね。さらに、ICH E-10⁸⁾では、プラセボ対照でなければ意味ある結果が得られない場合も多くある、特に症状に対する治療はそうだとということが説明されました。このような場合、実薬対照や非劣性試験は治療群間の差を示すことができず解釈が難しいのです。FDAは最近さらに非劣性試験についてのガイダンスでこの点を詳述していますね⁹⁾。

WMAによる2002年の注記はこの点を改めようとして、科学的に避けられない理由がある場合、「または」、重篤で回復不能な害が追加されない場合に、プラセボは許容できると記されました。しかしこれは間違いで、プラセボ使用についての優れた方法論的な理由があっても、生命を救う治療を提供しないことになるならば、正当とは言えません。この点は2008年改正によって改められました。プラセボが許容可能なのは、十分な根拠があること、「および」、患者が害されないこと、とされました。ICH-E10は2000年に最終化されましたが、ヘルシンキ宣言2008年改訂よりもずっと前に、このような適切な条件を記述していたこととなりますね。

Temple ICH-E10⁸⁾はプラセボ対照試験の倫理について明確な記述を示した文書だと考えます。ヘルシンキ宣言については、ほとんどすべての人々が2008年版に合意すると思います。生命を脅かす疾患で既存の治療法がある場合の新薬の試験では、新しい治療法を既存治療と比較しなければ

ばなりません。患者に既存治療を提供しないことは許されません。この場合は既存治療に対する優越性または非劣性を示すこととなります。しかし、症状の治療については、患者に説明して、試験に参加してプラセボに割り付けられることによるデメリットとして一時的な不快感などはあっても害はないということを患者に説明して、それを受け入れるかどうかは患者の意思決定に委ねるということであってもよいはずで。

Interviewer その点についての Temple 先生の論文^{10, 11)} は存じ上げています。FDAにIND申請 (investigational new drug application) されずに海外で実施された臨床試験を米国での市販承認申請に使う場合の要件としてヘルシンキ宣言が引用されていたのを2008年に変更したのは、プラセボ対照試験の問題が理由だったのでしょうか。

Temple それは直接的な理由ではありません。私たちは、規制の文言として、自分たちのコントロールできないもの (ヘルシンキ宣言はその一例です) を記述することは賢明ではないということに気づいたのです。そのため、ICH-GCPすなわちICH-E6¹²⁾ に言及することになりました。そこに示される指針の多くはヘルシンキ宣言を起源としています。

Interviewer Temple 先生が2008年版に賛成しておられることを伺ってよかったですと思います。2008年版はICH-E10と適合していますし、ICH-E10はほとんどパーフェクトな文書だと思います。ただ一点、気になるところがあります。倫理的問題に対する解決になるかもしれないとして3群比較試験のデザインについて述べていますが¹³⁾、プラセボに割り付けられる被験者数を減らしても、重篤で回復不能な害をもたらす可能性がある場合には、被験者集団全体にとってのベネフィット／リスクを改善できるかもしれませんが、倫理的ではないですね。

Temple おっしゃるとおりです。3群比較試験は、利用可能な治療を提供しないことにより害をもたらされるため倫理的でないような場合には、プラセボ使用を許容するものではありません。

試験薬とプラセボおよび実薬を比べる3群比較試験は、試験薬がプラセボとの差を示せなくても、例えば効かない既存薬よりは効いていることが示されて試験の分析感度がわかり試験結果の解釈に役立つ、といった意義があります。言い換えれば、negativeな結果 (実薬とプラセボの間に差がない) の解釈に役立ちます。試験薬が効かなかったのか、あるいは試験自体が失敗だったのか、ということですね。もし、実薬対照がプラセボに勝てなかったら、その試験は、実薬とプラセボが変わらないということを示したことになります。また、実薬どうしの比較に対する解釈にも役立ちます。2つの実薬のいずれもプラセボに勝てないようなら、実薬どうしに差が出るはずがありません。

3. 標準治療の問題

Interviewer 貴重なご意見を有難うございます。次に標準治療の問題について伺います。米国で標準治療がある場合に、開発途上国でプラセボを使えるか、という問題ですね。

Temple それは、実施国および試験を実施する特定の環境において標準治療が使えるのかどうかによります。開発途上国、特にアフリカで実施されるHIVの薬については大変な論争がありました。AZTの単回レジメンが母子感染の予防に有効かどうかについての試験です。「076レジメン」と呼ばれた方法は、出産の前、出産中、出産後に治療薬を提供するというで既に知られたものでした。新しい治療法の研究は、AZT単回レジメンを、076レジメンとではなく、プラセボと比べる、というものでした。多くの人々、NIHのディレクターであるDr. Harold Varmus¹⁴⁾、またPublic Citizen's Health Research GroupのDr. Sidney WolfeやDr. Peter Lurieなどがこの件について論じました。このデザイン、特にプラセボ対照を使うことには2つの理由がありました。第一に、076レジメンは試験が実施される地域において利用可能な治療方法ではなかった、つまりこの治療環境において3回のAZT投与レジメンを行うこ

とは無理であったことです。第二に、さらに重要なことは、単回レジメンは076レジメンほどはよくないとしても、効果があるかもしれない、そしてこの治療は役に立つのかどうかを知ることは非常に重要であった、ということです。仮に076レジメンと単回レジメンを比較して単回が076レジメンより効かなかったとしたら、まったく効果がないのか少しはあるのかということを知ることができません。このため、単回レジメンに効果があるのかどうかを知るためにはプラセボと比較することが必要だったのです。

WolfeとLurieが顕著であったように¹⁵⁾、倫理

的理由から、単回レジメンを標準レジメンと比べるべきだと主張した人もいましたが、そのような試験は、利用可能であって少しでも有効な治療法を見出したいという地域の人々の関心に沿うものではなかったのです。この試験によって、単回レジメンは有効であることがわかりました。おそらく076レジメンほどではないけれども、効くのだということがわかったのです。

数年前にブラジルでこの問題についてWMAの会議が開催されました。重要な治療法が存在しない国において、またその国でそれを使えるようにする方法がない場合において、利用可能なレジメ

コントローラー委員会創立20周年記念講演会「医薬品承認の臨床的ならびに統計的側面」開催時の風景。講演録は「臨床評価」1992年20巻Suppl 6に収載されている。



右より、故・佐藤倚男（コントローラー委員会／臨床評価刊行会創設時のメンバー）、Dr. Robert Temple (FDA), Dr. Robert T O'Neil (FDA), Dr. Stuart J. Pocock (London School of Hygiene and Tropical Medicine), Dr. Satya D. Dubey (FDA). この写真は「臨床評価」1992年20巻Suppl 6にも掲載されている。



Dr. Templeと清水直容「臨床評価」編集委員



左から2番目：Dr. Temple, 右端：栗原雅直「臨床評価」編集長



Dr. Temple, 栗原雅直, 黒川達夫「臨床評価」編集委員（黒川氏は当時厚生省、現在は慶應大学教授）



ンについてのプラセボ対照試験は受容可能だという合意がなされました。

最善の治療を使えない貧しい国において、最適ではない方法が有効かどうかを知りたい場合においては、完全に合理性がある、ということです。

4. 終了後のアクセス

Interviewer では、試験終了後のアクセスの問題についてはいかがでしょうか。

Temple FDAではそれを要求していませんが、多くの企業が終了後の対応をしています。要件とすべきだとは考えません。ヘルシンキ宣言の最新版もそれを求めてはならず¹⁶⁾、終了後にどうなるかを説明すべきだとしています。2008年改訂では試験終了時に有効とされた薬をすべての被験者が利用可能であるようにすべきとしていました。しかし、試験終了後に有効かどうかを知ることはできません。解析が終わっていないし、本当に有効かどうかを知るためには2本の試験を必要とするわけですから。

Interviewer 終了後のアクセス「の代わりに」あるいは「に加えて」、公正なベネフィットを求め

る生命倫理学者もいました。Dr. Ezekiel Emanuelは、アフリカの研究者たちとともに「fair benefit」の考え方を主張する論文を発表しました¹⁷⁾。

Temple それは難しい問題です。ベネフィットがありすぎると、不適切な試験参加の誘引になります。慢性疾患の場合、例えば抗うつ薬の試験を貧しい国で実施するとしたら、患者の生涯にわたって薬を提供しなければならないでしょうか？今ここで回答はできませんが、それは難しいことです。

5. 効果比較試験

Interviewer ヘルシンキ宣言と関連したコメントを有難うございました。Temple先生の多くの論文、スライド、インタビュー記事などを読んでいましたが、お会いしてこれらの問題を議論できたことは素晴らしいことです。では、臨床試験デザインに関する他の話題に移りたいと思います。まず、効果比較試験 (comparative effectiveness studies) についてです。

Temple 効果比較試験については、大部分の疾患領域において、あまりよい試験が行われてい

ません。

Interviewer 承認要件にはなっていませんよね。

Temple 明らかに承認要件ではありません。ただし、重篤な（多くの場合回復不能でもある）疾患または死亡率に影響するような治療法が存在しない場合は、ということですが。そのような治療法がある場合には、実薬比較試験を行わざるを得ないので、優越性または非劣性試験となります。あるいは標準治療に新薬を上乗せする方法（上乗せ試験）です。腫瘍の領域や、重篤な循環器疾患（抗凝固薬による心房細動の治療、急性冠動脈症候群に対する治療など）では、そのような試験が多数あります。

Interviewer しかし承認後、第Ⅳ相試験として、製薬企業が優越性を証明する試験を実施して、それをラベルまたはプロモーションに入れ込みたいと考える場合がありますが、そのような場合はFDAにIND申請が必要になりますね¹⁸⁾。

Temple ラベル表示やプロモーションの根拠とする試験は、IND下で実施する必要があります。しかも多くの場合、根拠とするのは比較対照試験で、おそらくは2本の試験が必要です。そうしたクレームは一般的ではないですが、ありうることです。アンジオテンシン受容体阻害剤（ARB）で、他のARBとの比較試験が行われた薬は2つあります。これらは他剤よりも降圧効果に優れているとラベルに記載されています。当然ながら多くの腫瘍用医薬品は標準治療と比較されるので、優越性試験や上乗せ試験で実施されます。抗凝固薬や抗血小板薬も、比較対照とされた標準治療に対して優越性が示されてきました。

Interviewer 一般的ではないということですが、FDA規制下では一般的ではないという意味でしょうか。2つ以上の実薬を比べるhead-to-head comparisonの臨床試験は多数あると思います。これらの多くは公的資金で、45CFR46「被験者保護」規則のもとで実施されているということでしょうか。

Temple 心房細動に対する抗凝固薬、急性冠

動脈疾患に対する抗血小板薬など、患者が治療を必要とする領域では、もちろん、効果比較研究が行われます。しかし、それが一般的ではない領域では、政府資金であってもそう多くはないと思いますが、ALLHAT¹⁹⁾やCATIE²⁰⁾は効果比較研究の顕著な事例です。連邦政府試験による臨床試験で、承認薬を使っていれば、INDは必要とされません。しかし、製薬企業が試験に対して助成するのであれば、ラベル表示を意図していることは明確なので、IND下で実施する必要があります。

Interviewer 製薬会社がスポンサーになっていて、ラベルの変更もプロモーションも意図していないというような試験は考えられるでしょうか？

Temple どんな試験もありうるのですが、そのような試験はIND下で実施すべきだと考えます。そうしたほうがいい理由は他にもあります。というのは、FDAは、製薬企業がラベルに入れる情報を得るためにはどのようなデザインの試験を実施すべきかについて支援することができません。例えば、対照薬の用量が低すぎたとしましょう。フルドーズではないといったような場合です。以前にARBに関するクレームの根拠にしたいと製薬企業が考えて対照薬の用量設定が低すぎたというケースがありました。これに対してFDAは、優越性のクレームの根拠にはならないと助言しました。このため、フルドーズの試験を2本実施しなければなりません。腫瘍用医薬品の場合、新薬が標準治療に勝つことがしばしばあります。ほとんどの場合がそうです。しかし既に述べたように、効果比較研究は他の分野では本当に稀にしかみられません。例えば抗うつ薬については、他の薬より優れているというクレームを認められているものはありません。

Interviewer 効果比較試験が必要だという主張のもう一つの理由は、FDAはプラセボとの比較で多くの薬を承認してきたからあまり効かない薬がたくさんあるのだ、というものですね。

Temple それはまた別の問題で、我々の非劣性試験に関するガイダンス案や⁹⁾ICH E-10ガイ



ドライン⁸⁾でも述べられています。プラセボ対照なしで効果を証明するとしたら、対照薬との比較におけるアウトカムが十分に定義された、頑健な非劣性試験を実施しなければなりません。例えば、Coumadin[®]で心房細動のある患者の脳卒中を予防する、血液凝集阻害薬で急性冠動脈症候群のある患者の心臓発作を予防する、といった効果はわかっています。一定の範囲の疾患における抗生剤の効果もわかっています。抗がん剤の効果もわかっています。これらのケースでは、対照薬の効果がわかっているので、非劣性試験が実施可能です。しかし症状についての治療では、対照群の効果をすることはとても難しく、このような場合に非劣性試験を組むことはほとんど不可能で、プラセボ対照が必要です。非劣性試験の実施方法をくまなく記したガイダンスは現在ドラフト段階です。もちろん、2つの実薬をプラセボに加えて比較することは問題ありません。

6. エンリッチメント試験

Interviewer ではエンリッチメント試験についてはいかがでしょうか。有望な方法だとお考え

でしょうか？

Temple エンリッチメント試験についてのガイダンス案を出しており²¹⁾、さまざまな方法について記しています。他剤との比較に関するクレームと関連する部分もあります。興味深い話題は、既存治療に反応しない集団を、新薬群と、効かなかった薬の群に、ランダム割り付けするというものです。標準治療が効かない患者をどう治療すべきかは臨床家にとっての大きな関心事です。ところが、私がお話しできるような試験は4件しかなく、そのうち成功したのは3件です。この方法によって、他の方法では(毒性が理由で)承認できなかったような薬を承認できたという事例があります。例えばclozapineは、他の薬でうまくいかなかった患者に対する代替的な治療薬よりもよいということを示せなかったとしたら、FDAは(1.5%の顆粒球減少症のため)承認できませんでした。同薬は、haloperidolに失敗した患者をhaloperidolとclozapineに割り付けて、clozapineがずっとよいことを示したのです。

Interviewer CATIE試験²⁰⁾についてはいかがでしょうか。

Temple CATIEは大規模な効果比較研究で、

NIMH (National Institute of Mental Health) の研究者が実施したものです。5つの向精神病薬 antipsychotic drugs について脱落率とその理由(忍容性によるのか、薬が効かなかったことによるのか)を検討したものです。Olanzapine は効果がないことによる脱落については少なかったのですが、毒性(体重増加など)による脱落は多かったのです。

ノン・レスポnderを、効かなかった薬と新薬とにランダム割り付けするエンリッチメント試験は大変興味深いものです。効く薬がない患者でも、ある薬よりは別の薬のほうが効くということはあるわけです。これを検討するための試験はとても重要です。もちろん、ある治療に失敗した患者に他の治療薬が効くとは限りません。非ステロイド系抗炎症薬とその毒性については社会的な議論がありました。Vioxx[®] (rofecoxib) は、ご記憶のことだと思いますが心臓発作のリスク増加のために市場から撤退しました。Merck社はCelebrex[®] (celecoxib) に反応しなかった患者をCelebrexとVioxxに割り付けるランダム化比較試験を実施しました。これらの患者にVioxxが効くということも考えられたのです。リウマチ専門医たちは個々の患者の反応によって割り付けられるものと考えていました。しかし、この試験では両群間に差を見出すことはできませんでした。

Interviewer 米国での事情についてはよくわかります。日本では、ICH-E10の誤用、エンリッチメント試験の誤用ともいえるケースがありました^{22, 23)}。Sertralineは西洋諸国に15年遅れて2006年に日本で承認されました。企業は日本で2つの実薬対照試験をピボタル試験として実施しました(当時プラセボ対照試験の実施が困難だったため)が、非劣性を示すことができませんでした。このため、プラセボ対照治療中止試験を実施しました。審査官がこのデザインなら倫理的問題を軽減できると助言したようです。このデザインは当時最終化されようとしていたICH-E10で説明されていました。そこで、大うつ病の患者の急性期治療についての治療中止試験を行いました²⁴⁾。こ

れによって証明されたのは急性期の再燃抑制だったのですが、より全般的なうつ病治療効果についてのクレームが認められました。それは、多くの海外データがあったためです。市販後調査の説明書の中に、実薬に対する非劣性が証明できなかったと書かれたために、診療所の精神科医の協会が、効かない薬を処方したということで訴訟になることを心配してこの薬をボイコットしましたが、いろいろな議論を経て、今では普通に使われるようになっていきます。ちょっとおかしな話ですが。

Temple その件について十分理解できたかどうかわかりませんが、考慮すべき点があります。抗うつ薬についての効果比較研究で対照群と差がなかったとしても、有効性(effectiveness)のエビデンスにはならないということです。プラセボ群が必要です。今日においては、急性期のうつ病治療のクレームの根拠としては、急性期のうつ病に対する有効性のエビデンスが必要です(sertralineはそのような試験が実施されています)。治療継続によりうつ病再燃率を減らせるかどうかをみる維持療法についての試験もあれば大変望ましいです。維持療法(うつ病の再燃抑制)のみで承認された薬はありませんが、可能性がないわけではありません。

Interviewer Valsartan (ARB)の心不全についての承認に関してはいかがでしょうか。米国を含む80か国以上で、心不全または心筋梗塞後の治療についての効能追加がプラセボ対照二重ブラインド試験を含むGCP適合の臨床試験^{25, 26)}を根拠として認められています。

Temple Valsartanには心不全の効能があります。

Interviewer 日本を除いて、ですが。

Temple ある意味例外的な臨床試験でした。ACE阻害剤にvalsartanを追加することでベネフィットを示すデザインです。しかし対象者全員がACE阻害剤に忍容性があるというわけではありません。このため、ACE阻害剤に割り付けられた患者の7%がACE阻害剤による治療を継続で

きませんでした。そこでこの7%の患者について、valsartanとプラセボの比較が行われたのです。ACE阻害剤を割り付けられた群の中では、valsartanが何らかの形でより効果的であるようにみえたのですが、よくよく検討すると、ACE阻害剤がフルドーズよりも低い場合に、最も明確に効果を示していたのです。しかし、ACE阻害薬に忍容性のなかった7%の患者、すなわちvalsartan対プラセボによる比較の対象となった患者（たったの300症例）では、50%の死亡率低下が示されました。これによって、ACE阻害剤に対する忍容性のない患者に対するvalsartanについてクレームを認めたというわけです。

Interviewer 大変興味深いです。しかし日本ではそうした試験は難しいかもしれません。

Temple なぜでしょうか？

Interviewer 理由はいくつかあります。日本では承認された医薬品についてプラセボ対照試験を実施することは困難です。

Temple ACE阻害薬は生命を救う薬なので、valsartanとプラセボを比較試験は米国でも許容されません。しかし、ACE阻害薬に対する忍容性のなかった患者で、利尿薬や β 遮断薬も試した後だったのであれば、プラセボ対照は許容できます。

Interviewer プラセボの問題だけではなく、日本の研究者にとって科学的に適正な第IV相試験を実施することは難しいという状況があります。第2の理由として、日本では2つの規制枠組みがあるのです。薬事法に基づくGCP規制と、臨床



研究に対する政府のガイドラインです。この2つの規制枠組みの間には大変な格差があり、臨床試験の費用に影響しています。このため、研究者主導のGCP試験は多くの人々の努力によって増加しつつありますが、大変少ないのです。米国では研究者主導のIND試験が、公的または民間の資金で数多く実施されていますが、日本はそのような状況ではありません。日本企業にとっても、GCP適合の第IV相試験を実施する費用はあまりに高額なので、企業が研究者に対して寄附金を提供して、これらの研究者が臨床試験を実施しています。これらの臨床試験の報告においてデータ操作が行われたり、少なくとも偏ったデータが得られたりしています。多くの企業はトップジャーナルに投稿される研究者の論文の執筆を支援しています。こうした関係は長い間よく知られていましたが、最近になってノバルティス社の事件²⁷⁾があってから「社会的に」批判を浴びるようになりました。日本では、科学的に適正で、倫理的な第IV相試験を実施するという文化は、まだまだ未成熟なのです。

Temple おもしろい話ですね。このようなデザインの試験は今では世界中で行われています。本当に驚きました。

7. ANPRMと将来展望

Interviewer では最後に、保健福祉省からの規則改正の提案についての展望をお伺いしたいと思います。ANPRM²⁸⁾と呼ばれている件です。

Temple そう、大変なボリュームになるものですね。何十件もの課題に及ぶものです。

Interviewer 日本で特に関心と呼んでいる話題がいくつかあります。リスクベースド・アプローチ、包括同意、セントラルIRB、規則の範囲拡大、などです。

Temple セントラルIRBは効率性をあげるという意味で促進しようとしています²⁹⁾、各施設で管理したいと考える人が多く、あまり多くは使われていません。

リスクベースド・モニタリングについてもガイダンスを出しました³⁰⁾。これは既にICH-E6で許容される範囲のものです。試験の種類によって、オンサイトのモニタリングが必要である場合と、必要でない場合とがある、ということを説明したものです。しかし企業の試験の場合は、モニタリングを綿密に行わないと当局がエラーを発見するかもしれないと恐れているようですね。

Interviewer ありがとうございます。では最後に、将来の展望、近い将来について、お聞かせください。FDAで最も重要なお仕事は何でしょうか？

Temple 私は2つの職務を持っています。臨床科学についての副部門長、この職務においては、ガイダンスの作成に深く関与しています。エンリッチメント・デザイン、非劣性試験、多重性(multiplicity)、アダプティブ・デザインなどです。より効率的な試験デザインについて大変興味を持って、エンドポイントをいかに設定すべきかを考えています。また、ODE-I部の副部長でもあります。この部門は、循環器領域、精神疾患領域の薬を扱っています。こちらでは、リアル・ワールドの仕事に従事しています。

Interviewer 有難うございます。このインタビューに貴重な時間を割いていただいて、本当に有難うございました。

Temple こちらこそ、議論を楽しみました。

謝 辞

このインタビューは、栗原が下記研究事業による米国滞在中に行われた。平成26年度厚生労働科学研究費補助金 院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究。

インタビュアーの栗原はFDAバイオリジクス評価研究センターの鈴木晶子氏にDr. Templeとのインタビューの実現にあたり支援をいただいたことに感謝する。

参考文献・注

- 1) Levine RJ, Lurie P, Lagakos SW. 栗原千絵子, インタビュー・構成・補足解説. ヘルシンキ宣言改訂をめぐる議論 — Levine, Lurie, Lagakos によるコメントとその背景 —. 臨床評価. 2001; 28(3): 409-22. Available form : http://homepage3.nifty.com/cont/28-3/contents_e.html
- 2) Human D. 栗原千絵子, 光石忠敬, インタビュー・構成・訳. ヘルシンキ宣言2000年改訂をめぐる議論とその後 — Delon Human世界医師会事務局長インタビュー —. 臨床評価. 2002; 29 (2・3) : 307-13.
- 3) 坪井栄孝. 栗原千絵子, インタビュー. ヘルシンキ宣言2000年改訂適用範囲拡大とその基盤となる哲学 — 坪井栄孝世界医師会前会長インタビュー —. 臨床評価. 2002; 30 (1) : 99-107.
- 4) 栗原千絵子, 齊尾武郎. ヘルシンキ宣言改訂専門家会議 (東京) — 2013年改訂と宣言採択50周年の2014年への展望 —. 臨床評価. 2013; 41 (2) : 337-49. English version is available from : http://homepage3.nifty.com/cont/41_2/p337-49eng.pdf
- 5) Otmar Kloiber. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・訳. 「ヘルシンキ宣言」50周年に向けた議論の経緯 — 世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiberインタビュー. 臨床評価. 2013; 41 (2) : 351-72. English version is available from : http://homepage3.nifty.com/cont/41_2/p351-72eng.pdf
- 6) Dr. TempleとともにFDAからはSatya D. Dubay, Robert T. O'Neill, 欧州からはStuart J. Pocock, Rolf Bass, Colin T. Dolleryが来日し, コントローラー委員会創立20周年記念講演会で講演をした. 臨床評価. 1992; 20 Suppl VI.
- 7) Meadows M. Promoting safe and effective drugs for 100 years. FDA Consumer magazine. The Centennial Edition/January-February 2006. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/>
- 8) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Choice of control group and related issues in clinical trials. 20 July 2000.
- 9) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials [draft]. March 2010.
- 10) Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000; 133(6): 455-63.
- 11) Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* 2000; 133(6): 464-70.
- 12) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 10 June 1996.
- 13) 2.1.5 Modifications of Design and Combinations with Other Controls That Can Resolve Ethical, Practical, or Inferential Issues.2.1.5.1.1 Three-arm Trial; Placebo and Active Control..... “This may also make the trial more acceptable to patients and investigators, as there is less chance of being randomized to placebo.”
- 14) Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2; 337(14): 1003-5. Harold Varmus was the director of National Institutes of Health (NIH) at the time, now the director of National Cancer Center (NCI), NIH.
- 15) Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med.* 1997 Sep 18; 337(12): 853-6.
- 16) The World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. Last updated in October, 2013.
- 17) The participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. Moral standards for research in developing countries: from “reasonable availability” to “fair benefits”. *Hastings Center Report.* 2004; May-Jun: 17-27.
- 18) 西村秀雄, 永井洋士, 監訳. 臨床試験責任者, スポンサーおよびIRBのためのガイダンス: 臨床試験実

- 施申請 (IND) — 人を対象とする研究をIND なしで実施できるか否かの判断. 臨床評価. 2014 ; 41 (4) : 863-82. [原本 : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Investigational New Drug Applications (INDs)-Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND. September 2013.]
- 19) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000; 283(15): 1967-75.
- 20) Stroup TS1, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar; 164(3): 415-27.
- 21) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Enrichment Strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products [draft]. December 2012.
- 22) 齊尾武郎, 栗原千絵子. その試験は必要だったか? : sertraline ランダム化治療中止試験の検討. 臨床評価. 2007 ; 35 (2) : 321-44. Available from: http://homepage3.nifty.com/cont/35_2/p321-44.pdf
- 23) 栗原千絵子, 齊尾武郎. ヘルシンキ宣言第29条・30条問題とICH-E10 ガイドライン—抗うつ薬治療中止試験の事例から治験空洞化の真相を考える—. 臨床評価. 2007 ; 35 (2) : 345-62. Available from : http://homepage3.nifty.com/cont/35_2/p345-62.pdf
- 24) Kamijima K, et al. A Placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan. *International Psychopharmacology*. 2006; 21: 1-9.
- 25) Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6; 345(23): 1667-75.
- 26) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13; 349(20): 1893-906.
- 27) McCurry J. Former Novartis employee arrested over valsartan data. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2111. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61015-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61015-1/fulltext)
- 28) U.S. Department of Health and Human Services. Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPRM), Human subjects research protections: enhancing protections for research subjects and reducing burden, delay, and ambiguity for investigators. *Federal Register*. 2011 Jul 26.
- 29) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 製薬業界向けガイダンス : 多施設共同臨床試験におけるセントラルIRB 審査プロセスの利用. 臨床評価. 2006 ; 33 (2) : 425-33. [原本 : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Using a centralized IRB review process in multicenter clinical trials. 2006 March.]
- 30) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. August 2013.