

質疑応答

(質問) いわゆるプラセボの問題点についてご教示下さい (和歌山県：K. Y.)

(回答) 中野重行*

はじめに

臨床薬効評価を目的とする臨床試験の場においては、医薬品の有効性と安全性を確認する過程で、しばしば対照群としてプラセボ投与群の設定が必要になる。しかし、科学的にはその必要性が広く認められているにもかかわらず、倫理的には種々の問題点があることが指摘されている。

2003年9月にわが国の治験を含む臨床試験の実施に直接参画している臨床研究コーディネーター(CRC)を対象に行った私どものアンケート調査によると、約65%のCRCがプラセボ群を含む臨床試験では患者からの同意取得が困難であると回答しており、その理由として患者の立場に立った試験計画になっていない、との意見が多く寄せられている。そこで本稿では、臨床試験におけるプラセボの使用を巡る「いわゆるプラセボの問題点」について考えてみたい。

プラセボの使用に関する種々の意見

医薬品の臨床評価を目的とした臨床試験で対照群にプラセボを使用する際には、各方面からいろいろな意見が出されている。そのような意見の代表的なものは、「すでに有効性の認められている医薬品があるのに、それを使わずに対照群にプラセボを使用することは倫理的でない。」、「プラセボ投与は無治療で放置することであり、倫理的に許されない。」、「すでに標準薬がある領域では、その標準薬との優劣が問題であり、プラセボ投与時との比較をする必要はない。」、「よりよき薬を創る過程で、有効性と安全性を科学的に評価する

ためにはプラセボは必須であるので、プラセボの使用をすべきでない、という意見こそ非倫理的である。」などである。

つまり、臨床試験においてプラセボを使用する際には、いろいろな立場から種々のことを考えなければならず、「永遠のジレンマ」とでも言いたくなるような状況がある。

いわゆるプラセボの問題点の整理

プラセボの問題に関する議論では、科学的、倫理的、心理的、社会的など、多岐にわたる面から考えていく必要がある。特に治験の段階に絞ると、プラセボが使用される際にもいろいろな場面が含まれるので、議論の混乱を避けるために次のような整理が必要となる。

(1) 治療期における対照群の設定のための使用：この中には、次の二つがある。

① プラセボの単独使用、② 標準薬に上乗せしたプラセボの使用

(2) 治療期開始前に使用されていた医薬品の washout 用または観察期としての使用

(3) 治療期終了後の対照群の設定のための使用(例えば、治療期が終わり医薬品の使用を中止した後の withdrawal 症状を評価するための使用)

紙面の制約もあり、以下の記述は、最も一般的な議論の必要な(1)の①、つまり治療期におけるプラセボの単独使用に絞ることにする。

臨床薬効評価のための臨床試験にプラセボはなぜ必要なのか

化学物質の測定に際してブランクが必要なように、また実験動物を対象にした薬理学ないし毒理学実験に対照(コントロール)群が必要なように、

*大分大学医学部附属病院

人間を対象にした治験を含む臨床試験においては、医薬品の有効性と安全性を科学的に評価するためには、対照群としてのプラセボ投与群を設定した比較試験がしばしば必要になる。

その理由は、第一に、医薬品の評価期間(即ち、医薬品使用開始時と一定期間後の評価時との間)で、病気・病態の自然経過・自然変動があること、第二に、病態によっては医薬品の真の薬効の有無にかかわらず、医療にかかることや注射・内服行為そのものといった非薬物要因(non-drug factors)の影響がしばしば認められるからである。これはいわゆる「プラセボ効果」の存在であるが、プラセボを対照群に設定した多くの無作為化比較試験(Randomized controlled trials : RCT)の結果がプラセボを使用したことの有用性を示した例は、枚挙にいとまがない。

プラセボ問題に対する今後の対策として

臨床試験の治療期におけるプラセボの単独使用に際しては、特に次の2点について考慮する必要がある。すなわち、(1)科学的に有用性の実証された標準薬が存在しているかどうか?(あり、なし)(2)患者への危険性の程度はどの程度あるのか?(高い、低い)

この2点から臨床試験を分類すると、(1)の(あり、なし)と(2)の(高い、低い)の組み合わせにより、大きく4つに分けることができる。プラセボの使用は科学的な見地からは望ましいが、特に、標準薬が存在しない場合には必須となる。この際、患者への危険性が低い場合にはプラセボの使用は倫理的にも問題は少ないが、患者への危険性の高い場合には倫理的に問題も多く、被験者の保護(安

全性)を十分考えた試験デザイン上の工夫が必要になる。

臨床試験で対照群にプラセボを使用する際に倫理的な問題をクリアーするためには、次のような条件を考慮することが望まれる。(1)標準的治療法がない場合、(2)標準的治療法の有効性が実証されていない場合、(3)プラセボが有効な領域、(4)無治療でも医学的に問題がない軽症な疾患が対象、(5)自然治癒傾向が高い疾患、(6)従来の治療法への上乗せ効果をみる場合、(7)エスケープポイントが規定されている試験(例えば、前もって安全性を確保できる基準を作っておいて、この基準を超える時にプラセボまたは治験薬から他の治療法へ切り換える。その際、切り換えざるを得なくなるまでの期間等を評価指標に組み込んで比較する。)、(8)必要に応じて有効性の確立した併用薬を使用できるように工夫した試験、など。

最後に重要なことをつけ加えたい。臨床試験でプラセボを使用する際に、被験者(創薬育薬ボランティア)として協力していただく場面は、信頼関係に基づく「よき患者医療者関係」が基盤になって成り立っている。また、今後は、臨床試験に参加していただく創薬育薬ボランティアの方々に対して、社会から感謝の意を表明するといったわが国の文化風土に馴染む臨床試験システム(例えば「思いやりプラン」など 中野重行, 1995)を工夫する必要があるであろう。また、placeboの日本語訳を「偽薬」という誤訳を使わずに、原語の意味に近い「安慰剤」(中国語訳)を今後使用したいものである。2年前に実施したインターネットを使用した私共の調査結果でも、各年代の男女共に日本語訳として「安慰剤」の人气が高い。