



資料5

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
第1回プラセボ対照試験に関する専門部会
プラセボ対照試験の倫理

昭和大学 研究推進室

田代 志門

2014年10月3日(金)

1990年代の論争

- 確立した治療法がある場合のプラセボ使用
 - 常に非倫理的であり許容されない (Rothman & Michels 1994; Freedman et al 1996)
 - 深刻なリスクがなく、ICがあれば許容される (Levine 1999; Temple & Ellenberg 2000)

プラセボ論争の文脈

- 途上国で行われたHIV母子感染予防試験を一つのきっかけとして論争が激化
 - 先進国で確立した治療法（076レジメン）の簡略版開発（短期コース）のために途上国で実施
 - 076レジメンは経済的・社会的背景の違いから途上国では利用できないとして、対照群にはプラセボを選択（対照群＝現地の標準治療＝無治療という論理）
 - 対照群は先進国ですでに標準治療となっている076レジメンとすべきとの批判が行われた

批判派の根拠としての ヘルシンキ宣言

.....ヘルシンキ宣言は対照群が「最善の (best)」現在の治療を受けることを求めているのであり、それは現地の (local) 治療法ではない。「最善の」と「現地の」という言葉の違いはわずかなものだが、その意味するとことは実に大きい。こうした倫理相対主義を受け入れてしまえば、たちまちスポンサー国では行えないような研究のために第三世界の弱者を搾取するようなことが広がってしまう。

ヘルシンキ宣言とプラセボ

- 臨床試験の対照群には、「現在最善と証明された (the best proven)」治療を提供すべき
 - 1975年版から導入された条項
- 文字通り解釈すれば、プラセボが許容されるのは、確立した治療が存在しない場合のみ (≡ 臨床的均衡 (clinical equipoise) と類似の立場)
 - 1996年版からプラセボに直接言及するように
 - 「これは証明された予防や治療法が存在しない場合のプラセボ使用を排除するものではない」

2つの論点

1. 途上国の臨床試験においても、すべての被験者に「最善の医療」が提供されるべきか？
 - 途上国が必要とするのは、その国で「利用可能な最善の医療 (best available)」ではないか？
 - 標準治療 (standard of care) 論争
2. リスクの低い場合、確立した治療があってもプラセボが許容されるのではないか？
 - 例えば、鼻炎に対する新規の抗ヒスタミン剤において、プラセボを使用することは非倫理的か？

ヘルシンキ宣言2000年改訂 アメリカ医師会案(1997)

- プラセボ条項の大幅緩和を狙う
 - 対照群に提供されるべき医療を「現在最善と証明された」から「最適の (appropriate)」医療へ
 - 「確立した治療が無い場合」にプラセボ使用可という文言を「科学性と倫理性が担保された研究計画書」によって正当化される場合」という文言へ
- しかし反対が大きく認められない
 - 最終的に1996年版とほぼ同じ内容で決着

ヘルシンキ宣言(2000年)

- 第29項:新しい方法の利益、危険、負担および有効性は、現在最善とされている(the best current)予防、診断および治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断および治療法が存在しない場合において、プラセボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。

2000年改訂への批判

エディンバラ改訂DoHに対しては、2001年早々、まずアメリカから、次いでヨーロッパ共同体内の各種研究機関・団体、製薬企業などから、29項、30項の存在を理由に、国内および国際的基準として使用することができないという声が一斉に挙がった。.....プラセボの使用および議論が最も進んでいるのは、アメリカ合衆国である。.....その立場からすると「証明された治療方法が存在しない場合の研究」にだけしか、プラセボ・無治療が選択できないのは狭すぎるというのである。

2002年ワシントン注記

- すでに確立した治療法がある場合のプラセボ使用の条件の明確化
 - 科学的に不可避で正当な論拠がある、または、重篤で回復不能な害が追加されない場合
- 「科学的に不可避」というだけでプラセボ使用を認めるという、プラセボ推進派でさえ主張していない文言が採択されてしまう

道徳的権威の失墜？

われわれの知る限りでは、「やむを得ない科学的に適切な方法的理由」が唯一の条件だと主張している論者はいない。.....世界医師会がこの明確化に関する明瞭な問題に明らかに気づいていない、あるいは修正しようとしなないことは、ヘルシンキ宣言が研究倫理に関するこの論争において、道徳的権威を失墜しているというわれわれの主張を補強するものである。

ソウル改訂(2008)

- 第32項:「現在最善と証明された(the best current proven)」治療がある場合のプラセボ使用について
 - 科学的に不可避で正当な論拠があり、かつ、重篤で回復不能な害が追加されない場合
 - ワシントン注記の修正＋本文への組み込み
 - プラセボ乱用への警鐘(「この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である」)
- フォルタレザ改訂(2013)は文言修正のみ

ヘルシンキ宣言(2013)

- 第33項:新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、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
 - 証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる
 - あるいは、説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、
 - そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合
- この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない

国際医学団体協議会 (CIOMS)「人を対象とする 生物医学研究の国際的倫理指針」(2002)

- 指針11: 臨床試験における対照群の選択
- プラセボ使用が許容されうる場合
 - 効果の確立された介入が存在しない場合
 - 効果の確立された介入を差し控えても、研究対象者を、せいぜい、一時的に不快にするか、症状の緩和が遅れるに過ぎない場合
 - 比較手段として、効果の確立された介入 (established effective intervention) 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、プラセボの使用が研究対象者に重篤または回復不能ないかなる害のリスクも加えないような場合

さしあたりの合意と残された課題

- すでに確立した治療法がある場合のプラセボ使用の条件
 1. 科学的な必要性
 2. 重篤または回復不能な害を与えない
- 残された課題
 - 「重篤で回復不能な害」をどの範囲で考えるか
 - 特に論争的なのは、抗うつ薬や降圧剤のRCT
 - 「確立した治療法」を判断する基準の違い
 - 「誰が」「どこで」判断するかで変わる

“best proven”とは何か？

私たちは、ある時点で「最善と証明された (best proven) 治療は特定できるものと考えてきました。しかし、例えば確立された抗うつ薬があるとしても、実はそれほどの効果はないことが明らかになる場合が数多くある、ということがわかってきました。また、私たちは様々な疾患や治療をまだ十分理解できてはおらず、ある疾患を持った患者の個々のサブグループに対して適正な薬を選択する方法も十分理解していません。薬に対するレスポンドー、ノンレスポンドーの集団があるからです。

まとめ

- 確立された治療法がない場合やリスクが小さい場合には、原則としてプラセボ使用は許容される
 - 論争となるのは、すでに確立された治療がある場合
- 確立された治療法がある場合のプラセボ使用に関する2つの条件（現時点でのコンセンサス）
 - 「科学的必要性」及び「重篤で回復不能な害の回避」
- ただし、「何を確立した治療とみなすか」「何を重篤で回復不能な害とみなすか」という点については不一致がある
 - 抗うつ薬や降圧剤の臨床試験は特に論争的

補足：その他の論点

1. プラセボ対照群の被験者の害を最小化する研究デザイン上の工夫
 - CIOMS倫理指針：上乗せ試験と独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の設置を例示
 - ICH-E10 ガイドライン：上乗せ試験、三群比較、早期離脱、治療中止デザイン等を例示
2. 手術手技に関係するプラセボ対照試験
 - sham surgeryの倫理的問題