

河田 興 大久保 賢介 伊藤 進	小児科領域における適 応外使用解決への取り 組み—その現状と展望	EBM ジャーナル	7	486-91	2006
Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, et al	Abnormal Tissue Doppler Images are Associated With Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide and Increased Oxidative Stress in Acute Kawasaki Disease	Circ J	71(3)	357-62	2007
Satoh M, Saji T, et al	Long-term Effects of Recombinant Human Insulin-like Growth Factor I Treatment and Lipid Metabolism and the Growth of a Patient with Congenital Generalized Lipodystrophy	Endocrine Journal	53(5)	639-645	2006
Nakazawa M, Saji T, et al	Japan Today Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease.	Pediatric International	48	190-193	2006
Saji T, Kemmotsu Y	Infliximab for Kawasaki syndrome	J Pediatr	149(3)	426	2006
佐地勉	小児期心疾患の急変に 備えて 自動体外式除 細動器 (AED) を含めた 救急処置	東京小児科医会 報	25 (1)	18-23	2006
佐地勉	川崎病の治療:ウリナス タチン療法の作用メカ ニズム	小児科診療	69, 7	994-998	2006
佐地勉	インフォームドコンセ ントとインフォームド アセント	小児内科	38, 4	725-728	2006
佐地勉	選択と観察のポイント NICU 頻用くすり 30 選 適応 動脈管依存性先 天性心疾患 静注用ア ルプロスタジルアルフ アデックス プロスタ	Neonatal Care	219(1)	10-14	2006

	グランジンE1 製剤 (静注用アルプロスタジル)				
竹内邦子、 <u>佐地勉</u> 、他	従来の乳幼児突然死症候群の約3分の1は他の死因である可能性がある	日本小児科学会雑誌	110 (7)	934-938	2006
松裏裕行、 <u>佐地勉</u>	心筋炎	小児科診療	69 (Sp1)	382-384	2006
<u>佐地勉</u> (日本小児循環器学会学術委員会学術委員長)、 <u>中川雅生</u> (薬事委員長)	Carvedilol (アーティスト) の薬理学的特長と主要なエビデンス	日本小児循環器学会雑誌	22, 2	123-129	2006
<u>佐地勉</u> 他 (日本小児循環器学会学術委員会)	小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針	日本小児循環器学会雑誌	22, 4	514-523	2006
<u>佐地勉</u>	小児循環器用薬剤の臨床応用の拡大に向けた、安全性有用性の情報収集と評価 - 塩酸 Sildenafil (Viagra) の小児期および若年期肺動脈性肺高血圧に対する有用性と安全性に関する調査研究 -	厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書		113-122	2006
<u>中川雅生</u> 、 <u>佐地勉</u> 、松浦裕行、三谷義英、村上智明、安田東始哲	小児薬物療法根拠情報収集事業における酢酸フレカイニドの選択と進捗状況	日本小児臨床薬理学会雑誌			印刷中
<u>佐地勉</u> 、 <u>中川雅生</u>	肺高血圧症への sildenafil 治療に関する使用実態調査報告	日本小児循環器学会雑誌	23	75-76	2007
<u>佐地勉</u> 、 <u>中川雅生</u>	Carvedilol (アーチスト) の薬理学的特徴と主要なエビデンス	日本小児循環器学会雑誌 2006	22	123-129	2006
<u>中川雅生</u> 、 <u>佐地勉</u> 、内山聖、中澤誠、松裏裕行、鈴木えり子、土田尚、今村恭子、杉井寛	降圧薬の承認に向けた留意点 - 降圧薬の小児における臨床評価ガイドライン作成に携わった経験から -	日本小児臨床薬理学会雑誌			印刷中
<u>伊藤正利</u>	ウェスト症候群の診断・治療ガイドライン	てんかん研究	24 巻	68-73	2006

伊藤正利	熱性けいれんー再発防止を含めて	小児内科	38 卷	406-409	2006
高橋幸利、西村成子、角替央野、大谷英之、四家達彦、二階堂弘輝、小田望、江川潔	てんかんの研究と治療:最近の進歩てんかんと自己免疫	最新精神医学	11	349-354	2006
河本 博、 <u>牧本 敦</u>	日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策:悪性固形腫瘍(総説)	小児科	第 47 卷 第 5 号	648-655	2006
<u>牧本 敦</u>	がん化学療法の実際ーEBM を中心に 小児が ん	医学と薬学	第 55 卷 第 5 号	702-711	2006
<u>牧本 敦</u>	医師主導治験 小児が ん領域	Cancer Frontier	第 8 卷	170-175	2006
長谷川奉延、 <u>田中敏章</u> 、神崎晋、杉原茂孝、横谷進、田中弘之、原田正平、藤枝憲二.	高インスリン血症性低身長症の診断と治療のガイドライン.	日本小児科学会 雑誌	110	1472-1476	2006
田中弘之、 <u>田中敏章</u> 、神崎晋、杉原茂孝、横谷進、長谷川奉延、原田正平、藤枝憲二.	骨形成不全症の診療ガイドライン.	日本小児科学会 雑誌	110	1468-1471	2006
<u>井上壽茂</u>	小児呼吸器領域における適応が医薬品に関する研究	日本小児呼吸器 疾患学会雑誌	17 (1)	107-111	2006
石崎優子、 <u>宮島 祐</u> 、大澤真木子、林 北見、深井善光、宮地泰士、田中英高.	小児神経、小児心身および小児精神神経学会会員の向精神薬の適正使用に関する意識調査.	日本小児臨床薬 理学会雑誌			
<u>石崎優子</u>	向精神薬の特徴と使用上の留意点.	日本小児臨床薬 理学会雑誌			
<u>Ishizaki Y,</u> Fukuoka F, Tanaka H, Taniuchi S, Kaneko K.	Does a 16-Day Bed-rest cause a deterioration of executive function?	Journal of Gravitational Physiology	13	P21-22	2006
田中英高、 <u>宮島 祐</u> 、淡田善三	注意欠陥多動性障害の治療に関するEBM 研究の動向	小児科臨床	59 卷	1903-1915	2006

## 謝 辞

平成 10 年に故香川医科大学小児科大西鐘壽教授を班長とした小児薬物治療の適正化を目指した研究班が厚生労働科学研究費の補助を受けてスタートしてから、8年の年月がたちました。この間に、3 度に亘り、研究班を組み替えて研究を継続し、今日に至りました。幸い、一定の成果を上げることができたと自負しています。ただ残念なのは、研究班の中心的人物であった大西鐘壽教授、さらに吉田一郎久留米大学教授を病で失ったことです。両教授は日本小児科学会に薬事委員会が初めてできた時からの主要メンバーでしたし、初代委員長であった私を強くサポートして下さいました。“Therapeutic Orphan の改善”は薬事委員会ができたときからのわれわれの悲願でした。思い返すと実に 30 年の年月がたったことになります。遅々として進まなかった事態に光明が見え出したのには、米・欧・日の間に ICH 協定が結ばれたことと、前の米国クリントン大統領が小児薬物治療改善策を断行したこと、それらがきっかけでした。

アメリカに比べれば、改善の道はまだ厳しいことに変わりはありません。しかし、少しずつですが、動き出してきたと実感しています。この問題解決に関与する専門家の人数を日米間で比較し、日本で如何に少ないかを知れば、日本も善戦している、そう見ていいでしょう。

小児薬物療法根拠情報収集事業や未承認薬使用問題検討会議などが、今後、さらに実を結ぶことを期待しています。それにしても、3 年間の研究期間で各研究分担者が得た結論の 1 つは、製薬企業側からの協力が得づらかった、という嘆きにも似た想いでした。子どもの数を考慮すれば企業努力が経済的に報われる確率はかなり低いからです。「改善にはなんらかのインセンティブが必要である」、何人もの研究分担者が最後に下す結論の一つでした。

生前の大西鐘壽教授から頼まれたこともあり、この研究班を途中から引き継ぐことになりました。遂行に当たっては、各分担研究者、小児科学会薬事委員・専門委員・担当理事、製薬企業の担当者にご協力いただきました。中でも、香川大学の伊藤進教授、国立成育医療センターの中村秀文先生、土田尚先生、滋賀医科大学の中川雅生助教授、三豊病院の大西純一薬局長の方々にご尽力いただきました。また報告書の編集・作成にあたっては、熊本大学高木眞弓事務官(平成 16 年度)、北海道医療大学古林琢子事務官(平成 17、18 年)にお世話になりました。皆様に深く感謝いたします。

最後になりましたが、この研究事業を取り上げ、ご援助いただきました厚生労働省医薬食品局審査管理課の方々に感謝するとともに、今後も子どもの薬の問題解決に益々ご尽力いただきますようお願い申し上げます。なお、今後の小児での治験を巡って問題となると思われる、プラセボー使用、及び薬理遺伝学に関しての最近の論文を翻訳して末尾に付しました。参考になれば幸いです。

主任研究者 松田 一郎 (北海道医療大学 学長)

# その他資料

## 小児の治験における倫理問題の再考

北海道医療大学 松田一郎

小児医療における適応外医薬品、未承認医薬品の問題解決に向けて、これまで日本小児科学会はその傘下にある分科会の薬事担当者を中心にして、積極的な取り組みを続けてきた。しかし、欧米での使用経験のない医薬品などを含めて、今後治験の過程を踏まなければ、認可、ないし用量、用法の設定が出来ないケースが出てくる可能性が考えられる。また将来、小児科領域でも遺伝薬理学・ゲノム薬理学が問題にされることを考えると[\*1]、プラセボを含めて小児の治験での倫理問題を再確認する必要性がでてくる。以前、小児治験での倫理問題を論議したが[\*2]、その後 2005 年に、“**Ethics and Research with Children. Case-based approach** (子どもを参加させた研究における倫理—症例を題材にしたアプローチ)”が Oxford University Pres から **Eric Kodish,MD** の編集により上梓された。その中で特に小児の治験とプラセボの問題の記述部分を翻訳して、参考に供したい。

\* 1 : Freund CL, Clayton EW : Pharmacogenomics and Children. Am J Pharmacogenomics. 2003; 3, 399-404

\*2 : 松田一郎 : 小児治験での倫理問題とその解決にむけての対応 : 日本小児科学会誌 2003 : 109,315-22

### 緒言

治験をしないで子どものがんの治療法を発見することは不可能であろう。がん細胞の分子的トリガーを標的とした新薬はターミナルステージにあるがん患児について行われている。私は骨肉腫に罹患した 12 歳の Abby の治療を 18 月間担当したことがある。Abby は死に直面していた。彼女は治験には適任者ではあったが、一方、彼女を援助する望みはかなり薄い状況にあった。同時に、新薬には危険性もあり、死期を早める危険性もあった。Abby のような患児の協力かなければ、この新薬やそれに類似した医薬品についての知識はほとんど得ることはできないし、子どもでの悪性新生物の治療法は決して見つからない。

Abby は私を見て、自分がその治験に参加すべきかどうかを尋ねた。彼女の質問にどう答えればいいのか？ Abby の話から浮かび上がる倫理問題に、どこから手をつければいいのか？ 私が Abby に対して人間としてもつ理性や感情と直面しているディレンマの間に、私はどうバランスをとればいいのか？ 今後何年かの間に遭遇するすべてのがん患児に私は責任を持ち、yes というべきなのか、Abby を更なる苦痛から守るために、no というべきなのか？ Abby は質問しながらも、希望をもって私を見ているのだろうか、私に戦うための許可を求めているのだろうか？ これに関する決断をすぐに下さず両親に任せるべきなのだろうか、もしくは主治医の判断に任せるべきなのだろうか？ Abby にどう答えるのが最善なのかわからない。そこで、ここからこの本を始めようと思う。

**Eric Koadish**

### ケース紹介

多くの小児が精神疾患に罹患している一方で、現状では、そのメカニズムの解明についてごく僅かの研究しかなされていない。注意欠陥/多動性障害 (ADHD) に罹患している小児での臨床治療研究の場合を想定してみよう。ADHD は生命に関わる疾患ではないが、明らかに学習障害や社会適応障害をもたらす疾患である。標準的治療薬として、例えばリタリンがある。二重盲検プラセボーコントロール(double-blind placebo-control study)を用いた治験が計画されれば、プラセボー群は2ヶ月間無治療の状態に置かれることになる。

本書で何度も取り上げたように、小児を対象とした研究は問題を抱えている。二重盲検プラセボーコントロール研究そのものが論議の対象になっているのに (Hoffman, 2001)、さらに小児を対象とすれば二重の問題となり、科学的、また対社会的な倫理的懸念(ethical concern)が生まれることになる。この章では、小児の治験に無作為二重盲検プラセボーコントロール研究を実施した際の倫理的懸念について、その問題点を整理して研究のあり方を論じる。まずプラセボーについて短く議論した後、権能をもつ成人を対象とした研究ではプラセボーの使用は倫理的に受け入れられていること、また実際の新しい治療法の確立には不可欠と考えられていることから演繹して、小児科領域での二重盲検プラセボーコントロール研究を支持する主張について言及したい (Leber, 2000)。プラセボーを用いた研究の解析方法については他書に譲る (Miller & Brody, 2002; Rothman & Michels, 2002)。以下に小児でのプラセボー使用問題の背景について論じた後、これについて現在提示されている法的、倫理的ガイドラインをとりあげる。最後に、プラセボー使用によってもたらされる倫理的問題を考察し、対象が小児の場合にはその問題をどう解決するのかという点にまで展開させる。だが、ここで小児でのプラセボー使用問題に完全な答えを求めようというのではない、むしろそれぞれのプロトコル評価を実施する際の倫理問題の範囲を明確にしておこうという考えである。

### プラセボー (placebo)

プラセボーの語はラテン語の *to please* からきている。技術的には、プラセボーは一般的には実薬と同じ形態をした薬物機能を持たない製剤のことを指している。臨床治療(clinical treatment)でのプラセボー使用は研究(research)におけるそれとは異なった意味合いをもっている。臨床治療におけるプラセボー投与は患者に精神的な癒し (psychological healing) を与えることを目指している。他方、研究目的で使用する場合は、バイアスを除き、研究対象としている薬剤の薬理効果の真偽を確かめることを目的にしている。プラセボーコントロール研究では、少なくともある対象者は効果のない物質、または介入を受け入れることになるが、その場合、それぞれ実薬、プラセボー (active or inactive) がどう配分されるかについては、参加者も投与者も知らない立場に置かれている。一般に信じられているのとは違って、時には、プラセボー群の方が便益を得ることもある (Gilbert & Packer, 1995)。それは、プラセボー群でも十分なケアやモニタリングの機会が与えられること、または研究計画を阻害しない標準治療が受けられることなどに拠っている。しかし、プラセボー群の対象者には研究計画に記載された治療法が与えられることはない。

研究にプラセボーを用いる科学的正当性は“プラセボー効果(placebo effect)”の考えに立脚して

いる。プラセボ効果とは、患者、もしくは対象者が無効な介入に対して数値で示し得る有効反応 (measurable positive response) を示すことを指している。それには疼痛や症状の軽減などが含まれる。それは、実験研究での陽性効果 (positive effect) として記載されるのと同様に、パーセント数値を基にして論議されることが多い。例えば、ある重症うつ病 (major depression) の新治療法に関するメタアナリシスでは平均 30% の対象者がプラセボに陽性反応を示したといわれる (Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002)。興味のあることに、プラセボ効果はそれが調査された年代で異なり、近年明らかに増加の様相を呈することが同じ解析法で見出されている。事実、ある研究ではプラセボ服用者が治験薬服用者より以上ではないまでも、ほぼそれに近い結果を示すことが報告されている (Enserink, 1999)。推定結果では対象者の 35%~75% がプラセボから有効結果 (positive effect) を得ている。こうした効果は特に医薬品研究で明らかにされているが、"sham surgical" 群を用いた新規の外科臨床研究 (clinical trial) でも証明されている (Leaverton, Godbold, Hausner & Goetz, et al 1999)。Sham surgery では、実際の外科的介入は行わないが、それ以外の術前ケア、麻酔、切開、術後ケアなどのすべてが行われる。もしもプラセボ効果が高いなら、その新療法の有効結果 (positive effect) は用いられた実験薬 (experimental substance) の薬理的、もしくは物理的效果によるものか、またはそうした行為を受けたことがシンボリックな、もしくは精神的な効果をもたらしたのか、または自然経過上での緩解によるものなのか、それらを判断するのは極めて困難になる。つまり、実薬群とプラセボコントロールの比較に失敗した研究では、その有効性に関して偽のデータを供給する危険性をもたらすことになる。

薬理的プラセボ効果に対する懸念、もしくは極めて明確なリスクや潜在的な副作用を伴った身体的に“効果のない (ineffective)” 介入が存在することに対する懸念が、ある研究者にプラセボ群を含まない治験は非倫理的であるといわせる理由なのである (Cohen, 2002)。さらには、プラセボコントロール群をおくことは慎重な研究を遂行する上で、研究者により良い効果をもたらすことになる、それは得られた研究結果がプラセボに対して仮に僅かなものであっても、FDA の到達目標からすれば十分に容認されるものだからである (Hoffman, 2001)。そして、プラセボ使用は費用の面からも低価格で、大規模な研究計画も組めるし、それだけより早く結果を出すことが可能である (Hoffman, 2001)。

こうした理由から、FDA は無作為二重盲検法を研究の“gold standard” と位置づけている。これにはいくつかの反論があるが、その最初は十分に効果のある標準薬が存在する場合についてである。Miller (2002) は“標準薬があるのにそれを使用せずに、プラセボを使用して、患者を死もしくは回復不可能な状況に至らせるなら、それは非倫理的である、とするコンセンサスが存在する”と述べている。さらにその上で、“もしも、その疾患に効果的な治療法がないなら、治験薬とプラセボを比較することは倫理的に問題ない”とも述べている。効果的な標準薬が存在しない場合は、実験介入 (experimental intervention) は潜在的にどのような便益 (付随するすべてのリスクを含めて) をもたらすか不明なので、プラセボとの比較が要求されるであろう (Fost, 2000)。もしも研究者が実験介入が便益をもたらすという一定の証拠 (但しまだ決定的でない) を持っているなら、すべての対象者が便益を得るという意味で、クロスオーバー研究 (cross-over) を実施することを提案している倫理学者もいる (Hyman, 2000)。

しかし、強調しておかなければならないのは標準的治療法が存在する場合でも、それが完全に効果的であるとは限らないことである。例えば、すべての症状について、それを緩和するとは限らないし、またすべての患者に有効というわけではない。さらに、しばしば標準薬が明らかに不快な副

作用を持っていて、それがより良い新薬開発の理由になる場合もある。ある場合には、標準薬からは有効な結果が得られないのではという懸念に加えて、標準的な治療がリスクをもたらす可能性もあることが、標準薬を対照薬に使うことに強く反対する理由になる場合もある(Temple & Ellenberg,2000)。例えば、多くの新しい精神薬研究では、最近の標準的治療では効果確認が得られていない、またその中には深刻な副作用を体験した患者がいることが推定されている。こうした標準薬が、新しい実験的研究のための治験の一部として参加者に投与されることが要求されるようになれば、それこそ非倫理的である、何故なら、潜在的なリスクに晒される以外に、この標準薬からは何らの便益も期待できないからである。

小児を対象にした場合でも、二重盲検プラセボコントロール法を採用した治験を行う際の理論構成は可能である。最近の医薬品検査についての論議では、小児の場合、情報があまりにも欠如していること、そして小児を対象とした治験の数が少ないことが話題になっている(Albert,2002)。小児を対象として一般的に使われている医薬品の多くが、成人の場合と異なって、これまで正式な研究対象になることが少なかった(107<sup>th</sup> Congress)。ある研究報告では、多くの新薬品(innovative drug)が小児では治験が行われずに使用されていて、そのために薬害が広がっているが指摘されている(Fost, 2001)。最近の研究では、1997年から2000年の間に、2歳以下の小児の約4000例の死亡が投与された医薬品によるものと推定されている。この著者は若年小児に対する医薬品の薬理学的追加試験が不可欠であり、それにはプラセボコントロールを取り入れるべきであると主張している。1999年、アメリカ小児科専門誌 *Pediatrics* では、ベンチレーターを装着した新生児での麻酔薬(narcotic)調査を行い、その効果を証明する十分な証拠はなく、プラセボコントロールを用いた研究が必要であると結論している(Kennedy & Tyson)。他の研究者は向神経薬(Malone & Simpson,1998)、特に気分障害(Fisher & Fisher, 1996. Pellegrino,1996)、統合失調症の子どもたち(Armenteros & Mikhai,2002)について、プラセボコントロールを用いた研究の必要性を強調している。大きな問題は、プラセボと比較して明確な効果が判明しないまま長期に亘って向うつ薬を使用することである(Fisher & Fisher, 1996)。さらに、“子ども、または思春期の青年はプラセボに反応する率が高い”(Malone & Simpson,1998)ので、ある状況下では、プラセボコントロールは不可欠といわれている(Emanuel & Miller,2001)。しかし、恐らくプラセボに対する反応は子どもの認知発達に左右されるし、少なくともプラセボ反応は自分が治療を受けているという意識と関係している(つまり治療への自覚に依存している)。もしそうなら、プラセボコントロール研究は小児では他の年代に比べて特に重要な意味をもつことになるだろう。

### 小児におけるプラセボを使用する場合の法的、倫理的ガイドライン

米国での小児を対象とした研究計画は、そのほとんどすべてが DHHS(Department of Health Human Science)の規定に従わなければならない(45 CFR 46.401)。だが、この規定では、プラセボに関しては特に触れていない。規定では研究は3つのカテゴリーに分けられ、どのような状況下でならそれが認可されるか、その概観が規定されている:(1)リスクが最小の場合(minimal risk)、(2)リスクは最小の域を超えているが、治療から直接的な便益が与えられる(greater than minimal risk with potential for direct therapeutic benefit)、(3)リスクは最小の域を超えており、また治療から直接的な便益は与えられない、しかし、定説(generalized knowledge)が得られる可能性がある。最初の臨床治験のカテゴリーでは、両親(または親権者)からのコンセンツが得られ、子どもからのアセントがあり、それらが適切と判断されれば許されるなら実施できる(Code of

Federation Regulations,45 CFR 46.404,2001)。リスクが最小の域を超えている治験（プラセボを含んだほとんどの治験がこれに入る可能性が高い）であっても、直接的な便益が治験介入から期待されるのなら、もしくはモニタリングによってさらに進んだ状況改善がもたらされるなら、それは許される（45CFR-46.405,2001）。IRB は治験プロトコールについて以下のことについて検討しなければならない。

- そのリスクは参加者に予想される便益をもたらすことで正当化できるか；
- 予想される便益とリスクの関性は参加者にとって受け入れ可能か、少なくとも、治験の代替となる治療法と比較しても肯定できるか；
- 子どもからのアセント、両親もしくは親権者からの許可を求めるのに、適切な対応がとられているか(45 CFR 46.406)。

直接的に便益をもたらさないような研究に対してはさらに制限が課せられることになる(45CFR 46.406)。プラセボ群を含んだ子どもでの治験のほとんどが、リスクは最小の域を超えるが、潜在的に直接的な便益をもたらすとする上述の第2のカテゴリーに入る。この章の最初に触れた ADHD にしても同様である。治験への参加者の中には治療効果が期待できる実薬治療 (active treatment) を受ける人もいる。

ガイドラインの読み方の問題であるが、参加者すべてが個人的に介入から直接的便益を取得できる可能性について述べているのか、または治験計画参加者全般について述べているのかよくわからない。例えば、実薬群とプラセボ群をランダムに分類する治験に参加するなら、すべての参加者は直接的な便益を受ける潜在性をもつことになる、何故なら（研究計画からして）すべての人が実薬群に入るチャンスを持っているからである。そこで、NIH 審査委員会(NIH review panel)はプラセボを実薬と比較する研究の場合、(例えば、成長ホルモン注射) その潜在的な便益について無作為化前解析 (pre-randomization analysis) を行なうように要求する条文をつけるか否かについて検討した(Williams,1996)。しかし、最近ではプロトコールの審査について、その“全体プロトコール (entire protocol)”を審査するのではなく、実薬群とプラセボ群のそれぞれについてリスク/便益を検討すべきであると言われるようになってきた(Miller, Wendler,& Wilfrond,2003)。そうなれば、プラセボ群（他群についても）は上記のカテゴリーに適合した場合のみ許されることになるだろう。ここでは配慮すべき要因としては、いろいろあるが、実際にプラセボ群を評価するに当たってはさらなる制限が課せられることになるだろう。例えば、最初に書かれた ADHD 治験では、参加者の何人かはランダムに実験的介入群に振り分けられるので、全体としてみれば、潜在的な便益を含意した治験といえよう。だが、それぞれの群を別々に評価すれば、プラセボ群はこの実験的介入から何ら便益を受けないことになる、そこでガイドラインに従えば、他の手段による便益を考慮するか、更に何らかの制限を考慮しなければならないことになる。

クロスオーバー研究の場合は、途中で参加者は一つの群から別の群にスイッチできる、従って参加者はすべて実薬を投与される機会をもつので、全員が潜在的に便益を持つことになる。この状況下では、すべての群がすべての介入を受けるので、リスク/便益比は全体プロトコール(entire protocol)としての評価を受けることになる。別の状況として、連邦法規では予期されないことではあるが、プラセボ効果が高い場合には、それはリスクを相殺するという意味で潜在的な便益と解釈されるかもしれない。実際的な介入に対する便益が疑問視される場合であっても、研究経過中で

のモニタリングは参加者の状況 (well-being) にとって益することになる、そしてこのことは最小のリスク以上の場合でも容認されるとする第2のカテゴリーに相当するものと判断さよう(45 CFR 46.405)。しかし、IRB としてはリスクとのバランス考えてモニタリングしているのに、それに間接的な便益をあてにするのは望むところではないだろう、従って現実問題として、そのような研究を承認するのは難しくなる。最終的には、プラセボに潜在的な便益がない場合でも、問題となるリスクのタイプや標準薬の有用性など、つまりこの章の終わりで触れるような問題が係ってくれば、プラセボコントロールが FDA 法規で承認される可能性は残される。言いたいのは、小児に関する治験はすべて承認されるべきであるというのではない、ただ連邦法規の基でもプラセボを用いた研究が理論的に容認可能である、ということである。

米国連邦法規の機構ではプラセボの使用を除外しているわけではない、だがそこにはプラセボの容認を難しくしている数々の倫理コードやガイドラインが存在している。広く引用されているニューレンバーグコードでは、子ども (権能を持たないグループを含めて) を参加させた研究は厳禁されていると解されている。ここではプラセボについては特に触れていないし、ベルモントレポート (Belmont Report、連邦法規はこれを基盤にしている) でも同様である。しかし世界医師会 (WMA: World Medical Association) のヘルシンキ宣言ではプラセボ使用に特に言及し、その使用を“予防的、診断的または治療的手法が証明されていない場合”に制限した (2000)。そうなれば ADHD の治験に関しては、一般的な治療法があるだけに、プラセボを使うことを懸念する事態が予想される。2001 年、WMA はプラセボ使用について“解説書”を出して、プラセボの使用は以下の場合には倫理的に容認できるとした、“(1)、必要不可欠であって、科学的にしっかりした方法論として、プラセボ使用が予防的、診断的、治療的手法の有効性もしくは安全性を確立する上で必要である、または (2) 予防的、診断的、または治療的手法に関して、マイナーな状況下で、プラセボ群を深刻なもしくは非可逆的なリスクにさらされることのない状態で研究する” (World Medical Association) ,2001)。おそらく、プラセボ効果がみられるケースのすべてについて、とくにその効果が有意である場合 (例えば、心理療法) には、プラセボは上述の最初のカテゴリーで容認される。しかし、上に述べた最初の状況は— プラセボは真に科学的な立場からその効果を示すのに必要性があるのか— という内容を言い換えたに過ぎない。それに比べて次のカテゴリーに従えば、仮に標準法があっても、プラセボ使用の方のリスクが低い場合には許されるのだから、より有望といえそうである。しかし、この見方は以下に論ずるように、それほど単純ではない。例えば、ADHA を“マイナーな状況”と考えるのかどうか、また子どもが“深刻なもしくは非可逆的”リスクにさらされると言えるのか、そこは明確でない。プラセボに関するヘルシンキ宣言の立場はかなり議論の余地を残したものであり、文書自身も特に法的な拘束力をもつものではない。

アメリカ小児科学会(AAP)は治験に子どもを参加させる必要性を強調している (American Academy of Pediatrics,1995)。AAP によればプラセボは“その使用が子どもを増強されたリスクに(increased risk)に導かない”なら許される、と考えられている。AAP の立場表明の中に増強されたリスクについての説明はないが、学会は治験に際してプラセボ使用は以下の5つの立場に許されるであろうと述べている。

- 一般に受け入れられている治療法がない、また治験内容がその疾患の進行を左右する最初の取り組みである場合；

- 一般に使用されている治療法の効果が疑問視されている場合；
- 一般に使用されている治療法は望ましくない副作用を高率にもたらし、そのリスクは便益を明らかに上回っている場合；
- これまでの治療法に新しい治療法を加えることで生じる副作用について、その頻度、重症度を判断する目的にプラセボを使用する場合；
- 疾患はその進行上、しばしば自然悪化、自然治癒を特徴としていて、治療効果があいまいになりやすい場合

ここにあげたリストには成人でのプラセボの使用が許容される状況のほとんどが含まれている。例えば、ADHA では標準薬はあるが、その効果や副作用については懸念がある。さらに、多くの精神性疾患は本来周期的で、時に応じて改善したり、悪化したりする。このことから得られた症状の寛解は疾患の自然周期によるのか、また新しい治療によるのか、特にプラセボと新薬を比較する場合にはその判断が重要になる。

プラセボは連邦法のもとに置かれているし、アメリカ小児科学会はさらに詳しくガイドラインを制定しているが、これまで小児科領域でのプラセボ使用に関して生じる問題について十分な倫理的解析がなされているとは言いがたい。したがって此处で、研究の方向性をガイドする倫理指針に光をあてて、プラセボ問題を—特に Belmont report にしたがって、考察する必要性がある。

## 倫理的分析と議論

### 小児科領域におけるプラセボ使用に関する倫理問題の展開

生物医学、および生物行動学研究における人権保護に関する全国委員会 (The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) は 1979 年に *Belmont Report* を提出した。それは最終的には、これまで検討してきた連邦法規 (federal regulation) を基礎にした報告である。報告では 3 つの生命倫理原則を研究進行に関する基本として提案している：個人の尊敬 (respect for persons)、便益 (benefit) と正義 (justice) である。個人の尊敬についていえば、そこでは同意能力を持たない脆弱な人たちを保護することを含意している。つまり、便益は危険防止 (nonmaleficence) と最大の便益 (maximizing benefit) を含んでいる。研究における正義 (justice) とはそれによってもたらされる負担と便益をいかにフェアにバランスをとるか、という処にある。全体的に、子どもを参加させた研究での正義の概念は特別の意味をもっているが、プラセボ問題で取り上げた二つの基本的倫理原則は consent と 便益/危険防止 である。子どもを対象とした研究にこの考えを対応させた場合、さらなる懸念が生まれる。以下に、— consent と 便益— それぞれについて論考する。

### 個人への尊敬： consent

インフォームド・ consent 理論の妥当性は研究に参加する個人への尊敬を要求することで達成される。従って、研究に参加することを認め、さらにプラセボ使用を認めた個人は、単に研究知識 (research knowledge) を満足させるための対象物としてではなく、彼ら自身、その存在理由 (as ends of themselves) として尊敬される。しかし、この論理が形成された後今日に至るまで、経験されてきた数々の研究はインフォームド・ consent がもつ限界を示すことになった。そうした研究内容がもつ懸念の典型的例はいわゆる “治療上の誤解 (therapeutic misconception)” の問題である

(Appelbaum, Roth, Lisz, Benson, & Winslade, 1987)。“治験上の誤解：therapeutic misconception”とは、治療と研究の違いについて十分に説明を受けた後でも、参加者本人がそれを正しく理解していないことを指している。これは研究対象疾患である罹患者に影響を及ぼすことになる。(健康者は罹患してないので、いかなる治療も受けない、したがってこの治療上の誤解に冒されることはない)。参加者はしばしば誤解して、治験を彼らの救済目的でたてられた特別な計画であり、医師と患者は治療目的で約束したと信じている。

“治験上の誤解”の例として最もよく知られている1例は2つの研究に参加した患者について行なわれたインタビュー結果である(Appelbaum, Roth & Lidz, 1982)。いずれの研究でも参加者は無作為の過程や、プラセボの存在、それに二重盲検などについて説明を受けていた、それでもその後のインタビューでは、参加者は正確にどのように振り分けられるのか、プラセボ群に入るのかどうか、研究者は誰がどの治療法を受けるかを知っているかどうか、などについて正確に理解しているのは、例えいたとしても、ごく僅かであることが判明した。特徴的なのは、インタビューで“無作為”、“二重盲検”、“プラセボ”の概念を理解していても、自分たちが参加している研究プロトコルにそれが使われていることを受容できないか、もしくは拒否する人がいたことである。著者は“この例では、本人は無作為の意味を理解し、また無作為法が採用される可能性があることを理解しているのに、それでは研究者が最善を尽くしたことにならないのではないかと主張した”と記載している(Appelbaum et al, 1982, p327.)。情報説明を行ったのにも拘わらず、研究の概要、特にプラセボと無作為化について理解が得られない状況が恒常的に存続している。このことは研究で起きうることを正当化するためにインフォームド・コンセントを利用するということを、明らかに無意味なものにしている。“治験上の誤解”がより強くなれば、プラセボ使用に対してインフォームド・コンセントを得ることはできないかもしれない、従ってこのような研究方法を容認、続行するために、それに代わりえる正当性(alternative justifications)を探す必要がある。

幼弱な小児に対しての治験上の誤解については少なくとも二つの因子が考えられる—両親の理解力の欠如と意思決定の問題である。多くの研究では、子どもには参加の“アセント”が要求される、そして両親もしくは親権者からは完全なコンセント(full consent)が取得される(Koren & Cameli, 1993)。子どもたちの複雑な用語、例えば無作為化やプラセボについての理解度は親に比べて低いかもしれないが、その程度は年齢や成熟度、病気になった経験などが関係している(Leikin, 1993)。さらには、医師—研究者は彼ら自身の興味を最優先にし、研究における子どもたちの重要性を理解しないという誤った考えをもち、それに子どもたちが侵される可能性が高いことである(Leikin, 1993)。例えば、ある13歳の双子で1人はADHDに罹患し、2人とも他の精神疾患との関連性を調べる無治療研究に参加を求められたケースの場合では(Gordon & Bonskovsky, 1996)、彼らは何度も説明を受けたにも拘わらず、2人とも研究では治療をしないということを理解していなかった。

こうした流れの中でさらに問題となるのは、治験上の誤解が両親の意思決定に及ぼす影響である。上に述べた研究では、両親の中にはプロトコルの真の目的を理解していない人もいた。代理人の意思決定にこの“治験上の誤解”が関与しないなどと考えるのは正しくない、つまり、仮に両親が概念としてこうした内容を理解したとしても、なお研究への努力は彼らの子どもの救済を目的にしていると信じている可能性がある。事実、両親は彼らの子どもを救うためにあらゆる機会を掴もうとしているし、研究者が実施しようとしていることが治療に焦点を当てたものではないなどと思

いたくないのだ、これがこの治験上の誤解により陥りやすい要因になっている。

ある研究者は、自分の子どもを研究に参加させたある両親の態度について、一般的に、両親は“自分たちの子どもを守ってくれるものと医学システムに過度の信頼を寄せる”か、“そうした企画につきもののリスクを否定、もしくは低く評価する傾向にある”と報告している(Harth & Thong, 1995, p50) 興味あることに、別の研究では、同じ著者は、研究に子ども参加させた両親は“明らかに教育的水準、職業的水準が低く、従事している仕事内容も下限ぎりぎりにある場合・・・十分な社会的な支援を受けられず、それだけに健康志向が強く、より物質(薬物)に頼ろうとする傾向を持っている”と分析している(Harth & Thong, 1995, p50)。彼らは、子どもの参加を決めた両親は“おそらく、病気の子どもの抱えていることへの対応として、自分の子どもをコントロールしたがる傾向にある”と結論づけている。こうした見解は、なぜ両親が自分の子どもを研究に参加させるのに同意したのか、またその際のコンセンとは十分なのか、などについて懸念をよぶことになる。コンセンに関する懸念は他の研究でも生じるわけだが、他に適切な治療法がない場合には、あまり大きな問題にはならないし、実験的治療をテストするための研究への参加は唯一の選択肢ということになる。もしも標準的治療がある場合、例えば ADHD の場合には、両親からのコンセン取得は問題視されることになるだろう。

### 便益 (Beneficence)

コンセンに対する懸念に加えて、子どもの治験でのプラセボー使用は便益という視点からみて大きな懸念をもたらす。第一に、子どもはいわゆる脆弱な集団(vulnerable population) に属するので、リスクを避けるという意味では特別な義務(responsibility)があるとする考えがある。Glantz(1996)は研究プロトコルの実施、特にプラセボー対照の使用を考慮するときの、子どもにとっての best interest とは何かを判断することの難しさを指摘している。標準治療が存在する場合は、いかなる集団に対してもプラセボーを用いることには問題があるといわれているが、子どもの場合は特にこれが問題になる(Miller & Shorr, 2002)。そこには少なくとも3つ問題がある。最初は、実際にその標準治療法が利用可能かどうか？ 2番目は、無治療プラセボーの選択肢は可能かどうか？ 3番目は、プラセボー対象群に振り分けられた場合、被害を受けないにしても不当な扱いを受けたことにならないか？

標準的で、効果的であることが証明された治療法が利用可能かどうかは、簡単な問題のように見えるが実はそうではない。何をもちて“証明された(proven)”、“効果的(effective)”で、“利用可能(available)”といえるのだろうか？ 多くの場合、いわゆる標準的治療といわれているのは臨床研究(clinical trial)を経たものではない、特に小児の場合、多くの医薬品は“off-label”の状態で使用されている(一般にFDAの使用許可は成人に対してであり、小児に対してではないことが多い)。治療の中には臨床研究で証明されてなくても明らかに効果的なものもあるが、他の場合もそうとはいいきれない。無作為二重盲検法(randomized double-blind studies)が行われていない限り、“効果的(effective)”と判定することについては躊躇せざるを得ない。プラセボー効果は明らかに存在するし、ある領域では他の領域以上にその可能性が高い。このような場合、精神的よりも薬理学的効果に基づいてその治療効果判定の証拠を得ようとして、プラセボー対照を設定することには問題がある。しかし、これまで長い期間にわたって、使われてきた標準治療について、その効果を再検討することは両親、患者、医師にとって極めて困難なことであろう。

治療が“証明”されたという評価の問題に加えて、何をもちて“効果的”とするかという問題が

ある。根治療法でなくて、単に発症の時期を遅らせる、もしくはある症状を改善させるだけでも、その治療を効果的と考えるべきなのだろうか？ これは、現在使用している治療法が今後行われる治療を無効にする可能性があるような疾患（例えば HIV 感染症）では特に問題になる。そこで、ある人は実験的治療により良い成果を期待して、その方をより望むことになる。この他には、標準的治療が、患者が避けたいと思っている重篤な副作用をもたらすこともある。もしそうした副作用があるなら、新しい向性神経薬の臨床試験に参加する多くの患者が標準治療による副作用を避けたいと望むだろう。事実、治験に参加した一部の患者にとって、標準治療法が無効なために、リスク/便益(risk/benefit)からみて、プラセボ対照法の方がより優れている場合もある。勿論、“ノセボ効果 (nocebo 効果)” –プラセボ群の人が実験治療のリスク被害を受ける潜在性–は実薬群でリスクが起きる潜在性に比べれば、よりも低いとはいえるだろう。幼い子ども集団では、潜在的リスクについて説明されなくとも、全く同様のことが言えるだろう（この潜在的リスクの説明を受けた両親の方に問題があるかもしれないが）。さらには、研究が終了した後では、インフォームドされた対象者に対するノセボ効果は（それが例えどのようなものでも）結果的に、プラセボ群で表面化しないままでは先ずない筈である。ただ残念なことに、ノセボ効果に関してはデータがほとんどない、またそれが子供の集団でどのような影響を及ぼしているか、その評価についての報告もない。子ども集団ではノセボ効果はきわめて低いと推定すれば、そしてこれまで実薬での副作用はほとんど知られていなので、“危害を加えるなかれ(do not harm)” の原則は、リスクを最小限にするという法的、倫理的な要求に従ってプラセボを用いた実験的研究では、受け入れられることになるだろう。

最後は、標準治療の“利用可能 (availability)” に関して提示される“仁恵 (beneficence)” と“正義 (justice)” についての問題である。時には証明された標準治療であっても、費用または地理的条のために、または提供が不可能のために利用できない（治験の対象外）ことがある。もしも証明された標準治療の採用がこうした事情で不可能なら、プラセボ対照が考慮されることになるだろう。この問題は最近、国際研究プロトコールでも取り上げられた。一つの例はラテンアメリカで行われた新生児での新サーファクタント薬の治験で、この場合新薬はプラセボ群と治療群 (active treatment) の双方と比較検討された (Chartan,2001)。この国では標準薬の利用 (availability) に問題もあり、この治験 (trial) は倫理的とは考えられないかもしれない。この問題は別の章（発達途上国での治験問題）でさらに詳しく論じられている。他に、イタリアとスウェーデンでの子どもを対象にした新しい百日咳ワクチン (acellular vaccine) の治験がある (Cagliano & Traversa,1995)。プラセボ採用に関する正当性の一つはこの研究での接種率 (90%) が各国の平均接種率(40%)を上回っていることである。他の著者は、治療が可能なアフリカで、母親から子どもへの HIV 伝染防止を目的とした zidovudine (AZT) のプラセボ対照研究が行われたことを問題視している (Cark,1998; Kaiser, 19967;Lie, 1998)。地理的にみて標準的ケアがかなり異なっている世界の中で、プラセボ対照をどう評価すべきかはまだ明らかにされていない (Cark,1998 ;Kaiser,1997 ;Lie,1998)。

危害のリスクについての問題はより重要である。無治療の状況におくことが危険を招く状況下では、プラセボ使用は許されないというのが一般的な了解事項である (Hoffman,2001;National Depression and Manic-Depression Association,2002)。リスクとして、死もしくは恒久的な重症障害がこのカテゴリーに入るが、リスクの概念には二つの要素がある。つまり、リスクの程度に関する

る評価（例えば打撲傷対死亡）及びリスクの発症頻度（例えば1%の可能性対75%の可能性）である。いわゆる深刻なリスク（serious risk）という場合、頻度に関係なく、重症度だけが問題になるのだろうか？例えば、治療しなければ死に至るかもしれないのだから、喘息の治験にプラセボーを使うのは非倫理的であるという人がいる（Ferdman,1999）。深刻なリスクをどう分類するか、それだけが難しいのではなくて、他のリスク例えば痛み、苦痛の受容度(acceptability)もまた問題になる。特に子どもを対象にする時の問題点は、彼らにとって苦痛はほんの一時的であることとか、何故そうなるのかその理由が説明できないことである。したがって、ADHD の治験でプラセボーを使うことは、対照群の子どもで最初に記載されたように、2ヶ月間の wash out 期間（望まない医薬品間の相互作用を避けるために、いかなる医薬品も患者もしくは計画から wash out することを確認するために、すべての医薬品投与を中止する期間）に“悩ませさらされる”ことを考えると、プラセボーの使用は適切とはいえない。

最後は、子どもたちは危害を加えられることはなくとも不当に扱われる可能性がある、ということである。幼弱な子どもに対してプラセボーを使用するなら、臨床試験計画の中で、それが子どもに与える直接的な便益によって正当化されるという偽装(deception)が必然的に必要になる、しかし、このことが研究計画内容に関する厳しい倫理的懸念（sever ethical concern）を生むことになる。インフォームド・コンセントの取得、もしくは意味のあるアセント（meaning full assent）の要求をしないなら、幼い子どもはのんでいるプラセボーを実薬と誤信することになるだろう。それではこのことは子どもに正しく対応するという責務を損なうことになる、たまたもし彼らが騙されたと思うなら、彼らが持つ医療システムへの信頼を失うリスクを犯すことになる。なんら身体的に危害が与えられなくても、子どもたちは道徳的なあり方として不当に扱われたことになるだろう。

## 結論

治験でのプラセボー使用についてはまだ議論の余地がある、そして、子どもの治験にそれを使用しようすれば、特に論議的になることは明らかである。この章ではプラセボー使用は倫理的に受容できるという立場で論じてきたが、それでも、子どもの場合を含めて、倫理的な検討が必要になることもあり得るだろう。だが、子どもを対象とした場合には、子どもに特化した倫理問題が追加されることになる。特に、子どもの理解度が低いこと、加えて両親が意思決をすること、これらは望ましくない効果、例えば治験上の誤解(therapeutic misconception)をより悪化させる、プラセボー使用の基本的な正当性（primary justification）を蝕むことになる。危害のリスクを小児で定量化することはより困難であるし、たとえ一時的とはいえ子どもを疼痛や苦痛にさらすことには躊躇する。対象となる子どもの年齢、それに関連した理解度が倫理問題解析における鍵になる。この章ではプラセボー対照の問題について決定的な答え（definite answer）を出していない、むしろ今後の論議のための起点(impetus)を提供するのが狙いである。

## プラセボー使用計画を立てた場合に議論しておくべき問題

- 1 プラセボーが患者に対して積極的效果を持つという理由で、またはプラセボーに続いて投与される実薬の効果を実証できるという理由で、多くの研究はプラセボーを用いた場合の便益を指摘している。この事実はプラセボー使用の政策決定に際して、その役割を果たすことになるか？この点について、成人と子どもで差異があるか？
- 2 リスクを最小にした研究(minimal risk studies)でのプラセボー使用は直接的便益（direct

- benefit) を期待した同様の **minimal risk** 研究に対してより強い正当性をもっているのか? (訳注 ある薬剤を使用して効果があったか、なかったかという研究に対して、プラセボを用いて研究することの正当性を問う質問)
- 3 すべての参加者が全ての診療行為を受ける研究で、プラセボの使用に対してより強い正当性が与えられるか?
  - 4 高頻度のプラセボ反応(**placebo response**)をリスクを相殺する潜在的な便益と考えるべきか?
  - 5 参加者になんらの潜在的便益もない場合であっても、プラセボ対照は許されるのか?
  - 6 4つのガイドライン(**Nuremberg Code, Belmont report, Helsinki Declaration/ World Medical Association, American Academy of Pediatrics**)のうち、子どもの治験でのプラセボ使用に関する最善の倫理要綱はどれか?
  - 7 治験でのプラセボ使用に関する倫理的ディレンマを扱う場合、成人とは異なるという立場で、個人の尊厳 (**respect for person**) と子どもへの仁恵 (**beneficence to children**)、それぞれの倫理原則を適応させる場合に生まれる差異(**difference**)とは何か? 研究ではなく、純粹に治療目的でプラセボを使用することをどう考えるか?
  - 8 政策決定者として、研究と治療の間の違いをどう規定するか? 対象者については、何故、またどこまで理解することが重要なのか、特にプラセボ、無作為の意義に関して?
  - 9 子どもが参加者であるということは治験上の誤解 (**therapeutic misconception**) に関する懸念を軽減するか、もしくは増強するか?
  - 10 既に利用できる標準的治療がある状況下で治験への参加を求めて両親の許可を得る場合と、有効性が期待される唯一の選択肢である実験治療(訳注: 例えば癌の治療)を検証するために、その治験への参加を求める場合をを比較したとき、後者にどのような問題性があるのか?
  - 11 子どもを参加させる研究において、“非治療よりもより重い危険なリスク”をどう定義するか?
  - 12 この章で示した **ADHD** に関して、無作為的プラセボ対照試験 (**placebo-controlled randomized trial**) をどう解析するか?
  - 13 この章の結論で取り上げた著者の倫理的懸念(**ethical concern**)はプラセボ使用に対する正当性を必然的に損なうことになるか? 正当性を主張する他の論点をどう考えるか?

薬理遺伝学 (Nuffield 生命倫理委員会 2003  
(Pharmacogenetics Ethical Issues; Nuffield Council on Bioethics 2003))

北海道医療大学  
松田一郎 訳

まとめと提言

- 1、 個々人は同じ医薬品に対して多様に反応する。誰にでも有効であるような医薬品は数少ない；全ての医薬品は副作用を持ち、ときには死を招く。医薬品に対する様々な反応の中には個々人の遺伝的背景に由来するものが含まれる。医薬品は何故、時に危険性をもつのか、もしくは有効でないのか、それについては様々な理由が考えられる。例えば処方の誤り、患者の不十分なコンプライアンス、処方した医薬品と他の物質、例えば他の医薬品との間の相互作用、などがある。幸い、遺伝医学の進歩は個々人間の違いを説明するのに適切な知識を提供するようになった。薬理遺伝学は医薬品に対する個々人の遺伝的変異(**genetic variation**)について研究することである。そこには安全性、有効性を高める重要な情報が潜在している。医薬品の副作用は対人的に、また経済的に、かなりのコストを必要とする。さらには、処方された医薬品がある患者で効果がなければ、資源の無駄にもつながる。
- 2、 医薬品の効果予測に遺伝情報を利用する選択は、やがては“患者に対して適切な医薬品を適切な量処方する”という 個体差医療、もしくは正しい医療の展開をもたらすであろう、というある種の楽観的主張をもたらした。しかし、こうした主張には慎重なアセスメントが必要である。確かに、薬理遺伝学は患者のケアに関して質の向上をもたらす潜在性を秘めている。ただ、この技術がいかに早く、また効果的に、そうした展開をもたらすか、それについてはまだ明らかでない。薬理遺伝学応用に関するデータはまだ十分とはいえないし、実際の医療の場でどこまで応用されるかについても、まだよくわかっていない。多様な因子に影響を受ける特定の患者層、とりわけ医薬品に対する反応の複雑さ故に問題を抱えてきた患者は、薬理遺伝学から恩恵を受けることは間違いない。
- 3、 新しい技術が普通そうであるように、薬理遺伝学もまた便益だけでなく、予想外のマイナス効果をもたらすかもしれない。例えば、薬理遺伝学の導入は医薬品のマーケットの層別化 (**stratification**) をもたらし、僅かな患者にしか効果が見出せず、製薬会社の開発意欲を削ぐことになるかもしれない。薬理遺伝学の適用を図れば、臨床医の時間をかなり割くことになり、医療提供の妨げになるかもしれない。医療提供での不公平さを増悪させることになるかもしれない。薬理遺伝学に関連した幅広いプログラムが関与して、遺伝情報収集を広げること、もしかしたら守秘義務やプライバシーなどの法的対応を侵害し、不公正な差別をもたらすかもしれない。

- 4、 この報告では、薬理遺伝学の発展によりもたらされた倫理的、法的、規制的な問題を考慮し、遺伝薬理学が最大効果をもたらすようにいくつかの提言を行なった、その一方で、患者と社会の利益を保護するように考慮した。ここに報告の結論を提言としてとめた。

#### 薬理遺伝学情報の本質 (The nature of pharmacogenetic information)

- 5、 遺伝学的検査の含意 (implication) に関して、様々な問題点が指摘されてきた。この検査は DNA を扱わない一般的な臨床検査とは異なったカテゴリーにはいるので、別の倫理問題を生むという示唆がなされた。このような見解は遺伝子例外主義 (genetic exceptionalism) と呼ばれている。われわれの見解では、薬理遺伝学情報も含めて、遺伝情報は質的に他の医療情報と異なっているという考えに理由を見出せない。臨床検査で得られる情報の性質は、それが遺伝データを含むと否とに関わらず、その含意を問う鍵となる。遺伝学的検査は情報に富み、その意味で特別の位置に存在することは認める。しかし、同じことが他の医療情報でもいえることを理解することが重要である。

#### 序論

#### 新薬の開発 (development of new medicine)

- 6、 新医学発展での薬理遺伝学の適用には、基礎研究と治験の計画及びそれらの実施方法、さらにそれに要するコストが含まれる。薬理遺伝学的分析を適用することで、時には、治験に参加した患者の中に、薬効果の低い人や治験後半に副作用が出現する人を特定できる可能性がある。そこで、こうした患者は治験から除外されよう、またこれは治験参加者の保護にもつながることになる。治験参加者の中で遺伝的に均質な小集団を選出することは、最終的にその医薬品が処方される患者群にとっての、より確かで有効な科学的所見につながるの、望ましいといえよう。薬理遺伝学的解析を治験に組み込むことは、正規の法的対応として求められることになるだろう、しかしそうした解析は常に実行可能というわけではないし、またそうした対応が有用な薬理遺伝学的根拠を得るために常に有効というわけでもない。われわれは、治験に於いて、薬理遺伝学的解析を適切に推進することを提言する。治験でのサンプルの収集と保存を推進するように法規を制定するべきである。そうすれば治験中も、またその後も、薬理遺伝学的解析が可能となる。

#### 薬理遺伝学を利用した既存薬の利用改善 (Using pharmacogenetics to improve existing medicine)

- 7、 薬理遺伝学は既存薬についても、処方の改善を通じて副作用頻度を減少させる、もしくは処方を差し控えるなど、患者に益をもたらす可能性がある。例へば統合失調症での clozapine や、血栓症の予防に使う warfarin がある。しかし研究により、常に臨床的に有用な検査基盤となる遺伝的変異の同定が可能になるとは限らない。検査の臨床的有用性を規定する因子には、経験したマイナス効果ス

ケール(scale of negative effect)、患者集団のサイズ、薬理遺伝学的検査の臨床的有用性、他の代替治療などがある。とはいうものの、場合によっては、薬理遺伝学的検査は既存薬の処方に大きく貢献することもある。特許によって保護されていない医薬品について、民間企業が薬理遺伝学的検査を実施する気になるかどうかわからない。そこで、既存の医薬品について、薬理遺伝学的検査を実施することを提言したい、そうすれば有効性と安全性を有意に改善することが可能になるであろう。基金と支援については公的団体と民間企業(public sector and private sector)が共同で負担することが望まれる。われわれは、今後 3 年間に £ 4 million の資金がつけ込まれるであろう、とする最近の保健省 (Department of Health) の発表を支持する。

### 研究により得られた薬理遺伝学情報の利用(The use of pharmacogenetic information collected in research)

- 8、 臨床研究に関して、これまで数々の実施要綱やガイダンスが提示されてきた。一般的に、研究参加者から生体組織や DNA サンプルなどを収集したり、また banking したりするためには、特に遺伝情報と他の医療情報を組み合わせて利用する場合には、コンセンツが必須である。多くの場合、参加者にはコンセンツ取得前に、印刷した説明文を手渡すこと、また参加承諾者からは、サイン入りのコンセンツを取得することが要求されている。他の研究と同様に、薬理遺伝学の研究でも、コンセンツ取得の標準的なプロセスとして、提示された情報及びその情報が患者にもたらす意味について、参加予定者に提示しなければならない。関連する重要な 2 点は自由意志によるコンセンツ、及び取得され保存される情報のプライバシーに関することである。

### 薬理遺伝学(Pharmacogenetics)

#### 自由意志によるコンセンツ(Voluntary consent)

- 9、 治験もしくは臨床診療の場で、薬理遺伝学的検査につて、コンセンツを真に自由意志で取得しているか否かは重要な問題である。もし研究者が研究の一環として遺伝子型検索(genotyping)を要求したとき、特にそのことで個人的な便益が取得できると判断したなら、患者はそれを拒否しようとは思わないであろう。事実、あるケースでは、特定の医薬品を入手するには治験に参加するのが唯一の手段ということもある。このように、ある一部の患者では、選択の余地がなくなるという事態は新医薬品開発の際の治験でも見られるが、一般大衆が持つ認識や思惑からすれば、DNA サンプルの収集が加わることを特に懸念する向きもできるかもしれない。

#### プライバシーと守秘義務(Privacy and confidentiality)

- 10、 研究に患者の DNA サンプルを使うことの意味は、そのサンプルから患者を追跡することが可能か、また研究がもたらす情報が個々人の臨床的有用性(personal clinical relevance)に寄与するかどうかによる。薬理遺伝学研究の場合、