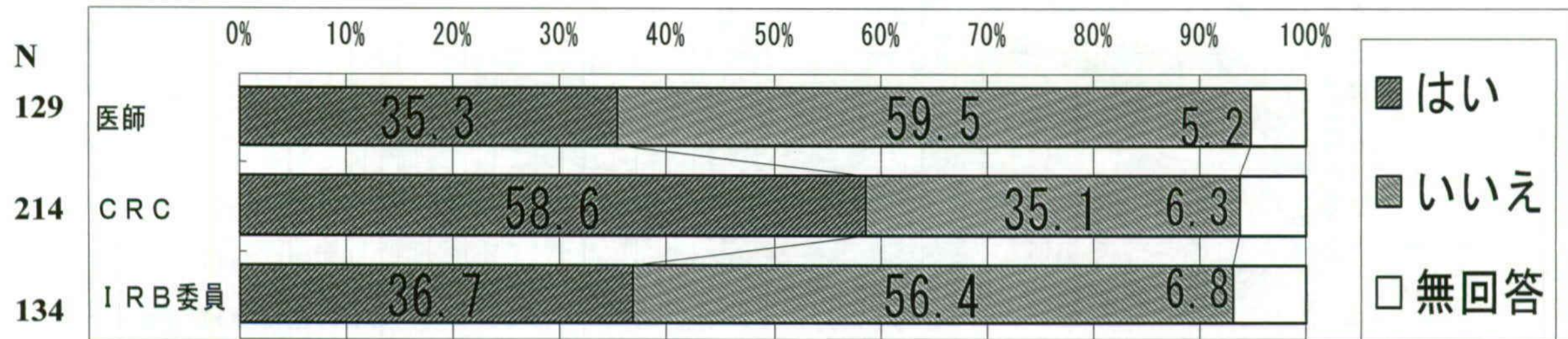


調査結果 【治験に関わるスタッフの教育】-①実施状況

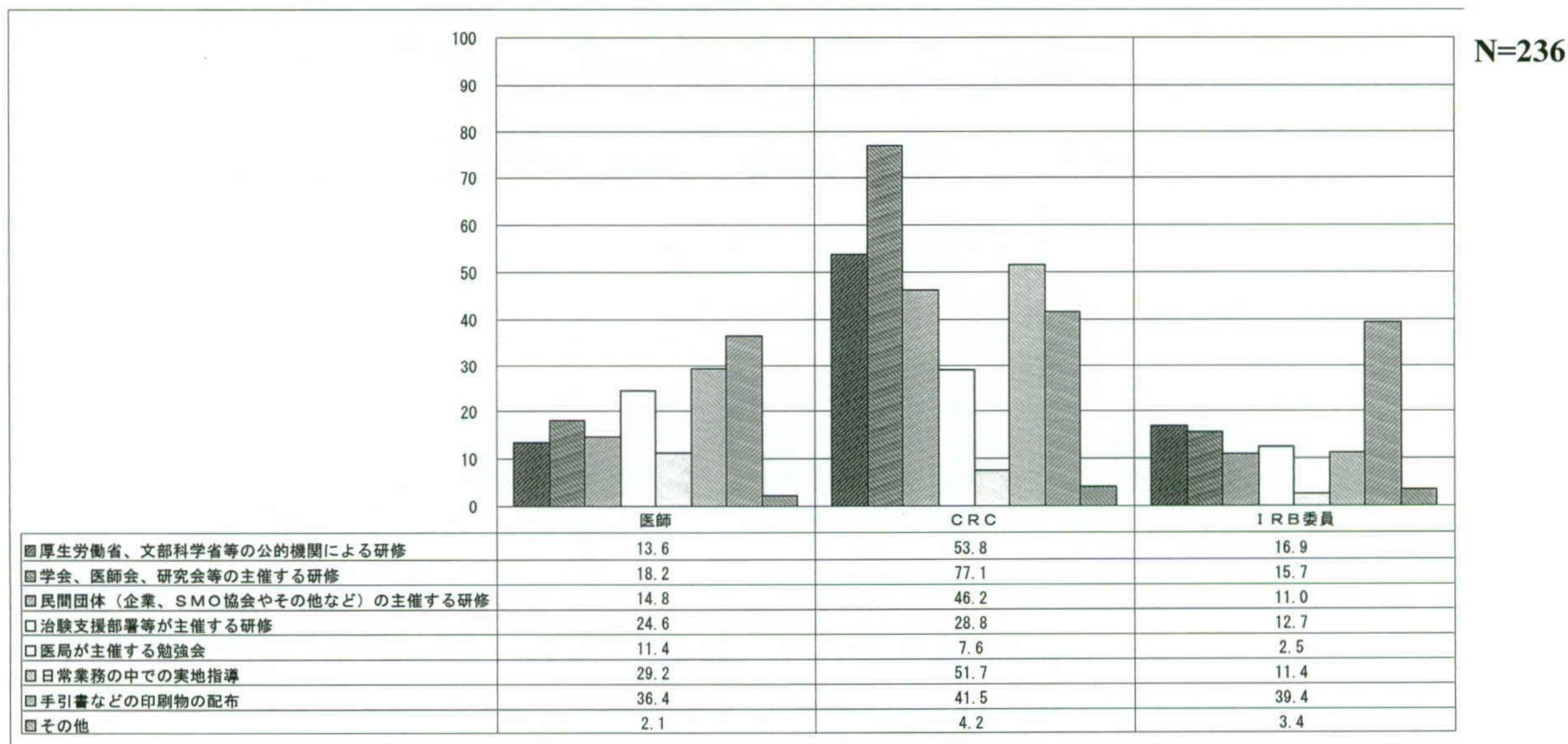
➤CRCでは全体の約6割(58.6%)、医師とIRB委員では3割以上の機関においてスタッフ教育が実施されている。



調査結果 【治験に関わるスタッフの教育】-②教育内容

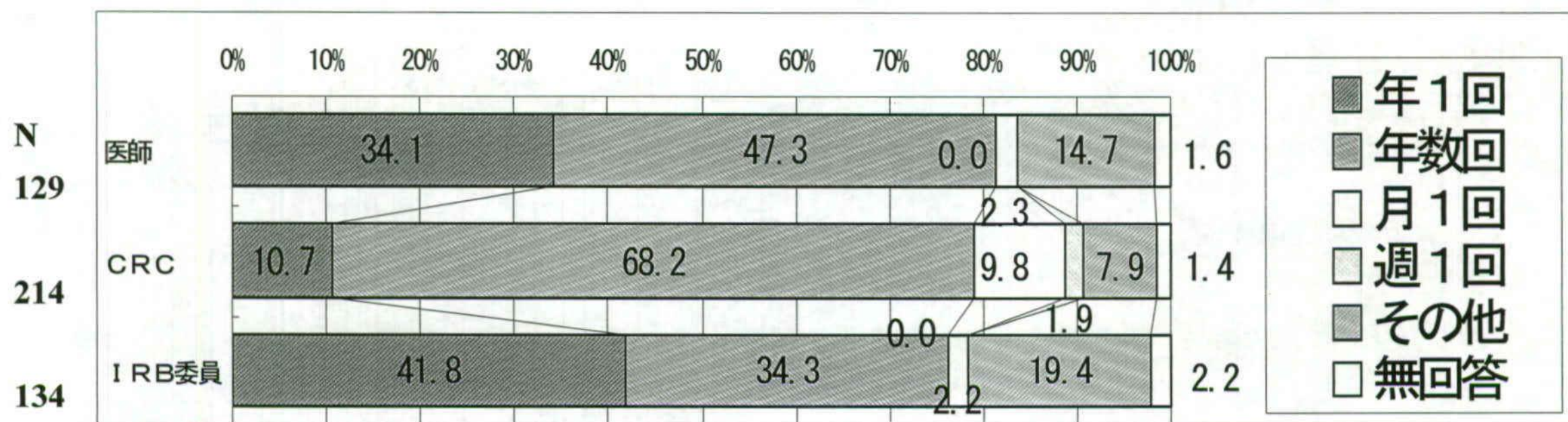
実施している教育内容は、

- 医師は「手引書などの印刷物の配布」(36.4%)が最も多い。
- CRCは「学会、医師会、研究会等の主催する研修」(77.1%)、次に「厚生労働省、文部科学省等の公的機関による研修」(53.8%)となっている。
- IRB委員は「手引書などの印刷物の配布」(39.4%)が最も多いが、実施状況は全体的に低い。



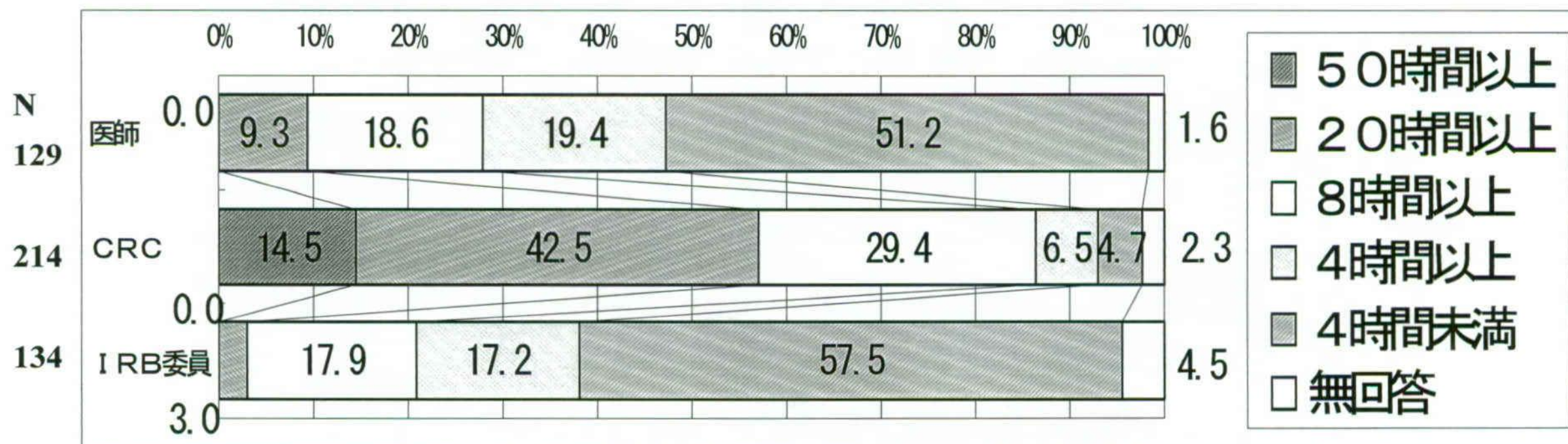
調査結果 【治験に関わるスタッフの教育】-③実施頻度

▶ スタッフ教育の実施頻度は、医師とCRCが「年数回」、IRB委員は「年1回」実施しているケースが最も多い。



調査結果 【治験に関わるスタッフの教育】-④年間教育時間

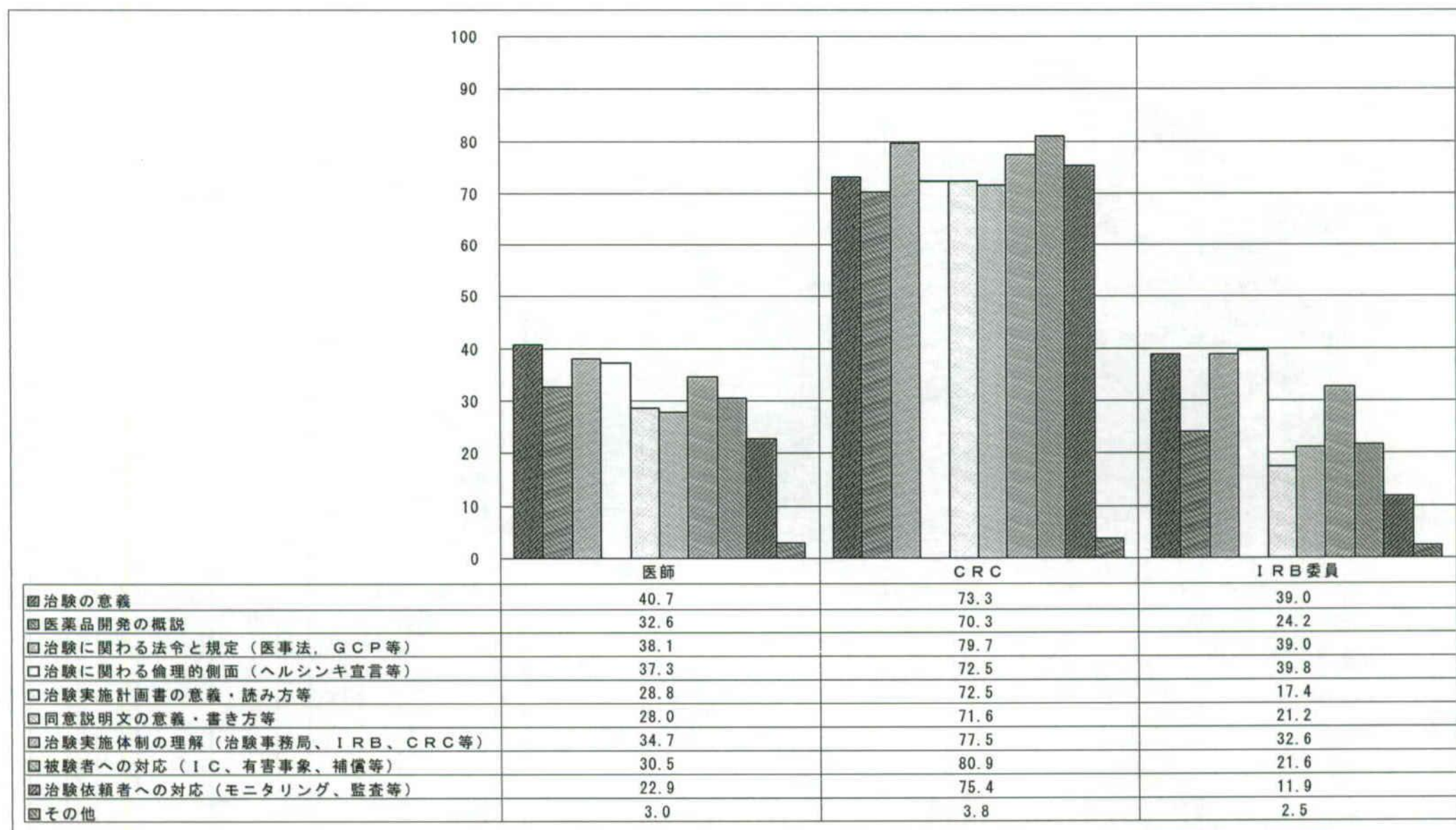
➤年間の教育時間は、医師とIRB委員が「4時間未満」が最も多く、CRCは「20時間以上」実施されているケースが最も多い。



調査結果 【治験に関わるスタッフの教育】-⑤実施している教育

実施されている教育は、

- 医師が「治験の意義」(40.7%)、次ぎに「治験に関わる法令と規定」(38.1%)となっている。
- CRCが「被験者への対応」(80.9%)、次に「治験に関わる法令と規定」(79.7%)となっている。全体的に実施率が高い。
- IRB委員が「治験に関わる倫理的側面」(39.8%)、次ぎに「治験の意義」と「治験に関わる法令と規則」(39.0%)となっている。



N=236

CRC

のための ワークショップ in札幌

身につけておかなければ
ならない知識と技能

参加費
無料

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

日時

2008年6月14日（土） 15日（日）

場所

14日 ホテルノースイン札幌

15日 独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター

事務局

独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター治験管理室（担当：内藤義博）TEL 011-811-9111

6月14日（土）
13:00~18:30

CRCが身につけておかなければならないマナー
電話とE-mail 対応のマナー | くすりの基礎知識

6月15日（日）
9:00~15:30

臨床試験の論理 | 臨床試験の倫理
ワークショップ：患者への説明の仕方

日本臨床薬理学会認定CRC制度のポイントになります。

【主催】 日本臨床薬理学会

【共催】 聖マリアンナ医学大学薬理学 大分大学医学部創薬育薬医学 国際医療福祉大学大学院創薬育薬医療分野
国立病院機構北海道がんセンター治験管理室

CRCのためのワークショップ in 札幌 -身につけておかなければならない知識と技能-

日時：2008年6月15日（日） 場所：札幌がんセンター 大講堂

ポイントレッシン2

臨床試験の論理：基本的な考え方

中野 重行

大分大学医学部創薬育薬医学
国際医療福祉大学大学院

ポイントレッスン2:

臨床試験の論理：基本的な考え方

中野 重行

国際医療福祉大学大学院（創薬育薬医療分野）

大分大学医学部（創薬育薬医学）

今回のワークショップでは、CRCとして身につけておかなければならない基本的な知識と技能を学ぶことを目的としています。

臨床試験には「科学性」と「倫理性」が求められますが、ポイントレッスン2では「臨床試験の科学性」に焦点を当て、「臨床試験の論理」についてその基本的な考え方を一緒に学んでみましょう。そのために、下記のような事項を取り上げることになります。

- 1) 皆さんは健康に関する信頼できる情報をどのようにして選んでいますか？
- 2) なぜ臨床試験が必要なのですか？
- 3) 臨床試験の基本骨格（エッセンス）とは何ですか？
- 4) 対照群を設けた比較試験はなぜ必要なのですか？
- 5) Placebo（プラセボ）投与群はなぜ必要なのですか？
- 6) 無作為化とは何のためにどういうことをすることですか？
- 7) 二重盲検法（二重遮蔽法）とは何のためにどういうことをすることですか？
- 8) 臨床試験は臨床研究の中でどのような位置づけになっているのですか？
- 9) 「信頼できるエビデンス」とはどのようなことですか？
- 10) 「Evidence-based medicine（EBM）」とはどういうことですか？

- 専門的な「知識」が頭の中をただ漂っている段階を越えて、本当に身につけると、専門外の素人の方にもわかりやすく説明できるようになってきます。つまり、「知識」の「技化」ができるわけです。そのためには、ただ知識として覚える段階を越えて、「なるほどそうか！」と自分で心から納得し、さらにこの知識が身につくことが重要になります。これがCRCに求められる「知識」と「技能」であり、CRCとして働く際に、これから目標としていただきたいことです。

このポイントレッスンの後、「ワークショップ3：患者への説明のし方ー参加者同士のロールプレー」を行います。参加者同士の一人が説明者になって、患者役の方に分かりやすく説明をするセッションを設けます。1グループ3名で役割を交代しながら実施します。1名が説明役、他の1名が患者役、残りの1名が観察者、として参加します。順次役割を交代して実施して下さい。ロールプレイ 10分間+フィードバック 10分間、計 20分間で3回実施します。

午後からは、「ワークショップ4：患者への説明のし方ーSP（模擬患者）への説明ー」を行います。各グループに廻ってくる模擬患者（SP）の方々に、治験の説明をしていただきます。ロールプレイ 20分間+フィードバック 10分間、計 30分間で3回実施します。

フィードバックについて：説明者の説明（ロールプレイ）の後のフィードバックの時間には、グループ内で、次のような順序で感想・感じたこと・コメントを語り合ってください。①説明者、②観察者、③患者役、再び④説明者の順序です。この順序が、今までの経験から、最もフィードバックの時間が効果的に利用できる方法です。時間が余れば、残った時間を使って、グループ内で自由に意見交換を行ってください。

CRC 養成講座シリーズ / 2

治験, 臨床試験, 臨床研究と CRC

中野重行 (大分医科大学臨床薬理学・臨床薬理センター)

発行所 日本臨床薬理学会 TEL. 03-3815-1761

【禁・無断転載, 複製】

治験, 臨床試験, 臨床研究と CRC

中野重行 (大分医科大学臨床薬理学・臨床薬理センター)

1. はじめに

江戸時代までのわが国の臨床医学は、一部蘭学が入ってきたとはいえ、永年の経験の蓄積に基づく東洋医学(漢方、針灸等)が主流であった。しかし、時代が明治に変わるとともに、科学の手法を取り入れて次々と種々の病因の解明に向けてめざましい発展(たとえば結核の病因としての結核菌の発見など)を遂げていた西洋医学を、わが国は国として採用することになった。その後医薬品の開発も、西洋医学の編み出した科学的手法に沿って行われるようになっていく。

西洋医学の特徴は、科学的なエビデンスを重視する点にある。科学的エビデンスは、普遍性(つまり、多くの患者に共通する特性を大切にすること)、論理性(つまり、合理的に説明できることを大切にすること)、客観性(つまり、誰が行っても同じ結果が得られることを大切にすること)を重視している。したがって、一定の訓練をすることにより、誰でもが努力すればある程度一定した結果が得られることを目指している。そのためには、結果の予測性を高めることが必要になり、基礎研究(basic research)としての実験(experiment)と、臨床研究(clinical research)としての臨床試験(clinical trial)がそのために必須条件となったのである。

2. 臨床研究, 臨床試験, 治験の関係

1) 臨床研究

臨床研究は、非臨床研究または基礎研究に対して使用する言葉であり、人間を対象にする研究のことである。臨床研究は大きく次の3つに分類することができる。すなわち、(1)症例報告、(2)調査(survey)、(3)臨床試験である。

2) 臨床試験

臨床試験は、臨床研究の一部であり次のような特徴を持っている。すなわち、(1)前向き研究(prospectively study)を行うこと、(2)介入(intervention)を行いその効果を調べること(たとえば、薬物を投与しその効果を調べる等)。

臨床試験は、対照群があるかどうか、無作為化が行われているかどうか、盲検法が採用されているかどうかによって、次のように分類できる。

- (1) 無対照臨床試験
- (2) 非無作為化臨床試験
 - a) 歴史的対照を有する臨床試験
 - b) 同時的非無作為化臨床試験
- (3) 無作為化臨床試験(無作為化比較試験: randomized controlled trial (RCT))
 - a) 非盲検無作為化臨床試験
 - b) 単純盲検無作為化臨床試験(単純盲検法は単盲検法とも称する)
 - c) 二重盲検無作為化臨床試験(二重盲検法は双盲検法とも称する)

エビデンスとしての信頼性は、大まかにいうと、症例報告(1例)よりも症例報告(複数)、症例報告よりも多数を対象にした調査、多数を対象にした調査よりも臨床試験の順に高まる。また臨床試験の中では、無対照臨床試験、非無作為化臨床試験、無作為化臨床試験の順に高まる。無作為化臨床試験の中では、非盲検無作為化臨床試験、単純盲検無作為化臨床試験、二重盲検無作為化臨床試験の順に信頼性が高まる。

最近の医療界における重要なキーワードに、EBMがある。医薬品に関するエビデンスの中では、RCTにより得られた成績が最も信頼性が高い。EBMの実践には、わが国における医薬品の臨床試験(とくにRCT)による成績が必須となる。わが国の医療環境の中で日本人に関する科学的なエビデンスが集積されない限り、わが国における治療医学のレベルの向上は期待し難い。しかし、わが国における医薬品(とくに市販後医薬品)の臨床試験は、欧米に比べて残念ながら遅れている。多くの医薬品で信頼できるエビデンスは、その多くを欧米に頼っているのがわが国の現状である。

3) 治験

治験は臨床試験に含まれ、新しい医薬品や医療用具の製造・販売の承認を規制当局(厚生労働省)から得るために実施する臨床試験を表現する用語である。

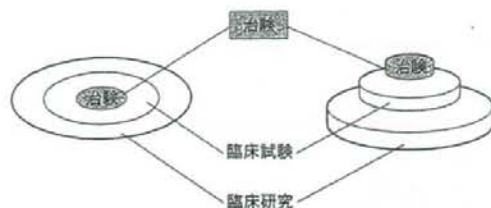


Fig. 1 治験、臨床試験、臨床研究の関係

臨床研究、臨床試験、治験の3者の関係は、Fig. 1に示すとおりである。したがって、治験はすべて臨床試験であり臨床研究でもあるので、「治験は臨床試験である」、「治験は臨床研究である」、「臨床試験は臨床研究である」という言い方は正しいといえるが、その逆の「臨床試験は治験である」、「臨床研究は治験である」、「臨床研究は臨床試験である」という表現は間違いとなる。

第I相の代表的な試験である臨床薬理試験は、非臨床試験の段階を終了した後の人間を対象にした最初の臨床試験の段階である。この段階では、比較的少人数（数十人から百人程度）の健康ボランティアを対象にして治験薬を使い、慎重に少しずつ増量して、安全性や薬物動態（体内での薬の動き）を調べる。

第II相の代表的試験である探索的試験は、前期と後期に分れる。普通、数百人の患者が参加する。第II相前期試験は、患者で治験薬の効果と安全性を探索的に調べる「探索試験」である。第II相後期試験は、最適用量を調べる「用量設定試験」である。

第III相の代表的試験である検証的試験は、数百人の患者を対象にして、有効性と安全性について従来の治療法との優劣を比較する。標準的治療法がない場合には、調べたい薬の成分を含まないプラセボと比べて有効性を確認する。つまり、有効性の「確認試験」である。

医薬品は、市販後にも臨床試験が行われる。第IV相試験は、市販後の臨床試験であり、治験ではない。

上記の例外として、抗がん剤の領域がある。抗がん剤では、健康者を対象にした臨床試験は行えないので、第I相試験を患者で開始し、第II相試験が終わった段階で承認申請を行い、市販後に第III相試験を実施している。

第II相後期試験と第III相試験では、一般に無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）が採用される。つまり、無作為化という手続きにより偏

りのない2つ以上の複数の群を作り、治験薬と対照薬（標準薬かプラセボ）の間で比較試験を行う。先入観による評価の歪みが生じないようにするために、二重盲検法が採用されることが一般的である。

3. 臨床試験のデザイン

臨床試験の目的を達成するためには、試験の目的とする情報を得るために必要な前述した試験デザインのいずれかを選択するとともに、十分な数の被験者が必要になる。

有効性を証明するための検証的試験では、適切な対照群が必要となる。対照群を設定する目的は、治験薬により患者に生ずる結果と、疾患の自然経過、観察者・患者の期待、他の治療法等の諸要因により生ずる結果との弁別を可能にするためである。

対照群の種類は、対照群の治療内容によって4種類がある。(1) プラセボ（プラセボ同時対照）、(2) 実薬対照（実薬（陽性）同時対照）、(3) 被験薬の異なる用量または用法（用量反応同時対照）、(4) 無治療（無治療同時対照）である。第III相試験の段階で行われる検証的試験では、(1)または(2)が採用される。

(1) プラセボ（プラセボ同時対照）

被験者は、治験薬群かそれと外観が同じで治験薬を含まないプラセボ群のいずれかに、ランダムに割り付けられる。プラセボ同時対照試験の利点は、プラセボ効果をコントロールできるだけでなく、ランダム化と盲検化を可能にすることにある。また、プラセボ群を組み込むことにより、実際の、または見かけの疾病の自然経過に対する治験薬の薬理作用以外のすべての潜在的な影響をコントロールできるという利点を有している。

なお、プラセボ対照群を設定することは、対照群が治療されないのではない。普通、一般的な標準治療に、治験薬またはプラセボがそれぞれ上乗せされる。これを、上乗せ試験（add-on study）という。

(2) 実薬対照（実薬同時対照）

実薬対照試験では、被験者は治験薬群か実薬対照群のいずれかに、ランダムに割り付けられる。通常、二重盲検試験として実施される。しかし、抗腫瘍薬領域のように用法や毒性が異なる場合には、盲検化は困難だったり不可能である。

実薬対照試験には、2つの異なる目的の試験がある。(1) 治験薬が既知の有効な治療と同程度に有効であることを示す試験と、(2) 実薬対照薬による治療に対

する治験薬の優越性を示すことにより治験薬の有効性を示す試験である。

しかし、いずれの場合でも、その試験が有効な治療と有効性の低い治療、無効な治療との弁別が可能であったのかどうか重要である。そのためには、実薬対照とプラセボ対照を含む治験薬との同時比較など、1つの試験で2種類以上の対照を用いることが行われることもある。

無作為化(ランダム化)と盲検化は、評価の偏りを最小にするために採用される。バイアスの発生の可能性を最小限にし、臨床試験開始時に被験群と対照群が類似しており、また臨床試験期間中も同じように治療されていることを保証するために用いられる。

(1) 無作為化(ランダム化: randomization)

比較する群間の比較可能性を保証し、被験者選択時のバイアスの可能性を最小にするために実施される。このランダム化がなされてはじめて、統計的推論が可能となる。

(2) 盲検化

臨床試験の実施中に行われる治療や観察は、被験群と対照群の間で類似している必要がある。そのためには、結果に偏りを生じさせる危険性を減少したり最小化しなければならない。そのために盲検化が行われる。

つまり、盲検化は治験実施者や被験者が、割付られた治療法を知っていることにより生じうる被験者の管理、治療、評価、結果の解釈の違いから生じるバイアスを最小にするために行われる。換言すると、盲検化は治験薬の評価が割付けられた治療法を関係者が知っていることによる影響を受けないことを保証するためである。

盲検化の方法には、単純盲検法と二重盲検法がある。前者は、割付けられた治療法を被験者だけが知らされないようにして実施する試験方法である。後者は、被験者に対する治療法を被験者が知らされないだけでなく、試験を実施する者も割付けられた治療法を知らされないようにして実施する試験方法である。

なお、医学的に厳密にいうと、「盲」は不可逆的な視力障害を表現する用語である。臨床試験で使用する二重盲検法は、一時的に視野をふさぐことであるので、「二重遮蔽法」という表現のほうが理にかなっている。

4. CRCの役割

CRCはclinical research coordinatorの略語であ

り、そのまま日本語訳すると「臨床研究コーディネーター」となる。CRCが誕生した当初は、日米欧の合意に基づいて改定され法制化された新GCPの下で治験を実施する際の基盤整備に焦点が当たっていたため「治験コーディネーター」と称されていたが、CRCの本来の守備範囲は治験の枠を超えて臨床試験を含む臨床研究全般にわたっている。「CRCが治験を支援するとき治験コーディネーターとして働く」という表現がより適切である。

わが国の治験現場の現状では、CRCとしては薬剤師、看護師、臨床検査技師、栄養士、臨床心理士等、種々の職種の人達が含まれる。治験責任医師の仕事は非常に多く、かつ責任も大きい。このクラスの医師は一般に忙しい診療・研究・教育の時間をやり繰りして治験に携わっている場合が多い。治験の質と速度を確保するためには、医師とCRCのよき協働は欠かすことができない。

CRCがとくに治験コーディネーターとして働くときに、CRCには次の4つの役割を果たすことが期待される。CRCは、治験依頼者、治験責任(分担)医師および被験者として参加する創薬ボランティアの3者からなる臨床試験の基本三角形の間に入って、(1)創薬ボランティアのケア、(2)治験責任(分担)医師の支援、(3)治験依頼者側との対応(モニタリングと監査への協力)、(4)全体のコーディネーションである¹²⁾。

5. 市民参加型医療としての臨床試験

普通の治療の場面では、個々の患者に最適の治療を提供することが求められている。そのためには、個々の患者の身体的要因のみならず、心理社会的要因に合わせた個別化が必要になる(one of oneのアプローチ)。ここでは医療への参加者(患者)自身が、受益者である。

しかし、治験を含む臨床試験では、個々の患者の有する個別性よりも普遍性が重視される(one of themのアプローチ)。ここでは医療への参加者(患者)自身が受益者になることもあるが、受益者でないこともある。一般に受益者は、参加者(患者)自身ではなく、未来の患者である。この点が、一般市民の立場からは、治験を含む臨床試験のわかりにくさであるといえる。

そこで、治験を含む臨床試験に参加していただくためには、上記のことをわかりやすく説明し、理解してもらったうえで、自由意思に基づいて被験者として参加していただく必要がある。自由意思に基づいて参加

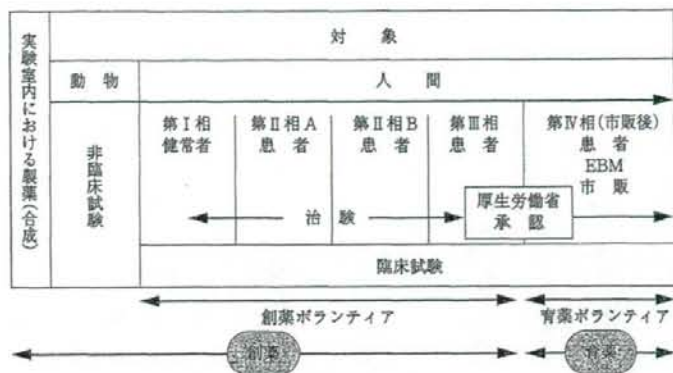


Fig. 2 創薬と育薬：医薬品の臨床試験との関係（図中に、創薬ボランティアと育薬ボランティアについても記した）

していただくのであるから、参加していただく被験者の方々は、治験の段階（創薬）では創薬のためのボランティア、つまり「創薬ボランティア」であり、市販後の臨床試験の段階（育薬）では育薬のためのボランティア、つまり「育薬ボランティア」である。両者を合わせて表現する時は、「創薬育薬ボランティア」ということになる（Fig. 2）。

このように、治験を含む臨床試験は、one of themのアプローチであるだけに、一般市民の方々の「共感に基づく同意」が大切になる。つまり、「共感に基づく同意」を基盤にした「創薬育薬ボランティア」の協力があってはじめて成り立つ、「住民参加型医療」の一つなのである。そして臨床試験の目指すところは、あくまでも国民が安心できる医療を作ること貢献することであり、またそうでなければならない。

参加するかどうかを自由意思で決めていただくということは、臨床試験に参加することにより生ずる負担（外来受診回数や検査が増えるといった物理的負担、ならびになんらかのリスクや束縛を感じるという心理的負担）を背負う人と、これを背負うことをしない人が生ずることになる。そこで、臨床試験を実施する側の人達には、創薬育薬ボランティアとして臨床試験に参加していただく方々の負担を可能な限り軽減する努力をすることが求められる。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、感謝の意を表明することも重要である。感謝の表明という点に関しては、創薬育薬ボランティアとして臨床試験に参加していただいた方々に対して、参加した試験の内容に応じた得点を差し上げて、この得点を貯金のように貯蓄できるようにして、将来自分の健康に不安が生じた際に

医療や介護を受けられるように、社会からお返しをするという発想に基づく「思いやりプラン」を、著者がすでに提案しているので参照していただきたい³⁾。

6. 今後 CRC に期待されていること

新GCP以降、国内の医療環境が従来とあまり変化していない条件下で、欧米とほぼ同一の基準で治験を実施するのであるから、治験依頼者と治験実施者のいずれにも、治験の倫理性・科学性・信頼性の確保のために従来以上に多くの労力が必要になっている。また、治験を含む臨床試験のための基盤整備が求められている。臨床試験が円滑に進むためにコーディネートするCRCの養成もその1つである。

CRCは、現状では治験を中心に支援をしているが、本来、臨床研究コーディネーターのことであり、臨床試験全般（場合によっては臨床研究）も当然支援することになる。最近、EBMの重要性が叫ばれるようになり、より安心できる医療を求めて無作為化比較試験（RCT）が重視されるようになってきた。そうになると、CRCは臨床試験、さらには臨床研究全般を支援することになる。今後、まさに文字どおりのCRCになることが期待されているといえよう。

文 献

- 1) 中野重行, 大泉京子, 神谷晃, 野口隆志 (編), 医薬品の臨床試験とCRC. 薬事日報社, 2001.
- 2) 日本臨床薬理学会 (編), CRC テキストブック. 医学書院, 2002: 1-269.
- 3) 中野重行, 治験に参加する患者のメリット—今後真剣に追求すべきこと. 薬理と治療 1995; 23: 1085-93.

① プラセボ反応

① プラセボ (placebo) の意味と日本語訳

placebo の日本語訳は、ローマ字読みの「プラセボ」, または英語発音に近い「ブラシーボ」である。プラセボの原語の placebo はラテン語の「I shall please」に由来し、本来の意味は「患者を満足させるか、心理的效果を期待して与えられる活性を有しない物質」, あるいは「苦痛を和らげるか、満足させる、喜ばせる、のに役立つもの」である。

プラセボとしては、薬理的に活性がないかほとんど無視できるもの(普通は、乳糖、澱粉、生理的食塩水など)が使用される。近年、臨床試験でコントロール (inactive control) として使用されるようになった。薬理的に活性を有する標準薬は active control として使用される。なお、偽薬(偽はだますの意)という日本語訳は、placebo の本来の意味を誤解されやすいので使用しないほうがよい。またプラセボは本来 inactive なものを称しているのに、active control のことを active placebo とするのは誤用である。

② プラセボ投与時の改善率

プラセボの使用時に患者の病状が改善したり、新しい症状が出現することがある。これを一般に、プラセボ反応と称している。種々の病態でプラセボ投与時の改善率はかなり高く、Beecher(1955)がそれまでに報告された文献を総括して、平均35%と報告している。プラセボ投与時の改善率は、とくに不安・緊張に伴う症状と痛みを伴う症状(頭痛、術後疼痛・狭心痛など)に高いが、他のどのような病態・症状でも認められる。

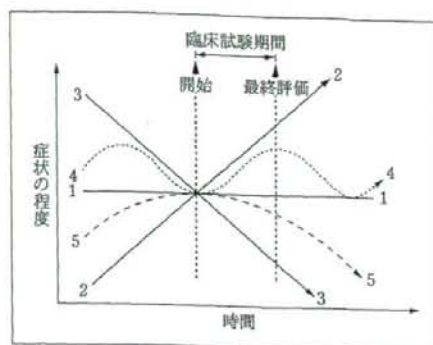


図 1-22 臨床試験における症状の程度の変動と臨床薬効評価

③ プラセボ投与時の改善率の構造的理解

薬を使用し一定時間経過後に評価する、という臨床薬効評価の場では、この期間の患者の病態・症状は不変ではなく、自然治癒傾向も含めて一般に自然変動が認められる(図 1-22)。したがって、プラセボ投与時に改善率(または病態・症状の変化、ときには増悪)として観察し測定しているものは、このような自然変動と、そのうえに医師側の要因、患者側の要因、治療環境の要因、治療以外の環境要因などが複雑に影響を及ぼした結果の総和である。

これを図示すると図 1-23 のようになる。すなわち、自然変動(図 1-23 の N に相当)があり、そのうえに服薬するという行為を含めた治療を受けることに伴う影響(真のプラセボ反応、あるいは狭い意味でのプラセボ反応; 図 1-23 の P に相当する)が加わったものを、この間の変化として測定していることになる。つまり、一般に私どもが観察している「プラセボ反応」は、測定されたプラセボ反応(いわゆるプラセボ反応、図 1-23 の N+P)である。プラセボ反応として、心理的效果(暗示の効果など)だけを測定しているのではない。真のプラセボ反応(P)の大きさを知るためには、プラセボを投与しない無治療(無処置)時との比較が必要になるが、これを設定することは臨床の現場では困難なことが多く、したがって真の P の大きさはわかっていないことが多い。なお、N の大きさは固定した一定の大きさのものではないことに注意し

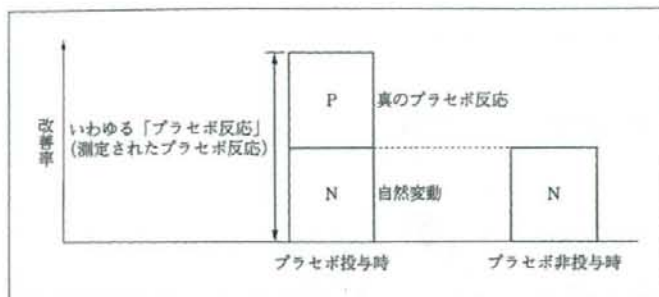


図 1-23 プラセボ投与時の改善率の構造的理解

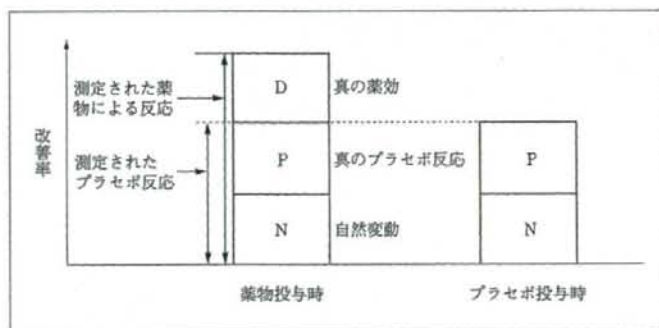


図 1-24 薬物投与時の改善率の構造的理解

ておく必要がある。つまり、同じプラセボ非投与群を作ったとしても、医療機関に定期的に通う場合と、医療機関にも通えずに放置している場合では、Nの大きさは当然異なる。

④ プラセボ投与時に改善(変化, 増悪)がみられる理由

プラセボ投与時に改善(病態の変化, 増悪)が観察されるメカニズムとしては、次のようなことが考えられる。すなわち、

- 1) 病態・症状の本来有している自然変動(生体の自然治癒力を含む)
- 2) 暗示効果
- 3) 条件づけ(conditioning)
- 4) 観察時に生ずるバイアス
- 5) その他

⑤ 臨床薬効評価にプラセボが必要な理由

薬物投与時に薬物効果として観察測定しているものは、図 1-24 のように表現できる。すなわち、薬物投与時にみられる効果は、図 1-23 の N+P の上に薬物による「真の薬効: 図 1-24 の D に相当」が加わったものを観察していることになる。もちろん、ここでプラセボ反応あるいは薬物効果のなかで、N, P, D の占める比率は病態の種類によりさまざまである。したがって、薬物の効果(真の薬効: 薬を投与することにより新たに加わる効果、つまり図 1-24 の D) を正しく評価するためには、薬物投与時にみられる改善率からプラセボ投与時にみられる改善率を差し引くが必要になる。これが、現在の臨床薬効評価の基本的な考え方である。

化学物質の濃度測定に際してブランクが必要なように、また実験動物における薬理学的試験や毒

性試験に对照群の設定が必須であるように、臨床薬効評価試験には薬効を科学的に評価するために对照群としてのプラセボ投与群が必要になる。このことは、数多くの大規模介入臨床試験の成果からも学ぶことができる。多くの臨床試験結果は、真に薬が有用か否かを明らかにするためには、对照群としてプラセボ投与群を設定する必要があることを示している。

⑥ プラセボの使用に関する倫理的側面

プラセボは、「薬物の二重盲検比較試験における对照としての使用」以外にも、昔から治療医学の領域で使用されてきた。たとえば、①薬物に対する依存性の強い患者の治療で使用したり、医師-患者関係を良好にするための手段として使用する場合、②心身症や神経症に心理療法を行う際に、患者自身の病態を正しく理解するための補助手段として使用する場合、などが挙げられる。これらのプラセボの使用に際しては、治療目的で一時的にプラセボを使用することを、その時点で患者に告げていない。このことを患者に告げるのは、病状の改善がみられたあとになる。このようなプラセボの使用からもわかるように、本来プラセボは患者のために使用するものである。決して騙す目的で使用するものではない。

臨床試験におけるプラセボの使用法に関しては、表1-42のような区別があることに留意する必要がある。すなわち、1)治療期における使用：治療期における对照としてのプラセボの使用(①プラセボの単独使用と②標準薬に上乗せしたプラセボの使用)、2)治療期前の観察期における使用：治療期開始前のwashout用としての使用、3)治

表1-42 臨床試験におけるプラセボの使用法

- | |
|---|
| 1) 治療期における使用：治療期における对照としてのプラセボの使用 |
| 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) 治療期前の観察期における使用：治療期開始前のwashout用または对照としての使用 |
| 3) 治療期後の観察期における使用：治療期終了後の对照としての使用
(たとえば、退薬症状の出現の有無の評価のための使用) |

療期後の観察期における使用：治療期終了後の对照としての使用、である。

このなかで最も議論の多い臨床試験の治療期における对照としてのプラセボの単独使用に関しては、とくに次の2点について考慮する必要がある。

- 1) 科学的に有用性の実証された標準薬の存在の有無。
- 2) 患者が受ける可能性のあるリスクの程度。

臨床試験により有効性の実証された標準薬がいまだ存在しない場合には、科学的な見地から对照群としてのプラセボの使用が必須条件になる。この際、患者へのリスクが少な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、患者へのリスクの高い場合には倫理的に問題も多く、被験者保護(安全性)を十分考えた試験計画を工夫する必要がある。たとえば、前もって被験者の安全性の確保が可能となるような実施基準を試験計画に盛り込んでおいて、この基準を超えて被験者の安全性に懸念が生ずる際には速やかにプラセボから他の治療法へ切り換えるなどの試験計画上の工夫が考えられる。その際、他の治療法に切り換えざるを得なくなるまでの期間などを指標にして試験薬投与群間の比較をすることも可能である。そのような工夫が不可能な場合には、一般に行われている治療法(たとえ標準治療ではないにしても)に上乗せする方式を採用せざるをえない。

一方、すでに臨床試験により有効性の実証された標準薬が存在する場合にも、科学的見地からはプラセボ投与群との比較が望ましいが、すでに存在する標準薬と比較した資料を得ることも臨床医にとっては必要かつ有益な情報となる。このような場合にプラセボを使用することの利点は、臨床試験の実施に際して必然的に伴うノイズを評価して科学的な結論を得ることができること、あるいは信頼できる結論を得るのに要する被験者の全体数が少なくすむこと、などが挙げられる。標準薬が存在する場合には、抗不安薬、睡眠薬、鎮痛薬、高脂血症治療薬などのように患者へのリスクの比較的少ない臨床試験ではプラセボの使用は倫理的にも問題は少ないが、治療法を誤ると命にかかわるような重篤な病態を対象にした臨床試験で

は、患者の安全性の確保が困難になる危険性があり、したがって倫理的見地からの問題も多く、プラセボの使用は難しくなる。

治療目的でプラセボを使用する場合は例外として、臨床試験でプラセボを使用する場合には、被験者へのインフォームド・コンセントの際に、プラセボがあたる可能性があることを、明確に知らせる必要がある。その際の説明の仕方は、治療期であるか観察期であるかによって、つまりプラセボの使用の仕方に応じて、工夫する必要がある。また、プラセボの使用に際してのインフォームド・コンセントでは、「共感に基づく同意」が重要であるので、医療者ととも一緒に協力して医療を良くしていこうという枠組みの構築、つまり「住民参加型医療」を育てていくことが重要である。

【文献】

- 1) Beecher HK: The powerful placebo. JAMA 159: 1602-1606, 1955.
- 2) 中野重行, 安原 一: Placeboの意義と問題点(シンポジウム座長まとめ). 臨床薬理 24: 355-360, 1993.
- 3) 第13回日本臨床薬理学会シンポジウムII(記録). 臨床医薬 9: 1243-1292, 1993.
- 4) 中野重行: 臨床薬効評価—Placeboをめぐる諸問題のポイント. 臨床薬理 26: 611-615, 1995.

(中野重行)

育薬と育薬ボランティアのすすめ

中野重行

一 はじめに

薬はつきあい方によって、益をもたらすこともあれば、害を生ずることもあります。このことは、基本的には食べ物でも同じなのです。塩でも砂糖でも、摂り過ぎると健康を害します。元々体内には無かったものを体内に入れるのですから、適切で上手な使い方が大切になります。一生薬のお世話になることなく過ごせる人は、まず居ないでしょうから、早目に「薬との上手なつきあい方」を身につけた方が賢明だと言えます。

人間同士のつきあいでは、こちらが多少の失敗をしても相手がかばってくれるかもしれません。しかし、薬とのつきあい方においてはそのようなことは全く期待できません。薬は化学物質であり、ハードな存在ですから融通がききません。人間はソフトな存在なのですから、人間の方が柔軟に対応することが、薬との上手なつきあい方を考えていく際にとっても重要となります。これは、薬とつきあう時のエチケットである、と言ってもいいことかもしれません。私達薬との上手なつきあい方を研究したり、教育する立場にいる人間から見ると、薬により生じたと言われる薬

の副作用や薬害に関する報道のかなりのものは、つきあい方、つまり使い方が適切でなかったために生じた場合が多いのです。

薬のもたらす害を最小に止めて、得られる益を最大限に高めるために重要なことは、使用する薬の種類、使用量、使用間隔、使用するタイミングなどの選択だけでなく、薬の飲み合わせや生体側の諸々の条件（例えば、年齢、肝障害や腎障害などといった病態、妊娠中、授乳中等）などに関する十分な配慮をすることなのですが、これらは本論の主題からは外れますので、ここでは触れません。しかし、薬と上手につきあつていくためには、信頼できる科学的根拠に基づいた使い方に関する情報が必要になってきます。それでは、科学的根拠に基づいた薬の適正な使い方に関する情報はどのようなようにして得られるのでしょうか。そして、そのためには何が必要なのでしょう。これらの点に関してお話をさせていただこうと思います。

二 薬の種類

まず最初に、私達が薬と言っているものにはどのようなものがあるのか、についてお話させていただきます。私達

がお世話になっている薬は、医薬品と呼ばれていますが、これには、医療用医薬品（医師の処方が必要となる処方薬）と一般用医薬品（医師の処方が必要としない非処方薬）があります。医療用医薬品は、医療機関で医師の診察に基づいて処方されるものですが、一般用医薬品は、OTC薬（Over the counter drug の略）とも呼ばれ、町中の薬局で気軽に入手できます。

1 医療用医薬品

医療用医薬品は、厳密な臨床試験の段階を経て、その有効性と安全性が確認された薬です。そのためには、臨床試験を実施する必要があります。厚生省に製造販売を承認してもらうための申請資料にする臨床試験を「治験」と呼んでいます。厚生省の承認が得られて市販された後に行われる、より質の高い指標を使った臨床試験もあります。この点については、後で説明したいと思います。

2 一般用医薬品

一般用医薬品には、スイッチOTC薬（医療用としての経験を積んだ後に、一般用にスイッチされた薬）とダイレ