

<連載9>

プラセボの使用に関する倫理的ジレンマとそれを乗り越える試み

大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座

中野 重行

1. はじめに

プラセボの存在意義は、プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) が行われるようになる前と後では、大きく変化しました。プラセボ対照ランダム化比較試験が行われるようになる前は、プラセボは治療の目的でのみ使用されていました。有効でもない物質をあたかも有効であるかのごとく患者の治療に使用する、といったプラセボの使用です。しかし、プラセボ対照ランダム化比較試験が行われるようになった後は、臨床試験によって医薬品の有効性などを評価する際に、真実を明らかにするための対照 (コントロール) として、プラセボは必須の役割を担うようになったのです。つまり、プラセボに科学的な面でのポジティブな意味が与えられて、使用されるようになったのです。

このようなプラセボの存在意義の変遷に伴って、プラセボの使用に関する倫理的な議論についても、その様相が時代とともに変化してきました。本稿では、プラセボ対照群を設定した臨床試験を実施する際に、研究者を悩まし続けている「倫理的なジレンマ」を取り上げてみたいと思います。プラセボ対照ランダム化比較試験を実施する際に、研究者サイドの倫理的ジレンマから生じる「こころのうずき」と、被験者として臨床試験に参画する患者サイドに生じる「こころの抵抗感」にも光を当てながら、この倫理的ジレンマを乗り越える試みについても考えてみることにします。

2. 「プラセボ対照ランダム化比較試験」以前の時代におけるプラセボの使用について

プラセボの古い定義と倫理的批判

昔、医療のなかで薬として使われていた多くのものは、今の医学の水準から考えるとプラセボと考えられるものがほとんどでした。それ以外により治療法がなかった時代のことです。しかし、20世紀になると科学的にも有効と考えられる薬 (たとえば、アスピリンなど) が登場してきました。20世紀の前半までは、医師は効果の明らかでないプラセボを医療のなかで使用すべきでないという意味での批判が、プラセボの使用に関する倫理的な批判の主たるものでした。

プラセボの定義としては、「患者に利益よりも喜びを与えるために使う薬」という解説が古くからありますが、この説明そのものに、倫理的な懸念の生まれる芽が内在しているように思われます¹⁾。つまり、プラセボは患者にとって「利益よりも喜びを与える」と説明されている点です。

精神を介して作用するものとしてのプラセボ

ロバート・カボットは、メチレンブルー、パン粉などを治療の目的で使用したり、強力な鎮痛薬のモルヒネであると称して極少量の水の皮下注射を行って、これらを「患者の精神を介して作用するもの」とみなした最初の人だと言われています^{2,3)}。ここで「精神を介して作用する」とみなしたという点に注目しておく必要があります。カボットは自分がプ

ラセボを使用した経験から、プラセボには、医師が患者をごまかし、しかも患者がだまされたことに気づかなかつた場合にだけ、効果が認められることを見いだしています。と同時に、患者を「ごまかしている」ことが患者に知られて、「患者と医師の間の信頼関係」が崩れたという自らの体験から、このような嘘やごまかしは避けるべきであり、時間はかかっても患者には真実を伝えることが大切であると指摘しています。しかし、プラセボを使用すべきでないというカボットの考えには、現在の私たちの考え方からみると不合理な点もあり、言葉が通じて話のわかってもらえる患者にはプラセボを使用する必要はないが、言葉が通じない人たちにはプラセボの使用はやむを得ない、として使い続けていました。その理由は、何も使う薬がない場合であっても、何も投与しないならば、患者は医師から治療を完全に拒否されたと受け取られて、プラセボを投与した場合よりもっと悪い結果を招いてしまうことが考えられるため、これを避けるためでした。患者に真実を伝え、十分理解してもらったうえで、本人から自由意思による同意を得るという「インフォームドコンセント」というコンセプトが、まだ医療の世界に誕生していない時代のお話です。

欧米の精神科医によるプラセボ批判

プラセボの使用に批判的な態度をとってきたグループの一つに、欧米の精神科医たちがいます。彼らはほぼ一貫して、医療のなかでプラセボを使用することに批判的な態度をとってきました。その理由として考えられることは、精神科医は精神に働きかける心理療法（あるいは精神療法）を重視して行ってきた医師であり、一方、精神科医でない多くの医師（非精神科医）は精神医学治療（精神を介する治療）に懐疑的な人が多く、薬物や手術などの特異的な治療の効果は信じるが、自分たちが使用するプラセボ投与時の効果を「非特異的效果」とみなす傾向があったことによるものと思われます。

当時の精神科医にとって、心理療法（精神療法）は精神医療における「特異的な治療」であって、決して非特異的な治療であるという考えは受け入れられなかったのでしょうか。その後、向精神薬による薬物治療が発展していく過程では、向精神薬の効果は特異

的效果であるが、心理療法（精神療法）はプラセボと同じく非特異的效果とみなす考え方が広く受け入れられていったのです。

ヒポクラテスの思想とインフォームドコンセントの考え方

ギリシャ時代の医聖とされているヒポクラテスは、米国の医師が宣誓に使っている「ヒポクラテスの誓い」を著した人物としても有名ですが、患者に対しては、励ますこと、思いやりの心をもって慰めることはしても、病状について細かく説明したり、治療の中身や予後については話さない方がよい、と著書に書き残しています。医療の実態がヒポクラテスの時代とは異なり、医療技術や患者の人権意識が高まっているにもかかわらず、いつまでもヒポクラテスの教えを大事に守り、その影響を強く受けてきた米国医師会の古い体質は、生命倫理学者の批判的にされました。つまり、ヒポクラテスの時代には、外傷や感染症の患者が多く、治療の選択肢もなく、しかも患者の人権意識はまだ生まれておらず、インフォームドコンセントの考えもなかったため、患者に十分な説明をする必要もなかったということだったのではないのでしょうか。

3. 「プラセボ対照ランダム化比較試験」の時代になってからのプラセボの使用について

プラセボの使用に関する倫理的な議論

医学の文献にランダム化比較試験で「プラセボ」を使った二重盲検比較試験が初めて現れたのは1937年です⁴⁾。また、「ランダム化（無作為割り付け）」を初めて臨床試験に使ったランダム化比較試験が医学の文献に現れたのは1948年です⁵⁾。その後、プラセボ対照ランダム化比較試験が普及するようになったのですが、1950年代から1960年代にかけて、プラセボの使用に関する関心が高まると同時に、プラセボの使用に関する倫理的な議論が起ってきました。

プラセボ対照ランダム化比較試験が広く行われるようになって、プラセボの倫理に関する議論のポイントが明確になってきました。臨床薬効評価の場では、被験薬の有効性や安全性を科学的に評価するこ

とが目的です。そのために、被験薬群と対照群を比較する場面で対照群に使用するプラセボとは、「被験薬の化学成分を含まない錠剤（注射液）等」を意味しています。薬物の有効性や安全性の評価においては、薬物以外の要因（つまり非薬物要因）はプラセボ群の反応のなかに含まれることとなります⁶⁾。したがって、薬物の臨床評価の場面では、心理療法の効果はプラセボ効果のなかに含めて理解することになります。

臨床試験においてプラセボを使用することの意義と倫理について考えるとき、1960年代に、オースティン・ブラッドフォード・ヒル卿（英国）とヘンリー・ビーチャー（米国）の果たした役割は大きいものがあります。彼らは比較試験を普及させ、医薬品の承認審査や臨床試験におけるプラセボの採用に大きな貢献をしました。と同時に、「臨床研究の倫理ガイドライン」を作成することの重要性を主張したという点でも功労者です。彼らが社会から高い評価を得ていたこともあって、研究倫理の重要さが広く受け入れられたのです。

疫学者・統計学者であったヒルは「適切な試験デザインに基づく臨床試験をしないことは非倫理的である」との考えを主張し、必要なときにはプラセボを使用した比較試験、二重盲検法といった方法を採用しました。しかし、自分自身が若い頃に肺結核の闘病生活の体験があったこともあって、プラセボの使用に関する倫理的側面には敏感でした。そのため、ヒルが試験計画の作成に関与した、肺結核に対するストレプトマイシンのランダム化比較試験においては、被験者となる患者に過度な負担をかけないようにしたいという配慮からプラセボを毎日注射する群は設定せず、ストレプトマイシン投与群と安静群の比較試験を実施しています。しかし、評価の客観性を確保するために、評価者となる研究者には割付の内容を知らせないという工夫をしています^{5,7)}。また、患者を対象にした臨床試験は被験者となる患者個人のためではなく、被験者以外の他の多くの患者のためであることを明確に語った人物でもありました。

ハーバード大学医学部麻酔科教授であったヘンリー・ビーチャーは、プラセボ効果（反応）に関して、臨床試験データに基づいて、一般に考えられて

いる以上に高い頻度でプラセボ投与時に改善率がみられることを発表し、その論文のタイトルを「The powerful placebo」とした研究者です⁸⁾。ビーチャーは、米国における臨床試験に関与する研究者の非倫理的な行動の実例を詳細に報告し、倫理ガイドラインの重要性を訴えました⁹⁾。割り付けた内容（つまり、プラセボを含む薬剤の内容）が被験者として参加した患者に知らされていないケースが沢山ある事実を報告したのです。なかでも1930年代に開始された黒人の梅毒に対するペニシリンとプラセボの比較試験は、患者に梅毒に罹患していることさえ知らせずに行われていました。この悪名高き「タスキギー研究」と名づけられた臨床研究は、ペニシリンが有効治療として利用できるようになってからも、1972年まで続けられていたのです¹⁰⁾。ビーチャーの論文⁹⁾は、インフォームドコンセントの時代へと大きく舵を切るきっかけを作ったこととなります。米国に「生命倫理学Bioethics」という新しい学問が誕生する頃のお話です。

臨床試験の核となる三本柱と倫理的な議論

ランダム化（無作為割り付け）、プラセボの使用、二重盲検法といった臨床試験の中核に位置づけられる方法論に関する倫理的側面を論じた論文は、1980年代から1990年代に激増しています。その内容については、必ずしも合意は得られておらず、多岐にわたる意見が混在していました。また、プラセボの使用される背景要因を十分認識したうえでの論争になっていないことが、多々見受けられました¹¹⁾。真実を明らかにするにあたって臨床試験の核になる科学的な手続きとしての3本柱（プラセボ対照比較試験、ランダム化、二重盲検法）の必要性については、かなり理解が浸透したようですが、インフォームドコンセントが不十分なのではないか、被験者となる患者の理解が不十分なのではないか、という指摘が多く認められました。つまり、プラセボが使われる臨床試験で、そのことを知る権利が患者にはあるにもかかわらず、その権利が守られていないという指摘です。

新GCPになる少し前に、筆者が主任研究者を務めた厚生科学研究（1994～1996年）「適正な治験の実施方法に関する研究班」において、「日本の治

験におけるインフォームドコンセントの実態～多施設二重盲検比較試験に被験者として参加した患者と担当医師のペアを対象にしたアンケート調査の結果～」を報告しています¹²⁾。全国の神経内科医の参加した、口頭同意でも許された当時のわが国内では最先端となる文書同意の行われた治験での調査結果です。プラセボが当たるかもしれないこと：担当した患者にわかってもらえたと回答した医師は95%であったのに比べて、わかったと回答した患者は46%にしかすぎませんでした ($P < 0.01$)。ランダム化(無作為割り付け)になっていること：担当した患者にわかってもらえたと回答した医師は91%であったにもかかわらず、わかったと回答した患者は56%にしかすぎませんでした ($P < 0.01$)。二重盲検法が採用されていること：担当した患者にわかってもらえたと回答した医師は81%であったにもかかわらず、わかったと回答した患者は55%でした ($P < 0.01$)。つまり、臨床試験の基本的な科学性を保証する方法としての3本柱は、医師が思うほどには被験者として参加した患者はわかっていないことが判明したのです¹²⁾。この3本柱のなかでは、プラセボが当たる可能性がもっともわかってもらえていないのが実情でした。

インフォームドコンセントが口頭でも文書でもよかつたわが国において、治験の被験者になる際に文書同意が必須となったのは、新GCPとして法制化された1997年からでした。その後は、プラセボが当たる可能性があることは、被験者となる患者に説明したうえで、文書による同意を得ることが治験ではスタンダードになりました。患者に十分理解してもらったうえで同意を得る際には、相手の理解度に応じたわかりやすい説明が必須となりますが、この点では、新GCP以降、わが国内に新たに誕生した臨床研究コーディネーター(CRC)の果たしている貢献度は高いものがあります。

プラセボは無効であるとの思い込み

これは個人的な印象ですが、プラセボの使用に反対の意見を述べる方は、「プラセボは無効である」との思い込みが多いように思います。本シリーズの第1回目で触れたように、プラセボ投与群の改善率は一般に考えられているよりも高く、ピーチャーの

有名な「The powerful placebo」というタイトルの論文では、プラセボ投与群の改善率は35%でした^{8,13)}。だからこそ、プラセボ対照群との比較をしないと被験薬の効果に関する真実が明らかにできないのです。

余談になりますが、「活性プラセボ(active placebo)」と「不活性プラセボ(inactive placebo)」という用語が使われているのを見かけることがあります。まず、このような用語の使用は不適切であつて、薬理作用が出るか出ない程度の用量を使う場合に「活性プラセボ」と称しているようですが、「極小用量」と表現するのが良いように思います。ここでいう「不活性プラセボ」を使用する際には、倫理的な議論が盛んになりますが、「活性プラセボ」(つまり極小用量)の薬物を使用する際には、倫理的議論をする際の取扱い方が意外と甘くなりがちだという印象を持ちます。このことは、臨床の治療現場でも古くから行われてきたためかもしれません。あるいは、多少でも効くかもしれないという期待感のために「こころのうずき」を比較的感じずにすむためののかもしれません。しかし、「活性プラセボ」という表現は、プラセボの使用に関する倫理的側面の議論の本質を見誤らす可能性があるように思います。

4. 世界医師会のヘルシンキ宣言にみられるプラセボの使用に関する考え方

ニュールンベルグ綱領からヘルシンキ宣言へ

第二次世界大戦中に起こったナチス・ドイツによる残忍な人体実験は、戦後、ニュールンベルグで連合軍による軍事裁判によって裁かれ、人類の歴史のなかで今後二度と同じような悲惨なことが起こらないようにするための歯止めについて議論されました。歯止めとなる10項目が、有名な「ニュールンベルグ綱領」(1947年)です。ニュールンベルグは昔から気になる街でしたので、数年前の夏、一度訪ねてみたことがあります。落ち着いた、感じの良い石畳のある古い街でした。連合軍による軍事裁判の開催された裁判所は、現在も使われています。この街を訪ねて初めて知ったことは、この街はナチスの発祥の地であり、ヒットラーが定宿にしていたとい

表1 世界医師会のヘルシンキ宣言 (人を対象とする医学研究の倫理原則) : 修正の歴史

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA) DECLARATION OF HELSINKI
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

1964年	第18回世界医師会総会 (ヘルシンキ) で採択
1975年	第29回世界医師会総会 (東京) (第1回修正)
1989年	第41回世界医師会総会 (香港) (第2回修正)
1996年	第48回世界医師会総会 (サマーセットウエスト) (第3回修正)
2000年	第52回世界医師会総会 (エジンバラ) (第4回修正)
2002年	第53回世界医師会総会 (ワシントン) (第29項に注釈追加)
2004年	第55回世界医師会総会 (東京) (第30項に注釈追加)
2008年	第59回世界医師会総会 (ソウル) (第5回修正)
2013年	第64回世界医師会総会 (フォルタレザ) (第6回修正)

表2 世界医師会のヘルシンキ宣言におけるプラセボの使用 (エジンバラ修正版, 2000年, エジンバラ, スコットランド)

(英語原文)

29. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists.

30. At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.

29. 新しい方法の利益, 危険, 負担及び有効性は, 現在最善とされている予防, 診断及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, 診断及び治療方法が存在しない場合の研究において, プラシー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。

30. 研究終了後, 研究に参加したすべての患者は, その研究によって最善と証明された予防, 診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。

(日本医師会日本語訳)

うホテルは現在でも健在でした。また, 戦勝国である連合軍のなかで, 米国と英国は英語を使い, フランスはフランス語, 裁かれるドイツはもちろんドイツ語を使っていたため, 英語, フランス語, ドイツ語の三カ国語による同時通訳の会議が世界で初めて行われたという意味でも, 生命倫理の面だけでなく, 歴史に残っている会議です。

この「ニュールンベルグ綱領」を下敷きとするようなかたちで, 世界医師会の「ヘルシンキ宣言」(1964年)が誕生したのです(表1)。その後, 修正を繰り返しながら, 現在も「人を対象とする医学研究の倫理原則」として機能していることは周知のとおりです。

プラセボ対照群を設定した臨床試験が増えるに伴って, 被験者となる患者の保護に関する懸念も重要な問題となってきました。人を対象にした臨床研究の倫理に関する議論は, 医師だけでなく, 医学以

外の倫理学・法学の領域の人たちや一般の人たちに広がりました。プラセボの使用, ランダム化, 二重盲検法などのなかで, 二重盲検法の使用に関しては, 目的・方法・その意義がインフォームドコンセントに含まれている限りは, 倫理的に問題視されることはありませんでした。議論の多かったのは, プラセボ対照群を設定したランダム化比較試験に関する倫理でした。とくに治療の現場で, 患者を『ごまかし』でプラセボを使用する場合とともに, 臨床試験で患者に『知らせないまま』でプラセボを使用することが, 広く一般に非難されることになったのです¹⁴⁾。

ヘルシンキ宣言の修正と注釈の追加

ヘルシンキ宣言エジンバラ修正版(2000年)では, 臨床試験でのプラセボの使用に関して, 第29項に『新しい方法の利益, 危険, 負担及び有効性は, 現在最善とされている予防, 診断及び治療方法と比

表3 世界医師会のヘルシンキ宣言におけるプラセボの使用に関する注釈の追加

注釈1. 「ヘルシンキ宣言」第29項の明確化のための注釈 (ワシントン, 2002年)

プラセボ対照試験を用いる際には最大限の注意が払われなければならないとする見解、および、この方法は、一般に、証明された既存の治療法がない場合に限って用いられるべきであるという見解を、世界医師会(WMA)はここに改めて表明する。しかしながら、たとえ証明された治療法を利用できる場合であっても、以下の状況の下では、プラセボ対照試験は倫理的に許容されるかも知れない。

- ・ やむを得ない理由があり、また科学的に万全という方法的な根拠により、予防・診断・治療法の有効性または安全性を決定するためにその使用が必要である場合。または、
 - ・ 軽症の疾患に対する予防・診断・治療法の研究であり、プラセボ投与を受ける患者に、重篤な傷害もしくは不可逆的な傷害のリスクが決して追加されないと考えられる場合。
- 「ヘルシンキ宣言」の他項はすべて遵守されなければならない。特に、適切な倫理的・科学的審査の要求については、厳守されなければならない。

注釈2. 「ヘルシンキ宣言」第30項の明確化のための注釈 (東京, 2004年)

当該研究により有益と認められた予防・診断・治療法、または他の適切な医療を、試験終了後、研究参加者が利用できることを、研究の計画段階で明確にしておく必要があるという見解を、世界医師会(WMA)はここに改めて表明する。試験終了後の利用に関する手配またはその他の医療について、倫理審査委員会が審議できるように、研究計画書に記載されていないといけない。(注釈1および注釈2の翻訳：笹栗俊之)

表4 世界医師会のヘルシンキ宣言 (最新版, 2013年, フォルタレザ修正版, ブラジル) のなかにおけるプラセボ使用に関する記載

(英語原文)

Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:

Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention

and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.

Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

プラセボの使用

33. 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。

(日本医師会, 日本語訳)

較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボまたは治療しないことの選択を排除するものではない。』と記載されました(表2)。

この記載は、但し書きがあるとはいえ、最善とされている治療法がある際の、プラセボの使用に関して多くの議論を呼びました。その後、議論を重ねた

末に、2002年に開催された世界医師会総会(ワシントン)で、プラセボの使用に関する第29項を明確にするために注釈を加えることになりました(表3)。つまり、以下のノートが付けられたのです。最善とされている治療法があっても、ある条件を満たせばプラセボ対照比較試験が実施できることを明確にしたうえで、重篤な傷害等のリスクが追加され

ないという歯止めとなる条件を明記したことにより、科学性と倫理性のバランスが良くなったように思います。

この注釈としては、『～たとえ証明された治療法を利用できる場合であっても、以下の状況の下では、プラセボ対照試験は倫理的に許容されるかも知れない。』

・やむを得ない理由があり、また科学的に万全という方法論的な根拠により、予防・診断・治療法の有効性または安全性を決定するためにその使用が必要である場合。 または、

・軽症の疾患に対する予防・診断・治療法の研究であり、プラセボ投与を受ける患者に、重篤な傷害もしくは不可逆的な傷害のリスクが決して追加されないと考えられる場合。』と追記されました。さらに、念を押すようにして『「ヘルシンキ宣言」の他項はすべて遵守されなければならない。特に、適切な倫理的・科学的審査の要求については、厳守されなければならない。』が追記されています。

最新のヘルシンキ宣言は、2013年に開催された第64回世界医師会総会（フォルタレザ，ブラジル）で第6回目の修正がなされ、プラセボの使用に関する記載がそれまでの注釈ではなく、第33項として本文の中に書き込まれました（表4）。

ブラジルをはじめ南米にはプラセボの使用を法律で禁じている国があるとのことで、そのような国を代表するブラジルで第64回世界医師会の総会が開催され、ヘルシンキ宣言のなかでのプラセボの使用に関する記述が修正されたことには、歴史的にも意義があるものと思われます。また、科学性と倫理性の観点から、バランスのとれたものに向けて前進がみられたように思います。

5. プラセボジレンマとその解決策として考えられること

本来、医療は国民の健康を守るためにあります。言うまでもなく、これが医療の原点です。医療の質を高めるために、科学的に信頼できるデータに基づいて、より優れた医薬品を開発しようとする試みである治験も、製造販売後の医薬品のより良き使い方

を研究するための製造販売後（市販後）医薬品の臨

床試験も、もちろん国民に提供できる医療の質の向上のために実施されるものです。

二つの視点からの論理と倫理

治療は患者個人を対象にして、最善の治療法を提供しようとしています。つまり、患者は「One of one」のアプローチを受けるわけです。これを「個の論理」と呼ぶことにすると、臨床試験で被験者となる患者は、最終的には数値として扱われるデータを得る場に参加しており、個々の患者は「One of them」のアプローチを受ける感じがします。これを「集団の論理」と呼ぶことができます。「個の論理」に立つと、個を大切にする「個の倫理」が生まれます。科学的に信頼できるデータを重視する「集団の論理」に立つと、「集団の倫理」が生まれます。自然界の動物の生態をみていると、「個の論理」よりも種を維持しようとする「集団の論理」が優先されているように思われます。「個の論理」と「個の倫理」は人間の産み出した、人間ならではの産物なので、これを「集団の論理」と「集団の倫理」に優先させることは、人として生きる際の基本的に重視すべきことです。そうであるからこそ、この二つの論理と倫理からは永遠の「プラセボジレンマ」が生じてくるのです。

患者を対象にして、ランダム化比較試験を行う際に感じる違和感（つまり、治療の対象となる患者に臨床試験の被験者として参加していただく際に感じる戸惑いに似た感情）や、ランダム化比較試験にプラセボ対照群（プラセボ単独群）を設けることから生じる違和感（つまり、最善の治療を受ける権利のある患者がそれを受けられなくなるかもしれないという戸惑いに似た感情）が、臨床試験を実施する研究者の「こころのうずき」を産むのだらうと思います。真実を明らかにするために人間の知性が作りだした臨床試験の論理は、頭ではわかっている、心からの納得にはなりにくいのだらうと思います。

なお、現代医療のなかでも「集団の論理」と「集団の倫理」が「個の論理」と「個の倫理」に優先させなければならない場面はあるように思います。たとえば、重篤な感染症の拡大を防ぐために、本人の意思にかかわらず感染した個人を隔離するという場面です。法律で決められているから実施可能になっ

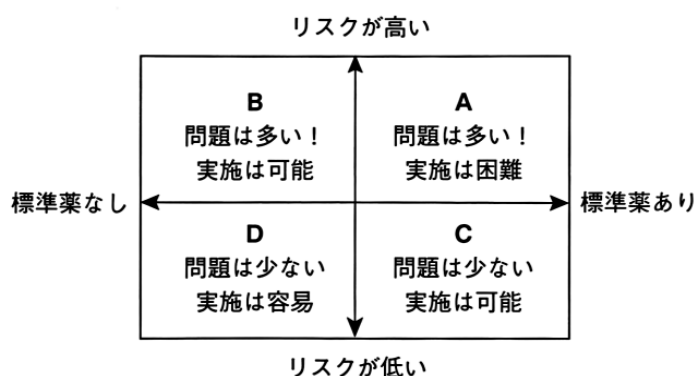


図1 プラセボ対照ランダム化比較試験におけるプラセボの単独使用に際して生じる倫理的問題と実施の難易度

ているのですが、重篤な感染症の特性から、「個の論理」と「個の倫理」よりも「集団の論理」と「集団の倫理」の方を優先させなければならないとの社会的合意があるために成り立っているものと理解することができます。

個人の人権を守るという立場に立つと、「現在生きている人の人権」は語られることはあっても、これから生まれてくる「未来の人の人権」、あるいは「死んでしまった人の人権」はどのように考えるのか、という問題が出てきます。念頭に置かなくても本当に良いのか、という問題です。現在私どもが直面しているエネルギー問題や地球の環境問題にも、根っこの方に同じものが横たわっているように思われます。今生きている人たちの「未来の人たちのことを思いやることができる力（あるいは想像力）」が問われているのではないのでしょうか。

プラセボジレンマの解決策

さて、プラセボジレンマの解決策としてどのようなことが考えられるのでしょうか。患者を対象にした臨床試験で、対照群としてプラセボを単独で使用するということもとても厳しい条件で考えてみることにします。まず、プラセボが単独で使用される際の背景にある重要な要因を二つ取り上げます。

第一の要因は、すでに標準薬がある領域における臨床試験なのかどうか、という点です。第二の要因は、プラセボを使用することにより生じる可能性のあるリスクの程度です。この二つの要因の組み合わせにより、四つの領域ができますが、これから実施

したい臨床試験がどの領域に分類できるかにより、倫理的問題の軽重と実施のしやすさの程度が決まってきます¹¹⁾ (図1)。

リスクの高い領域に分類される臨床試験(図1のAとBの領域)では、被験者となる患者の被る可能性のあるリスクを最小に抑える工夫が必要になります。その方法については、本シリーズのなかですでに記していますので、ここでは触れません¹⁵⁾。

試験デザイン上の工夫をして、プラセボだけでなく、標準薬との比較を行うことにより3群以上の比較試験にすると、患者がプラセボに当たる比率を少なくすることができるだけでなく、標準薬との間の優劣も明らかになるので、このような試験デザイン上の工夫をもっと普及させてよいように思います。

プラセボ対照群を設定した臨床試験でプラセボが当たった患者にも、試験終了後に非盲検試験として標準的な治療が受けられるように改善がなされるようになってきました。このために、治験の現場では「長期投与試験」を設定して、治験薬の継続使用が可能になるケースが増えてきました。このような工夫は当然のこととして行っただけで、では次にはどうしたらよいのでしょうか。

医薬品の臨床試験に被験者として参加する患者にとって、プラセボが当たった場合にも得られるかもしれないと考えられるベネフィットとしては、どのようなことが考えられるのでしょうか。次のようなことを挙げるすることができます。

- 1) 自分たちの子孫を含む未来の患者の健康の維持に、真に役立つ医薬品を提供することに貢献できること(患者の自覚的な感じはさておいて、じつはこれが最大の恩恵なのかもしれません)。
- 2) より良き医療を受けられる機会になること(その疾患に関して経験豊富で優秀な医師による診療が受けられる、平素より詳細な検査が受けられる等。またそうであって欲しいと思います)。
- 3) 来院する際の交通費や食事代相当の負担軽減または医療費の支援(本来当たり前のことであって、特別に取り上げるほどのことでもないのですが、このことさえもまだ改善の途上

にあります)。

- 4) 将来的な健康管理の保障 (これからの課題でないでしょうか)。

そこで、プラセボ対照ランダム化比較試験においてプラセボを使用する研究者側の「こころのうずき」を和らげ、被験者として参画する患者の感じる「こころの抵抗感」を軽減できる可能性のある工夫としては、次のようなことも一つの案として考えられます。

- 1) プラセボ対照比較試験への参画は、自発的意思によるという意味だけでなく、他の多くの人のために貢献するという二重の意味でボランティアであることを明確にすること。
- 2) プラセボ対照群に当たった場合に受ける可能性の考えられるリスクを最小化する工夫をすること (前述したとおりです)。
- 3) プラセボ対照ランダム化比較試験に被験者 (創薬育薬ボランティア) として参画した方に、社会から感謝の印として、本人が将来必要になった際にボランティア活動でお返しをする (たとえば、ボランティアチケットのような形で) システムを作ること。

この3項目のなかでは、最後の3番目にあげた項目がもっとも重要な未来に向けての課題だと考えています。その基本的な考え方については、筆者の総説「治験に参加する被験者のメリット～今後真剣に追及すべきこと～」のなかで「思いやりプラン」として詳しく解説してありますので、参考にしてい

ただけるとありがたいと思います¹⁶⁾。

文 献

- 1) Fox J. A new medical dictionary. London: Darton and Harvey; 1803.
- 2) Cabot RC. Social service and the art of healing. New York: Moffat, Yard; 1915.
- 3) Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo: from ancient priest to modern physician. The Johns Hopkins University Press, 1997.
- 4) Gold H, Kwit NT, Otto, H. The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. JAMA 1937; 108: 2173-9.
- 5) Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948; 2: 769-82.
- 6) 中野重行. プラセボ効果(反応)の構造的な理解. 薬理と治療 2013; 41(4): 313-7.
- 7) 中野重行. 医薬品の臨床試験におけるプラセボの誕生とプラセボ対照群の必要性. 薬理と治療 2013; 41(7): 617-24.
- 8) Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955; 159: 1602-6.
- 9) Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966; 274: 1354-60.
- 10) Jones J. Bad blood: the Tuskegee syphilis experiment. New York: 1981.
- 11) 中野重行. 対照群にプラセボを使用する際の基本的な考え方. 薬理と治療 2013; 41(11): 1017-20.
- 12) 厚生科学研究(平成6年～8年)適正な治験の実施方法に関する研究班(主任研究者:中野重行). 日本の治験におけるインフォームド・コンセントの実態:多施設二重盲検比較試験に被験者として参加した患者と担当医師のペアを対象にしたアンケート調査の結果. 薬理と治療 1997; 25(9): 2223-47.
- 13) 中野重行. プラセボ投与時に見られる改善率:二重盲検ランダム化比較試験(RCT)のプラセボ投与群に焦点を当てて. 薬理と治療 2013; 41(1): 9-14.
- 14) Bok S. The ethics of giving placebos. Sci Am 1974; 231: 17-23.
- 15) 中野重行. プラセボ対照群を使用する臨床試験を実施する際の工夫と留意点. 薬理と治療 2014; 42(2): 75-81.
- 16) 中野重行. 治験に参加する被験者のメリット:今後真剣に追及すべきこと. 薬理と治療 1995; 23(5): 1085-93.