

国際医療福祉大学大学院
医療福祉倫理特論

臨床試験の倫理

2007-11-7

国際医療福祉大学大学院
青山キャンパス
「正しい治療と薬の情報」編集長
別府宏圀

新薬が生まれるまでの過程

候補物質の探索

物理的・化学的性状の検索

動物実験

治験

- 第1相試験: 100人ほどの健常成人で試す
- 第2相試験: 200～300人くらいの患者を対象に
使用量、使い方、期間など、効き目と安全性の
瀬踏みを行う
- 第3相試験: 数百人～1000人程度までの患者を
対象に、既存の薬(標準治療)と比べて効き目と
安全性が勝るかどうかを厳密な方法でチェック

ひとつの新薬が生まれるまでの時間と費用

- 候補物質の探索と基礎研究 (2～3年)
 - 動物実験 (3～5年)
 - 臨床試験(第1相～第3相) (3～7年)
 - 承認申請から市販開始まで (1～2年)
-

すべての期間を合計すると 約10年以上

費用: 100億円以上

比較は科学の始まり

- 何を目安に比較するか？
- 何と比較するか？
- どれくらい差があるか？
- 何をしたらその違いがうまれたか？
- 結果の再現性は？
- 結論の導き出し方に問題はないか？
- どんな場合でもそういえるか
- 害はないか？



アヴィケンナの「医学規典」(AD1000): 当時から、既に今日の臨床薬理学に通じる考え方が示されている

- 薬は混じりけのないものでテストする
- 合併症のない単純な病気でテストする
- 二つの対立的病気に用いて、片方だけが治れば本質的な作用、両方が治れば特殊な意味を認めない
- 軽症例からテストする
- 作用の時間経過をみる
- 薬効の再現性・普遍性を確かめる
- ライオンやウマでテストしても人での効果は証明できない

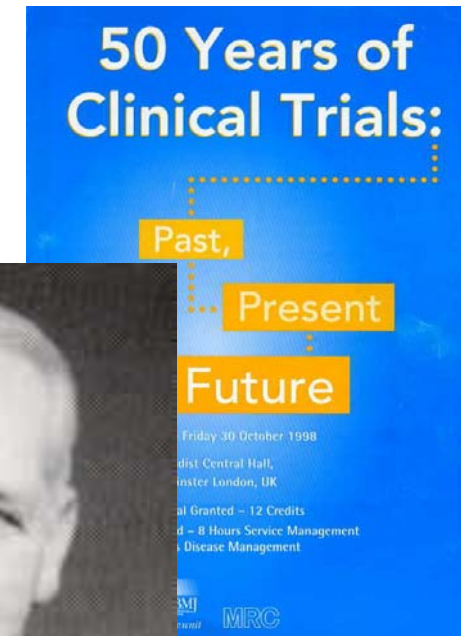
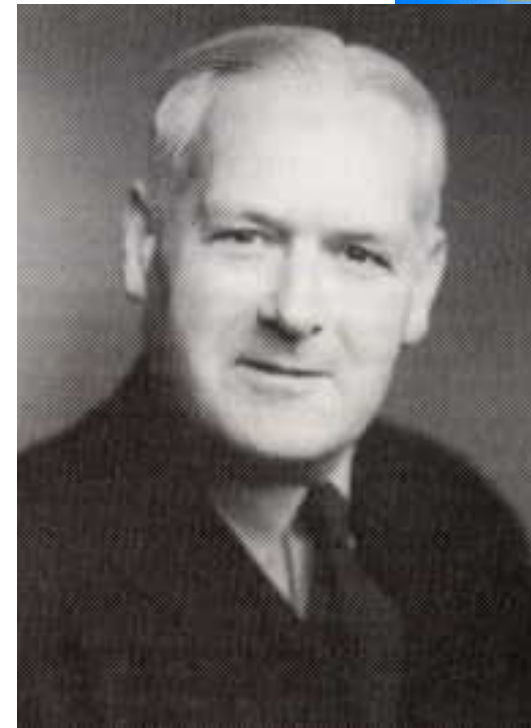


近代的な比較研究法の誕生

ランダム化比較試験

- 実験計画法：確率論を応用した推計学の適用
- 結核のストレプトマイシン治療に関連して、医学の世界にはじめて比較試験を導入したブラドフォード・ヒルの功績は、英国で、ペニシリンの発見者フレミングと並んで高く評価されている

BMJ 1948;2:769-82.



なぜ、くじ引き法が必要なのか
(ランダム化比較試験)

くじ引き法は倫理に反しないか？

ヒトは雑種である



- 実験用マウスとは異なり、薬の効果や副作用を検討する場合にも、人種・性別・年齢・体質の違いなどを考慮しなければならない。

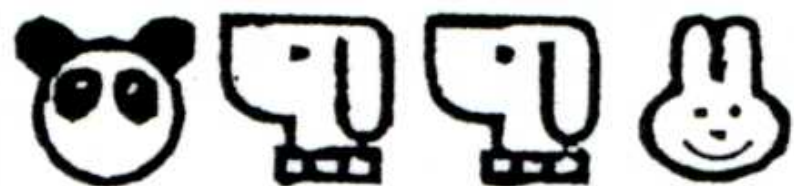
群として、質的に異なる



比較不能



群として、質的にほぼ同等

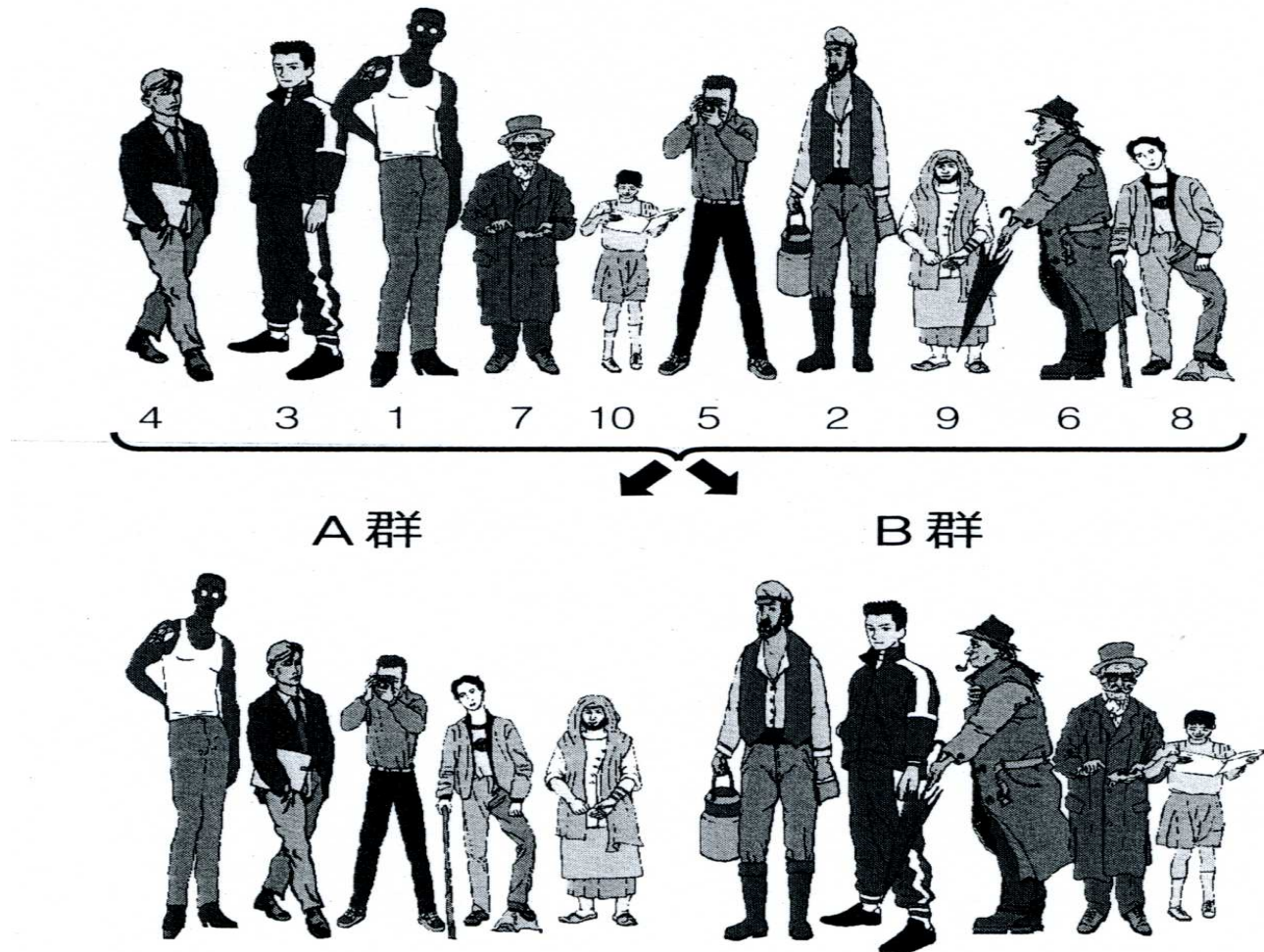


比較可能



不揃いの集団を比較的均等な二つの群にわけ けるにはどうすればよいか

- 身長に着目して2群に振り分けると
- 1, 4, 5, 8, 9はA群へ
- 2, 3, 6, 7, 10はB群へ

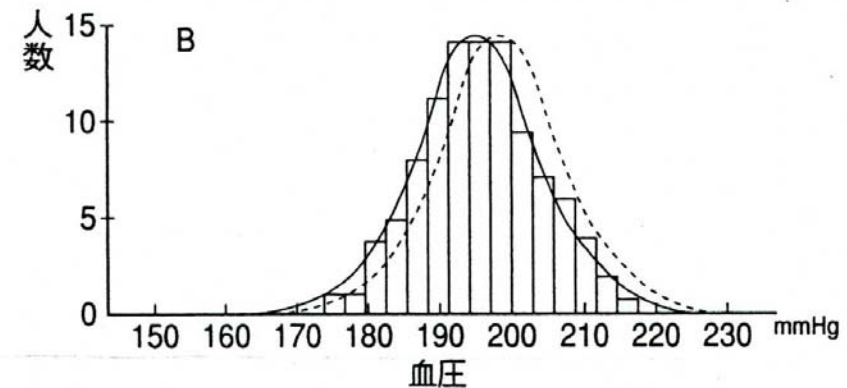
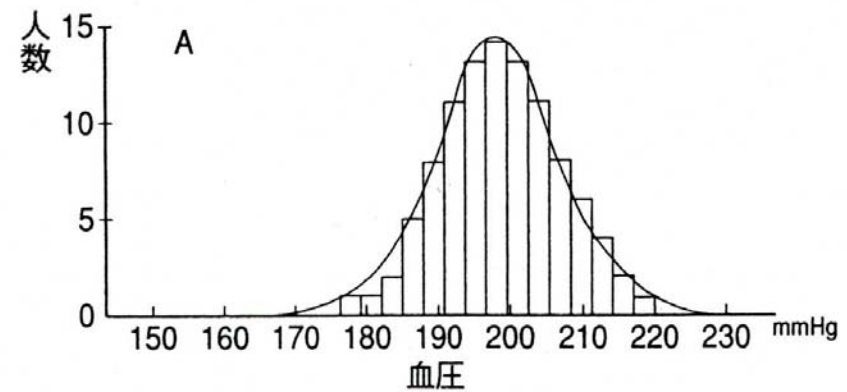


偶然性の神様はえこひいきをしない

- くじ引き法(サイコロや乱数表を使って)を用いると、各群に公平に分配が行われる.
- 身長だけでなく、あらゆる属性に関して、均等な配分が行われる.

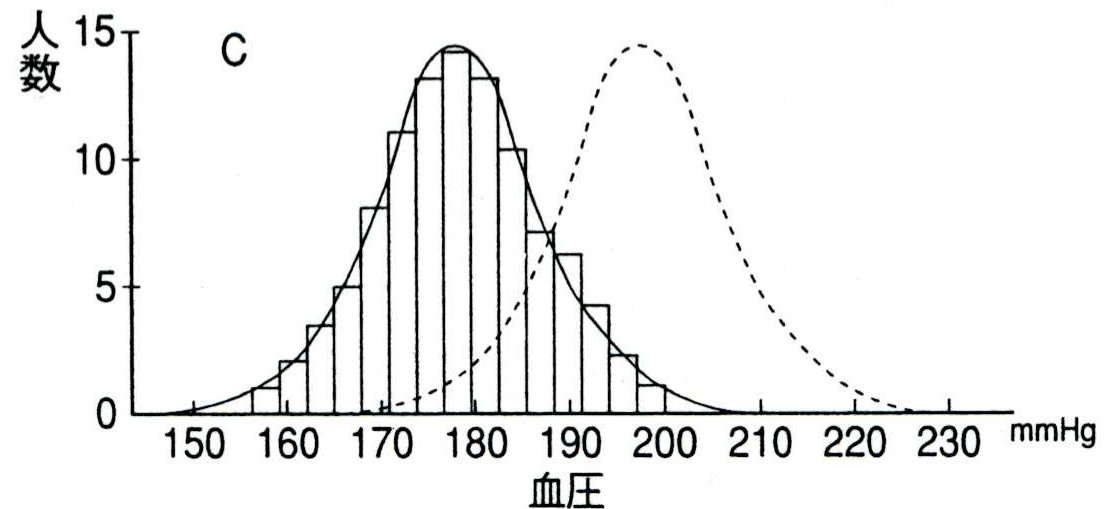
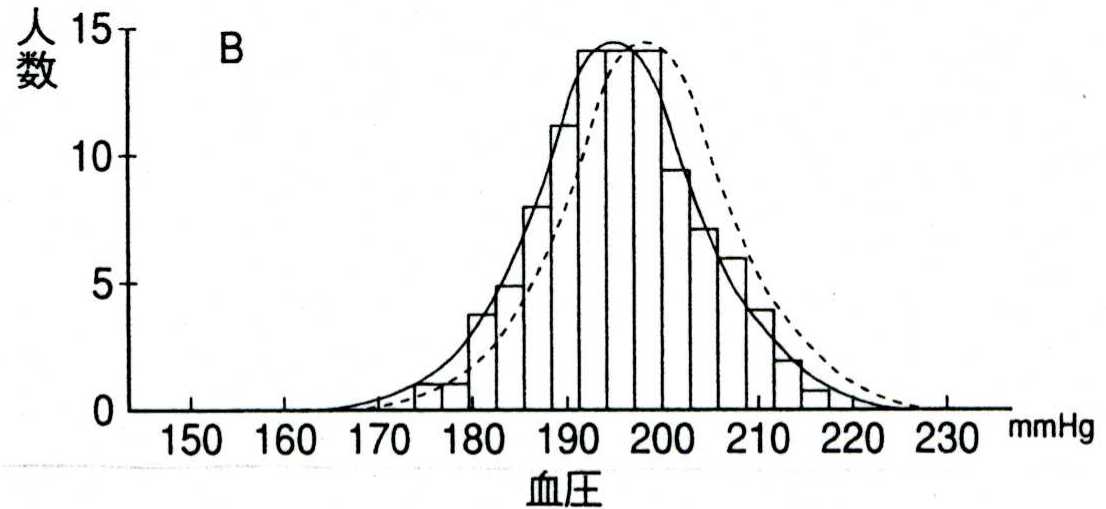
偶然か、それとも、薬の効果？

- 血圧の分布が図右上のような集団の患者に対して、新しい降圧剤を投与したら、右下のような血圧分布に変わった
- これは薬の効果だろうか？それとも偶然か？



有意差の意味：危険率<5%とは？

- 薬の効果ではなく、偶然に変化したとすれば、そのような偶然の起こる確率は20回に1回もない
- だから、これは薬が効いた結果だと考えてもよからう



目隠し試験は非倫理的？

(二重盲検法・二重遮蔽法)

- 暗示性の高いひと、低いひと
- 医師側にも暗示性の高いひとがいる

プラセボの使用は非倫理的か？

- プラセボ効果は相当に大きいことがある
- プラセボを使うべきときに、それを使わないのはもっと非倫理的
- プラセボを使ってはならないときに、これを使うのは非倫理的

エンドポイントとは何か？

(効果判定のための指標)

- 真のエンドポイント
延命効果
- 代理エンドポイント
腫瘍縮小
腫瘍マーカー

プロトコル（治験実施計画書）

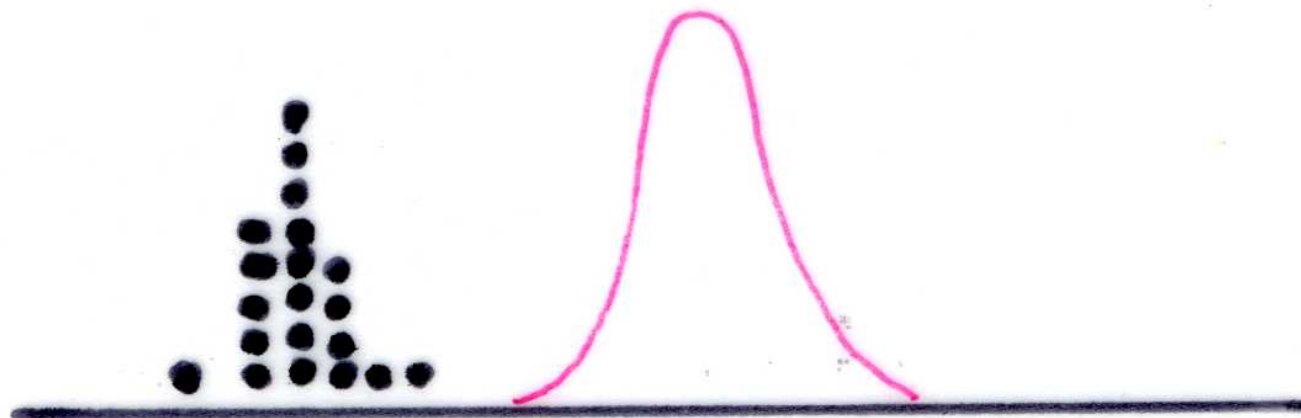
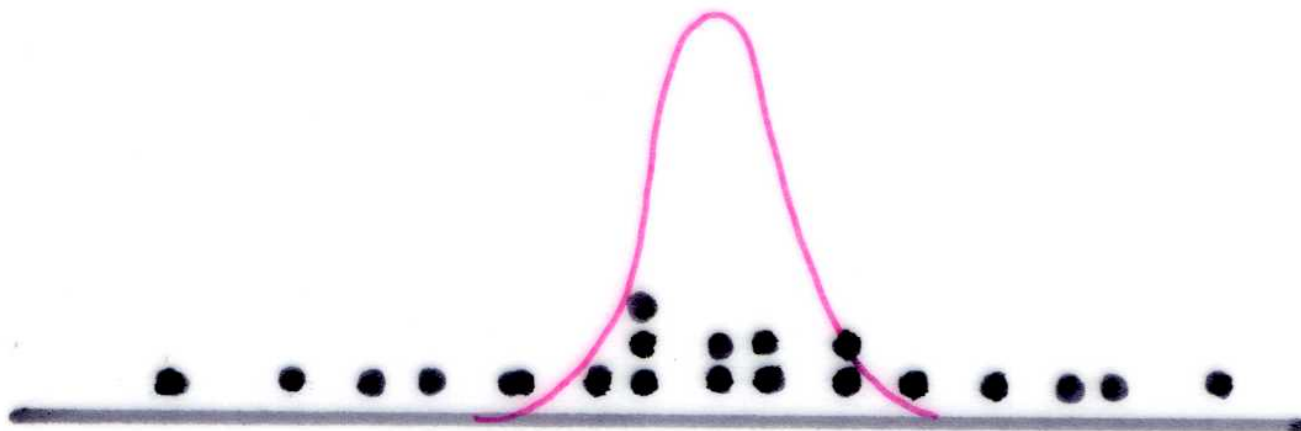
- プロトコールとは、治験の対象となる被検薬の開発の経緯、想定される効果や副作用、代替治療の有無、試験の方法や期間、対象患者としてその試験に参加できるための条件など、試験に関する詳細が記されている資料
- その治験の科学的・倫理的妥当性、治験開始の可否などもこのプロトコルに基づいて行われる。GCPという規則に則って作成。

EBM (Evidence-Based Medicine)

科学的根拠に基づいた医療

- 近年、EBMが重視されるようになったことは歓迎すべきこと
- でも、Evidence-Biased Medicineになっていないかどうかを、疑ってみることが必要
- バラツキはまだ許せるが、偏り(bias)は困る

データの「バラツキ」と「偏り」



GCP(医薬品の臨床試験の実施に関する基準)

- 臨床試験が倫理的な配慮のもとに、科学的に適正に実施されるための取り決め
- 旧GCP(1989年～)
- ソリブジン事件(1993年)がきっかけになり改定が必要とされ
- **ICH-GCP:EU医薬品規制調和国際会議**
- 新GCP(1998年～)による大幅な改定

被験者には、下記の事項を文書で説明すること

- 目的が「試験」であること
- 試験の目的
- 責任医師の氏名、連絡先等
- 試験の方法
- 予想される効果と不利益
- 他の治療方法に関すること
- 試験に参加する期間
- いつでも患者の意志で止められること
- 参加しなくても、止めても不利を被らないこと
- 秘密が保持されること
(但し、モニター、監査担当、試験審査委員などは閲覧できること)
- 健康被害が起こったときの連絡先
- 被害を生じたとき、必要な治療が受けられること
- 健康被害の補償に関して
- その他、当該試験に関わる必要事項

臨床試験の倫理的妥当性

ヘルシンキ宣言

「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」

ナチスの人体実験の反省から生まれた「ニュルンベルグ綱領」を受けて、1964年の世界医師会にて、医学研究者が自らを規制する為に提案し、採択された倫理規範

ヒトを対象とした研究に携わる医師、
その他の関係者に対して、守るべき倫理
的原則を示した宣言

全文については

http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html

を参照されたい

- 実地臨床，医学研究のいずれにおいても，予防・診断・治療に危険と侵襲は避けられない
- 医学研究は，すべての人類の尊厳を高め，健康と権利を擁護するような倫理規範に従うものでなければならない
- 経済的・医学的に恵まれない人達，自らは同意を拒否することのできない人達，同意を強要されている人達に対して，特に注意が必要
- 国際的要請と，自国の倫理的，法的，行政的要請が相反する場合への言及。

患者の権利を守る責任は 患者自身にもある

- 自己決定権 (Autonomy)
 - 医療者側の責任転嫁
 - 患者側の誤解
- インフォームド・コンセント
 - 形式化
 - 全てを知らされた上の同意か？

被験者保護法(フランスの事例)

表1：フランス・被験者保護法による特定の弱者に対する実験規制

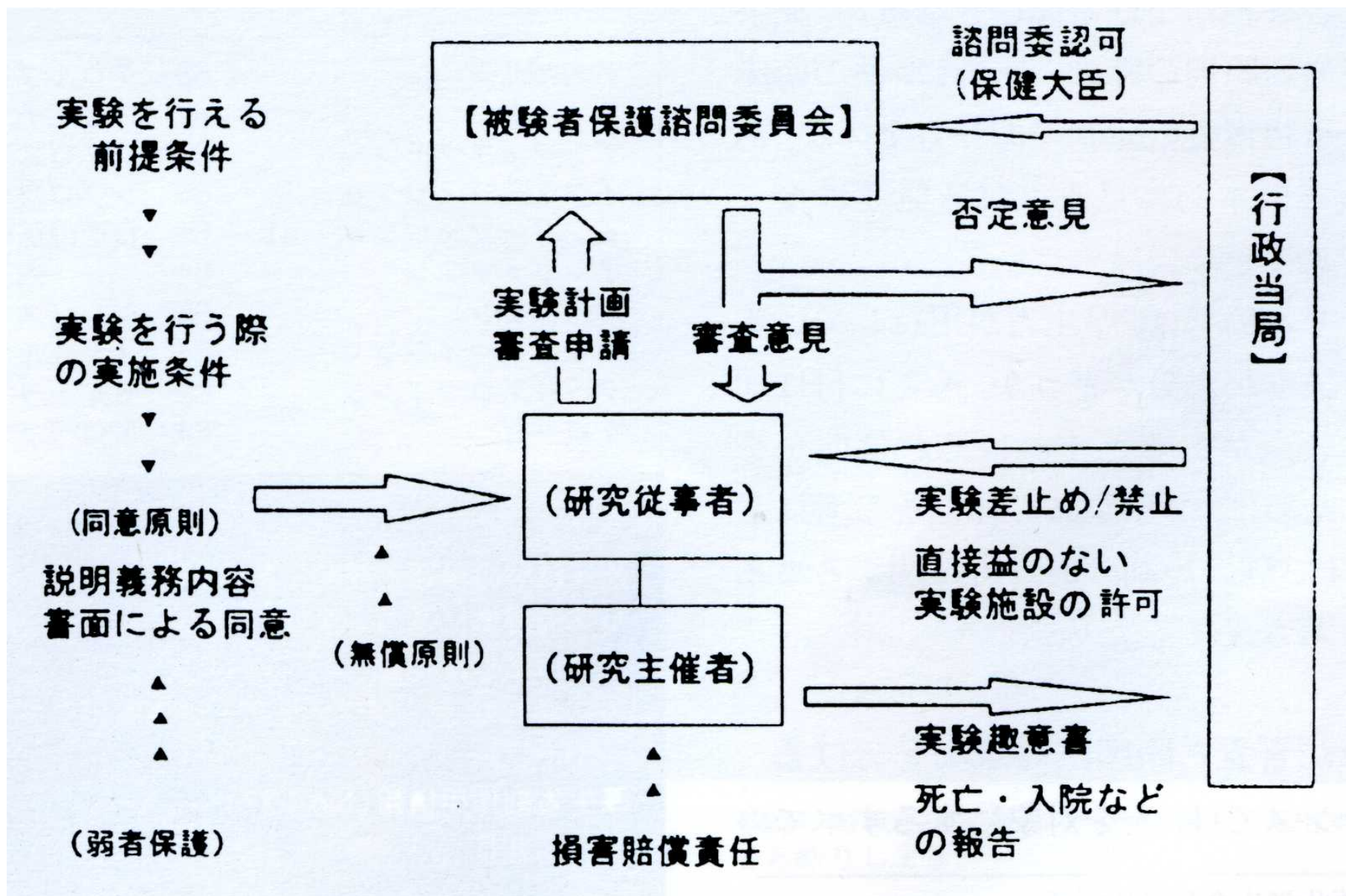
	被験者本人に直接益のある実験	被験者本人に直接益のない実験
被収監者(囚人など) 緊急状態の患者 強制入院患者	△*1	×
社会保険未加入者	○	×
未成年者 法的被保護者 医療社会施設入所者	○	原則として×*2
妊婦, 分娩婦 授乳婦	○	△*3

*1 大きな直接の益のある実験のみ認める。

*2 重大なリスクがない, 本人と同じ年代の者や同じ病気・障害のある人に役立つ, 他の方法ではできない, の三条件を満たすもののみ認める。

*3 母子に重大なリスクがなく, 妊娠・分娩・授乳現象の理解に役立ち, 他の方法ではできないもののみ認める。

被験者保護諮問委員会による事前チェックが必要



その他、治験に関連する大事な事柄

- 知的財産権と患者の利益保護
- 公表要件の廃止がもたらしたものの
- 利益相反
- 治験の空洞化,CRO, 南北格差の問題
- Drug Lagと迅速承認
- DTC広告(治験の被験者募集広告)と疾病認識(Disease awareness)活動
- 境界なき時代/医薬品の個人輸入
- 適正薬価:ブランドとジェネリック