

ヘルシンキ宣言第 29 条・30 条問題と ICH-E10 ガイドライン

抗うつ薬治療中止試験の事例から治験空洞化の真相を考える

栗原千絵子¹⁾ 齊尾 武郎²⁾

1) (独)放射線医学総合研究所

2) フジ虎ノ門健康増進センター

Provisions 29 and 30 of the Declaration of Helsinki and the ICH-E10 Guideline

A case study of randomized placebo-controlled withdrawal trials of antidepressants and the real status of outsourcing clinical trials

Chieko Kurihara¹⁾ Takeo Saio²⁾

1) National Institute of Radiological Sciences

2) Fuji Toranomon Health Promotion Center

Abstract

Background : The Note of Clarification on the Paragraph 29 of the Declaration of Helsinki allows a placebo-controlled trial when there is standard therapy, if there is scientific compelling reason, distorting the fundamental principle of the Declaration that well-being of the subject should take precedence over the interests of science and society (provision 5). ICH-E10 Guideline regards “ randomized withdrawal trial ” may be used as a substitute design when placebo-controlled trial is scientifically needed but ethically problematic. Japanese psychiatrists' community hadn't accepted placebo-controlled trial of antidepressants concerning suicide risk of subjects, however, it turned to accept it underpinned by the ICH-E10 guideline.

Objective : To clarify the ethical acceptability of randomized withdrawal trials of antidepressants, considering the case of the sertraline trial, which was required by regulatory authorities for its marketing approval in Japan.

Method : Narrative, non-systematic review of the cases of randomized withdrawal trials, and the international ethical principles governing placebo-controlled trials.

Findings : 1) Randomized withdrawal trials of antidepressants have been conducted worldwide to determine the efficacy of long-term use of drugs for relapse/recurrence prevention. However, the case of the trial of sertraline in Japan seems to have been conducted as a substitute for a placebo-controlled trial, where patients were randomized at the beginning of the study to prove the efficacy of the acute phase. This was misled by the ICH-E10 guideline. 2) A significantly higher suicide risk in the placebo group of randomized withdrawal trial of antidepressants has not been proven, but there seems to be a higher relapse risk.

Conclusion : Randomized withdrawal trials of antidepressants should be conducted to prove the efficacy of long-term use. A well-designed program to minimize risks is essential, but it should not be conducted as a substitute to proving the efficacy of the acute phase.

Key words

placebo-controlled trial, withdrawal trial, antidepressants, the Declaration of Helsinki, ICH-E10 guideline

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 35 : 345 - 62.

はじめに：sertraline の治療中止試験

プラセボ対照治療中止試験は、ある介入を一定期間行った後、被験者を実治療群・プラセボ群に割り付けて介入効果を比較することにより、その介入を一定期間以上継続することの効果を調べる目的で行われる臨床試験のデザインの一つである。抗うつ薬はその試験対象となる介入の典型例である。SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）の一つである sertraline は、1990年に英国、1991年に米国で承認され、2006年4月日本での承認（商品名ジェイゾロフト®）以前に世界108か国で承認されていた¹⁾。日本では1990年代にファイザー社によりブリッジング試験として臨床開発が行われ、第Ⅰ相、前期及び後記第Ⅱ相試験の後、プラセボ対照試験が臨床現場で受容され難かったことから実薬対照の非劣性試験が行われたが、その結果、同剤の既存薬に対する非劣性は証明されなかった²⁾。その後、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）で2000年に最終化されたE10ガイドライン³⁾（以下、「ICH-E10」）で抗うつ薬の治療中止試験の倫理的許容性が示されたことを受け、2001年から2003年にかけてプラセボ対照治療中止試験が実施された⁴⁾。急性期は適格基準に適合する患者全員を試験薬で治療し、8週間後に反応の良い患者（HAM-D：13点以下、CGI：3点以下）のみを適格としてその他の患者を除外し、試験薬群とプラセボ群にランダム化するというものである。その結果、8週間以上治療継続することによる再燃抑制効果が証明された〔主要評価項目：悪化率、試験薬群8.5%（10/117）、プラセボ群19.5%（23/118）、 $P = 0.016$ 〕⁵⁾。本試験は、うつ病に対し日本で初めてプラセボに対する優越性および再燃抑制効果を検討した試験⁶⁾とされる。

本試験の終了後にはプラセボ群の患者1例が自殺しており、論文⁵⁾及び審査報告書⁷⁾では原疾患の悪化とされている⁸⁾。治療中止試験は急性期の有効性を証明するものではないが、これをもって効果が証明されたとして、同剤は承認された。と

ころが日本医師会の疑義解釈委員会の求めにより市販後調査用の冊子の表紙に「効果を保証するには不十分」「発売当初は精神科専門医を中心にご処方」と記されたことから日本精神神経科診療所協会の抗議活動が展開し、この注記の記載を変更するまで抗議が続いた⁹⁾。本試験以前の1990年代には、同様の治療中止試験が実施され、プラセボ群において自殺念慮が高まる懸念から試験中止されている⁹⁾。すなわち、既に国際標準とされている医薬品を10年以上遅れて国内に導入するための試験で、既存薬よりも劣っているとの結果が出たため、反応の良い患者だけを集めてプラセボ対照ランダム化するという、差が出るのが明瞭なデザインを、同様のデザインが倫理的懸念から過去に中止されているにも関わらず、ICH-E10を論拠に実施した結果、プラセボ群の患者が犠牲になったことになる。

本稿では、sertralineの事例をケース・スタディとして、ヘルシンキ宣言¹⁰⁾、ICH-E10³⁾、CIOMS指針¹¹⁾などの国際規範に示される倫理原則を吟味した上で、抗うつ薬のプラセボ対照治療中止試験の倫理的正当性を検討する。

I 国際的規範

1. ヘルシンキ宣言

標準的な治療法が存在する場合のプラセボ対照試験をめぐる倫理的問題は、常に論争的となってきた。1990年代には、先進国が開発途上国で実施したHIV母子感染予防法のプラセボ対照試験の倫理性が国際的論争を呼んだ。先進国が自らの国内で実施し難いプラセボ対照試験を開発途上国で実施し、その結果を試験実施国の被験者及びその母集団が利用できないとしたら、それは搾取であるとの疑念が喚起されたためである¹²⁾。論争の一つの決着としてヘルシンキ宣言2000年改訂¹⁰⁾では、①新しい方法は現在最善とされる方法と比較すべきであり、プラセボ対照試験は証明された方法が存在しない場合にのみ容認しうる（第29条）；

②臨床試験は実施地域の医療ニーズに適合し(第19条)、試験終了後に有効と証明された方法を被験者に提供できるようにすべき(第30条)、との倫理原則が合意された^{13, 14)}。

ところが、第29条、第30条の実現可能性についてさらに論争が続き、第29条には2002年、第30条には2004年に注記が設けられた。第29条の注記は、証明された方法が存在する場合のプラセボ対照試験を、①科学的に不可避の理由がある場合、または、②軽い症状が対象であり回復不能で重篤な害が追加されない場合、に容認するとしており、接続詞が「または」であることによって、科学的必要性のみを理由に、標準的方法が存在する場合のプラセボ対照試験を容認しており、序言に示される、被験者の福利は科学・社会の利益に優先する(第5条)、という前提となる倫理原則を大きく覆している^{13, 15)}。第30条の注記は、試験対象の治療法の終了後の提供可能性について計画段階で審査すべきというものであり、被験者保護の立場を強化している。

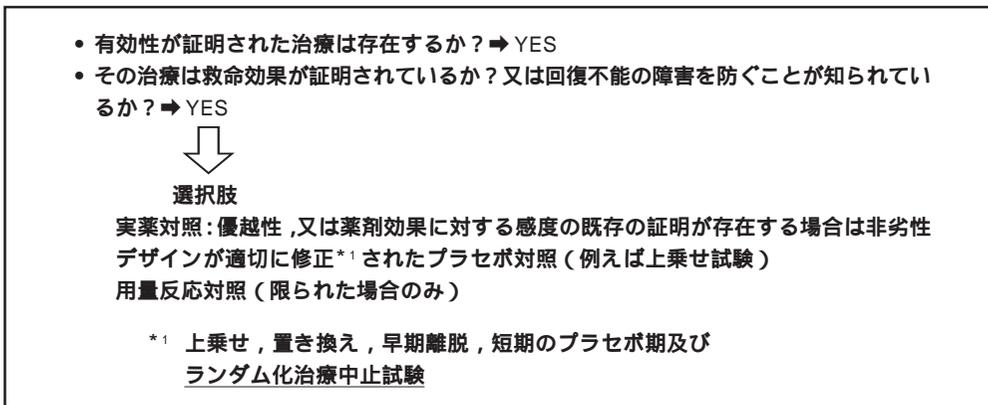
2. ICH-E10 ガイドライン

ICH-E10³⁾では、既存薬の分析感度(assay sensitivity)が不確実である場合にプラセボ対照

が必要とされる場合があることを論じているが、プラセボ対照試験の倫理的問題の解決について記載した項目(2.1.5)では、有効性が証明された治療法が存在し、その方法は救命効果が証明され、回復不能の障害を防ぐことが知られている場合には、実薬対照試験が原則であるとしながら、例外的に「デザインが適切に修正されたプラセボ対照試験」を容認しており、その例として、三群比較、上乘せ、用量反応対照、置き換え、早期離脱、短期のプラセボ対照、ランダム化治療中止試験などを挙げている(Fig. 1)。このうち治療中止試験については、1)再発性の疾患の症状を軽減する薬剤(例:抗うつ薬)¹⁶⁾; 2)症候や徴候(例:慢性の痛み、高血圧、狭心症等)を抑える薬剤で長期のプラセボ対照が困難な場合の長期有効性の確立; 3)ある治療をどの程度の期間続けるべきかの決定(例:心筋梗塞発作後の遮断薬)などに有益であるとしている。

これらの「解決」法は、被験者がプラセボに曝される人数や期間を低減することにはなるが、試験の目的を妥協することなくプラセボに割り付けられた被験者のリスクを低減する方策とはなっていない。これらのデザインは、「修正された」デザインとみなされる以前に、デザイン本来の目的がある。特に、抗うつ薬治療中止試験は、再燃・再

Fig. 1 Decision tree described in the ICH-E10 guideline



* 国内通知のp.38の図を簡略化した。その内容は、本文「2.1 プラセボ対照」(p.17 ~ 25)における倫理的判断をまとめたものである。

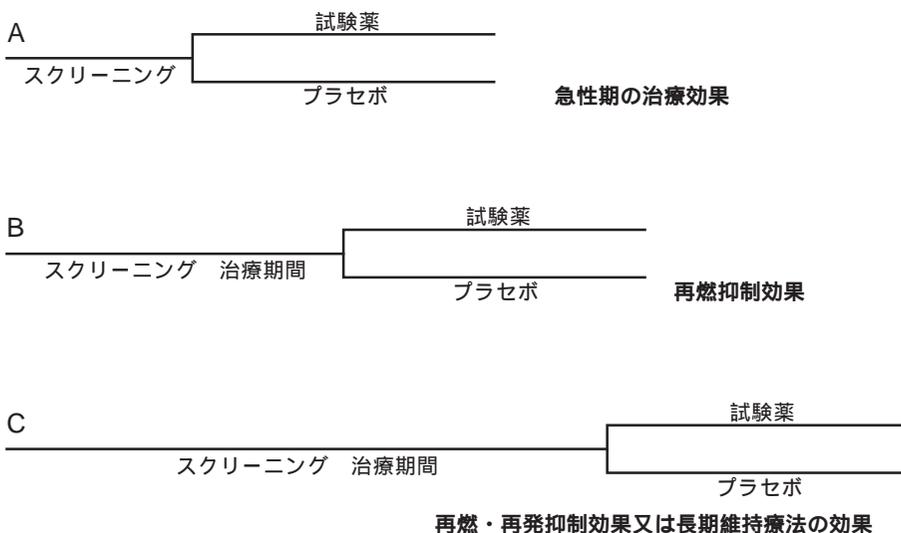
発の抑制又は長期使用の効果を証明するための試験デザインであるので、急性期の効果を検証するためには急性期にプラセボ対照を行うべきである。治療中止試験が急性期の効果の証明の代替的な方法であるかのような記述は誤解を招く (Fig. 2)¹⁷⁾。日本で sertraline の承認要件として行われた治療中止試験は、この誤解に基づく。治療中止試験については、これ以外にも誤解を招く記載があるので、Table 1 に示す。

三群比較は、プラセボに曝される被験者の数を減らすことはできるが、プラセボ群に割り付けられた被験者のリスクを低減できるものではない。上乘せでは、両群を既存薬で治療し上乘せで新薬とプラセボの比較をするが、これは新薬の薬効評価にとって優れた方法とは言い難い。置き換え (既存薬で両群を治療し、新薬・実薬に振り分けた後、徐々に既存薬を減らしていき、ベースラインからの変化を比較する) は、治療中止試験の場合の薬剤を急に中断することによるリスクは想定されないが、既存薬と新薬の関係、投与量、エンド

ポイントの設定など、慎重にデザインする必要がある。早期離脱は、試験の真のエンドポイントではないある種の症状の出た患者、悪化の評価尺度が軽度であってもある段階に到達した患者を、あらかじめ定義しておいて離脱させるので、試験の結果はそれらを除外した患者集団について得られることになる。効果安全性評価委員会 (Data Safety Monitoring Board : DSMB) の中間解析による中止は、本来最後まで実施した際に得られる有意差が早く得られるに過ぎないので、その時点で既に悪化した患者が発生している。被験者のリスクを低減するために中止基準の悪化レベルを軽いものに設定すれば、試験の目的は変更される。すなわち、試験の真の目的を歪める形のデザインは、被験者を無駄に使うという観点から非倫理的であるので、真の目的に適合する範囲でこれらのデザインを使った場合、患者が余分なリスクに曝されることを防ぐことはできても、本来蒙るべきリスクを低減できるものではない。

真に被験者のリスクを低減するためには、ICH-

Fig. 2 Withdrawal trial cannot be a substitute for an acute phase placebo-controlled trial



B, C をもって A の代替とすることはできない。
B, C は A の倫理的問題を解決できるものではない。

E10が示すようなデザイン上の修正によって妥協することよりも、早期離脱や脱落によって試験から除外された患者、中間解析によって試験中止された後の患者、あるいは試験を完遂した後の患者（有意差がみられた場合には特に重要である）に

対する管理や治療の提供のほうが重要である。これは、被験者ではなくなった患者に対する倫理的責務の問題であり、ヘルシンキ宣言第30条の応用問題である。

Table 1 Description of withdrawal trials in the E10 guidelines and author's comments

E10 ガイドラインの記載内容 〔(a)~(g)の記号は筆者による〕	筆者コメント
(a) 継続治療を受ける群とプラセボにランダム化された群の間に生じる如何なる群間の差も、実薬の効果を示すものとなるよう。	「実薬の効果」という全般的な効果を示す記載でなく、一定期間以上治療を継続することの効果と明記すべき。
(b) ランダム化前の治療中の観察期間は、どのような長さでもよい。	既存の臨床データに基づき、試験の目的を達成する範囲内で被験者リスクを最小化する期間であるべき。
(c) 次の状況下で有益 1 再発性の疾患の症状を軽減する薬剤（例：抗うつ薬）。この場合、治療中止試験は事実上は再発予防試験。 2 症候や徴候（慢性の痛み、高血圧、狭心症等）を抑えるような薬剤で長期のプラセボ対照試験が困難な場合に、長期の有効性を確立できる。 3 治療を継続すべき期間の決定（例えば、心筋梗塞発作後の遮断薬による治療）。	これらの記述が、「治療中止試験」で証明しうる内容をより正確に表現しており、(a)の内容と矛盾する。
(d) 症状の再発等、早期離脱を可能とするエンドポイント	主観的評価尺度においては試験の結果にバイアスをもたらす可能性がある。早期離脱は試験の目的に見合った基準とすべき。
(e) 用量反応をみるのにも有益	急性期の用量反応とは異なることに注意。
(f) 離脱反応に注意。ゆっくりと減量すべき場合もある。	この点は重要である。一般診療でゆっくり減量するならば試験でもそのようにしたほうが一般化可能性がある。
(g) 反応者のみに「強化(enriched)」され、耐薬性のない対象が除外されている。 選択されていない集団から得られる治療効果より大きな治療効果が見られる可能性があることを認識することも重要である（薬剤に反応したと被験者だけを対象にしたり、試験の前相を完了した（良好な反応の指標）人だけを対象にした場合）	結果の解釈を正しくすべき。

* (a)(b)と(c)(g)に不整合がある。(c)(g)を本試験デザインの正しい解説とみなすべき。

3. CIOMS 指針

開発途上国で臨床研究を実施する場合に特に留意してまとめられた国際的倫理規範である CIOMS 指針の 2002 年改訂版¹¹⁾に示されるプラセボ対照試験の許容条件は、Table 2 のように、①②③の三つの条件が併記されており（丸付番号は筆者）、この三条件は「または」で結ばれていると文脈から判断できる。第一の条件は、標準的方法がない場合、第二の条件は「最小限の危険」であり、いずれも一般的にプラセボ対照が許容できる場合である。第三の条件は、科学的必要性があり、かつ、重篤で回復不能な害のリスクが加わらない場合、とされており、ヘルシンキ宣言の注記の「または」が「かつ」に変更され、プラセボ使用により追加されるリスクのレベルを、「重篤で回復不能な害をもたらさない」レベルまで認めている（Table 2 下線部。下線は筆者）。同指針では、同意能力を欠く者や意思決定に不当な影響が及ぶおそれのある者などの、いわゆる「弱者」が対象となる場合には、本人に直接の益が期待される場合以外は「最小限の危険」までが許容範囲とされているので、弱者を対象とするプラセボ対照試験の場合に追加的リスクの制限を「重篤で回復不能な害をもたらさない」レベルまで拡大しうるか否かについては議論があるものの¹⁸⁾、弱者を対象者に含まない研究類型であれば、CIOMS 指針の示す

規範が国際的に認められるプラセボ対照の許容条件であるといえよう。

さらに、CIOMS 指針においては、ヘルシンキ宣言第 19 条・第 30 条に示される、研究はその実施地域の医療ニーズに適合するものであり、研究の結果として有効とされた方法は終了後に実施地域に利用可能なものとされるべきである、という考え方が随所に記載されている。具体的には、Table 3 上段に示すような 5 つの指針が特にこの課題と関連している。その内容は、Table 3 下段に示す①～⑤の論点にまとめることができる。CIOMS 指針では、ヘルシンキ宣言第 29 条及び第 19 条・第 30 条の原則の重要性を認めながらも、これら原則に適合しえない場合があり、それでも長期的視野をもって研究を実施していく必要があることを認め、補充的な倫理的責務として⑤について詳しく述べている。ただしこのような考え方は、個の倫理の重視に限界がある場合に、集団倫理によって補充するという側面があることを看過してはならない。

4. 国際的合意事項と残された課題

世界医師会、ICH、CIOMS のみならず、EU 倫理グループ¹⁹⁻²¹⁾、イギリスのナフィールド協議会²²⁾、アメリカの国家生命倫理委員会²³⁾などは、1990 年代の国際的な論争を反映して、開発途上国特有の感染症の予防・治療方法に関わる問題だけではな

Table 2 Conditions for placebo-controlled trial in CIOMS guideline 11

<p>指針 11 臨床試験における対照群の選択 ……以下の場合にプラセボの使用が許容され得る。</p> <p>①効果の確立された介入が存在しない場合</p> <p>②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</p> <p>③比較手段として、効果の確立された介入を使用することが、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いかなる害のリスクも加えないような場合</p>

く、製薬企業による早期の臨床試験がGCP体制の整備されていない国々で行われてきたことへの実証的な反省に基づき2000年以降相次いで報告書や見解をまとめてきた¹⁴⁾。いずれも、その時点で確立された効果的な治療を、現地での日常診療での利用可能性に関わらず、対照群にも提供すべきことを原則としているが、その例外を許容する条件は、CIOMS指針に類するものであり、国際的に著名な生命倫理学者による提言も同様である²⁴⁻²⁷⁾。これらにおいては、「重篤または回復不能な害のリスクが加わらない」というリスクのレベルの限界を明記するよりは、リスクを正当化しうることを条件とするニュアンスの表現となっている。

注意すべきは、ヘルシンキ宣言においてもCIOMS指針においても、プラセボ対照であることによって、一定レベルを超える害のリスクが追加されるかどうか、を問題にしているのであって、そのような害のリスクが存在すること自体を問題にしているのではない、ということである。すなわち、一定レベルを超える害のリスクについて、臨床疫学の議論で提示された「臨床的均衡」(clinical equipoise、比較対照される各群のリスク

とベネフィットが均衡していること)²⁸⁾が成立することを求めているのである(一方、レベル以下のリスクについては均衡していなくてもよい、としていることになる)。そして、リスクのレベルの完全な均衡を求めることが困難であり、種々の不確実性²⁹⁾を伴うことから、米国における生命倫理の考察は、リスクの不均衡を認めるレベルを、「①最小限のリスク」から、「②重篤で回復不能な害をもたらすリスク」、さらに「③正当化しうるリスク」へと移行させ、不均衡を補充するため、研究の外部における倫理的責務を明確化ようになってきている。その第一が、ヘルシンキ宣言の第30条の論点であり、第二が、CIOMS指針における実施地域の能力開発等の論点である³⁰⁾。これに加えて、米国NIH(National Institute of Health)において検討されている、ancillary careの概念がある³¹⁾。これは研究実施中に偶然同定された、あるいは研究と関連して発生した、被験者の症状に対するケアの責務である。公的医療保険制度や補償制度が整備された国では大きな問題とはならないかもしれないが、研究者の責務として認識することは重要である。

Table 3 CIOMS ethical guidelines related to provisions 29 and 30 of the Declaration of Helsinki

<p>CIOMS 指針における、ヘルシンキ宣言第 19 条・30 条問題に対応する指針</p> <p>指針 3. 外部スポンサーによる研究の倫理審査</p> <p>指針 10. 資源の限られた集団および共同体における研究</p> <p>指針 12. 研究対象者集団の選定における負担とベネフィットの公平な配分</p> <p>指針 20. 倫理および科学審査ならびに生物医学研究についての能力の強化</p> <p>指針 21. 外部スポンサーが保健医療サービスを提供する倫理的義務</p>
<p>① 研究は実施地域のニーズに適合し、終了後に当該地域でその成果を利用できるようにすべきである。</p> <p>② 実施地域において倫理審査だけでなく科学的審査も適正に行い、実施地域の医療ニーズに適合することを確保する。</p> <p>③ 実施地域の保健当局も責任を担う。</p> <p>④ 実施地域の文化的・道徳的価値を反映させる。</p> <p>⑤ 実施地域における研究審査・研究実施の能力開発(研究によって有効と証明された方法の終了後の現地における入手可能性が十分でない場合は、これらによって補充する。)</p>

II 治療中止試験の科学性： 科学的妥当性とリスク評価

1. 抗うつ薬治療中止試験の意義

次に、抗うつ薬の治療中止試験の科学的・倫理的正当性について、sertralineの事例を踏まえて検討する。抗うつ薬の治療中止試験は、1970年代から行われてきているが³²⁾、その臨床医学的な目的は患者にとって最適の維持療法の継続期間を同定することであり^{3, 32-34)}、また製薬企業にとっては長期にわたる販売促進が目的であると考えてよいだろう。sertralineは、1990年に英国、1991年に米国で承認されたが、1980年代後半より急性期のプラセボ対照試験^{35, 36)}、1990年代に入って治療中止試験³⁷⁾が行われている。

抗うつ薬全般に関する欧米の治療ガイドラインでは、急性期治療後4～9か月は維持療法を継続すべきと推奨³⁸⁻⁴¹⁾しており、2003年に発表された³¹⁾の適格な抗うつ薬治療中止試験についてのシステマティック・レビュー³²⁾では、急性期治療終了後の維持療法は12か月を超えてもある程度の効果がみられるとしている(ただし著者らはさらに検証が必要としている)。

ガイドラインやシステマティック・レビューによって得られた結果が全ての化合物に適用できるとは限らないため、新規の化合物が急性期の効果をもって承認された場合に、それらについて個別に、最適の維持療法の期間を検証するための中止試験を行うことには科学的な意義がある。患者が患者側の理由や意思で服薬を中止した場合の安全性を調べる意義もあるだろう。

2. 試験デザインの限界

一方、治療中止試験には以下のような限界もある。

< 結果の過剰評価 >

① 良く反応した患者を集めてランダム化するの

で、実際の効果よりも、効果が大きく出る³⁾。

② 突然の薬剤投与中止自体が、再燃・再発や有害事象の原因となっても、結果は再燃・再発抑制効果や長期使用の効果として評価される^{32, 34, 42)}。

③ 担当医師はランダム化された被験者は試験薬のresponderであることを知っているため、再燃している被験者はプラセボ群であると容易に推測でき、プロトコルに中止基準が定められていても、主観的評価尺度が使われている場合には、早期に離脱させようとするかもしれない⁹⁾。

< 結果の一般化可能性の限界 >

④ 日常診療では、薬物治療の中止は、用量を少しずつ減らしていったり、ある薬が効かなくなった場合に他の薬に切り替えたりするので、一つの薬に固定して長期維持療法の効果を検証する臨床試験の結果の一般化可能性には限界がある。

⑤ 患者の特性、臨床家の技能、診療環境/地域などによっては、心理社会的治療が有効である場合もあり、薬物治療のみの有効性評価の一般化可能性にも限界がある。

< 最適の維持療法期間を同定するための結果の解釈の難しさ >

⑥ 再燃予防効果と再発予防効果は区別して検証すべきであるが⁴³⁾、その区別は難しい³⁴⁾。

⑦ 継続的な使用に効果があることを示すことができても、化合物ごとに何ヶ月間継続することが最適かを同定するためには、一つの化合物について、様々な治療中止時期を設定していくつもの試験を行う必要がある。

< 利益相反によるバイアス >

⑧ 治療中止試験は、製薬会社が、自社製品の長期使用効果の記載につき当局の許可を得る目的、および/または販売促進の目的で行われる場合が多い。研究者が企業から資金を得ていれば、研究者として試験薬の効果を明らかにしようとするインセンティブと、医師として患者に害をなさないようにするインセンティブが合致し、早く脱落させる方向に傾くかもしれない(一般的なプラセボ対照試験では、プラセボに割り当

てられた患者を見分けにくく、資金援助された研究者は脱落率を低く保つ方向にインセンティブが働くのとは逆の傾向が考えられる)。学会が推奨する治療継続期間は4～6か月であるのに対し、臨床試験のシステマティック・レビュー³²⁾の結果では12か月以上使用継続にメリットがあると示唆されているのは、治療中止試験の結果は、実際の臨床よりも、長期間の使用を支持することになる実例かもしれない。

- ⑨一方、研究者が競合する薬の販売元から多くの利益を得ている場合には、中止基準についての評価を甘くすることによって脱落させずに被験者をなるべく長期参加させることで、差を少なくみせることを意図するかもしれない。このような場合、患者は長くプラセボに曝されるという不必要なリスクを蒙ることになる。

3. 自殺リスク

次に、懸念されがちな自殺リスクであるが、日本で行われた sertraline 試験の終了後にプラセボ群患者1例が自殺していることをもって、本試験またはこの試験デザインの倫理的正当性が否定されるものではない。本剤の治療中止試験以前に行われた用量反応試験では実薬群に自殺既遂例が存在する。また、海外では、抗うつ薬のプラセボ対照試験における実薬群とプラセボ群に自殺リスクの差はないとする報告が複数示され^{44～49)}(次頁 Table 4-1, 2), 抗うつ薬のプラセボ対照試験全般について倫理的に容認されている⁵⁰⁾。ヨーロッパでは、当局による製造販売承認を取得するためには、短期・長期の効果を証明すべきとしている⁵¹⁾(つまり、急性期・治療中止の双方のプラセボ対照試験が必要となる)が、米国ではそれは要求されていない。

Table 4-2 の long term 及び Table 4-3 (次頁) が、ほぼ、治療中止試験の自殺リスクを示すデータということになる。いずれも治療中止試験の自殺リスクの検証が研究の目的ではないため強いエビデンスとはいえないが、治療中止試験においても、

プラセボ群に自殺のリスクが高くないことを示唆している。

以上から、抗うつ薬の治療中止試験は、自殺リスクへの懸念から倫理的正当性がないとすることは、現在得られているデータからは論証できない。ただし、このことは、具体的な個々の自殺既遂の症例に対する法的責任を免れることと同義ではないことは、後述する。

4. 悪化リスク

治療中止試験による悪化のリスクがプラセボ群において高いことは、試験の本質からも明白であり、臨床的均衡は成立しない。治療中止試験についてのシステマティック・レビュー³²⁾では、治療継続によって悪化のオッズ比を70%減少させてしている(95%信頼区間: 62-78, 2p < 0.00001, 平均悪化率: 実薬 18%, プラセボ 41%)。プラセボに曝されることによる害が、どの程度であれば、「回復不能な」「重篤な」害であるかについて、国内でのコンセンサスはない。この場合に、医学的な評価尺度が悪化し回復不能となった場合だけではなく、社会的な地位の喪失についても検討すべきである。

上述のガイドラインでは急性期の治療は4～9か月続けるべきであるとしているのに対し、システマティック・レビューは以下を示唆している。1) 1～2か月でランダム化した治療中止試験と、4～6か月でランダム化した治療中止試験とでは、リスクは変わらない。; 2) ランダム化の後に12か月以上治療を続けた試験では、ランダム化後12～36か月よりも、ランダム化後0～12か月のほうが、絶対リスクが高い。

治療継続期間の問題だけでなく、突然中断すること自体のリスクもある。臨床試験ではなく通常の診療においては、薬物治療の中止は、用量を少しずつ減らしていくので、急な中止は危険であると考えられており、自殺リスクもあるという報告がある。このことは臨床試験においてはあてはまらないかもしれない。日常診療において、SSRIに

も三環系抗うつ薬にも discontinuation syndrome があり(コリン作動性リバウンドとしてのパーキンソニズムなど), 血中濃度の半減期が短いものも多く, 急に抗うつ薬を減量・中止することは容

認できない。

このように, 抗うつ薬の治療中止試験は, 明らかな悪化リスクがあることを前提に, 「回復不能な」「重篤な」害のリスクが追加されないように,

Table 4-1 Comparison of suicide rate between the active compound and placebo groups(1) *1

treatment	Absolute suicide rate				Suicide rate by patient exposure years			
	# of patients randomly assigned to condition	Patients suicides			Patient exposure years	Patients suicides		
		N	%	95%CI		N	%	95%CI
SSRI	26,109	38	0.15	0.10 - 0.20	2,864	17	0.59	0.31 - 0.87
Other anti-depressants	17,273	34	0.20	0.09 - 0.27	4,094	31	0.76	0.49 - 1.03
placebo	4,895	5	0.10	0.01 - 0.19	897	4	0.45	0.01 - 0.89

Kahn 2003⁴⁷⁾

*1 1985年から2000年までにFDAが承認した9種類の抗うつ薬の試験における実薬群とプラセボ群の自殺率の比較。抗うつ薬の臨床試験のプラセボ群で自殺リスクが高くないことをより詳細に示した2000年の報告⁴⁴⁾を更新した報告であるが,ここではSSRIの自殺リスクが問題になったことに対応しているため,表ではSSRIが別個に集計されている。

Table 4-2 Comparison of suicide rate between active compound and placebo groups(2): short-term and long-term, including withdrawal trials

	short term (N = 12,246)*1		long term (N = 1,949)*1		long term (Medline)*2	
	completions	attempts	completions	attempts	completions	attempts
Active	7/7,944 (0.1)	29/7,944 (0.4)	2/1,345 (0.2)	9/1,345 (0.7)	7/1,440 (0.4)	9/1,440 (0.6)
placebo	4/4,302 (0.1)	4/4,302 (0.4)	0/604 (0.0)	4/604 (0.7)	1/889 (0.1)	0/889 (0.0)

Storosum 2001³⁴⁾

*1 1983年から1997年の間にオランダの医薬品当局に登録された大うつ病のプラセボ対照試験で,試験数はshort termが77件, long termが8件であり, long termのうち7件は治療中止試験。本研究の目的は,プラセボ対照試験においてプラセボ群に自殺リスクが有意に高いかどうかを確認することである。

*2 同じ著者がMedline検索により得られたlong termのプラセボ対照試験14件のうち,自殺についてのデータが得られる7件を本稿筆者が集計したもの(著者は*1の当局への登録データは集計しているがMedline検索によるデータは均質でないため集計していないとみられる)。治療中止試験は14件のうち11件,自殺データが得られた7件のうち6件。

Table 4-3 Comparison of suicide rate between active compound and placebo groups(3): withdrawal trials *1

	assigned/total	%
meprotiline	5/767	0.6
sertraline	1/185	0.5
Placebo (vs meprotiline)	1/347	0.2
Placebo (vs sertraline)	0/110	0.0

Geddes 2003³²⁾

*1 抗うつ薬による維持療法最適な期間を知るために治療中止試験のみを集めて解析したシステマティック・レビューにおいて選択された31件の適格な治療中止試験のうち自殺の報告がある2件の試験について本稿筆者が作表した。

リスクを低減する方策を検討すべきである。

Ⅲ 治療中止試験の倫理性： 被験者の権利保護

1. リスク低減の方策

治療中止試験の倫理性については、リスク低減、インフォームド・コンセント、補償・賠償の観点から検討する。まず、明らかな悪化リスクに対する低減の方策については、以下のような論点を検討すべきである。

- ① 注意深い観察と入院管理：リスク最小化のためには、あらかじめ設定した中止基準に合致する被験者を同定するための観察を特に注意深く行う必要がある（これは上述のように結果の過剰評価の原因にもなるので注意が必要である）。試験の目的から、中等度から重度の患者も適格基準に入れる場合、または自殺リスクのある患者も除外しない場合には、入院管理が必要な場合もある。
- ② 早期離脱：「I 2. ICH-E10 ガイドライン」の項目で述べたように、リスクを最小化するために、ランダム化後の中止基準を軽くすることは、差を大きくしてしまうので、中止基準は通常の診療で治療再開すべき悪化度として合意されている基準とすべきであろう。治療再開を早く行うべきではないかという仮説があれば、中止基準を軽くすることも科学的に正当である。被験者のリスクを最小化するために科学的に妥協することは、被験者を無駄に使うという観点から、必ずしも倫理的とはいえない。
- ③ データモニタリング委員会：通常のプラセボ対照試験と同様に、治療中止試験においても、データモニタリング委員会を設置することは有用である。しかし、「I 2. ICH-E10 ガイドライン」の項目で述べたように、試験の本来の目的を損ねないような中止基準を設定すべきであること、有意差が早く検出されてもそれは害を蒙った被験者がいることの証明であることに留

意すべきである。

- ④ 上乗せ：既存薬を両群に基礎治療として提供し、上乗せで試験薬とプラセボを比較することは、急性期であれ治療中止試験であれ、併用療法について検討する目的があるのでない限り、科学的妥当性がない。基礎治療に低用量のinert placeboを用いることも、同様に妥当性がない。基礎治療として心理社会的介入を行って上乗せとしての薬物治療の比較を行うことは、リスク最小化には役立つ。しかし、試験の目的が薬物療法とその他の療法との併用の効果を検討するのでない場合には、倫理的要請によるデザインの変更が結果の一般化可能性を低めるため妥当でない場合もある。心理社会的介入の効果は多様であるので、臨床試験実施施設（地域）で日常診療においてこれらの代替的方法を組み合わせているのであれば試験でも組み合わせるべきであり、日常診療で組み合わせていないのであれば、試験でも組み合わせる必要はない。
- ⑤ 用量を漸減する：プラセボ群の用量を漸減すれば、急な中断のリスクは低減され、実際の臨床で治療中止するプロセスにも近いものとなる。ただし、実薬対照と同様に多くの被験者数を必要とする、漸減のレジメンの設定が難しい、など検討課題があると思われる。
- ⑥ 脱落后及び試験終了後の患者のケア：通常のプラセボ対照試験も治療中止試験も、脱落后した患者、試験終了後の患者のケアのあり方は十分に検討されてこなかった。治療中止試験においては特に、脱落后、終了後のケアを試験の計画に入れ込むことが望まれる。これを明確化することによって、試験自体の科学的目的を損なわず、試験の本来の目的を達成しうるようすべきである。そのためには、試験内部におけるリスクを低減することによって試験の科学的目的を妥協するのではなく、試験外部におけるリスクを低減する方策を検討する方向へと、倫理原則の役割の方向転換をする必要がある。治療中止試験の場合には、反応の良い被験者が組み入れられたのだから、試験中であっても終了後で

あっても、脱落した患者やプラセボ群で悪化した患者に試験薬を提供することが特に求められる場合もあるだろう。それが不可能な場合には、脱落した患者、プラセボ群で悪化した患者に、特に注意深い管理やケアを提供することを試験計画に組み入れるべきであろう。これは、ヘルシンキ宣言第30条の応用問題である。

2. インフォームド・コンセント

①インフォームド・コンセント取得タイミング：

プラセボ対照治療中止試験のインフォームド・コンセントは、開始時、ランダム化時、その両方、のいずれに取得すべきか、試験の目的によって慎重に検討すべきであるが、開始時に取得することが科学的には最も正当性がある。最初の組み入れ時のみならずランダム化時にも同意を取得することは、選択バイアスによって、結果の妥当性と一般化可能性を弱めることになる。日常診療で急性期の治療が行われた患者に対して、ランダム化して維持療法の効果を確認する試験デザインもあるが、急性期の治療が一定でないので、やはり結果の妥当性が弱まる。最もよい方法は、開始時において、科学的に不可欠な理由から、ランダム化をいつ行うかの情報を与えないことを、被験者が十分理解できるほどに説明しておくことである。いつランダム化されるか知ることによって、ランダム化される時期に参加を取りやめることになるかもしれないからである。より自律性を尊重するためには、ランダム化をいつ行うかに関わらず、定期的に継続同意を取得する方法⁵²⁾のほうが妥当である。

②責任ある者（又は法定代理人）からの許可：

うつ病患者は一般的に同意能力を欠くとは考えられていないが、重症度や、実施地域の文化的背景、被験者の年齢層などによっては、本人のインフォームド・コンセントのみならず、親権者、法定代理人等の許可を得ておいたほうがよい場合がある。被験者の同意を与える能力が、

急性期と、再燃・再発時で変化する可能性も考慮に入れるべきである。

3. 補償・賠償

自殺既遂例については、疫学的データからプラセボ群における自殺リスクが有意に高くないということが法的責任の免除を意味するものではない。法的責任は、個別の事例における蓋然性から判断されるべきものである⁵³⁾。このため、被験者遺族の求めがあれば、治験依頼者は因果関係を明確に否定できない限りは補償の義務が生じる可能性がある。ただし、その法令上の根拠は曖昧であり、GCP省令⁵⁴⁾では補償のための保険加入義務が治験依頼者に課されるのみである。運用通知⁵⁵⁾では治験の原則についての解説として、治験に関連した健康被害は補償されなければならない（無過失補償責任）、因果関係は被験者に負担を課さない（立証責任の転換）、としており、治験薬との明確な因果関係を求めてはいない。一方、「医法研補償のガイドライン」⁵⁶⁾では、プラセボによる効能不発揮は補償の対象とならないとしている。これは、治験依頼者の加入する保険が製造物責任保険の特約によるものであり、保険商品として、治験薬との明確な因果関係が認められるものでなければ保険会社から支払われないことによるのであろう。業界の自主規制的な指針よりは行政指導としての運用通知を重視するのであれば、保険会社が支払うかどうかとは別に、治験依頼者には補償の責務があると考えべきである。この場合の補償額についても、「医法研補償のガイドライン」に従う必要はない。

IV 規制科学的論点

1. 合意形成のプロセス

一定範囲を超えるリスクのある研究を実施するにあたっての共同体内での合意形成は、規制科学における重要な検討課題である。日本の精神科専

門団体には従来、抗うつ薬のプラセボ対照試験への強い抵抗感があった。2004年の村崎光邦氏の講演記録では、統合失調症のプラセボ対照試験は「悪魔の仕業」と述べる一方、抗うつ薬の治療中止試験については「ある程度薬に反応して良くなった人が悪くなるのを、期待しなくちゃいけないという、非常に臨床家にとっては矛盾を感じながらの試験になりきわめて消極的ではありますが、試験と治療は違うんだというような割り切りで、現在実施されている現状です」と、ためらいがちに容認する見解を示している⁵⁷⁾。

精神科専門団体では、2003年にプラセボ対照試験の受容可能性についてアンケート調査が行われ、報告と提言がまとめられた^{58,59)}。精神科専門団体では、これらのアンケート調査や、プラセボと実薬を比較した臨床試験でプラセボ群に自殺リスクが高くないことを示す海外データ、プラセボ反応の多様性についての海外報告を考察しながら、プラセボ対照試験の必要性を認め、重症度によっては実施し難いとみなし、躊躇しつつもプラセボ対照試験を受容していこうとしている経緯が伺われる。その背景には、日本において海外で承認されている多くの抗うつ薬が承認されていないという「ドラッグ・ラグ」の問題があることも議論されている。こうした中、対象者集団や試験デザインによっては臨床家の抵抗感が残る実情に対し、「治療中止試験」という試験デザインが、倫理と科学のバランスをとる試験デザインであり、ICH-E10によって当局が認めており、効果安全性評価委員会を設置することで被験者の安全性は担保されるという言説⁵⁸⁾が、日本の精神科専門団体におけるプラセボ対照試験の受容へと導いた様子も伺われる。しかし、これらのプロセスにおいて、「治療中止試験」という試験デザインの本質的な問題について、海外の実証データに基づき、その自殺リスク、悪化リスクを系統的に吟味し、どの程度までの悪化リスクを認めるか、悪化した被験者、脱落した、または終了後の患者をどのようにケアするか、といった議論が、国際的な倫理規範と照らし合わせて行われた形跡はない。

2. 承認要件としてのエビデンス

sertralineの再燃(または再発)抑制効果を検証するという研究設問に対応して治療中止試験を行うこと自体には科学的正当性がある。しかし、規制の判断として、国内で急性期の有効性が証明されていない薬を承認するために、再燃抑制効果の証明のための治療中止試験を要求することの正当性には疑問がある。治療中止試験を推奨する論説⁶⁰⁾では、海外の研究で既に承認された抗うつ薬がプラセボに対する優越性を証明できていないこと⁴⁵⁾、プラセボ反応率が増加していること⁶¹⁾、などが報告されていることから、実薬対照試験の結果は新薬の有効性の証明として不確実だとしている。しかしこの論説では、治療中止試験では無効な新薬を有効であるかのようにみせてしまう問題点が吟味されていない。プラセボ対照試験は効かない薬を承認するという批判もある⁶²⁾。

プラセボ対照試験は薬物治療の効果証明のゴールド・スタンダードであると考えられている以上、その結果を無視してはならない。しかし、多くの試験は製薬企業の薬事承認やマーケティングを目的として行われ、また一方では、公的助成による試験は公的医療保険の給付の是非を検証する手段とされている。規制当局が、承認要件として求めた試験の結果が市販後の臨床試験で覆されることもあることを踏まえ、承認申請用の試験についての代替的な方法の可能性を広げる努力も必要である。

ドラッグ・ラグの解消のために厚生労働省医薬食品局に設けられた「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」では、「平成15年度から17年度までに日本で承認された「新有効成分医薬品」のうち、欧米との比較が可能であった41品目について調査したところ、13品目(31.2%)に、用法・用量の違いがあった。」ことを、海外で承認された医薬品も国内で臨床試験をする必要があることの論拠としている⁶³⁾。この残りの3分の2については用法・用量の違いがなかったのか、有効

性についての結果の相違はどうか、明示されることが望まれる。その上での論証がない限り、用量設定のための試験に加えて、あえて有効性が出やすい試験デザインをそのデザイン本来の目的とは異なる用途で採用してまで、国内で有効性の証明を行うべきとするこの論拠としては不十分である⁶⁴⁾。

3. 国際共同治験と治験の空洞化

日本の政策決定過程においては、本稿で述べたようなヘルシンキ宣言第29条・30条問題は公式に検討されてこなかった。「臨床研究に関する倫理指針」⁶⁵⁾の策定過程では、ヘルシンキ宣言と比較対照しながら指針が策定されたにも関わらず、第29条の論点は看過され、第30条の論点は努力規定として盛り込まれるのみであった^{13, 14)}。「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」では、プラセボ対照試験が被験者数を減らせること、アジアとの国際共同治験により日本の被験者数を減らせることが検討され、厚生労働省では、国際共同治験における海外データの利用等についての方針をまとめた⁶⁶⁾。これらの経緯においても、ヘルシンキ宣言第29条・30条問題は検討されていない。

国内で実施し難い試験を、欧米諸国やアジア地域で実施することになれば、海外の被験者の搾取という問題があるのみならず、治験の空洞化をさらに顕著にする。遅れて日本に導入する際に、日

本で実施し難く海外で先行して実施した倫理的問題のある試験を遅れて実施しなければならないとするならば、それは治験の空洞化と倫理規範への違背の悪循環となる (Fig. 3)。グローバル同時開発を推進するのは望ましいことであるが、この悪循環をいったん断ち切らないことには、導入品の治験に多くのリソースが注がれ、新規化合物の同時開発に乗り遅れてしまう。悪循環を断ち切るためには、①国内で実証データの分析に基づかず漠然とした不安から実施を避けていたようなリスクの高い試験を実施しうる体制を築くこと、②そのために必要な、試験内のみならず試験外のリスク管理とリスク低減の体制を築くこと、③海外で先行して開発された製品を導入する際に要件とする試験を出来るだけ簡素化・合理化し、国際的に評価の定まった製品の導入を迅速にした上で、リスクの高い新規製剤の開発を自国内で行えるように体制整備すること、が必要である。

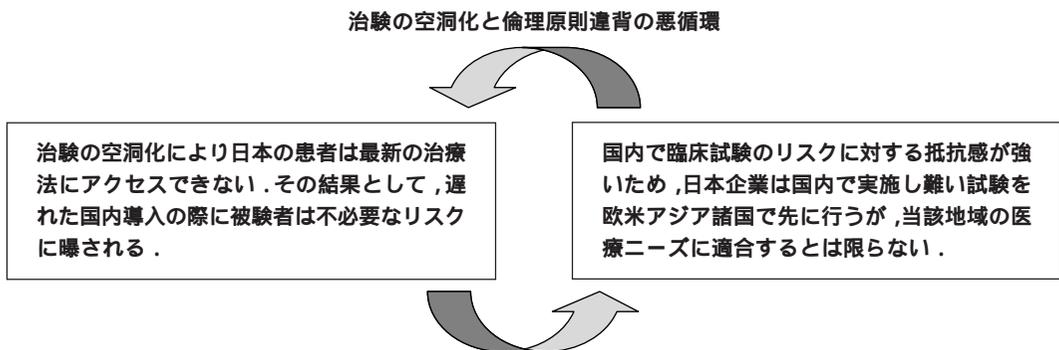
結論

以上の考察から、本稿の結論として、以下の論点を提示したい。

<ヘルシンキ宣言第29・30条問題と国際的倫理規範>

- ①国際的規範は、実施地域における利用可能性に関わらず、確立された効果的な治療法が存在する場合にはプラセボ対照試験は許容しないことを基本原則としている。

Fig. 3 The problem of outsourcing clinical trials and ethical deviations A vicious cycle



②基本原則に対する例外は、ヘルシンキ宣言、ICH-E10よりも、CIOMS指針が国際的合意事項を適切に反映しており、そこに示されるプラセボ対照試験の許容条件は、科学的必要性、および、重篤又は回復不能な害のリスクが加わらないこと、である。

③CIOMS指針の示す許容条件の限界を超える試験が科学・社会の要請により必要とされる場合がある。その場合には、科学・社会の必要性によってリスクを正当化しうる論証が必要であり、さらに、試験から脱落した患者、試験終了後の患者のリスク管理まで視野に入れて計画を立案すべきである。

④プラセボ対照試験の許容条件とともに国際的に検討されてきた倫理規範は、研究は実施地域の医療ニーズに適合し、終了後に当該地域で利用可能となるようにすべき、というものである。この規範に十分に適合できない場合に、地域の研究審査・研究実施能力の開発に努めることが推奨されている（ただし、ここには個の倫理を集団倫理で補おうとする側面がある。）

⑤試験結果の試験終了後の利用可能性の要請の延長線上で、ancillary careとして、試験中に起こった試験対象外の患者の症状に対するケアの責務が検討されている。

<治療中止試験の科学と倫理>

⑥プラセボ対照治療中止試験は、新たに開発された化合物ごとに、その適切な治療継続期間を同定するために実施する科学的意義がある。

⑦プラセボ対照治療中止試験は、反応の良い患者を選んでランダム化するため、実際の効果よりも大きな効果が検出される。その他、バイアスの排除や一般化可能性に限界がある。

⑧抗うつ薬のプラセボ対照治療中止試験は、プラセボ群において自殺リスクが有意に高いことは証明されていないが、悪化のリスクがあることは自明である。このため、試験から脱落した患者、終了後の患者の管理とケアにつき計画に組み込むことが重要である。

⑨プラセボ対照治療中止試験は、初期治療や急性

期の効果の証明の代替的な方法として実施すべきではない。

<治験の空洞化問題>

⑩倫理的問題性の大きい試験を国内で実施し難いからといって海外で先行して実施し、その結果その製品を遅れて国内導入する際に倫理的問題性の大きい試験を不必要・不合理な論拠で実施するという、治験の空洞化と倫理規範への違背の悪循環を断ち切らなければならない。そのためには、実証的データに基づく合理的な判断分析、及びリスク低減と管理の対策により、倫理的問題性の大きい試験を国内で実施しうる体制を築くべきである。

謝 辞

本稿執筆にあたり、米国国立衛生研究所臨床生命倫理部門（Department of Clinical Bioethics, National Institute of Health）のFranklin G Miller氏、Reidar K Lie氏より、プラセボ対照試験、プラセボ対照治療中止試験の倫理と科学に関する多くの貴重な情報と意義深い示唆をいただいたことに、深く感謝します。

付 記

本稿は、第4回治験のあり方研究会「ヘルシンキ宣言第29・30条問題を考える：NIHバイオエシシストReidar Lie博士を招いて」（2007年12月16日（土）共立薬科大学）における栗原の発表「Provision 29 of the Declaration of Helsinki and ICH-E10 Guidelines A case study of randomized placebo-controlled withdrawal trials of antidepressant when standard therapies exist」、「Provision 30 of the Declaration of Helsinki and outsourcing problem in Japan」（英語による発表）の内容を発展させ、論文として構成したものである。

参考文献・注

- 1)医薬品医療機器総合機構「新薬の承認に関する情報」のうち、ファイザー(株) ジェイソロフト錠25mg、同50mg 申請資料概要 (<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g060404/index.html?>) より。
- 2)文献1)申請資料概要では、「1998年3月に承認申請を行った。しかしながら、審査過程において、日本人における本薬の有効性について照会を受け、医薬

品医療機器審査センター（以下、審査センター）との協議を重ね、追加試験として、200年 月からうつ病、パニック障害を対象にプラセボを対照としたランダム化治療中止試験を実施した。」とある。なお、本剤は、うつ病・うつ状態、パニック障害を対象に開発され承認されたが、本稿ではうつ病についてのみ検討している。

- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use . ICH Harmonised tripartite guideline : Choice of control group and related issues in clinical trials (ICH-E10). 国内通知は、臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 . 平成 13 年 2 月 27 日医薬審第 136 号 .
- 4) 樋口輝彦 . Optimal trial designs in depression . 臨床評価 . 2005 ; 32 Suppl XXII : 133-40 . では、プラセボ対照試験が自殺に対する懸念から実施し難かったのに対し、「そこで、プラセボ対照のランダム化治療中止試験が、倫理性、科学性のバランスが取れた治験デザインであると考えられて、実施されたわけです . このことは ICH E10 でも述べられています .」と述べている（講演録）.
- 5) Kamijima K, Kuboki T, Kumano H, Burt T, Cohen G, Arano I, Hamasaki T. A Placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan. *International Clinical Psychopharmacology*. 2006 ; 21 : 1-9.
- 6) 上島国利 . Sertraline の国内における臨床試験成績 . 臨床精神薬理 . 2006 ; 9 : 1839-49 .
- 7) 医薬食品局審査管理課 . 平成 18 年 3 月 6 日 . 審議結果報告書 .
- 8) 審査報告書の記載は、「本治験で死亡はプラセボ群の 1 例で認められた . 本症例（症例番号 S01003）は 53 歳男性で治験終了後（本剤 8 週間、プラセボ 16 週間服用）後 29 日目に自殺しており、原疾患の悪化によるものと判断され因果関係は「関連なし」と判定されている .」というものである（p.37）. なお、申請資料ト・138 以下に、本死亡例を含めて「重篤な有害事象」の症例の経過の記載がある .
- 9) 齊尾武郎 , 栗原千絵子 . その試験は必要だったか? : sertraline ランダム化治療中止試験の検討 . 臨床評価 . 2007 ; 35(2) : 321-44 .
- 10) World Medical Association . Declaration of Helsinki : Ethical principles for medical research involving human subjects. Available from : <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 11) 光石忠敬 , 訳・監訳 , 栗原千絵子 , 内山雄一 , 齊尾

武郎 , 訳 . 人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針 . 臨床評価 . 2007 ; 34(1) : 7-74 [原本 : CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) . International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects . 2002 .]

- 12) Levine RJ , Lurie P , Lagakos SW . (インタビュー・構成・補足解説) 栗原千絵子 . ヘルシンキ宣言をめぐる議論 Levine, Lurie, Lagakos によるコメントとその背景 . 臨床評価 . 2001 ; 28(3) : 409-22 .
- 13) 栗原千絵子 . ヘルシンキ宣言第 29 条の注記と日本における臨床研究の指針 . 生命倫理 . 2003 ; 13(1) : 97-104 .
- 14) 栗原千絵子 . ヘルシンキ宣言第 30 条の注記または改訂案と日本における「臨床研究に関する倫理指針」 . 生命倫理 . 2004 ; 15 : 83-90 .
- 15) 栗原千絵子 , 光石忠敬 . プラシーボ効果とプラシーボ対照 : その科学性と倫理性をめぐる議論 . 月刊薬事 . 2002 ; 44(7) : 1317-28 .
- 16) E10 では「この場合、治療中止試験は事実上は再発予防試験となる .」と記されており、厳密に言えば、再燃抑制は認めていないことになる .
- 17) ジェイゾロフト® 製品情報概要冊子には、「この試験（ランダム化治療中止試験）は、プラセボ対照試験をしながら、プラセボの投与期間を最小限にすることができることに利点がある . 国内で実施されたランダム化治療中止試験は、海外で実施された再燃 / 再発抑制試験よりも二重盲検期の投与期間が 16 週間と短かった事から、Kupfer (Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry*. 1991 ; 52 Suppl 5 : 28-34.) の概念に基づき、試験結果の解釈は、再燃 / 再発抑制効果とはせず、再燃抑制効果とした .」とある .
- 18) 一方、本誌 285-96 頁 Reidar Lie 氏講演録 Part 1 の中で光石は、CIOMS の指針 9 「インフォームド・コンセントを与える能力を欠く個人を対象とする研究におけるリスクに関する特別な制限」では、これらの人々を対象とする本人に直接益のない研究では最小限のリスクを許容限界としているのに対し、指針 11 「臨床試験における対照群の選択」では、同意能力の有無に関わらず、プラセボ対照試験（一部の被験者にとっては本人に直接益がない）において、重篤又は回復不能な害をもたらさない範囲まで認めているのは矛盾がある、と指摘している .
- 19) European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Opinion Nr 17 on ethical aspects of clinical research in developing countries. 4th February 2003. 本意見では、プラ

- シーボ対照試験は正当化しうるとしながら、委員の2人は、ダブルスタンダードにより途上国の被験者を対象として開発された新薬の特許が先進国で取得されるため、途上国での入手可能性が改善されないという悪循環に陥る、として反対意見を表明したことが記載されている。
- 20) Ibarreta DR, Lheureux K, Rodriguez-Cerezo E. Study on the ethical controversy over the use of placebo in clinical trials in developing countries : Impact on international research guidelines and scientific literature and on industry-funded clinical trial in developing countries. August 2002.
- 21) Ibarreta DR, Lheureux K, Rodriguez-Cerezo E. Background paper on industry-funded clinical trials in developing countries. October 2002.
- 22) Nuffield Council on Bioethics. Report on the ethics of research to healthcare in developing countries. 2002.
- 23) National Bioethics Advisory Commission. Report on ethical and policy issues in international research : Clinical trials in developing countries. April 2001.
- 24) Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research : An ethical perspective. *Biol Psychiatry*. 2000 ; 47 : 707-16.
- 25) Miller FG, Brody H. What makes placebo-controlled trials unethical?. *The America Journal of Bioethics*. 2002 ; 2 : 3-8.
- 26) Lie RK, Grody C, Wendler D. The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics*. 2004 ; 30 : 190-3.
- 27) Carpenter WT, Appelbaum PS, Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials : a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160(2) : 356-62.
- 28) Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *NEJM*. 1987 ; 317 : 141-5.
- 29) Sackett DL. Why randomized controlled trials fail but needn't ; 1. Failure to gain " coal-face " commitment and to use the uncertainty principle. *CMAJ*. 2000 ; 162 : 1311-4.
- 30) この能力開発についての倫理的責務は、例えば、開発途上国で第Ⅰ相試験などの早期臨床試験を行う場合にそれを正当化するための条件としても機能するかどうか、という疑問について、海外の数人の生命倫理の専門家に非公式に尋ねたところ、概ね、機能するという考え方が回答された。
- 31) 本誌 297-310 頁 Reidar Lie 氏講演録 Part 2 参照。
- 32) Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa T, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders : a systematic review. *Lancet*. 2003 ; 361 : 653-61.
- 33) Montgomery SA, Dufour H, Brion S, Gailledreau X, Ferrey G, Moron P, Parant-Lucena N, Singer L, Danion JM, Beuzen JN, Pierredon A. The prophylactic efficacy of Fluoxetine in unipolar depression. *British Journal of Psychiatry*. 1988 ; 153(suppl 3) : 69-76.
- 34) Storosum JG, Zwieter van BJ, Vermeulen HDB, Wohlfarth T, Bring van den W. Relapse and recurrence prevention in major depression : a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry*. 2001 ; 16 : 327-35.
- 35) Reimherr FW, Byerley WF, Ward MJ, Lebeque BJ, Wender PH. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for treatment of outpatients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1988 ; 24(1) : 200-5.
- 36) Doogan DP, Caillard V. Sertraline : a new antidepressant. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1988 ; 49 (suppl. 8) : 46-51.
- 37) Doogan DP, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *British Journal of Psychiatry*. 1992 ; 160 : 217-22.
- 38) Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice : consensus statement. *BMJ*. 1992 ; 305 : 1198-202.
- 39) Depression Guideline Panel. Depression in primary care : volume 2 treatment of major depression. Maryland, Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services, Rockville, 1993.
- 40) Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants : a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2000 ; 14 : 3-20.
- 41) American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 (suppl 4) : 1-45.
- 42) Greenhouse JB, Stangl D, Kupfer DJ, Prien RF.

- Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 ; 48 : 313-8.
- 43) Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry*. 1991 ; 52(suppl 5) : 28-34.
- 44) Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 ; 57 : 311-17.
- 45) Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled in depression and schizophrenia : an FDA perspective. *Eur Psychiatry*. 2001 ; 16(7) : 418-23.
- 46) Storosum JG, Zwieten van BJ, Brink van den W, Gersons BPR, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 ; 158 : 1271-5.
- 47) Khan A, Khan S, Kolts R, Brown W. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo : Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160 : 790-2.
- 48) Gunnell D, Seperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults : meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005 ; 330 (7488) : 385-93.
- 49) Seperia J, Ashby D, Gunnell D. Suicidal behavior and SSRIs : updated meta-analysis. *BMJ*. 2006 ; 332 (7555) : 1453.
- 50) Charney DS, Nemeroff CB, Lewis L, et al ; Consensus Development Panel. National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 ; 59 (3) : 262-70.
- 51) European Commission, Directorate-General III Industry. Clinical guidelines : medical products for treatment of depression. The rules governing medicinal products in the European union. Volume III, part 2. Eudra/G/96/010.
- 52) 岡本珠代, 栗原千絵子. 被験者の同意継続と医師・依頼者・IRB・支援組織の役割 「継続的な研究参加のための同意」 翻訳解説に代えて . *臨床評価* . 2003 ; 31(1) : 141-4 .
- 53) 光石忠敬, 訳 . アメリカの法廷からみた薬剤疫学 . In : 清水直容, 他, 監訳 . *薬剤疫学* . 篠原出版 ; 1995 . p.89-111 . [原本 : Willing SH , Ruger JR . *Pharmacoepidemiology : A view from the US Courtroom* . In : ed by Strom BL . *Pharmacoepidemiology* . 2nd ed . John Wiley & Sons 1994 .]
- 54) 平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号 . 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 .
- 55) 平成 18 年 9 月 21 日薬食審査発第 0921001 号 . 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について .
- 56) J&T 研究会編著 . 治験に係る補償・賠償の実務 Q&A 110 . じほう ; 2000 .
- 57) 村崎光邦 . How does difference in medical practice in Japan and the rest of the world affect drug development? . *臨床評価* . 2005 ; 32 Suppl XXII : 61-4 .
- 58) 樋口輝彦 . 精神科領域におけるプラセボ対照試験の現状と課題 . *臨床精神薬理* . 2005 ; 8 : 1355-60 .
- 59) 越野好文, 菊知 充, 木谷知一, 花岡 昭 . 精神科におけるプラセボ対照 RCT の倫理 . *臨床精神薬理* . 2005 ; 8 : 1361-9 .
- 60) 三好 出, 飛田英祐, 宇山佳明 . 抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験のもつ意味 . *医学のあゆみ* . 2006 ; 219(13) : 943-8 .
- 61) Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al. Placebo response in studies of major depression : Variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002 ; 287 : 1840-7.
- 62) 栗原千絵子, 斉尾武郎監, 訳 . *ビッグ・ファーマ : 製薬会社の真実* . 東京 : 篠原出版社 ; 2005 . [原本 : Angell M . *The truth about the drug companies : how they deceive us and what to do about it* . New York : Random House ; 2004 .]
- 63) 厚生労働省医薬食品局 . 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 . 第 9 回 (平成 19 年 7 月 27 日) 配布資料 資料 5 . Available from : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/s0727-11.html>
- 64) ICH-E5 ガイドライン 「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」 (平成 10 年 8 月 11 日医薬発第 739 号) に, 有効性に関する比較臨床試験が必要な場合の考え方の概略が示されており, 本試験は有効性についての類似性を得たと考えることもできるが (審査報告書にはそのような論拠は記述されていない), 有効性についての比較臨床試験をどのような場合に必要とするかについては, 実証的な経験に基づき再検討してよい時期にあると思われる .
- 65) 臨床研究に関する倫理指針 . 厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日 .
- 66) 国際共同治験に関する基本的考え方について . 平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号 .