

解熱鎮痛剤（ライ症候群を含む）——— 浜 六郎

害のほう大きい解熱剤

今までの話は「効かない」薬の話が多かったのですが、それに比べると解熱剤は効きます。確かに熱は下がります。確実に下がります。解熱という点に関しては効きます。都合のよい効果だけで効いてくれればよいのですが、薬には体に都合の悪いこと、被害もいろいろ起こります。解熱剤は害の方がかなり大きい。わたしの話は、バランスの問題とその考え方を提示したいと思います。

筋肉注射の害

スライド（略）このセミナーの別のセッションでもお見せしましたし、B-3「筋短縮症」のセッションでも似た写真が提示されていると思います（P.77参照）。筋短縮症の人の写真です。「気をつけ」の姿勢をしても腕がまっすぐに上がりません。肘が体に付きません。（スライド：略）次の子は、大腿筋短縮症で手術をしましたが、60度程度より膝が曲がりません。だから正座ができません。このような筋短縮症は、大部分がかぜのために行われた筋肉注射で生じたものです。大部分が必要のない筋肉注射で起こったのです。しかも、筋短縮症に関する研究は論文としてたくさん公表されているけれども、筋短縮症は減らなかった。論文を書くことだけでは現場での態度は変わらないということの傍証でもあると思います。

ショックを起こしやすい

つぎに、解熱鎮痛剤は非常にショックを起こしやすい薬だという点です。ピリン・ショックは有名です。若い方はご存じないでしょうが、1960年頃、テレビコマーシャルで藤田まことが「ポンと切って、チューと飲む、ポンチュー」と

よく宣伝していました。このアンプル風邪薬でピリン・ショックがよく起こり、社会問題にもなって中止になりました。医療現場で起こるのは坐剤、ボルタレンやインダシンの坐剤を解熱剤として使って、ショックで亡くなったという方がたくさんおられます。私が勤務していた病院では、鎮痛剤のセデスGでショックが起こった例もありました。法医学的に解剖する例（司法解剖という）には、薬剤性のショックは非常に多く、解熱剤のショック、ピリン・ショックは特に多い。アナフィラキシー・ショックだけでなく、急速に虚脱あるいは敗血症性のショックやDICを起こしたと思われる例も報告されています。

潰瘍が起きる

解熱鎮痛剤の害では、潰瘍が起きることも非常に大きな問題です。どのようなタイプの非ステロイド抗炎症剤でも潰瘍は起こしますが、作用時間の長いものではより起こしやすいのです。薬剤の半減期、つまり血液中の薬剤の濃度が半分に減るまでの時間をいろいろの解熱鎮痛剤で比べて見ますと、一般的には2～3時間とか数時間で半減するものが多いのですが、ピロキシカム（バキソ、フェルデン）とか、テノキシカム（チルコチル）、オキサプロジン（アルボ）など、半減期の長い薬剤は36時間とか60時間、つまり1日半から2日以上ですね。もっと半減期が長い薬剤もあります。お年寄りの場合だと、この半減期はもっと延びて100時間とか150時間以上になることもある。こういう長い薬剤がなぜ許可されるようになったか、と言いますと、服用が1日1回で済むからだということです。1日3回も飲むのは面倒だ、1回は便利だということです。しかし、お年寄りになると半減期が長くな

るので、まだまだ血液中に薬剤が十分残っているのに、次の分を飲みますから、薬剤はどんどん蓄積していきます。血中濃度が高くなって副作用も出やすくなる。ということで先ほどのような胃潰瘍もこの薬剤で起こったわけです。

医師も知らない

表-1は、医師を対象に1990年頃に実施したアンケート調査の結果を紹介します。先ほどのピロキシカム、テノキシカム、オキシプラジンなどで半減期が長いということを医師がどれくらい知っているかなどをアンケートしました。全部知っているのは約20%。5人に1人くらいで、全く知らなかった医師も20%くらいありました（表1-1）。インドメタシン坐剤は解熱剤として子供にもよく使われていましたが、1986年に、解熱剤として坐剤を使ってはいけない、ということになったのです。正確には、それまで使ってもよかったのが、使えなくなったということなのですが。それをよく理解している医師が約5分の1しかいなかった。全く知らなかったという医師が半分くらいありました（表1-2）。スルピリン、これは解熱剤として使われている筋肉注射の薬剤ですが、鎮痛剤としては他にもっと安全で有効な薬があるからということで、鎮痛剤の適応が無くなりました。やはり1986年に改訂されたのですが、このことをよく理解していると解答した医師は約3分の1。知らなかった医師が半数ちかくにのぼりました（表1-3）。

感染症への誤った投与

もう一つの重要な問題は、解熱鎮痛剤の分科会（第2章,P.126）でも問題になったと思いますが、ウイルス疾患など感染症に対して用いた場合の害です。ウイルスによる発熱に解熱剤を投与した場合に、かえって治るのが遅くなりますし、死亡が多くなる可能性があります。人ではランダム化比較試験が実施されています。アセトアミノフェンは、解熱剤の中では最も作用が緩やかで、害も少ないといわれるものです。アスピリンがライ症候群の原因として問題となっ

最近の NSAIDs 情報に対する医師の知識

表1-1 ピロキシカム、テノキシカム、オキサプロジンの半減期が長いこと（N=108）

全部知っている	19.4%
いずれか知っている	26.8%
聞いたことがある	28.7%
知らなかった	18.5%
無回答	6.4%

表1-2 インドメタシン坐剤に「解熱」の適応がなくなったことを（N=108）

よく理解している	21.2%
聞いたことがある	22.2%
知らなかった	50.9%
無回答	5.5%

表1-3 スルピリンに「鎮痛」の適応がなくなったことを（N=108）

よく理解している	36.1%
聞いたことがある	15.7%
知らなかった	43.5%
無回答	4.6%

▲表-1-1,2,3

てからは、欧米では解熱剤と言えば、ほとんどこのアセトアミノフェンです。そのようなアセトアミノフェン群とプラシーボ群に分けて観察したところ、最初はアセトアミノフェンを使ったほうが、やや症状が軽い。ところが偽薬（プラシーボ）を使ったほうが早くよくなる。害についてですから、危険率を10%にとると有意の差と言えます。アセトアミノフェンは解熱剤の中でもゆるやかな薬剤なのですが、それでもこういう結果になる。日本ではこういう試験は全くなされておられません（浜註：最近調査した中では、インフルエンザに対するアマンタジン投与のランダム化比較試験で、解熱剤を使用しなかった人の方が最終的な解熱は早かったという結果が出ている）。

中のどの細胞にもあり、COX2は炎症反応や体液因子と関係があるとされます。新薬のハイペンという薬はCOX2を選択的に阻害するので、胃に優しい、安全性が高い、と宣伝されています。しかし、動物実験のデータでヒトと使う量とほとんど同じ量で、腸に潰瘍ができてそれで死亡しています。胃に潰瘍ができるか、腸に潰瘍ができるか、それは変わらないと思うのですが、胃には優しいということで、やはり高い値段がついて発売されております。

患者への情報提供の重要性

患者さん向けの情報にも、呼吸困難が起きるとか、強いジンマシンが出るとか、腎不全で尿が出なくなったり、そうすればむくみが起きるとか、あるいは血尿が出たり、血便が出るということを書いて、きちんと提供して、厳選して患者さんにも処方しないといけない。少なくとも厚生省がある種の規制をしたら、それを守るようにしないと患者さんに迷惑がかかるし、訴えられると裁判には負ける、と

いうことを、脅しのようになりますが、自覚することが必要と思います。会場には医者も多いと思いますので特に強調しておきたいとおもいます。

編集部：その後の関連記事、
TIP 誌 Vol14, No 1, 1999。

抗炎症鎮痛剤の承認，中止状況（1958～1992年の承認薬）		
現在使用されているもの	実質的中止薬	中止薬（商品名）
1958	フェニルブタゾン	
62		オキシフェンブタゾン
66	インドメタシン	
	メフェナム酸	
67	フルフェナム酸アルミニウム	イブフェナク(イブナック)
		グラフェニン(グリファナン)
68	フルフェナム酸	アザプロバゾン(シンナミン)
71	イブプロフェン	
73		
74	ジクロフェナク	クロフェノキサミド・フェニルブタゾン複合体(クロフェゾン)
76	アルクロフェナク	
78	ケトプロフェン	
	ナプロキセン	
79	トルメチン	
	フルルビプロフェン	
80	フェンブフェン	
81	プラノプロフェン	フェンチアザク(ノルベダン, ドノレスト*)
		クリダナク(インダナール)
		フェブラゾン(ソントール)
		スキップゾン (ダニロン)
		アスピリンDLリジン(ヴェノピリン)
82	スリンダク	
	ビロキシカム	
	フェノプロフェン	
83	トルフェナム酸	
	アセメタシン	
84	チアプロフェン酸	
	ジフルニサル	
85	オキサプロジン	
	アンフェナク	
86	ロキソプロフェン	
	フロクタフェニン	
87	テノキシカム	スプロフェン(スルプロチン)
88	アルミノプロフェン	
	マレイン酸プログルメタシン	
89		フェルビナクエチル(ダイタック)
90	ナブメトン	
91	インドメタシンファルネシル*	
92	フルルビプロフェンアキセチル	
93	ザルトプロフェン	
	アンビロキシカム	
94	モフェゾラク*	
	エトドラク	
1958～1992年に承認されたNSAIDs42種類中15種類（36％）が中止あるいは実質的中止となった。しかし、その後も7種類のNSAIDsが承認された。この中の2剤(※)も問題物質である。結局、1994年末までに中止か実質的中止も含め、問題NSAIDsは合計17種類、この間発売された49種類のNSAIDs中、35％に相当する、1994年現在34種類がなお発売中、＊メーカーで中止になったのはノルベダンのみ、ドノレストは1991年まで販売された。		

▲表-2 浜 六郎著、『薬害はなぜなくなるしないか』日本評論社

が、基本的にはほとんど変わりがないものです。日本では現在30種類以上も販売されていますが、欧米ではだいたい10数種類、ノルウェーでは7種類が承認されているだけです。こんなにたくさんさんの解熱鎮痛剤は、患者のためではなく、製薬企業と厚生省のためだけかもしれません。

鎮痛剤が体の中で作用する場所は、シクロオキシゲナーゼ（COX）というプロスタグランディンを合成する酵素です。この酵素を阻害して、プロスタグランディンが作られるのを抑制するのです。COXには1と2があります。COX1は体

います。
腎障害が起きる

つぎに解熱鎮痛剤で問題になるのは腎障害です。軽症の患者さんに非ステロイド抗炎症鎮痛剤を投与して尿が出なくなった、無尿になったということがしばしば起きます。腎臓の障害を示す検査データでクレアチニン値がたとえば2.0mg/kg、軽い腎機能障害の患者さんにボルタレン坐剤、インダシン坐剤を投与して、無尿になった例があるとします。実際にそのような例は多いのです。これは副作用に入れますか、Adverse drug reactionに入れますか。考えてみて下さい。

臨床薬理学会の権威の学者方が参加しているメーカー主催の副作用検討委員会ではどうしているか。どう判断しているのでしょうか。「もともと腎障害があったのだから、これはもともとの腎障害が原因であって、副作用とは言わない」つまり、「副作用でない」と分類してしまっている。そして一方、メーカーサイドからは、腎機能異常の患者さんに投与しても腎機能が悪くなることはほとんどない、という情報が出されています。こういう元々軽い腎不全で投与後に腎不全が悪化した症例は全部解析からはずしているのですから、そのような情報になるのは当然ですね。腎障害の患者さんに投与しても大丈夫という情報がメーカーから出されるのには、このようなカラクリがあるのです。しかし、法的に最も重視される添付文書には、細かい文字で、重篤な腎障害には禁忌ないしは嚴重注意となっています。ますます注意が必要だと思えます。

こういうことにみなさん十分ご注意ください。これは本当にちゃんとした評価をした上で出たデータなのか、という疑問を持って、メーカーサイドの情報は見ていただきたいと思えます。

承認後3分の1以上が発売中止

解熱鎮痛剤に話を戻しますと、1989年までに43種類承認されてそのうち中止が14件、実質中止が2件。3分の1以上が中止になったわけですね（表-2）。その後もどんどん出て来ております

解熱剤で死ぬ
――急性脳症との関連が疑われる――

もう一つの事例をお話します。解熱鎮痛剤の分科会で小船さんが詳しくお話されたと思いますが（第2章, P.136）、お聞きになっていない方もあるので簡単にご紹介したいと思います。ウサギにハシカに似たウイルスを感染させてポンタール（メフェナム酸）を投与した動物実験です。この実験は、提案者の小児科の医師黒沢さんが「解熱剤を使用しない方が水痘の患者が早くスッキリと治る」という臨床医としての印象を持ったことから始められました。

(1) ウイルス感染を起こしただけのウサギと、(2) ウイルスを感染させてから解熱剤ポンタールを投与したウサギを比べてみました。ポンタールを使った群は10羽中7羽死んで、使わなかった群は6羽中1羽しか死ななかった。圧倒的な違いです。しかもウイルスの量を調べますと、死んだウサギのほうが約1000倍もウイルスが増殖していました。ウイルスを感染させないでポンタールを使用しただけでは全く死亡しない量を投与してこうなったのです。「ライ症候群」とか最近日本では「急性壊死性脳症」とか言われる原因不明の脳症がありますが、そのような病気の原因として、解熱剤の関与を考えなくてはならない。そのことを考えなければいけないことを示している明瞭な実験です。

外国ではライ症候群の原因を解明するために、薬剤疫学的にきちんとした手法の調査を実施してアスピリン、つまりサルチル酸が問題だということが分かってきました。日本の場合、昨日も申し上げましたが、適切な対照群を持たない、ライ症候群の患者さんだけしか調査を実施していません。これで解熱剤が多いとか少ないとかは全く言えないのです。昨日疫学の課題のところでもお話しましたが、予防対策につながる原因を見つけられるようなデザイン（試験計画）には全くなっていないのです。このようないくら調査しても何の結果も得られないような研究計画ばかりです。厚生省の研究班の調査研究ではそういうデザインばっかりに予算が出されて

別府：討論の時間を抜きにして、ぴったり終了の時間になってしまったのですが、少し討論しますか。10分くらい。

近藤：スライドで紹介のあったTIP誌連載の薬の説明書に、先ほど説明のあった胃潰瘍とかライ症候群とかが出ていなくて、それを書いていないというのは…。大切な情報のはずでしょう。

浜：TIP誌の説明では病名はあえて出していない。症状を示しています。たとえば、ショック、急に呼吸困難が起きるとか、胃潰瘍は胃痛とか、便が黒くなるとかなどです。

近藤：だけどショックになれば医者へは行けないでしょう。

浜：ですが、これは家族の方も読みますから。むしろ病名というよりは症状で示してあるということなのです。ただし、ショックや胃潰瘍などは割合患者さんにも馴染みのあるので、このようなよくご存じの病名は、改訂時には書くことも考えたいと思います。

近藤：TIP誌の患者への薬の情報を読んで思うのですが、医者向けの言葉を言い換えて書いているというのは却って患者さんに不親切ではないかなという気がしてこういうことを申し上げたのですが。

浜：ありがとうございます。その点については私自身も以前から思っていたことでもありますので、よくわかります。症状だけでなく病名とのつながりを書いておいた方が、医師向け添付文書とのつながりもよく分かると思いますし、そのような解説をしたほうがいい、と思いますので、是非とも考えたいと思います。ただし、分量の問題もありますので、どこまでできるかむづかしいことはありますが、しかし何とか考えたいと思います。

別府：午後から「患者への情報提供の今後の課題」のセッション（第8章）がありますの

で、そこでまた考えていただいて。

木元：（医師、泌尿器科）消炎鎮痛剤で、先ほど浜さんの、インダシンで解熱の適応がなくなったという話ですが、泌尿器科では腎癌の肺転移にインターフェロンを使うのですが、先日あるインターフェロンのメーカーがパンフレットを持ってきたんです、インターフェロンが肺転移に良く効く、こんなに小さくなりました、というものです。よくあるようなどこかのドクターが書いているのですが、それにちゃんとインダシンを使っているのです。インターフェロンによる発熱の解熱に。ドクターに配るパンフレットに。ですから、製薬会社でもNSAIDsを出していないところではそれくらいの認識だということです。

大きな質問ですが、先ほどから問題になっています日本独特の最終全般改善度とか有用度とか、これもわたくしはずっと治験に関わってきてそれが当たり前と思ってきたのですが、どうしてこういう変な評価方法が日本でだけ出てきたのか、ご存じでしたら、歴史的な経緯を教えてくださいなのですが。

浜：どなたかご存じの方いらっしゃいませんか。

大橋：聞いた話で、确实かどうかは…。しかし信憑性は高いんですが。日本にはコントローラー委員会というのがございまして、これは砂原先生が精神的な影響を与えられておりまして、日本でもランダムマイズド・トライアル（ランダム化試験）、ダブル・ブラインド（二重遮蔽法、二重盲検法）をやらなければいけないということで、臨床試験を開始して指導してこられたわけです。つまり日本の臨床試験の草分け、大変貢献された臨床家のグループがございます。その中の先生方にポリティカルな力を持った方もおられて、メーカーでだれもランダムマイズド・トライアル、ダブル・ブラインドを知りませんでしたから、その技術指導までをされておりました。実際

にダブル・ブラインドもされておられました。原宿のマンションなどで。

その中に指導的な立場に佐藤倚男先生がいらっしゃって、臨床試験に医師が積極的に絡まなければいけないとおっしゃった。これはその通りです。ただ判断基準、評価基準というのはむづかしい。忙しいし。そこでどんな医師でも使える基準として、総合改善度、概括安全度、有用度という評価基準を提唱され、それが佐藤先生の専門であられた精神科領域以外にも広く使われるようになった、というのが歴史の一つだと思います。

林：今の話は公式な話として雑誌なんかに載っておりまして、聞いたことはあります。ただ、こういう問題は経過云々というよりもむしろ全般改善度が果たしてきている歴史的役割ということをきちっと押さえることが重要じゃないかと思います。

1965年に薬務局長通達が出まして、科学的な評価をすべきだ、ということになりました。いわゆる二重盲検法をしなければならなくなった。ところが日本にはほとんど効かない薬がいっぱいあったという状況の中で、この全般改善度が導入されてきた。高橋暁正先生によりますと、正式の会合や、多数が参加する懇親会のような場ではそういう話は出なくて、その後の極めて私的な飲み会のようなところで出た話ではないかということでした。1965年から30数年間放置されて来たということのほうが大きな意味を持つのではないかと思います。

津谷：わたしはコントローラー委員会のメンバーではないのですが、多少オブザーバー的にここ1年ほど関わっています。歴史的な経緯ということですが、コントローラー委員会は基本的に、「企業性悪説」に立った存在です。教育に関しては随分貢献したと思いますが、残念ながら生物統計学家の関与が非常に少なかったんですね。多重解析、統計の繰り返し

の、もう少し早い段階で優秀な人材が入っておれば、違った経過をとったんじゃないかと思います。委員会の中でも、もう全般改善度は止めだと言っておられる方もおられますし、やっぱりこれは必要なんだと固執しておられる方もいます。

但し、先ほどの大橋さんの話にもありましたように、薬の開発というのは世界的になってきておりますから、今や日本だけの評価というのは認められなくなってきておりますから、もう全般改善度の寿命というのはあと1～2年じゃないかと思っています。

龍神：（医師、小児科）非常に専門的な話の中で単純な質問をいたします。対照をとる場合、大人の脳代謝賦活剤の臨床試験の場合は、比較的慢性的に見られますから、単純に分けやすいです。しかし急性疾患、だいたい子供の病気というのは急性疾患が多いですから、その最中にコントロールを取る、何もしない、ということに対する、どういう条件で決めるか、説得するか、あるいは倫理的にそれが許されるのかということが、一緒に扱えるかどうかという話になると一概には言うのは苦しいように思います。

ホスミシンの話ですが、小児科は使うチャンスが多い。データも見ています。ところが去年のO-157の話ですと、最終的にはまだ世界的にコンセンサス（同意）はとれていないんですね。早期に使えばまだいいんじゃないかという考え方がある。嘔吐・血便のときにサルモネラなのかO-157なのか、だれも培養が出るまで判断できないときに、何もしないでそれでいいのか、それが現場に立った人間にとって最大の問題になるわけです。さっきのサルモネラかキャンピロかとなったときに、エリスロマイシンかホスホマイシンか、使うか使わないかという問題になったとき、O-157で使わないで親に「うちの子供は…」と言われたとき、その判断に対する答えは先ほどの

話にはない。

仕事として今の話は結構です。しかし現実として進行していくときに今の話はどうなるのか。

山本：一つはコントロール群に対する問題ですね。それに関しては先ほどRCTを出しましたが、実は最近行われている文献、一つは治験がペルーでやられているんです。これは実際のコントロール群で偽薬をどうやって与えるかというのは、おっしゃるように非常にむづかしいと思う。

龍神：日本では無理でしょう。

山本：日本では昔からないのです。もう一つの質問、実際の診療の場でどうするか。僕も一般の臨床医ですから悩むわけです。僕は僕なりの基準でやっているんですが、O-157騒動があったあと、むしろ薬を出さないということが非常にやりやすくなったんです。なぜかと言うと、O-157に基本的に認められている治療はむしろ悪くなる例があるという報告があります。

小児の場合は培養の結果が分かってからダブル・ブラインドで投与した群と投与しない群とで結果に差がなかった、という報告が出ていますが、それに対する反論としては、投与した群も本当はかなり後になったから投与したんじゃないか、だから差が出ないんだ、と。ところがアメリカのCDCレポートで大人の例ですが、老人ホームでO-157が流行ったが、二次感染がある病気だから非常に重症化することがあるからと予防的に投与したのです。バクタを投与したんですが、そうすると投与した群のほうがHUSになって死亡が高かった。CDCで出している論文ですが、あまり紹介されないですね。

こういうのを僕は患者さんに示すんです。そしてO-157に関しては実は最終的な結果は出ていないが、こういう論文があって僕としては使わない方がよい、と。サルモネラに関し

ては先ほど言った通りで、キャンピロに関しては、投与するとしたらエリスロマイシンは意味があるけれど、投与するかしないかは症状の強さによります。あなたの子供さんの場合は（症状がそれほど強くないので、僕は薬を使う必要はないと判断します。）使用しないということでもよろしいですか、と話をするわけです。

確かに、合併症を含めて実際に要求される判断は非常に苦しいものがありますが、僕はそういうふうにしています。

龍神：バクタは全然違うものですから一緒にすると混乱すると思います。親に説明する、インフォームド・コンセントの問題になりますが、僕らが考えているのと同じレベルの知識が（親に）何分間でついたとして、その親が判断したことが子供にとっていいかどうか、急性疾患ではむづかしいと思います。医者の自己満足で5分か15分での説明を押しつけてしまって、倫理的な問題がどうなるのかということが心配です。

別府：時間があまりありませんので、それぞれの方が質問できるよう、質問の焦点を他のことへ行かないように絞ってください。

谷田：今の件に関しては先ほど山本さんが言ったことでほぼ語り尽くされていると思いますが、O-157に関しては感染性疾患あるいはバイキンだから抗生物質を投与しなくてはならないという先入観がそもその誤りなんですね（拍手）。今まで数多くの臨床試験がありますが、例えばみなさんは急性中耳炎に抗生物質を多分、耳鼻科のドクターは投与されると思いますが、これもコントロール・スタディがありまして、意味がないんですね、残念ながら。細菌性の感染症だから抗生物質を飲まなくてはならないと考えること自体が、そもそも倫理的に間違っていることを指摘しておきます。

名郷：倫理的ということを考えますと、効

果の点では医者判断で勝手にこっちにしたりあっちにしたりということの方がむしろ非倫理的で、効果が分からないから無作為化に割り付けることが倫理的である、と。医者責任を守ってくれるし、患者の説明にもなると思います。無作為に割り付けるのが最も倫理的であるという情報を、医師自身が一生懸命伝えていかなくてはいけないと思います。

会場A：今の論理は全くよくわからない。小児科の方（龍神）の立場に近いんですが。無作為に割り付けるにしても、患者さんというのは病院に来るのは治療してもらいたいために来るんです。試験を受けるために来るのではないんです。そこところにギャップがあるということを先ほどの小児科ドクターは言われたわけで、何か混同されているのではないかと思うのですが。

名郷：混同しているのでは全然なくて、今までの治験のデータを見ても、プラセボ群の方が良かった、治療しない方が良かったというデータがたくさんあるわけです。そういう説明もちゃんとしなくてはいけない、それを先ほど山本さんが言われたと思うんです（拍手）。だからとにかく何でもやればいいということで薬害が出るわけです。やらない限り薬害は出ないわけです。ただやらないために悪くなることも勿論あるわけです。本当に薬の効果が害を上回るのかどうかを確かめるためには、RCTが一番科学的な根拠になる、と。ただ、あらゆる場合にRCTが必要かということ決してそうではない、ということには異論はありません。

会場A：わたしが言っている意味は全く違うので、患者さんが病院に来るときはあくまで治療を受けに来ているんですね。これと治験をやるってこととの間にギャップがあるということを理解しないといけないと言っているのです（編集部註）。

浜：申し訳ありません。昼休みがなくなっ

て午後の日程に影響がありますので、申し訳ないです。非常にホットな議論、乗り越えなくてはいけない、皆でコンセンサスを得なければならない問題だと思いますが、非常に残念です。申し訳ない。

会場から：患者も意見を言わせてください、の声。

浜：そうですね。医師や薬剤師以外の方からの発言ですから一つだけ。

春本：患者の一人です。谷田ドクターの意見に賛成です。以上です。

会場B：あの方、言います。患者は真実を知りたいということです。患者の前に真実を隠さないでください。それが患者としての意見です。

浜：ではこれで、午前中の議論を終わります。本当に熱心な議論をありがとうございました。

編集部：時間ぎれで、議論を尽くせなかった
ので、編集部で補足しておく。

倫理的な臨床試験で対象にする患者さんは、第1相を除いては、すべての例が治療を目的にして受診した患者さんである。だから、倫理的な臨床試験とは、

- (1)その時点で最も適切と考えられている標準的な治療は必ず実施する。
- (2)臨床試験をして効果や安全性を確認しようとしている試験的な方法や試験物は、その時点ではまだ「効果や安全性が判定できていない」ものは必ずである（そうでないものが日本では非常に多いので、混乱しているようであるが本来の姿はそうである）。

そのような効果や安全性が判定できていないものに限って、ランダム化比較試験が倫理的に許される。会場Aの方が「あくまで『治療』を受けに来ている患者に『治験』を実施

することにギャップがあるのでは」との疑問を持たれるのは、しばしば標準的な治療がなされないままにランダム化比較試験が実施される場合があるからではないかと思われる。そのように、治療を目的にして来院した患者に標準的な治療がなされずに治験がなされた場合には、治療と治験にギャップがあり問題となる。

非倫理的な臨床試験とは、

(3)その時点で判明している標準的な治療が被験者に実施されていない試験

(4)有効性や安全性が確立した薬剤とプラシーボとのランダム化比較試験である。

一方、非倫理的な診療行為もある点を考えておかなければならない。

(5)その時点で、判明している標準的な治療を患者に実施しないこと

(6)その時点で効果や安全性が確立していない物質、試験的な方法を通常の診療行為として患者に実施すること

(7)その時点で効果がないことが証明されたり、有害であることが判明している物質を通常の診療として患者に使用すること

である。

そこで、このセッションで議論になった O-157 感染に対する日本でよく使用されている抗生物質について考えてみよう。この場合、山本氏や谷田氏が指摘したように、抗生物質の効果や安全性はまだ確立しているとは言えない。また、ST 合剤（バクタなど）では、ブラシーボの方が優れるとの結果も得られている。一般には抗生物質が多用されているが、これまでの臨床試験で無効、有害であるとされた抗生物質以外に、他の抗生物質についても同様の結果が出る可能性はあるかもしれないと考えるのはきわめて自然である。

そこで、治療を目的として受診した患者さん全員に対して、脱水の防止や腹痛等に対する必要な対症療法を含む標準的治療を実施したうえで、患者（家族）の協力を得て、標準治療とは別に抗生物質についてランダム化比較試験に協力をして頂くことになる。これは、非倫理的では決してない。このような臨床試験こそ、日本できちんと実施できるようにならないと考える。

第 5 章

医薬品評価の方法 その(2) — (I)

経済性—I

司会：川崎美栄子（耳原総合病院内科）
浜 六郎（JIP/TIP）

二木 立
久繁哲徳
坂口啓子
細川一真