

# 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) のプラセボ対照群に焦点を当てて—

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

治験のインフォームドコンセント<sup>注</sup>の学習のために、医学生<sup>1</sup>の臨床薬理学教育カリキュラムのなかで初めて体験学習としてのロールプレイ法を取り入れたのは、まだGCPが大幅に改正される前の1990年代の初め頃でした。当時筆者が勤務していた大分医科大学医学部臨床薬理学講座では、臨床医学研修の一環としてベッドサイドラーニングを組み込んでいました。これは5～6名のスモールグループで各科目を廻るのですが、臨床薬理学講座でも2週間過ごすことになっていました。「ロールプレイ法により学ぶ治験のインフォームドコンセント」は、実施する際に人数的にも適したサイズのグループであったうえ、学生の反応も良好であったので、長年にわたって継続したカリキュラムの一つとなりました。

このあたりの事情は、日本臨床薬理学会年会などでも報告しています<sup>1,2)</sup>。また、インフォームドコンセントの先進的取り組みとしてNHKの長期人気番組「クローズアップ現代」(1995年11月放映)で紹介されたこともあり、国内のかなり多くの大学の医学部の学生講義に招待されて、臨床薬理学の講義とセットにして実践してきました。

その経験があったので、1998年からわが国で本格的に始まった臨床研究コーディネーター (CRC) の研修会においても、このカリキュラムを採用しま

した。その後、多くのCRC研修会における定番のプログラムとなり、いまでも広く使用されています。2001年から模擬患者 (simulated patient: SP) の養成に携わるようになってからは、「SP参画型の治験のインフォームドコンセントの学習」も組み込んでいます。そのような関係で、筆者は各種のワークショップで「治験のインフォームドコンセント」の指導やコーディネーターを長年務めてきました。

そのなかでいつも感じてきたことの一つは、医学生だけでなく、医師やCRCであっても、一様に皆さんが苦勞しているのが、治験のランダム化比較試験 (RCT) で設定される対照群としてのプラセボ投与の患者への説明の仕方です。プラセボに関しては、医療者の間でも理解不足や誤解がかなり多いこともしばしば感じてきました。そこで、このシリーズでは、プラセボとその周辺の話題について、治験を含むRCTの際の対照群としてだけでなく、薬物治療におけるその意義などについても、多角的な視点で考えてみたいと思います。

### 2. プラセボの使用に関する説明の難しさ と理解不足や誤解

#### CRCによるプラセボの説明の難しさ

治験の実施に際して実際に患者に説明をする機会の多いCRCが、プラセボ投与の説明をどのように

注：以前は、「インフォームド・コンセント」と「・」が入っていましたが、この言葉の普及、定着に伴い、「・」がなくなってきました。したがって、本稿では「・」を入れないで、「インフォームドコンセント」と表記しています。「プライマリー・ケア」「ターミナル・ケア」なども同じ傾向にあります。

感じているかを調べたアンケート調査結果があります(日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会)。第3回CRCと臨床試験のあり方を考える会議(2003年9月5日～6日に開催)に参加した378名のCRCが回答した結果です。

約2/3(65%)のCRCはプラセボ投与に関する説明を「難しい」と回答しており、「難しくない」と回答したCRCは約1/4(26%)でした。「難しい」と回答したCRCが「難しい」と感じる理由は、「被験者の立場に立ったデザインになっていないこと」(48%)、「プラセボ群の設定が必要な理由」(27%)、「プラセボそのものの説明」(18%)、「その他」(7%)となっています。また、患者の反応からプラセボ群を含む治験の同意取得が「難しい」と感じる理由をCRCに尋ねてみると、「わかるが自分自身について不利益と考えている」(75%)、「わかりにくそう」(17%)、「その他」(8%)となっています。

この回答から、説明する側と説明を受ける側の双方ともに、プラセボの説明の際に戸惑っている現状が見えてきます。必ずしもどちらが先とは言い難いのですが、説明する側が「難しい」と感じて説明に苦労していることが、説明を受ける側の患者にも伝わり、「わかりにくい」「わかるが不利益」と感じていることも多く、その患者側の様子が説明する側にも伝わり、説明する側はますます説明が難しくなる、という悪循環が生まれています。

プラセボの説明が難しいと感じているCRCが多いという現実には、CRCだけを対象にしたワークショップでも、医師とCRCのペアで説明するという設定のワークショップでも同様に認められます。被験者を保護するという意味での試験デザインの工夫が不十分なためというような、解決のための努力が必要なケースもありますが、医師やCRCにプラセボに関する基本的な知識に関する理解不足や、なかには誤解も見受けられることがあります。とくに、模擬患者(SP) 参画型ワークショップで、「プラセボでない方をもらいたいのですが……」という説明者に対するSPの発言の際に顕著に表われてきます。プラセボに関する質問に対してどのように対応するかによって、その場の雰囲気が変わり、その後の説明が「言い訳パターン」のようになってしまい、ドンドン深みにはまりこんでいくことがあるのです。

その結果、両者の信頼関係が怪しくなりかねない場面も生まれてきます。

### プラセボに関する説明の注意点

説明する側が、申し訳なさそうにプラセボのことを「効かない薬」と説明する場合も見かけます。これには、二重の意味で間違いがあります。第一点は「効かない」という説明、第二点は「薬」という説明です。説明を受ける側の正しい理解を妨げ、混乱させることとなります。実際には、一般にプラセボ群でもある程度の改善が認められます。だから被験薬の有効性を確認するためにプラセボ群との比較が必要になるのです。

「効かない」という言葉を、「プラセボ投与に起因する改善はない」という意味で使う場合には、ある程度は科学的に正しい表現と言えますが、「症状や病状が改善しない」という意味で使っているのであれば、正しくはない表現なのです。プラセボ群に当たった場合には、「症状や病状が改善しない」という理解不足または誤解に基づいた説明がしばしば見られるのです。そのためか、プラセボ群の設定されている治験では、説明者が「何か悪いことをしていて、申し訳ない」といった雰囲気が出てくることがあるのです。また、「薬」という説明も、有効性と安全性が確認されている化学物質と誤解されかねない表現なので、適切とは言えないのです。「錠剤」「カプセル」「注射液」などの表現がより相応しいと考えられます。

また、被験薬により受けることのできる恩恵の可能性から説明をはじめ、患者サイドがその治験に期待感を持ったところで、後からプラセボ投与群の話が出てくると、肩透かしを食らったような雰囲気になります。そこで、被験薬とプラセボに関する説明の順序はととても重要です。被験薬とプラセボはそれぞれ二分の一の確率で当たる、あるいは三分の一の確率で当たることは、早めに話しておくことが望ましい事項なのです。

表1 プラセボ投与時の改善率(Beecher, 1955)

症 状	研究者名	Placebo		患者数	改善率 (%)
		物 質	投与経路		
術後疼痛	Keats & Beecher	生食	I V	118	21
	Beecher	生食	S C	29	31
	Keats	生食	I V	34	26
	Beecher	乳糖	P O	172	33
	Lasagna	生食	S C	100	39
咳	Gravenstein	乳糖	P O	44	40
狭心症の痛み	Evans	重炭酸 ナトリウム	P O		38
	Travel	"Placebo"	P O	19	26
	Greiner	乳糖	P O	27	38
	Jellinek	乳糖	P O	199	52
頭痛	Jellinek	乳糖	P O	199	52
乗物酔い	Gay	乳糖	P O	33	58
不安・緊張	Wolf	乳糖	P O	31	30
感冒	Diehl	乳糖	P O	158	35
				平均	35%

### 3. 治験を含む臨床試験でプラセボ投与群の改善率はどの程度認められるのか：二重盲検ランダム化比較試験(RCT)の結果から

#### プラセボ投与時の改善率 (米国)

さて、まずはプラセボ投与群の改善率がどの程度見られるものなのか、実際の治験を含む臨床試験の成績から取り出してみることになります。

歴史的に有名なプラセボ投与群の改善率に関する論文としては、1955年に米国医師会雑誌 (JAMA) に発表されたBeecherの“The powerful placebo”があります<sup>3)</sup>。そのまとめの表を示します(表1)。術後疼痛、咳、狭心症の痛み、頭痛、乗物酔い、不安緊張、感冒などの症状に対して、生理的食塩水(生食)や乳糖などのプラセボ投与時の改善率を示したのですが、21～58%に分布しており、平均すると35%にもなることを報告したものです。当時、一般に考えられていた値よりはるかに高いことから、論文のタイトルを「強力なプラセボ」とした理由だと考えられます。またここで取り上げられている症状は、不安・緊張と疼痛に関連したものです。

一般に、不安・緊張と疼痛に関連した症状ないしは病態は、プラセボに反応しやすいと考えられています。この論文は、いろいろなところでよく引用されており、筆者も何度も引用したことがあります。

注意しておかなければならないのは、プラセボ投与群に認められた改善率を示しているのですが、この改善率は「強力なプラセボ」、つまり「プラセボを投与したために生じた改善」であると、私どもは短絡的に考えてしまいがちであるという事実です。ここにあがっている症状そのものは、自然経過でもこの程度の頻度で、よくなったかもしれないのです。この点についての考え方は、次回以降の本シリーズのなかで取り上げたいと思います。

#### 新GCP以前のプラセボ投与群の改善率 (国内)

次に、筆者が新GCP以前(1997年以前)に、治験担当医師またはコントローラー(治験の実施に際して、治験薬の割付や結果の統計解析を行い、ときには治験計画の立案のアドバイスをしたりする役割をしており、治験依頼者と治験担当医師との間に入って、できるだけ中立的な立場で治験の実施に関与する役割を果たしており、欧米にはないため「日本的風景」とも言われていた。コントローラーの役割は、新GCP以降は、割付責任者、統計解析責任者、治験依頼者側の医学専門家などに分割された)として関与した各種疾患における二重盲検比較試験として実施された治験成績のなかから、対照群として設定されたプラセボ投与群の改善率の代表的なものを抽出してみましよう。これを棒グラフにして図示す

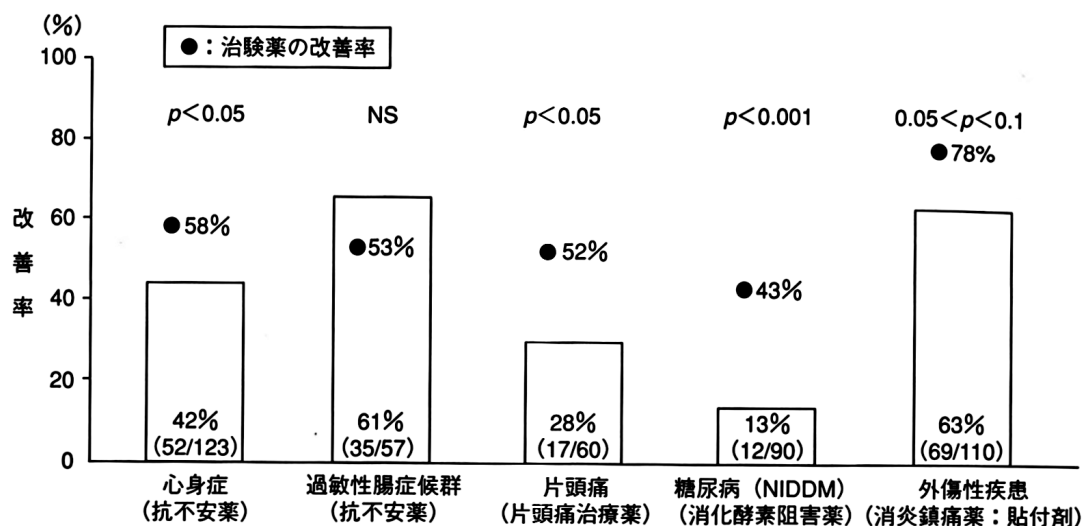


図1 各種疾患における治験 (新GCP(1997年) 以前に実施) におけるプラセボ投与群の改善率 (1): 筆者がコントローラーを務めた治験から抜粋

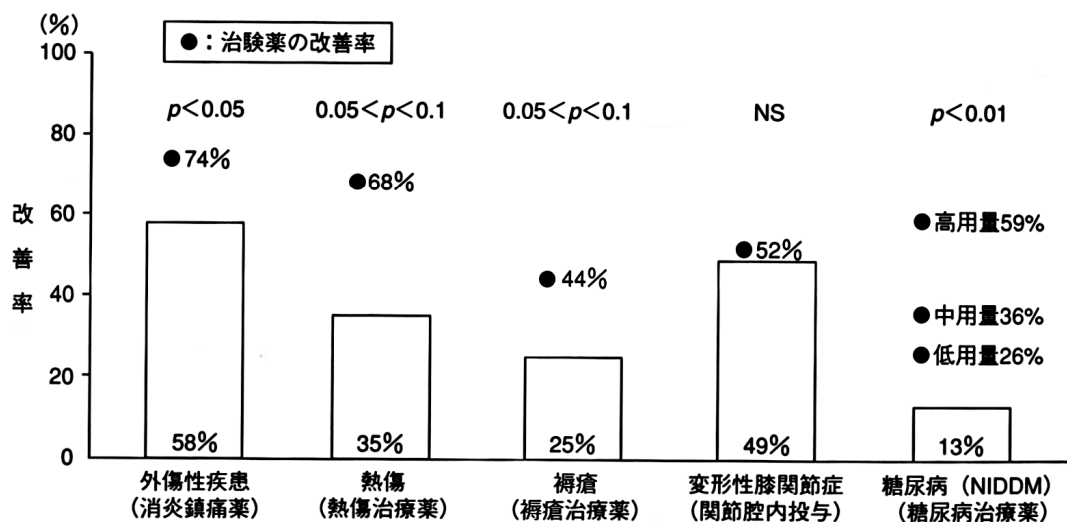


図2 各種疾患における治験 (新GCP(1997年) 以前に実施) におけるプラセボ投与群の改善率 (2): 筆者がコントローラーを務めた治験から抜粋

ると図1のようになります。

プラセボ投与群の改善率は、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) でも13%認められ、外傷性疾患では63%にまで達しており、幅広い範囲の値を示していることが認められます。外傷性疾患を対象にした治験では、外傷に伴う痛みや炎症症状に対する消炎鎮痛薬の貼付剤が使用されましたが、元来生体の有する自然治癒経過のなかで、その改善の早さを治験薬が競っていたこととなります。心身症、過敏性腸症候群、片頭痛などの心理的影響が強く認められると一般に考えられている疾患のプラセボ投与群

の改善率は、それぞれ、42%、61%、28%でした。NIDDMに認められたプラセボ投与群の改善率13%は、HbA1cを評価指標にした治験であったことから考えると、医療機関を定期的に受診するようになると、食事や運動といった生活習慣もある程度の効果がもたらされたものと考えられます。

同様に、新GCP以前に、筆者が主としてコントローラーとして参加した二重盲検比較試験で実施された治験成績から、プラセボ投与群の改善率について抜粋してまとめたものが図2です。この図からも、外傷性疾患を対象にした消炎鎮痛薬の治験ではプラ

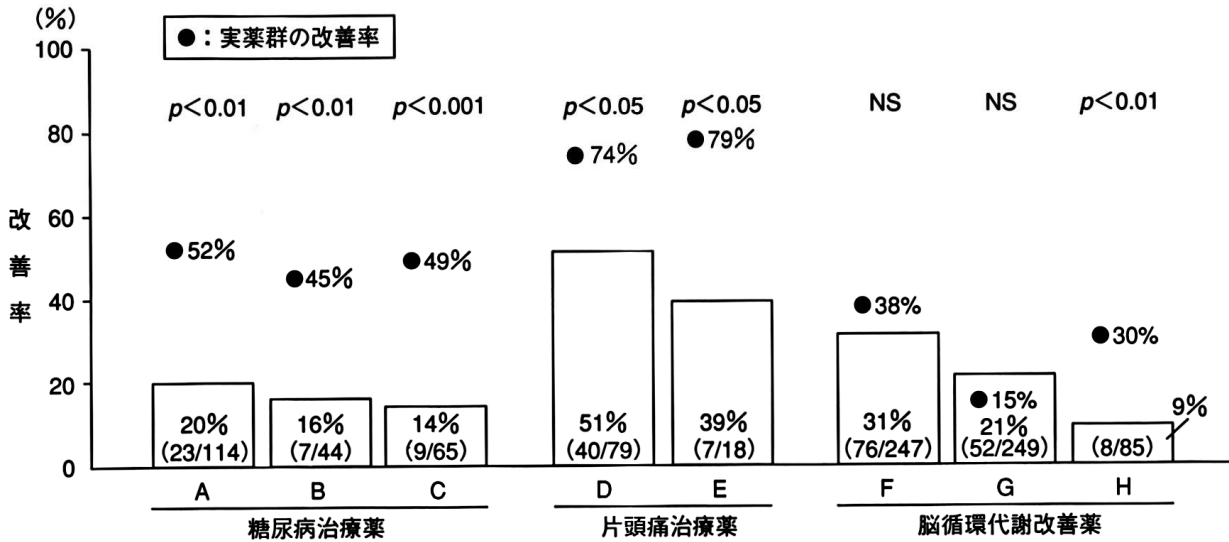


図3 糖尿病治療薬、片頭痛治療薬、脳循環代謝改善薬の治験ないしは製造販売後臨床試験におけるプラセボ投与時の改善率（新GCP(1998年)以降）

セボ投与群の改善率は58%，熱傷を対象にした治験では35%，変形性関節症の関節腔内へのプラセボの注入では、改善率は49%にも達しています（図2）。

#### 新GCP以降のプラセボ投与群の改善率（国内）

新GCP以降（1998年以降）に実施された糖尿病治療薬、片頭痛治療薬、脳循環代謝改善薬に関する治験ないしは製造販売後臨床試験で、対照群となったプラセボ投与群の改善率はどのようになっているのでしょうか（図3）。この図3からも明らかなように、プラセボ投与群の改善率は、かなり高い値を示していることが認められます。

近年、抗うつ薬の治験でもプラセボ対照群との比較試験が求められるようになってきました<sup>4)</sup>。米国FDAに申請のあった新規抗うつ薬の治験で使用されたプラセボ対照群の改善率は平均すると42%にも達しています。つまり、治験の対象に選ばれているうつ病の患者層では、プラセボ投与でもかなりの者が改善することがわかります。近年の傾向として、比較的軽症のうつ病が治療の対象になっていること、したがって、抗うつ薬の改善率が統計学的に有意にプラセボ投与群に優り、抗うつ薬としての薬効が証明されるのは、うつ病の程度がより重症の病態であることもわかっています。抗うつ薬の場合には、休息などによる自然治癒傾向の影響が「真のプラセボ効果」（プラセボを投与したことに起因して

生じた改善）よりも大きいことが推測されます。

このようにプラセボ投与群の改善率をまとめてみると、かなり高い値が並んでいることが示されているように思います。ただ、ここで注意する必要があるのは、プラセボ投与群の改善率をどのような方法で測定したかです。疾患の特性によっても当然のことながらプラセボ投与群の改善率の値は変わってきますが、評価指標に何を選擇したか、評価期間をどのくらいに設定したか、など種々の要因によってプラセボ投与群の改善率の値は変わりうるもので、ここでは、改善率がかなり高い値で認められるという点に焦点を当てるに止めておきたいと思います。

#### 4. プラセボに関する用語と定義

プラセボは、ラテン語の「I shall please (私は満足するだろう)」に由来する“placebo”のローマ字読みです。英語発音に近い「プラシーボ」という表記もあります。プラセボの原語の意味は「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」です。実際にプラセボとしては、薬理的に活性が無いかほとんど無視できるものが使用されています。薬物ではないので薬効はないのですが、「暗示効果をねらって与えられる薬剤の形をした物質」という表現がよくされていますが、治験では「被験薬の成分を含ま

ない錠剤(カプセル, 注射液)」という表現の方が、適切なように思います。

また、臨床試験で使用される際には被験薬と外見上区別がつかないことが重要となります。被験者となる患者にとっても、治験担当医師にとっても、両者をはっきりと区別できないことが、ランダム化二重盲検比較試験では必須条件になるからです。

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避けたいと思います。なぜかというところ、「偽薬」は「にせぐすり」の意であるからです。プラセボは実際には「にせぐすり」ではなく、「薬もどき」です。そこで、同じ「ギヤク」という発音の日本語への訳語を採用して、「擬薬」にしておけば、まだ罪は軽かったよ

うに思います<sup>5,6)</sup>。

## 文 献

- 1) 中野重行. 治験の教育(3)ー卒前医学部教育: インフォームド・コンセント. 薬理と治療 1994; 22: 2453-61.
- 2) 中野重行, 中村紘一, 小手川勤, 堤喜美子, 坂本真佐哉. 医学教育の中に「臨床薬理学」をどのように組み込むか?: 治験と Informed Consent. 臨床薬理 1995; 26: 459-60.
- 3) Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955; 159: 1602-6.
- 4) 中野重行. 臨床薬理学の温故知新: 臨床薬理研究会発足から40年目を記念して. 臨床薬理 2010; 41(5): 223-31.
- 5) 中野重行. プラセボ(placebo)反応. In: 日本臨床薬理学会編. 臨床薬理学(初版). 医学書院; 1996. p.85-8.
- 6) 中野重行. 臨床薬理学の基本的な考え方: 臨床薬理学の概念と定義. In: 日本臨床薬理学会編. 臨床薬理学(第3版). 医学書院; 2011. p.2-15.