

<連載4>

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

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

治療法に関する医療の歴史を多少でもひも解いてみると、人間がいかにかんがって真実を見誤りやすいものであるかがわかります。ある疾患の患者にある方法を使った場合に、時系列的に起こった事象を並べて、「使った、治った（改善した）、ゆえに、効いた」という判断を私どもはしがちなのです。つまり、実際には因果関係がない場合であっても、時間的に前後に起こった事象の間に因果関係を見いだしてしまう傾向があるのです。このような人間のよくある判断の誤りを、英語では“post hoc fallacy”（前後即因果の誤謬）と称しています。

そこで種々の治療法が、本当に効くかどうか、本当に安全かどうか、を正しく判断するために、種々の工夫がなされました。いろいろな経験と工夫を積み重ねながら、人間の知性が作り出してきた成果が、現在私どもが使用している臨床薬効評価法なのです。

臨床薬効評価法のなかでは、まず「比較試験」が始まりました。「比較する」という考えは、人類の歴史のなかでも相当古くからあったものだと思います。人間の心は、もともと周りの人と自分を比べて認識し、そこから新しい学びも生まれるのですが、ときには、嫉みや劣等感、優越感などが生まれることもあります。人間の諸々の心の動きの根底には、自分と他人を比べるという習性があるのです。しかし、同じ条件下で同時に比べてみるという「同時比較」は、ずっと遅れて誕生した考え方なのです。

どちらが大きいのか、どちらが長いのか、どちらが重たいのか、どちらが強いのか、どちらが速いかなどについて、客観的に誰もが納得できるかたちにして示すためには、同時に比較してみるのがよいということ、かなり古くから知られていました。同時比較の最たるものは、スポーツの世界では広くみられます。たとえば、オリンピックのゲームでは、同時に競争して、最強・最速の人間を選び出して、賞賛してきたわけです。4年に一度のオリンピックの祭典は、まさにこの比較をするための競争にその起源があります。

そこで本稿では、臨床評価のために比較試験が役立って、真実が明らかになった代表的な例をいくつか取り上げた後に、現在私どもが使っている意味でのプラセボがどのように誕生したのか、さらにはなぜプラセボを対照群に使用した比較試験が必要なのか、その理由を考えてみたいと思います。つまり今回は、現代医学で科学的評価の際に重視される、①プラセボ対照群との比較試験、②ランダム化（無作為化）、③二重盲検法という3点セットが出揃う前後の頃の話です。

2. 臨床評価のためには比較試験が何にもまして重要である

医療の歴史を振り返ってみると、真に効果があり安全であるかどうかははっきりしないまま、種々の治療法がこの世に誕生し、その後長く存続してきたことがわかります。今でも民間療法の多くがこれに

該当します。

まず、臨床評価のために比較試験が役立ち、治療医学の歴史のなかで真実が明らかになった例を、いくつか拾い上げてみたいと思います。

1) 世界初の臨床での比較試験：ジェームス・リンドによる壊血病の治療・予防に関する臨床試験 (1747年)

1747年に英国海軍の若き軍医であったジェームス・リンドが行った海軍兵士の壊血病患者を対象にした比較試験が、科学的手続きによる医学論文としては最古のものとされています¹⁾。壊血病は、技術開発が進んで長期間の航海が可能になった海軍兵士の間に発生した、新しくかつ致死的な病気でした。今でいうビタミンC欠乏症ですが、当時はまだビタミンという概念もなく、ビタミンCも発見されていなかった頃の話です。

リンドはこの新しい疾患にどのような治療が適しているのかを調べるために、重症度のほぼ等しい壊血病の兵士を12名同じ船室に集めて同じ食事を与え、同じ生活をさせて6群 (つまり、1群2名) をつくり、当時使用されていたか、あるいは考えられる方法を六つ取り上げて比較試験をしています。今でいう「同時比較試験」になっている点が、注目に値する優れた点です。6群のなかで、新鮮なオレンジとレモンを与えた群のみが、1週間以内に劇的に効いており、この群に属していた2名の患者は、効果のみられなかった他の群の患者の介護を手伝ったという記録が残っています。

しかし、英国海軍がすぐにオレンジとレモンといった新鮮な果物 (ビタミンCの豊富な) などを常備するようになったのかというとそうではなく、常備されるようになったのは18世紀の終わり頃になってからのことです。今から考えると、医学的には正しい決定的な所見を得ていたにもかかわらず、1群の例数が少なかったこと以外にも、リンドのこの研究結果の利用の仕方や広め方が洗練されていなかったことも重なって、臨床試験により得られた優れた成果が社会に受け入れられるまでに時間がかかったと言われています。

2) 瀉血の効果を否定した臨床試験

瀉血という治療法は、古代エジプトに起源をもつと言われていています。その後、古代ギリシャ時代に普及していますが、当時、病気は4種類の体液のバランスが崩れるために起こるという学説が広く信じられており、瀉血という方法はこの学説の考え方に沿っているため、一般に受け入れられやすかったのだらうと考えられます。

瀉血は、皮膚に刃物を当てて血管を切開して出血させるという治療法です。悪い血を体外に出すことにより、あらゆる病気の治療法として広く採用されていました。中世のヨーロッパには、皮膚を切るための瀉血刀も存在しています。当時は、床屋が吸血寄生虫の医療用ヒルを使用して瀉血していたことが伝えられています。

この瀉血が物議をかもしようになったのは、1799年12月、米国初代大統領のジョージ・ワシントンが引退後の67歳のとき、風邪から体調を崩し、その治療に当たった医師たちが一日のうちに何度も繰り返して瀉血し、全身の血液のほぼ半分が失われるという結果になって、死亡したことからでした。今から200年も前の話です。

ワシントン元大統領の死から10年後に瀉血の効果を調べるために、臨床で比較試験が行われていました。もちろん、現在のような厳密なランダム化比較試験 (RCT) ではありません。その結果、瀉血を受けた患者の死亡率が、瀉血を受けなかった患者の死亡率の10倍にもものぼることが示されたのです²⁾。

しかし、このような結果が得られても、瀉血がすぐに廃れたわけではなく、医師が一般的な治療法として瀉血を採用しなくなるには、さらに長い時間を要しています。瀉血という治療法が、長い間にわたって一般に広く信じられて使用されてきたという歴史があったことに加えて、当時の比較試験という方法が科学的にみて現在のように洗練されておらず、社会からすぐには受け入れられなかったのだらうと思います。科学的評価法がまだ発展途上にあつたため、一般には十分には理解されていなかったのではないのでしょうか。

3) 日本初の臨床試験：高木兼寛による脚気の予防に関する試験 (1884年)

わが国で最初の臨床試験は、高木兼寛による脚気の予防に関する比較試験です。高木兼寛は、世界初の臨床試験を実施したジェームス・リンズの育った英国に留学しています。留学先はロンドンにあるセント・トーマス病院です。帰国後、海軍軍医として1884年(明治17年)に、当時は致命的だった脚気が食事(パン食)で予防できることを明らかにしたのです。リンズと同様に、船上で実施した臨床試験です。2年前の同じ航路で行った成績との比較であるため、同時比較になっておらず、現在でいう「歴史的比較」に分類される臨床試験です。

当時、海軍兵士が主食にしていた日本食の白米を洋食のパンと肉食に変えると、脚気が予防できたのです。江戸時代には、田舎から江戸に出て行くと発病し、田舎に帰って静養すると回復するという事実から、江戸の風土病が疑われていました。「江戸患い」という呼称も使われています。実際には、江戸で玄米を精白して白米にして、おいしく食べるようになったために生じたビタミンB₁欠乏症でした。この脚気を、ビタミンB₁を含む食事で予防できることを実証したのです。

ビタミンB₁が発見される半世紀も前のことです。同時比較試験でなく、比較した2群の環境条件がまったく同じとはいえなかったこと、また、国内には依然として脚気の感染説が根強く存在していて、脚気菌を発見したという報告が現われたこともあり、すぐには認められず、脚気感染説を主張するグループとの間で激しい論戦が行われています。

その結果、主食をパン食に変えた海軍(高木兼寛が医師としてトップに所属)からは脚気による死亡がみられなくなったのに、この臨床試験の結果を認めなかった陸軍(森鷗外が医師としてトップに所属)からは、脚気による死亡例が後を絶たず、陸軍では戦死よりも脚気による死亡者の方が多く有り様でした¹⁾。

1)2)3) に紹介した三つの臨床試験の例は、前述したように、比較試験ではあっても、その後発明されたランダム化や盲検法は、当然のことながら使用されていません。プラセボを使用した対照群も設定

されていません。今から考えると、方法論的にはいろいろと問題点を指摘できるような臨床試験なのですが、得られた結果はいずれも正しいものでした。正しい方法により実施された臨床試験のみが、正しい結論を導くと考える人の多い現代、このことは教訓的なことのように思われます。と同時に、これらは「死亡」という絶対的な指標を使用していること、さらには、1)と3)では、栄養素欠乏症に対して欠乏している栄養素を与えたために、劇的な結果が得られたものであるという点に注目しておく必要があると思います。つまり、科学的には未熟な比較試験にもかかわらず正しい結論を得られたのは、幸運も加勢してくれていたのです。

4) 外科手術に関する臨床試験：狭心症の治療法としての内乳動脈の結紮手術 (1959年)

外科手術は生体に大きな侵襲を加える治療法であるため、外科手術にもプラセボ反応(効果)が認められることを示唆した比較試験があります。前述の1)2)3)とは異なり、現代の薬効評価法の3点セットが出揃った後に実施された臨床試験です。

イヌを対象にした動物実験で内乳動脈(internal mammary artery)を結紮すると冠動脈系の血流が増加するという所見が得られたことにヒントを得て、1939年にイタリアで狭心症の治療に内乳動脈結紮手術が開始されています。

この方法の効果に疑問を抱いたコップ(Cobb LA)らが、封筒法を採用したRCTを実施しました³⁾。その結果、この手術法の有効性は否定され、狭心症に対する内乳動脈結紮法はこの世から葬られました。手術して内乳動脈を結紮する群と、手術は同様にするが内乳動脈を結紮しない群の2群を設定した群間比較試験です。盲検性に関しては、結紮するかどうかは手術医のみが知っていますが、秘密を厳守することにして実施し、評価者は内容を知らないようにして実施しています。その結果、例数は少ないのですが、術後6ヵ月後の著効率には差は認められませんでした(著効率：結紮群63%(5例/8例)、非結紮対照群56%(5例/9例))。つまり、外科手術だけでも改善率は結構高かったのです。

医学の歴史を振り返るとき、クロード・ベルナー

ルが医学研究に与えた影響は大きなものがあったように思います。ベルナールは、フランスの生んだ著名な基礎生理学者ですが、真実を明らかにしようとする医学研究において、「観察」と「実験」の重要性を説いた人物です。ベルナールが1927年に著した「実験医学序説」(An introduction to the study of experimental medicine)は日本語訳も出版されています⁴⁾。筆者も医学生時代に読んだ思い出があります。ベルナールは基礎医学研究の領域で数々の発見(たとえば一酸化炭素中毒のメカニズムの解明など)をすると同時に、観察と実験の重要性を説き、観察から得た事柄に基づいた推論から仮説を作り、その仮説の成否を実験により確かめていくという、その後の医学研究の主流となる考え方を重視しました。真実を明らかにするという点で目的を共有している現在の臨床薬効評価の場でも、この基本的な考え方は生きています。筆者はベルナールの著書から、医学研究における人間の「感性と理性」のメリハリのある働きの重要性を学んだように思います。

3. 臨床評価のための比較試験でランダム化(無作為化)が必要な理由

ランダム化の誕生

比較試験を実施する際に比較する各群に被験者をどのように割り付けるかという方法としての「ランダム化」(Randomization)の概念は、英国でロナルド・フィッシャーが1926年に発表していました⁵⁾。しかし、フィッシャーが1935年に「実験計画法」(The design of experiments)と題する書籍を出版するまでは一般的には広まらなかったのです⁶⁾。

フィッシャーが数多くの天才的な統計学に関する仕事の一つとして、農事試験で苦勞しながら工夫して、効率的に実験を行うために「実験計画法」を作ったことは有名です。実験計画法の3原則は、①局所管理化(影響を調べる要因以外のすべての要因を可能な限り一定にする)、②反復(実験ごとの偶然のパラッキ<誤差>の影響を除くために同条件で反復する)、③ランダム化(①と②で制御できない可能性のある要因の影響を除き、偏りを小さくするために条件を無作為化する)です。①と②は物理学などの実験で一般的に採用されていますが、生物学

や臨床試験の領域ではこれが難しいため、私どもの臨床研究では③がとくに重要になってきます。

臨床における最初のRCT

フィッシャーの実験計画法にあるランダム化を、実際の臨床における比較試験に採用したのは、英国医学研究評議会(Medical Research Council:MRC)の実施した、結核に対するストレプトマイシンの有効性を確かめた臨床試験でした⁷⁾。結核に対して有効な薬がなかった時代のことなので、「安静」が唯一の標準的治療法であった頃の話です。

英国における臨床比較試験の発展に多大な貢献をした人物で、しばしば「臨床試験の父」と称されているブラッドフォード・ヒルが、この研究計画の作成で重要な役割を果たしました。ヒルは臨床試験における統計的手法の使用において、先駆者の一人でした。ヒルは第一次世界大戦後、5年間にわたって重症の結核を患ったため、医学部に進学することができませんでした。しかし疫学者となって公衆衛生の分野で働き、医学研究に大きな貢献をするようになったのです。MRCの統計研究部門に関与することになったことから、MRCの実施した結核に対するストレプトマイシンの有効性を臨床評価するための、臨床研究の企画に関与したのです。結核に対する新規の抗菌薬(ストレプトマイシン)の有効性を臨床評価するために、対照群を設定して同時比較試験を実施しました。この際、比較する群、つまりストレプトマイシン投与群と、対照群のいずれかに被験者となる患者を割り振る際に、乱数表を使用しました。これが臨床試験に「ランダム化」が採用された世界で最初の研究論文となったのです。ストレプトマイシンに対するプラセボ対照は設定せず、患者は「ストレプトマイシン+床上安静群」か「床上安静単独群」に割り付けられ、盲検化はされていませんでした。

後述するように、この時期にはすでに米国でプラセボ対照群を設定した二重盲検法が採用されるようになっていたため、プラセボ対照群の設定が望ましかったと試験計画の立案に主導的な役割を果たしたヒルは考えていたようです。しかし、ストレプトマイシン投与患者には、1日最大4回の注射が6ヵ月間実施されるため、床上安静群の患者に対して、同

じ頻度で長期的にプラセボ注射を実施するのは不適切と考え、プラセボを使用しないことに決定したのです。二重盲検法は採用されていませんが、この研究の優れている点は、治療の最終的な転帰を、患者の割付について盲検化された放射線専門医2名と臨床医1名が独立して判定したことです。今で言うPROBE法 (Prospective randomized open blinded endpointの略：盲検化の実施が難しく、オープン試験とならざるを得ない場合に、客観性を維持するために、ランダム化を行ったうえで、エンドポイントの評価を、割付の内容を知らされていない独立した研究者が実施する方法) を採用しています。

その結果、ストレプトマイシン投与群では、床上安静群に比較して、死亡率の有意な減少が認められたのです⁷⁾。差を知りたい要因 (この研究ではストレプトマイシンの投与) 以外の要因が等しくなければ、因果関係は明らかにできないこと、明らかにするためにはランダム化が必要だというフィッシャーの実験計画法の理論が臨床試験にはじめて適用されたのです。

臨床試験におけるランダム化の方法については、有効性に強く関与する要因がはっきりしている場合にはその要因を事前に取り上げて、コンピュータを利用して群間の背景因子の差が最小となるように「動的割付 (Minimization, 最小化法)」を行うことも、現在では可能になっています。

4. 臨床薬効評価法におけるプラセボの誕生： 臨床評価のための比較試験で二重盲検法が必要な理由

プラセボ (placebo) の誕生

現代医学の視点からみると、古くから使用されてきた薬類と考えられていたものは、そのほとんどがプラセボであったといえるものでした。しかしここでは、臨床試験において比較のための対照群に使用するプラセボについて考えることにします。

すでに述べたように、臨床試験の行われるようになった初期においては、比較試験が行われるようになって、対照群は特別に何も行わない群であることが一般的でした。対象となる治療と無治療を交互に行って比べるか、過去の症例を対照群として比べ

ていたのです。その後、対照物質が使用されるようになりました。

プラセボを含む対照物質の使用は、盲検法の発展と切っても切れない関係にあります。もっとも初期に使用された盲検法は、単純盲検法 (single blind method) でした。単純盲検法では、医師や研究者は対照物質が使われていることや、どの患者にそれが使われたのかについて知っているが、被験者は知らないという方法です。

対照として不活性物質を使用した最初の記録は、1908年にリバーズ (Rivers WHR) の行った研究で、疲労に対するアルコールと他の薬物の影響を調べたものです⁸⁾。リバーズは「プラセボ」という言葉を使用していませんが、不活性物質の味と外観は被験薬と区別できないように設計しています。リバーズ自身も被験者となっており、「盲検法」という言葉を使用していないのですが、今で言う「単純盲検法」を用いており、結果に影響する可能性のある多くの要因 (生活条件、被験薬の特性を知ることから生ずる影響など) を制御しようという努力がみられます。また、被験者の側の盲検化だけでなく、研究者の側も、どちらの薬物が使用されたのかを、できるだけ考えないようにする努力がなされています。ここには、後に「二重盲検法」となる考え方の芽生えがみられます。リバーズの研究は先見性に富んだもので、歴史的には重要であるにもかかわらず、その後の研究者にあまり引用されておらず、後世に影響を与えた仕事にはなっていません。

二重盲検法 (double blind method) の誕生

二重盲検法の誕生に大きな貢献をしたのは米国のハリー・ゴールドでした。ゴールドは1932年頃からプラセボを使用しており、狭心症治療に関するキサンチン類の研究を1937年に発表しています⁹⁾。当時、狭心症の治療に種々の薬物が使用されていたのですが、懐疑的な人達が増えてきたという時代背景のなかで行われた研究です。19世紀の末からキサンチン類 (アミノフィリンとテオプロミン) は、狭心症の治療に有効であると考えられていました。ゴールドの研究は、1932年に単純盲検法で開始されたのですが、研究を進めている間に、薬剤を投与している医師が、患者に痛みの重症度への効果に

ついて誘導的質問を行っているために、結果にバイアスが入っている可能性に気づきました。そして医師も盲検化することが重要であると考えて、患者だけでなく評価者である医師も盲検にする、つまり、今で言う「二重盲検法」が誕生したのです。しかし1930年代の初め頃の研究では、盲検法とプラセボ対照はまだまれでした。

ゴールドの研究は、プラセボ対照群を設けた二重盲検法として世界初であり、その後この方法を普及定着させた最大の功績は、ゴールドに帰するということとなります。ゴールドの研究や類似した他の研究により、狭心症治療に対するキサンチン類の効果はプラセボに優るものではないことが明らかとなり、その後狭心症の痛みに対するキサンチン類の使用は減少しました。

歴史的にみると、プラセボは倫理観に欠けた医師が患者を騙すために使用するものとして、それまで軽蔑され嘲笑の対象にされてきました。しかし、あらためてプラセボの側に立って考えてみると、ゴールドの研究はプラセボとして社会に役立つという正当な役割を与えられたことになり、画期的な出来事だったと言えます。つまり、プラセボがそれまでに受けてきた悪評から、プラセボを救った出来事でもあったのです。その後、ゴールドの研究室で実施する試験には、すべてプラセボ対照群を設けた二重盲検法が使用されています。さらに、洗練された統計解析とランダム化を採用するようになり、また、これらを推奨するようになります。

その後ゴールドは、1946年に米国のコーネル大学治療研究会を設立し、あらゆる新規物質の治療的有効性を確立するためには、プラセボ効果を考慮して制御しなければならないと主張しました。ゴールドの業績の社会的貢献度が高いことが認められ、1947年にコーネル大学医学部臨床薬理学の初代教授に指名されています。ここに従来の動物実験による薬理学研究の枠から出て、人間における医薬品の有効性に関する研究を行うことを柱とする「臨床薬理学」(Clinical Pharmacology)という新しい学問が始まったこととなります。

なお、プラセボと一口で表現していても、その内容が重要です。大きさ・形・色・味で区別ができないように、ゴールドの研究では工夫がなされていま

す。また、治療に対する反応に影響すると思われる要因、たとえば、自然経過、職業・食餌・食習慣・睡眠・便通・緊張の度合いなどの変化、治療中に生ずる信頼、新たな処置による励まし、医師の変更などにも配慮がなされています。

ゴールド自身は、もともとは動物実験を実施する薬理学者でした。薬物で患者を治療することに興味を抱き、「実験室で動物に行うのと同様の実験」をヒトでも実施することの重要性を強調しています。ゴールドは臨床試験には、実験室で伝統的に使用されていた対照より良質のものが必要だと確信していたので、ゴールドの論文はそのための方法論を確立しようとした記録でした。プラセボの歴史については、米国のシャピロ夫妻の著した力作「The powerful placebo : From ancient priest to modern physician」(1997年)があります¹⁰⁾。

二重盲検法を使用したRCTが、その後の臨床評価の領域で、現在のように普及、定着するにあたっては、米国FDAが果たした役割は大なるものがあります。新規化合物を製造販売承認する際の臨床試験の必要な要件として、今まで述べてきた臨床試験の3点セットが規制当局に採用されたインパクトは甚大なものがあります。

5. 薬物の有効性と安全性を科学的に評価する際に、なぜプラセボ対照群が必要になるのか

これまで述べてきたように、真実を明らかにするためには「比較試験」が必要であり、比較試験を実施するには比較が可能となるような試験群の設定として「ランダム化」が必要です。そして、評価指標の変動の原因となる被験者と評価者の双方に生ずるバイアスを除外するために「二重盲検法」が開発されました。

このようにして、RCTが広く実施される時代になり、科学的手法による信頼できる臨床試験結果が得られるようになりました。つまり、臨床薬効評価のための科学的な手法である3点セットとして、①プラセボ対照群を設定した比較試験、②ランダム化、ならびに③二重盲検法が出揃ったのです。

さて、本連載のなかですでに触れているように、私どもが臨床試験を行い薬物投与群の臨床効果と

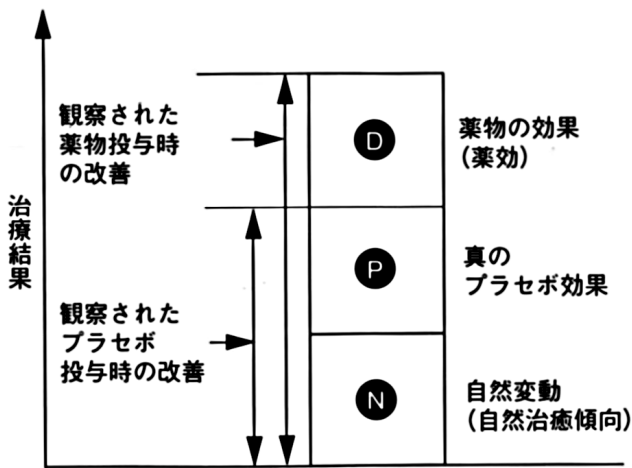


図1 薬物の効果 (薬効) の構造的理解

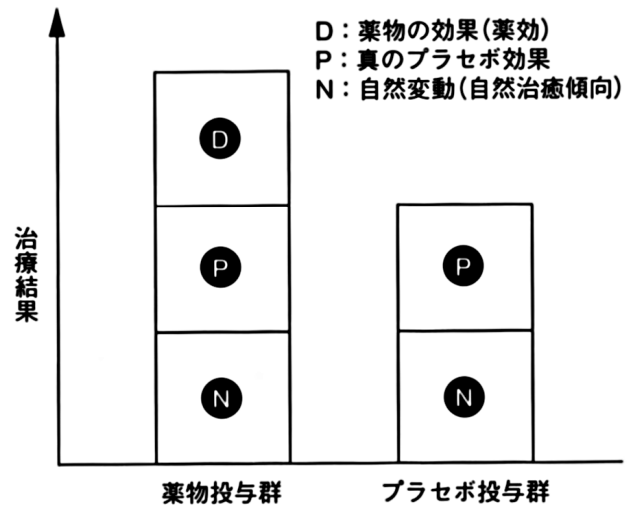


図2 薬物の効果 (薬効) を明らかにするためには、薬物投与群とプラセボ投与群の比較が必要である理由を示す図

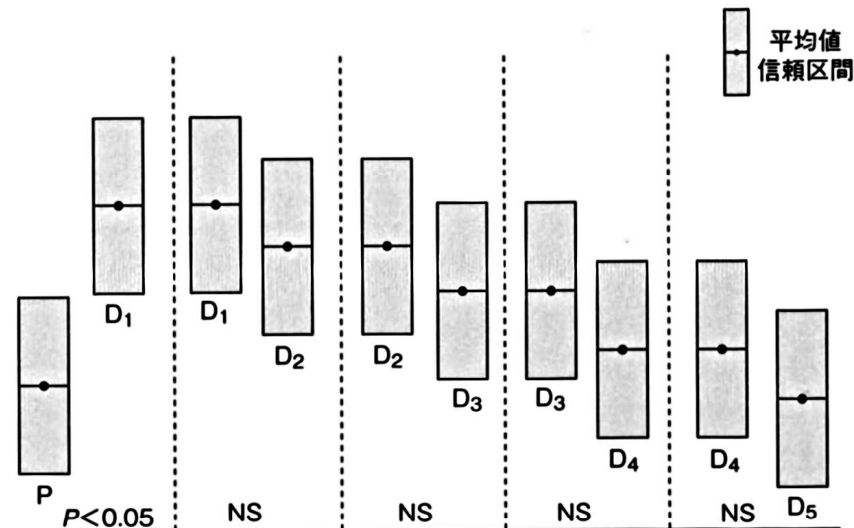


図3 臨床薬効評価において同等性試験だけではいけない理由を示す図 (枠内は平均値と95%信頼区間を模式的に示してある)

して観察し測定しているものは、図1のように構造的に理解することができます¹¹⁾。ここで、Dは薬物の効果 (Drug effect, 薬効), Pは「真のプラセボ効果」 (Placebo effect), Nは自然変動 (Natural fluctuation, 自然治癒力に基づく自然治癒傾向はこのなかに含まれる) です。すなわち、薬物投与群で観察している臨床効果は、P+Nの上に薬物による「薬物の効果 (薬効)」 (図1のDに相当) が加わったものです。また、プラセボ投与群で観察しているプラセボ効果は、P+Nです。

そこで、「薬物の効果」 (真の薬効: 薬を投与することにより新たに加わる効果, つまり図1のD) は、薬物投与群の改善率からプラセボ投与群の改善率を差し引くことによりはじめて得られます。これが、現在の臨床薬効評価の基本的な考え方であり、プラセボ対照群との比較が必要とされる理由です (図2)。

薬物の効果を評価するために、臨床試験でプラセボ対照群が必要となる理由は、化学物質の濃度測定に際してブランクが必要であり、非臨床試験の段階

での薬理試験や毒性試験に対照群の設定が必須であるのと同じです。

しかし、プラセボ対照群との比較ではなくても、ランダム化比較試験で有効性が明らかにされている標準薬がある場合には、この標準薬と同等でもよいのではないかと考える方がいます。この点について最後に一言触れておきたいと思います。つまり、なぜプラセボ対照群との比較が必要なのかということについての話です。

まず、この世のなかには何から何までまったく同じものは何一つとして存在しないこと（つまり何らかの差異が必ずあること）、ついで、存在している差異にある程度の範囲を設定したうえで、差異があってもこの設定した範囲内であれば「同じである」と認めることしかできない、ということを理解する必要があります。

統計手法で差異があると言う場合には、実際にはほとんど差がないのに差があると誤って言い過ぎてしまう確率（第一種の過誤 α ）と、実際には差があるのに間違っで見逃してしまう確率（第二種の過誤 β ）を算出して言っています。決して同じであるということを使うわけではないのです。したがって、最初の比較ではプラセボ対照に有意に優れている薬があつて、これを標準薬として明らかな差を認めないから同等とみなすという比較を繰り返してしていくうちに、プラセボ対照と有効性にまったく差のないものがこの世に出てくる可能性があるのです。

す。このような話を図にしてみたのが図3です。これが、薬物の有効性と安全性を科学的に評価する際に、プラセボ対照群が必要になる理由です。

文 献

- 1) 中野重行. 臨床試験の歴史. In: 臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会 編, 臨床試験ベーシックナビ, 医学書院; 2012. p.103-6.
- 2) 中野重行. 薬物治療の臨床効果に及ぼす非薬物要因の影響: プラセボ効果とそのメカニズムを含む. 薬局 2012; 63(12): 3411-23.
- 3) Cobb LA. Evaluation of internal artery ligation by double blind technique. N Engl J Med 1959; 260: 1115-8.
- 4) Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. New York: Macmillan; 1927.
- 5) Fisher RA. Statistical methods for research workers. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1926.
- 6) Fisher RA. The design of experiments. London: Oliver and Boyd; 1935.
- 7) Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J 1948; 2: 769-82.
- 8) Rivers WHR. The influence of alcohol and other drugs in fatigue. London: Arnold; 1908.
- 9) Gold H, Kwit NT, Otto H. The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. JAMA 1937; 108: 2173-9.
- 10) Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo: from ancient priest to modern physician. The Johns Hopkins University Press; 1997. [赤居正美, 滝川一興, 藤谷順子 訳, パワフル・プラセボ: 古代の祈禱師から現代の医師まで, 協同医書出版社; 2003.]
- 11) 中野重行. プラセボについて考える(連載3). プラセボ効果(反応)の構造的理解. 薬理と治療 2013; 41: 313-7.