

<連載6>

対照群にプラセボを使用する際の基本的な考え方

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

本シリーズのなかですでに記してきたように、薬物による効果を科学的に評価するためには、薬物を投与しない群との比較が必須となります。その際に、被験薬そのものの効果を明らかにするためには、被験薬投与群の観察だけでは不可能であり、薬理作用を有すると考えられる被験薬の成分だけを除いたもの（つまり、これが「プラセボ」です）を対照群に投与して、これと比較する必要があります。

非臨床試験の段階では、被験薬の薬効薬理試験や一般薬理試験で対照群（生理的食塩水や被験薬の溶解のために使用する溶媒などが使われます）を設定することなく、被験薬の薬理作用を議論することができないことを否定する人はいないと思います。科学の土俵でものを考える際に、人間を対象にした臨床試験でも、事情は同じことです。被験薬の有効性や安全性について科学的に信頼できる結論を得るためには、プラセボ対照群との比較は避けて通ることができません。

しかし、臨床試験でプラセボを対照群に使用することが、しばしば関係者を悩ますことになるのは、対象が患者であるからです。患者には最善の治療を受ける権利があるという臨床の現場で、臨床試験が行われるからです。健康人を対象にした臨床試験の段階とは異なって、被験薬の効果と安全性は、臨床の現場で使用した際の、被験薬に対する被験者となる患者の反応を介して評価するしか方法がないからなのです。

以上のことを前提にしたうえで、対照群にプラセボを使用する際にはどのように考えたらよいのか、今回はこの問題を考えてみることにします。

2. 対照群にプラセボを使用する際に考慮する必要のある要因

臨床試験でプラセボを使用する際の議論が、しばしば混乱したり、錯綜してくるのは、対照群にプラセボを使用する際の条件の整理があいまいなままで議論が行われることが多いからのように思います。

表1 臨床試験におけるプラセボの使用法

- | |
|--|
| 1. 健康人が対象の試験 |
| 2. 患者が対象の試験 |
| 1) 治療期における使用：治療期における対照としてのプラセボの使用 |
| ① プラセボの単独使用 |
| ② 標準薬に上乘せしたプラセボの使用 |
| 2) 治療期前の観察期における使用：治療期の開始前のwashout 用または症状のベースラインを観察・確認するために使用 |
| 3) 治療期後の観察期における使用：治療期の終了後に、たとえば退薬症状(withdrawal 症状)の評価のために使用 |

表2 臨床試験の治療期におけるプラセボの単独使用に際して考慮すべき事項

- | |
|---|
| 1. 臨床試験で有効性の実証された標準薬が存在するか?
(Established drugs?) |
| 2. 患者の被る可能性のあるリスクの程度は?
(Risk of patients?) |

そこで、プラセボの使用に関する条件を整理しながら、この問題を考えてみましょう(表1)^{1~4)}。

対象の種類による分類：対象が健康人か患者か

1) 健康人：たとえば、一般に健康人を対象にした第I相臨床試験では、プラセボ対照群を設定することに関する議論は、まず起こることはないと思います。

2) 患者：医薬品に関する多くの臨床試験がこのカテゴリーに分類されます。そして、プラセボ対照群を設けることに関する議論が生ずるのは、ほとんどの場合患者を対象にした臨床試験です。

プラセボを使用する目的と臨床試験計画のなかでの時期による分類

1) 治療期におけるプラセボの使用

被験薬の効果を評価する際の対照群として、プラセボ対照群を設定する場合があります。被験薬の臨床効果を評価するために必要な期間になるため、被験薬の種類にもよりますが、しばしば、何週間から何ヵ月という長期間にわたってプラセボを使用することになります。

この場合にも、次の二つのケースがあります。

① プラセボの単独使用

② 標準薬に上乘せしたプラセボの使用

関係者を悩ませ、かつ議論が多く出るのは、①のプラセボの単独使用の場合です。

2) 治療期前の観察期におけるプラセボの使用

治療期の開始前に、それまで被験者となる患者が使用していた医薬品の使用を中止して、その影響を除くために体内から消失するのを待つ(つまり、washoutする)ためか、または、被験者となる患者のベースラインとなる症状の種類と程度を観察・確認するためにプラセボを使用する時期を設定する場合があります。1~2週間という比較的短期間のプラセボ

の使用になることが一般的です。

3) 治療期後の観察期におけるプラセボの使用
被験薬の効果をみるための治療期が終了した後に、たとえば、退薬症状の出現の有無を評価するために、プラセボを使用する時期を設定する場合があります。この場合は、1週間程度の比較的短期間のプラセボの使用になります。

このなかで、関係者を悩ませ、また、もっとも議論になることの多い「患者を対象にした治療期におけるプラセボの使用」、なかでも特に、「プラセボの単独使用」に焦点を絞って、考えてみたいと思います。

3. 臨床試験で有用性の実証された標準薬の有無と被験者の被るリスクの程度による分類

患者を対象にした治療期におけるプラセボの単独使用では、何を基準にして、どのようなことを考える必要があるのでしょうか。この際に考慮する必要のある重要な条件として、(1)臨床試験で科学的に有用性の実証された標準薬 (established drug) の有無、(2)プラセボを単独で使用する際に、被験者が被る可能性のあるリスク (risk of patients) の程度、の2点をあげることができま (表2)^{1~4)}。

この2点を考慮して、プラセボが単独使用される臨床試験を大きく分類すると、図1のようになります。横軸は「標準薬の有無の軸」で、縦軸は「被験者の被る可能性のあるリスクの程度の軸」です。A, B, C, Dのいずれの場合にも、対照群にプラセボを使用することは科学的な見地からは必要ですので使用したいのですが、A, B, C, Dの間では図1のようなニュアンスの差があります。

もちろん、以下の議論は被験者となる患者はプラセボの使用について十分理解したうえで、自発的な意思に基づいて参加していることを前提としていま

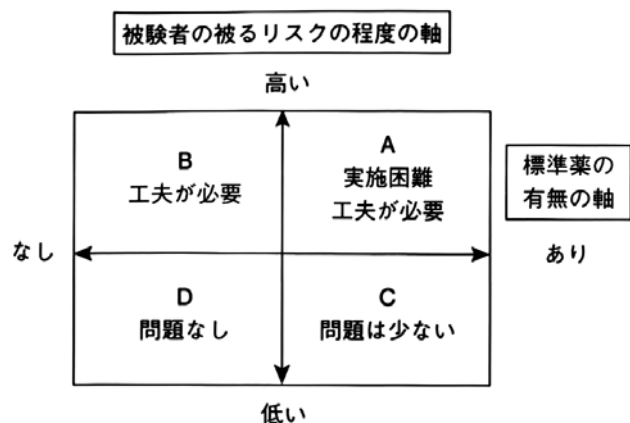


図1 臨床試験の治療期におけるプラセボの単独使用に際して考慮したい要因

す。自分のためになるかどうかということよりも、次の世代、つまり自分の子供たちが恩恵を受けるかもしれない「より質の高い医療」を指向して、創薬ボランティアまたは育薬ボランティアとして参加するということを前提とした議論です。ここでは、「ボランティア」の二つの意味（「自発的な意思で参加する」と「他人のためになる奉仕活動をする」という意味）が、両方とも満たされている状況を想定しています。本来、患者の方々に臨床試験の被験者として参加していただく際には、そのような気持ちが生まれていることが理想であると思います。

まず、標準薬と考えてもよい医薬品がまだ存在せず、しかもプラセボの単独使用により被験者の被るリスクが低い場合（図1のDの領域）には、プラセボの使用がもっとも問題なく可能になります。たとえば、経口糖尿病薬のacarboseが出現してきたときや、cognitive enhancers等がこのカテゴリーに入ります。

次に、たとえ標準薬といえる医薬品が存在していたとしても、プラセボを単独使用することによる被験者の被るリスクが低い場合（図1のCの領域）には、一般に、あまり難しい議論にはなりません。すでに存在している標準薬との比較をすることは、患者にとっても、臨床医にとっても必要かつ有益な情報を得られることになるので、被験薬、標準薬、プラセボの3群間での比較を行う試験デザインも考慮する必要があります。たとえば、高脂血症治療薬、抗不安薬、睡眠薬、鎮痛薬などがこのカテゴリーに入ります。

プラセボを単独使用する際に被験者の被る可能性のあるリスクの程度が高くなるほど、プラセボの単独使用が困難になってきます。被験者となる患者の被る可能性のあるリスクの高い場合で、かつ標準薬と考えられる医薬品がない場合（図1のBの領域）と標準薬と考えられる医薬品がすでにある場合（図1のAの領域）には、このカテゴリーのなかに治療法を誤ると命にかかわるような重篤な病態（たとえば、急性期の心筋梗塞治療薬等）を対象にした臨床試験が入ってくるため、倫理的見地からの議論も多く、被験者の保護（安全性）を十分考えた試験デザインを工夫する必要があります。

試験デザイン上の工夫としては、前もって被験者の安全性を確保できる基準を作っておいて、この基準を超える病態の変化が生じて被験者の安全性に懸念が生ずる際には、速やかに中止して試験から脱落させる（fail-safe protocol）、またはプラセボから他の治療法へ切り換える（rescue-medicine protocol）等の試験実施上の工夫が必要となります。その際、他の標準的な治療法に切り換えざるをえなくなるまでの期間等を指標にして、試験薬投与群間の比較をすることも可能です。そのような工夫が不可能な場合には、一般に行われている治療法（たとえ標準的治療ではないにしても）に上乗せする方式（add-on protocol）を採用せざるをえなくなります。

臨床試験の実施に際して全般的に言えることですが、被験者が被る可能性のあるリスクは、被験者にだけ背負わせるのではなく、臨床試験を実施する試験チーム全員で背負う姿勢と覚悟が、臨床試験チームのメンバーにとって重要となります。

現実の臨床試験の現場においては、患者の疾患と薬物の種類の組み合わせによっては、図1に示すような四つの区画のどこかに分類しようとしても、判断に苦しむ場合も出てきますが、この図はプラセボの使用の是非・その使用に関する議論を整理して考える際に、大まかな目安になるのではないのでしょうか。

4. おわりに

治療期における対照群としてプラセボの単独使用が必要な場合には、被験者となる患者の安全性を考

慮した試験デザインを工夫する必要があります。また、対照群にプラセボの単独使用を行う臨床試験では、被験者への説明の際に特別な配慮が必要になります。プラセボが試験期間中のある時期に投与されることを、被験者に説明すること自体が、プラセボを使用する本来の意義を損なってしまう場合には、プラセボの使用される時期についての説明のしかたについて工夫が必要になってきます。これらの点については、次回以降の本シリーズのなかで、取り上げていきたいと思えます。

文 献

- 1) 中野重行, 安原一. Placeboの意義と問題点(座長まとめ), *臨床薬理* 1993; 24(1): 355-60.
- 2) 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.
- 3) 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. 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.
- 4) 中野重行. わが国における創薬・育薬とEBM: プラセボ対照試験の必要性. *Ther Res* 2000; 21(12): 2725-31.