

<連載7>

プラセボ対照群を使用する臨床試験を 実施する際の工夫と留意点

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

薬物の有効性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。信頼できる結論を得るためには、被験薬投与群の観察だけでは不十分であり、プラセボ対照群との比較が必要になるのです。プラセボには薬理的に活性を有さない種々のものが使用されていますが、理想をいえば、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を対照群に投与して、被験薬投与群とこれを比較する必要があります^{1~3)}。

しかし同時に、臨床試験でプラセボを対照群に使用することは、被験者が不利益を被ることにならないのかという点で、しばしば関係者を悩ますこととなります。この悩みは、臨床試験の対象が主として患者であることから生まれることが多いのです。当然のことながら、患者には最良の治療を受ける権利があり、医療者も患者に対して最良の医療を提供したいと考えている医療の現場で、臨床試験が行われることが一般的だからです。被験薬の有効性と安全性を評価するためには、医療の現場で使用した際の、被験薬とプラセボに対する患者（被験者）の反応を調べて比較するしか方法がないからなのです。

以上のことを頭に置いたうえで、対照群にプラセボを使用した臨床試験を実施する際には、いったいどのような工夫と配慮が必要になるのでしょうか。今回はこの問題を考えてみることにします。

2. 対照群に使用するプラセボとして必要となる条件

一般に、対照群に使用されるプラセボとしては、薬理的に活性を有さないものが使われてきました。古くは、主として乳糖やでんぷんを含有する錠剤やカプセル、生理的食塩水の注射液などでした。近年になると、被験薬の有効成分と考えられているものを含有しない錠剤・カプセル・注射液が使われることが多くなっています。

プラセボを作成するには、複数の検者による、形、大きさ、表面の色、表面の感触、重さについての識別試験を被験薬とのあいだで行い、識別できないことが重要になります。舐めたときの味、噛んだときの味、内容の色、内容の感触、匂いができるだけ似ていること、箱などの容器の外面や内容にも、区別のつくような違いがないことが必要です。つまり、プラセボを使用する場面は、被験者のみが盲検下になる「単純盲検法」か、被験者と試験担当者の双方が盲検下になる「二重盲検法」を採用して実施する臨床試験になりますので、識別が不可能であることについて、ある一定の基準を満たしていることが求められるのです（表1）。

いろいろな種類のプラセボのなかで理想的なものは、被験薬の薬理的活性を有する成分だけを除いた錠剤・カプセル・注射液です。なぜかという、識別不能性の点からも、被験薬の主成分以外は同じであることが望ましいからです。また、薬理的に活性を有さないと考えて使用されてきた乳糖につい

表1 対照群に使用するプラセボとして必要となる条件

1. 次の点で識別できないこと (複数検者の判定による)
 - a) 形
 - b) 大きさ
 - c) 表面の色
 - d) 表面の感触
 - e) 重さ
2. 次の点で可能な限り類似していること
 - a) 舐めた時の味
 - b) 噛んだ時の味
 - c) 内容の色
 - d) 内容の感触
 - e) 匂い
3. 外面にも内容にも識別できる印をつけないこと

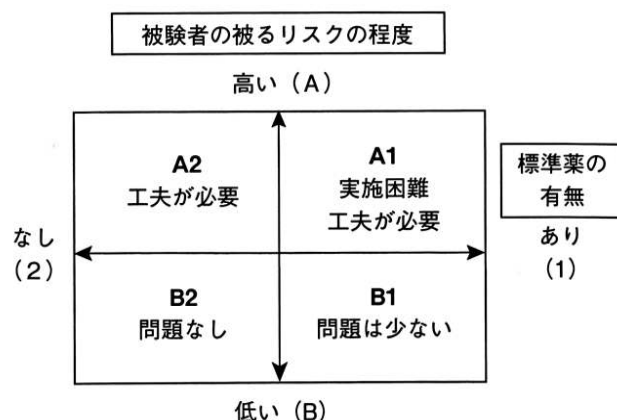


図1 標準薬の有無および被験者の被る可能性のあるリスクの程度から見たプラセボ対象群を使用した試験の分類

ても、日本人に比較的頻度の高い乳糖不耐症の方では消化器症状などが出現することもありうるのです。

3. 試験デザイン上の工夫と留意点

臨床試験の対象は健康人か患者ですが、本稿では患者を対象にした医薬品の臨床試験に焦点を絞ります。プラセボ対照群を設けることに関する議論が生じるのは、患者を対象にした臨床試験がほとんどだからです。さらに、治療前期や治療後期ではなく、治療期におけるプラセボの使用に焦点を当てます。多くの関係者を悩ませ、かつ議論が出やすいのは、被験薬の有効性と安全性を評価する際の対照群として、プラセボを単独使用する場合です。そこで、「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、とくに「プラセボの単独使用」に焦点を絞ります。

前回の本シリーズで記したように、(1) 臨床試験で有効性の実証された標準薬が存在しているかどうか、(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が高いかどうか、といった二つの特性を指標にして、プラセボを使用する臨床試験を大きく四つに分類することができます⁴⁾。横軸に、臨床試験で有効性の実証された標準薬があるかどうか、縦軸に、プラセボを単独で使用する際の、被験者が被る可能性のあるリスクの程度をとります。ここでは、臨床試験で有効性の実証された標準薬がある場合を「1」、ない場合を「2」

とします。また、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の程度が高い場合を「A」、低い場合を「B」とします(図1)。そうすると、この2点を考慮してプラセボを単独で使用する臨床試験は、図1のように四つに分類できます。「A1」「A2」「B1」「B2」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なので使用したいのですが、「A1」「A2」「B1」「B2」のあいだには実施上の困難さという点で、図1のようなニュアンスの差が生まれます。

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「B2」の領域)には、プラセボの使用はもつとも問題なく可能になります。たとえば、軽症糖尿病を対象とする経口糖尿病薬のacarboseが登場したときや認知症を対象とするcognitive enhancersなど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り被験者の被るリスクが低い場合(図1の「B1」の領域)にも、一般にあまり難しい議論にはなりません。この場合、プラセボ投与群との比較だけでなく、すでに存在している標準薬との比較をすると、患者にとっても臨床医にとっても必要かつ有益な情報が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は考慮するに値します。たとえば、脂質異常症治療薬、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。

表2 プラセボ対照群を使用した臨床試験を実施する際の工夫

A. プラセボ対照試験を可能にするための試験デザイン上の工夫
1. 早期回避デザイン (Early escape design)
2. 救済治療デザイン (Rescue-medicine design)
3. 上乗せデザイン (Add-on design)
4. 長期投与試験：プラセボ対照群の救済として
B. その他の試験デザイン上の工夫
5. 被験薬の極小用量と比較する試験デザイン
C. プラセボ対照群との二重盲検比較試験ができない場合の実施上の工夫
6. PROBE法

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難しくなってきます。被験者となる患者の被る可能性のあるリスクが高く、かつ標準薬と考えられる医薬品がない場合(図1の「A2」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「A1」の領域)には、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。なぜなら、このカテゴリーには、治療法を誤ると命にかかわるかもしれない、重篤な病態(たとえば、急性期の心筋梗塞等)の患者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なるためです。以下に試験デザイン上の工夫をいくつか紹介します(表2)。

有効性を評価する時期である「治療期」に、ランダム化によってプラセボが投与される被験者が不利益にならないように、被験者を保護することによって、プラセボを単独で対照群に使用することが可能な試験デザインは、表2の「1」と「2」です。「1」と「2」の違いは、標準薬(あるいは標準的治療法)が存在するかどうかにより決まります。「3」は標準薬がある場合に上乗せするデザインです。「4」は「治療期」が終了した際に、プラセボか被験薬のいずれかが投与された被験者(つまり被験者全体)に対して、希望があれば継続して長期に被験薬を使用できるようにするものです。「5」はプラセボのかわりに被験薬の極小用量を使用するデザインです。「6」はプラセボ対照群との二重盲検比較試験が実施できない場合に信頼性の高いデータを得るための実施上の工夫です。

早期回避デザイン (Early escape design)

これは「Fail safe protocol」です。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、すみやかに中止して試験から脱落させる方法です。

フェイルセーフ (fail safe) とは、なんらかの装置やシステムにおいて誤操作や誤動作による障害が発生した際に、つねに安全側に制御できるようにすること、またはそのような設計手法のことをいいます。この考えは装置やシステムは必ず故障するということを前提にしたものです。たとえば自動車はエンジンが故障した場合に、回転が停止するようになっていれば車自体が止まって安全を確保できます。このような故障モードに自動的に落とし込む設計がフェイルセーフとなります。「ヒューズ」も過電流が流れれば自身が焼けることで、それ以上の過電流による基盤等の焼損や出火を防ぐ点から、一種のフェイルセーフです。道路の交通信号でも、故障や停電をした場合には、赤点滅と黄点滅をそれぞれの道路に表示して交通の安全と円滑を確保しています。医療機関における手術中の停電の際の「非常電源の確保」も、同じ考えにもとづいた対策です。

早期回避デザインは、図1のすべての領域のプラセボ対照比較試験で使用できますが、とくに「A2」で有効に働きます。また、事前に規定した基準による早期回避を必要とするまでの期間を被験薬投与群とプラセボ投与群の間で比較すると、被験薬の有効性を示す際の参考資料になります。

救済治療デザイン (Rescue-medicine design)

前もって被験者の安全性を確保できる基準を作っておき、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、すみやかにプラセボからほかの治療法へ切り替える方法です。救済治療 (rescue medicine) とは、気管支喘息の治療を例にとれば、急性喘息発作症状を早急に改善する薬物(β-アドレナリン作動薬など)です。つまり、気道の平滑筋を弛緩させる即効性の気管支拡張薬です。

救済治療デザインは、臨床試験で有効性の実証された標準薬が存在している場合でないと採用できま

せんで、図1の「A1」と「B1」の領域にあるプラセボ対照比較試験で使えますが、なかでも、とくに「A1」で有効に働きます。

また、事前に規定した基準にもとづいて、標準的治療法に切り替えざるを得なくなるまでの期間を被験薬投与群とプラセボ投与群の間で比較すると、被験薬の有効性を示す際の参考資料になります。

上乗せデザイン (Add-on design)

臨床試験で有効性の実証された標準薬が存在する場合に、この標準薬をベースに使用して、被験薬かプラセボを上乗せして使用し比較する方式をいいます。したがって、標準薬が存在している場合(図1の「A1」と「B1」の領域)に適応があります。

ときには、標準薬がまだない場合でも、一般的に使用されている治療法に被験薬とプラセボを上乗せする方式を取らざるを得ないこともあります。

上乗せデザインを採用して得られた結果は、ベースに使用した標準薬と被験薬の併用時の効果を見ているのであって、被験薬の単独投与時の効果を見ているわけではないので、結果の過度な一般化をしないように注意する必要があります。

長期投与試験

プラセボ対照群を設けたランダム化比較試験で、被験薬の投与になった患者にくらべて、プラセボ投与となった患者がとくに不利益を被ると考えられる場合に、治験終了後に希望者には被験薬を使えるようにする方法です。たとえば、有効な治療薬がまだ存在しない難治性疾患の治験で採用されることがあります。被験薬は、まだ治験薬の段階にあるので、通常の治験が終了した後引き続き「長期投与試験」を組むことにより、被験薬を使用できるようにする方法です。

このような「長期投与試験」には、二つの意義があります。第一の意義は、プラセボ投与群に入った患者だけでなく、被験薬投与群に入った患者に対しても、治験という限られた期間だけでなく、治験終了後も長期にわたって、可能であれば被験薬の製造販売承認が得られるまで使用できるので、被験者となった患者の救済ができる点です。第二の意義は、治験終了後から製造販売承認までの期間に長期投与

試験の成績を集積することにより、製造販売承認が得られて医療の現場で実際に使用される際には、その有効性・安全性や使用方法に関する有益な情報がより多く得られているので、より合理的な使用方法ができるという点です。

極小用量と比較するデザイン

被験薬の複数用量を使用した用量群間の比較は、至適用量を明らかにする段階である第II相試験で行われることが一般的ですが、被験薬の用量をさらに下げて極小用量を選び、これをプラセボのかわりに使用して、この極小用量と被験薬の通常用量の比較を行う方法です。

この方法のポイントは、被験薬の極小用量をどのように決めるかにあります。薬理作用がある程度期待される用量であれば、盲検性の確保の点では好都合ですが、この極小用量群に比較して、通常用量群の有効性が統計学的に有意に優れることを示すためには、被験者の数を増やす必要が生じます。しかし、逆に薬理作用がまったく期待できない極小用量を選ぶのであれば、論理的にも倫理的にも、プラセボを使用したほうがなにかとスッキリする感じがします。

PROBE法

PROBE法とは、「Prospective randomized open blinded endpoint」の略のことです。つまり、盲検下での臨床試験の実施が難しく、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の部分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です。

しかし、論文のなかでは「PROBE法を採用した」と記載されていても、実際に盲検下に置かれた独立した研究者の盲検性が、維持できたかどうか明らかになっていない論文が多いように思います。盲検下に置かれた独立した研究者の盲検性を維持するためには、十分な配慮とエネルギーが必要になります。そこでPROBE法の実施にあたっては、品質管理(Quality control)と品質保証(Quality assurance)の対策を考えておくことをお勧めします。

4. プラセボを使用することにより被験者が被る可能性のあるリスクを、臨床試験チーム全体で背負う姿勢の重要性

プラセボを使用することにより被験者の被る可能性のあるリスクが高い場合には、そのリスクを被験者だけに背負わせるのではなく、臨床試験チームのメンバーが一丸となって一緒に背負うという覚悟と、それが可能になる体制作りが必要になってきます。

そのためには、臨床試験実施全期間を通じての被験者のきめ細かい観察が必要になります。したがって、被験者の外来受診の頻度をきめ細かく適切に設定する必要があります。リスクが高くなれば、当然のことながら入院して試験を実施することが必要になります。

また、重篤な有害事象が生じた場合の24時間対応可能な体制作り（担当者と連絡先）が必須となります。救急医療の整備または救急医療との連携は必須事項です。予測できる重篤な有害事象に対しては、重篤になる前の比較的初期に出現する自覚症状を被験者に十分説明したうえで、早めに報告してもらうようにして予防することが重要になります。重篤になる前の他覚所見についても、臨床試験チームのメンバーが早めに見つけて、重篤な有害事象になる前に予防する心がけと準備が重要です。

5. 被験者へのプラセボの説明のしかた

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。

プラセボの説明に際しては、被験薬とプラセボに関する説明の順序はとても重要です。被験薬のために受ける可能性のある恩恵から説明をはじめ、患者サイドがその治験への期待感をもったところで、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、プラセボの説明に難渋することになりがちです。最悪のパターンでは、言い訳のような雰囲気の説明になってしまいます。そこで、被験薬投与群とプラセボ投与群はそれぞれ二分の一の確率になっている、あるいは三分の一の

～この効果の期待されている薬と、効かない薬の2種類のいずれかを、1日1回1錠（朝食後）、6週間飲んでいただきます。～

図2 同意説明文の例(1)：ときに見かける説明文の例

確率になっているなどということ、被験薬の詳しい説明が行われる前の比較的早い段階で話しておくことが望ましいのです。

プラセボについて説明する側が、「効かない薬」と説明する場面を見かけます(図2)。この説明には、「効かない」という説明と「薬」という説明の2カ所に誤りがあります⁵⁾。実際には、プラセボ群でもある程度の改善が認められることが一般的です。したがって、「プラセボ投与に起因する改善はない」という因果関係の意味で「効かない」という言葉を使っている場合には、科学的には正しい表現といえますが、「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、正しくはない表現になります。ランダム化によりプラセボ投与群になった被験者は、残念ながら「症状や病状は改善しない」と断定的に説明しているのを見かけることもありますが、これは臨床試験担当者の理解不足にもとづいた説明です。プラセボ対照群の設定されている臨床試験では、「何か申し訳ないことをしている」といった雰囲気が漂ってくることもあるのですが、これも同じ心理状態から生じている現象のように思われます。また、プラセボを「薬」として説明することも、有効性と安全性がすでに確認されている化学物質（これが「薬」です）と誤解されかねない表現なので、適切とはいえないのです。

プラセボの説明としては、「被験薬ABCの成分を含まない錠剤（または、カプセル、注射液など）」または「被験薬ABCのなかの薬理学的活性を有する成分を含まない錠剤（または、カプセル、注射液など）」といった表現がより適切だと考えられます(図3)。なお、「被験薬ABCの有効成分を含まない錠剤」という表現を見かけることがありますが、治験段階にある場合にはまだ有効性が実証される前の

～被験薬 ABC を含有する錠剤と、これを含有しない錠剤（プラセボ）の 2 種類のいずれかを、1 日 1 回 1 錠（朝食後）、6 週間飲んでいただきます。～

または、

～被験薬 ABC の錠剤と、被験薬中の薬理学的活性を有する成分を含まない錠剤（プラセボ）の 2 種類のいずれかを、1 日 1 回 1 錠（朝食後）、6 週間飲んでいただきます。～

図 3 同意説明文の例 (2)：より適切な説明文の例

段階ですので、「有効成分」という言葉は不適切となるのです。また、プラセボについて、「暗示効果（あるいは、それを除くため）」として説明している説明文書をとときどき見かけますが、プラセボ効果を暗示効果だけで説明するのは間違いです。そこで本シリーズのなかですでに記したように、構造的理解の図を入れて説明すると、より適切なプラセボの説明ができるようになります¹⁾。

筆者は、説明文書のなかでのプラセボの説明は、必要不可欠な情報を簡潔に記載することでよいと思っています。さらにより詳しい説明が必要な場合には、図 4 を手元に持ち、相手の理解度に応じて、相手の抱く疑問や質問にわかりやすく図で説明するというスタイルにするのが現実的な気がします。どうしてもこのスタイルでは不十分と感ぜられる場合には、図 4 を説明文書のなかに加えて図示して、プラセボの必要性についての説明を加えることをお勧めします。

以上のように、プラセボの説明に際しては、中途半端な説明をして患者のプラセボに関する正しい理解を妨げ、かえって混乱させるようなことにならないように、十分な配慮が必要になります。

なお、プラセボが試験期間中のある時期に投与されることを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う場合には、プラセボが使用される時期の説明のしかたを工夫する必要があります。具体的には、次のような場合には、プラセボを使用する時期についての明確な説明ができません。なぜなら、被験者が知ってしまうと、プラセボを投

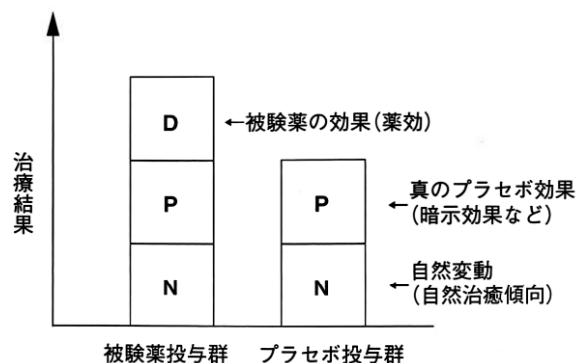


図 4 プラセボについての適切な説明をする際に使用することのできる構造的理解の図

D=Drug effect (薬物の効果), P=Placebo effect (プラセボ効果), N=Natural course or natural fluctuation (自然経過または自然変動の影響：自然治癒傾向を含む)

与する意味がなくなってしまうからです。

たとえば、「治療期前の観察期」におけるプラセボ使用の場合です。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（つまり使用していた薬を 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です。また、「治療期後の観察期」におけるプラセボ使用の場合も同様です。被験薬の効果をみるための治療期が終了した後に、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などです。いずれも、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。

なお、健康人を対象にしたプラセボ効果（反応）に関する実験心理学的研究を行う際には、事前にプラセボであることを説明することはしません。プラセボを使用していることを説明すると、プラセボを使用する意味がなくなってしまうからです。このような場合には、試験が終了した直後、被験者の方々に研究の真の目的と、使用したのはプラセボであったことを説明することになります。

最後に、プラセボ投与群に入ることになる場合も含めて、臨床試験の被験者になることにより得られる可能性のある恩恵として、次の二つを説明文書に記載することは、今後行ってもよいのではないかと

思います。

第一に、通常よりも詳しい臨床検査を受けることにより自分の健康状態を知ることができる可能性があること。第二に、未来の患者のよりよき治療に貢献するチャンスを得ることができることです。これらは、欧米で実施する医薬品の臨床試験で使用する英文の説明文書のなかで見かけたものです。最初は抵抗感を抱く方もおられるかもしれませんが、この二つは事実としてありますので、わが国内でも説明文書のなかには書き加えてよいものだと思います。

文 献

- 1) 中野重行. プラセボ効果(反応)の構造的理解. 薬理と治療 2013 ; 41 : 313-7.
- 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. 対照群にプラセボを使用する際の基本的な考え方. 薬理と治療 2013 ; 41 : 1017-20.
- 5) 中野重行. 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)のプラセボ投与群に焦点を当てて. 薬理と治療 2013 ; 41 : 9-14.