

&lt;連載8&gt;

# プラセボ対照二重盲検比較試験における 盲検性の水準とその確保

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

被験者のみならず、研究者の先入観による評価の歪みを取り除くためには、二重盲検法を採用する必要があります。そのために、医薬品の臨床試験では、プラセボ対照群を設定したランダム化比較試験(RCT)を行います。使用するプラセボには必要とされる条件があります。対照群に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、被験者と研究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です。そこで、プラセボには、識別が不可能となるようなある一定の条件を満たしていることが求められるのです。

プラセボに必要な条件としては、薬理的に活性を有さないことはもちろんですが、被験薬との間で、形、大きさ、表面の色、表面の感触、重さについて、複数の検者による識別試験を行い、識別できないことが必要です。また、舐めた時の味、噛んだ時の味、内容の色、内容の感触、匂いが、できるだけ似ていることも重要です。さらには、箱などの容器の外表面にも、区別がつくような違いがないことが必要なのです<sup>1)</sup>。

したがって、理想的なプラセボは、被験薬の錠剤やカプセルの内容から「薬理的に活性を有する化学物質」を取り除いたもの、ということになります。しかし、「薬理的に活性を有する化学物質」そのものに、色がついていたり、味や匂いに特徴がある場合には、ことはそう簡単ではなくなってきます。

また、被験薬とプラセボは元々異なっているものなので、詳細に比較すればするほど識別できてしまうことも起こりうるのです。

「色眼鏡効果」というバイアスを取り除いて信頼性の高い評価をするために、プラセボを使用する対照群を設けるわけですが、種々の情報を手がかりにして、使用薬剤に関する盲検性が守られにくいことが生じる可能性はないでしょうか。つまり、試験の手続きとして盲検法が採用された場合であっても、たとえば、被験薬とプラセボの間の物性の違いや、被験薬の薬理作用に起因する被験者の反応などを手がかりにして、患者が使用している薬剤がどちらの薬剤であるかがわかってしまうことが起こりえないのでしょうか。本稿では、このようなプラセボ対照群を設定した比較試験における、使用薬剤の「盲検性」の問題を考えてみたいと思います。

## 2. 被験薬の特性以外の要因から薬剤の盲検性に問題が生じたケース

わが国の治験の現場に、まだコントローラーという名の役割があった時代の話です。コントローラーは治験が信頼できるかたちで行われるように、治験依頼者側と治験担当医師側の間で中立的な立場に立って、治験実施計画書の作成、治験薬剤の割付け表の作成と保管、治験薬剤の割り付けの実施、結果の統計解析などについてアドバイスをするという役割を担っていました。といっても、個々のコントローラーの専門領域、実施する治験の種類、治験担当医

師グループの専門領域、あるいは治験依頼者の意向により、多岐にわたる役割のそれぞれの比重は、コントローラーにより異なっていたのが実情でした。しかし、今でいう薬剤割付け責任者としての役割は、すべてのコントローラーが担っている共通したものでした。

時はまだ、昭和の終り頃だったと思いますが、某製薬会社からコントローラーの依頼を受けました。工場に出かけて行き、治験薬の入った何百個という箱を並べ、事前に作成していた無作為割付けのための「薬剤割付け表」にしたがって、個々の箱に薬剤番号(X組Y番)を記入していました。そのとき、被験薬の箱とプラセボの箱では表面のラベルに微妙な差があることに気がつき、「何となくわかりそうな感じ」がしてきたのです。さらに割付けを進めていくうちに、筆者には「何となくわかりそうな感じ」が「わかる」という確信にまで至ったため、割付けを終了した時点で、依頼者である製薬会社の開発責任者にこのことを話しました。そして、どの組でもよいので任意に一組(1組10例くらいだったと思います)を抽出してもらい、当日担当された方々の目の前で、どちらの薬剤かを筆者が推測し、薬剤割付け表と照合したところ、100%的中したのです。

つまり、どちらの薬剤かということが、箱を見ただけで識別できてしまったのです。さすがに開発責任者はショックを受けた様子でしたが、同一の箱を使用していても箱の外観から識別できるので、盲検性が保たれないことになり、二重盲検法は成立しないことを理解していただきました。そして、もう一度薬剤の割付けをやり直しましょう、というコントローラーの提案をすぐ受け入れていただきました。決断後のこの責任者の動きは敏捷なものでした。その日割り付けた、薬剤を詰めた箱をすべて焼却炉に入れて、私の目の前で焼きつくしたのです。幸いにして、薬剤そのものは工場にまだ余分が残っていたため、急遽、治験薬剤の箱詰めからやり直し、翌日、治験薬の割付けを完了したのです。

問題はなぜ識別不能性が守れなかったのか、ということですが、次のことがわかりました。治験薬剤を箱詰めし、被験薬の入った箱の山とプラセボの入った箱の山を作ったのち、それぞれ別の女性社員

が担当して箱の上にラベルを貼って、薬剤割り付け作業日に備えたのだそうです。もちろん、ラベルの貼り方は事前に厳密に決めてから始めたはずですが、ラベルを貼る際にわずかな人間の癖が出てしまったのです。それ以降、治験薬を入れた箱の上にラベルを貼るのはやめて、箱の表面に印刷した同じ箱を使用するように手順が改善されました。

この製薬会社では、それまでずっとこの方法で治験薬剤の割り付けを行ってきたそうですが、筆者がコントローラーを務めた際にこのような問題点が明らかになったので、その会社の開発部からは怖がられたのか、筆者に薬剤割り付けの依頼がくることはなくなりました。しかし、時が流れ、十年以上も経ち、筆者の勤務先が愛媛大学から大分大学に変わってから、その会社の開発部から久し振りにコントローラーの依頼がきたのです。そこでわかったのですが、上記の事件は、その会社の開発部ではずっと語り継がれており、この失敗を教訓にして、その後は単に薬剤の割り付けに限らず、医薬品開発のノウハウについて改善に改善を重ねたそうです。そして、開発部のメンバーとして自信をつけたので、再び、筆者に挑戦するつもりでコントローラーを依頼してきたのだということを担当者は語ってくれました。つまり、上記のような失敗から「細部まで大切にす！」という教訓を学んだことにより、この会社の開発部がその後育っていく基盤になったのだそうです。人生においても、何事においても、失敗から学ぶことはとても大切なことだということを教えてもらいました。

### 3. 被験薬そのものの特性から薬剤の盲検性に問題が生じる可能性

#### 被験薬の物性としての特徴に起因したケース

これももう20年以上前の話になりますが、ある治験でコントローラーとして薬剤割り付けをする前に、治験薬剤の識別性についてのチェックをしていたときのことです。たまたま、窓にかかっていたカーテンの隙間から、太陽の光が差し込んで、識別テストをするために紙の上に広げていた治験薬剤の粉末に、光が斜めに当たったのです。そのとき、二つの治験薬剤の間に、結晶形の違いがあるためか、光の

表1 ある漢方薬の常用量と極低用量(常用量の1/20用量)の比較試験における薬剤の盲検性に関する検討結果(1)

実際の 薬剤名	推測した薬剤名				
	A		どちらかわからない	B	
	確信あり	たぶん		たぶん	確信あり
常用量(A) (n=60)	18	24	2 (3.3%)	15	1
	42(70.0%)			16(26.7%)	
極低用量(B) (n=60)	2	9	0	31	18
	11(18.3%)			49(81.7%)	
薬剤名を推測によりの中できた率(的中率)					
確信あり	30.0% (36/120)				
たぶん	45.8% (55/120)				
合計	75.8% (91/120)				

反射の仕方が異なっており、視覚的に識別可能なことがわかってしまったのです。

このときは、治験薬の物性の違いはどうすることもできないということで、同一の種類のカプセルに充填して、さらに、カプセルを開けにくいように工夫し、また開けないように留意することで、実際の治験の際に使用するという対応策をとることにしました。

#### 漢方薬の比較試験：通常用量と極低用量の間での盲検性の問題

平成の時代に入って、漢方薬の再評価のための臨床試験が行われたときのことです。一般に、漢方薬は独特の匂いがあるためプラセボが作製できません。しかし、行政的な指導もあったのでしょうか、常用量の1/20を含む「極低用量」をプラセボに近い用量とみなし、この極低用量を対照群に使用して、二重盲検法で比較して優位性を示すという臨床試験が一時期国内で広がりました。某製薬会社から、筆者のところにもこの種の臨床試験のコントローラーの依頼がありました。

常用量の1/20という数字が、どのような根拠で出てきたのかは知りませんが、これをプラセボに近い用量であると考え、しかも漢方薬独特の匂いも保持しているので盲検法が使用できそうだと考えたのではないかと想像しました。したがって、製薬会社

としては「二重盲検法」として比較試験をしたいということでした。筆者の印象では、常用量と極低用量の薬剤間で識別性テストを行って見ないと、二重盲検法が採用できるかどうかはわからないので、まず識別テストを行うことを提案しました。識別不能であれば「二重盲検比較試験」としてもよいが、識別可能であれば「二重盲検法」を使用したとは言えないので、「無作為化比較試験」として実施することになると考えます、と製薬会社の担当者に話しました。そして、次のような識別テストを筆者のところで実施したのです。

ある漢方薬の常用量の入った「試験管A」と極低用量(常用量の1/20量含有)の入った「試験管B」を作製しました。各検者ごとに12個の試験管(AとBの比率は、6:6, 5:7, 7:5が混在)を準備して、各検者には「AとBの比率は必ずしも6:6ではない」ことを告げました。まず、識別テストの冒頭で、常用量と極低用量のそれぞれが入った2本の試験管を見せたうえで、「定量以外のあらゆる方法を使ってよい」との条件下に、30分間の識別テストを実施しました。識別テストでは、10名の医学部学生(男性5名、女性5名)を検者にして、次の5段階法で薬剤を推測してもらいました。①確信を持ってAと思う、②たぶんAと思う、③どちらかわからない、④たぶんBと思う、⑤確信を持ってBと思う。



表2 ある漢方薬の常用量と極低用量(常用量の1/20用量)の比較試験における薬剤の盲検性に関する検討結果(2)

薬剤名の的中率(的中率)	検者数	推測の際の手がかり
11/12(91.7%)	3	匂い, 味, 性状
10/12(83.3%)	1	匂い, 性状(細粒の硬さ)
9/12(75.0%)	3	匂い, 味
8/12(66.7%)	2	匂い, 性状(色)
5/12(41.7%)	1	匂い, 味

その結果, 薬剤名を「確信」を持って推測により的中できたのは, 120 検体中の 36 本 (30.0%) で, 「たぶん」まで含めると 120 検体中の 91 検体 (75.8%) でした (表 1)。検者別にみると, 薬剤の的中率は, 91.7% (3 名) から 41.7% (1 名) に分布しており, 識別能力にはかなり大きな個人差があることがわかります。各検者に配布された 12 検体の中で 8 本 (2/3) 以上を的中させた検者の数は, 10 名中の 9 名であり, 識別はほぼ可能であるとの結果になりました。薬剤を推測する際の手がかりとしては, 全員が「匂い」をあげており, その他には味や性状 (硬さや色) でした (表 2)。

この薬剤の識別テストの結果に基づいて, この漢方薬の臨床試験では「二重盲検比較試験」は成立しないため, 「無作為化比較試験」として論文を作成することになりました。

#### 4. 被験薬の薬理作用から薬剤の盲検性が守れなくなる可能性

##### β 遮断薬 (プロプラノロール) のケース

かつて, β 遮断薬に抗不安作用があるのではないかと言われていたことがあります。そのメカニズムとして, 不安・緊張による心臓血管系の身体反応を β 遮断薬が遮断すること, つまり, 心身相関の悪循環を遮断することが考えられていました。

筆者の米国留学中に, 指導教官のホリスター教授から, 筆者が作成していた, 健康人を対象にして鎮静作用から抗不安作用を分離して検出する実験モデルを使って調べてみてはどうか, と行われて行った研究があります<sup>2)</sup>。この研究の結論から先に述べておくと, 健康人を対象にしたこの実験モデルでは, プロプラノロール 40 mg の単回投与では抗不安作用

は認められませんでした。

この実験モデルについて, 少し説明しておきたいと思います。性格傾向としての不安水準 (これを「特性不安 trait anxiety」といい, 「テイラーの顕在性不安テスト (Manifest anxiety scale (MAS))」で評価可能です) の高い健康人 (高特性不安者) は, 実験的にストレスを惹起する状況での難易度の高い作業の成績が, 特に作業を始めた当初良くないことを見いだしていました<sup>3)</sup>。

実験的にストレスを惹起する方法としては, 実験心理学領域で古くから使われてきた鏡映描写テストを採用しました。被験者は, 鏡に映った星形の図形を, 鉄筆で「できるだけ速く, 枠からはみ出さないようにできるだけ正確にたどる」ことを指示されるのです。最初は想像以上に, かなり難しい作業です。作業の「速さ」と「正確さ」という両立しにくい課題を与えられることが, 高特性不安者には, ストレスを生む要因の一つになっていると考えられます。鉄筆の先が, 枠から外れた際には 1,000 ヘルツの音が鳴り, 「速さ」(星形の図形を一周するのに要する時間) と「正確さ」(枠からはみ出した回数と時間) を自動的に記録するようにして使用しました。正確にたどれなかった際に発生する音も, ストレス惹起に役立っていたと思います。

ストレス惹起状況で高特性不安者の初期の作業成績が良くないのは, 不安緊張を起ししやすい性格傾向だからであると考えられています。特に初期の作業成績が良くないのです。抗不安薬は, この不安緊張に起因する成績の低下を改善するという実験モデルを提案していたのです<sup>4,5)</sup>。

この一連の研究は, 幸いにして認めて下さる方がいて, ストックホルムで開催された第 3 回世界臨床薬理学会議のシンポジウム (薬物と不安 Drugs and

表3 β遮断薬(プロプラノロール)の薬理作用をプラセボを対照にして二重盲検法により比較した際の盲検性に関する検討結果

実際に投与された 薬剤名	推測した薬剤名				
	プロプラノロール		どちらかわからない	プラセボ	
	確信あり	たぶん		たぶん	確信あり
プロプラノロール (n=12)	9	1	0	1	1
	10(83.3%)			2(16.7%)	
プラセボ (n=12)	1	0	1	1	9
	1(8.3%)		(8.3%)	10(83.3%)	

  

薬剤名を正しく推測できた率(的中率)	
確信あり	75.0%(18/24)
たぶん	8.3%(2/24)
合計	83.3%(20/24)

Anxiety) で取り上げていただくことになり、シンポジストとして招待していただき、発表しました。この実験的モデルが、健康人で薬物の抗不安作用を検出する方法としてスタンダードとならなかったのは、薬物投与前の前値を測定すると、そのことによる慣れによる影響が現れるため、測定できなかったからです。サイエンスが重視する再現性が困難なため、試験結果が安定しなかったことにあったように思います。

しかし、抗不安薬が臨床で実際に使用される状況に類似しているため、臨床的には興味深いモデルであると、いまでも思っています。抗不安薬の臨床での使い方を考えると、状況不安としての不安水準(これを「状況不安 state anxiety」といいます)はほどよい範囲であるときに、作業成績がもっとも良いのですが、状況不安の水準が高すぎても、また抗不安薬が効きすぎて状況不安の水準が低くなりすぎても、作業成績は低下します。この現象は、臨床で抗不安薬を使う際にも役立つ重要な所見だと思っています。

さて、プロプラノロール 40 mg の単回投与でも、その薬理作用としての心拍数の変化から盲検性が壊れるのではないかと危惧して、薬剤割り付け表の開鍵前に、プロプラノロールかプラセボかを推測できるのかどうかを試してみたことがあります。その結果は、すでに公表しています<sup>6)</sup>。この試験では健康

人志願者 24 名を対象にして、プロプラノロール 40 mg またはプラセボを単回経口投与し、その薬理作用を二重盲検下で比較したときに、心拍数の変化から、各被験者の内服した薬剤がどちらであるかを試験終了後に推測してみました。薬物名を正しく推測できた的中率は 83% (20/24) にも達し、しかもそのうちのほとんどは確信を持つて的中していました(表 3)。

β遮断薬とプラセボとの比較は極端な例かもしれませんが、これと同じように、プラセボの間でも、薬理作用プロファイルのかなり異なる薬物間の二重盲検比較試験はしばしば行われていますので、薬理作用から盲検性が保持できないことは生じうるものと思われまます。

したがって、臨床試験で盲検法を採用する場合には、守られた盲検性のレベルについても考慮する必要があります。また、薬理作用のプロファイルがあまりにも異なる薬物間の比較試験においては、二重盲検法を採用することそのものがあまり意味をもたないこともありうると思われまます。このような場合には、試験の内容を知らない観察者による評価を取り入れる工夫(PROBE法などの採用)が必要になってきます。

ここでもう一つ注目しておきたいことがあります。それは、使用している薬剤の推測の手がかりが、薬理作用に起因する心拍数という被験者の身体の反

応を見ているということです。つまり、プロプラノロールの推測が的中した被験者は、服用後心拍数がある程度減少しており、プラセボの推測が的中した被験者は、心拍数があまり変化していなかった、ということです。したがって、実際にはプラセボを服用していても心拍数がかなり減少した被験者では、プロプラノロールだろうと間違っただけで推測されており、逆に、実際にはプロプラノロールを服用していても心拍数があまり変化しなかった被験者では、プラセボだろうと間違っただけで推測されていた、という事実です。

### 医学生を対象にした薬理学実習での思い出

プロプラノロールについては、医学生対象の薬理学実習でのエピソードを思い出します。筆者は1977年に米国留学から帰国後すぐに、医学生対象の薬理学実習には、ラットやマウスなどの実験用小動物だけでなく、医学生の教育上、できるだけ人で薬物の効果を見られるものがより有益だろうと考えて、 $\beta$ 遮断薬（プロプラノロール 40 mg）とプラセボの二重盲検比較試験を取り入れていました。これには、同時に二重盲検比較試験の実施方法を医学生に学んでほしいという願いもありました。年度によっては、作用プロファイルの多少異なった別の種類の $\beta$ 遮断薬を使って、その効き方の差を実習で検出してみようという課題を出したこともあります。また、プラセボ投与群に見られた血圧と脈拍の継続的な変化を、すべてプラセボ投与に起因するものと、学生は間違っただけで解釈しやすい傾向が強いことに気づいたため、あえて $\beta$ 遮断薬もプラセボも服用しない非薬剤内服群をもう一つ加えて設定して、実習で得られた結果を解釈するという課題を課した年度もありました。

あるとき、実習中にこんなことがありました。薬剤を内服して1時間くらいたったころ、一人の女子学生が、仲間に付き添われて、「体がだるくてきつい！ $\beta$ 遮断薬があたったためと思う」と訴えて筆者のところに来ました。本人も付き添ってきた仲間も、 $\beta$ 遮断薬があたったものと疑うことなく思っているようでした。筆者は一応、彼女の話聞いて、プロプラノロールのこの用量の単回服用では心配ないかと考える、と伝えたと、様子を見るようにと

話しました。本人も体はだるくてもこれ以上悪くなることはなさそうだとわかったのか、納得して様子を見ることになりました。

さて、実習の最後に、二重盲検法で使用した薬剤を割り付けたコントローラー役の学生が、薬剤の開錠を行う時間がきました。被験者になった学生たちは、一様に固唾を呑んで自分が服用した薬剤が何だったのか、発表に耳を傾けていました。薬剤割り付け表にしたがって被験者番号と薬剤名の読み上げが進行していきます。ついに、彼女の服用した薬剤名が読み上げられました。なんと彼女はプラセボがあたっていたのです。このときの彼女の複雑な気持ちの動き、多くの他の医学生たちの様子、教師としての筆者の心の動きが交錯したそのときの情景が、いまでも目に浮かぶような気がします。それぞれの立場によって心の動き方は三者三様ですが、その場の空気が大きく動いたことが感じられました。彼女はもちろんのこと、多くの医学生はプラセボ効果（反応）について多くのことを学んだと思います。これは、若き日の医学教育の場における貴重な思い出の一つになっています。

### 糖尿病治療薬（ $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬：アカルボース）のケース

本シリーズのなかでも、すでに取り上げたことがある例ですが、糖尿病治療薬の薬理作用に起因して出現する副作用から、盲検性の保持に疑問がもたれたケースとして再度紹介します<sup>7,8)</sup>。

インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に対する世界初の $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースの、プラセボを対照にしたランダム化二重盲検比較試験です。筆者は治験のコントローラーとして参加しました。被験薬のアカルボースは、糖質の消化酵素を阻害するために生じる消化不良に伴う副作用（放屁の増加、腹部膨満）が高頻度で発現することが、第II相試験までの結果からわかっていました。そこで、放屁の増加、腹部膨満感などの腹部症状が出現するため、投与されている治験薬がアカルボースかプラセボかはわかってしまうのではないか、つまり、盲検性の保持が可能なのだろうか、という危惧が持たれ、二重盲検法は不可能ではないかとの意見が治験チームの世話人の間から出たのです。

表4 インスリン非依存型糖尿病に対するアカルボースとプラセボの二重盲検比較試験における盲検性に関する検討結果

実際に投与された 薬剤名	推測した薬剤名				
	アカルボース		どちらかわからない	プラセボ	
	確信あり	たぶん		たぶん	確信あり
アカルボース (n=75)	11	36	19 (25.3%)	9	0
	47(62.7%)			9(12.0%)	
プラセボ (n=86)	2	20	17 (19.8%)	40	7
	22(25.6%)			47(54.7%)	

  

薬剤名を正しく推測できた率(的中率)	
確信あり	11.2% (18/161)
たぶん	47.2% (76/161)
合計	58.4% (94/161)

この点に関する議論は紛糾し、二重盲検法は不可能ではないかということになりかねない状況になったのですが、すでに紹介したように、コントローラーの立場から「実際には二重盲検法が成り立たないかもしれないのですが、先生方は二重盲検法が成り立たないというデータをお持ちでしょうか？ もしお持ちでないなら、今回の治験でデータを集めてみませんか？」と提案しました。皆さんが賛同して下さり、各被験者が実際に使った治験薬剤がアカルボースなのか、プラセボなのか治験担当医に次の5段階尺度で推定してもらうこととし、開鍵後にその結果から盲検性の保持に関する検討をすることになりました。5段階については、①確実にアカルボースだと思う、②たぶんアカルボースだと思う、③わからない、④たぶんプラセボだと思う、⑤確実にプラセボだと思う、としました。

その結果は、次のようなものでした(表4)。アカルボース群では、「確実にアカルボースだ」「たぶんアカルボースだ」と推定されたのは、それぞれ14.7%(11/75)、48.0%(36/75)であり、その的中率は62.7%(47/75)でした。一方、プラセボ群では「確実にプラセボだと思う」「たぶんプラセボだと思う」と推測したのは、それぞれ8.1%(7/86)、46.5%(40/86)であり、その的中率は54.7%(47/86)でした。推測が可能であった症例で、治験担当医の推測が的中した例と的中しなかつ

た例を各群内で検定したところ、いずれの群においても治験担当医による推定が有意に( $P < 0.01$ )的中していたことが認められました。しかし、的中率の95%信頼区間は両群合わせると50.8~66.0%でした。治験薬を推定した際の推定の根拠は、ほとんどが消化器症状の副作用が出現したかどうかでした。

この結果を、治験終了後の治験結果の報告会で話ししたところ、多くの治験担当医の方々から「思ったほどは当たらない(的中しない)ものだね」と、意外だったという感想をいただきました。

また、この治験での経験から、臨床試験では「手続きとして採用した二重盲検法」と実際に「守られた盲検性」は異なるものであることを私どもは学びました。

## 5. おわりに

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、薬剤の識別不能性を確保する努力を重ねることはもちろん重要ですが、被験薬の薬効が明らかで、特異なものであるほど、盲検性を完全に保持することは困難になると考えられます。すなわち、被験薬の主作用あるいは副作用から被験薬を推測してしまい、「色眼鏡効果」の排除ができない可能性があるのです。一般に実施されている二重盲検比較試験で



は、製剤試験により比較薬剤間の外観上の識別不能性や含量に関する検査が実施され、製剤に関する保証はなされていますが、被験者の心身の反応として現れる、薬理作用という観点からの盲検性の検討は、ほとんど行われていないように思います。

プラセボ対照群を設けたランダム化比較試験における手続きとしての盲検法の使用と、実際に守られた盲検性のレベルとは異なるものであるということに銘記しておきたいと思います。本稿のテーマ「プラセボ対照二重盲検比較試験における盲検性の水準とその確保」について考えるにあたっては、「盲検法はなぜ必要なのか」という原点に戻って考えることが重要だと思います。そして、盲検法はいろいろな要因で崩れやすいものなので、盲検法を採用することの意義をこころの中に刻みながら、盲検性を維持するための工夫を、今後も常に重ねていく必要があるのではないのでしょうか。

## 文 献

1) 中野重行. 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, 薬理と治療 2014; 42(2): 75-81.

- 2) Nakano S, Gillespie HK, Hollister LE. Propranolol in experimentally induced stress. *Psychopharmacology* 1978; 59: 279-84.
- 3) Nakano S, Ogawa N, Kawazu Y, Osato E. Effects of antianxiety drug and personality on stress-inducing psychomotor performance test. *J Clin Pharmacol* 1978; 18(2&3): 125-30.
- 4) Nakano S, Gillespie HK, Hollister LE. A model for evaluation of antianxiety drugs with the use of experimentally induced stress. comparison of nabilone and diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23(1): 54-62.
- 5) Nakano S, Hollister LE. Early clinical testing of antianxiety drugs: an experimental model. *Prog Neuropsychopharmacol* 1978; 2: 101-8.
- 6) 中野重行. 臨床薬理学 薬物療法の考え方 12 臨床薬効評価の問題点. *Medicina* 1982; 19(7): 1301-8.
- 7) 五島雄一郎, 中川昌一, 後藤由夫, 細谷憲政, 折茂肇, 池田義雄ほか. インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)に対するBAY g 5421 (Acarbose)の臨床的有用性: placeboを対照とした二重盲検比較試験による検討. *医学のあゆみ* 1989; 149(7): 591-618.
- 8) 中野重行. プラセボ投与時に見られる有害事象または副作用: 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. *薬理と治療* 2013; 41(2): 87-93.