

<連載 2>

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—

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

プラセボ投与時に患者の病状や症状の改善がどの程度見られるのかについては、本シリーズの第一回として前回取り上げました。医療を受診する多くの患者の病状や症状は、改善することもあります、もちろん悪化することもあります。あるいは、有害事象や副作用と考えられるものが出現することもあります。プラセボ投与時についても同様です。今回は、そのようなプラセボ投与時に見られる有害事象や副作用について、取り上げてみたいと思います。

ここでとくに注意しておきたいことがあります。それは、多くの疾患の場合、プラセボ投与時に改善する方が、悪化するよりもはるかに多いということです。患者の診療をされていない方のなかには、もしかすると、このことを不思議に思う方がおられるかもしれません。つまり、改善する確率と悪化する確率は、同じように現れるのではないかと、疑うことなく思っておられる方です。しかし、事実はその通りではないのです。多くの疾患が時間とともにたどる経過は、単に振動している物理現象のように、改善と悪化の両方に同じだけ振れるものではないのです。これは医療の場で生命現象を取り扱う際の際立った特徴と言ってもいいと思います。生体には「自然治癒力」つまり「自己修復機能」が備わっています。だからこそ、私ども人間を含む生物はしなやかに生きていけるのです。このことは、感冒にかかった際や、外傷を受けた際の症状の経過を想像してみるだけでもわかることではないでしょうか。

しかし、世の中には「例外のない法則はない」という金言があります。上に記したパラグラフの内容についても、もちろん例外があります。進行性であることがはっきりしている疾患がこれに当たります。進行性の神経疾患や、ある程度まで進行したがんなどがこれに当たります。しかし、プラセボ投与時に病状や症状の悪化が見られるのは、一般には例外的な場合なのです。そして、プラセボ投与時に病状や症状の悪化が見られることが一般的であれば、ランダム化比較試験 (RCT) の対照群としてプラセボを使用する試験デザインを普通は採用しません。このような場合に、プラセボ対照群を設定する必要が生じれば、それに伴うリスクへの対策を組み込んだ試験デザインが必要になります。このプラセボ投与に伴うリスクを最小限に抑えるための対策を組み込んだ試験デザインについては、生命現象の特徴といえる「自然治癒力」の問題とともに、改めて本シリーズのなかで、別の機会に触れることにしたいと思います。

2. 「有害事象」「副作用」「薬物有害反応」という用語について

本稿のタイトルを「プラセボ投与時に見られる有害事象または副作用」としましたので、まず、「有害事象」と「副作用」という用語について触れておきたいと思います。「有害事象」(adverse event : AE)とは、「治療や処置に際して見られるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常

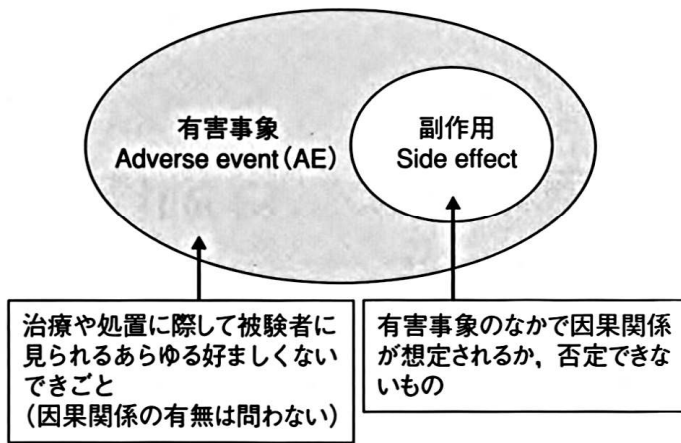


図 1 有害事象と副作用の関係

を含む), 症状または疾患のことであり, 当該薬物との因果関係の有無は問わないもの」を指します。一方, 「副作用」(side effect) は, 「有害事象のうち因果関係が想定されるか否定できないもの」を指します。

有害事象と副作用の関係

わが国に「有害事象」という新しい概念が登場したのは, 医薬品の安全性を確保するため, つまり重大な副作用が発生することを未然に防ぐためでした。副作用を未然に防ぐためには安全性情報を集める必要があります。そのためには, まず, 医薬品を使用中の患者を診ている医師, つまり情報源となる臨床の現場にいる医師が副作用の可能性に気づいて, その情報を報告する必要があります。実際の臨床の場で個々の医師にとって, 人体に現れた好ましくない症状が, 薬物に起因するものであるのか否かを個々の患者で判断することは, 至難の業でありしばしば不可能です。

もし臨床の場にいる個々の医師の判断に基づいて, 因果関係が証明できるかできないかで線引きをし, 「因果関係が証明できるものだけを副作用とする」とすれば, 医師が見落とす症状や所見が生じて報告されないこととなります。医師からの報告がなければ, 情報が遮断されたまま, 副作用を引き起こしている可能性がある薬物への対処も調査もできないということになります。その結果, 重大な副作用のある治験薬や医薬品が長期間放置されたままになり, 多くの被害者が生まれるという事態が起こりかねないこととなります。

このような事態を防ぐために, 報告する段階では, 因果関係の証明を必要としないとする概念である「有害事象」が用いられるようになったのです。1997年の新 GCP の時代以降の治験では, 欧米と共通したこのような基準に基づいた取り扱いになっています。つまり, 当該薬物との因果関係に関する判断を一時保留したまま, 「有害事象」として記録・報告しておくことにより, 類似症例が集積した後に当該薬物に起因する副作用であるかどうかの判断ができるようにすることを目指した対応の仕方です。したがって, 有害事象と副作用の関係は, 図 1 のようになります。

主作用, 副作用と薬物有害反応

臨床薬理学の領域では, 古くから, 薬物の作用を「主作用」(main effect) と「副作用」(side effect) に分類してきました。「主作用」はその薬物の治療目的に合致した薬理作用を指し, それ以外の治療目的に合致しない薬理作用を「副作用」と分類します。たとえば, 副交感神経遮断薬の主作用として腹痛の改善を取り上げると, 同時に出現した口渇や便秘は副作用になります。抗不安薬に起因する眠気は, 昼間は副作用ですが, 夜間寝る前の時間帯であれば副作用にはなりません。したがって, 同じ薬物の同じ薬理作用であっても, 使用する患者の病態によって, あるいはそのとき患者が何を必要としているかという状況に応じて, 「主作用」になったり, 「副作用」になったりすることがあります。また, 「副作用」は不必要な作用, または好ましくない作用ではあっても, 必ずしも「有害な」作用を指している言葉ではありません。

臨床薬理学の教科書では, 薬物に起因する患者にとって好ましくない反応を「薬物有害反応」(adverse drug reaction: ADR) として記載しています。薬物有害反応のなかには, ①主作用が強く出すぎた場合 (たとえば降圧薬が効きすぎて低血圧症状が出た場合など), ②副作用 (上記の副交感神経遮断薬のような, 目的としない症状が出た場合など), ③アレルギー反応が出た場合, が含まれています。しかし, 医療行政においては, 薬事法等の条文に「副作用」という用語が用いられているため, 「薬物有害反応」が「副作用」として取り扱われています。ま

た、治験の段階で「有害事象」として報告されたものが、新薬の添付文書では「副作用」として記載されるという、用語の使い方に関する混乱が見られています。この点については、今後、わかりやすく、かつ合理的に整理する必要があると思います。

Adverse event の日本語訳

Adverse event (AE) が「有害事象」と日本語訳されていることについて、ひと言触れておきたいと思っています。前述したとおり、好ましくない事象を指しているのであって、決して「有害な事象」だけを指しているわけではないので、日本語訳として好ましくないのではないかと以前から思っていました。そこで「『有害事象』という日本語訳が“有害”なのだ！」と発言したりしております。

初めて「有害事象」という日本語訳が出てきたときの違和感を、今でも思い出します。ひと昔前のある臨床薬効評価に関する研究会での光景です。筆者のみならず、多くの参加者が一様に「Adverse event を『有害事象』と日本語訳するの？」と、違和感の声を上げたのを覚えています。その頃海外で報告されていた adverse event から受けていた印象とのギャップが大きかったのだと思います。しかし、そのほかにもっとよさそうで簡潔な日本語訳が見つからなかったためか、いつの間にか「有害事象」という言葉が普及し定着してしまいました。慣れというものには怖いもので、その後、創薬育薬医療の領域で働く者にとっては、とくに不自然さを感じることもなく、日常的に使うようになっていきます。

言葉は記号ですので、「有害事象」という言葉が表わしている内容を、その業界内で働く者の共通の了解事項にしてしまえば、とくに違和感を感じることなく使えるようになるということなのでしょう。しかし、その業界外の人達にとっては、誤解を招きやすく、正しい理解のために余分のエネルギーを使うことになるので、言葉はできるだけ「名は体を表わす」といった表現にしたほうがよいのだと思います。一度広がってしまった用語の修正は至難の業です。

Adverse event は、有害な事象は当然のことですが、有害というほどではないが好ましくはない事象も含んでいる意味合いの用語なので、「不良事象」ないしは「不具合事象」という日本語訳にしておけば、

ときに生ずる混乱が少しは緩和できてよかったですのではないかという気がします。

3. プラセボ投与時に見られる有害事象または副作用

本稿では、「有害事象」という用語が国内で普及する前に実施された治験で、副作用として報告された論文を引用して紹介しますが、現在の治験では「有害事象」として報告される種類のものであることが、「有害事象または副作用」というタイトルにした理由です。そのうえで、プラセボ投与時に見られる有害事象ないしは副作用について考えてみることにしましょう。

インドメタシンとプラセボのランダム化二重盲検比較試験

第一に取り上げる例は、慢性関節リウマチと骨関節炎を対象にして、インドメタシンとプラセボのランダム化二重盲検比較試験から得られた成績（日本リウマチ協会薬効検定委員会、1968年）のなかのプラセボ投与群で報告された副作用です（表1）。インドメタシン投与群には、この薬物によく見られる副作用が認められています。神経系症状（頭痛、めまい、ふらつき）、および消化器症状（悪心、食欲不振、嘔吐、胃痛）が、それぞれ30%と40%というかなり高い頻度で認められています。しかし同時に、プラセボ投与群にもインドメタシン投与群とほぼ同じ症状が、しかも同じ頻度で出現していることに注目したいと思います¹⁾。

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

第二の例は、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)に対する世界初の α 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（筆者は治験のコントローラーとして参加）から得られたプラセボ投与群で報告された副作用です（表2）。

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ずる消化不良に伴う副作用（放屁の増加、腹部膨満）が、高頻度で発現します。実際、ア

表 1 インドメタシン投与群とプラセボ投与群に見られた副作用 (種類と発現率)¹⁾

種 類	被験者数	インドメタシン投与群	プラセボ投与群
		99	106
神経系症状		30 (30.3%)	49 (46.2%)
頭痛		11 (11.1%)	20 (18.9%)
めまい		7 (7.1%)	14 (13.2%)
ふらふら感		9 (9.1%)	10 (9.4%)
耳鳴		1	1
不眠		1	1
その他		1	3
消化器症状		40 (40.4%)	45 (42.5%)
悪心		11 (11.1%)	14 (13.2%)
食欲不振		6 (6.1%)	8 (7.5%)
嘔吐		5 (5.1%)	6 (5.7%)
胃痛		5 (5.1%)	4 (3.8%)
下痢		4	3
便秘		1	5
消化管出血		2	2
胃部不快感		3	3
その他		3	0
皮膚症状		4 (4.0%)	1 (0.9%)
掻痒感		1	0
紫斑		1	0
発疹		1	0
出血斑		0	1
その他		1	0
その他		7 (7.1%)	8 (7.5%)
もやもや感		0	1
性器出血		1	1
肩こり		1	0
疲労感		1	1
口渇		0	1
尿量減少		0	1
その他		4	3

日本リウマチ協会薬効検定委員会. 日本医師会雑誌 1968 ; 59 (6) : 783-92.

カルボース投与群では、放屁の増加 40%、腹部膨満 32%と高い頻度で認められています。一方、プラセボ投与群でも同様に、放屁の増加 12%、腹部膨満 13%と相当高い頻度で認められています。いずれもアカルボース投与群とプラセボ投与群の間には、統計学的に有意差が認められているのですが、プラセボ投与群にアカルボース投与群と同じ副作用が、しかも高い頻度で認められている点に注目したいと思います。

います。ただし、これらの副作用のなかで程度が高度のものは、アカルボース投与群にのみ認められています。しかし、プラセボ投与群でもこれらの副作用の中等度以下のものはかなりの頻度で認められています²⁾。

この治験の開始に際しては、思い出が2つあります。その一つ目は、糖尿病の患者自身が過食にならないように注意すればよいのに、そうせずに食べな

表 2 アカルボース投与群とプラセボ投与群で見られた副作用 (種類, 発現率, 程度)²⁾

項目	アカルボース投与群					プラセボ投与群					検定
	件数	発現率 (%)	程 度			件数	発現率 (%)	程 度			
			高度	中等度	軽度			高度	中等度	軽度	
放屁の増加	47	39.8	7	19	21	14	11.6	8	6	6	p<0.001
腹部膨満	38	32.2	4	12	22	16	13.2	6	10	10	p<0.001
食欲 (空腹感) の増強	5	4.2		4	1	1	0.8			1	NS
軟便	4	3.4		1	3	1	0.8			1	NS
下痢	2	1.7		1	1	3	2.5	1	1	1	NS
腹鳴	2	1.7		1	1	1	0.8	1			NS
便秘	2	1.7		1	1	1	0.8			1	NS
フラフラ感	1	0.8			1	1	0.8		1		NS
胃部不快感						1	0.8		1		NS
悪心	1	0.8		1							NS
嘔吐	1	0.8		1							NS
悪寒・戦慄	1	0.8		1							NS
まぶたが重い	1	0.8		1							NS
右手がこそばゆい	1	0.8		1							NS
下肢のしびれ感	1	0.8		1							NS
腹痛	1	0.8			1						NS
胃部のチリチリ感						1	0.8			1	NS
便量の増加						1	0.8			1	NS
硬便	1	0.8			1						NS
食欲減退	1	0.8			1						NS
手のしびれ	1	0.8			1						NS
記憶力低下	1	0.8			1						NS
発現件数			112					41			—
発現例数 / 解析対象例数 (発現率)			58/118 (42.9%)					24/121 (19.8%)			p<0.001

副作用中止例：アカルボース投与群 10 例 (8.5%)、プラセボ投与群 3 例 (2.5%)、p<0.05 (Fisher)

五島雄一郎ほか。医学のあゆみ 1989 ; 149 (7) : 591-618.

がら消化不良にして糖質の吸収を抑えようとするような薬は、人間のわがままを許すことになるので必要なのではないか、と最初に治験依頼者から説明を受けた際に印象として私見を述べたことを思い出します。

二つ目は、アカルボースの作用機序に基づく副作用 (放屁の増加, 腹部膨満感などの腹部症状) が高頻度に認められるというそれまでの臨床試験成績から、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と、つまり、盲検性の保持の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世話人の間から出たことです。この

点についてはかなり真剣な議論となり、二重盲検法は不可能になりかねない状況になったのですが、まだ若造であった頃の筆者が「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取ってみませんか?」とコントローラーとして提案しました。わが国の糖尿病領域のそうそうたる教授の方々が、この意見に賛同して下さり、それもそうだとということになり、実際に使った治験薬が各被験者で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

表 3 ジアゼパム投与群とプラセボ投与群で見られた副作用の発現率と CRF の影響

	プラセボ投与群の副作用発現率		ジアゼパム投与群の副作用発現率	
	眠気	ふらつき	眠気	ふらつき
試験 1	3%	6%	3%	3%
試験 2	11%	4%	13%	9%

とし、開鍵後にその結果から盲検性の保持に関して検討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多分アカルボースだと思う、③わからない、④多分プラセボだと思う、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。アカルボース投与群では、「確実にアカルボース」15%、「多分アカルボース」48%であり、アカルボースとの推定率は63%でした。一方、プラセボ投与群では「確実にプラセボ」8%、「多分プラセボ」47%、プラセボとの推定率は55%でした。治験薬を推定した際の根拠は、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。担当医の推定が行われた症例で、推定が的中した例と的中しなかった例を各群内で検定したところ、いずれの群においても担当医の推定は統計学的に有意に的中していました。しかし、的中率の95%信頼区間は、両群合わせると51~66%でした。この結果を筆者が、治験終了後の結果報告会で報告したところ、多くの担当医の先生方から「思ったほどは当たらない(的中しない)ものだね」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、「手続きとして採用した二重盲検法」と「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。

抗不安薬の2つの治験

第三の例は、「チェックリスト効果」が認められた治験です。全国で内科領域の心身症グループ(若かった頃の筆者は、治験担当医師として参加)が行った抗不安薬の2つの治験からの成績を取り上げてみました(表3)。

被験薬投与群、標準薬としてジアゼパム投与群、およびプラセボ対照群の3群からなる2つの治験の成績から、共通しているジアゼパム投与群とプラ

セボ投与群を抽出して、副作用としての眠気とふらつきの2つを取り上げました。試験1は、case report form (CRF)の副作用を記録する欄が空欄になったもので、患者から自発的に報告されたものを記録するようになっていました。試験2は、CRFの副作用を記録する欄に発現頻度の高い主たる症状が印刷してあり、担当医の労力を軽減するためだと考えられますが、眠気とふらつきはその有無をチェックするようになっていました。結果は一目瞭然です。試験2では、ジアゼパム投与群とプラセボ投与群ともに、眠気とふらつきの発現頻度が、試験1に比較して、高くなっています。これはチェックリスト(CRF)の作り方に起因した「チェックリスト効果」ともいえる所見であろうと思います。

被験薬と類似するプラセボ投与群の有害事象または副作用

以上、プラセボ投与群に見られた有害事象または副作用に関する3つの例を紹介してきましたが、プラセボ投与群に見られる有害事象または副作用は、被験薬に類似する傾向があることに注目したいと思います。なぜこのようなことが生じるのでしょうか。

その理由として、被験薬の可能性のある副作用を被験者となる患者に説明する際の説明の仕方の影響もあげられます。また、観察者がどのような薬理作用を有する被験薬の治験を行っているかを知っているために生ずる観察者側の「色眼鏡効果」の影響も加わっているものと考えられます。新GCP以降の治験では、患者への説明の内容は薬事法で決められているため、説明の仕方をいろいろと変えて、有害事象または副作用の出方を比較するような研究は実施困難になっていますが、観察者側の「色眼鏡効果」がどの程度あるのかについては、被験薬の作用機序やそれまでに得られた安全性情報を知らされていない観察者を別に作って、比較をしてみるとある程度明らかにできるものと思います。

4. 「プラセボ効果」と「プラセボ反応」という用語について

プラセボに関する文献には、「プラセボ効果」(placebo effect)と「プラセボ反応」(placebo response)

という言葉が、特別に区別することなくしばしば混在して出てきますので、この2つの言葉の使い方について触れておきたいと思います。「プラセボ効果」は、プラセボが生体に対してどのような効果をもたらすかという視点、つまりプラセボの側の視点から見た表現です。一方、「プラセボ反応」は、投与されたプラセボに対して生体がどのように反応するかという視点、つまり生体側の視点から見た表現です。同じ現象を、見る視点を換えた表現です^{3,4)}。

また、ときに“active placebo”と“inactive placebo”という用語が使われているのを見かけることがあります。“active placebo”とは、被験薬の薬理作用が期待できない程度の極小用量のことを指して使っているようですが、プラセボは本来 inactive な化学物質を表現する際の用語ですので、これでは奇妙な表現になってしまいます。したがって、この場合には「極小用量」と表現するのがよいだろうと思います。また、“inactive placebo”という表現は、屋上屋を重ねる表現となり、不適切な表現です。この場合は、“placebo”を“control”の意味で使用しているように思えますので、“active control”と“inactive control”と呼ぶのが正しい表現だろうと思います。

5. 「ノセボ効果」というとらえ方の問題点

冒頭に記したように、「プラセボ効果」または「プラセボ反応」は、実際にはポジティブなものが頻度としては多いのですが、いずれも生体に生じた事象ですので、当然、ポジティブだけでなく、ネガティブな症状や所見が見られることもあります。このようなネガティブなものに対して「ノセボ効果」(nocebo effect) または「ノシーボ効果」という表現が使われることがあります。“placebo”はラテン語で“I shall please.”の意味ですが、“nocebo”は同じ

くラテン語で“I shall harm”の意味だと言われています。つまり、生体にとって好ましい効果 (beneficial effect) と好ましくない効果 (nonbeneficial effect) を分けて、前者を「プラセボ効果」、後者を「ノセボ効果」とする文献があるのです。しかし、筆者は「プラセボ効果」または「プラセボ反応」という表現だけで、プラセボに関する論述は十分可能であると考えています。

その理由は、生体にとって、好ましいか、好ましくないか、は固定したものではなく、生体側の諸条件によって、同じ作用 (あるいは反応) が、好ましくなくなったり、好ましくなかったりするものです。このことは、薬物の主作用と副作用について前記したとおりです。たとえば、第一世代の抗ヒスタミン薬の副作用としての眠気は、不眠症の患者にとっては、好ましい主作用になりうるのと同様に、プラセボ投与時に見られる眠気は、患者の状態によってポジティブにも、ネガティブにもなりうるからです。なお、「プラセボ効果」ないしは「プラセボ反応」の発現メカニズムについては、単なる暗示効果で説明できるものではなく、稿を改めて本シリーズのなかで取り上げることにします。

文 献

- 1) 日本リウマチ協会薬効検定委員会. 慢性関節リウマチ, 骨関節炎におけるインドメサシンの薬効検定: 多施設二重盲検法による検討. 日本医師会雑誌 1968; 59: 783-92.
- 2) 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: 591-618.
- 3) 中野重行. プラセボ (placebo) 反応. In: 日本臨床薬理学会 (編集). 臨床薬理学. 医学書院; 1996. p.85-8.
- 4) 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 (編集). 臨床薬理学 (第3版). 医学書院; 2011. p.2-15.