

# The Powerful Placebo

プラセボに有効性が勝って当然？？？？

# 新薬とプラセボの比較

| 薬剤   | 著名<br>改善 | 中等度<br>改善 | 軽度<br>改善 | 不変 | 悪化 | 計  | 改善率   |
|------|----------|-----------|----------|----|----|----|-------|
| 新薬   | 13       | 29        | 6        | 17 | 0  | 65 | 64.6% |
| プラセボ | 2        | 12        | 7        | 33 | 5  | 59 | 23.7% |
|      |          |           |          |    |    |    |       |

改善率の比較 Fisherの直接確率

$P = 0.0175^{**}$

# とある医師からの質問

- ・新薬はプラセボに勝って同然ではないか、なぜ既存薬との比較を行わなかったのか？

# この質問に対する回答

- ・ 新薬の対照薬なる候補薬は、20年前に実施した類薬が多く、プラセボに対して薬効を証明していない。
- ・ 対照薬の多くがプラセボを対照薬として比較試験をしても、古く15年以前の試験である。
- ・ 最近の比較試験の薬効評価方法は異なっている。
- ・ 最近は治験の精度が上がっている。

# 質問に対する回答

- ・ 高血圧、慢性関節リウマチ、喘息、抑うつ状態と同じ様に、プラセボを投与でも、医師に治療を受ける事により、無治療で置かれるより良好な経過を取ることが往々にしてありプラセボ効果を見逃すことができない。
- ・ 薬効評価上、プラセボと比較し、統計的に有意差を示すことで、真の薬効が検証できることが知られている。

# プラセボの必要性

- ・ 1. プラセボの意味
- ・ 2. プラセボ効果
- ・ 3. プラセボの薬理作用
- ・ 4. なぜ比較試験でプラセボが求められるのか。

# プラセボの言葉の由来

- ・ プラセボはラテン語のPlacere（貴方を慰める）からきている言葉。
- ・ 英語ではplaceboは「I shall please」（天に召されて喜ばしい）から来ている。
- ・ 中国語では慰安薬

いずれも癒す言葉から来ている

# 日本語のプラセボ意味

- 日本語では一般に「偽薬」「囮薬」と訳されています。
- 他の言葉として  
偽型薬、模倣薬、姑息薬、気休め薬、だまし薬などがあります。  
(否定的に意味に訳されています)



# プラセボ効果(1)

抗不安薬の試験でのプラセボ効果

# プラセボ効果

## プラセボの実力

### 抗不安薬改善度

| 薬剤   | 著名<br>改善 | 中等度<br>改善 | 軽度<br>改善 | 不変 | 悪化 | 計  | 改善率   |
|------|----------|-----------|----------|----|----|----|-------|
| 実薬   | 20       | 31        | 8        | 8  | 4  | 71 | 71.8% |
| プラセボ | 17       | 29        | 10       | 10 | 7  | 69 | 60.8% |
|      |          |           |          |    |    |    |       |

Wilcoxon 2標本比較

P = 0.2326 NS

この試験で、なぜプラセボが実薬並みの有効性をしめしたか？

# 抗不安薬の試験の背景

- ・ この試験は抗不安薬に対してプラセボを対照薬として、二重盲検試験実施された。
  - ・ プラセボの有効率を過去の抗不安薬の改善率は(30～40%)から35%と設定し、試験薬についてはPhase II の結果から70%と設定した。
- $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$ で70例と計算し、脱落を含めて、一群80例と設定した。

# 抗不安薬の開発に対する問題

- 不安を持つ患者は、治験を勧めてくれた医師に対して、「いかがわしい治験薬」を勧める医師とみられる。
- 患者は治験薬に対する安全性に対する不安を持っている。
- だったら現在発売されている新薬で十分
- 患者のエントリーがなかなか進まない。

# 抗不安薬の試験の結果

- プラセボの有効率は63%実薬は73%で統計的な有意差は出なかった。
- 副作用の発現率、ねむけ、ふらつきなどプラセボと実薬は両方とも約20%示し、両剤とも同じような発現率を示した。

# プラセボが高い有効率を示した 原因

- 選択された患者：  
治療がある程度進展し、医師とのコミュニケーションが良好な患者が試験に採用された。  
これらの患者はプラセボ効果が高いと言われている。

# プラセボ効果(2)

抗真菌剤でのプラセボ効果

# プラセボの実力

## 抗真菌剤

### 足白癬の臨床症状改善度

| 薬剤   | 著名<br>改善 | 中等度<br>改善 | 軽度<br>改善 | 不変 | 悪化 | 計  | 改善率   |
|------|----------|-----------|----------|----|----|----|-------|
| 実薬   | 11       | 33        | 8        | 6  | 1  | 59 | 74.6% |
| プラセボ | 9        | 30        | 10       | 8  | 3  | 60 | 65.0% |

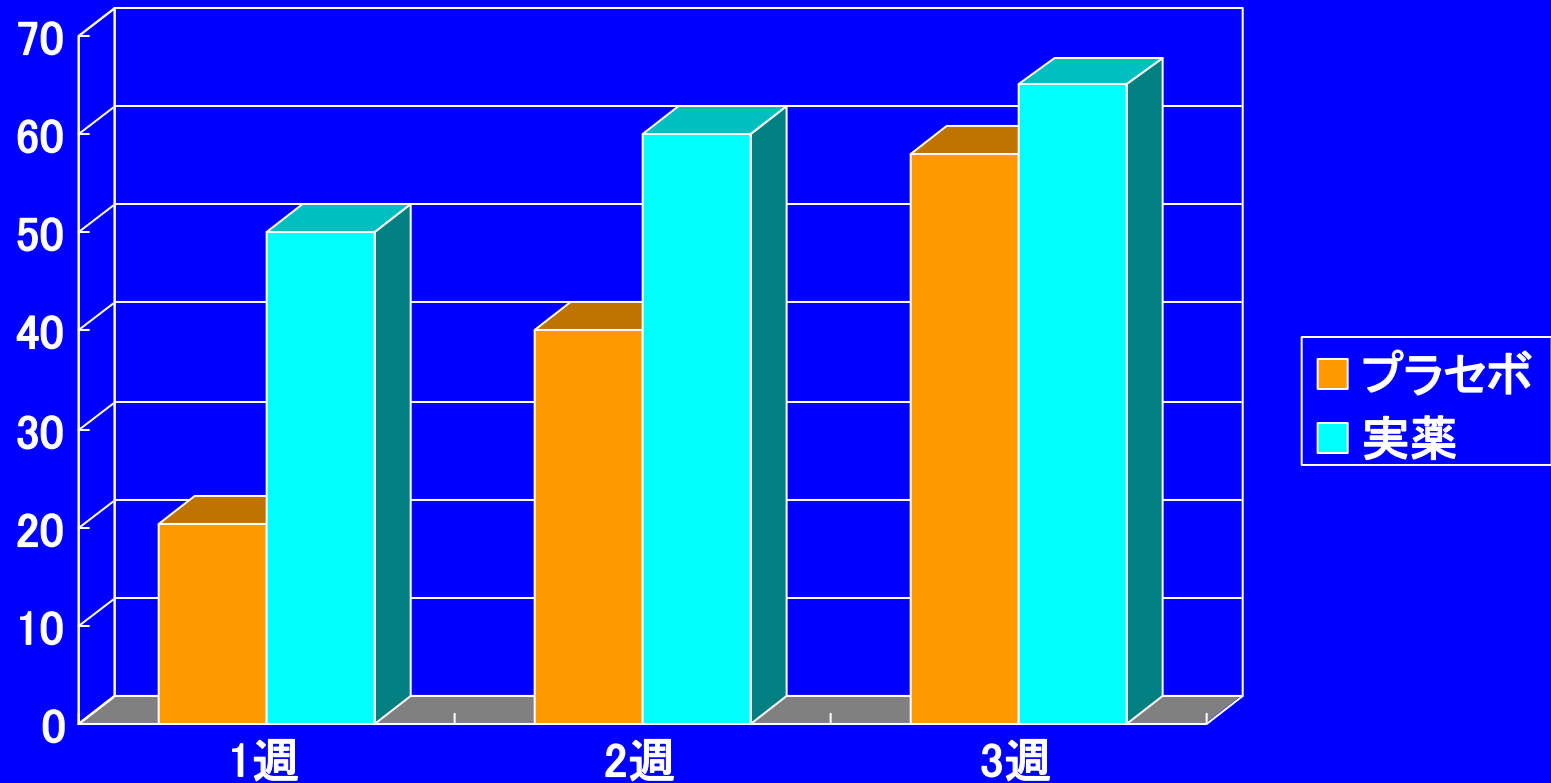
Wilcoxon 2標本比較  
P = 0.2466 NS



# 抗真菌剤の治験

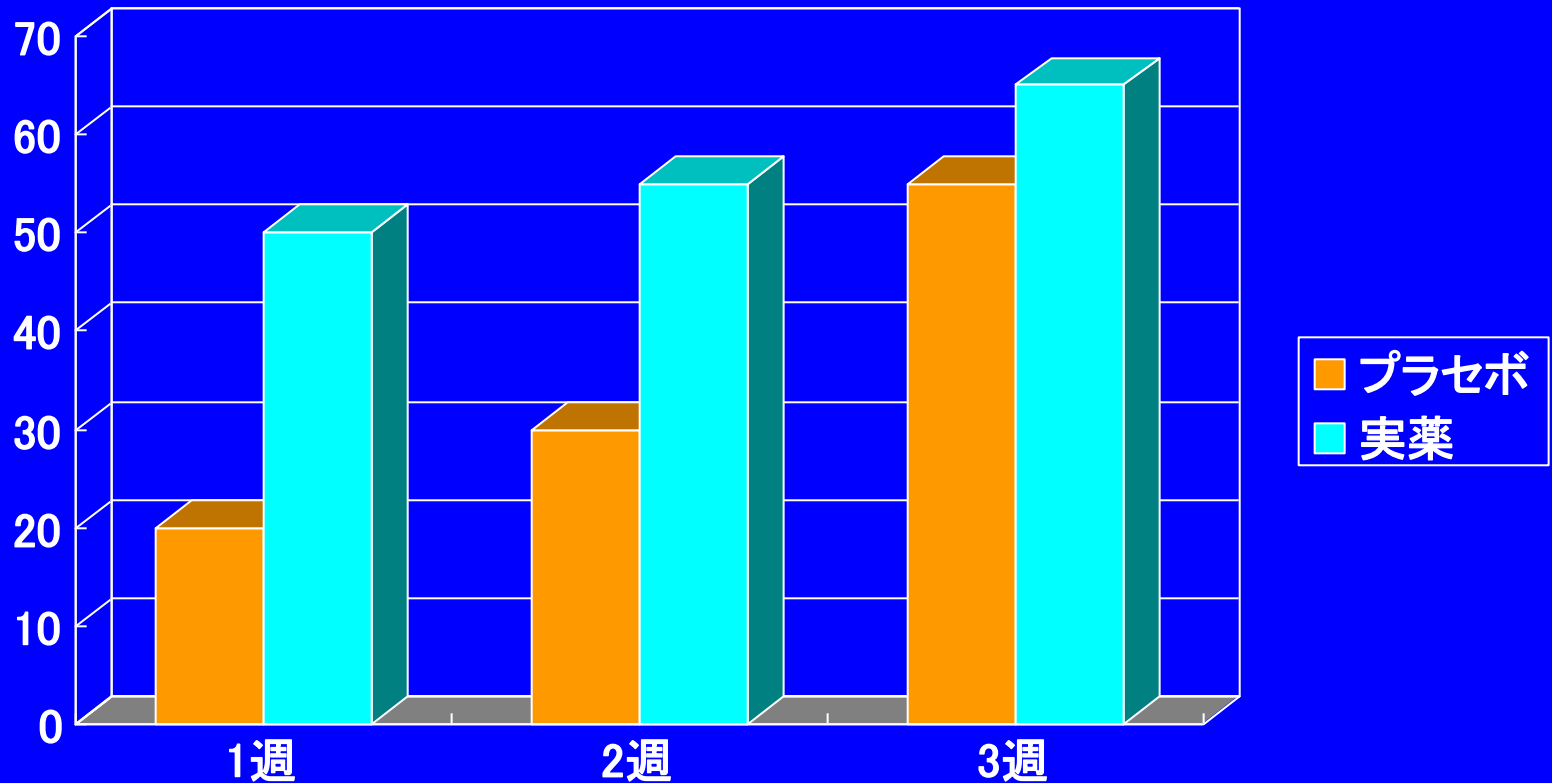
- 足白癬症は体部白癬に比べ、菌陰転率も臨床症状も治りにくいと考えられた。
- 薬剤効果を高めるため、足白癬に対しては3週間と、投与期間を延長して実施した。

# 抗真菌剤(改善率)



臨床症状の症状については、1週、2週で実薬の有効率はプラセボに上回っており、3週ではほぼ同じになってしまった。

# 抗真菌剤（菌陰転率）



菌陰転率を見ると1週、2週で実薬はプラセボを上回っていたが、3週にはあまり差が無くなってしまった。

# プラセボと差が出なかった理由

- 足白癬（水虫）では白癬菌がほとんど思われていたが、それよりも弱いカンジタ菌を持った患者が半数以上いた。
- 医師の指導のもと足を清潔にすることにより、臨床症状が良くなり、菌も陰転を示した。
- プラセボが利き難い抗菌剤の分野でも、医師の治療行為と、本人の自覚行為「清潔にする」事によりかなりの患者が良くなることは確かである。

# 風引きに対する抗ヒスタミン剤の効き目

## 砂原茂一「医者とくすり」

| 薬剤    | 抗ヒスタミン        | プラセボ          |
|-------|---------------|---------------|
| 症状の消失 | 13.4%         | 13.9%         |
| 軽快    | 49.8% (63.2%) | 51.2% (64.2%) |
| 例数    | 201           | 173           |

# プラセボ効果

文献検索から

## プラセボ効果（望ましい効果）

| 改善された症状 | 例数  | 反応率 |
|---------|-----|-----|
| 船酔い     | 33  | 58% |
| 頭痛      | 119 | 52% |
| 咳       | 46  | 40% |
| 狭心症の痛み  | 112 | 36% |
| カゼひき    | 115 | 35% |
| 手術後の痛み  | 453 | 31% |
| 不安緊張    | 31  | 30% |
| 気分転換    | 50  | 30% |

## プラセボ効果（望ましくない反応）

| 訴えられた反応 | 例数 | 反応率 |
|---------|----|-----|
| ねむけ     | 72 | 56% |
| 頭痛      | 92 | 25% |
| けだるさ    | 77 | 18% |
| 疲労感     | 57 | 18% |
| 意識集中困難  | 92 | 15% |



# Therapeutic Effective placebos

| Several Condition          | Agent   | Route | %   |
|----------------------------|---------|-------|-----|
| Severe post-Operative pain | Lactose | P.O.  | 33% |
|                            | Saline  | I.V   | 39% |
| Cough                      | Lactose | P.O   | 40% |
| Drug induced               |         |       |     |
| Mood changes               | Istonic | S.C   | 38% |
| Pain from angina           | Lactose | P.O   | 38% |
| Headache                   | Lactose | P.O   | 52% |
| Anxiouse and tension       | Lactose | P.O   | 30% |
| Experimental cough         | Isotnic | S.C   | 37% |
| Comon cold                 | Lactose | P.O   | 35% |

# 実際の治験中に発現した プラセボの副作用例 抗不安薬のPhase1から

試験の概要：

- 抗精神薬でPhase-1単回試験例
- 6例を実薬、2例をプラセボ、計8例の二重盲検試験
- 低用量から高用量まで、順に用量を増やす試験を行った。

# 副作用の発現

| ふらつきの程度 | 実薬 | プラセボ |
|---------|----|------|
|---------|----|------|

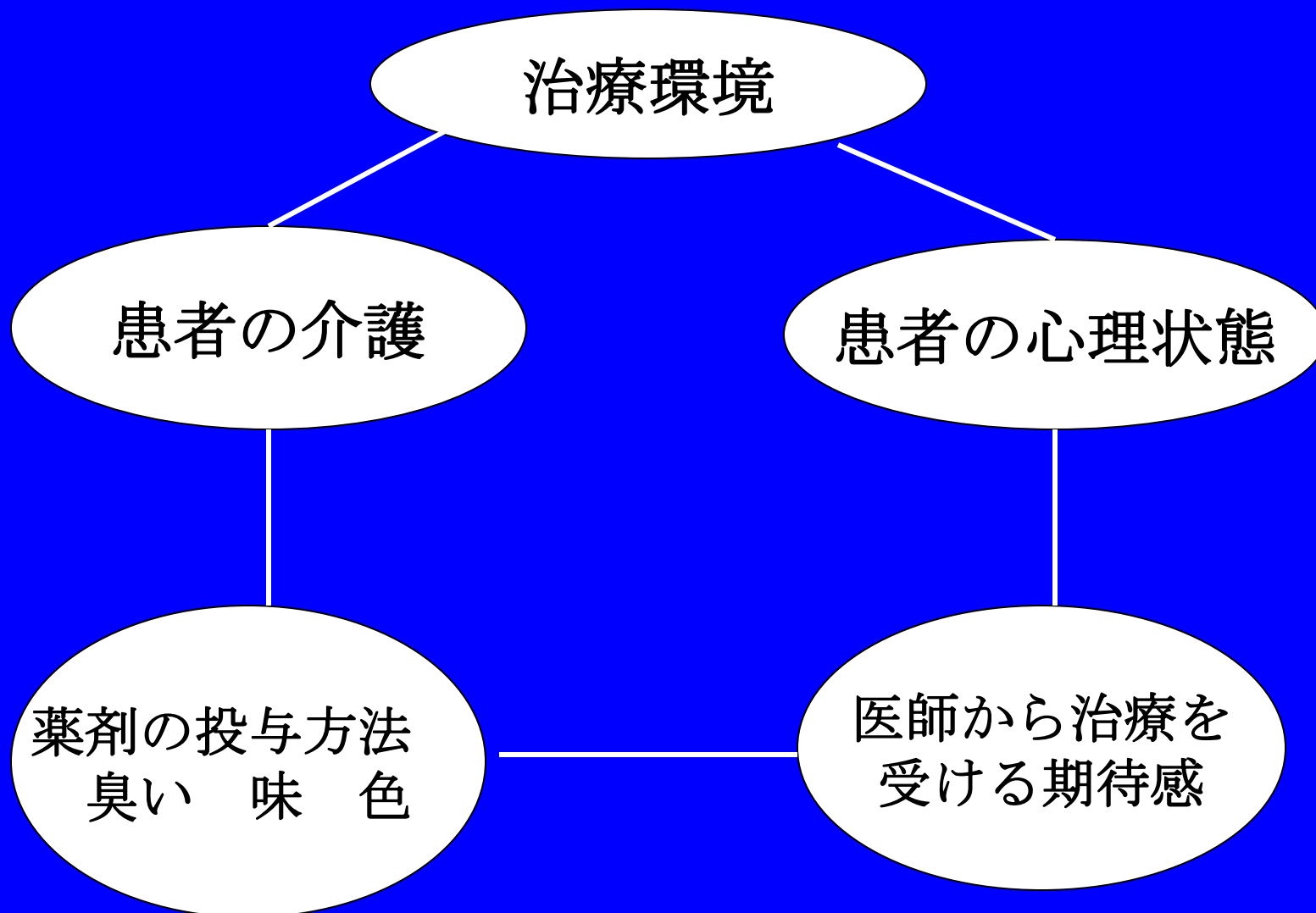
---

|     |    |    |
|-----|----|----|
| 高度  | 3例 |    |
| 中程度 | 2例 | 2例 |

# プラセボで副作用が起こった原因

1. 事前同意説明書でふらつき、吐き気、悪心の副作用が起こる可能性の説明を受けていた。
2. 投薬後2名の被験者にふらつきが起こり、不安になった。
3. 時間がたち、他の患者の程度が強度になり、自分も薬で、同じ様になると思った。

# プラセボが影響を受ける環境



# プラセボが効果を発揮する時期

- 1 患者に病気の説明を十分に行い、患者が自分の持っている潜在的なことを認識できるとき。
- 2 患者としての生活の場から社会的慣習の介護を受けれるとき。
- 3 患者が病気に対して治す願望が強いとき。

# Hawthorne効果

患者の介護で、介護者が患者に対して注目する行為の増加が効果を増す。

医師が白衣を着て患者を診ることで効果が得られる。

# 薬の外観からくるイメージによる効果

- 大きな錠剤は小さな薬剤に比べ効きそうに見える。
- 黄色の薬剤は興奮作用や血圧上昇作用があるようだ、
- 白い薬は鎮静作用がありそうだ
- ブルーの薬も鎮静作用がありそうだ
- ピンクの薬は強壮作用がありそうだ
- 1錠より2錠の法が効きそうだ



# プラセボの薬理作用

- ・ 病気になった時、患者は医師に行き自分の症状を言い、医師から病状を告げられ、安静にし、栄養のあるものを取り、さらに薬らしきものを与えられ、早くなおそうとする意思があれば、少々の薬はいらず、プラセボで効きそうである。

プラセボコントロールの治験  
がなぜ求められる

# FDAの立場から

- 質の良い対照薬(Placeboを意味する)で実施された試験の結果で初めて有効性、安全性が確立され受け入れられる。
- 法律上は医薬品は有効で安全であれば承認されるべき

# Placebo試験のメリット

- 試験結果の解釈が容易
- 必要例数が少なくてすむ。
- 治験薬の作用の絶対的大きさがわかる。

# 日本の当局の考え方

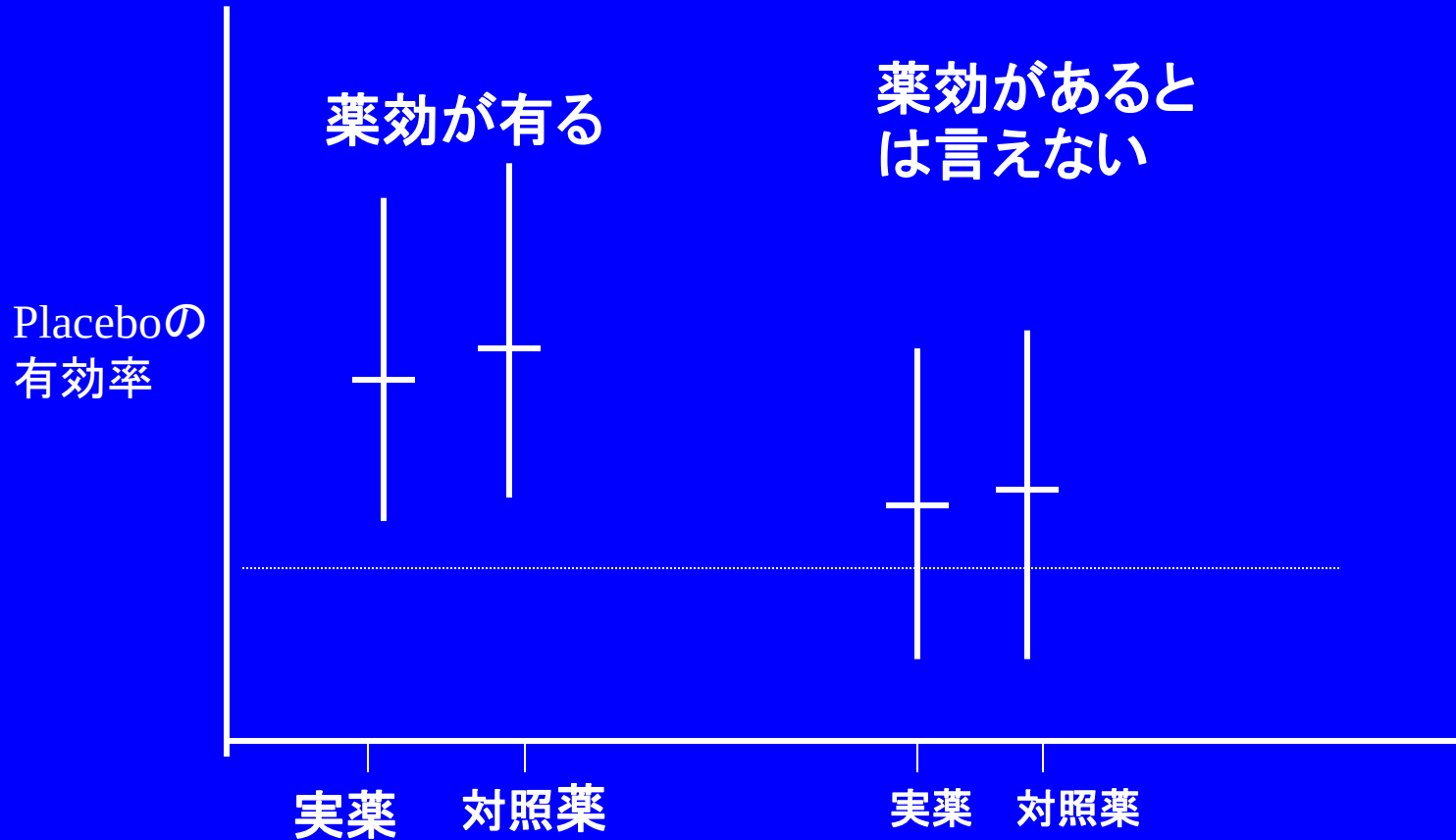
1. プラセボと比較して、有効性が証明される必要がある。
2. 試験方法が著しく異ならない限り、新旧をとわず、その分野で再も有用と考えられる既存薬との比較も必要。
3. 対照薬となる薬剤の有用性は、承認時に確立されたと見なす。

# なぜ対照薬との比較試験で非劣性を 証明する試験だけでは駄目なのか

- ぼくは患者にこう言うんだよ。風邪を引いたときはきちんと治療をすれば1週間でなおる。
- 治療しなくても1週間でなおる。

ストロング・メディスン(アーサー・ヘイリー)

# なぜ非劣勢だけの試験では駄目なのか(1)



## なぜ非劣勢だけの試験では駄目なのか(2)

- 病気になった場合、人には自然治癒の作用が働く。  
癌患者においても、疼痛の軽減を図る治療さえ行えば、抗癌作用より延命効果があると考ええる医師も多い。



## なぜ非劣勢だけの試験では駄目なのか(3)

- 患者側の希望：  
薬剤を使う目的は、苦しい疾患症状を早期にとる。
- 新薬のコンセプト：  
高価な新薬を開発する目的は、自然治癒よりも早く直る、あるいは疾患の症状軽減を早くする。
- 既存薬との非劣性だけでは承認が得にくくなってきた。

# 臨床統計を目指す者 としての プラセボ比較の注意点

- ・ プラセボに必ず勝つことを頭におく。
- ・ 少なくとも差が20%以上ある事。
- ・ 有意差を5%、検出力を90%で症例数の計算をおこなう。
- ・ プラセボを置くことによる脱落率などを考慮して症例数を決める。