

プラセボ・ドリフト再考：プラセボ反応低減の検討

齊尾 武郎^{1)*} 栗原千絵子²⁾

1) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

2) 生命倫理政策研究会

Placebo drift revisited: Reviewing placebo response mitigation

Takeo Saio¹⁾ Chieko Kurihara²⁾

1) Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital

2) Bioethics Policy Study Group

Abstract

Background : Placebo response rates of clinical trials on major depressive disorder (MDD) appear to be increasing over years. This phenomenon, known as placebo drift (PD), is conceived as one of the leading factors of the low success rate of development of psychiatric medications. Recently, a psychoeducational tool named Placebo-Control Reminder Script (PCRS) was developed to mitigate placebo effects with educating study participants briefly about placebo response factors.

Purpose : To summarize PD and reviewing placebo response mitigating strategies.

Methods : Narrative non-systematic review on PD and placebo response mitigating strategies.

Results and Discussion : PDs are reviewed on several neuropsychiatric disorders and some noncommunicable diseases (NCDs). Though MDD is the most extensively verified, PD of MDD trials might be non-existent because recent systematic reviews of placebo response rates in MDD trials negate PD phenomenon. Placebo mitigating strategy with educating participants about placebo response factors was first reported as Patient and Rater Education of Expectations in Clinical Trials (PREECT) approach by Zimbroff in 2001 which was published in the same issue where the term PD first appeared in the guest editorial by Khan & Brown. Placebo response mitigation itself raises ethical concerns from the viewpoint of principles of non-maleficence as well as beneficence.

Conclusion : Placebo response mitigation strategies should not be adopted to overcome PD because the existence of PD phenomenon itself is still in controversy and it is unethical to reduce placebo effect deliberately. Rather we should increase placebo response for ethically justifiable clinical trials.

Key words

placebo drift, clinical trials, anti-depressant, ethical benefits, Declaration of Helsinki

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2021 ; 49(2) : 253-62.

* K&S産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

1. はじめに

最近、臨床試験のプラセボ効果を低減することにより、実薬群の効果との差を拡大させるツールが公表された。プラセボ対照注意喚起スクリプト (Placebo-Control Reminder Script : PCRS) である¹⁾。これはうつ病や統合失調症など、中枢神経系医薬品の臨床試験で、プラセボ・ドリフト (placebo drift)²⁾ と呼ばれる現象により、プラセボ効果が年々増加しているため、実薬とプラセボとの差 (drug-placebo difference) が出にくくなってきていることに対し、プラセボ効果を低減することで、実薬とプラセボとの効果の差を検出しやすくし、ひいては臨床試験の成功率を高めようという試みのひとつである。本稿では、プラセボ・ドリフトとPCRSを概説し、その後、臨床試験でプラセボ効果を低減し、実薬とプラセボとの効果の差を拓げるための方法論、その倫理的課題について検討する。

2. プラセボ・ドリフト

プラセボ・ドリフトは、抗うつ薬の臨床試験におけるプラセボ反応率 (placebo response rate) が、30年前と比較して増加し、その結果、実薬とプラセボとの反応率の差が縮小している現象を指す言葉として、2001年にDuke大学医療センター精神医学・行動科学分野のArif KhanとBrown大学・Tufts大学精神医学部門のWalter A. Brownが論説中で初めて用いた言葉である²⁾。彼らはこの現象の主たる要因として、以下2つの理由を挙げている。

①「最近の試験の患者サンプルは、以前の試験とは異なっている。中でも、古い研究の患者は、しばしばより重症である」(古い試験の研究参加者のほうが新しい試験の研究参加者よりも、重いうつ病患者を対象としていることが多く、重症のほうが軽症よりも薬の効果が分かりやすい)

②「新しい薬は古い薬よりも、ずっと副作用が少なく、最近の試験のほうがより真に二重ブラインドであり、患者・臨床家のいずれの側でも、実薬にポジティブなバイアスがアウトカムに与える影響はより少ない」(実薬の副作用が強かったり多かったりするとブラインドが破れやすいが、昔の薬よりも新しい薬のほうが副作用が少なくブラインドが保たれやすいので、研究参加者や医師に、どの研究参加者に実薬が投与されているのかわかりにくく、実薬がプラセボよりも研究参加者や医師が効くと信じてしまうことにより生じる、実薬側に有利なバイアスは生じにくい)

このうち①については、プラセボ反応を予測する因子として、慢性化 (1年以上のうつ病の患者のプラセボ反応率は30%以下である一方、3か月未満の患者では50%程度) と重症度 (軽症うつ病のプラセボ反応率は70%にも上り、一方、重症うつ病では30%ほど) を挙げており、慢性/重症の患者ではプラセボ反応率が低く、実薬とプラセボとの差が大きいと説明している。[なお、この論説の末尾に、抗うつ薬の臨床試験の推進のために、倫理委員会や世界医師会に由来する、「考えを誤った規制」(wrongheaded regulation) を食い止める必要がある、という挑発的な記載がある。]しかし、その後のメタ分析で、うつ病の重症度のある程度揃えてプラセボ反応率の経年的変化をみても、なおもプラセボ・ドリフトがみられることから、①の理由は否定的であるという意見が出ている³⁾。

②については、鎮静作用、抗コリン作用が強く、副作用の忍容性の低い三環系抗うつ薬が1950年代末から1980年代初頭にかけて販売開始され、その後は三環系抗うつ薬よりは副作用の忍容性が高い抗うつ薬 [1980年代に四環系抗うつ薬、1980年代半ばから2000年代前半に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor : SNRI) が販売開始されてい

る]が欧米で上市されていることを考えると、四環系抗うつ薬以後の時代、すなわち1980年代以降では②の理由は成立しないかもしれない。

また、近年では、抗うつ薬のプラセボ反応率の経年的増加という現象（すなわちプラセボ・ドリフト）は既存データの解析結果から否定的であり、抗うつ薬のプラセボ反応率は1990年以降、一定であるとする京都大・古川らによる系統的レビューがある^{4,5)}（一方、古川らの系統的レビューと同じ頃、2001年にプラセボ・ドリフトという言葉で最初に用いたArif KhanとWalter A. Brownらは、2017年、米国FDA（食品医薬品局）のデータを解析し、抗うつ薬のプラセボ反応の経年的増加が存在するとした論文を公表している⁶⁾。

つまり、プラセボ・ドリフトは、抗うつ薬の臨床試験に組み入れられる患者が軽症化し（baseline inflation）、抗うつ薬の忍容性が増加したことによって比較的ブラインドが保たれるようになってきているとする仮説は否定的であり、さらに抗うつ薬のプラセボ・ドリフトという現象自身が存在しないという臨床試験データを統合したデータによるエビデンスも提示されていることになる。

プラセボ反応率の高い病態は多いが、プラセボ・ドリフトの存在を実証しているものは、うつ病以外には、神経精神疾患ではてんかん^{7,8)}、強迫性障害⁹⁾、双極性躁病¹⁰⁾、統合失調症¹¹⁾、注意欠如・多動症（Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）¹²⁾、認知症の周辺症状¹³⁾、アルコール使用障害¹⁴⁾、その他の領域では、神経障害性疼痛¹⁵⁾、高血圧¹⁶⁾、糖尿病（経口血糖降下剤）¹⁷⁾、クローン病（生物学的製剤）¹⁸⁾などである（Table 1）。その多くは、プラセボ・ドリフトの存在を肯定するものだが、あるいはうつ病のように、後にプラセボ・ドリフトの存在を否定する議論が起きる可能性もある。

しかし、うつ病以外では、プラセボ・ドリフトを検討した論文は少なく、プラセボ・ドリフトが研究の中心テーマではなかったり、プラセボ・ドリフトという言葉が使用されていないかたりする。むしろ、プラセボ・ドリフトという言葉を用

いた論文のほうが稀であり、たとえば、Google scholarでは、検索語としては“placebo response”や“placebo effect”に“over time”という言葉を組み合わせたほうが、“placebo drift”で検索するよりも、プラセボ・ドリフトに相当する現象を扱う論文が多くヒットする（ただし、臨床試験のプラセボ反応率の年代ごとの推移を扱った論文以外にも、被験者を長期間観察するとプラセボ効果が経時的に低下してゆく現象を扱った論文もヒットする）。何よりも、2001年にプラセボ・ドリフトという言葉で最初に用いた²⁾Arif KhanとWalter A. Brownらが、後にうつ病⁶⁾、糖尿病¹⁷⁾、高血圧¹⁶⁾、てんかん⁸⁾、ADHD¹²⁾の各治療薬に関するプラセボ効果の経年的変化について検討した論文で、プラセボ・ドリフトという言葉が用いられていない。そもそもプラセボ・ドリフトが俎上に上るようになったのは、プラセボ効果が年々増加し、実薬とプラセボとの効果の差が出にくくなっていることが、臨床試験の成功率（新薬の承認数）を低減させていると考えられているからである。しかし、プラセボ・ドリフトという言葉で最初に用いた²⁾Arif KhanとWalter A. Brownらは、その後の各疾患の検討で、実薬とプラセボとの効果の差は経年的に小さくなってきてはいるが、臨床試験の成功率を左右するほどではないとしている。従って、プラセボ・ドリフトという現象の探求・解明が、果たして実薬とプラセボとの効果の差を拡大し、新薬承認数の増加につながるのかどうかも、今後検討してゆく必要があるであろう。

3. プラセボ対照注意喚起スクリプト (PCRS)

プラセボ対照注意喚起スクリプト（Placebo-Control Reminder Script: PCRS）は、研究参加者に対し、プラセボ効果についての短文（プラセボは不活性なので、症状の改善に役立つことはなく、副作用も起こさないと主旨の文章）を評価者が声を出して読み、その後、その内容をどう理解したかを研究参加者に説明させるもので、試

Table 1 Placebo drifts of drug treatments for various diseases

疾患・障害	プラセボ・ドリフトの有/無	備考
神経精神疾患		
うつ病 ^{2,4~6)}	有・無	●治療薬のプラセボ・ドリフトという現象の存在が提唱された疾患 ^{2,6)} だが、後にこの現象を否定するデータ統合研究が出現 ^{4,5)} 。
てんかん ^{7,8)}	有・無	●プラセボ・ドリフト無：抗てんかん薬のプラセボ・ドリフトを検討した理由が記載されていない ⁷⁾ 。 ●プラセボ・ドリフト有：実薬とプラセボとの差は経年的に小さくなってきているが、臨床試験の成功率を左右するほどではない ⁸⁾ 。
強迫性障害 ⁹⁾	有	●種々の疾患でプラセボ・ドリフトがみられるのであれば、それは人類の継続的な進化を反映しているのかもしれない、という主旨の記載がある。
双極性躁病 ¹⁰⁾	有	●プラセボ・ドリフトが生じたのは、試験施設数および研究参加者数が経年的に増加しているからだと推測している。
統合失調症 ¹¹⁾	有	●統合失調症治療薬の臨床試験で、実薬とプラセボとの差が経年的に小さくなってきていることをテーマにした、関連学会合同シンポジウムについてまとめた論文である。
注意欠如・多動症 ¹²⁾	有	●実薬とプラセボとの差は経年的に小さくなってきているが、臨床試験の成功率を左右するほどではない。 ●プラセボ・ドリフト現象がさまざまな疾患で観察されるのは、処方薬の直接消費者向け (direct to consumer : DTC) マーケティングの影響による患者の医薬品への期待の高まりによるのではないか。
認知症の周辺症状 ¹³⁾	有	●ベースラインの時点での重症度・平均への回帰、ケアの質、試験方法論の質、臨床効果への期待の点から検討したが、プラセボ・ドリフトを説明できるほど十分なデータは存在しなかった。
アルコール使用障害 ¹⁴⁾	有	●アルコール使用障害の薬物療法は、アルコール依存を他の薬への依存で置き換えるようなものだ、というスティグマが米国にはあり、米国では、アルコール使用障害治療薬のDTCマーケティングが事実上存在しない(したがって、アルコール使用障害治療薬の臨床試験でのプラセボ効果がDTCマーケティングによって高まることも米国ではない)、という主旨の記載がある。
その他の疾患		
神経障害性疼痛 ¹⁵⁾	有	●臨床試験の実施年によるプラセボ効果の経年的推移を見ている他、プラセボ効果の臨床試験内での経時的推移も見ている(実薬の効果もプラセボ効果も8~12週間で頭打ちになるが、実薬の効果のほうがプラセボ効果よりも効果の半減期が2週間ほど短い)。
高血圧 ¹⁶⁾	有	●実薬とプラセボとの差は経年的に小さくなってきているが、臨床試験の成功率を左右するほどではない。
糖尿病 ¹⁷⁾ (経口血糖降下剤)	有	●実薬とプラセボとの差は経年的に小さくなってきているが、臨床試験の成功率を左右するほどではない。
クローン病 ¹⁸⁾ (生物学的製剤)	無	●プラセボ効果の経年的変化があるように見えるが、薬効評価を行う時期で補正すると、その変化は消滅する。

験の開始前とその後定期的に実施する。

このPCRSの効果を検証するために、中等症以上のうつ病で、自殺念慮のない137名の患者を対象に、2週間のランダム化単盲試験が行われた¹⁾(Table 2)。ただし、この中には統合失

調症や統合失調様障害を含む(なぜこの2つの障害の患者を研究参加者に含むのか、論文中に説明はない)。参加者には抗うつ薬群(70名)とプラセボ群(67名)による抗うつ薬の新薬の臨床試験であると告げるが、実際には両群にはプラセボを

Table 2 RCT of Placebo-Control Reminder Script (PCRS)

研究参加者**適格基準**

【選択基準】 米国の2か所の臨床試験実施施設で、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition : DSM-5) でうつ病もしくは統合失調症/統合失調感情障害と診断された18～65歳の男女で、Beck抑うつ尺度-II (Beck Depression Inventory-II : BDI-II) が20点以上で、BDI-IIの第9項 (自殺念慮もしくは自殺願望) のスコアが0であり、過去6か月以内に精神症状の悪化で入院したことがなく、インフォームド・コンセントが可能な者を主な研究参加者とした。統合失調症の患者では、少なくとも1種類の抗精神病薬を用量を変えずに30日以上使用していることも条件とした。

【除外基準】 全研究参加者について、①過去30日以内に精神科治療薬の開始・中止・用量変化のあった者、②スクリーニング訪問の時点で、過去6週間以内に心理社会的介入の開始・中止・またはそれに類するあらゆる変更を企図された者、③DSM-5の双極性障害、統合失調様障害、持続性抑うつ障害、一次性物質誘発性精神症、あらゆるパーソナリティ障害、認知症の基準を満たす者、④6ヶ月以内にDSM-5の中等症から重症のアルコールおよび物質使用障害の基準を満たす者を除外した。

方法

【研究デザイン】 2週間のランダム化・単ブラインド・全プラセボ前向き試験。

【インフォームド・コンセント、倫理性の確保】

- 研究参加者には実薬とプラセボに半々に割り付けると説明するが、実際には全員にプラセボを投与する [IRBに承認を受けたインフォームド・コンセント・フォーム (informed consent form : ICF) を用い、IRBに承認を受けた倫理的安全策を用いる]。
- ICFには、①妥当性の高い結果を得るため、試験には欺瞞を含む、②試験の真の目的は試験の参加の時点では開示されない、旨の記載がある。
- 試験の終了後に、IRBに承認を受けた事後報告フォーム (debriefing form) で試験の真の目的と実薬を投与しなかったことが研究参加者に開示される (試験を終了しなかった研究参加者にも、事後報告フォームを送付する)。

【手順】

- 適格基準を満たす研究参加者をPCRS群と非介入群に診断状況・年齢・性で層別化してランダム割付する。
- PCRS群には3回の来院の都度、PCRSとBDI-IIを行う。
- 初回来院時には、スクリーニング、人口動態学的データ・病歴の収集、BDI-IIによるうつ状態評価、カプセル状のプラセボ (Investigational Product : IP) の投与を行う。2回目の来院時 (研究第1週末) には、BDI-IIによるうつ状態評価、副作用、主観的信念を評価し、プラセボを投与する。3回目 (研究第2週末) の来院時には、BDI-IIによるうつ状態評価、副作用 (この研究ではノセボ効果に他ならない)、主観的意見 (治療効果があったかどうかや自分が実薬群だと思うかプラセボ群だと思うかについて、研究対象者に感想を訊く) を評価し、事後報告フォームを用いて研究参加者に研究の真の目的や実薬を投与していないことなどを開示する。

【PCRSの実際：約3分間で実施】

- PCRSでは、プラセボ対照研究の性質上、①臨床試験実施施設のスタッフは研究参加者が改善するかどうかには関心がない、②スタッフは研究参加者の病状の改善・不変・増悪について知っても、失望することはない、③同様に、被験薬に効果があるか不明なので、研究参加者側も被験薬の服用による症状の改善・増悪を期待すべきではない、④研究参加者は何らかの症状を申告する圧力を感じるべきでなく、自らの経験を正直に表現すれば良い、⑤プラセボは非活性であり、症状の改善に役立つわけではなく、副作用も起こさないはずである、⑥スタッフが研究参加者に接する態度は、精神保健専門職や医師とは異なる、などの点を訓練を受けた評価者が短い文章で研究参加者に読み聞かせる。
- その後、研究参加者はPCRSで評価者から伝えられた内容をどう受け止めたのかを、自らの言葉で表現するよう指示される。必要に応じて評価者は、標準的な質問を用いて、研究参加者の誤解を解き、理解を進めるよう支援する。

文献1より筆者にて要約

投与し、一方にはPCRSを行い、もう一方にはPCRSを行わない。結果はPCRS群で29.7%が改善、非PCRS群で52.4%が改善した。PCR群のBDIスコアは30点から25点に低下しなおも中等度うつ病の判定基準を満たしていたが、非PCRS群では20点以下に低下し中等度うつ病の判定基準を満たさなくなった。このことは、PCRSがプラセボ効果を低減することを示している。プラセボの副作用であるノセボ効果もPCRS群で小さかった(特に最初の1週間で)。

4. 考察

4.1 プラセボ効果低減の方法

プラセボ効果を構成する因子は、大きく①生物学的機序(身体の治癒特性、神経生理)、②心理学的過程[暗黙的学習(条件付け)、期待、心的態度]、③社会/文脈的要素(発達・文化、患者・提供者関係、観察学習・社会的影響、治療特性)の3つに分けられる¹⁹⁾。③社会/文脈的要素が②心理学的過程に情報を与え、②心理学的過程が①生物学的機序を活性化してプラセボ効果を発揮すると考えられている。したがって、臨床試験でプラセボ効果を低減するには、①生物学的機序、②心理学的過程、③社会/文脈的要素のそれぞれに対するアプローチが考えられることになる。

まず、①生物学的機序に対しては、試験デザインで対処する。研究参加者個人の人々の生体反応を介入により操作するのではなく、プラセボ効果の強く出る対象者(placebo responder)を避けて、プラセボ効果の弱い対象者を選択して試験するという強化デザイン(enrichment design)が用いられている²⁰⁾。そのための方法として、1) placebo lead-in (run-in) デザイン、2) 逐次並行群間比較デザイン(sequential parallel comparison design: SPCD)、3) 2方向強化デザイン(two-way enriched design: TED)、4) 逐次強化デザイン(sequential enriched design: SED)の4つがある。ただし、1)の placebo lead-in (run-in) デザインを用いてプラセボ効果の強く出る対象者を除いても、薬剤の効

果サイズは大きくはならないというメタ分析もある²¹⁾。この他、疾患ごとにプラセボ効果が強く出る人の特徴^{22, 23)}やバイオマーカー²⁴⁾を明らかにして、それに合致する研究参加者を臨床試験に組み入れないようにする^{25, 26)}、といった方法が考えられる。

次に②心理学的過程に対しては、本稿で紹介するPCRSが挙げられる。PCRSは②心理学的過程の暗黙的学習、期待、心的態度のいずれにも影響を与えるものである。PCRSの発表された論文¹⁾には、PCRSが考案されるまで、研究参加者側を操作してプラセボ効果を減少させる方法は行われてこなかった旨の記載があるが、実はすでに2001年、同様の方法をPacific Clinical Research社(現Pacific Clinical Research Management Group)のDaniel L. ZimbroffがPatient and Rater Education of Expectations in Clinical Trials (PREECT) アプローチとして発表している²⁷⁾。そもそもプラセボ・ドリフトという言葉が初めて使われたKhan & Brown論文²⁾は、*Journal of Clinical Psychopharmacology*誌でこのPREECTアプローチが発表された時に同誌のGuest Editorialとして、PREECTアプローチのプラセボ対照試験における意義について解説したものである。

③社会/文脈的要素を操作するには、臨床試験での投薬に人間の関与を無くすという意味で、医師が患者/研究参加者に対面で診療するのではなく、コンピュータが患者/研究参加者の診療を行う、プラセボがどのように作られているのかを研究参加者に動画を見せたり工場見学させたりするなどして教育するといった方法が考えられるであろう。

4.2 プラセボ効果低減の倫理的問題

PCRSのように臨床試験のためにプラセボ効果を低減するツールが考案された一方で、プラセボ効果をうまく利用すれば、実薬を使わずに病状を好転させるため、プラセボ効果を増強するための方法を探る研究プログラム(Program in Placebo Studies & Therapeutic Encounter: PiPS)もある²⁸⁾。

この研究グループは、倫理的・人道的な動機から、一般にプラセボ効果が高いと考えられてきた領域において薬物治療よりもプラセボや医療提供者と患者の関係性のほうが効果を高めうることを証明しようとして（同時に、理論上ノセボ効果も測定できることになる）、パイロット的なランダム化比較臨床試験、イメージングを用いた脳神経科学的な探索研究や、社会・倫理学領域とも協働する学際的研究を重ねている。

プラセボ効果の存在の有無、有るとすればその程度については長きにわたる論争の歴史がある。本稿ではプラセボ効果の有無ではなく、「プラセボ効果の経年的変化」の有無についての研究を概観したが、これも両論がある。いずれの立場に立つにしても、プラセボ効果を増強することは患者に害を為さず（生命倫理原則の無危害：non-maleficence）、恩恵をもたらす（同じく善行：beneficence）²⁹⁾ ための試みであるのに対して、プラセボ効果を低減することは意図的に患者の治療を阻害する行為なので、これらの原則に反する。臨床試験の成功率を高めるためであるとはいえ、医の倫理の観点からはこれを許容することはできない。プラセボ効果を意図的に活用しないとしても、実臨床において存在しうるプラセボ効果を意図的に低減してしまうことは、臨床試験の前提となる標準治療の水準よりも引き下げた治療基盤をあえて設定することを前提として試験薬の薬効評価を行うことを意味する。このことはICH-GCP³⁰⁾でも原則とされる「ヘルシンキ宣言」³¹⁾の、「患者の権利と利益は、新たな知識を得るといふ研究の目的に優先する」という基本原則に反する。また、臨床試験の成功率を高めるためにプラセボ効果を低減しようとする背景にあるプラセボ・ドリフト現象の存在に有力な異論（つまり、プラセボ効果は臨床試験の行われた年代に関わらず一定であるという主張）がある以上、プラセボ効果を低減することの妥当性・有効性も問われることとなる。

上述の2001年のKhan論説における「ヘルシンキ宣言」を「誤った規制」とする主張は同宣言の

2000年改訂で「証明された予防、診断及び治療治療」が存在しない場合にのみプラセボ対照を許容するという改訂（正確には1996年版の原則が維持された形）が合意されたことを受けていることが、当該論説中の記載からもわかる。その後、この条文をめぐる議論は紆余曲折を経て³²⁾、2013年の最新改訂では最善と証明された介入が存在しても「重篤又は回復不能な害」をもたらすリスクが増加しない限りプラセボ対照は許容されることとなった。また、2000年のICH-E10ガイドライン³³⁾で、Khanの主張するような、証明済みの治療がプラセボよりも効果が劣るかもしれない可能性についてはassay sensitivity（分析感度）という概念によって説明され、Khanと同様の論陣を張った強力な論者である米国FDAのTempleが2013年改訂には合意している事実³⁴⁾からも、「誤った規制」との主張は2000年版に対するものであることがわかる（ただし現在でも南米などグローバル企業のプラセボ対照試験の受け入れ国となってきた地域では2000年改訂以降の改訂を制度的に認めていない国がある^{35, 36)}。また、CIOMS指針では、2002年改訂³⁷⁾でヘルシンキ宣言2013年版と同様のプラセボ対照によるリスクの許容限界の表現を先に採用していたが、2016年版³⁸⁾では「最小限を僅かに超えるリスクの増加」に変更した）。その点は別にしても、PREECTやPCRSといったプラセボ効果を意図的に低減するという試みに対して倫理的観点から疑問が提起されていないとしたら、そのこと自体が臨床試験に関わる共同体の大きな問題である。

5. 結論

以上、「プラセボ・ドリフト」と呼ばれる現象（プラセボ効果が年々増加し実薬とプラセボの差が出にくくなっている現象）についての研究を概観し、プラセボ効果を低減することにより実薬群の効果との差を拡大させるツールとして考案された「プラセボ対照注意喚起スクリプト」（PCRS）について概説した上、このようなプラセボ効果を低減す

る方法論に対する検討を加え、倫理的課題についても明らかにした。

PCRSのような方法論が今後世界的に活用されることになり、日本にも導入されることになるのか、現時点では予測できないが、倫理的課題については世界的にも十分に検討されてはいないため、臨床試験において許容される害のリスクの範囲を超えることがないかどうか十分に吟味し、活用するとしても許容しうるリスクの限界を超えないように運用する必要がある。

一方で、PiPSのようなPCRSとは逆方向の研究、すなわちプラセボ効果を患者にとっての利益を増す方向に活用するための研究も進められている。このPiPSを臨床試験で活用し、プラセボの有益な効果を十分に引き出し、有害な効果をできるだけ低減するための方法を創出するよう研究すべきだろう。たしかにそうした場合、統計学的有意差を出すためにはより多くの被験者数が必要になるかもしれないが、より多くの被験者の参加が早く得られ、脱落率も少なく済むかもしれない。そして、結果的に臨床試験に参加した人の多くにメリットがもたらされる可能性がある。この場合に分析感度、試験デザイン、検定方法、症例数などをどのように設定するか、といった検討が進められる必要がある。

プラセボ効果の有無、プラセボ・ドリフトの有無についての論争は今後も続くであろう。これらの知見を踏まえて、プラセボ効果を患者の福利を最大化する方向へと活用することが、臨床家の腕のみせどころであり、臨床試験の方法論はそうした臨床の知恵が反映されたものとして構築されなければならない。

利益相反

本稿の内容と関連して開示すべき利益相反は無い。

文 献

- 1) Cohen EA, Hassman HH, Ereshefsky L, Walling DP, Grindell VM, Keefe RS, Wyka K, Horan WP. Placebo response mitigation with a participant-focused psycho-educational procedure: a randomized, single-blind, all placebo study in major depressive and psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46, 844-50.
- 2) Khan A, Brown WA. The placebo enigma in antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(2): 123-5.
- 3) Stolk P, Ten Berg MJ, Hemels ME, Einarson TR. Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(12): 1891-9.
- 4) Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Chaimani A, Salanti G. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(11): 1059-66.
- 5) Furukawa TA, Cipriani A, Leucht S, Atkinson LZ, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Chaimani A, Salanti G. Is placebo response in antidepressant trials rising or not? a reanalysis of datasets to conclude this long-lasting controversy. *Evid Based Ment Health*. 2018; 21(1): 1-3.
- 6) Khan A, Fahl Mar K, Faucett J, Khan Schilling S, Brown WA. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry*. 2017; 16(2): 181-92.
- 7) Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2010; 17(1): 64-9.
- 8) Khan A, Fahl Mar K, Schilling J, Brown WA. Magnitude and pattern of placebo response in clinical trials of antiepileptic medications: Data from the Food and Drug Administration 1996-2016. *Contemp Clin Trials*. 2018; 64:95-100.
- 9) Kotzalidis GD, Del Casale A, Simmaco M, Pancheri L, Brugnoti R, Paolini M, Gualtieri I, Ferracuti S, Savoia V, Cuomo I, De Chiara L, Mosca A, Sani G, Girardi P, Pompili M, Rapinesi C, on behalf of the Sapienza group for the study of the placebo effect in psychiatric disorders. Placebo effect in obsessive-compulsive disorder (OCD). placebo response and placebo responders in OCD: the trend over time.

- 1) Cohen EA, Hassman HH, Ereshefsky L, Walling DP, Grindell VM, Keefe RS, Wyka K, Horan WP. Placebo

- Curr Neuropsychopharmacol.* 2019;17(8):741-74.
- 10) Yildiz A, Vieta E, Tohen M, Baldessarini RJ. Factors modifying drug and placebo responses in randomized trials for bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(7): 863-75.
 - 11) Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, Alphas L, Anand R, Awad G, Davidson M, Dubé S, Ereshefsky L, Gharabawi G, Leon AC, Lepine JP, Potkin SG, Vermeulen A. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull.* 2010; 36(3): 504-9.
 - 12) Khan A, Fahl Mar K, Brown WA. Does the increasing placebo response impact outcomes of adult and pediatric ADHD clinical trials? Data from the US Food and Drug Administration 2000-2009. *J Psychiatr Res.* 2017; 94: 202-7.
 - 13) Hyde AJ, May BH, Xue CC, Zhang AL. Variation in placebo effect sizes in clinical trials of oral interventions for management of the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017; 25(9): 994-1008.
 - 14) Del Re AC, Maisel N, Blodgett JC, Wilbourne P, Finney JW. Placebo group improvement in trials of pharmacotherapies for alcohol use disorders: a multivariate meta-analysis examining change over time. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(5): 649-57.
 - 15) Tuttle AH, Tohyama S, Ramsay T, Kimmelman J, Schweinhardt P, Bennett GJ, Mogil JS. Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain. *Pain.* 2015; 156(12): 2616-26.
 - 16) Khan A, Fahl Mar K, Schilling J, Brown WA. Does the rising placebo response impact antihypertensive clinical trial outcomes? An analysis of data from the Food and Drug Administration 1990-2016. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0193043. doi: 10.1371/journal.pone.0193043. PMID: 29489874; PMCID: PMC5831097.
 - 17) Khan A, Fahl Mar K, Schilling J, Brown WA. Magnitude and pattern of placebo response in clinical trials of oral antihyperglycemic agents: Data from the Food and Drug Administration 1999-2015. *Diabetes Care.* 2018; 41: 994-1000.
 - 18) Gallahan WC, Case D, Bloomfield RS. An analysis of the placebo effect in Crohn's disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(1): 102-7.
 - 19) Zion SR, Crum AJ. Mindsets matter: a new framework for harnessing the placebo effect in modern medicine. *Int Rev Neurobiol.* 2018; 138: 137-60.
 - 20) Zhang X, Chen YF, Tamura R. The plan of enrichment designs for dealing with high placebo response. *Pharm Stat.* 2018; 17(1): 25-37.
 - 21) Lee S, Walker JR, Jakul L, Sexton K. Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? a meta-analytic evaluation. *Depress Anxiety.* 2004; 19(1): 10-9.
 - 22) Newcorn JH, Sutton VK, Zhang S, Wilens T, Kratochvil C, Emslie GJ, D'souza DN, Schuh LM, Allen AJ. Characteristics of placebo responders in pediatric clinical trials of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 48(12): 1165-72.
 - 23) Zilcha-Mano S, Roose SP, Brown PJ, Rutherford BR. A machine learning approach to identifying placebo responders in late-life depression trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018; 26(6): 669-77.
 - 24) Sonawalla SB, Rosenbaum JF. Placebo response in depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002; 4(1): 105-13.
 - 25) Feltner D, Hill C, Lenderking W, Williams V, Morlock R. Development of a patient-reported assessment to identify placebo responders in a generalized anxiety disorder trial. *J Psychiatr Res.* 2009; 43(15): 1224-30.
 - 26) Evans KR, Sills T, Wunderlich GR, McDonald HP. Worsening of depressive symptoms prior to randomization in clinical trials: a possible screen for placebo responders? *J Psychiatr Res.* 2004; 38(4): 437-44.
 - 27) Zimbroff DL. Patient and rater education of expectations in clinical trials (PREECT). *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21(2): 251-2.
 - 28) Program in Placebo Studies & Therapeutic Encounter (PiPS). [Cited 2021 Jul 17.] Available from: <http://programinplacebostudies.org/>
 - 29) ビーチャム TL, チルドレス JF. 永安幸正, 立木 教夫, 訳. 生命医学倫理. 東京: 成文堂; 1997. (原本: Beauchamp TL, Childress JF. Principles of

- Biomedical Ethics 3rd ed. Oxford University Press, Inc.; 1989.初版は1979.)
- 30) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6). 1996. (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年3月27日 厚生省令第28号.)
- 31) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013.
- 32) 栗原千絵子, 齊尾武郎. ヘルシンキ宣言第29条・30条問題とICH-E10ガイドライン—抗うつ薬治療中止試験の事例から治験空洞化の真相を考える—. 臨床評価. 2007; 35(2): 345-62.
- 33) International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline: Choice of control group and related issues in clinical trials (ICH-E10). (臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題. 平成13年2月27日医薬審第136号.)
- 34) Temple R. Kurihara C, Interview and translation. Interview with Dr. Robert Temple on drug evaluation policy of FDA: Ethics, science of placebo-control and comparative effectiveness studies. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2014; 42(2): 539-51. Available from: http://cont.o.oo7.jp/42_2/p539-51eng.pdf
- [Temple R. 栗原千絵子, インタビュー・訳. 米国FDA医薬品評価の方針について—プラセボ対照試験, 効果比較研究の倫理と科学—. 臨床評価. 2014; 42(2): 411-23.]
- 35) 栗原千絵子, 齊尾武郎. 報告: 世界医師会2016年台北総会とその前後の活動: 台北宣言, ジュネーブ宣言, そしてヘルシンキ宣言採択50周年記念式典. 臨床評価. 2018; 46(1): 135-45.
- 36) Greco D. 下田和孝, 渡邊裕司, 企画・座長. 栗原千絵子, 企画・訳. 国際共同健康関連研究に関する倫理の過去, 現在, 未来: ユニバーサル・ヘルスケア・アクセスに向けて. 臨床評価. 2020; 48(1): 35-59.
- 37) 光石忠敬, 訳・監訳. 栗原千絵子, 内山雄一, 齋尾武郎, 訳. 国際医学団体協議会(CIOMS). 人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針. 臨床評価 2007; 34(1): 7-74. [原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 2002.]
- 38) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 渡邊裕司, 監修. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2018; 45(4): 745-862. [原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. 2016.]

(投稿日: 2021年7月17日)
(受理日: 2021年8月23日)

* * *