

臨床試験序論

ある統計学教授が強い頭痛を訴えて病院を受診しました。その際 clinical trial に参加しないかと持ちかけられました。彼は当時 clinical trial について何も知りませんでした。ドクターよりある頭痛薬の効果をみるために行なう試験で、本当の治療薬に当たる場合もあればプラシーボという薬に似せたものをもらう場合もあるという話を聞きました。また 1 ヶ月に 1 回ドクターを受診しなくてはならない話も聞きました。「かまいません。私もその clinical trial に参加します」。しかしその後ドクターから「性的能力がおちるかもしれません」と言われて、「ちょっと待ってください。家内と相談します。」教授は結局臨床試験に参加することにしました。1 ヶ月後薬はほとんど無くなっているはずだったのですが、ほとんど残っていました。薬の飲んだかどうかチェックすることになっていたので、ドクターを受診する前にあわててトイレの水に流してきちんと服用したことにしました。治験ナースより「先月性的交渉はどの程度ありましたか？」という話を聞いて、映画やテレビドラマなどの情報を思い合わせて適当に「10 回位」と答えたそうです。その時治験ナースに「えっ」という表情をされたようです。また「頭痛の方はどうですか？」という質問に対して、1 回薬を飲んだあとすぐよくなったので「すこぶる良好です」と返答しました。結局教授は治療薬を使用し、副作用なし、効果ありに分類されたのでした。

この例から「いかに信頼できるデータを得るのが困難か！」が理解できます。その統計学教授はそのときより clinical trial に興味を持ったそうです。

臨床試験の定義

「臨床試験とは治療を評価する目的で人を対象に行なう科学的実験のことである。」

例えば車でオイルチェンジを 3000km 毎に行なうのと 5000km 毎に行なうのとどちらが良いかをみるとします。これも臨床試験に似てはいますが人を対象としていないので違います。何故人なのでしょう？車と違って人はそれぞれ違ってきます。Variation は非常に大きいのです。臨床研究はこの variation を乗り越えて、いかに noise を減らすか工夫します。治療とは薬物だけでなく、手術その他諸々の治療が含まれます。以下他の教科書の定義をみてみましょう。

1. *A clinical trial is a scientific research activity in human subjects undertaken to determine prospectively the effect and value of preventive, diagnostic, and therapeutic agents, devices, regimens, and procedures.*

Hopwood MD, Mabry JC, Sibley WL; R-2635-NIH Rand Corporation, 1980

Prospectivelyとは、結果がでる前に研究を始めることを意味します。

2. *A clinical trial is any form of planned experiment which involves patients and is designated to elucidate the most appropriate treatment of future patients... retrospective surveys are unplanned observational studies and hence do not fit the definition.*

Pocock SJ. Clinical Trials: A practical approach. Wiley, 1983

the most appropriate treatment of future patientsとは、その臨床試験によって更に将来の患者さん達が恩恵にあずかることを指しています。臨床研究の意義はこの点にあるのではないのでしょうか？ある治療を効果があるかどうか不明なまま長期に継続することは決して良い事ではありません

。

3. *A scientific experiment that generates clinical data for the purpose of evaluating one or more therapies on a patient population. Implicit in the trial is the fact that the clinical investigator has control of the process by which a treatment is assigned to a patient.*

Gelber RD, Zelen M: Planning and reporting of clinical trials. In: Calabresi P (ed). Medical Oncology. Macmillan, 1985.

investigator has controlとは、患者さんの治療を治療群にするか対象(コントロール群)にするか決定するのは研究者であって患者さんではないことを指しています。この点は他の臨床研究すなわちcase control study, cohort study と比較した場合臨床試験が大きく異なる点です。このような性格のclinical study をintervention study と呼びます。

倫理的問題

臨床試験は未来患者さんのために少しでも役立つように行なわれるわけですが、あくまで一種の人体実験であり、倫理的問題を避けて通るわけにはいきません。Biomedical

Research の目的は 1964 年ヘルシンキ宣言の序文に規定されています。

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic, and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. (Declaration of Helsinki. Intro)

- 1 . 治療は何らかの利益だけではなく副作用などのリスクを伴います。よって有効性より危険性の方が高い場合には臨床試験を行なうわけにはいきません。具体的にはどのような場合があてはまりますか？
 - a. 既に他の薬剤投与により被験者に腎機能障害があり、これから行なおうとしている治療薬の少なくとも 1 つが腎機能をさらに悪化させる可能性がある、あるいはきちんと排泄されるために正常腎機能が必要とされる場合は除外されます。
 - b. もしも薬剤が胎児に対して悪影響を及ぼしたり、結果が予測できない場合、妊娠中（および授乳中の）の女性は除外されます。
 - c. 患者の状態が重症であり、治療効果が毒性以外の何ものでもない、例えば 100% ベッド上に居る癌患者さん、うっ血性心不全の患者さんなどはしばしば臨床試験から除外されます。
 - d. もしも薬剤による毒性がありえる場合で、患者が観察のみで治癒しえるような場合、例えば in situ cancers は cancer trial から除外されます。
 - e. 理論的、経験的に有効性が期待できない状態にある患者さんに薬剤を投与する、例えば脳転移のある癌患者さん、ホルモン療法に無反応な乳癌に対する卵巣摘出術を施行するなど。
- 2 . 以下のような特殊な亜集団を除外することの妥当とされています。
 - a. クレアチニンクリアランスの低い患者さんを除外すること
 - b. 高齢者に対する毒性が強い場合には、高齢者を除外できる
 - c. 特に理由がなくても最小年齢を設定する。
 - d. 小児臨床試験において年齢制限を設ける。
 - e. 黒人しか入院していない南アフリカの病院において黒人を対象とした臨床試験を行なう、逆も真なり。

一方以下のような場合は許されません。

- a. 少年院のみから参加者を募る事。仮にその集団においてある病態、肝炎や薬物依存など、が多いからといっても許されません。
- b. 性行動に変化を与えるかどうかの試験で、あるマイノリティー集団を除外すること。

臨床試験の目的

Case control study, cohort study は諸々の特徴がありますが、皆観察することが主体であり、exposure をランダムに割り付けることはありません。よって exposure と outcome の関連を証明できても、それは必ずしも原因 結果を意味するものではありません。例えば喫煙と肺癌の間に強い相関関係を見出しても、喫煙が肺癌の真の原因であるとは認めがたいのです。タバコ会社はその点を指摘し続けてきました。喫煙が肺癌の原因であることを証明するためには、喫煙歴のない 20 歳の青年を randomization して、片方のグループには喫煙し続けてもらい、他方には喫煙を避けてもって、強い関係があれば、誰もが喫煙が肺癌の原因の 1 つであると信じるでしょう。しかしこれは理論

常可能でも現実的に不可能に近い試験です。

臨床試験ではある治療群と対象群にランダムに振り分けることによって原因（治療）- 結果（治療効果）を明らかにすることができます。人はそれぞれ違うことを先に述べましたが、ランダムに2群以上に振り分ければ、理論的に年齢、性、体重、身長等々の平均と分散は各群の間でほとんど均等になります。そしてある群には治療、他の群には比較対象を行なえば、その治療の効果を正当に評価できるはずで、つまり臨床試験の目的はバイアスとばらつきを最小に抑えることにあります。しかし喫煙の例のように結果を評価するまでに長い時間を要したり、嗜好品をコントロールするのは極めて困難です。そのため臨床試験は病因論を推定するよりは、治療効果の判定に好んで用いられるのです。また臨床試験は費用が非常に高つくため、バイアスをコントロールするには良い方法ですが、必ずしも多くなく New Eng J Med においてもその割合は10-20%の間であり、cohort や case control study と比較して決して多いわけではありません。

それでは臨床試験でバイアスを少なくするためには具体的にどうすればよいのでしょうか？

- (1) どの population を対象とするか決めます。標本はその対象 population から一般化できるような形で抽出します。
- (2) 仮説を具体的に明記しエンドポイントを何にするか決定します。
- (3) 診断基準、ステージ、患者追跡方法などを標準化します。
- (4) 治療の詳細と予測される事態に対する対処法（治療変更法）を明確にします。
- (5) データ収集方法を予め決めておきます。
- (6) バイアスをコントロールする方法について予め決めておきます。

I. randomization

II. stratification

III. blinding

IV. early stopping roles

V. crossover designs

VI. other methods

- (7) 仮説を証明するのに十分なサンプル数を揃えます。

デザインによる分類

Uncontrolled Trials: 比較する対象のない試験：incentive の項で述べた高木兼寛の脚気食の臨床研究はまさにこれでした。しかし、未だ臨床疫学が発達していなかったため、また内外の政治的問題も合わせて考えるとやむをえなかったともいえます。

Nonrandomized Controlled Trials: 比較する対象群を同時に検討していますが、ランダムに振り分けていません。

Randomized Controlled Trials: 治療群と対象群にランダムに振り分けます。

目的による分類（後述）

Phase I: 可能性のある副作用を探り、薬剤試験であれば耐用量(tolerated dose)を決めます。

Phase II: Risk 以上に Benefit が期待される場合には、効果を探ります。

Phase III: 従来の治療あるいは placebo と新しい治療を比較します。

Phase IV: 市販後調査であり、多くの人々に対する長期副作用、長期効果について検討

します。

Phase I trial ではめったにランダム化を行ないませんが、毒性が骨痛など患者さんの主観に相当部分依存しその効果・副作用の個人差が大きいと考えられる場合にはランダム化することもあります。Early phase II trial ではめったにランダム化しません。Late phase II trials ではランダム化することもあります。比較目的でなく、研究者が無意識のうちに片方の治療に有利に働くよう配慮することを避けるためです。Phase III ではランダム化します。実際の世界はもっと複雑で、phase I/II trials, phase II/III trials といった中間的なものも存在します。また例えば X+Y+Z という組み合わせで、X は phase I, Y は phase II を既に終了し、Z は既に phase III を終了しているとします。しかしこのような場合は phase I と考えます。現在アメリカでは癌患者さんの 2% が小規模臨床試験に参加していると言われています。一方、AIDS では中規模、心血管疾患では大規模の臨床試験が行なわれています。

肺癌を例にした臨床試験 phase の説明

Phase I: 動物実験の後、高用量と低用量の methotrexate を耐用量と副作用を調べるために手術不能な進行肺癌患者さん 8 人に投与しました。

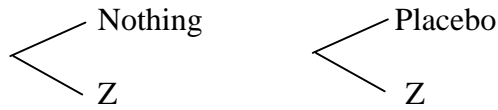
Phase II: performance status 0, 1, 2, or 3 の進行手術不能肺癌患者さん 28 人に高用量の methotrexate を投与しました。1 人の患者さんが 4% 程度ではあったが部分的反応をみました。しかし 3 人は呼吸促拍、腎不全、骨髄抑制といった重篤な副作用を来しました。

Phase III (uncontrolled or historical controls): 手術、放射線治療、(化学療法) 後、455 人の肺癌患者さんに対して BCG を投与しました。従来の一時的治療成績と比較し肺癌の病理、ステージを問わず生存率は改善しました。

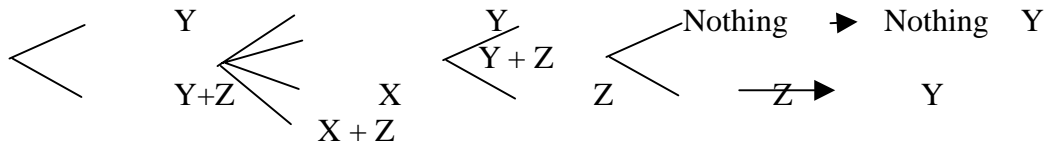
Phase III (randomized controlled trial): stage I の non-small cell lung cancer の患者さんを手術後、ランダムに BCG 投与群とプラシーボ群に振り分けました。Stage I では手術のみで済ませるのが一般的であり standard therapy と言えます。本研究では BCG の胸郭内投与の効用を探る目的で行なわれました。452 人平均 1.2 年間経過観察しましたが有意差を認めませんでした。

Phase III studies; 治療Zを用いた場合のRandomization

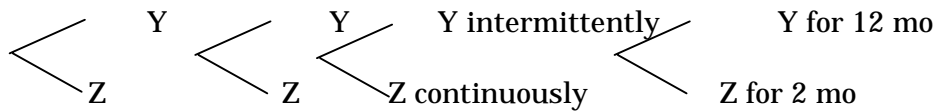
直接; 心血管疾患ではしばしばこの手法がとられます。



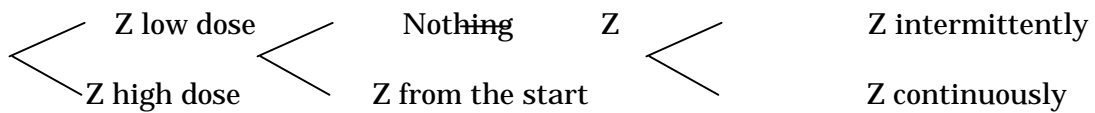
AIDS、癌患者では以下のようなアームが多くとられます。



標準的方法との比較

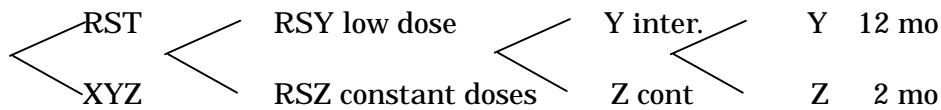


量およびタイミングを変える



上の真中のものは、例えば CD4 細胞が 400 以下になったら始めるか、それとも HIV が陽性になった時点で始めるかを分けるということです。

Confounded tests



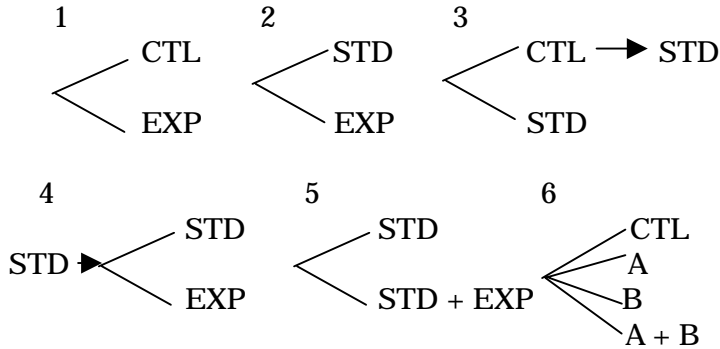
Basic phase III designs

STD; standard therapy, if it exists

EXP; experimental therapy

CTL; no therapy or placebo (control)

A & B; any two therapies



1. No standard therapy exists
2. Standard therapy exists
3. Testing of timing
4. Testing of switching
5. Testing of combination therapy
6. 2 x 2 factorial design

AIDS を例にとると、初期プラシーボと AZT を比較しました。一端 AZT が有効であり、標準的な治療薬として確立すると、ddI や ddT など新しい治療と比較が行なわれました。また CD4 の数がどれくらいになったら AZT を始めるべきかなどの臨床試験も行なわれました。さらに AZT から他剤への switch はいつがよいか (6 ヶ月後など) も臨床試験です。最近では AZT だけでなく、AZT と ddC あるいは AZT と ddI といった組み合わせと AZT のみのものと比べています。Factorial design では 2 つの疑問に同時に答えることができます。例えば上図で A は抗ウイルス剤、B は ST 合剤など日和見感染予防薬などです。

実例

AIDS の治療薬である AZT(ZDV)が出た頃は、AIDS が致死的な疾患であり他に良い治療薬もなかったため、治験症例が少なく観察期間が短くても認可になりました。次のページのレジメンは AIDS に対する治療薬として ddC ができ、ZDV との比較、更には ddC と ZDV の組み合わせが有効かどうかを調べるため実際行なわれた臨床試験です (ACTG: AIDS clinical Trial Group)。題名、デザイン、対象、層化、プロトコール、エンドポイント、など最重要ポイントが列挙してあります。まずはプロトコールを作成する前に、この schoma を創って骨子を固めます。十分検討した上で細部を決定していきます。

対象数に関しては後述しますが、多ければ多い程良いというものではありません。しかし数が多すぎるとかえってノイズを発生するものになります。一方少な過ぎると得た結果を一般人口に適応しにくくなります。エンドポイントは重要ですが、必ずしも1つに限る必要はありません。死亡は誰の目にも明らかであり、しばしばエンドポイントとして選ばれますが、2 3 年の臨床試験では、死亡数が必ずしも多くなく、結果を正しく判断できないかもしれません。また長く不幸な人生を送るか、短く幸せな人生を送るかは人それぞれの価値観であり、治療によって長生きさせることが必ずしも良いとは限りません。よってエンドポイントは対象疾患の性格によって異なります。

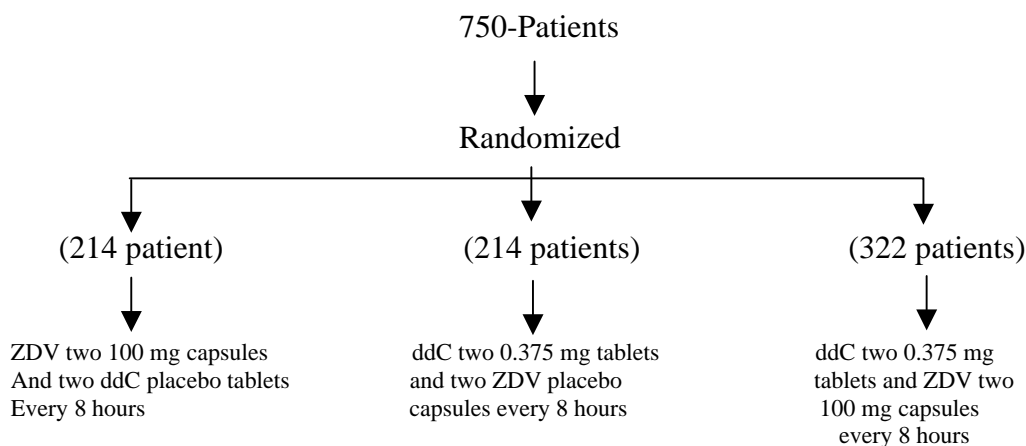
SCHEMA

Title: A Randomized, Double Blind, Comparative Study Of Dideoxycytidine (ddC) Alone OR ddC/ZDV Combination Versus Zidovudine (ZDV) Alone In Patients With HIV Infection Who Have Received Prior ZDV Therapy.

Design: Multicenter, randomized, double-blind, phase III study

Population: 750 patients with prior ZDV therapy for ≥ 24 weeks who are either asymptomatic with a CD4 count 0 – 200 cells / mm³ or symptomatic with a CD4 count 0 – 300 cells / mm³.

Stratification: Patients will be stratified by HIV disease status (asymptomatic or symptomatic), length of time receiving ZDV (> 1 year of ZDV and ≤ 1 year of ZDV), and systemic or local PCP prophylaxis.



Patients will be followed for up to two years after the last patient is enrolled unless the study is terminated earlier due to interim study results; mean follow-up is expected to be 28 months with a range of 24 – 32 months. Patients who have reached a clinical AIDS-defining endpoint (after verification by the study chair) will be offered open-label combination ddC and ZDV.

Endpoints: The development of an AIDS-defining opportunistic infection, AIDS-defining malignancy, AIDS-defining wasting syndrome, AID-dementia complex, or death.

Study Co-Chairs: XXXX : XX 大学
* * * * : * * 大学