

●What's EBM ? ⑫

## 新薬の治験：落とし穴チェックの総まとめ

中山 健夫

### I. 「臨床試験」と「治験」

新しい治療法が有効か、患者さんを対象にして試験的な治療を行なって確かめることを「臨床試験」と呼びます。「試験」という名は“test”ではなく、“trial”です。「臨床試験」は“clinical trial”ということになります。特に新薬の認可目的で行われる「臨床試験」は「治験」と呼ばれます。最近、製薬会社が新聞広告を時々載せて、治験に参加する患者さんを募集するようになりました。

世の中には様々な薬が溢れ、新薬一つ珍しいものではありません。しかし実際には、「新薬が世に出る」ためには、幾多の厳しい評価をクリアしなければなりません。「治験」には薬の安全性、有効性を検討するいくつかの段階があります。第1段階（第Ⅰ相試験）は、少数の健康人を対象に、主としてどれくらいの量まで安全に投与できるかを調べるための試験です。第2段階（第Ⅱ相試験）では、少人数の患者さんを対象に効果的な投与量がどれくらいか調べます。そして第3段階（第Ⅲ相試験）は、多数の患者さんを対象にその治療法が従来の方法に比べて有効であるかどうか調べるために行われます。第Ⅲ相試験で一定の基準をクリアした段階で承認されて市販されるのですが、その後も安全性や有効性について調査が行われます。この段階を第Ⅳ相試験と呼びます。今回は治験の中で、多くの患者さんが関わり、有効な新薬とし

て誕生できるかどうかカギとなる第Ⅲ相試験についてお話します。ここで新薬がクリアすべき条件と、そのために編み出された方法は、これまでの連載の総まとめであり、EBMのハイライトとも言えるものです。

### II. 見かけの効果は何による？

薬が効くかどうか、最も単純な調べ方はどのような方法でしょうか？ それは薬を飲んだ前後で患者さんの具合の変化を調べるものです。このような研究方法は、そのものずばり「前後比較法」と呼ばれます。しかしこのような普通に思いつく方法には落とし穴がたくさん潜んでいます。連載の8回目で「ホーンソン効果（観察対象として注目されただけで、そのものに変化が生じる）」、「プラセボ効果（暗示の効果で、特に効く成分が含まれていない薬？が何らかの効果を示す現象）」、そして9回目では「平均への回帰（高すぎたり低すぎたりする測定値の後でもう一度測ると、今度は平均値に近い値を示す現象）」についてお話をしました。「飲んだ・良くなった・効いた」と単純に考えることができないのは、「雨乞いは必ず雨を呼ぶ」、実は「雨が降るまで何年でもずっと祈っていたら、いつかは降る時も来る」ということだったという「雨乞い“3た”理論（祈った→降った→効いた）」の例え話の通りです。他にもバイアス（対象を選んだり、情報を集める際のかたより）や交絡（背後にある別の関連要因。こちらの方が真の原因であることも少なくない）も忘れてはなりません。新しい薬が、本当にこれまでの薬と比べて有効なのかどうかは、こういったチェック

ポイントをきちんとクリアしている必要があるのです。…これらを全部調べるといのは本当に大変なことですね。そのために考え出された方法こそが「二重盲検ランダム化比較試験“double blind randomized controlled clinical trial”」です。

### Ⅲ. 工夫の結晶：二重盲検ランダム化比較試験

「二重盲検ランダム化比較試験」。「ランダム化比較試験」の部分だけとると“RCT”と略称で呼ばれます。これは新薬候補と比較薬（プラセボの場合もあります）を使った「くじ引き試験」で、多くの場合は半々の確率でどちらかの群に分けられます。これを「ランダム化」と言います。こうすればどちらかに重い患者さんが多くなるようなバイアスが減らせます。「ランダム化」は「無作為化」と訳されていましたが、これだと「適当に（適切に、という意味ではなく）」とか「手当たり次第に」という意味に誤解されることがありました。「ランダム化」は乱数表やコンピュータを用いて厳密な数学的技法で行なわれる作業で、「作為が無く」行なわれるどころか、非常に「作為的（意図的に行なわれている）」な操作なのです。ですので、臨床試験の世界では最近「ランダム化」の言葉が普及してきています（図）。ちなみに、乱数ではなく日付などの奇数・偶数、受診した曜日やカルテ番号などで2群に分けるやり方は「準（偽）ランダム化“Quasi (Pseudo) randomization”」として一段低く見られます。その理由は、「準ランダム化」の方法では、ある人が新薬か比較薬かに当たると、次の人がどちらに当たるか予想できてしまう可能性が生じるから

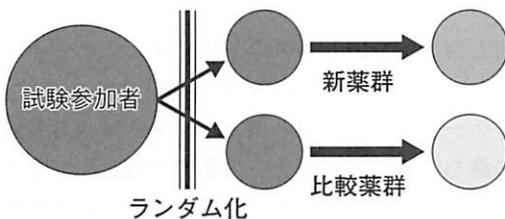


図. ランダム化比較試験の方法

です。これが分かってしまったら、前述のさまざまな落とし穴が待っていましたとばかりに悪さをし始めるわけです。

「二重盲検」とは患者さんも主治医も、その薬が新薬か比較薬か分からないようにすることです。ちなみに最近では“blind”の言葉が好ましくないとのことで、“mask（遮蔽）”という言葉も広まりつつあります。これは暗示の効果やひいき目の評価（新薬を使っていると思うと、患者さんも医者も良い評価をしたくなるのが人情です）を避けるためです。こうした工夫をした2グループを比べて、薬の正味の効果を見出すことができるのです。もちろん、評価の途中で落第してしまう新薬候補も少なくありません。

「二重盲検ランダム化比較試験」は、新薬候補にとっては世に出るための厳しい試練であり、EBMの視点からは、これを乗り越えた知見は相応に信頼できる（科学的妥当性の高い）エビデンスということになります。

### Ⅳ. 「治験」に参加すること

最近では「治験」の方法が改善されて、より科学的な厳しさが増えています。それは社会から見ると望ましいことです。とは言え、実験的な治療ですから、治験における患者さんの安全確保は重要問題です。これから「治験」に出会う機会があれば、きちんとその内容を確認して、納得された上で参加するかしないか決められて下さい。これがインフォームド・コンセントですね。主治医に悪くて断りにくい、というお話も時々聞きますが、「治験」に協力しなくても一切不利益はありませんのでご心配なきように。

ただ、「治験」は次の時代の患者さんがより良い薬を手に行けるかもしれない機会だということもしっかりと意識しておく必要があるでしょう。「治験」の意義が社会的にも理解され、納得の上で、「治験」に前向きに協力される方—エビデンス作りに参加される方—が増えていくことを願いながら、本稿を終わりにしたいと思います。