

教育講演

臨床治験と薬効評価の問題点

東京警察病院部長 山 本 皓 一

はじめに

新薬に限らず、手術や検査などの新しい診療技術はすべて、動物試験の後、臨床の現場で患者を対象として慎重なトライアルが行われる。こうしてその有用性が実地臨床で確認されて初めてルチン化されるが、その過程が広義の臨床治験と評価であり、その原理、原則、問題点は共通である。したがって首題のテーマは臨床医学の本質にかかわる問題を含み、日常臨床ともきわめて密接に関係している。

I. 治験と薬効評価の一般論と問題点

1. 臨床治験の必要性、種類、目的：動物試験は疾病モデルとしていかに勝れたものでも、その結果をそのままヒトに外挿することはできない。必ずヒトでの試験を経なければならないが、患者を対象にする試験には治療を兼ねたものとそうでないものがある。前者は「治験」と呼ばれ、両者の間には倫理性の点で大きな違いがある。

薬の開発は有望と思われる物質のスクリーニングから始まり、製剤学的、薬理学的、毒性学的諸検討と吸収、代謝、排泄などの体内動態に関する検討が加えられた後、初めて臨床試験に移る。臨床試験には第1相から第4相まで、4つのステップがあり、第1相は健康人での安全性試験、第2相は少数のモデル的患者での有効性や至適投与量の決定のための治験、第3相はさらに大規模な臨床治験である。第3相が終了すると申請され、審査の後、許可、発売になるが、その後も効果と副作用に関する看視は続けられ、この段階が第4相と呼ばれる。新しい法律では、許可後6年目に再審査が行なわれる。これら第1～4相の各段階に種々の問題が内蔵されているが、殊に第4相はその方法論自体がなお模索中の状態である。

治験の目的は薬の有用性の確認にあるが、有用性は有効性と安全性のバランスによつて決まる。しかし、その絶対的基準はないため、有用性は常に他の標準薬あるいは偽薬との比較によつて相対的に決められる。ここに、比較試験の必要性がある。

2. 比較試験が備えるべき要件：イ. 厳密性、ロ. 公平性、ハ. 倫理性の3つの要件が満たされなければならない。

イ. 厳密性：評価項目を選別し、できるだけ計量化、尺度化する。得られた結果は、結論の確かさの程度を明らかにするためにも、推計学的に処理されなければならないが、それには初めの割りつけがランダム化されていなければならない。なお、推計学的有意性と臨床的有意性とは必ずしも同じでない。

ロ. 公平性：薬の患者への割りつけ、評価・判定、集計・処理のすべての段階で、無意識的ないしは意識的な偏りが入る。これらの偏りを排除するための最良の方法が二重盲検法である。

ハ. 倫理性：被験者、ことに弱い立場にある者（被用者、囚人など）、精神病者、老人、子供、胎児などが対象になる場合は特段の慎重さが必要であるが、一般の患者でも治験に際しては日常臨床に比してさらに厳しい人権への配慮が要求される。治験の倫理性の保証には、イ. 施設内（倫理）審査機構 Institutional ethical review committee と、ロ. よく説明した上での患者の同意 Informed consent の2つの方法がある。米国ではこの両者ともルチンに行われており、治療の際に Informed consent をとることは法律で医師に義務づけられ、患者に知らせるべき治験の内容などについても明確に決められている。我が国ではメーカーが治験を依頼する際、患者の同意を得ることを医師に要請するように定められたが、まだ十分に徹底していない。施設内審査機構の設置と共に、わが国における今後の課題である。

3. 二重盲検試験：その倫理性がとかく問題視されるが、二重盲検法に限らず、すべての治験は前項のような倫理性の確保を前提としている。本法は薬の割りつけ、評価のどの段階についても人為的偏りが最も少なく、randomization も完全に行なわれる。被験者に対する利益、不利益の配分もランダム化されて公平であり、また、通常コントローラーという第三者が治験全体を厳しく看視するから、一般の比較試験よりも安全性は高い。

4. Clinical Use Surveillance (CUS) : 薬は許可、発売後も第4相として試験段階にあると云え、この時期は臨床使用しながら効果と副作用を看視する CUS の段階で、その後の再審査によつて最終評価される。いかに効率良く CUS を行なうかは、今後の課題である。

II. 抗癌剤と免疫強化剤の治験と評価の問題点

1. 抗癌剤などの治験の特殊性 : 対象疾患が悪性腫瘍という難治性疾患であるため、治験の倫理性が問題になる。使用する薬が、特殊な例外を除いてはすべて有効率が低く、高率かつ重篤な副作用を示す点も一般薬と異なる。治験に際しては患者背景の不均等、評価基準の不統一、例数不足などが起り易く、方法論上の困難さも一般薬に比べて格段に大きい。

2. 抗癌剤の有用性 : **a. 有効性 :** その示標としては従来、カルノフスキー基準や日本癌治療学会基準などが用いられてきた。これらは腫瘍や転移巣の他覚的所見と主観的症状の改善度を組合わせてあるが、主観的症状の評価に偏りが入り易く、これが判定基準全体の不確かさを招く傾向があつた。最近、腫瘍の他覚的サイズの変化のみを効果の示標とする新しい基準が作られ、従来の基準と比較すると最も厳しいものになっている。

しかし、この新基準は長さの測定が可能な腫瘍に限られるなど、適用に制約があり、婦人科領域の悪性腫瘍への応用は限られる。

b. 副作用とその評価 : 一般薬の副作用頻度は多くの場合数%で10%以下であるが、抗癌剤の副作用は、乳癌や前立腺癌に対するホルモン剤を除けば、いずれも40~50%を超える高頻度であり、その内容も重篤なものが多い。造血障害は必発といつてよい。従来はこれらの副作用は不可避的なものとして評価の対象外とされていたが、抗癌剤の有用性の立場からは問題がある。

3. 腫瘍効果と副作用を総合した評価法 : 抗腫瘍効果だけでなく全身的副作用とのバランスも考慮した総合的評価法が用いられるようになった。

イ. Performance status (PS) による評価 : 日常生活の可能程度によつて全身状態を段階的に区分、数量化し、その改善度によつて抗癌剤の効果を総合評価する。PS は評価の対象になるばかりでなく、被験患者の重症度を示す層別因子として用いられることもある。

ロ. 生存率、生存期間による評価 : これらの評価は判定の基準が死亡という明確な示標であるため、客観的評価が可能であるが、長い follow up を必要とし、他の原

因による死亡例や脱落例を慎重に取扱わねばならない。

2つの生存率曲線の差を検定するための統計的手法には幾つかの方法があり、その理論は、寛解期間や術後の disease-free 期間の比較や悪性腫瘍以外の慢性疾患の薬効評価などにも応用される。

4. ランダム化比較試験の必要性 : 従来は抗癌剤の比較試験は、方法論や倫理上の困難さを理由として、ほとんど行われなかつた。しかし、新規の抗癌剤が臨床に供されるには、従来のものに優るか少くとも同等の有用性をもたねばならない点は、他の一般薬と異なる点はない。比較試験に代るものとして、いわゆる historical control が用いられたが、抗生物質や輸液などの補助療法の急速な進歩のため、時期が違ふ治験の公平な比較はきわめて困難である。こうして、前項のような総合的評価基準の採用もあつて、抗癌剤についてもランダム化比較試験の必要ことが次第に認識され、現に実施されつつある。今後は、個々の抗癌剤はもちろん、多剤併用療法、術前一術中投与法などについても比較試験による評価が望まれる。

5. 免疫強化剤の評価 : 現在わが国ではピシバニールとクレスチンが発売されており、他に申請中のものもある。これらはいずれも、非特異的な免疫アジュバントで、動物やヒトで、抗腫瘍効果や全身的な免疫能の強化が認められたとされている。

癌患者の免疫パラメータの改善は免疫強化剤の一次効果、それによる腫瘍の縮小、生存期間や生存率の増加は二次効果とみなせるが、免疫強化剤の評価は、一次効果で良しとするか二次効果まで求めるかどうかと、これらの効果の証明の程度を如何に評価するかによつて意見が分れる。一般にこれらの非特異的免疫強化剤の効果は弱いもので、これを臨床治験で実証するにはきわめて多数の患者を対象とした厳密な比較試験が必要である。しかし、このような比較試験はこれまで行なわれておらず、今後は免疫強化剤でもランダム化比較試験が必要とされるようになる。

むすび

臨床治験と薬効評価は多くの難問を抱えながらも着実に進歩している。倫理性の確保と第4相の方法論の確立に加え、我が産婦人科領域では、個々の疾患や悪性腫瘍に対する評価の基準と治験のガイドラインの策定が緊急な課題になっている。