

質疑応答

(質問) 医薬品の臨床試験のやり方とデータの読み方についてご教示下さい。

— 統計学的見地より —

(東京都：M・A)

(回答) 折笠秀樹*

医薬品の臨床試験のやり方について実践的立場から助言をする。また、虚血性心疾患の二次予防臨床試験であるLIPID研究¹⁾を例にとって、臨床試験データの読み方を概説する。

1. 臨床試験のやり方

臨床試験というのは正直言って骨の折れる臨床研究である。その理由は介入研究であることにあつる。つまり、日常診療とは異なることを実験的に行うためである。医薬品の臨床試験には、市販前に行われるもの(治験)と市販後に行われるものがある。市販前の治験は製薬企業が主体となっているが、市販後臨床試験では研究者主導のものもある。研究者主導のときには試験の発議は研究者にあつて、必要な研究費を国家あるいは製薬企業から獲得する形式になる。以下、いくつか臨床試験を計画するうえで考えておくべきことを挙げる。

1 a. チームワーク

臨床試験はワンマンプレイではうまくいかない。チームプレイが必要である。計画を立てる委員会、イベント評価をする委員会、途中経過をモニターする委員会、論文を執筆する委員会などを設けて、役割分担する。

1 b. 多施設か単施設か

まず何症例必要かを算定することが第一だが、それを単一の施設でできるかどうかを考える。一病院で実施するほうがよいが、通常は必要症例数確保のため多施設になる。

1 c. 目的と根拠を明らかに

どんな臨床研究でもそうであるが、臨床試験では特に根拠が大切になる。患者という対象がボランティアになって行う介入研究なので、なぜこの試験を今やらなければならないかを明らかにすることが必須条件である。

1 d. 対象、比較アーム、エンドポイント

臨床試験では、誰を対象に行い、何と何を比較して、それは何に関して比較するのかを明確にする必要がある。例を挙げよう。食事・運動療法を行っている高コレステロール血症の人を対象にして、新規のコレステロール低下薬を投与するかしないかを比較する。その際、コレステロール値の変化に着目する。これを現実に合わせて肉付けすればよい。

1 e. 登録と割り付け

対象を登録するときに、適格でない症例を事前に除外するのが好ましい。そのためには登録センターを設けるとよい。ランダム割り付けも同時に行える。試験の質を高めるための方策のひとつである。試験デザインや予算に依存することは言うまでもない。手段としては、電話・ファックス・インターネットなどが使われる。欧米では、大学公衆衛生学部の生物統計学教室がセンターを担っていることが多い。

1 e. モニタリング

臨床試験は介入研究なので倫理面を重要視すべきである。途中でどんな危険性が起こるかどうかわからない。高コレステロール血症の一次予防試験であるWOS研究²⁾では、たとえば自殺の問題について途中で見直された。

*富山医科薬科大学統計・情報化学

1 f. 研究支援としての統計学者

臨床試験を行うときには、生物統計学者をメンバーに含めるほうが賢明である。それは、試験を成功に導くのに支援をしてくれるからである。できるだけ少数例でできる計画法を提案したり、どの程度の症例数で成功するかも教えてくれるだろう。

1 g. プロトコール作成

プロトコールとは研究計画書のことである。いわゆる研究の青写真である。対象、比較、評価というものを軸に肉付けしたものであり、それは事前に作らなければならない。

1 h. 倫理面

臨床試験では科学性と同じく倫理性も大切である。まず、被験者の参加に対して文書で同意をえることが必要である。また、各実施施設の審査委員会 (IRB) で承認を得ることも必要である。医薬品の臨床試験では、GCP という実施基準に則って行うことが大切である。

2. 大規模介入試験の読み方

LIPID 研究¹⁾を例にとりて、データの読み方を解説する。ポイントは、1) 対象はだれか、2) 研究の型は何か、3) 結果指標は何か、4) 結果の大きさはいくらかの4点である。

2 a. この研究の対象はだれか

要旨にも書かれているが、詳しくは方法のところと患者背景の表がよい。要旨には冠動脈心疾患の患者としか書かれていない。方法を読むと、31~75歳、コレステロール値155~271 mg/dL、中性脂肪455 mg/dL未満なども書かれている。さらに患者背景表を見ると、たとえば男性は8割以上いること、心筋梗塞の既往者が64%で不安定狭心症が36%、このようなイベントから本試験登録までの平均期間は約1年であること、等々が読み取れる。

2 b. 研究の型は何か

要旨からランダム化比較試験 (RCT) で、対象患者数9千人の大規模試験であるとわかる。また、pravastatin と placebo のパラレル比較で、平均追跡期間は約6年であることもわかる。ここで平均とあるのは、先に登録された患者は後の患者よりも長く追跡される可能性が高く、患者によって追跡期間が異なるためである。方法を見ると、最初8週間のプラシーボ投与という試走期間を設けて

いることもわかる。また、イベントの種類 (心筋梗塞または不安定狭心症) と施設で層化割付していることもわかる。さらに、独立データモニタリング委員会を設けて、全部で5回中間解析を実施する計画であることも読み取れる。

2 c. 結果指標は何か

近年ではエンドポイントと言うほうが普通かもしれない。それは要旨を見れば、CHD death と総死亡であるとわかる。方法を見ると、主要評価項目は CHD death と明記されている。その内訳も詳しく述べられている。総死亡は副次評価項目である。しかも、エンドポイントの評価は別途設けたイベント判定委員会で確定している。

2 d. 結果の大きさはいくらか

要旨でも書かれているが、結果の表 (原文¹⁾の表2) がわかりやすい。CHD death に関しては pravastatin が24%リスクを下げると読める。この24%という数字は相対でのもの (リスク減少率) である。診療上は NNT という指標のほうが有用である。それは本論文では提示されていないが、原文の表2から容易に計算できる。Pravastatin 群の CHD 死亡率は8.3%、placebo 群の CHD 死亡率は6.4%であるから、その絶対差は1.9%である。その逆数が NNT であるから約50人になる。つまり、pravastatin の長期投与によって50人に1人分よけいに、CHD 患者を死亡から救えるという解釈になる。原文の図1のようなグラフからは、何年くらい投与を続けると差が見えてくるかの情報をつかむ。この例では2年まではほとんど差がなく、3年以上投与しないと意味がないと読める。

薬物 pravastatin が効果のあることはわかったが、それでは特にどういった患者に効くか、いわゆるサブグループ解析 (層別解析) の結果にも注目したい。これは、患者への応用性という点ではより有益な情報を提供する。原文の表4を見ると、女性よりも男性で効果は強いことがわかる。また、70歳以上の高齢者ではあまり効果のないこともわかる。コレステロール値も高い人ほど効果の強いことも読み取れる。注意点としては、サブグループ解析の結果は症例数不足のため信用度は弱いことが挙げられる。

おわりに

臨床試験の実施はその根拠を明らかにして、プ

ロトコールをまず作ることが肝要である。何しろ研究デザインがもっとも重要なので、十分議論をして作り上げるのがよい。また、役割を分担して、よいチームワークの下で進めるのがよいであろう。臨床試験論文を読むときには、その研究がデザイン面からしっかりしていることを確認しておこう。そのためには臨床疫学や統計学の知識^{3~5)}が必要なこともあろう。また、実施の質についてもチェックしておきたい。その際、最近よく示されるようになった症例の流れ図により、適格違反や脱落率を見ておくとよいであろう。

文 献

- 1) The LIPID Study Group : Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339 : 1349-1357, 1998
- 2) Shepherd J and Others : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333 : 1301-1307, 1995
- 3) 折笠秀樹 : 臨床研究デザイン. 真興交易医書出版部, 東京, 1995
- 4) 折笠秀樹 (監訳) : 臨床試験とは何か. 南江堂, 東京, 1998
- 5) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH : *Clinical epidemiology*, 3rd edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996