


2019年11月17日 第1回JCOG患者・市民セミナー

臨床研究、治験について



柴田大朗
JCOGデータセンター統計部門

本日のお話の内容

- (1)なぜ新しい治療法の効果や安全性を評価しなければならないのでしょうか？
 - 新しい薬の候補  のほとんどは効かないことをご存じでしたか？
- (2)なぜ新しい治療法の評価をするために、倫理的・科学的に正しい方法を使った「治験・臨床試験」が必要なのでしょうか？
 - 正しくない方法を使って間違った判断を下したために、効果がなく危険なだけの治療を受けた多くの患者さんが苦しい思いをされたことがあったのをご存じでしたか？





2

(1)なぜ新しい治療法の効果や安全性を評価しなければならないのでしょうか？



- 質問
 - 動物実験で、がん有效果がある治療の候補  が見つかりました。
 - この薬の候補を患者さんに投与する臨床試験が実施されることになりました。
 - このような薬の候補は沢山ありますが、たくさんある薬の候補のうち、いくつぐらいが病院で使える薬  になるとお思いますか？
 - ①7~8割
 - ②2つに1つ
 - ③5つに1つ
 - ④20に1つ


答え：④

3


- 実験室で発見されたお薬の候補  のうち、本当に薬  として使えるものは 1万にひとつ程度 だと言われています
- 動物実験で成績がよい場合には、薬として使える可能性が少し高くなりますが、それでも ほとんどの薬の候補  は、病院で使える薬  にはなりません

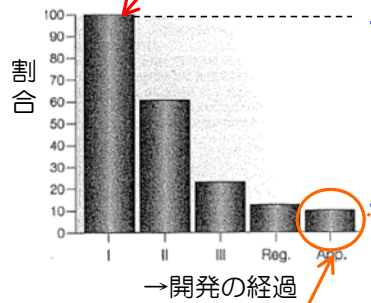
4

- 米国の調査によると・・・
 - 動物実験の成績が良く臨床試験が開始された薬の候補  のうち、病院で使える薬  になったのは10個に1つ程度でした
 - このうち、**がんの薬**だけに限ってみると、**20個に1つ程度**しか薬になりませんでした




Nature Reviews Drug Discovery 3(8):711-715, 2004. 5


薬の候補  として臨床試験が開始されたもの



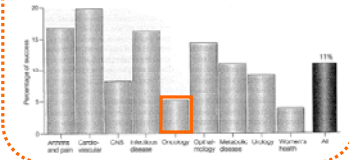
割合


→ 開発の経過

効き目が確認され、国から承認されて薬  として日常診療で使えるようになるもの

効かない、とても危ない、などの理由で薬  として使えないことが判ったもの、開発を断念したもの







病気によって薬になる可能性が違います



がんではお薬  になるのは5%

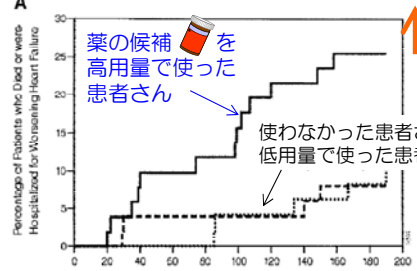
6


薬の候補の殆どは効かないのです・・・

- 「この薬の候補  はがんに効きそうだ」と言われているものが20個あっても、そのうち19個は効かず、薬  にならずに開発が中止されます
- 今、患者さんが使っている薬  は、さまざまなことを調べて効き目があることが証明されて、薬  として認められたものなのです
- 何回もの臨床試験を行って「薬の候補  」の効きめ（有効性）や副作用の出方（安全性）を調べて、よい成績であったものだけが薬  として認められるのです

7

A




薬の候補  を高用量で使った患者さん

使わなかった患者さん
低用量で使った患者さん








縦軸は患者さんが亡くなられたり入院された数を表しています（グラフが上に行くほど、病気が悪くなっています）

横軸は観察をはじめてからの日数を表しています

- 基礎研究で、ある病気に効果がある薬の候補  がみつかりました
- けれども、患者さんを対象に臨床試験をしてみたら、何も使っていない人よりも病気が悪くなってしまいました
- 人の体のしくみは複雑なため、動物実験の結果と患者さんに使ったときの効き目とが全く逆になってしまうことすらあるのです



Circulation. 107:3133-3140, 2003. 8

覚えておいていただきたいこと①

- 薬の候補  の殆どは残念ながら効果がありません。
- 薬の候補  が見つかりましたとニュースになります。けれど、臨床試験をしてみたらそのお薬の候補  は効かなかった・・・という話はあまりニュースになりません。なので、薬の候補  の殆どが実は効かないことに気づくことが難しいのです。
- 病院で使われている薬  は、たくさんの薬の候補  を厳しく調べて選りすぐられたものなのです。
- 薬の候補  の効き目をきちんと臨床試験で調べないと、効き目がないもの、時には使わなかったときより病気が悪くなるものを間違えて使うことになるのです。





新しい治療法の効果をきちんと調べる必要があります

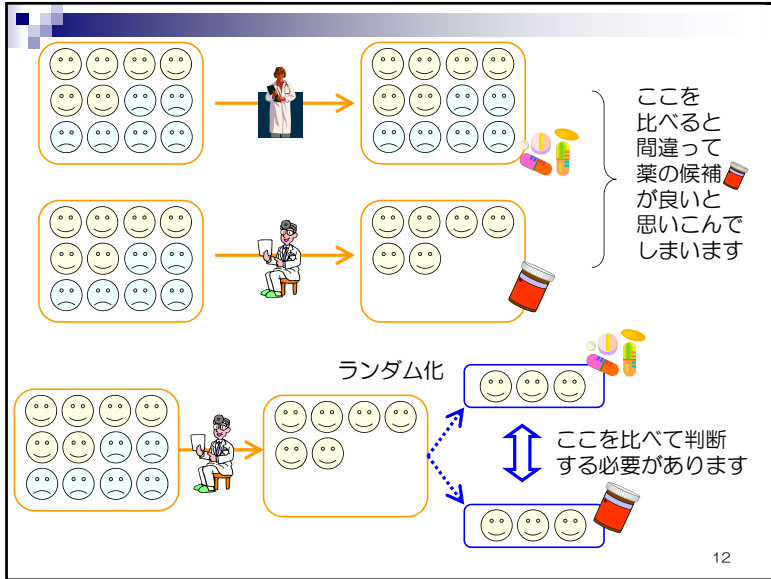
(2)なぜ新しい治療法の評価をするために、倫理的・科学的に正しい方法を使った「治験・臨床試験」が必要なのでしょう？

- 薬の候補  に本当に効果があるかどうかを調べるためには、患者さんを、
 - お薬の候補を使わない人
 - お薬の候補  を使う人
 にグループ分けして、効果を比べることが一般的です

→これを「ランダム化比較試験」といいます

なぜグループ分けして比べる必要があるのでしょうか？

- 全ての患者さんに薬の候補  を使っていただいて、その結果を観察すればよいのではないかと考えてしまいますが・・・
- 患者さんが薬候補  を使ったから長生きできたのか、もともと病状が軽かったために長生きできたのか、区別ができません
- がんの薬の候補  の中には、副作用が強く、体力のある患者さんにしか使えないようなものもあります。その結果を、昔の患者さんのデータと見比べてみても、薬の候補  が効いたから長生き出来たのか、体力のある患者さんだから長生きできたのかの区別ができません。



プラセボと比べることについて

- 薬の効果を調べるためにはプラセボを比較対照としてランダム化試験を行うことが一般的です
- 「プラセボって効かない薬のことでしょう？」
- はい。けれどもプラセボを使うグループに入っても、がんの治験・臨床試験の場合には、日常診療で行われている治療より劣る治療がなされることは通常ありません
 - 病気によっては、日常診療で行われている薬を使わずに治験・臨床試験が行われるケースもありますが、**がん領域では、**
その時点でのベストな日常診療+プラセボ
その時点でのベストな日常診療+新薬候補
の比較をすることが大原則です

13

「いや、そう言っても新薬候補の方が良いに決まってるでしょう!？」 → そうでもないのです…

「丸山ワクチンがガン治療の現場で用いられるようになって40年以上の年月が経過しました。1964年から2011年までに、ワクチンの治験は国立の病院をはじめ全国の病・医院で実施され、丸山ワクチンの投与を受けた患者さんの総数は約**38万9000人**に上っています」
丸山ワクチン・オフィシャルサイトから引用
<http://vaccine.nms.ac.jp/general/index01.html>

※NodaらのRCT(2006)で、**劣るはずの用量に、効くと予想されていた用量が劣る**

※この、劣るはずだった用量とプラセボとのRCTがSugiyamaらにより実施され、2014年公表（ただし統計学的な有意差はない）

14

米国での苦い経験

- 米国の患者団体の方が書かれた論文によると・・・
 - 90年代の米国では、乳がんに対して、ある治療法がよく効くと考えられていました
 - 過去の患者さんと比べてみると、その治療法を受けた患者さんの方が長生きしていました
 - 小規模なランダム化比較試験が行われて、ある治療法を受けた患者さんの方が、古い治療法を受けた患者さんより長生きしていました
 - 4万人以上の乳がん患者さんがこの治療法を受けました

Mayer, M., Clinical Trials 3(2): 149-153, 2006.
<http://ctj.sagepub.com/cgi/content/abstract/3/2/149>

15



小規模なランダム化比較試験の結果


↑ 縦軸は生存されている患者さんの割合を示しています

→ 横軸は観察開始からの日数を示しています

Bezwoda, W. et al. JCO 13(10):2483-2489, 1995.

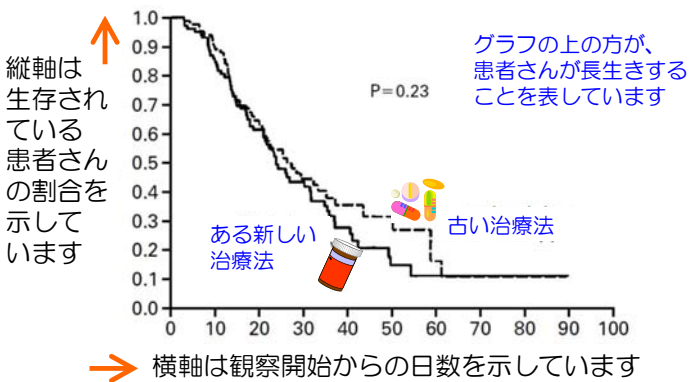
16

- この治療法  は非常に副作用が強く、考え出された当初は5人に1人が、その後も2~5%の患者さんが副作用で亡くなってしまいました
- 2000年に公表された、大規模なランダム化比較試験の結果、この治療法  は延命には全く効果がないことが判りました

4万人以上の患者さんたちが辛い副作用に耐え、しかもその中の2~5%の方は副作用のせいで亡くなってしまったにもかかわらず、実は、その治療  では延命できなかったのです

17

2000年に公表された 大規模なランダム化比較試験の結果



縦軸は生存されている患者さんの割合を示しています

横軸は観察開始からの日数を示しています

グラフの上の方が、患者さんが長生きすることを表しています

ある新しい治療法

古い治療法

P=0.23

NEJM 342(15):1069, 2000.

18

なぜ間違ってしまったのでしょうか？

- 過去の患者さんと比べて長生きしていたという成績は、研究者が統計学を間違って使ってしまったために起こった誤りでした
- 小規模なランダム化比較試験で長生きしていたという成績は、心ない研究者がデータを捏造・改竄して作り上げたウソでした

19

- 心ない研究者は、その後解雇され、その研究者が書いた論文も取り下げられました。

The New York Times
nytimes.com

March 11, 2000

Cancer Researcher in South Africa Who Falsified Data Is Fired

By HENRI E. CAUVIN

「ニューヨークタイムズ 2000/3/11 「データ改竄をした南アフリカのがん研究者が解雇される」

This article was retracted in June 2001.

Chemotherapy With [redacted] as Primary Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Randomized Trial

By W.R. Bezvoda, L. Seymour, and R.D. Dansey

「この論文は2001年6月に取り下げられました」

20

覚えておいていただきたいこと②

- 間違った方法で行われた研究や、心ない研究者が行ったデータの捏造・改竄が、患者さんを苦しめることになってしまいました

※間違った方法で研究を行わないようにしなければなりません

※データの捏造や改竄をするような心ない研究者が現れないように、研究が信頼できるものであるようにするための仕組みが必要です

新しい治療法の効果を調べるには倫理的・科学的に正しい方法を使った臨床試験を行う必要があります

21

まとめ

- なぜ新しい治療法を評価する必要があるのでしょうか？
 - 新しく作られた薬の候補や治療法は効かないものの方が多いのです（最新の治療は評価が確立するまで最善の治療とは限らないのです）
 - 新しい治療法に本当に効果があること、どのような副作用が出るのか、などを調べる必要があります
- どうして正しい方法で実施される臨床試験が必要なのでしょうか？
 - いい加減な臨床試験や治験を行うと、その臨床試験に参加する患者さん、将来その治療を受ける患者さんが被害を被るのです
 - ただ臨床試験をすれば良いというわけではなく、倫理性、科学性の高い臨床試験を実施することが重要です

22

おわりに

- 紹介した米国での苦い経験について論文を書いた患者団体の方は、その論文の中でこう訴えています。
 - 一緒に闘病していた患者の友人がその治療で亡くなったことをきっかけに色々調べた
 - 調べたらこの治療法の科学的根拠が十分でないことが判ったのでこれを患者仲間に伝えようとした
 - けれど、当時みんなが求めていたのは、治療が効くという情報であって、本当は効かないという情報ではなかったため、どうしても言い出せなかった
- 信頼できるがん情報とは、正しい方法で得られた研究結果に基づくものです。
- 「正しい」知識を得るためには、冷静に情報を吟味することが大切です。

23