

## HDBuzz 入門講座：臨床試験のデザインと相

HDBuzz が臨床試験の結果報告のなかの誇大広告と希望を仕分けします。

ジェフ・キャロル、メリッサ・クリスチャンソン 2015年10月9日 編集：ジェフ・キャロル博士

ここ数年間で HD 治療薬の臨床試験結果に関する発表がたくさんありましたが、そうした結果が本当に意味するところを理解するのは驚くほど難しいと言えるでしょう。薬が効いたのかどうかといった単純に見える問題も実は思ったより複雑なのです。そこで、臨床試験の発表というものについて、HDBuzz が HD 当事者やその家族の皆さんのお手伝いをして誇大広告と希望を仕分けしてみましょう。

### 成功への道：新薬の承認過程

薬の一生はその薬がお近くの薬局の棚や主治医の診察室にお目見えするよりずっと前に始まっており、平均するとおよそ 12 年さかのぼります。それでは、新薬が発売されるまでにかかるそんなにも長い間に、一体何が起きているのでしょうか？新薬はまだ認められていない化学物質ですから人に害を及ぼすかもしれないので、その時間の多くは試験研究に費やされます。新薬は安全で効果があると薬事当局に承認されてはじめて実際の治療に使用されます。この承認のプロセスにはとてつもない量の作業を要し、したがって、とてつもない時間がかかるのです。

[写真キャプション]薬が承認されるまでには厳しいテストを経て候補薬が人に対して安全で効果的であることを証明しなければなりません。写真：freeimages

世界では、国ごとに法で定められた新薬承認にいたる道があります。この記事ではアメリカ合衆国での事情を中心に進めますが、世界のどこでも似たような承認の道筋があります。

アメリカでは、米国食品医薬品局 (FDA) が新薬承認の任に当たっています。ある企業に新薬候補があって、例えばそれが HD のためになるかもしれないとした場合、承認のプロセスはその新薬候補に関する三つの情報を FDA に示すところから始まります。すなわち、それが有毒でないことを証明する動物実験、それが適切に作られていることを明らかにする製造情報、そして人を対象にしてそれを試験する臨床計画です。

こうした情報を受け取ると、FDA はその企業が人を対象にして新薬候補のテストを開始する許可を与えることができます。意外にも、この初期の段階において、FDA は企業にその新薬候補が有益であると証明することは求めません。人に使っても安全だと考えられると

証明するよう求めるだけです。

FDA が製薬会社に人を対象にしてその新薬候補のテストを行うことを許可したら、そこから本当の仕事が始まります。今度はその新薬候補が人々の闘病に安全で効果的なものであることを証明しなければなりません。そのためにその製薬会社は臨床試験（これが以下この記事のメインテーマ）を行います。何回もの臨床試験が成功に終わってはじめて、人を対象に薬を使用することが認められるのです。

### 臨床試験入門その1：デザイン

臨床試験は薬を承認するプロセスの要になります。したがって、臨床試験がどう行われるのかを知ることは重要です。このセクションでは（HD 治療薬のためのものをはじめ）すべての臨床試験にあてはまる基礎的な事項で重要なものをいくつか紹介します。

#### 臨床試験とはどんなもの？

そもそも臨床試験とは、ある薬が人にどのような影響を与えるかについて個別具体的な問題に答えることを念頭に、**入念に計画された実験**のことです。一般的に臨床試験は、**薬の安全性と有効性**という二つの問題の一方あるいは両方に答えようとするものです。

第一の問題、すなわち「その薬は安全か」という問題にこたえるためには、それを服用した人の経過観察をして、不快感を催したり危険性を伴ったりする想定外の副作用がないか確かめます。FDA は危険な薬の販売を阻止しようとするので、製薬会社はこうした副作用を念には念を入れて探すよう求められることとなります。ただし、未来を知ることはできないので、ある薬にどのような副作用の可能性があるのか事前には分かりません。したがって、臨床試験参加者に多くの検査や問診を課して、薬で起こる可能性のある副作用を幅広く探知しようとしています。

臨床試験で問われる第二の問題は、薬が病気に一部でも改善をもたらすかどうかです。この問題に答えるのは時として困難です。なぜなら、人間の病気、特に脳の病気は複雑だからです。例えば、HD 当事者やその家族は誰もが HD は生活のあらゆる側面に影響を及ぼすことを知っています。患者は情緒、思考、動作に問題を抱え、最悪の場合は非常に若くして亡くなることもあります。HD 治療薬として効果的ならば、こうしたことの**いずれかに**改善をもたらす可能性があるわけですから、薬に関連した病気の改善を見出すために製薬会社はその臨床試験を入念にデザインしなければなりません。

“FDA の観点からすれば、主要評価項目は、その臨床試験の成否を宣言するうえで重要な**唯一の結果**です”

## 治験が成功したと言えるのはどういう場合？

FDA には臨床試験の成功とは何かについての明確な定義があります。この定義の核心には**主要評価項目**と呼ばれるものがあります。

主要評価項目とは臨床試験で問われる主要な問題のことで、製薬会社が最も答えを見出したい問題のことで、例えば HD 治療薬の場合なら、その薬が安全かどうか、体の動きを抑えるかどうか、思考面の症状を改善するかどうか、さらには発症を遅らせるかどうか**が**主要評価項目として考えられます。臨床試験の主要評価項目とは薬物療法の具体的な最終目標（その薬の成果として望むこと）と考えていいでしょう。

FDA は製薬会社に主要評価項目を明確にするよう求めます。加えて、その主要評価項目をテストするに必要な参加者の正確な人数を明確にするよう求めます。いずれも臨床試験開始に先立って明確にしなければなりません。こうした要件を設けることで臨床試験結果を誤って解釈したり、過大に解釈したりすることを防ぎます。薬が事前に明確にした目標を達成したなら（したがって、製薬会社の予測通りに薬が作用したなら）、その臨床試験は**主要評価項目を「満たした」と**言います。

こうした考えに基づき、FDA は臨床試験の成功を白黒はっきりつける形で明確に示します。すなわち、**主要評価項目を**満たした臨床試験は成功で、そうでなければ失敗です。ですから、FDA の観点からすれば、**主要評価項目はその臨床試験の成功にとって唯一意味のある結果**なのです。

## 主要評価項目以外のもの

もちろん、臨床試験を実施している製薬会社が、主要評価項目に指定した問題だけに限ってしまわず他のことも問いたくなることは大いにあり得ます。そうした問題を**副次的評価項目**と言います。

副次的評価項目は、処置を受けている患者を製薬会社ができるだけ広い視野で観察して薬の効果を見きわめるのに利用するものです。例えば、ある HD 治療薬に主要評価項目として運動症状の改善することが期待される場合、副次的評価項目はその薬が患者の感情コントロールの改善に資するかどうかになるかもしれません。製薬会社は臨床試験において好きなだけ副次的評価項目を設定できます。数項目ということはよくありますし、時として十数項目になることもあります。

主要評価項目とは異なり、副次的評価項目は FDA が臨床試験を成功と認めるか否かについて一義的なものではありません。**仮にある副次的評価項目が上手くいってもそれだけでは**

**臨床試験が成功したとみなすには十分ではありません。**なぜなら、すでにお話ししたように、臨床試験の成功は主要評価項目にかかっているからです。

それでも副次的評価項目から非常に重要な情報を実際に得ることはできます。薬がひょっとすると思いきや思えない仕方で疾患を改善するかもしれない、副次的評価項目のおかげでそれを発見し、人を対象にした時の薬の効果をよりよく把握することができます。このように、副次的評価項目は、後続の臨床試験でどのような効果に注目すべきかをそこから知ることができるという意味で有益です。

[写真キャプション]実際には、臨床試験に評価項目を追加するとその臨床試験を成功させることがより難しくなります。写真出典：freeimages.com

### 多重評価項目への対応

けれども、FDA が本当に重要視するのが主要評価項目なら、どうしてすべての問題を（主要評価項目も副次的評価項目も何でもかんでも）主要評価項目にしてどれもが FDA にとって重要になるようにしないのでしょうか？そうすれば薬の成功する確率が一番高くなるのではないのでしょうか？

ところが、実際にはそうはなりません。こうした何でもかんでもアプローチの問題点を理解するためにたとえ話を使ってみましょう。

先生が教室いっぱいの生徒に確率の法則を説明していたとします。生徒は一人に一枚コインを持っています。先生が一人の生徒に 5 回コインを投げさせると、5 回とも表（あるいは裏）になる確率はどうなるでしょう？ちょっと計算すればその確率は  $1/32$  であることがすぐに分かります。したがって、この「実験」を一人の生徒だけですると、表が 5 回連続で出ることはほとんど期待できません。

けれども、先生がクラスの生徒 32 人全員にその実験を同時にさせたとしましょう。今度はどうなりますか？成功の確率は  $1/32$  ですから、クラス全員でその実験をすると誰かが幸運にも 5 回連続で表を出す確率は非常に高くなります。

ちょうど同じように、臨床試験に評価項目数を増やすたびに基本的にはコイン投げをするクラスに生徒を一人追加することになります。評価項目数を多くすれば臨床試験薬が「成功」する確率は高くなりますが、それは単なる偶然なのです。

科学者が臨床試験結果を分析する際、評価項目数を多く設定した臨床試験の場合はその評

価項目を割り引いて受け止めなければなりません。多くの評価項目数を評価する場合は、いかなる前向きの効果に目を惹かれようが、より高い基準によらなければなりません。

臨床試験結果を科学誌や FDA に報告する場合、科学者は多重比較の説明に際しては入念な数学的処理を行います。しかしながら、HD に携わる科学者がプレスリリースやニュースレポートで同じように念を入れるかという点必ずしもそうではありません。患者やその家族にとって情報源はプレスリリースやニュースレポートであることが多いのですが。

### 多重比較ってそんなに問題？

こんな具合に誤った結論を導いてしまうのが非常に問題であるということを知っていたために、多重比較の問題を無視すればどんな誤りが起こりうるかを例を挙げて見てみましょう。

[写真キャプション]多重比較を無視するのは危険です。なぜならば、臨床試験の成否について誤った結論を導く可能性があるからです。写真出典：freeimages.com

もう 2005 年のことになりますが、研究者が HD の臨床試験で ethyl-EPA という薬を試験しました。ethyl-EPA には脳細胞に活力を与える動力源を安定化し、その健康状態を改善する効果があり、したがって、これが HD に効果があると考えに足る理由がありました。臨床試験の主要評価項目は ethyl-EPA による処置が運動症状を改善できるかどうかを問題にしていました。そして副次的評価項目は、その他の症状や患者のサブグループにおける変化に照準を合わせていました。

残念ながら臨床試験は主要評価項目を満たしませんでした。すなわち、ethyl-EPA は偽薬と同様、HD 患者における運動症状に改善をもたらしませんでした。FDA の白黒をはっきりつける成功の定義に基づいて、この臨床試験は失敗となりました。

しかし、数字に詳しい連中が治験を分析してあることに気づきました。確かに主要評価項目については上手くいかなかったけれども、臨床試験はある副次的評価項目を満たしている。それは ethyl-EPA が HD 変異の比較的軽度な患者における運動症状を改善するかを問題にしたもので、したがって、ethyl-EPA は実際には効果があるのだが、その対象がこうした特定の集団に属する患者に限定されていると思われる、というのです。

けれども忘れてならないのは、このサブグループにおける症状の改善は臨床試験の主要評価項目ではなく、副次的評価項目から臨床試験が成功したとは解釈できないということです。そんなことをすれば一気に多重比較の問題に巻き込まれてしまいます。この臨床試験は

複数の評価項目を扱うようにはデザインされておらず、したがって、そのようにデザインされていたように扱ったことで、統計学上の危険ゾーンに立ち入ることになったのです。そこで下した結論は誤りかもしれないのです。

それにもかかわらず、この副次的評価項目の「成功」に基づいて、新たな臨床試験がデザインされ、HD を対象に ethyl-EPA のテストが行われました。この時の主要評価項目は ethyl-EPA が HD 変異の比較的軽度な患者を対象に特定して、運動症状が改善されるかどうかを問題にしていました。残念ながら、最初の臨床試験同様、ethyl-EPA は特定の患者に対しても、やはり運動症状の改善をもたらしませんでした。

臨床試験において多重比較を無視し、副次的評価項目を主要評価項目であるかのように解釈する危険性はここにあります。多重比較を補正しなければ、臨床試験から導かれる結論はしばしば誤りになります。そうした誤った結論は薬に対する期待を掻き立てはしますが、そうした期待は後続の臨床試験が失敗してかき消されるだけです。

要するに、企業や研究者あるいはニュース記事の中で、臨床試験結果が語られている場合、その臨床試験結果が多重比較の補正を受けているかどうかを知ることが重要になります。そうでなければ、そこでの結論は割り引いて受け取るほうが身のためなのです。

## 臨床試験入門その2：相

さて、臨床試験デザインの基礎をおさえ、なぜそうした基礎を正確に理解することが臨床試験結果を解釈するのに重要であるかをおさえましたので、FDA 承認に至るまでに薬品候補が受けることになるいくつかの臨床試験のタイプについて詳しくお話しできるかと思いません。

臨床試験とは一連のハードルのような制度だと考えていいでしょう。どんな医薬品候補でもこのハードルをクリアして初めて人に使うことが認められます。こうしたハードルのせいで有効治療への道のりが時として長く思えるのですが、危険であるかもしれない薬（もしくは単に効果のない薬）に晒されることから人々を守るためには非常に重要なものなのです。

[写真キャプション] 臨床試験は一連のハードルのような制度で、どんな薬品候補でもこのハードルをクリアして初めて人に使うことが認められます。写真出典：freeimages.com

### 第1相：その薬は安全？

医薬品候補が乗り越えなければならない最初のハードルは人間を対象にした時の安全性を証明することです。通常、これを証明するのは第1相臨床試験で、少人数の健康なボランティアがその薬を摂取して想定外の危険性がないかを確認します。

主要評価項目は**安全性**ですから、第1相臨床試験が成功となるのは、容認できない副作用を起こすことなくその新薬を投与できたときに限られます。

第1相臨床試験の参加者は新薬の投与を人として最初に受けることが多いので、普通は脆弱な患者より（勇気のある！）健康なボランティアを対象に実施されます。けれども、第1相臨床試験のなかには患者を対象に安全性を評価するものもあります。健康な人に負わせるのは倫理的に容認できないようなリスクを有する臨床試験の場合がそうです。例えば、癌の化学療法薬の第1相臨床試験は癌患者を対象に実施されるのが一般的です。そうした薬には重篤な毒性や副作用があるからです。

同じく倫理的な懸念を理由に、HD治療薬の第1相臨床試験も健康なボランティアではなくHD患者を対象に行われることがままあります。そのようなものの一つとして2015年のアイシス社によるハンチンチンタンパク質発現抑制薬（訳注：トミネルセンのこと。アイシス社はその後アイオニスに社名を変更し、現在はロシュ社がこの医薬品の開発を引き継いでいます。）の臨床試験がありますが、健康なボランティアに臨床試験の侵襲性が高い投薬方法を受けるよう求めることは倫理的ではないという理由で、HD患者を対象に安全性が評価されています。

けれども、第1相臨床試験への参加者の如何にかかわらず、この臨床試験に関して知っておくべきは、**そこでは薬に毒性があるかどうかだけに関心が払われる**ということ、その薬が実際に患者に対して効果があるかどうかではないのです。したがって、新しいHD治療薬が第1相のハードルをクリアしたというニュース記事を読んだ場合、その薬がHDに対して有効かどうか分かるまでにはまだまだクリアしなければいけないハードルがたくさんあるということを忘れてはいけません。

## 第2相：その薬は有効？

もちろん、臨床試験の最終目標は新薬が確かにHDに有効であるということを証明することです。その方向性に従って、第1相の安全性ハードルをクリアした新薬候補は次の段階に進み、第2相臨床試験においてさらに**焦点を絞って安全性と有効性のテスト**をします。第2相臨床試験には通常第1相臨床試験よりも多くの患者（十数名から何百人単位）が参加するのですが、その薬で治療すると想定されている病気の患者が対象となります。

意外にも、第2相臨床試験のなかには、第1相臨床試験と同じように安全性を主要評価項

目としてデザインされるものもあります。HD の場合、このような臨床試験には Prequel、Reach2HD、DIMOND、オメロス社の OMS824 臨床試験、Pre-CREST などがあります。そのほとんどにはいくつもの副次的評価項目も含まれていて、処置を受ける患者の HD 症状も観察されます。けれどもその最終的な成否はテストが行われている薬の安全性のみにかかっています。

注意深い読者なら、製薬会社が安全性を主要エンドポイントとして第 2 相試験を行うのは一体なぜなのかを知りたいと思うのではないのでしょうか。このハードルをクリアすることで、第 1 相臨床試験ですでに手にしているであろうもの以外の何をしようとしているのでしょうか。

[写真キャプション] 忘れないで！誰かが第 2 相臨床試験が成功したと言っても、それに意味があるのはその人が臨床試験の主要評価項目が何であるかを知っている場合だけです。

まず、世の中の物事の多くがそうであるように、その答えはお金に行き着くという部分もあるでしょう。人を対象にした臨床試験を実施するには莫大な費用がかかります。早い話、HD の臨床試験を実施する企業の多くが効果だけに的を絞った第 2 相臨床試験をするだけの資金がないのです。ところが、安全性に的を絞った第 2 相臨床試験を成功させれば、薬が効くかどうかをテストする後続の臨床試験に要する資金の調達につながるかもしれません。第二に、すでに述べたように、安全性が焦点の第 2 相臨床試験には必ずと言っていいほど有効性に着目した副次的評価項目が複数追加されます。こうすることで、病気のありとあらゆる兆候に対する薬の効果を観察することになります。評価項目のうちのいくつかは上手くいかなくても試験の失敗というリスクを冒すことはありません。この観察から得られた情報は製薬会社が後々効果に焦点を絞った臨床試験をデザインする際に役立ち、正しい評価項目を中心に据えた成功確率の高いものにすることができます。

第 2 相臨床試験には臨床試験薬が治療対象としている疾患に影響を及ぼすかどうかを直接的に問うものも実際にあります。有効性に焦点をあてた第 2 相臨床試験では症状の測定値を主要評価項目として設定します。HD の場合、このような臨床試験には Amaryliss、Legato、Pride-HD といったものがあります。もし、こうした臨床試験がその主要評価項目を満たしたと耳にすることがあれば、その臨床試験薬が実際に HD 症状に影響を与えたのだと分かります。

第 2 相臨床試験のポイントは、安全性、効果のいずれに焦点を当てたものでも、HD 新治療薬の候補を臨床へと歩を進めさせるものだけのことです。けれども現実の問題として忘れてならないのは、誰かが第 2 相臨床試験が成功したと言っても、それに意味があるのはその人が臨床試験の主要評価項目が何であるかを知っている場合だけだということです。臨床試験の結果がどれだけ心躍るようなものであっても、安全性に焦点をあてた臨床試験



だけでは薬の承認を得るには不十分です。

### 第3相：その薬は本当に効く？

首尾よく第2相臨床試験を終えた医薬品候補は、医薬品承認までの長い旅路の最後のハードルに進むことができます。それが第3相試験です。

第3相臨床試験は非常に大規模で費用もかかり、一般的には期間も長くなり、病気の症状に薬がどんな影響を与えるかを入念に調べます。第3相臨床試験の多くは何百、何千の患者を対象とし、完了までに何年かかかるものもあります。時間がそんなに長くかかるのは、それだけ多くの患者を対象にしているからであり、臨床試験参加者を長い期間にわたって観察して薬が本当に安全で有効であることを示そうとするからでもあります。

第3相臨床試験の主要評価項目は常に**有効性**です。第3相臨床試験が成功するということは、試験中の医薬品はその対象となる病気のある側面を具体的に改善すると自信をもって言えるということです。かくして、第3相臨床試験はHDの治療法のことを考えている人々を本当の意味で喜ばせるものになります。

現在に至るまでHD治療薬の第3相臨床試験は、2Care、CREST-E、HART、MermaiHD、First-HD（訳注：テトラベナジン（日本での商品名はコレアジン）の臨床試験です）など、数多く行われてきました。どの臨床試験でも、試されている薬がHD症状に効くと明確に示されることが期待されました。最近行われた第3相臨床試験ではFirst-HDだけが主要評価項目を満たすことに成功しました。

第3相臨床試験失敗率が高いというのは珍しいことではなく、他の多くの病気の臨床試験においても同様です。だからと言って、HD治療薬の第3相臨床試験が今後失敗する運命にあるということでは決してありません。むしろ、失敗率が高いことで、HD治療薬の発見が困難な課題であることを再認識させてくれます。ただ、困難な課題ではあるけれど、多くの頭脳明晰で献身的な人たちがそれを解決しよう頑張っているのです。

### 今回のポイント

研究者であれ、医師であれ、当事者やその家族であれ、HDに関わっている人なら誰でも、この病気の効果的な治療方法の開発を何よりも望んでいます。そこに至るには、効果的な治療法の第3相臨床試験が成功しなければなりません。

この目標を達成するまでに、多くの第1相、第2相臨床試験が行われるでしょう。こうした初期の臨床試験（および、おびただしい数の難渋な評価項目）について何かを読む場合、

頭をさえた状態にしておくことは失望を感じずに済むための良い方策です。忘れないで下さい、**本当に意味があるのは臨床試験の主要評価項目です**。したがって、主要評価項目が何かを知っておくと、臨床試験発表のなかの誇大広告と希望を選別するのに役立ちます。

最後に、新たな臨床試験がたくさん控えています。そうした臨床試験は確実に大規模化し改善されたものになる傾向にあると思われます。ですから、近い将来、第1、2、3相臨床試験の新たな結果について HDBuzz で読んでいただけると期待しています。

この記事の当初掲載分には *HD* の第3相臨床試験の現状について誤った記述がありました。現在掲載されているものでは訂正されています。

執筆者には明らかにすべき利益相反はありません。当サイトのディスクロージャーポリシーについて詳しくは *FAQ* をご覧ください。