



# ランダム化臨床比較試験 50 周年記念 ロンドン会議

50 Years of Clinical Trials  
—Past, Present and Future—

清水 直容<sup>1)</sup> 津谷喜一郎<sup>2)</sup>

1) 帝京大学医学部第三内科学教室

2) 東京医科歯科大学難治疾患研究所・情報医学研究部門(臨床薬理)

「臨床試験の50年 過去・現在・未来」は British Medical Journal と Medical Research Council の共催で1998年10月29日～30日に Methodist Central Hall, Westminster, London で約500名の参加を得て行われ、日本より清水、津谷、内田、別府、橋本、川崎、山岸、北沢、広瀬らが出席した。会場は大きな教会で音響効果はそれほど良くかったが連日盛況で、2日間のポスター展示も、朝・昼食・コーヒースービスの会場であったため常にたくさんの参加討論を得た。

以下はその会議の簡単な報告であるが、並行して複数のセッションが開かれたので筆者らが出席したのはそのごく一部である。今回発表された論文の中の約15演題関連内容は「British Medical Journal No 7167 31 October 1998」に掲載されているので著者らが出席できなかった発表でも、興味あるものはそれら論文より引用した。以下の文中で「BMJ」とあるのは上記の雑誌であり原著に当たることをお奨めしたい。本報告で英語のままにした用語は日本語にすると内容が正確でないもの例えば explanatory や発表者の定義が不明のもの例えば evidence などである。また文中の RCT は Randomized controlled clinical trial の省略で、ランダム化臨床比較試験を意味する。参考のため全演題と司会・発表者と所属は英文のまま記載した。

今回のカンファレンスは歴史的な CRT 関連演題、現状分析関連、将来への提言がテーマであるが、個人的な感想では臨床試験の過去の歴史が50%、現在が30%、未来が20%の内容であり、今回のテーマのためであろうが、外国では医学史の専門家の活躍が大であること、歴史に学ぶ姿勢が目立った。倫理性と科学性という現在でも両立し難い両面を持つ無作為割付け臨床比較試験の原点はすでに50年前にあり温故知新の感を深くした。

## Introduction and Welcome

Richard Smith : Editor, BMJ, London, and George Radda : Chief Executive, Medical Research Council, London, UK

Streptomycin(以下 SM)の RCT より50年の記念の年であってこの企画がされた。自身が SM 試験に Junior 医師として参加したが古い友人として RCT の発展に功績のあった Hill, Doll の写真を写し開会。

Keynote Address に続き Hart の講演があったが Doll と Hart の講演内容には重複するところもあり一つにまとめた。

Sir Richard Doll : Honorary Consultant, Imperial Cancer Research Fund, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, UK

### Two MRC controlled trials in mid-century : A participant's comments

Philip D'Arcy Hart : Formerly Secretary, MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee (1946) and Director of MRC Tuberculosis Research Unit, National Institute for Medical Research, London, UK

Doll の発表は「BMJ」p 1217 の論文「Controlled trials : the 1948 watershed」に沿ったものであ

る。Doll は Hill の弟子で 1937 年に MD となり肺結核の SM 比較試験に参加, Hart も SM 試験参加者である。医学の領域での比較試験は 1898 年の Fibiger による diphtheria 抗血清療法 (Session M の Lund の発表に詳細) に始まり (「BMJ」 p 1243 参照), 1930 年代の英国の MRC (Medical Research Council, 本会議主催の一員) は, この方法を採用するのを原則としており, patulin による感冒治療, 急性肝炎の低脂肪食治療効果などいずれも無効の成績であったが比較試験である。SM 試験以前にも抗菌剤の比較試験はペニシリン (PC) で行われている。PC の発見は 43 年でこの頃 PC は感冒治療に有効かの試験が行われ割付けをナースが行ったという。この時代は比較群への割付けは来院順に交互にする方法がとられていた。また患者を個々に条件により一対とする方法もとられたが, 選択のバイアスに関連するランダム誤差を制御できないと Armitage の指摘がありあらかじめ 2 群に分けてから, 治療法をコインで決めるのがよいとされた。コイン法はすでに 1662 年に Helmont が提唱したという。その 260 年後の 1922 に Amberson が結核の Na Thiosulfate 治療でこれを用いた。

Fisher の原理は 1936 年の農業の試験で使用されたが, これを 1937 年に Hill が医学研究に導入した。それは治療のランダム化から患者のランダム選択へと進んだ。Fisher はランダム誤差の推定を可能としたが選択バイアスを除外することが重要である。SM 試験より 5 カ月前に百日咳で厳格な試験が始まったが発表が SM 成績発表の 3 年後になったため SM 試験が名誉を得た。倫理面で SM 試験では IRB (施設内審査委員会) はなくヒポクラテスの誓いのみに基づいた。Hill は医師ではなかったが十分その重要性を認識していた。SM 試験が成功したのは気胸以外の治療法がなかった時代であり SM の供給量がアメリカよりの輸入で限られ約 100 人分と少なく, 試験参加希望者は膨大数であり, 一日 4 回の注射で endpoint は明確など placebo 注射対照群は置かれなかったし, 基礎治療は薬剤以外に行うなど参加しやすい条件であったことがあげられる。Hill は「Medical ethics and controlled trials」と題し BMJ; 1043, 1963 にこの試験の倫理面について論文を書いている。SM 試験の詳細はこの日の午後の PLENARY SESSION で Yoshioka が発表した。

## PLENARY SESSION :

### Clinical investigation and therapeutic authority before 1950?

司会 : Christopher Lawrence : Reader in History of Medicine, The Wellcome Institute for the History of Medicine, London, UK

### The making of the clinical trial in Britain, 1910-1945

Desiree C T Cox : The Northampton General Hospital, UK

Cox 女史は Medical Historian である。どの医薬品が新規で安全か, なぜ最善の実施規則が必要かの歴史の教訓について H. G. Wells の Tono Bungay より引用, 1912 年にはすでに patent medicine についての公聴会があり, 医師, 製薬企業, 大衆の 3 者の役割, 行政の保障の正しいルールなどが討議されているという。第一次大戦後に戦時の毒物の研究から大衆の財産の研究へと展開され, インサリンの試験が契機となって, Fletcher, Dale の明白な倫理規約が作られた。1930 年には MRC が試験

に関与し始めている。

**Political order and therapeutic authority : Evaluating drugs in the United States, 1880-1950**

Harry M Marks : The Johns Hopkins University, Baltimore, USA

MIT 出身と紹介された。NEJM 発表の便秘と骨粗鬆症試験の例を取り、社会政治的要求の影響が大であるが、エビデンスと権威は誰かの2点からの視点が重要と指摘。コレラや乳癌治療に見られたように治療方法の改革や集約的研究の必要性への動きがたかまり次第に evidence とは何か、誰が何処でそれを得たかそしてそれが日常診療にいかに関係しているかまでの関心が中心となっている。しかし病院でつくられた evidence のバイアスと限界や長期の観察がないことに注意するとともに、稀なあるいは特異な症例の試験に目を向ける必要がある。diphtheria antitoxin 感染後の日数での発病、10 の RCT は 1000 の haphazard (偶然的) 印象より優れると述べた。

**Science and discipline at the bedside - A history of the clinical trial methodology in German medicine 1920-1950**

Rein Vos : Groningen Utrecht Institute for Drug Exploration (GUIDE), University of Groningen, The Netherlands 発表中止

**第一日午前 並行会議**

以下の A, B, C, D, E は第一日の午前の並行会議である。

**A : The politics of randomized controlled trials**

司会 : Janet Darbyshire : Head, MRC HIV Clinical Trials Centre, University College London Medical School, London, UK

**1. Putting trials into practice-The story of mammography**

Jane Wells : Specialist Registrar, Public Health Medicine, Health Services Research Unit, Institute of Health Sciences, Oxford, UK

**Commentators :**

Muir Gray : Director of Research and Development, Anglia and Oxford Regional Office, Department of Health, Oxford, UK

Hilda Bastian : Chairperson, Consumers' Health Forum of Australia, Blackwood, Australia  
[BMJ] p 1230

研究者の伝言が一般に伝わらない原因として政治環境と大衆の期待などの阻害因子があり大衆の反応は実際には健康意識の高まりや研究の限界を知ってすでに先へ進んでいることがあると乳癌早期発見のための Mammography の例で発言した。

Kay Dickersin : Director, Baltimore Cochrane Center and Associate Professor, Brown University, Baltimore, USA

**B : Industry and drug approval**

司会 : Gianni Tognoni : Chief, Laboratory of Clinical Pharmacology, Istituto di Ricerche Farmacologiche M Negri, Milan, Italy

**1. Getting a drug to market**

John Abraham : Lecturer in Medical Sociology and Director of Science Policy Research, University of Sussex, UK

**2. Should the reimbursement of drugs depend on the demonstration of relative cost effectiveness?**

Alan Maynard : Professor of Health Economics, York Health Economics Consortium, The University of York, UK

**3. The globalisation of drug development and evaluation**

Gianni Tognoni : Chief, Laboratory of Clinical Pharmacology, Istituto di Ricerche Farmacologiche M Negri, Milan, Italy

**C : International differences in approaches to therapeutic evaluation**

司会 : Jimmy Volmink : Director, South African Cochrane Centre, Medical Research Council, Cape Town, South Africa

**1. What constitutes therapeutic success? -A socio-cultural perspective on clinical testing and use of a new type of cancer drug, the interferons**

Toine Pieters : Technology and Society Studies, Faculty of Arts and Culture, Maastricht University, The Netherlands

癌など完全な治療手段のない疾患に対し多剤併用療法の有効性が探索されるが行政による承認は1剤での有効性の確認を要求している。このため interferons の例であるが企業がわずかな有効性で承認を受けた後併用療法の RCT を積極的に行い成功したという紹介である。

**2. Different approaches to therapeutic evaluation**

Elina Hemminki : Research Professor, National Research and Development Centre for Welfare and Health, Health Services Research Unit, Helsinki, Finland

**3. Conducting randomized trials in the Third World. Is it desirable and can it be done?**

Kassam Mahomed : Department of Obstetrics, University of Zimbabwe

**4. RCT's in developing countries -who benefits? Lessons from trials of tuberculosis treatments**

Christopher Holme : Journalist, The Herald Newspaper, Glasgow, Scotland, UK

**D : Submitted Papers Session : History of health care evaluation : Science, power and the medical profession**

司会 : William Bynum : Professor of History of Medicine, The Wellcome Institute for the

History of Medicine, London, UK

**1. The history of the oral contraceptive clinical trials in Britain, 1950s-1960s**

Lara Marks : Wellcome Award LeGturer, Centre for the History of Science, Technology and Medicine, Imperial College, London, UK

**2. Who disciplines whom? Physicians, industry scientists, and regulators in the US and Germany, 1960-1976**

Arthur Daemmrich : Doctoral Candidate, Cornell University, New York, USA

**3. Randomized trial of health policy -Introducing science into politics, or politics into science?**

Brian Richards : Executive Director and Carolyn McNally, General Manager, ACT Division of General Practice INC, Canberra, Australia, presented by John Simes

**E : Submitted Papers Session : Ethical Issues**

司会 : Sandy Thomas : Director, Nuffield Council on Bioethics, London, UK

**1. Ethical analysis of randomized trials for lung cancer**

Matja Zwitter : Consultant in Radiotherapy and Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia

肺癌のRCTの論文の倫理側面を検討した発表。1993年より1995年に発表された92論文が対象。患者を参加させるのに必要である。Lung Cancer 1998 ; 19 : 197 参考。

**2. Injustice and exploitation in cross-national clinical trials**

Baruch Brody : Director, Center for Medical Ethics and Health Policy, Baylor College of Medicine, Texas, USA

**3. Views of patients, the public, and health care professionals on clinical trials : A systematic review** BMJ 1209に掲載あり

\* Sarah J L Edwards : Research Fellow, Department of Public Health and Epidemiology, The University of Birmingham, UK

**4. Prisoners as medical guinea pigs -The American Experience**

Allen M Hornblum : Adjunct Professor and Criminal Justice Consultant, Department of Urban Studies, Temple University, Philadelphia, USA

**第一日午後 PLENARY SESSION :**

**The Ascendancy of clinical trials after World War II**

司会 : Theodore Porter : Department of History, University of California, Los Angeles, USA

**1. Clinical trials of cancer therapies at the NCI, 1955-1970**

Ilana Lowy : INSERM, Hospital Necker-Enfants Malades, Paris, France

## 2. A Calculated Risk : The Salk Polio Vaccine Field Trials of 1954

Marcia Meldrum : DeWitt Stetten Memorial Fellow in the History of the Biomedical Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, 1998-99 Maryland, USA 「BMJ」 p 1233

Meldrum 女史も医学史学者である。小児麻痺として知られる急性灰白髄炎は有病率は小さいが死に至り永続性四肢麻痺を来す重大な小児のウイルス感染疾患であった。現在は経口生ワクチンの2回の服用で完全に予防されているのではほぼ45年前のこの trial は歴史の一駒になったが Salk Polio Vaccine Field Trials は1954年春に開始され6歳から9歳までの60万以上の小学生がワクチンあるいは placebo 注射が2群にわけて行われ、また他に7歳から9歳までの100万人が半分はワクチン注射、半分はただの観察対照群と設定され行われた膨大な数の小学生で行われたある意味で異常な臨床試験である。成功に終わってみれば方法などについての批判は少ないようであるが、実現までの経緯には教訓が多い。今日もし AIDS ワクチンの安全性と有効性を証明しようとするならば、この試験から大きな同じ教訓をくみ取ることが可能であろう。

忘れてならないのは開始前に15年間にわたりアメリカ全土のボランティア組織(National Foundation for Infantile Paralysis)が活発に予防活動、研究支援を行っていた実績である。1953年1月に Salk が死菌ウイルスを用いたソークワクチンを、161人の小学生で行い疾患発生予防を発表したのがこの組織で注目され、1953年暮れにはこの試験が計画された。しかし死菌では抗体は産生されても永久的な疾患予防にならないという学者の反対や倫理性疑問、両親の承諾の難点など多くの反対意見で進行せず最終的には Francis というミシガン大学のウイルス学者でインフルエンザワクチンの野外研究の経験者の強力な指導により賛成派の学者や各州の行政役人を中心とした組織造りに成功したのである。今回もこの膨大な試験の統計的根拠は示されなかったが実地医療はリスクの計算の上に成立するので統計学者が大賛成した根拠はあるに違いないが人道主義者は身震いしたという試験である。より安全な製剤への改良段階でこのランダム割付けの遮蔽試験は教科書的ではあるが異常な統計計画の試験は当時およびその後も批判をされたものである。結局このような試験には科学と政治と大衆意識そして強力な指導組織が重要であることを教えてくれる。

## 3. Why did they randomize? The 1948 MRC Streptomycin Trial

Alan Yoshioka : Imperial College, London, UK

Yoshioka は日本人二世の医学史学者である。Doll の Key Adress と重複部分もあるが SM 治験の詳細で裏話もあり RCT の原点に戻った発表であった。とくに興味があるのは、1946年に SM 試験のため委員会ができた経緯などであるが今回の会議の初め Doll に次いで講演した Hart はこの委員会の書記、後に責任者となった人物である。自然治癒もあった肺結核を対象とし、どの患者に SM を使用すべきか医師が倫理的に悩まなくて良い試験であった状況、すなわち SM の効果がすでにアメリカで知られておりメディアで大きく取り上げられており、闇市で取引され SM 治療希望者が膨大な数であった状況で確立された方法であることである。この内容も「BMJ」p 1220に掲載されている。random という用語は当時の MRC の記録にはなく、その由来はそれまで患者を順番に組み入れる方法では依怙臆慮や選択バイアスがあることを指摘していた Hill が、安静療法を基礎にして患者を、random sampling

numbersによりあらかじめSM患者(S症例)と無治療(C症例)の割付けを行い番号をつけた封筒に入れていたためのようである。

1947年1月に初めての患者が参加したが、患者が選ばれると入院前に番号により封筒がセンターで開封され担当医師に告げられた。患者も入院まで特別の治療をされることは知らず、C群の患者も入院が速やかにできたこと以外対照群であることも知らされず、ただS群とは病棟は異なっただけで通常の治療を受けていた。結果はS群55例、C群52例で一般状態、体温、血沈の分布に両群に差がなく中等度改善率は51%対8%など有効性に関し結論を得ている。この中央管理によりランダムに割付けられた試験の新機軸は医学界の官僚主義に対する科学的な理論と政治的・社会的圧力の結合に帰することができるというのがこの歴史学者の見解である。なお裏話として肺結核が発見された医師自身には試験に組入れず別にSMが用意され、粟粒結核や結核性髄膜炎などの重症結核は別にSMを提供したなどである。

#### 第一日午後 平行会議(F, G, H, I, J)(Hセッションの司会は津谷)

##### **F: The everyday business of running randomized controlled trials**

司会: Mike Clarke: Overviews' Coordinator, Clinical Trial Service Unit, Oxford, UK

##### **1. Efficient trials: Nature or nurture**

Barbara Farrell: Trial Manager, Magpie Trial Co-ordinating Centre, Institute of Health Sciences, Oxford, UK

RCTの科学的側面は取りあげられ議論することが多いが、より効率よく行うための組織造りの情報は公開されることが少なく、計画、患者選択、ランダム化、実施、集計、解析などあらゆる面で試験ごとに無駄な努力が繰り返されており、標準の手順書やスタッフを育成しようとする議論がないという重要な指摘である。

##### **2. Practical issues in design and conduct of large-scale and long-term trials**

John Simes: Director, NHMRC Clinical Trials Centre, The University of Sydney, Australia

##### **3. Practical issues in conducting large-scale randomized trials in China**

Zhengming Chen: ICRF Research Scientist, Clinical Trial Service Unit, University of Oxford, UK

##### **G: Quality and relevance of randomized controlled trials**

司会: Peter Gtzsche: Director of the Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark

##### **1. General quality aspects of randomized trials**

Kenneth Schulz: Vice President and Director, HIV Prevention Trials, Family Health International, Virginia, USA

##### **2. Reports of clinical trials: Does the language of publication matter**

David Moher: Scientist, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Canada



### 3. The relevance of trials from the clinician's perspective

Henrik Wulff : Professor of Clinical Theory and Ethics, Medical Faculty, University of Copenhagen, Panum Institute, Denmark

250 RCT 論文について治療効果に対する遮蔽の不完全さ、ランダム割付け後の除外および非二重盲検の影響の解析をしこれらがバイアスになるという経験的な事実が正しいことを明らかにした。JAMA 1995 ; 273 : 408 を参考に。

### 4. The relevance of trials from the consumer's perspective

Hilda Bastian : Chairperson, Consumers' Health Forum of Australia, Blackwood, Australia

#### H : Prioritizing which trials to do

司会 : Kiichiro Tsutani : Department of Clinical Pharmacology, Division of Information Medicine, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

今回の conference 全体の planning committee は、1997 年 2 月から活動が始まった。手紙, fax, e-mail とさまざまなメディアで準備がなされた。津谷はコクラン共同計画などで、この planning committee のメンバーに知人が多いところから誘われて入ることになった。当初、「RCT の将来」(Future of RCT) というセッションを担当するというので、人選や、内容などの議論を進めた。「エビデンスに基づく医療」(Evidence-based Medicine : EBM) といっても、RCT を実施するにはいろいろなりソースが必要であり、また RCT からの一般化可能性にも限界がある。そこで、将来を論じるにあたっては RCT のみならず、代替として、しっかりしたデータベースに基づく意思決定もありうるということで、一時話が進んだ。EBM に対して「現実に基づく医療」(reality-based medicine : RBM) なる言葉があるということはこの過程で知り、薬剤疫学 (pharmacoepidemiology) にも近いものであった。しかしこの領域は適当なスピーカーがいなく、また planning committee の他のメンバーからもあまり支持が得られなかった。

将来といえば、21 世紀はアジアの時代であり、また異なる民族で行われた臨床試験の他の国への外挿可能性も大きなテーマである。conference 全体のプログラムがだんだんと固まるにしたがい時間的制限からスピーカーを 2 人に絞ってくれということになり、そこで、この領域に詳しい中国と日本のスピーカーを選んだ。

年が明けて 1998 年春ごろになり、どうも日本人である津谷がこの「RCT の将来」のセッションの座長を務め、スピーカーもアジア人であると、RCT の将来はアジア人が独占するようにも思え、そのことを planning committee へ申し入れた。その結果、このセッションのタイトルは、「RCT の世界化」(Globalization of RCT) に変えることになった。だが、座長、スピーカーともなお全員アジア人である。

この間、「臨床試験の優先順位付け」(Prioritising which trials to do) のセッションを担当することになっていた米国ボルティモアコクランセンターの Kay Dickersin から、ぜひ彼女のセッションに欧米からだけでなく、日本ないしアジアからスピーカーを探してくれと頼まれていたが、適当な人が

見つからずにいた。彼女は、パブリケーション・バイアスを研究テーマにしており、また、臨床試験の全プロセスにおける患者・消費者の参加に関連した活動を行っており、女性や minority などにも強い関心を持っている。

そこで、夏ころ、彼女とお互いの担当するセッションを swapping することに話がまとまり、津谷が「臨床試験の優先順位付け」を担当することになった。

### 1. The need for systematic reviews before undertaking randomized trials

Iain Chalmers : Director, The UK Cochrane Centre, Oxford, UK

コクラン共同計画のアイディアを生み出し、実際に周産期領域で systematic review を行い、現在、UK Cochrane Center のセンター長である、Iain Chalmers による発表である。社会的なリソースを使う存在である RCT を行うにあたっては、そのテーマについてそれ以前にどのような RCT がなされたかを systematic review すべきであるという。その情報は当該研究者だけでなく、研究のスポンサーや研究倫理委員会へも提出されて審議されて、初めてその研究を実施することが倫理的にも科学的にも正当化 (justify) される。これによって、どの研究に priority があるかがわかるというものである。コクラン共同計画の行っている systematic review は The Cochran Library と題して、CD-ROM や Internet で世界中で使われているが、これまでいわれていた、臨床家にとっての意思決定や、行政担当官にとっての意思決定のみならず、全体としてどんな情報が欠けているかや、どんな情報がすでにあるかを見極めることにより、つぎのエビデンスは何について得られるべきかがわかるものである。

### 2. Prioritizing which clinical trials to do - Industry perspective

Silvia Nora Bonaccorso : Vice President, Marketing and Medical Communications, Worldwide Human Health Marketing, Merck and Co Inc, New Jersey, USA

ブラジル生まれで現在米国メルク社に勤務する Silvia Nora Bonaccorso による発表。企業スポンサーの研究には3つの目的がある。第1に、新化合物の安全性・有効性を立証する第I相から第III相までの研究。開発費は高く(3億ドル,10年)また、行政による要求が厳格で、どの臨床試験を prioritizing するかという選択肢は、いったん開発が始まるとほとんどない。第2に第IV相の post marketing surveillance である。開発能力のある会社はほとんどこの研究を行っている。第3に、すでに市販された医薬品の新しい適応を取るための研究である。メルク社では第V相 (Phase V) と称している。第IV相、第V相では、prioritization が大きな意味を持つ。実際の臨床試験の prioritization には以下の要因が関係してくる。すなわち Uncontrolled の条件の中で医薬品の Risk/benefit 比をよりよく把握するため、患者の服薬状況を知るため、true endpoint を用いた長期の効果を知るため、他社と競合的な臨床試験などである。Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) を例にして報告された。質疑応答では、企業による利益追求と、臨床家が知りたい情報を生み出す臨床試験の乖離について盛んに質問が出された。

### 3. The consumer perspective : Patient activism and the determination of research priorities, methods, and ethics

Steven Epstein : Associate Professor, Department of Sociology, University of California, San

Diego, USA

カリフォルニア大学サンディエゴ校の社会学者・Steven Epstein による報告。臨床試験の priority を決めるものとしての患者の役割について述べたもの。臨床試験は近年、社会的に大きな関心と呼ぶものとなってきた。これまでは、隠れた存在であった「普通の人」(lay people)が、決定に大きくかかわるようになってきている。1980年代は、エイズ活動家が主体であったが、1990年代は、さらに女性、民族的(racial and ethnic)マイノリティが、この領域で注目される存在になってきた。

### **I : Submitted Papers Session : History of health care evaluation : Political contexts**

司会 : Harry M Marks : The Johns Hopkins University, Baltimore, USA

#### **Politics and randomized controlled trials**

##### **1. Lessons from the (buried) history of social experiments**

Ann Oakley : Director, Social Science Research Unit, University of London Institute of Education, London, UK

現在では社会学者は社会的介入試験には RCT は適さないというが、健康推進、公衆政策、社会福祉、犯罪者権利、教育などの政策決定のためにも理想的な方法とされアメリカで1980年代までよく用いられたが認知と有用性が問題とされ、また政策決定者にとって成績を得るまでの期間が長期かかること、医療の試験と同じく実生活における試験では参加者が少なく、介入による予想しえない効果の発現、研究と実施の相克など興味ある類似性のある問題のため応用は減少したという。種々のレベルでの介入を必要とする定性的データ集積など実生活に関しては RCT から学ぶ点が少なくないという視点である。例えば刑期を終えた 3982 名を 4 群にわけ経済支援の最適な条件を示すなどの試験である。比較のない実験から得られる大衆を守り職業的介入によって得られるより合理的な政策を決定するためには医療でもかかる社会学的介入の RCT は同じく必要であろう。

##### **2. Issues of informed consent and reliability : Drug testing in Liverpool and West Africa 1917-1938**

Helen Power : Wellcome Lecturer in History of Medicine, University of Liverpool, UK

##### **3. The Medical Research Council's Therapeutic Trials Committee and the development of clinical trials in the UK**

Ben Toth : Research Associate, Department of Social Medicine, University of Bristol, UK

### **J : Submitted Papers Session : Organisations, patients and clinical trials**

司会 : Barbara Rosenkrantz : Professor Emerita, Department of the History of Science, Harvard University, Cambridge, USA

##### **1. Recruitment of organisational units in secondary care : Lessons from a multicentre cluster randomized trial**

\* Anne Walker : Senior Research Fellow, Health Services Research Unit, University of

Aberdeen, Scotland, UK

**2. Barriers to participation in randomized controlled trials : Results of a systematic review**

\* Sue Ross : Clinical Trials Programme Co-ordinator, University of Aberdeen, Scotland, UK

**3. Confronting methodological issues in trials of health services reform : The experience from the Australian co-ordinated care trials**

\* Chris Silagy : Head, Department Evidence-Based Care and General Practice, Flinders University of South Australia, and Director, Australian Cochrane Centre, Adelaide, Australia

**4. Clinical trials in soldiers -Pros and cons**

Yair Morad : Head of the Section of Research and Foreign Relations, Israel Defence Forces Medical Corps, Israel (Would you please note that this talk will be presented by Ronen Durst on behalf of Yair Morad)

**第一日夕 PLENARY SESSION :**

**Ethical aspects of randomized Controlled trials**

司会 : Alan Johnson : Professor of Surgery, Department of Surgical and Anaesthetic Sciences, The University of Sheffield, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

**1. Can the 'right' experimental design resolve ethical quandaries in randomized controlled trials?**

Steven Goodman : Associate Professor of Oncology, Pediatrics, Epidemiology and Biostatistics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

**2. What is informed consent and who gives it?**

Sefren Holm : Department of Medical Philosophy and Clinical Theory, University of Copenhagen, Denmark

**3. For whom do ethics committees speak? Ethics committees in the international setting**

Sarah van Epenhuysen : Faculty of Behavioural and Social Sciences, University of Groningen, The Netherlands

**第二日午前 PLENARY SESSION :**

**How randomized controlled trials affect clinical practice**

司会 : Stephen MacMahon : Director and Associate Professor of Medicine, Clinical Trials Research Unit, The University of Auckland, New Zealand

**1. Maximising and measuring the impact of trial results on clinical practice**

Brian Haynes : Professor of Clinical Epidemiology and Medicine, McMaster University, Faculty of Health Sciences, Hamilton, Canada

主題は結果の内的妥当性と一般化についてであった。用語はあえて日本語とせず原文のままとした

が参考になる所が多い。Efficacy (explanatory) は理想的状態での trial で more good than bad の発見のためとも表現した。一方 Efficiency trial は費用に見合う治療のためという。Utilization, Acceptability, Appropriate, などの用語も頻繁に使われた。はっきりした evidence を確立し臨床的方針へ発展させそれを政策に適応させよという提案であり臨床医師が evidence を応用する重要性を指摘し research transfer の research をもっと行うべきことを強調した。

## 2. Effects of randomized trials in cardiovascular medicine

Salim Yusuf : Director, Division of Cardiology, McMaster University, Hamilton, Canada

心血管系の疾患の世界的なまた高脂質血症治療を含む大規模長期試験の例をあげて組織作り, 国際化, 計画の単純化, RCT の概念の普及, 教育, 解析などの点からの展望を述べた。

## 3. The influence of randomized controlled trials in the management of patients with breast cancer

Michael Baum : Professor of Surgery, Department of Surgery, University College London Medical School, UK

腋窩リンパ節を含む乳房完全切除は早期に血管内に微少転移があるという説に基づいた治療であるが Baum は乳房保存的療法支持の立場から tamoxifen の RCT の成績を紹介し tamoxifen 導入後の 1985 年以降乳癌の死亡率は減少していることを示した。

## 4. Effects of randomized trials in mental health

Gavin Andrews : Professor of Psychiatry and Director, Clinical Research Unit for Anxiety Disorders, University of New South Wales, Sydney, Australia

RCT は精神科領域での治療法に大きな影響をもたらした。従来の治療に対して新薬が優れないときは placebo 対照試験成績が、また新薬が優れるときは RCT の成績が根拠とされ新薬が使用されてきた。この間行政が果たした役割も大である。精神科領域には 57 種の証明された有効薬があるがその証拠と実際の治療状況と異なる例を 4 つ示した。

1. 高価な治療が placebo に優れず代替え治療のあるとき一つの質の高い試験で従来の治療が捨てられた例として精神分裂病のインスリン療法を示した。インスリン低血糖昏睡療法は危険で実施に費用を要し barbiturate 使用による昏睡療法に優れず、より安価で有効な chlorpromazin が導入されたこともあってインスリン療法は使用されなくなった。
2. 有効性, 有用性の Evidence があるにもかかわらず (RCT や Cochrane Collaboration 判定あり) 医師や管理者が好まないため精神分裂病の家族療法は廃れた。理由は現場で好まれないのである。
3. 重症のうつ病の電気ショック療法は 6 報の RCT があり有効であるがショックという状態への抵抗があり社会的因子がその使用の障害になっている例である。
4. 有効性の証明がなく他の有効な治療法があるのになお受け入れられている療法の例としてはうつ病の精神分析療法がある。治療者の満足度もあり変更には機構的, 社会的障害が強い例である。

第二日午前 並行会議(K, L, M, N, O)

**K : Public participation in randomized controlled trials**

司会 : Nick Partridge : Chief Executive, The TerrenGe Higgins Trust, London, UK

**1. Influencing the research and practice agenda in breast cancer**

Kay Dickersin : Director, Baltimore Cochrane Center and Associate Professor, Brown University, Baltimore, USA

**2. Experience of participation in HIV trials in the UK**

Henry Graham-Smith : NAM Publications, London, UK

**3. Research, information and the public interest**

Mike Wallace : Managing Director, Schering Health Care Ltd, West Sussex, UK

**L : Statistical aspects of randomized controlled trials**

司会 : Doug Altman : ICRF Medical Statistics Group, Centre for Statistics in Medicine, Institute of Health Sciences, Oxford, UK

**1. Statistical milestones in 50 years of randomized controlled trials**

Susan Ellenberg : Director, Division of Biostatistics and Epidemiology, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Maryland, USA

**2. Bayesian methods and the future of randomized controlled trials**

Donald Berry : Institute of Statistics and Decision Sciences, Duke University, Durham, USA

**3. A preference for not using formal stopping rules in pragmatic randomized trials**

Sue Richards : Senior Research Fellow, Clinical Trial Service Unit, Oxford University, UK

**M : Submitted Papers Session : 'History of health care evaluation : changing practices**

司会 : David Rothman : Center for the Study of Society and Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, USA

**1. 50 years of Plutonium Trials : Their historical and methodological significance**

Sue Rabbitt Roff : Cookson Senior Research Fellow, Centre for Medical Education, Dundee University Medical School, Scotland, UK

アメリカで行われた原爆実験参加者の50年間の追跡, クリスマス島実験参加兵士などの定期的追跡(染色体変化も含む)など1000報告あるという。現在も環境ホルモンの調査の中に組み入れられ続行。データの発表はなかった。

**2. Ovarian ablation in breast cancer : 1948-1998 ; The journey from randomized trial to Cochrane Review**

Mike Clarke : Overviews' Co-ordinator, Clinical Trial Service Unit, Oxford, UK

今回の発表には Cochrane Review 成績が多かったがこれもその一つで, 乳癌の治療法として外科

的、放射線あるいは薬物による卵巣機能廃絶療法についてである。1例の症例が報告された1986年からRCTが行われた1948年の成績、1992年以降行われ始めた系統的評価を例示し従来の治療法一般の歴史に共通の問題を辿ったものである。再発の予防とか死亡とか評価目標の相違はあるが、1980年代初期までの13 RCTの3500人の患者についての成績でも切除可能な乳癌患者に対する卵巣廃絶療法が価値あるものか否かの結論は得られない。そこで系統的評価が必要とされたのである。1988年の発表では6試験の解析であるが結論は得られず、さらに10のRCTが評価され1992年に再発予防および生存延長に効果があるとされた。1996年の報告ではさらにRCT成績が追加され3456人の患者の評価で有効と結論されている。今回はその内容を述べる目的ではないが、臨床において治療成績を評価する道のりを考える上で重要な発表であった。

### 3. Clinical trials turn 100 years! Fibiger's Danish clinical trial on serum -intervention in diphtheria patients

Christian Gluud : Chief Physician, Copenhagen Trial Unit, Institute of Preventive Medicine, Copenhagen University Hospital, Denmark

世界で初めての比較臨床試験とされるFibiger(1867年生まれてKochの弟子であり1927年Novel賞、1928年死亡)によるDiphtheriaの抗血清療法の紹介が同じデンマークの研究者によりなされた。ちょうど100年前になる。Diphtheriaによる死亡はデンマークで年7万人の当時である。Lofflerの抗血清は無効とされていた。Fibigerの試験では計484名の患者で入院日により基礎療法に抗血清治療有り無しの2群にランダム割付けが行われその方法の詳細も記載されているがデンマーク語であったため誤訳もされており患者は交互に割付けられたとの記載もあるという。最終評価は死亡である。死亡者は239名中8人対245名中30人で統計的解析はなされていないが有効性に異論はなかった。何故SM試験まで50年経過したかについてGluudは言語の問題としたのは日本人にとって教訓的である。

### 4. 50 years of reporting of randomized controlled trials in general health care journals worldwide : How things have changed

Steve McDonald : Research Assistant, UK Cochrane Centre, Oxford, UK

1948年から97年までの18国について1国1医学誌発表のRCT論文の調査である(日本は含まれず)。最大数はBMJ;2016報である。1986年がピークで年246報あるが最近の5年では計759報と明らかに減少している。試験あたりの症例数は100人で分けていたが100人以上が多くなり最近報告の試験の半数以上はそれである。少数例の報告は特殊な医学誌に発表されるためか、信頼性が低いと考えられるためか、そして報告数の減少はRCTが当たり前となったためかなどの考察があった。

## N : Submitted Papers Session : Ethical issues (II)

司会 : Charles Warlow : Professor of Medical Neurology, Western General Hospitals NHS Trust, Edinburgh, Scotland, UK

### 1. European Research Ethics Committees and the Ethical Regulation of RCTs : A report from EURICON (an EU funded BIOMED 2 project)

\* Christopher Megone : Senior Lecturer in Philosophy, (Scientific Co-ordinator for EUR-ICON), Department of Philosophy, (and Centre for Business and Professional Ethics), University of Leeds, UK

新生児の RCT における同意取得についてヨーロッパの現状を述べたもので e-mail : c.b.megone@leeds.ac.uk より情報を入手できる。国の間で倫理的や法的相違が存在するようである。

## 2. Ethics and clinical trials : Social, economic and cultural factors

Richard Ashcroft : Lecturer, Ethics in Medicine, Centre for Ethics in Medicine, University of Bristol, UK

## 3. "I trusted them to give me the best treatment" : Patient's understanding of randomisation

\* Katie Featherstone : MRC Research Student, Department of Social Medicine, University of Bristol, UK

「BMJ」p 1177 参照。Random という言葉について前立腺肥大症治療の比較試験に参加した患者の理解度を調査した報告である。治療が chance で決められること、治療間の比較があること、医師にもどの治療を選択するか封筒を開くまで分からないことの 3 点の理解は良いようである。従来この種の意識調査は重篤な小児疾患の母親で行われるなどかなり問題意識の強い試験であったが、この報告は一般の試験であるという点が特徴であろう。説明側と参加同意者との解釈の違いの例として random とは目的がないとか比較対照がないと言う理解があったり、trials も標準治療も test 中との理解があることで英語由来用語に対する英国人の理解からみて日本人での横文字由来の用語の説明にはこれまで以上の注意が必要であろう。Random allocation と allocation at random の違いを明確に説明できなくてはならない。専門家の用語は専門外の人にどのように受け止められているか再検討が必要である。

## O : Submitted Papers Session : Methodological issues

司会 : Stephen Evans : Head of Epidemiology Unit, Medicines Control Agency, London, UK

## 1. 50 years of randomized controlled trials relevant to the care of those with schizophrenia : 2000 trials, 20 outcomes, 638 rating scales

\* Clive Adams : Cochrane Schizophrenia Group, Oxford, UK

## 2. Quality of life reporting in randomized controlled trial research

\* Caroline Sanders : Research Assistant, Department of Social Medicine, University of Bristol, UK

RCT で QOL がどのくらい評価されているかの現状分析である。Cochrane 計画に登録された癌、心血管系、その他の計 364 論文で QOL の評価は 1980~1997 年間で増加しているが 1997 年報告でも 5% 以下(癌でも 10% 以下)と少なく用いられた方法も 62 種におよび標準化を始め課題は多い。「BMJ」p 1191

## 3. Sample size calculations for clinical trials in which patients are randomized in groups



\* Marion Campbell : Senior Statistician, Health Services Research Unit, University of Aberdeen, Scotland, UK

個々の患者でランダム化せず患者群例えば施設ごとに治療をランダムに割付けるいわゆる Cluster randomized trials では Cluster 効果とその数によるが同じ有意差の検出に総患者数は約倍必要。データが非独立の性質であるのでそれに対応した解析法使用を指摘。CONSORT (consolidated standards of reporting trials) 報告 (Begg ら JAMA 1996 ; 276 ; 637) を今後の RCT 報告では参考にすべきという。

#### **4. Using external evidence as the basis for stopping a trial : Example of the Antenatal TRH Trial**

Diana Elbourne : Senior Lecturer, Medical Statistics Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

#### **5. Can trials inform policy-before policy deforms trials**

\* Mark Haggard : Director, MRC Institute of Hearing Research, Nottingham, UK

### **第二日午後 PLENARY SESSION :**

#### **The globalisation of randomized controlled trials**

司会 : Kay Dickersin : Director, Baltimore Cochrane Center and Associate Professor, Brown University, Baltimore, USA

#### **1. RCT of antiprogesterone contraceptive and data management in China**

Sang Guo-wei, Department of Clinical Pharmacology, Zhejiang Academy of Medical Sciences, China

中国の医薬品開発と RCT の現状を知る上で興味深い。まず GCP はあるが一般への普及は遅れ同意取得も不十分のようである。割付けは封筒法で抗 Progesterone 製剤である Nifepristone 経口と 1 試験はプロスタグランジン膣錠の併用約 4500 人参加の妊娠早期の医学的墮胎治療における用量試験 (成功率は約 80 %)、他は性交後 24~96 時間の例について抗 estrogen 剤の Anordin 併用での流産促進効果試験であった。

#### **2. Ethnic difference-how the data from randomized controlled trials can be utilized between different ethnic groups**

Eiji Uchida : Associate Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Showa University, Tokyo, Japan and Chikayuki Naito : Teikyo University, Tokyo, Japan

内田の発表は ICH の Ethnic Difference の基礎となった日本のデータと国際的な臨床試験の共通承認に関係する発表である。日本でこの内容を知る機会は少ないので本報告の末尾に当日発表の概要の掲載をして戴いた (p.487~503)。

## Closing Keynote Address

### Large-scale randomized evidence : Worldwide meta-analyses and mega trials

Richard Peto : Professor of Medical Statistics and Epidemiology, Clinical Trial Service Unit, Oxford, UK 「BMJ」 p1170

Petoの講演は迫力あるもので結論はこれからの50年は大規模の無作為割付け臨床比較試験をどのように実行すべきかの提言である。乳癌、大腸癌の例をあげた最近の脳血管障害、心筋梗塞に対する治療法の試験などからみて実行可能とした、強調したのは、かかる試験への参入条件で「The uncertainty principle」と命名し、患者が試験に参入する唯一の条件は患者の主治医がその患者にとって試験治療のどちらが最も適切か確信できない(uncertainty)ことだけであるという。すなわち医学的あるいは非医学的理由でその治療選択肢のいずれかがその個人に試験内あるいは外で行われ得る無治療あるいは治療に較べ不適切と確信できたら参入させない。GCPの監査などを意識した言い訳的書類作成の要求が逆説的に回答が切望されている治療的問題に対する解決を遅らせていることになる。少数の比較試験を不要というのでないがペニシリン、タバコの例をあげ比較試験がなくても結論が得られるものもあるといい、ありふれたしかし生死に重大な結果をもたらす疾患の治療に求められている療法たとえばアスピリンなどを考えての発言である。10%を9%に減少させると100万人で1万人の生命予後に関係するからである。参入条件を厳しくすることで症例数が減少する。False positiveを防ぐことに力を尽くしてきたが現在から重要なことは多くの疾患におけるRCTにおいて、症例数を膨大にし試験を単純化しデータモニターや監査の量を減少させ、overviewとmega-trialsによりfalse negativeをコントロールすることである。と結んだ。

## ポスター発表

### 1. Role of legislative changes on dissemination of results in aids trials (The Johns Hopkins Universtiy, USA)

論文が印刷公表されることにバイアスがあるといわれるがこの報告はアメリカにおけるAIDS治療薬のRCTの273研究についての論文バイアスを取り上げている。印刷された成績は全体では49%であるが、承認された薬については55%で非承認薬では42%という。

### 2. Ethics of cluster randomized trials (University of Birmingham, UK)

### 3. Are randomized trials treatment? Physical effects of participating in clinical trials (University of Birmingham, UK)

### 4. Sample size calculations-time for a change (University of Birmingham, UK)

### 5. Should a conservative management/watchful waiting arm be included in surgical trials? Evidence from the clasp trial of treatments for benign prostatic disease (University of Bristol, UK)

6. **Developing an RCT of shared care for patients with long term mental illness** (Guy's & St Thomas's Medical & Dental School, UK)
7. **The role of 'economic significance' in clinical trials : An aid to sample size calculation** (University of Aberdeen, Scotland, UK)
8. **Should patients be co-enrolled in two trials at once?** (LEO Pharmaceuticals, UK)
9. **Transferability to clinical practice of the results of controlled clinical trials : The case of antiemetic prophylactic treatment for cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting** (Universit Degli Studi Di Perugia, Italy)

RCT で得られた成績が如何に日常治療に反映されるかの発表である。高度および中等度に催吐作用のある化学療法に伴う吐き気のコントロールの標準治療はセロトニン受容体拮抗薬とステロイドの併用であることが RCT で確立しているが、軽度の催吐作用のある化学療法ではこの併用の有効性は示されていない。今回の使用実態調査によると試験に参加した医師の日常診療は通常この成績が取り入れられているが、過剰あるいは過少処方例も多く、RCT の成績に忠実でない処方も多い。その一因として過去の制吐薬試験への参加経験の有無が影響するという。経験のある施設での使用法は RCT で得られた証拠に基づく率が多く経験のない施設の医師は軽度の催吐作用のある化学療法においてもこの併用を用いる率が約 40 % も多いという。

10. **The MRC health services research collaboration (HSRC) : A methodological research agenda MRC Health Services Research Collaboration** (University of Bristol, UK)
11. **Evaluation of alternative interventions for a rare but important condition : an example from the developing world** (Institute of Health Sciences, UK)
12. **Ethical dilemmas in using unlicensed drugs for civilian chemical and biological warfare protection-half the way is sometimes all the way** (Israel Defence Force Medical Corps, Israel)
13. **What factors influence the range of available RCT evidence? The case of interventions for knee osteoarthritis** (University of Bristol, UK)
14. **Why do patients agree to participate in clinical trials** (University of Dundee, Scotland, UK)
15. **Analogies to vaccine efficacy trials** (Statistics Collaborative, USA)
16. **Sequential statistical design and practical design making : Experiences with a long-follow-up multicentre cancer trial** (Cologne University, Germany)

症例の集積が緩徐の場合や試験の進行中における意志決定の問題点、参入が終了した後の統計量の扱いなどについて以下の論文について議論。

Ashby D, Machin D (1993) : Stopping rules, interim analyses and data monitoring committees (Editorial). Br J Cancer 68 : 1047-50

Fleming TR, Watelet LF (1989) : Approaches to monitoring clinical trials. J Nat Cancer Inst

81 : 188-193

Pocock SJ (1992) : When to stop a clinical trial. *Br Med J* 305 : 235-240

Whitehead J (1992) : The design and analysis of sequential clinical trials (2nd edition). Ellis' Horwood, Chichester, UK

### 1. Slow accumulation of information

Lan KKG, Rosenberger WF, Lachin JM : Sequential monitoring of survival data with the Wilcoxon Statistic. *Biometrics* 51 : 1175-83, 1995

Rosner GG, Tsiatis AA (1989) : The impact that group sequential tests would have made on ECOG clinical trials. *Stat Med* 8 : 505-516

Van Es G, Tijssen GP, Lubsen J (1987) : Early termination of clinical trials with prolonged observation of individual patients : a case study. *Stat Med* 6 : 927-937

### 2. Decision-making during trial to assess

Fleming TR (1992) : Evaluating therapeutic interventions : some issues and experiences. *Statistical Sci* 7 : 428-456

Smith MA, Ungerleider RS, Korn EL et al (1997) : Role of independent data-monitoring committees in randomized trials sponsored by the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 15 : 2736-43

### 3. Re-estimation of values after recruitment has ended

MRC working party on advanced carcinoma of the cervix (1993) : a trial of Ro 03-8799 (pimnidazole) in carcinoma of the uterine cervix : an interim report from the Medical Research Council Working Party on advanced cancer of the cervix. *Radiotherapy & Oncol* 26 : 93-103

17. When not all the appropriate outcome measures exist for an urgent trial : Statistical and design aspects of a solution (MRC Institute of Hearing Research, UK)

18. Drug risk assessment : A case for large trials with lean protocols (Joerg Hasford, University of Munich, Germany)

薬剤疫学の3手法には自発報告登録, 症例対照試験, コホート研究があるが, 通常症例数が非常に大であるので患者一人あたりの情報収集には限界がある。ADRの評価のためには多施設, ランダム化, 効果を判定せずに基礎と経過と結果のみのデータを集積する瘦せた試験を提案している。Pharmaco-epidemiology and Drug Safety, vol 3 : 321, 1994の自分の発表に基づく。

19. What is meant by "intention to treat"? (Sally Ollis : Lancaster University, UK)

ITTの用語は十分の定義なしで使用されている。本来は無作為に割付けられた群におけるすべての割付け患者を含むことである。すなわち参入条件適合の如何を問わず実際の治療を問わず, 治療からの脱落あるいは計画からの逸脱を問題にせず含めるのである。BMJ, JAMA, Lancet, NEJM発表のRCT 118論文の47%はITT解析という。今後RCT論文では無作為的割付けよりの逸脱と欠損成績の処理を厳密に記載することや欠損成績による影響の可能性に言及することが求められよう。ITT解

析は日常の診療においてみられる治療から得られる利益の実際的な推定となるなどわれわれのこれまでの方針と合致した考えの発表であった。

**20. Is consent informed when joining a large perinatal trial?** (Leicester Royal Infirmary, UK)

**21. Data quality surveillance in clinical trials : A survey** (The Johns Hopkins Centre for Clinical Trials, USA)

MEDLINE の 1995 年 7 月より 6 カ月間の RCT 222 英語論文の国(日本の 9 論文を含む), 資金出所, 解析手段, 記録監査, 参加医師の評価などにより現状の解析を行った。

**22. Pragmatic and explanatory clinical trials : A clear-cut distinction?** (University of Heidelberg, Germany)

RCT において pragmatic と explanatory という用語がどのように使用されているかを 1967 年以降の 43 文献につき調査したものである。われわれの発表でもこの用語を用いたので考え方を整理しておく。この用語は Schwartz と Lellouch が 1967 年(explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. J Chron Dis. Vol 20 : 637-648)に初めて使用した。文献上でまったく反対の使用が行われている。また使用項目も目的, 意味, 使用者, 母集団, 計画など多岐である。例えば pragmatic は生物統計学者が好んで使用し, explanatory は臨床医師が使用することが多いという。適応される集団として pragmatic は, その試験成績が外挿されるあらかじめ決められた患者でのはっきりしない治療や, 選択されていない一般集団であるのに対し, explanatory は最良の反応を得る選択集団や理想的患者集団である。

Pragmatic の内容には clinical practice, intention to treat, treatment policies, effectiveness, decision, practical, efficacy, representative があり explanatory の内容には biological, efficacy, ideal conditions, scientific, significant test, mechanism などがあるという。われわれの内容は pragmatic は intent to treat, effectiveness, 一般集団であり explanatory は scientific, 理想的患者集団などであろう。今後その使用に厳密な定義が必要とされよう。

**23. Evidence based medicine and otolaryngology** (University of Edinburgh, Scotland, UK)

**24. Development and implementation of an automated telephone randomisation service** (University of Aberdeen, Scotland, UK)

電話を用いた 24 時間可能な自動割付法の提示, e-mail : c.r.ramsay.@abdn.ac.uk

**25. A study of patient's experiences of participation in randomized clinical therapeutic trial in general practice and comparison with doctors views of why they took part** (University of Birmingham, UK)

**26. The third party guarantee system in 746 double blind randomized controlled trials in Japan** (University of Teikyo, Japan)

われわれの発表はコントローラー委員会が行ってきた RCT の基本理念, 手順, 成績の一部で本報告の後に掲載したものである (p.475~485)。

- 27. **Randomized controlled trials in the Lancet 1948-1997** (Ospedale, Italy)
- 28. **Inclusion criterion : Women of childbearing potential must use adequate contraception** (Catholic University of the Sacred Heart, Italy)
- 29. **Has 'consort' improved the randomized control trial literature?** (Tulane University Medical Centre, USA)
- 30. **The pharmaceutical industry & trial units : Is closer collaboration the route to swifter conclusion of a clinical trial?** (Scottish Cancer Therapy Network, UK)
- 31. **An effectiveness trial of a diagnostic test in a busy outpatients department : Issues around allocation concealment** (University of Cape Town, South Africa)
- 32. **Lipid lowering treatment in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease : Have clinical trials changed prescription practice yet?** (Leiden University Medical Centre, The Netherlands)
- 33. **Clinical trials progress and ethical problems of trials' design in Russia** (Saratov State Medical University, Russia)
- 34. **Randomized controlled trials in general practice : Pot of gold or hornets nest?** (University of Birmingham, UK)

CONSORT とは Consolidated Standards of Reporting Trials の略語で BMJ, JAMA, Lancet, NEJM の 4 誌に発表された 200 論文について検討し CONSORT の基準を守っている論文が質の高いことを述べその採用を勧めている. JAMA 1994 ; 272(24) : 1926

\* \* \*