

臨床試験の現状と将来

東京慈恵会医科大学臨床研究支援センター長

景山 茂

(聞き手 中村治雄)

中村 景山先生、企画いただきました臨床試験のABC、極めて重要な意味を持ったシリーズですが、最近、幾つかの臨床試験の質が疑われるような事態も発生して、臨床家とはどのような姿勢であるべきかを、この際、専門の立場からお話がいただければありがたいと思っています。

まず最初に、臨床試験といっても、いろいろあるかと思うのですが、その辺からお話をいただけると助かります。

景山 現在のような臨床試験の歴史は今から70年近く前、1948年にBMJ、British Medical Journalに掲載されたMRC、Medical Research Councilのストレプトマイシンに関する臨床試験、これがランダム化比較試験の嚆矢とされています。その後、多くの臨床試験はランダム化比較試験という手法を取り入れて行っているわけですが、臨床試験は、わが国ではどうしてもアカデミア発の、医師主導の臨床試験よりも、治験が先行していたと思います。そのためどうしても、わが国で臨床試

験というと、特に臨床試験に従来詳しくかった方というのは、ほとんど治験の世界の方が多かったと思います。

しかし、臨床試験は治験だけではなくて、我々が自主的に行う試験があるわけですが、実はこの2つは相当程度に性格が異なります。治験に代表される試験は、explanatory trialといいますが、日本語の定訳がないので、それを最近、「最適条件試験」と私は意識をしているのですけれども、最適条件下において果たしてその薬が薬効を発揮することができるかどうかを見る試験です。したがって、被験者は限られた併発症のない、また併用薬の少ない、また年齢層も限られた、そういう方を対象にした試験です。

この最適条件試験、explanatory trialの代表格は治験ということがいえます。これらの試験はランダム化比較試験で、かつ二重盲検法を採用することが一般的です。その際のエンドポイントは、薬効があるかないかを見るわけです。例えば生活習慣病を例にとると、降圧

薬であれば血圧が下がるか否か。高脂血症の治療薬であればコレステロールが下がるか否か、あるいは中性脂肪が下がるか否か。最近ですと、コレステロールはLDLコレステロールでしょうか。それから、糖尿病治療薬であれば、主要評価項目はほとんど判で押したようにHbA1cです。

こういった試験では、サンプルサイズはそれほど大きなものではないといえます。それと、スポンサーは通常、製薬企業になるわけです。10年ほど前から医師主導治験も制度上可能になり、現在、相当数行われていますけれども、やはり数の上では圧倒的に企業治験が多いわけです。

それに対して、臨床医が日常診療の中で持つ疑問、いわゆるclinical questionがある。それを解くためのresearch questionを立てて、それに答えを与える方策の一つとして臨床試験を行うという場合、これはいわゆるpragmatic trialというもので、実臨床における試験です。私はこれを最近、実臨床試験と訳していますが、この場合には先ほどの最適条件試験とは異なり、その薬が適用となる患者さんは、ほとんど制限なくその臨床試験に組み込まれます。ですから、様々な併発症、様々な年齢、様々な薬をのんでいる、そういった方々です。この場合の手法はやはりランダム化比較試験で、しばしばここでは非盲検試験が行われます。そ

のほうが実臨床、実際の診療の場に近いといえます。

そして、これは様々な目的で行われますけれども、代表的な例はtrue endpointの検証だろうと思います。例えば、降圧薬、あるいは高脂血症治療薬、あるいは糖尿病治療薬でも、死亡とか、あるいは心筋梗塞、脳卒中といった、いわゆるtrue endpointの検証を目的としているものが多く行われています。検出力を維持するために、サンプルサイズは相当大きなものが必要になることがしばしばです。

その場合にはスポンサーは、単に出資者という意味ではなくて、もちろん出資もするのですけれども、臨床試験を運営する主体をスポンサーと英語ではいっています。ですから、臨床試験の分野でいうところの英語のスポンサーという意味では、実臨床試験のスポンサーというのは学会であったり、大学であったり、医療機関であったりということになるのです。これらは、この20年ぐらいでしょうか、EBMが導入されて、エビデンスがたいへん重視されていますけれども、エビデンスレベルの高いエビデンスを構築するという意味では重要な役割を果たしていると思います。

中村 そうしますと、臨床試験はどうしても多少お金がかかるだろうということになるのですが、いずれにしてもその試験を実施する側、あるいはそ

れをプランニングするものを含めてお金を出したりのような場合、解析をする側、その辺のグループをどういう中立的な立場に置かなければいけないのか。その辺はいかがでしょうか。

景山 臨床試験というのは単に臨床医だけでできるというものではなくて、非常に多くの職種の人が関係して、関与して、参加して初めて適切に行うことができると思います。そういう意味では、中立性あるいは客観性、公正性を担保するという意味で、まず試験を始める前、プロトコルの作成段階から、もちろんclinical questionは臨床医が持っているわけですが、それをどのようなかたちでプロトコルに反映させるかという段階では、ぜひ生物統計家の意見を試験開始前に聞くことが必要だろうと思います。

それから、プロトコルからの逸脱あるいは違反をなくすためにも試験が実際に開始されてからは、試験の現場では、CRC (Clinical Research Coordinator) の助けも借りたほうがいいと思います。

実際にデータを扱う、ここはたいへん重要な部分だと思いますけれども、従来ですと、もちろん人手もありませんので、どうしても試験の責任医師、分担医師が自らせざるを得ないわけです。ですが、できましたら、特にEBMが重視されて、その臨床試験がエビデンスとして診療ガイドラインに採用さ

れることを目的としているような試験では、ぜひ信頼性を担保する意味からも、データ・マネジメントをする人は、臨床試験そのものに関与している責任医師、分担医師ではなくて、同じ大学でも、同じ病院でもけっこうだと思いますけれども、関係ない人が扱ったほうがよいと思います。

中村 それはブラインドでやっていたいくことになりますね。

景山 二重盲検試験の場合には、そうですね。

中村 どっちのグループかわかってしまっただけはまた問題でしょうし。その際、結果をまとめるときに問題になるかと思うのですが、最近それに関して透明性を高めようと、ファンディングをどうするのか、COI (利益相反) をどうするのか、いろいろ問題が将来に絡んで出てきていますけれども。

景山 COIの問題は、最近の臨床試験のいろいろな不祥事からしばしば議論されているところですけども、COIとは、法律の専門家に聞くと、法概念としては信認関係、fiduciary relationshipという、例えば医師と患者の関係、あるいは弁護士とその依頼人の関係がある場合に生じうるということだそうです。医師の場合には本来、信認関係にある患者さんの利益を最優先しなければならぬところで、自分の利益を優先する、ないしはあたかも自分の利益を優先しているかのように見える、

それをCOIというのだそうです。実際にはそういう法概念の厳密な意味だけではなく、利害関係のあること全般をわが国ではCOIという言葉で呼ばれているように思います。

そういう意味では、ファンディングをどこがするか。製薬企業から研究費をもらうことは構わないわけですが、そういったことをきちんと透明性を持って開示することだと思います。

中村 自分の教室あるいは大学からファンドを受け取るのも公開する。

景山 そうですね。その研究の資金源がどこにあるのかをきちんと明記することは必要だろうと思います。

中村 学会によってCOIをどこまで発表するのか。

景山 この辺は学会によっていろいろ考え方が違うと思いますけれども、例えばWorld Association of Medical

Editorsという、世界約1,000の雑誌が加盟している、たいへん大きな医学雑誌の編集者の団体があります。そこでは先ほど申し上げたような狭義のCOIだけではなくて、利害関係としては経済的なことだけでなく、学術的な立場、自らと同じ学説を持っている人、あるいはそうでない人、特に対立している学説を持っている人、それも利害関係としてとらえています。それから人間関係として非常に近い人、同じグループ、あるいは師弟関係も利害関係があるととらえていますので、そういった方々に対しては学会でも、例えば査読を行う場合には査読者から外すとか、そういった配慮が必要になります。

中村 将来、日本での臨床試験がよりよいものになっていくように願っています。どうもありがとうございました。