

## 二重盲検試験と非盲検試験とは

東京大学病院臨床研究支援センター・センター長

山 崎 力

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 二重盲検試験と非盲検試験ということでしょうか。

二重盲検試験はどういったものなのでしょうか。

**山崎** 盲検、見えていないということですが、それに「二重」という言葉がついています。二重というのは、患者さん、および医師を中心とした医療従事者、この意味で二重になります。見えていないというのは、臨床試験の中でA薬とB薬のうち（どちらが血圧をよく下げるでしょうか、あるいは心筋梗塞はどちらが少なくなるでしょうか、これを明らかにするのが臨床試験ですが）A薬をのむ群に当たっているのか、B薬をのむ群に当たっているのかを、患者さんと医師が知っているか、知らないか、知らなければ二重盲検試験、その対極にあるのが非盲検試験になります。

**齊藤** 二重盲検試験は直接診療する医師も患者さんも知らないということですが、患者さんだけが知らない方法もあるのですか。

**山崎** はい。それは一重盲検という方法です。若干簡易的な方法になります。

**齊藤** 非盲検は、どちらも知っているのですね。

**山崎** はい。

**齊藤** 非盲検は、現在どういった方法が行われているのですか。

**山崎** すでに市販されているような薬を対象として、A薬、B薬、どちらも血圧を下げることはわかっているのだけれども、どっちがより心筋梗塞を減らすのか、どっちが不整脈を減らすことができるのか。臨床ですですに使われている薬をそのまま転用して行う臨床試験、これが非盲検で行われることが多いと思います。

**齊藤** イベントを正確に見るのはそう簡単ではないということですか。

**山崎** 例えば、心筋梗塞はある程度定義がしっかりしているので、CKが幾ら上がるとか、心電図でSTが上昇するとか、ある程度客観的に見られる指標があるので、はっきりイベントの

ありなしを見ることができずけれども、一方でイベントの中では、例えば狭心症は実際に胸が痛いときの心電図が変化しているのをとらえないと、狭心症という診断はできないわけです。胸が痛いというだけでは狭心症かどうか分からない。イベントの中にはそういう判断が難しいものと判断の簡単なものがあるということです。

**齊藤** はっきりデータとして出るものと、あるいは自覚症状のようなものだけがあるという違いですね。

**山崎** はい。

**齊藤** 心臓疾患でいうと、最近、PCIでしょうか、冠動脈への介入を行うことが多くなってきていると思うのですが、そういった人たちがイベントと見るのか。医師の意思が入ってしまうところですね。

**山崎** 非常にあいまいなことになります。主治医によっては、同じ病態であっても、PCIをするという医師もいれば、PCIをしないと判断をする医師もいる。あるいは、患者さんの希望で、しないが決まることがあります。そうすると、病気の重症度とPCIという処置が必ずしも一致しないこともありうる。そういう点では、あいまいなイベントになってしまいます。

**齊藤** そういったイベントをどうやって決めていくかという問題も残っているということですけれども、二重盲検のメリット、デメリットはどういう

ところにありますか。

**山崎** これは患者さんも医師も知らないということですが、もし逆に知っていたらどうなるか。A薬がいいか、B薬がいいかを比較しようという中で、もしAをのんでいるか、Bをのんでいるかを知っている場合に、もしかしたらA薬のほうが良いなど思っていたり、あるいはAがよくなってほしいと思っている、そういう患者さんや医師が臨床試験の中に参加していたとしたら、どうしてもAに対してひいき目に見てしまう可能性が残されてしまう。先ほどお話にあったあいまいなイベントなどに関しては、特にそういうことになります。Aのほうが優秀だと思っている医師にとっては、Aをのんでいる人にPCIをするのをためらうかもしれない。そういうことが起こりうるという点では非盲検は科学、エビデンスレベルとしては若干落ちてしまうことになります。

**齊藤** それでは二重盲検だけをやればいいではないかということになるかもしれませんが、なかなかそういかないですね。

**山崎** 何よりも、二重盲検にするためにはどちらの薬をどちらをのむかわからないようにしなければいけません。ということは、A薬、B薬を全くそっくりなものでつくりかえなければいけません。そういう手間がかかります。もちろん、お金もかかります。また、

そういったどっちが使われているかわからないようなものを、第三者だけがわかるようにして順番に送り出すような作業も必要になります。莫大な費用、手間がかかってしまいます。

**齊藤** 二重盲検が科学的ではあるのでしょうけれども、そういった意味で、難しい面もある。それから、臨床試験を行ううえで、患者さんの参加が必要なのではけれども、その辺はどうですか。

**山崎** 確かに、特に日本の患者さんですと、どっちをのんでいるかわからないような治療は少し抵抗があるのが現実的な話だと思います。実際にそういう臨床試験の現場にいても、どっちをのんでいるかわからないのだったら、ちょっと勘弁してという患者さんが多いように思います。

**齊藤** そういった中で、二重盲検試験は歴史が長いのだと思うのですけれども、これはいつごろから始まっているのですか。

**山崎** 臨床試験そのものはそんなに昔からあるわけではなくて、戦後です。1948年と記憶していますけれども、米国で初めて結核の治療薬、ストレプトマイシンを使うか、プラセボを使うかという、ランダム割り付けの二重盲検試験が行われたのが最初です。

**齊藤** 生活習慣病領域ですと、血圧の試験でしょうか。

**山崎** そうですね。これもかれこれ

40年を超えるでしょうか。これも米国ですけれども、降圧薬、最初は利尿薬だったと思うのですが、利尿薬を使うか、プラセボを使うかの臨床試験が循環器領域で初めて行われた二重盲検の臨床試験です。

**齊藤** それでやってみると、はっきりと降圧薬の有用性が出てきたのですね。

**山崎** そのとおりです。

**齊藤** それでまた二重盲検試験の価値が認められた。

**山崎** 科学的な立場が確立したということですよ。

**齊藤** そういったことで、二重盲検試験がいいということだったのでしょけれども、ある段階で非盲検試験を取り入れたほうがより情報の幅が広がるということになったのでしょうか。

**山崎** 二重盲検は、先ほど申し上げましたように、費用、手間が大きくなります。それに比べて、非盲検はコストを下げることができます。それから、何より実際の臨床をみると、どっちの薬をのんでいるかわからないような医療というのは現場には起こり得ないわけです。患者さんも医師も、何となく薬をのんでいるかがわかっていて治療をしているわけですから、ある意味では非盲検と二重盲検を比べると、非盲検のほうがより臨床の現場に即しているという言い方もできるかと思うのです。そういった点で二重盲検の限

界が少しわかってきたということになります。

**齊藤** イベントの数が統計的なパワーのもとになるので、そうなると患者さんの数をたくさん集めなければいけないというプレッシャーもあるのですか。

**山崎** そのとおりです。米国に比べて、同じ高血圧の患者さんでも、日本人ですと、心筋梗塞や脳卒中の発症率は少なくなるので、同じことを証明しようと思ったら、米国と日本では日本のほうが患者さんの数がたくさん必要になってきます。ということは、よりお金と手間がかかるということになります。

**齊藤** 日本での臨床試験が少ないということが盛んに言われていて、欧米に追いつくべく、いろいろな努力をしてきたのだと思うのですけれども、日本の臨床試験はどんな状況でしょうか。

**山崎** 実際にランダム割り付けの臨床試験が日本で広く行われるようになったのはこの10年から20年だと思います。特に、2000年を越えたあたりからでしょうか。ただ、皆様よくご存じのように、つい数年前に臨床試験をめぐる不祥事などが日本で報道されて、臨床試験の質の問題が大きくクローズア

ップされました。そういう時代を経て、徐々にですけれども、日本の臨床試験もより質を高めなければいけない時代になってきていると思っています。

**齊藤** 日本人以外のエビデンスが世界にあったとしても、日本人ではどうかと、疑問になりますね。

**山崎** そのとおりです。何より日本の現場の医師も患者さんも、それでは納得しないのだらうと思うのです。やはり日本人による日本人のためのエビデンスが必要になってくると思います。

**齊藤** 日本の今後の臨床試験の方向性ははどうでしょうか。

**山崎** 科学を追求するというのであれば、今回のテーマの二重盲検のほうが非盲検に比べて質が高いことは間違いないわけですが、一方で非盲検が臨床の現場に即している利点もあるわけで、正しく行えば、非盲検も二重盲検に負けないほどの質を担保できることもわかってきました。そういう点では数多くの患者さんが参加しないとエビデンスをつくることのできない日本の中で、これからは非盲検の臨床試験をより重視してきちっと行うことが大事だと思っています。

**齊藤** どうもありがとうございました。