

シンポジウム1 ● Pragmatic Clinical Trial への誘い (いざない)

1 Explanatory or Pragmatic?

東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・東北大学病院臨床試験データセンター

山口 拓 洋

東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学

宮 路 天 平

1 Pragmatic Trials とは？

著名な臨床系雑誌である New England Journal of Medicine 誌において 2016 年から、“The Changing Face of Clinical Trials” という特集記事が掲載され始めるなど、この数年で臨床試験・臨床研究の方法論が大きく変わりつつある。それら一連の記事のひとつとして総説論文が 2016 年 8 月に掲載され¹⁾、また、“pragmatic”あるいは“practical”なランダム化比較試験に分類される臨床試験もこの 20 年でかなりの数が増えているなど、“pragmatic trials”は近年注目を浴びつつある。

“pragmatic trials”あるいは相反する試験として“explanatory trials”の定義は古く、1967 年に遡る²⁾。ここでは後者は、“To test causal research hypotheses (i.e., that a given intervention cause a particular benefit)”，一方、前者は、“To help users choose between options for care and to inform a clinical or policy decision by providing evidence for adoption of the intervention into real-world clinical practice.”と定義されている。わが国では、臨床試験登録制度に伴う教育上の対応から、2005 年に大学病院医療情報ネットワーク UMIN (University Hospital Medical Information Network) の臨床試験登録システムの解説にて、これらの用語が使用されたのが(おそらく)初めてと思われる³⁾。臨床試験を目的と実施状況に基づき分類し、“explanatory trials”(説明的試験)とは、介入法の作用機序などを解明する目的で実施条件をある程度厳しく設定して実施する試験，“pragmatic trials”(実務的試験)とは、実施条件をゆるく設定し日常診療に近い状況で介入法を評価するために実施する試験、として説

明がなされている。近年、医療データベースなど、さまざまなリソースが利用可能となった背景から、厳格に管理された状況下でのランダム化比較試験で得られるエビデンスに加えて、日常臨床下におけるさまざまな治療法や介入法の有効性や安全性を検討する“pragmatic trials”が脚光を浴びている。

臨床試験がより“pragmatic”かどうか(“pragmatism”の程度)は、以下が判断根拠のひとつとされている⁴⁾。試験の適格規準については、評価対象の介入ケアが日常診療に導入された場合に想定される患者とどの程度類似しているかが重要となる。被験者のリクルートについては、日常診療上どれだけの手間がかかるかが鍵となる。試験のセッティングが日常診療とどの程度の解離があるかは考慮すべき点であろう。日常診療と比較して、提供する介入ケアのリソース、ノウハウ、組織構成はどの程度違いがあるかも重要な点である。提供される介入ケアは日常診療と比較しどの程度複雑か、日常診療と比較しどの程度モニタリングや指導をしなければならないか、日常診療と比較しどの程度密にデータを測定し患者のフォローアップをしなければならないか、主要アウトカムは参加者にとってどれくらい適切で意味があるものか、主要な解析に可能なかぎりすべてのデータが含まれるかも、結果の一般化可能性などを考えるうえで重要な点である。

“pragmatic trials”の代表的な試験のひとつに、TASTE Trial があげられる⁵⁾。TASTE 試験はスウェーデン 29 施設、アイスランド 1 施設、デンマーク 1 施設の 31 施設において実施された多施設臨床試験で、ST 上昇型心筋梗

Explanatory or Pragmatic?

Takuhiro Yamaguchi: Division of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University
Management, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Tempei Miyaji: Department of Clinical Trial Data

塞患者における primary PCI 施行前の血栓吸引療法が 30 日後の死亡率を改善するかどうかを検証した試験である。本試験は registry-based randomized clinical trial と位置づけられ、既存の Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) をベースとしたランダム化比較試験であり、National Discharge Registry, National Population Registry と連結され、付加的な患者情報を測定することなく、患者背景データ、臨床データ、フォローアップデータが利用可能となっている。レジストリ登録患者の約 6 割から同意が得られ、登録スピードも早く、また、被験者の脱落なども少なかった。レジストリをベースとした試験であることから、患者の代表性も高く、まれなイベントの収集にも適したより効率的な試験デザインである一方で、データの信頼性の問題や有害事象データなどの測定に課題は残る。本試験が今後の治療法開発にもつ意味については、さまざまな議論がなされている^{6,7)}。

2 NIH Health Care Systems

Research Collaboratory にみる米国の取組み⁸⁾

本共同組織（日本語が適切かどうかはわからない）は “A Virtual Home for Knowledge about Pragmatic Clinical Trials using Health Systems” と位置づけられ、そのミッションは “Strengthen the national capacity to implement cost-effective large-scale research studies that engage healthcare delivery organizations as research partners.” と記されている。さまざまなヘルスケアシステムとのパートナーシップのもと、リアルワールドにて、メディカルプラクティスに直接結びつくような研究を実施することが必要不可欠である。

同共同組織は、Coordinating Center が中心となって運営されており、そのメンバーには Duke Clinical Research Institute, Center for Medical Technology Policy など、また、Stakeholder Organizations として、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI), U. S. Food and Drug Administration (FDA, including its Sentinel Initiative) などが名を連ねている。“pragmatic trials” のプロジェクトとして、たとえば、UH3 Project: Time to Reduce Mortality in End-Stage Renal Disease (TiME) がある。一方で、Electronic Health Records (EHR), Phenotypes, Data Standards, and Data Quality, Patient-Reported Outcomes, Health Care Systems Interactions, Regulatory/Ethics, Biostatistics and Study Design, Stakeholder Engagement といったコア組織、ワーキンググループが

存在し方法論を支えている。

3 わが国の現状と今後に向けて

わが国の “pragmatic trials” の現状については、他の演者に譲る。ここでは、今後、“pragmatic trials” がわが国にて発展するための臨床試験方法論について、私見を述べる。

まず、統計学的方法論の開発が重要である。クラスターランダム化、比較対照グループの設定、欠測データの対処、交絡への対処（因果推論）などが鍵となる。また、レセプトデータベースなどを利用する場合には臨床アウトカムのバリデーションは必須である。臨床現場で即座にアクションに結びつけられるようなアウトカムの設定が重要であり、患者報告アウトカム (patient-reported outcomes: PROs) を含めた臨床アウトカム評価 (clinical outcome assessments: COAs) が注目されている。研究倫理については言わずもがなであり、議論すべき内容が膨大すぎるため本稿では割愛する。データの標準化、品質管理・品質保証、特に観察研究において、どのように品質を考えていくかは今後中心的に議論されるべきであろう。昨今改定された ICH-GCP, また、ICH-E8 の今後の改定にも注意を払うべきであろう。最後に、“pragmatic trials” の計画と実施は、ヘルスケアシステム（健康増進、予防から診療、リハビリ、介護、高齢者・終末期医療に至る統合的な概念）への統合をつねに意識する必要があることは言うまでもない。アクションに結びつく、臨床現場に還元可能である研究の推進を筆者は強く望みたい。

文 献

- 1) Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016; 375 (5): 454-63.
- 2) Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967; 20 (8): 637-48.
- 3) Ohashi Y. Contribution of Biostatistics in Clinical Trials to Human Society: Experience of a Quarter of a Century and the Future Prospects. *Jpn J Biomet* 2007; 28 (S1): S75-S86.
- 4) Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015; 350: h2147.
- 5) Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369 (17): 1587-97.
- 6) Lauer MS, D'Agostino RB Sr. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013; 369 (17): 1579-81.
- 7) James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials--a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12 (5): 312-6.
- 8) <https://www.nihcollaboratory.org/Pages/default.aspx> (accessed 20: 37, 2017NOV12)