

会長講演【一部抜粋】

多様化する医療と臨床研究の発展の方向性：

Pragmatic Clinical Trial と Registry-based Controlled Trial

国立研究開発法人国立循環器病研究センター臨床試験推進センター

山本 晴子

ここ数年、全世界的に従来型の無作為化比較試験へのフラストレーションがにわかに高まっている。医薬品開発で行われる厳格な無作為化比較試験のような、いわゆる“explanatory trials”は、異なる医療介入の効果の決定には最善の方法ではあるが、内部妥当性に多大な注意が払われ、そのために多大なコストがかかっているわりに、試験結果の一般化可能性には貢献していない¹⁾、というのがフラストレーションのおもな理由である。オバマ大統領に指名された最後のFDA長官となった Robert Califf も、長官在任中に「われわれは臨床試験に現実主義を持ち込むために努力すべきだ（“We should be striving for pragmatism in clinical trial”）」と明言していた。

“pragmatic clinical trial”のなんたるかを全世界に知らしめ、熱狂させたのが、2013年に New England Journal of Medicine に掲載された TASTE 試験²⁾であった。

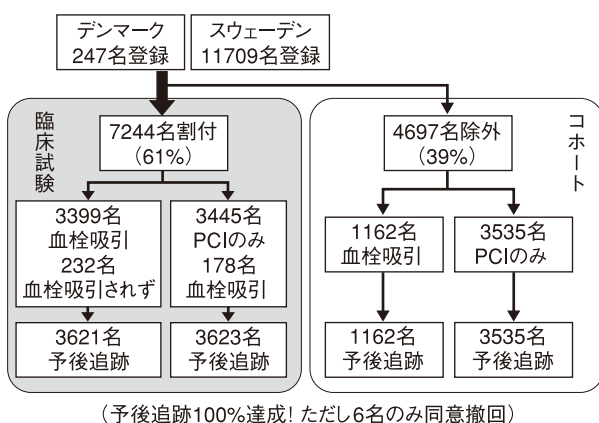


図 1 TASTE Trial の概要

TASTE 試験は、ST 上昇型急性心筋梗塞のカテーテル治療 (PCI) 時に行われる (こともある) 血栓吸引が臨床上有効かどうかを調べるため、スウェーデン (と一部デンマーク) の医療機関で実施された多施設共同無作為化比較試験である。試験の概要を図 1 に示すが、この試験

表 1 レジストリを基盤とした無作為化比較試験の長所と短所

長所 (advantages)	
・ 顕著な低コスト	・ 結果の一般化可能性が高い
・ 被験者の組み入れが迅速で連続的	・ 被験者フォローアップの網羅性が高い
短所 (challenges)	
・ レジストリデータの品質	
— 種々のレジストリのデータの定義、収集、精度が多様で疑問あり	
— レジストリ内の予後データの不確実性や収集もれ、データ欠損 など	
・ 倫理的な問題	
— 臨床試験組入れのスクリーニング目的のレジストリは事前の同意がないことも	
— 通常診療でルーチンにされている治療に対して正式な IC が必要になる	
— 個人情報とプライバシー保護の問題	
— 試験とレジストリの同意撤回の取扱い など	
・ 方法論的な問題	
— 試験デザインとリサーチクエスションにまつわる混乱 (CER だから非盲検化などが許容できる、など)	
— 組み入れられた研究参加者の代表性の確保 (レジストリの興味の範囲)	
— 使用されるレジストリの品質と特性によってリサーチクエスション、研究デザイン、予後のタイプが限定される	

(Li G, et al. J Clin Epidemiol 2016)

Diversifying of Medical Care and Future Direction of Development in Clinical Research

Haruko Yamamoto: Center for Advancing Clinical and Translational Sciences, National Cerebral and Cardiovascular Center

のユニークな点は、先行して行われていたスウェーデンの急性心筋梗塞の患者レジストリをプラットフォームに利用したことである。スウェーデン国内の全 PCI センター 29 施設における連続症例登録によるレジストリは、スウェーデンの保健省による助成で運営されていたが、このレジストリシステムにはあらかじめ割付機能が搭載されていたのである。TASTE 試験はすでに稼働していたレジストリと同じシステムで割付けできて、レジストリで必要なデータ以外の入力は不要だった。また、TASTE 試験の主要評価項目は PCI 施行 30 日後の全死亡だが、これは同国の別のレジストリから収集可能だったので、予後追跡の手間をかけずに 100% 追跡を達成した。そのため、試験費用が大幅に圧縮され、1 症例あたり 50 米ドルという、破格の予算で遂行されたのである。しかし、すでにお気づきのよう、試験自体のコストは安い、その基盤となる国家的なレジストリの整備には、かなりの高額なコストがかかっており、国民総背番号制の北欧スタイルの “pragmatic clinical trial” といえよう。

これらの熱狂がある程度鎮静化した後、2016 年にカナダのカルガリーにおいて、レジストリを活用した無作為化比較試験を考えるシンポジウムが開催され³⁾、その長所と短所がまとめられた (表 1)。短所としては、データの品質、倫理面、方法論などがあることが示された。今後、レジストリの無作為化比較試験への活用を考慮する際に検討すべき事項はまだ多い。

文 献

- 1) Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials* 2009; 10: 37.
- 2) Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.
- 3) Li G, Sajobi TT, Menon BK, Korngut L, et al. Registry-based randomized controlled trials-what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol* 2016; 80: 16-24.