

追悼特集 大橋靖雄先生と日本臨床試験学会

大橋靖雄先生を偲んで

生物統計学の黎明期から未来創造

日本臨床試験学会監事

笠 貫 宏 (早稲田大学特命教授/早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所顧問)

2021年3月11日、大橋靖雄先生はご逝去された。わが耳を疑った。最後にやり取りのあった昨年末の時点で闘病中とはお聞きしていたが、必ずや再び“大橋節”が響くと期待させるほど、先生の際立った発想力・企画力・行動力に全く衰えはみられなかった。20世紀後半、生物統計学・疫学の黎明期において先生は研究者・教育者として、試験統計家育成にとどまらず、わが国の臨床試験・研究のあるべき姿を求め、制度設計という社会活動に情熱を傾け、日本の臨床試験・研究の近代化の礎を築かれた。いわば生物統計学の父である。

21世紀を迎え、わが国の臨床試験・研究を巡る環境は混迷を深めているように思われる。質量ともに欧米の後塵を拝し、科学技術立国として、法整備を含め、人材育成、制度設計の見直しが喫緊の課題となっている。そのなかで、豊かで確かな先見性に基づく歯に衣を着せぬ発信力・突破力・指導力をもつ先生が亡くなられた。医学界のみならず、国としての損失は計りしれない。臨床医学研究者として、レギュラトリーサイエンス研究者として慚愧の念に堪えない。

享年67歳、若すぎる。何よりも先生ご自身が無念であったと思う。

ともに目指したわが国のエビデンスの確立

先生との出会いは、私が東京女子医科大学循環器内科講座主任教授となった1997年、東京大学疫学・生物統計学講座教授の先生をお訪ねした時である。生物統計学と臨床心臓病学も20世紀後半は黎明期であった。

私は1978年からほとんどすべての抗不整脈薬の治験の中央委員・世話人を務めた。各領域の専門家集団が有効性・安全性・有用性を論じた時代である。この日本独特の治験の方法論の問題点を厳しく指摘する先生と、臨床家の観察力の重要性和倫理観を主張する私は、臨床試験に対する欧米型近代思想(客観化・数値化することによる普遍化を重視)と日本の思想(個重視・経験重視)

との違いなどを議論したものである。

1990年代、臨床現場でもGordon Guyattによるevidence-based-medicine (EBM) が重要視された。欧米では臨床試験-エビデンス-ガイドライン-EBMの実践が求められ、treatment gapが問題となっており、日本では自国における臨床試験や疫学研究によるエビデンスの確立が喫緊の課題となった。

私は教授就任とともに、治療選択判断が一樣である関連病院20施設により心疾患の共同データベースを作成し、わが国でのエビデンスの基礎データとするべく、医師主導型多施設共同研究の基盤を構築するために、生物統計学の専門家である大橋先生と折笠秀樹先生(当時、富山医科薬科大学教授)の教えを仰ぎ、試験組織として、運営委員会-症例評価委員会-エンドポイント判定委員会-安全性監視委員会-倫理委員会-学術委員会-臨床調査秘書、外部監査委員、データセンターを構築した。さらに大橋先生には、急性心筋梗塞を対象としたランダム化比較試験の可能性についてご相談した。

急性心筋梗塞は昼夜を問わず発症し、かつ一刻も早く再灌流を行うことが必要である。私は、冠動脈形成術を施行できるまでの、第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投与の有効性と安全性を検証する医師主導型多施設共同試験を考えていた。救急患者を対象とした臨床試験のニーズとリスクを徹底的に話し合った結果、大橋先生は多施設前向きクラスターランダム化オープン・ブライントエンドポイント試験を提案された。世界最初の試行例と説明された時の興奮は今でも忘れられない。施設を層とし月別来院患者集団を割付単位として、t-PA投与群とt-PA非投与群(経皮的冠動脈形成術単独施行)の2群に無作為に割り付ける。施設ごとに同一の治療法をとるため、同意取得時すでに割付が決定しており、24時間体制かつ速やかに割り付けし、管理の効率化ができる。一方、問題点として、施設間格差と個人の除外による割付の不均衡があるが、施設別・月別割付により施設間格差を解

消できる。急性期評価はTIMI flow grade, PCI成功率など、遠隔期評価は生命予後、心機能であった。先生は著書のなかで試験は成功裡に活用できたと述べておられる。試験終了までの1年7か月の間に生物統計家としての先生と私の緊張ある信頼関係が構築され、その後日本臨床試験研究会理事・監事を頼まれる関係につながることになる。

ちなみに、折笠先生にご指導いただいた臨床試験〔高血圧を合併した冠動脈疾患患者におけるARB（カンデサルタン）による心血管イベントの二次予防効果に関する並行割り付け試験, CREATE試験〕は、PROBEデザインで、14施設、2049症例、追跡期間4.3年、追跡率は99.5%であり、主要評価項目では有意差を認めなかったが、AHA2007 Late-Breaking-Clinical-Trialに採択された。これは、試験組織を含めた試験プロセスこそが評価された結果であり、臨床医学の研究者が、臨床試験実施に際して、専門家である生物統計学者の指導を受けたことによる成果である。

同時期に東京慈恵医科大学グループなどから、ARB（ディオバン）の有効性を検証したPROBEデザインの論文が相次いでLancetなどに報告された。これらの報告は不正研究として医学界を揺るがすのみならず、社会問題となり、2014年「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」報告書により、「臨床研究法」という取締法の成立をもたらした。大橋先生は、この事案について適確かつ厳しい分析をなされており、品質保証と試験統計家の役割、独立のデータセンターと独立データモニタリングの存在、製薬会社のサービス提供、研究の独立性・透明性などの重要性を熱く語られていた。医学研究者が、臨床試験における生物統計学の専門家の重要性を十分に理解していたら、起こらなかった不正だったと、私は思っている。専門家（臨床医学研究者）は自ら異分野の専門家（生物統計学者）を尊重し教を乞う。そして、信頼関係を醸成し、臨床試験という共同作業を完遂する。その結果が真のエビデンスをもたらすのである。

現在の臨床研究法は、臨床研究にかかわる人たちに多大な負担をかけ、研究者の意欲をそぎ、現場での混乱を招き、わが国の臨床試験の推進を損ねている。将来の臨床試験・研究の健全な発展を阻害し、革新的医薬品・医療機器・再生医療・医療技術のイノベーションさえ停滞しかねない。先生の最大の心残りであったように思う。

日本臨床試験学会に託された宿題

コロナ禍により顕在化した緊急時使用許可・承認制度の問題と臨床試験の在り方への取り組みについて先生は生物統計家として、私は臨床医学者としてともに行動し

たことは記憶に新しい。

15年前に、私は先生から、臨床試験方法として、ベイズ流アプローチを教えていただいた。その後2019年に米国食品医薬品局（FDA）からガイドラインが発出されたが、欧米での緊急使用許可制度におけるワクチンの臨床デザインはアダプティブデザインの間解析によるものである。パンデミック緊急時に国産ワクチンや治療薬が求められている今こそ、フレキシブルでダイナミック、かつ科学的な考え方を指導できる先生の知恵と経験が必要だったと痛感している。

コロナ禍におけるアビガン承認にかかわる「観察研究」の混迷ぶりは、改めて日本の臨床試験の基盤の弱さを露呈した。患者救済のみでなく有効性を明らかにする目的もかねて、特定薬剤の使用を前提に広く患者登録を募る研究は、明らかに介入であり、観察研究とはいえない、と先生はおっしゃっていた。私も同意見である。COVID-19パンデミックにおける緊急事態時の臨床試験を迅速に行うための制度設計は、わが国の重要課題である。先生が本学会へ託した宿題ではなかろうか。

日本臨床試験学会への期待

2010年1月に設立された日本臨床試験研究会から発展した日本臨床試験学会は、わが国で唯一の臨床試験を学会名とする学術団体である。設立後10年を経て、会員も増加し、GCPパスポート[®]、GCPエキスパート[®]、癌臨床研究専門職、モニター認定など資格化により、社会貢献度は向上した。先生はさらにデータマネジメント専門家の認定を検討されていたようである。

先生は、20世紀後半における臨床研究・試験を俯瞰的に総括したうえで、現状の問題点と課題を抽出し、特に臨床研究法と新倫理指針の内容の批判的吟味を行い、そして、21世紀における科学技術の進歩と社会の多様性に対応したあるべき姿を描き、それに照らして、臨床試験方法論の確立・開発と制度設計の進歩に積極的に取り組もうとされていた。ガラパゴス化を脱し、早急に国際的に通用する法整備を進め、それに基づくICH-GCP準拠のガイドラインの再構築が必要と考えられていたのではなかろうか。

21世紀に入り、わが国における保健医療分野の研究開発と薬事行政は確立されたといっても過言ではない。こうした時代的背景において、本学会の責務はきわめて大きい。

そして、新たなガバナンスとコンプライアンスを確立した学会へと大きく変革されることを期待している。会員の方々が先生の熱きご遺志を継がれ、日本の臨床試験・研究の発展に寄与されることを願ってやまない。