

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

患者さんにとっての最善は何かを 追求し続けた熱い魂

日本製薬工業協会専務理事（前厚生労働省大臣官房審議官）

森 和彦

医薬品の承認審査の仕事に携わっていると、必ず生物統計や疫学の専門的な議論に巻き込まれるということを、旧厚生省の薬務局審査課に1983年に配属されてから間もなく知り、それ以来多くの生物統計専門家の先生方にお世話になりました。新米の薬系技官として中央薬事審議会の新薬調査会の事務局を務めながら、医薬品の薬効評価を科学的にどのように行うのかを学びながら必死で日々を過ごしているうちに、2年目からは抗悪性腫瘍剤調査会の担当となりました。当時は免疫療法剤による生存期間の延長を評価する議論が延々と行われており、生命表解析、生存期間中央値、一般化ウィルコクソン検定やログランク検定といった専門用語が飛び交っていました。当時の調査会には佐久間昭先生が統計の専門家として参加されており、大学で佐久間先生の臨床統計学の講義を受けて開始5分で気絶してしまったトラウマを抱えながら、必死で調査会での議論を理解しようと努め、議事録を作成していたのを思い出します。1983年当時は調査会の議事録は課内で決裁を受けた後にロウ原紙に鉄筆を使って清書し印刷機にセットする、いわゆるガリ版印刷という明治時代から続く役所の流儀で作成していました（その後わずか2年程度で文書はワープロで作成し、コピー機で複写するようになりました）。

大橋靖雄先生を最初に知ったのは、新薬調査会に諮る新薬の承認申請資料として添付される臨床試験の論文や職場で回覧されていた医学系の雑誌や業界紙の記事などからだったと思います。臨床試験の統計解析は大学での講義で受けたトラウマがありましたが、生物統計学の専門家が新薬の承認審査でいかに重要な役割を担っているのかは比較的速やかに理解できました。しかも重要なのに人材がきわめて限られていて、中央薬事審議会の委員の任期制が導入された時に新薬調査会の委員候補探しで、とても苦勞したのが生物統計担当の委員でした。大橋先生にも出来れば調査会の委員をお願いしたかったの

ですが、当時は抗がん剤分野の非常に多くの治験に関与されていて断念せざるをえませんでした。

それから時が経ち、抗がん剤領域でも乳がんや前立腺がんに対するホルモン療法の薬剤などでは、数百例規模のランダム化比較臨床試験が日本でも実施されるのが普通になってきたころ、ある日突然大橋先生から声をかけていただき、「森さん、今日本で数百例規模のホルモン療法の薬剤の治験が同時並行で実施されようとしている。これはとんでもない事態になるので、役所側も知らないでいてよい話ではないと思うよ。」と教えてくださいました。臨床現場でこれだけ大規模な治験が同時並行で実施されると対象患者の取り扱いになり、治験の進行速度や質にも重大な影響が及びかねないという先生の懸念を、私でも理解できるように熱心に説明して下さったのです。がん領域での治験に長年幅広く携わってこられた大橋先生だからこそ知りえた情報と、治験に参加される患者さんのために近い未来に起きると考えられることが、本当に良いことなのかどうかを真剣に考えておられたのを今でもよく覚えています。

各製薬企業がそれぞれの新薬を開発するのに一生懸命であるのは当然で、新薬の開発には、ある時期に集中して複数の有望な新規薬理作用の薬剤が同時並行で臨床開発されることは珍しくありません。それがもたらす弊害を指摘された大橋先生には、企業の開発行為に対して行政側は、介入することは被験者の安全や人権が損なわれるような恐れがある場合を除いて、出来ないというのが基本的な考え方だと説明していたように思います。しかし、大橋先生が懸念された点は当時の日本の医療現場での治験実施のキャパシティを把握されていたからこそ理解できる、日本における臨床試験実施の全体像を俯瞰したうえでの大局的な問題意識からのものだったと思います。日本の臨床試験実施能力をそのような視点からとらえ、課題を特定し改善する取組がとても重要であること

は、新型コロナウイルス感染に対するワクチンや治療薬の開発を加速させようとするなかで改めて感じています。

その後、新薬の承認審査をより効率的に進めるためには、臨床開発段階から、規制当局と新薬の開発者との間で早期からさまざまな課題に関して相談する治験相談の仕組みが誕生しました。現在の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の前身である旧医薬品機構の治験指導部で、治験相談課長として何度も大橋先生とは議論させていただく機会がありました。大橋先生は相談者である新薬開発企業側の専門家として参加されたのですが、臨床試験をいかに効率的に実施し、治験薬の有効性の検証をより早期に行うための試験デザインとエンドポイントを提案され、熱心に議論をしていました。ある時、エンドポイントとなるイベントの発生が非常に低頻度のために、試験に年単位の試験期間が必要となる領域で、6種類ほどの生化学検査パラメータを組み合わせた複合エンドポイントを用いることで短期間で評価が可能かどうかの議論を、先生としたことがあります。有効性の検証が年単位ではなく月単位の期間で可能になれば、開発する企業にとっては開発期間を大きく短縮できるので、大橋先生の複合エンドポイントの提案はとても魅力的だったと思います。私は承認審査の現場感覚から、新しいエンドポイントの採用には当該エンドポイントのバリデーションが必要と叩き込まれていましたので、従来から採用されているエンドポイントと新たな複合エンドポイントの両方を同時に用いて評価する比較臨床試験を一度実施してはどうかと提案をさせていただきました。2時間ほどの議論でしたが、バリデーションの必要性は先生にも認めていただき、企業の方々は残念そうでしたが、私はホッとした記憶があります。

その後、別の機会ですが、画期的な新薬のプラセボ対照試験の成績をどう解釈するのかで、先生に食い下がったことがあります。試験成績は有効性のエンドポイントで統計学的には明確に有意な差がみられていたのですが、安全性に関してどうしても気になる場所があり、この試験成績で承認できるか否かで議論させていただきました。議論のポイントは、統計学的には有意ではなくても、プラセボ群では死亡例がみられないのに治験薬投与群で複数の死亡例が報告されている点をどう解釈する

か、でした。「試験結果はこのようにクリアに有効性を示しているのに、なぜこれで承認できるといえないのか？」と問われる先生に対して、ほぼ私がひとりで議論を持ちかけていました。対象疾患が複雑な病態でかつ重篤であるため、治験中の死亡例は原疾患の転帰としても起こりうるので、死亡と治験薬投与との関係は評価が非常に難しいのですが、「臨床医や患者の立場で考えると、死亡例はとても気になります。」という私の発言に先生が理解を示していただいたところで場の雰囲気が変わり、何が起きていたのかを出来るだけ詳しく症例データをたどって分析しようということになったと記憶しています。

その後も先生と何度も議論をさせていただきましたが、がん領域における腫瘍縮小効果と生存期間の延長効果との関係を思い浮かべながら、少しでも早く、より良い治療薬を求める患者さんの期待に応えるために、われわれは知恵を絞っているのだということを繰り返し先生から教えていただいたと思います。治験計画の設計段階から得られた試験結果の解釈や、かなり以前に承認された新薬の市販後に疫学調査で検出された副作用の評価など、幅広い応用問題を題材にして、承認審査や安全対策の現場にいた私にアカデミア側から真摯にアドバイスをいただけたことは、かけがえのない私の財産です。人づてに聞いた話で先生は統計学や疫学の最先端の研究はいうまでもなく、自分が関与する領域の臨床試験の論文は100本読んで当たり前ぐらいに徹底的に勉強することを、お弟子さんには厳しく指導されていたそうです。深く幅広い知識を背景にしつつも常に患者さんにとっての最善は何かという議論に、いつも真摯に付き合ってくださった先生の熱い魂は今でも私の心の中に息づいているように思います。

「おっかないけれど、直接お話しするとちゃんと通じ合える偉大な先輩」だと勝手に思っていたのですが、今後日本の医療を飛躍的に進歩させるために生物統計家や疫学者を育てるために産学官でどのような取組を進めるのか、議論させていただきたいと思っていたところに、先生が旅立たれたという残念な知らせをいただきました。とても寂しいのですが、前を向いて先生の志を少しでも受け継いで頑張ろうと思います。

大橋先生、これまで本当にありがとうございました。