

【短 報】

特別講演 1 ●日本臨床試験学会-米国 Society of Clinical Trials 合同シンポジウム

「世界における臨床試験のトレンドを知ろう」から

米国 Society of Clinical Trials の Trial of the Year 2023 の紹介——CHAP trial について

京都大学医学部附属病院 臨床研究支援部

加藤 貴雄

抄 録

日本臨床試験学会第15回学術集会では、日本臨床試験学会-米国 Society of Clinical Trials (SCT) 合同シンポジウムが行われた。SCT から2年前の会長である生物統計家の Susan Halabi 博士が、Trial of the Year 2023 の内容と最新の話題を講演し、Alan Tita 教授から (CHAP) Trial についてビデオ発表が行われた。臨床試験の日本での意義を含めて、筆者から日本語で概説を行った。本稿では Trial of the Year の紹介を主に報告する。

1 セッション全体について

第15回学術集会では、日本臨床試験学会-米国 Society of Clinical Trials 合同シンポジウムが行われた。米国の臨床試験学会にあたる Society of Clinical Trials (SCT) は1978年に設立され、臨床試験に関わる方法論やプラクティスの発展を目指した国際的な学術団体としての歩みを進めてきた。毎年開催される SCT の学術集会の目玉となっているのが、“Trial of the Year” という、1年間に最も世界にインパクトを与えたランダム化比較試験 (RCT) に対する award presentation である。2023 年度の Trial of the Year は、The Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial¹⁾ であった。SCT からは2年前の会長である生物統計家の Susan Halabi 博士を招聘した。Halabi 博士はがん領域の multiple basket trial として有名な TAPUR 試験²⁾ の責任統計家であり、学会の scope や臨床試験のあり方についても解説いただいた。

2 CHAP trial の概要

本シンポジウムでは、2023年にSCTでTrial of the Year に選ばれた CHAP trial¹⁾ について主任研究者の米国アラバマ大学の Alan Tita 教授からビデオ出演でご紹介いただいた。一般の集団では、厳格な降圧が推奨されている一方で、妊娠高血圧の治療目標は、はっきりしない効果

や安全性の懸念から、一般集団との推奨と乖離している。特に、非重症域血圧 (収縮期血圧 140~159 mmHg/または拡張期血圧 90~109 mmHg) に対する降圧治療の有益性を示すエビデンスはない点^{3,4)}に着目し、軽症 (非重症域) の妊娠高血圧症に対する収縮期血圧/拡張期血圧 140/90 mmHg 未満目標の積極的薬物治療が、胎児の成長に影響せずに妊娠高血圧の合併症を減らす、という仮説に基づき計画された臨床試験が CHAP trial である。主な選択基準は、非重症の妊娠高血圧 (収縮期 140 mmHg 以上、あるいは拡張期 90 mmHg 以上)、単胎、妊娠 23 週未満で、除外基準は、重症の妊娠高血圧 (収縮期 160 mmHg 以上、あるいは拡張期 110 mmHg 以上) や 2 剤以上の降圧薬内服、二次性高血圧/腎疾患合併、ハイリスクな併存症 (糖尿病)、胎児死亡例などである。オープンラベルで、収縮期血圧/拡張期血圧 140/90 mmHg 未満を目指す積極的薬物治療群と、現在のガイドラインに示されるように収縮期血圧/拡張期血圧 160/105 mmHg を超えた場合に薬剤を開始し 160/105 mmHg を下回ることを目指す標準治療群に分けた pragmatic trial で、一次アウトカムの複合アウトカム (重症妊娠高血圧腎症・妊娠 35 週前早産・胎盤早期剥離・胎児/新生児死亡) と、安全性のアウトカム (低体重出生、すなわち出生体重が在胎期間別標準値の 5/10 パーセンタイル未満) を設定した。29771

SCT Trial of the Year 2023: From JSCTR-SCT Joint Symposium

Takao Kato: Department of Clinical Trial Facilitation, Kyoto University Hospital

人からスクリーニングされた 2408 人を 1:1 に割り付け比較した。薬剤は、ラベタロール、ニフェジピン（徐放）を中心に用いる規定であった。積極的薬物治療の一次アウトカムにおける優位性を認めた〔積極的薬物治療群 30.2% vs. 標準治療群 37.0%, 調整リスク 0.82 (95%信頼区間, 0.74 to 0.92)〕。安全性アウトカムに群間有意差はなかった。重篤な母体心血管合併症の発生率は各 2.1%・2.8%, 新生児重度合併症の発生率は積極的薬物治療群と標準治療群で各 2.0%・2.6%であった。妊娠高血圧腎症発生率は各 24.4%・31.1%, 早産発生率は各 27.5%・31.4%であった。CHAP trial の新たな研究成果として、軽度の慢性高血圧症の妊婦の血圧を 140/90 mmHg 未満とすることを積極的に目標とすることで、母体にも胎児にも、安全により良い妊娠経過を得られることが示された。

3 CHAP trial の意義と日本人への応用

わが国の産婦人科診療ガイドライン 2020⁵⁾, 高血圧治療ガイドライン 2019⁶⁾では、妊娠高血圧について、妊娠時に高血圧を認めた場合、妊娠高血圧症候群とする、と定義され、診断基準は次のとおりである。収縮期血圧 140 mmHg 以上、または拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合を高血圧と診断する。治療については、わが国独自のエビデンスはないものの、妊娠高血圧症候群と診断されたら、収縮期血圧 $\geq$ 160 かつ/または拡張期血圧 $\geq$ 110 mmHg を複数回認める場合は速やかに降圧治療を開始し、特に収縮期血圧 $\geq$ 180 かつ/または拡張期血圧 $\geq$ 120 mmHg の場合は高血圧緊急症と診断して直ちに降圧を行う^{5,6)}。また、非重症域の高血圧（収縮期血圧 140~159 かつ/または拡張期血圧 90~109 mmHg）でも母児の予後を悪化させる可能性があることを念頭に管理する、と記載されている^{5,6)}。非重症・中等症の妊娠高血圧の統合解析では妊娠合併症を減らさなかった³⁾が、非重症域の血圧に対する降圧治療の妊娠合併症予防や母体安全性に対する高いレベルのエビデンスはないことも記載されており⁶⁾、適切な臨床試験が望まれていた。非重症域血圧についてのエビデンスがない理由として、一般内科での高血圧臨床では、さまざまな降圧薬を用いて心血管イベントの発生を予防するが、妊娠高血圧症においては、1970~80 年代に実用化されたニフェジピン (Ca 遮断薬), ラベタロール ($\alpha\beta$ 遮断薬), メチルドパ (中枢性降圧薬)

など、古典的な薬物でしか降圧できない。これらは、調節性が良く効果持続時間の長い現在の高血圧治療薬とは異なり、胎盤血流の減少や妊娠に伴う循環血液量の変化による胎児への影響を考えると非重症域血圧に対して胎児の安全性に対するエビデンスに乏しい積極的治療には慎重になるマインドが働く。一方で、高血圧による妊娠合併症から母体と胎児を守る必要性があり、非重症域血圧に対する降圧治療の有効性・安全性は米国のみならず全世界での unmet medical needs といえた。本研究は、軽症（非重症域）の妊娠高血圧症患者の治療開始の根拠とその治療目標を示すものである。今後のガイドラインを変える良質なエビデンスと考えられ、日常診療へのインパクトも大きいと考えられる⁷⁾。当日の質疑では、RCT を行ううえでの協力体制や日本の現状についてディスカッションがなされた。

【利益相反】

なし。

【謝 辞】

本セッションのオーガナイザーである国立がん研究センター中央病院の中村健一先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022; 386 (19): 1781-92.
- 2) Mangat PK, Halabi S, Bruinooge SS, et al. Rationale and Design of the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: 10.1200/PO.18.00122.
- 3) Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD002252.
- 4) Magee L A, Ornstein M P, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332.
- 5) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会監修, 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020. 日本産科婦人科学会; 2020. p.206-10, p.223-7.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 2019.
- 7) Sanusi AA, Sinkey RG, Tita ATN. Clinical Trials That Have Changed Obstetric Practice: The Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial. *Clin Obstet Gynecol* 2024; 67: 411-7.