

Forum

Letters & Opinions
Pros & Cons



『臨床試験の考え方』(景山 茂 著) — 科学的・倫理的な臨床試験の実施と結果 ユーザーの福利のためのツールボックス

栗原千絵子

「臨床評価」編集委員

Introduction of a book on clinical trial by Kageyama S. :
A toolbox for sound scientific and ethical study
toward well-being of users of the study results

Chieko Kurihara

Editor, Clinical Evaluation

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2022 ; 50(1) : 123-6.

「臨床試験は音楽に例えればピアノやバイオリンのソロではなく、オペラである。」帯にそのように綴られた書籍が昨年秋に届いた。「臨床評価」誌編集委員である景山茂先生の著作『臨床試験の考え方』(ライフサイエンス出版)である(資料1目次参照)。コンパクトなサイズのその本を手にとって開き、ページをめくると、そこからはしっかりとした基調に支えられ、リズムカルな音楽が奏でられるかのように「臨床試験のエッセンス」が紡ぎ出されてくる。臨床試験の世界を漏れなく網羅的に短時間で概観することができ、一つ一つのエピソードがコンパクトにまとめられ、必要なときに必要な知識を取り出せる、「ツールボックス」のようでもある。索引もあるので、辞書がわりに使える。



帯の言葉(序文からの抜粋)は続く。「ソプラノやテノールだけでなく、オーケストラも必要で、さらには大道具・小道具等々の多職種、多人数が関与して初めて公演は成り立つ。臨床試験では、試験責任・分担医師のみならず、生物統計家、モニター、データマネジャー、臨床研究コーディネーター等々が関与して初めて臨床試験を適正に実施できるのである。」その表紙の図柄にはうっすらとした若草色でオペラシアターの天井の写真が背景デザインのようにほどこされている。劇場で作品を届けるためのスタッフの動きと重なり合うようにして、臨床試験スタッフの日々の業務に取り組む姿が浮かび上がってくる。その成果は、一人一人の患者を癒すこと、パブリックヘルスの改善・向上、そして未来の患者と人々の健康と福利のために、届けられる。

ランダム化比較試験、バイアスの種類とバイアスを避ける方法、スタディ・デザイン、エンドポイントなど、臨床試験のキー・コンセプトの読みやすく簡潔な解説は、見開きサイズで直観的に概念がつかめるように、わかりやすい図表付きで綴られる。これに続き、18世紀以来の世界と日本の臨床試験(介入研究)の歴史が紹介される。さらに臨床試験デザインの類型、実施体制、倫理・規制などの解説が続く。臨床試験の結果を論文で読むユーザーである臨床医を幅広くターゲットとした1章から、2～4章は臨床試験の企画・立案者、実働部隊向けのコンテンツへと展開し、5章の倫理・規制の章では、実施側はもちろんのこと、臨床試験の審査に関わる委員や、論文審査・編集にあたるエディター向けの情報も収載されている。

オペラに喩えた序文の言葉は、臨床疫学の父と呼ばれる高木兼寛^{かみひろ}の創設した東京慈恵会医科大学で薬物治療学教室を率い、臨床薬理学会理事長も務めてきた著者が、日本国内での臨床試験黎明期より長年にわたり実施や制度設計に尽力してきたからこそつまびき出される音楽のようなものだ。高木兼寛は英国留学後に軍医として要職に就き、1882年から84年にかけて、海軍練習艦での2回の遠洋航海によって乗組員の脚気発症と食事の因

果関係を実証したことでよく知られ、本書2章の臨床試験の歴史でも紹介される。景山先生は1980年代後半に英国ロンドン大学に留学、そこで自らも薬物試験の実験対象となったこともあったという。研究室では互いに対象者になってもらうことを依頼し、引き受ける慣習が当時あったということで、それは医師たちの自発的意思によるnoblesse oblige(社会的地位の高い人がそれに応じて果たすべき社会的責任と義務、という意味)に由来するのかもしれない、と述べている(本誌49巻1号編集後記)。そうした実証的臨床科学の精神が本書の軸となっている。

オペラの演奏と言えば思い出されるのが、本誌のやはり編集委員である福島雅典先生が、時折講演のtake home messageとして使われているスライドである。福島先生が1992年に米国の腫瘍研究グループとUS-Japan Clinical Trials Summitのプログラムをスタートしたときに、日本人の赤ん坊がハーモニカを吹いていて、背景に、赤ん坊が将来の夢として思い描くオーケストラ演奏の風景を示すスライドを示したということだ。そのスライドは「日本の臨床医学—20年前の決意」という図タイトルで2012年の講演録(「臨床評価」別冊40巻Suppl 31)に掲載されている。福島先生は、日本のアカデミアが連携して医薬品のシーズ開発を企業へのライセンス・製品の承認取得までつなげていく公的研究事業を立ち上げ、オーガナイズし、その成果は見事に達成された。景山先生はこうしたアカデミア発シーズ開発事業でもプログラムオフィサーなどを歴任している。日本の臨床薬理学の発展に大きく寄与しただけでなく、米国臨床薬理学機関紙の編集委員も務め、DIA (Drug Information Association) Outstanding Service Awardも受賞されている。

景山先生が、日本のGCP省令(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)の重要な改正について検討する研究班の代表を務めておられたとき、私は運営のサポートをさせていただいたことがあった。その折に、日本と世界の臨床試験の現況についていろいろなお話を聞かせていただき、

景山先生の臨床試験に対する情熱が伝わってきた。研究班で、当時の厚生労働省審査管理課長や第一線の研究者たちの議論に触れさせていただいたことももちろんだが、非公式な場でお話を伺った機会にも学ばせていただいた多くのエッセンスが、この書籍に込められているように思う。ぜひ、現場の方々にツールボックスとして活用いただきたい一冊である。

資料1

『臨床試験の考え方』目次

- 序
- 1章 臨床試験の科学
 - 1 三「た」論法
 - 2 臨床試験とは
 - 3 ランダム抽出 (random sampling) とランダム割付け (random allocation)
 - 4 偏りを避ける工夫
 - 1) 比較対照を設ける
 - 2) 選択バイアスを避ける
 - 3) 観察バイアスを避ける
 - 4) 測定バイアスを避ける
 - 5) 解析のバイアス
 - 6) 出版バイアス (publication bias)
 - 5 仮説の生成と仮説の検証
 - 6 臨床研究の分類とスタディ・デザイン
 - 1) 介入研究 (臨床試験) と観察研究
 - 2) 介入研究 (臨床試験) のデザイン
 - ① 並行群間比較デザイン (同時対照)
 - a) ランダム化並行群間比較試験
 - b) 要因配置デザイン (factorial design)
 - ② 逐次デザイン
 - a) クロスオーバー試験
 - b) 自己対照試験
 - ③ 外部対照, 既存対照
 - 7 エンドポイント
 - 1) 一次エンドポイント (primary endpoint) と二次エンドポイント (secondary endpoint)
 - 2) true endpoint と surrogate endpoint
 - 3) short-term endpoint, middle-term endpoint, long-term endpoint
 - 4) ソフトエンドポイント (soft endpoint) とハードエンドポイント (hard endpoint)
 - 5) 複合エンドポイント (composite endpoint) と単一エンドポイント (single endpoint)
- 8 プラセボ
 - 1) プラセボの意義
 - 2) プラセボを設けない薬効評価の危うさ
 - 3) ヘルシンキ宣言におけるプラセボの位置づけ
- 9 PROBE デザイン
- 10 最小化法
- 11 割付けの隠蔽 (allocation concealment)
- 12 交絡 (confounding) と交互作用 (interaction)
- 13 臨床試験の限界
- 14 決定論と確率論

2章 臨床研究の歴史

- 1 草創期の疫学研究・臨床研究
 - 1) James Lindによる壊血病の研究
 - 2) John Snowによるコレラの研究
 - 3) 高木兼寛による脚気の研究
- 2 現代の臨床試験の始まり
 - 1) Medical Research Council (MRC) によるストレプトマイシン研究
- 3 真のエンドポイント (true endpoint) を検証した臨床試験
 - 1) Veterans Administration Cooperative Study
 - 2) UGDP (University Group Diabetes Program) 研究
 - 3) CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)

3章 臨床試験の目的と種類

- 1 優越性試験, 非劣性試験, 同等性試験
 - 1) 優越性試験
 - 2) 非劣性試験
 - 3) 同等性試験
- 2 最適条件試験と実臨床試験 (efficacy trial and effectiveness trial, explanatory trial and pragmatic trial)
- 3 探索的試験 (exploratory trial) と検証的試験 (confirmatory trial)
- 4 大規模臨床試験 (large scale clinical trial)
- 5 症例数1の臨床試験 (n-of-1 trial)
- 6 治験: 第I相試験, 第II相試験, 第III相試験
 - 1) 第I相 (最も代表的な試験: 臨床薬理試験)
 - ① 初期の安全性及び忍容性の推測
 - ② 薬物動態
 - ③ 薬力学的な評価

- ④ 初期の薬効評価
 - 2) 第Ⅱ相 (最も代表的な試験：探索的試験)
 - 3) 第Ⅲ相 (最も代表的な試験：検証的試験)
- 4章 臨床試験の管理
- 1 臨床試験の信頼性
 - 2 モニタリング
 - 3 独立データモニタリング委員会
 - 4 臨床試験の中間解析と早期終了
 - 5 臨床試験の登録とデータの共有
 - 6 臨床試験結果の公表
- 5章 臨床試験の倫理と規制
- 1 ヘルシンキ宣言
 - 2 ICH
 - 3 GCP

- 4 臨床試験と適用される規制
 - 5 利益相反
 - 1) 法概念としての利益相反
 - 2) 我が国における利益相反の経緯
 - 6 CONSORT 声明
 - 7 臨床研究と利他主義
- 用語集
- 索引
- カバー写真：Interior of the State Opera House
Budapest Hungary © Alamy/amanaimages

(投稿日：2022年5月30日)

(受理日：2022年6月8日)

* * *