

琉球大学学術リポジトリ

[総説] わが国の降圧薬の大規模臨床試験について： 施行上の問題点

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): large scale clinical trial, hypertension, antihypertensive treatment 作成者: 瀧下, 修一, Takishita, Shuichi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016219

わが国の降圧薬の大規模臨床試験について：施行上の問題点

瀧下 修一

琉球大学医学部内科学第三講座

Large scale clinical trials for hypertension in Japan: obstacles in performing the trials

Shuichi Takishita

Third Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

Many large scale clinical trials which were almost exclusively carried out in the western countries have revealed reductions in morbidity and mortality of cardiovascular diseases by pharmacological antihypertensive treatment. Japanese people, however, have different characteristics in cardiovascular morbidity from those in the western countries. The results of these studies are not necessarily applicable to Japanese people. Moreover, the large scale clinical trials are limited in Japan. The Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly (JATE) was the first large scale double blind trial using an inactive placebo in Japan. The aim was to evaluate effects of antihypertensive treatment with Ca antagonists on cardiovascular events in 2,000 elderly patients with mild hypertension. However, the study failed because of enrollment of only 329 patients over 3.5 years. On the other hand, open trials or postmarketing surveillance comparatively succeeded in enrolling large number of patients. After discontinuing the JATE study, we sent a questionnaire to 1,433 physicians who had participated in the study to survey their attitudes to the JATE study and large scale clinical trials. Seven hundred and seventy eight physicians returned the questionnaire (response rate: 54.3%). Reasons for poor enrollment of patients (% agree): use of inactive placebo 40, difficulty in obtaining informed consent 37, lack of participant's benefit 36, low trust of the general public in administration of pharmaceutical affairs 26, few patients meeting eligibility criteria 26, too busy to obtain informed consent 23. Reasons for difficulty in obtaining informed consent (% agree): lack of recognition of importance of large scale clinical trials in general public and mass media 50, use of inactive placebo 30. Necessity of performing the trials in Japan: yes 99%, no 1%. Circumstances in which large scale clinical trials could be successfully performed (% agree): sufficient recognition of importance of the trials in general public 78, sufficient support by government 62, presence of coordinators in the institutes participated 58, presence of participant's benefit 54, presence of physician's benefit 24. These results point out that physicians, government, general public, mass media and pharmaceutical companies should sufficiently recognize the importance and necessity of large scale clinical trials in Japan. This should become a national consensus. Furthermore, effective systems for performing successful trials should be constructed. *Ryukyu Med. J., 20(4)167~171, 2001*

Key words: large scale clinical trial, hypertension, antihypertensive treatment

はじめに

高血圧による心血管系合併症は、わが国においては脳卒中が心筋梗塞よりも約4倍多く、脳梗塞は穿通枝領域が欧米よりも多い¹⁾こともあり、わが国独自の介入試験が望まれている。また、社会の高齢化が急速に進みつつある現在、高齢者高血圧への対処は大きな問題である。2000年6月に

発表された「高血圧治療ガイドライン2000年版」²⁾には、引用されるべきわが国での大規模臨床試験の成績はほとんどみられない。わが国でこの種の臨床試験を困難にしている問題点を筆者が直接携わった「高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究: JATE研究」³⁾ および総説⁴⁻⁶⁾をもとにまとめた。

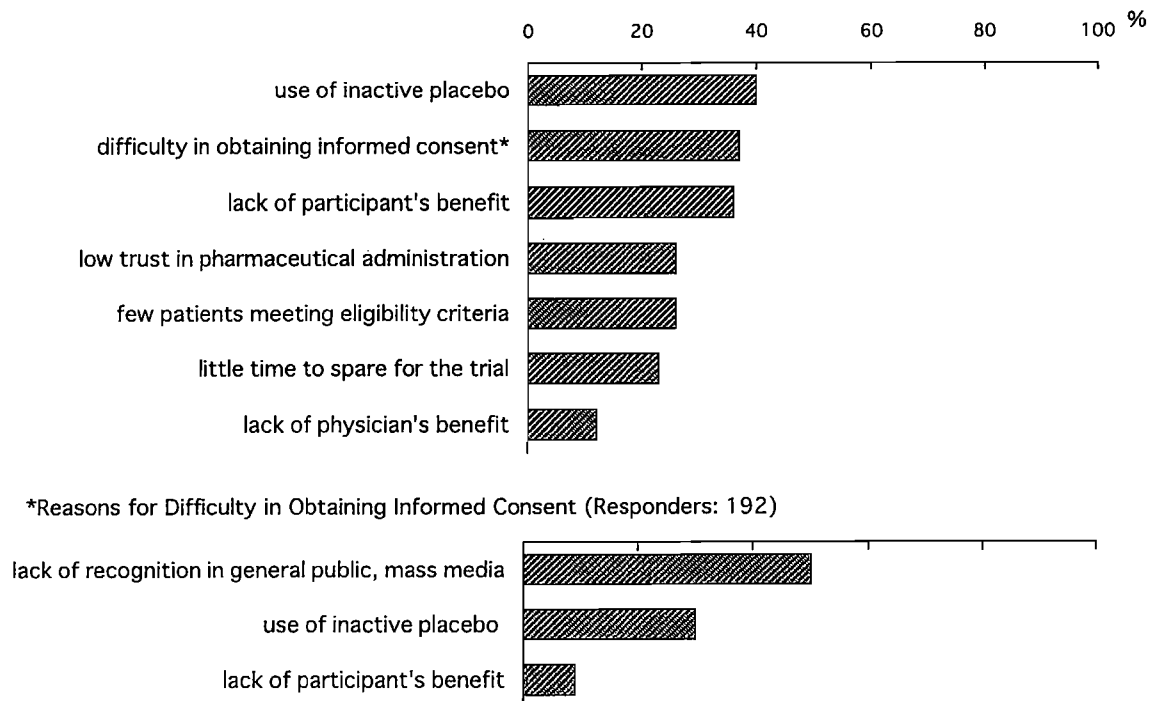


Fig. 1 Reasons for poor enrollment of patients (multiple choice)³⁾. responders: 650, total replies: 1,532

I. JATE研究³⁾

JATE研究は降圧薬治療の効果が明らかではない70-85歳の軽症高血圧者（収縮期血圧150-180mmHg, または拡張期血圧90-100mmHg）を対象として、カルシウム（Ca）拮抗薬の効果を偽薬を対照薬として3年間追跡したものである。主体は循環器病研究振興財団の指定研究として行われた。JATE研究の血圧域での高齢者の降圧薬治療の有用性が確立していなかったこと、非薬物療法も併せて指導すること、降圧が不十分な場合に対して中止規定を設けること、一方、高齢者高齢者は臓器障害を合併する症例も多く、過剰な降圧による循環障害にも注意する必要がある、脳梗塞の再発にはJ字型現象が存在することも報告⁷⁾されている、などの理由から、偽薬を対照薬とした無作為二重盲検試験として開始した。

1992年からの日本高血圧学会臨床系評議員98名によるパイロット試験、続いて日本循環器学会認定専門医への参加を呼び掛け、1,486名の参加を得て本試験に移行した。エンドポイントは心血管系合併症、血圧上昇、死亡とし、150/90 mmHg未満を降圧目標とした。参加医には登録症例数に応じた若干の研究費と日本循環器学会認定専門医更新のための単位の付与を行った。JATE研究および我が国の大規模臨床試験の問題点を検討するために、試験打ち切り後に参加医師に対してアンケート調査を行った。

1996年3月末のエントリー閉め切りまでの登録は329例（実薬群173例、偽薬群156例）であった。症例を登録した医師は200名で、参加医師に対する割合は12.6%であった。登録症例数が目標数を大幅に下回ったため1998年3月末で試験を打ち

切りとした。平均の追跡期間は23±13ヶ月（中央値26ヶ月）で、完了は114例（実薬群68、偽薬群46）、中止86例（実薬群39例、偽薬群47例、打ち切りによる59例を除く）、脱落70例（実薬群31例、偽薬群39例）であった。血圧は実薬群168/90 mmHgから3ヶ月後に147/80 mmHgに低下し、以後は143-146/77-79 mmHgで経過し、偽薬群も169/90 mmHgから3ヶ月後に152/83 mmHg、以後2年後まで両群間で5-8/3-5 mmHgの差があったが、3年後には差は消失した。脳血管障害発症は実薬群9例、偽薬群6例、心疾患はそれぞれ2、4例であった。血圧の上昇あるいは降圧不十分による中止は実薬群2例、偽薬群23例で、偽薬群が有意に多かった。降圧不良による中止規定に合致した症例は25例中11例のみであった。脱落70例の内訳は来院せず20例（実薬群8例、偽薬群12例）、転医18例（7例、11例）、主治医の転勤11例、同意撤回10例（各5例）などであった。

JATE研究はわが国の大規模臨床試験として初めて偽薬を用いた無作為二重盲検試験であったが、参加医師1,584名のうち症例を登録した医師は200名に過ぎず、登録症例数も329例と目標2,000症例にはるかに及ばなかった。しかも、中止、脱落が多かったことは、我が国では偽薬を用いた臨床試験の実施が困難であること示している。偽薬群での降圧不良などによる中止・脱落が多く、両群間の血圧差は軽微となり、高齢者軽症高血圧に対する降圧薬治療の有用性について結論は得られなかった。

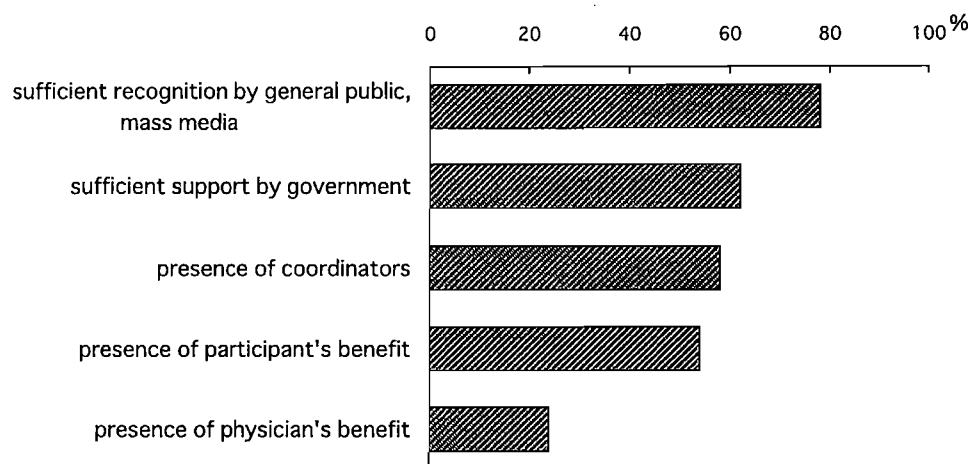


Fig. 2 Circumstances for successfully performing intervention trials (multiple choice)³⁾. responders: 766, total replies: 2,145

II. JATE研究参加医師に対するアンケート調査³⁾

後日参加を撤回した者や連絡先不明の者を除いた1,433名に対して行ったアンケート調査に対して778名から返送があり、回収率は54.3%であった。回答者の所属施設は、国公立大学13%, 私立大学9%, 国公立病院18%, 公的病院13%, 私立病院19%, 医院28%であった。

以下、結果は項目ごとの回答者の割合(%)で示す。〔症例登録の有無〕についての回答では、登録ができ問題がなかった者13%, 登録はできたが登録に際して問題を感じた者11%, 登録できなかった者74%であった。問題があった者と登録できなかった者に対して〔その理由〕について回答を求めたところ、複数回答(回答者数650, 回答総数は1,532)で、40%の者が偽薬の使用と答え、同意が得られない37%, 患者にメリットがない36%, 社会情勢の変化26%, 対象患者が少ない26%, 時間が割けない23%, 医師にメリットがない12%であった。〔同意が得られない〕理由では、患者・家族の理解不足と薬害・マスコミの報道を合わせると50%にのぼり、偽薬が30%であった(Fig. 1)。〔我が国で大規模臨床試験を行う必要性について〕では、必要が89%, 必要であるが現状では行うべきではないが10%, よその国の成績を利用すればよいは1%であった。〔今後、試験を行うにあたって、どこが主体になることを期待するか〕に対しては、厚生省51%, 学会50%, 財団39%, メーカー9%の回答であった。〔大規模臨床試験の行いやすい環境とはどのようなものか〕についての複数回答では、5項目に対して、一人当たり平均3項目にイエスと回答した。マスコミや国民の理解が78%, 国や厚生省の支援が62%, コーディネーター的役割の存在58%, 患者にメリットがある54%, 医師にメリットがある24%であった(Fig. 2)。〔患者にメリット〕の内訳では、医療費の減免が最も多く65%, 次いで謝礼や交通費の支払い、優先診療や診療の充実などが挙げられた。〔医師にメリット〕の内訳では、研究費または報酬が58%であったが、学会認定医の単位、社会的・医学的評価なども挙げられた。〔事務局の対応〕については、よかったが81%, よくなかったが19%でその内訳は、情報が不十分、

試験開始時の説明や参加の意思の確認が不十分などであった。自由記述によるJATE研究についてのコメントや感想の主なものは、「学会や行政機関は臨床研究の必要性を国民にアピールし、社会的コンセンサスを得ることが必要」、「医師の臨床試験に対する認識や使命感の低さが問題」、「従来の治験に慣らされ過ぎている」、「パイロット研究の段階で上位下達式の研究と感じた」、「説明会や報告会を繰り返し開くべきであった」、「基盤となる組織と財政が脆弱であった」、などであった。

アンケート調査の結果から、(1)大規模臨床試験に対して国民、医師ともにコンセンサスが得られていなかった(2)偽薬の使用が受け入れられなかった(3)患者にメリットがないことが問題であった(4)臨床試験を行うための施設内の整備、コーディネーターなど態勢が整っていない(5)研究組織・事務局、財政などの基盤が弱かったなど、我が国の状況は欧米での状況と極めて異なることが明かとなった。しかし、独自の大規模臨床試験が必要であるとの認識は高かった。

現在、進行中のものも含めたわが国での降圧薬治療に関する大規模臨床試験をTable 1に示す。多くの試験では目標症例数に達しておらず、結果的には大規模とは言えなくなっている。JATE研究では、偽薬を用いた二重盲検試験で成功しなかったため、実地臨床に近い第2JATE研究を始めた。Ca拮抗薬あるいは併用によって主治医の考える降圧レベルで高齢高血圧者を3年間治療し、前後の頭部CT所見の変化を降圧度や降圧レベルなどで解析するものであるが、エントリーは目標1,500症例に対して659例と44%に留まった。このように、偽薬あるいは二重盲検以外にも問題があることを示している。製薬メーカー主導のオープン試験や市販後調査では多くの症例が登録されており、日常臨床の中での市販後調査的研究には困難さは少ないことが窺える。

Table 1 Clinical trials for hypertension in Japan

	age	subjects planned/enrolled	follow-up (year)	drugs
Randomized double-blind trials				
JMDB (1985-1988)	40-59	1,000/294	5 → 1	β blocker/ thiazide
NICS-EH (1989-1997)	≥ 60	1,000/423	5	Ca antagonist/ thiazide
JATE (1992-1998)	70-84	2,000/329	3	Ca antagonist/ placebo
Not randomized, open trials				
GLANT (1990-1993)	50-80	2,000/2,246	1	Ca antagonist/ ACE inhibitor
JATE II (1997- 2002)	65-84	1,500/659	3	Ca antagonist
Post marketing surveillance				
PATE-HT (1994-1998)	≥ 60	? /1,049	3	Ca antagonist
	≥ 60	? /699	3	ACE inhibitor

JMDB: Japanese Multicenter Double Blind Study on Long-term Treatment of Mild Hypertension, NICS-EH: National Intervention Cooperative Study for the Treatment of Elderly Hypertension, JATE: Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly, GLANT: The Evaluation Group of Long-term Antihypertensive Treatment, PATE-HT: Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension

Table 2 Obstacles in performing large scale clinical trials in Japan

Lack of recognition for the importance of large scale clinical trials
Little concern in preventive medicine and therapeutic research
physician, government, general public, mass media, pharmaceutical company
Little consciousness of evidence-based medicine
Less supportive historical and social background
Little sense of being volunteer, A sense of being made a guinea pig
Widely-covered health care systems
Low public trust in administration of pharmaceutical affairs
Lack of effective systems of performing the clinical trials
Lack of full time physicians in study projects
Lack of coordinators in institutions participated
Impractical leadership of steering committees
Lack of governmental support
Insufficient financial support
Restriction by the Medical Practitioners Law

III. 問題点 (Table 2)

1. 予防医学，治療研究への関心の問題

わが国の臨床医は症状や所見のある疾病の治療やインターベンションには熱心であるが，疾病の予防については関心が薄い．また，現在までの多くの学会，製薬メーカーおよびマスコミも予防医学や治療研究の重要性の認識が十分でないと考えられる．したがって，国民もこれらの重要性を理解する機会が与えられていない．また，各医療機関においても大規模臨床研究の位置づけがなされていない．

2. 臨床研究を行う態勢，財政上の問題

真の降圧薬の薬効の評価は短期の有用性の評価にとどまらず，心血管系合併症の予防効果を評価することであるが，このためのシステムづくりがなされていなかった．大規模臨床研究は医療の現場で長期にわたって行なわれることが多く，

むしろ国公立・私立の病院を中心に臨床試験に対応できるシステムを作るべきかもしれない．試験によっては実地医家も参加できることが望ましい．今までのわが国の研究では，主に大学関係の指導者の集まりである中央委員会（世話人会）が試験計画の立案や修正を行い上意下達式に試験が実施されたが，試験遂行のために機能したとは言い難い．学会主導の大規模臨床試験を検討すべきと考えられる．試験計画も立案の段階から参加可能な施設の医師の意見を聞き参加の意識を高める必要がある．実施内容もできるだけ簡単にし，必要があればsubstudyを組むべきである．事務局には専任の医師，習熟した事務員がいて，各地域には試験遂行を働き掛ける責任医師，各施設には責任医師，担当医師のほかこれらを支えるコーディネーターなどが必要である．JATE研究の中央委員会は日本高血圧学会の臨床系理事を中心に各地区を代表

するように構成され、委員は開始前の地区の説明会（主に地方会を利用）を担当した。中央委員会は学会を利用して年2回開催し、症例の登録促進などについて話し合いを行ったが、各地区には実働部隊的な組織はなかった。JATE事務局では専任の医師はおらず事務職が3人いたが、事務的対応に追われた。財政面でも問題があった。開始前の説明会や経過の報告会を独自に開催するには参加者への交通費の支給が必要であるが、賄えなかった。また、事務局が参加施設を訪問することも不可能であった。JATE研究について、参加医師の認識の深化を図れなかった原因と思われる。

組織の運営、試験の遂行には十分な資金が必要である。わが国の薬物治療の効果に関する研究の殆どは、保険医療の枠に組み込まれる範囲内、もしくは製薬会社の資金に依存して行なわれている。国民の健康と疾病克服に不可欠な大規模臨床試験に、公的資金の助成が受けにくい現状の改善を切に望むものである。

3. 患者に関連した問題

アンケートでの試験参加の同意が得られない理由では、50%の医師が患者・家族の理解不足と薬害・マスコミの報道を要因と考えていた。実際に、国民は薬害、厚生省・治験参加医師の不祥事などから、治験や臨床研究に対して不信感とアレルギーを持つに至っている。臨床研究に対する認識不足や偏見を改めるには試験参加者との信頼関係を築くことが必要である。そのためには、人権保護、安全対策を充実し、情報の開示を進めるとともに、マスコミの理解を深めさせなければならない。また、患者にメリットがないことも大きな問題であることが明らかになった。わが国の保険制度では、患者側にメリットがないのも事実である。医療費の減免も重要であるが、優先診療や診療の充実も大きなメリットになるであろう。これには、各施設での臨床研究実施態勢の改革が必要である。

わが国の現状と対照的な状況が米国である。偽薬を対照薬とした米国の Systolic Hypertension in the Elderly Program 研究に参加した者に対するアンケート調査では82%, 4,281人（実薬群2,152人、偽薬群2,129人）が回答した⁹⁾。参加の動機で重要であったのは、科学への寄与（96%）、他の人の健康増進（96%）、自己の健康増進（93%）で、診療費が無料になること（65%）より多かった。しかもこの傾向は実薬群と偽薬群あるいは心筋梗塞や脳血管障害を発症した者とそうでない者との間に差はみられていない。SHEP試験のスタッフは親しみ深かった（99.8%）、良好なケアを提供した（99.4%）、SHEPは重要な試験成績をもたらすであろう（94.2%）とも回答している。SHEP 試験側も薬および診療費を無料にし、参加者の要望に応じた来院のスケジュールや交通手段などを調整している。試験に対する積極的な評価は他の無作為臨床試験でも報告されている^{9,10)}。

4. 研究の質の問題

以上のような状況から、現在までに成績が出された試験でも質の問題が残されており、国際的に評価が必ずしも高くない。症例数が多い試験のほとんどが薬剤の割付けが無作為化されていない。無作為割付けとされたものでも封筒法（予め配付されている使用薬が書かれた封書を症例順に開封）によるものが多く、中央管理によるオンラインの無作為化とは異なる。しかし、偽薬の使用は倫理的に問題がないとされる場

合でも、わが国では受け入れ難く、偽薬を用いない試験方法を考えるべきであろう。さらに、研究の質を高めるためには、1施設あたりの症例数を多くし、可能な施設を選別する必要がある。施設数が少なくなれば責任者が施設を訪問し、登録促進、実施内容のチェックが可能になる。

おわりに

欧米とは文化的、歴史的背景、医療制度などの差はあるが、欧米の状況に近付けるように、学会、医療機関、マスコミ、行政などが一体となって、医師および国民のコンセンサスを形成するとともに、財政的な裏づけとシステムづくりを行う必要がある。また、薬の開発、大規模臨床試験の意義・必要性について医学部教育のみならず義務教育を含む教育を通じての理解の普遍化と動機付けも必要であろう。

本論文要旨は琉球医学会第110回例会（平成13年4月17日）にて、教授就任講演で発表した。

参考文献

- 1) Kimura Y., Takishita S., Muratani H., Kinjo K., Shinzato Y., Muratani A. and Fukiyama K.: Demographic study of first-ever stroke and myocardial infarction in Okinawa, Japan. Intern. Med. 37: 736-745, 1998.
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2000年版, 125p, 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 3) 瀧下修一, 河野雄平, 尾前照雄: 「高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究: JATE研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績. 臨床医薬, 16: 1363-1376, 2000.
- 4) 尾前照雄: わが国におけるMegastudyの必要性と問題点. 循環器科, 37: 448-450, 1995.
- 5) 瀧下修一: 大規模臨床試験の成績から一日本の現況一. medicina, 37: 372-374, 2000.
- 6) 瀧下修一: 日本でのメガトライアルの現状と将来展望. E BMジャーナル 2: 8-14, 2001.
- 7) Irie K., Yamaguchi T., Minematsu K. and Omae T.: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 24: 1844-1849, 1993.
- 8) Schron E.B., Wassertheil-Smoller S. and Pressel S.: Clinical trial participant satisfaction: Survey of SHEP enrollees. J. Am. Geriatr. Soc. 45: 934-938, 1997.
- 9) Mattson M.E., Curb D.J., McArdle R. and the AMIS and BHAT Research Groups: Participation in a clinical trial: The patients' point of view. Controlled Clin. Trials 6: 156-167, 1985.
- 10) Henzlova M.J., Blackburn G.H., Bradley E.J. and Rogers W.J. for the SOLVD Close-out Working Group: Patient perception of a long-term trial: Experience using a close-out questionnaire in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trial. Controlled Clin. Trials 15: 284-293, 1994.