

第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム：臨床研究の計画と実施に関する方略 オーストラリアにおける臨床試験の現状： INTERACT2 試験を中心に

Lessons from clinical trials led by Australia

有馬 久富

Hisatomi ARIMA

筆者は、2003～2006年および2008～2014年の計8年間にわたりシドニー大学ジョージ国際保健研究所において、PROGRESS¹⁾、ADVANCE^{2,3)}、INTERACT2⁴⁾、ENCHANTED⁵⁾、SAVE⁶⁾などの大規模臨床試験に従事した。今回は、これら大規模臨床試験の現状について INTERACT2 試験⁴⁾を中心に報告したい。

ジョージ国際保健研究所は、1999年に「世界、特にアジア太平洋地域におけるさまざまな疾病および外傷を予防する」ためにオーストラリアのシドニーに設立された。ジョージ国際保健研究所は、設立当初“The Institute for International Health”という名称であったが、2004年にシドニー大学ロイヤル・プリンス・アルフレッド病院のキング・ジョージ5世(King George V)ビル(図1)への移転を契機にジョージ国際保健研究所(The George Institute for Global Health)へと変更された。現在は、オーストラリア(シドニー大学)だけでなく、中国(北京大学)、インド、英国(オックスフォード大学)などに500名以上のスタッフが常勤するグローバルな研究所となっている。

ジョージ国際保健研究所では、さまざまな国際共同大規模臨床試験が実施されていた。筆者は、ジョージ国際保健研究所オーストラリア・オフィスで前述した大規模臨床試験^{1～6)}に従事しながら、シドニー大学医学部より2009～2010年にはシニア講師、2011～2014年には准教授に任命され、医学生や大学院生の指導を行った。従事した臨床試験のなかで最も印象に残っているのは、企画から最終報告までかかわることのできた INTERACT2 試験である。

INTERACT2 試験は、研究者主導型の国際共同、無作為化オープン試験である⁴⁾。頭部CTで確定診断に至った発症6時間以内の脳出血患者のなかで、収縮期血圧が150～220mmHgで、積極的降圧療法を開始することができると考えられた2,839例の対象者を、積極的降圧療法群(投与方法：原則として静注で開始、降圧目標：収縮期血圧140mmHg未満)あるいは当時のAHA/ASA脳出血治療ガイドラインに基づく通常治療群(降圧目標：収縮期血圧180mmHg未満)に無作為に割り付け、90日間追跡した。両群で使用される降圧薬は、各施設の状況に合わせてあらかじめ設定された。その結果、積極的降圧療法群において、治療開始後1～6時間の収縮期血圧は平均14mmHg低下した。また、積極的降圧療法は、死亡を増加させずに高度の身体機能障害の頻度を4%減少させた(相対危険度0.87, p



図1 ジョージ国際保健研究所オーストラリア・オフィスのあるシドニー大学ロイヤル・プリンス・アルフレッド病院キング・ジョージ5世ビル

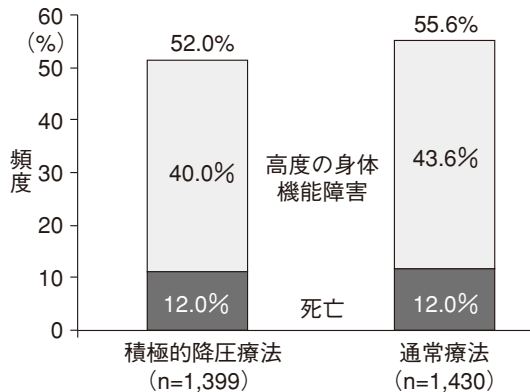


図2 積極的降圧療法が90日目の死亡および高度身体機能障害(modified Rankin Scale 3~5)に及ぼす効果：INTERACT2 試験
相対危険度 0.87 (95% 信頼区間 0.75~1.01), $p=0.06$



図3 欧州脳卒中学会における INTERACT2 試験の結果発表

=0.06, 図2)。副次評価項目である modified Rankin Scale を用いたシフト解析では、統計学的に有意に身体機能を改善した(相対危険度 0.87, $p=0.04$)。この結果は、2013 年の欧州脳卒中学会の Late Breaking Clinical Trials セッションで、筆者の上司である Craig Anderson 教授により発表され(図3)、発表直後に New England Journal of Medicine 誌のオンライン版に掲載された。

オーストラリアにおいては、未承認薬や承認薬の適応外使用のある臨床試験は、Therapeutic Goods Administration (TGA)の承認を得て、Good Clinical Practice (GCP)ガイドラインに則って実施されなければならない。INTERACT2 試験は、承認された降圧薬を適応範囲内で使用する医師主導の臨床試験だったので、TGA の承認を得る必要はなかった。しかし、シドニー大学の倫理委員会の方針により GCP ガイドラインに準拠して実施された。ただし、倫理委員会の判断によっては、GCP ガイドラインに準拠しなくてもよい臨床試験も少数ながら存在した。

GCP ガイドラインは、信頼性確保のためにモニタリングを実施するよう求めている。INTERACT2 試験では、主に訪問モニタリングが実施され、全例において存在確認、除外・選択基準の確認、必須文書の確認などが実施された。また、重篤な有害事象が報告された全症例において、診断の根拠となる文書が閲覧された。さらに、無作為に抽出した 10% の症例においては、症例報告書の詳細な内容の確認や未報告の有害事象がないかどうかの確認まで行われた。しかし、訪問モニタリングには、旅費が高額であること、すべての不正を見抜けなかった事例があることなどの問題

点も存在した。そこで、集めたデータを解析して不審な点がないかどうかを検討する中央モニタリングも実施していた。

さらに、ジョージ国際保健研究所では、臨床試験における不正をモニタリングするための標準業務手順書も作成し、試験管理センターおよび試験参加施設における不正の防止に努めている。統計解析の標準業務手順書は、少なくとも 2 名が解析にかかわるよう規定している。INTERACT2 試験では、2 名の統計学者が独立して統計解析を行った後に両者の結果を照合するという手法がとられた。

以上、シドニー大学ジョージ国際保健研究所における体験を基に、オーストラリアにおける臨床試験の現状を、INTERACT2 試験を例にとりながら概説した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041.
2. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 829-840.
3. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-2572.

4. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2355–2365.
5. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 2313–2323.
6. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 919–931.