

## 実臨床に近い試験デザイン ～PROBE 試験～ 【第 52 回生物統計学】

### 1 はじめに

ランダム化二重盲検比較試験は、介入試験デザインのゴールドスタンダードです。二重盲検化は、医師、研究者、患者が試験薬あるいはプラセボのどちらを介入しているかをわからないようにして、両者の薬効評価に対する先入観、バイアスを除くことを目的にしています。しかし、実際の臨床では、何を摂取しているかを理解しないまま、薬やサプリメントなどを服用し続ける人はいます。また、盲検化による不安や抵抗感を感じる方もいます。そこで、実臨床に近い状態で試験を実施することができる試験デザインの PROBE 試験が提唱されました。今回はPROBE試験についてまとめました。

### 2 PROBE試験の特徴

大規模臨床試験においては、二重盲検試験を導入することには困難が伴うため、結局オープン試験が実施される場合が多いのが現状です。オープン試験には被験者がいずれの群の割り付けられたかを評価者が知ってしまうため、エンドポイントの評価にバイアスがかかる可能性があるという欠点があります。そこで、このオープン試験の欠点を解消し、試験の精度を高める方法として、PROBE (prospective randomised open blinded endpoint) 試験が提唱されました。PROBE 試験はランダム化オープン比較試験であるが、エンドポイントの評価を被験者がいずれの群に割り付けられたかを知らない臨床試験実施期間から独立した組織が行うことにより、オープン試験の弱点を補っています。主治医が介入の内容を知ってエンドポイントを判定することで生じるバイアスを排除し、客観性を維持することができます。以下に、二重盲検試験とPROBE試験の特徴をまとめました。

表. PROBE試験と二重盲検試験の比較

	PROBE	二重盲検
各群への割付け	ランダム割付け	ランダム割付け
エンドポイント評価の信頼性	高い	高い
費用	比較的低い	高くなる
研究者、対象者のバイアス	バイアスがかかる可能性	バイアスは排除できる
日常臨床との類似性	日常臨床に近い	日常臨床とは異なる
患者のアドヒアランス	高い	低下しやすい
エンドポイント	制約あり	制約少ない

PROBE試験で臨床試験を実施するためには、エンドポイントはQOLのような、主観的評価に基づくエンドポイントは適さず、血圧の低下のような客観性のあるエンドポイントであることが条件となります。そして、

エンドポイントの診断は常に一定の基準に基づいて行わなければなりません。

### 3 PROBE試験による試験実施上の留意点

PROBE試験による臨床試験はオープン試験なので、試験に関与する全ての人々の主観や恣意に左右されない工夫が必要になります。また、エンドポイントを血圧の低下のような客観性のあるハードエンドポイントにする必要があります。さらに、エンドポイントの報告が適切に行われていることを確認するために、モニタリングを実施するなどの工夫が必要になります。

### 4 まとめ

PROBE試験は二重盲検試験の実施が困難な臨床試験において、エンドポイント評価の信頼性を維持しながらオープン試験が可能な試験デザインです。ただし、エンドポイントは客観性のあるハードエンドポイントにする必要がある、評価が適切に行われているかをモニタリングする必要があるなど、試験のエビデンスレベルを高めるための工夫が必要となっています。PROBE試験を計画する際は、留意点をよく理解し、質の低いPROBE試験となってしまうならむしろ適切にデザインされた観察研究を実施するなど、様々な視点から検討する必要があります。