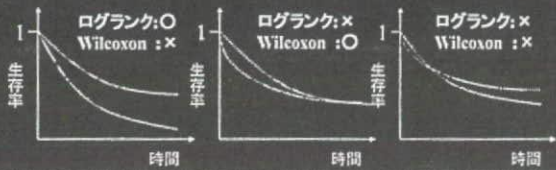


ログランク検定とWilcoxon検定のどちらを用いればよいか？

- 1 二つの検定の違いは、各時点の情報の重み $w(t_i)$ の違い
 - 1 ログランク検定 $\Rightarrow w(t_i)=1$
 - 1 一般化Wilcoxon検定は、 $w(t_i)$ を調整して、後の時点の差を検出しやすい

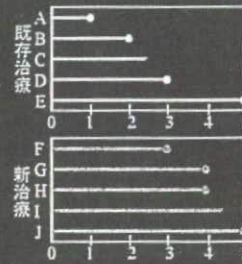


©2009/11/19

43

ハザードとは

- 1 打ち切りと時間の長さを考慮したリスク指標
 - 1 ハザードは1年あたりの死亡率(=観測死亡数/追跡人年)



既存治療
 $\frac{4}{1+2+2.5+3+5} = 0.296/\text{年}$
 $\Rightarrow 1\text{年}100\text{人あたり約}30\text{人死亡}$

新治療
 $\frac{4}{3+4+4+4.5+5} = 0.195/\text{年}$
 $\Rightarrow 1\text{年}100\text{人あたり約}20\text{人死亡}$

ハザード比: $0.295/0.195=1.51$
 \Rightarrow 既存治療は新治療のハザードが1.5倍(リスクがある)

©2009/11/19

44

Cox回帰 (Cox, 1972)

- 1 イギリスの生物統計家Sir Coxにより提案
- 1 ハザードに関してモデル化したもの
- 1 比例ハザードモデル

1 対数ハザード比を回帰モデルで予測

$$\log\left(\frac{\lambda(t)}{\lambda_0(t)}\right) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

ハザード

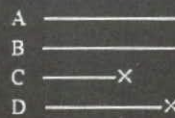
ベースラインハザード

1 ハザード: 生存時間に関する『リスク』

©2009/11/19

45

Kaplan-Meier plotとCox回帰の違い



何時、誰が死亡したか

何時死亡したか

誰が死亡したか



C \rightarrow D \rightarrow A \rightarrow B

Cox回帰



©2009/11/19

Cox回帰の利点・欠点

1 利点

- 1 時点によらないハザード比を推定できる
- 1 生存時間の順位情報のみに基づいて推測を行えるので、外れ値に対して頑健
- 1 説明変数が一つの場合にはログランク検定に一致する

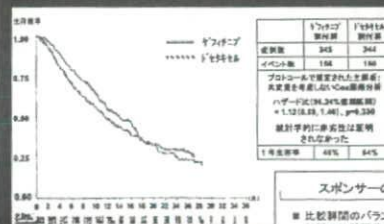
1 欠点

- 1 ハザード比は推定できるが、ハザードの絶対値の情報は得られない
- 1 生存率に関する情報が得られない
- 1 ハザード比が時点によらず一定という仮定が必要 \Rightarrow 比例ハザード性の仮定

©2009/11/19

47

イレッサの国内第III相比較試験(市販後)



スポンサーの解析結果に対する見解

- 比較群間のバランスはとれており、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性が確保されていると考えられる。
- Cox回帰モデルは比較群間のハザード比(相対的な死亡リスク)が時間の経過に関わらず一定であることを前提としている。本試験においては、上記の前提が破れているとは考え難い結果が得られていることから、今回のような解析結果から治療効果(ゲフィチニブの劣劣性)を推定することは難しいと考える。

引用 医薬品等安全対策部会参考資料

©2009/11/19

今日のまとめ

1 データの形式により適用する方法も色々

分析方法	応答変数	説明変数	独立変数と従属変数の関係
単回帰分析	連続変数	連続変数 二値変数 名義変数	独立変数と応答変数の平均値が直線関係
ロジスティック回帰	二値変数		独立変数と応答変数のロジットが直線関係
Cox回帰	二値変数の生起時間 +打ち切り		独立変数とハザード比の対数が直線関係

1 モデルに基づく解析は、データが前提条件を満たせば非常に有効な手法

2009/11/19

49

参考文献

- [1]大橋靖雄・浜田知久馬. 生存時間解析. 1995.東大出版会
- [2]佐久間昭, 酒井弘憲, 佐藤泰忠. 医薬統計Q&A.2007. 金原出版
- [3] 渡辺裕之ら. カテゴリカルデータ解析入門. 2003.サイエンティスト社
- [4]丹後俊郎ら. ロジスティック回帰分析.1996. 朝倉書店
- [5] 浜田知久馬. 学会・論文発表のための統計学. 1999. 真興交易医学出版部
- [6] 東京大学教養学部統計学教室. 自然科学の統計学. 1992.東京大学出版会
- [7] 吉村功. 数理統計学. 1969.培風館.
- [8] Collett.D.Modelling survival data in Medical Research. 1994. Chapman and Hall.
- [9] Cox. D.R. Regression models and life-tables. Journal of the Royal Statistical Society. 1972: 34, 187-220.

2009/11/19

50

生物統計学入門

第5回 個別化医療のための研究デザイン・解析

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部
Harvard School of Public Health,
Department of Biostatistics


佐藤 泰憲

今日のお話

- 個別化医療
- Pharmacogenomics
- 予後因子と効果予測因子
- 効果予測因子を同定するための研究デザイン
 - 強化デザイン
 - 2段階デザイン
- 個別化医療を目指した抗がん剤のPGx研究
- まとめと今後の展望

2

クスリはリスク?



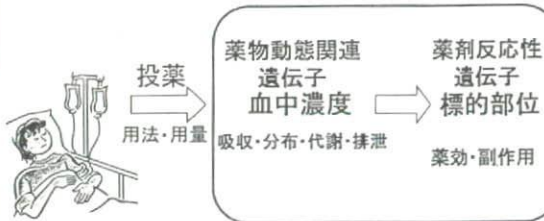
- すべてのヒトに有効で安全な薬は存在しない
- 多くのヒトには良い薬が、少数の人にとっては重篤な有害事象を引き起こし危険なものになる

薬剤反応には個体差が存在

3

薬剤反応性の個体差

- 薬剤反応には個人差が存在
 - 年齢, 体重, 肝機能, 遺伝子多型などの違い



4

個別化医療



個別化医療を実現するために
Pharmacogenomicsが注目されている

5

PharmacogenomicsとPharmacogenetics

- Pharmacogenomics(ゲノム薬理学; PGx:)
 - 薬剤反応性に関連する, ゲノム(DNA)及びその産物(RNAなど)を対象とする網羅的な解析
- Pharmacogenetics(薬理遺伝学; PGt)
 - 薬剤反応性に関する特定の表現系及び関連する少数の遺伝子を対象とする解析

6

個人差をみつけるバイオマーカー

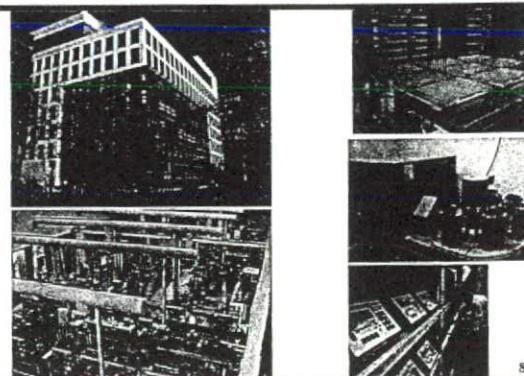
- Single nucleotide polymorphism: 一塩基多型
 - ある1塩基が個人によって異なっている現象
 - 易罹患性や薬剤反応性・副作用を含めた個人の体質の違いなどの影響

A	A	A	A	A	A
G	G	G	G	G	G
C	C	A	G	G	G
T	T	C	C	C	C
A	A	T	T	T	T
A	A	A	A	A	A
Aさん		Bさん		Cさん	

2008/11/25

7

遺伝子多型タイピング施設と実験機器

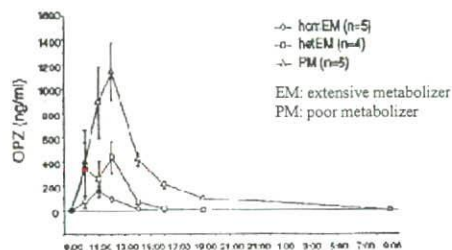


8

薬物動態関連遺伝子の事例

■ Omeprazoleの血中濃度曲線

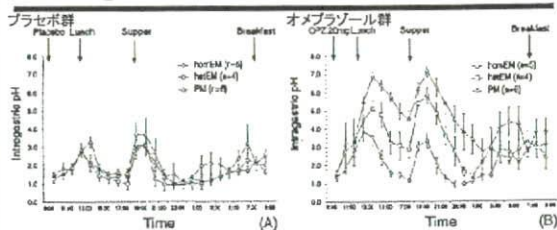
- CYP2C19で代謝 (Furuta et al. Clin Pharmacol Ther 1999;65:552-561)



2008/11/25

9

胃内pHに対するCYP2C19の影響



- CYP2C19のPM
 - 酵素活性が低くPPIの代謝が低下するため、血中濃度が高くなり、PPIの効果が強く現れる
- CYP2C19のEM
 - PPIが代謝を強く受け、血中濃度は低くなり、効果が弱くなる

薬剤反応性遺伝子の事例

■ CPT-11におけるUGT1A1と有害事象との関係

- Prevalence of grade 4 neutropenia in 59 patients was 9.5% (Innocenti et al. 2004. J Clin Oncology 22)
 - 7/7 genotype (6):50%
 - 6/7 genotype (24):12.5%
 - 6/6 genotype (29):0%
- 米国食品医薬品局 (FDA) の対応
 - UGT1A1 *28をホモ接合で有する患者では好中球減少のリスクが高いためCPT-11の用量を少なくとも1レベル減量するように添付文書に追記

2008/11/25

11

CPT-11の添付文書

■ Patients with Reduced UGT1A1 Activity

- Individuals who are homozygous for the UGT1A1*28 allele are at increased risk for neutropenia following initiation of CAMPTOSAR treatment. A reduced initial dose should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Heterozygous patients (carriers of one variant allele and one wild-type allele which results in intermediate UGT1A1 activity) may be at increased risk for neutropenia; however, clinical results have been variable and such patients have been shown to tolerate normal starting doses.

引用: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020571s0261bl.pdf>

2008/11/25

12

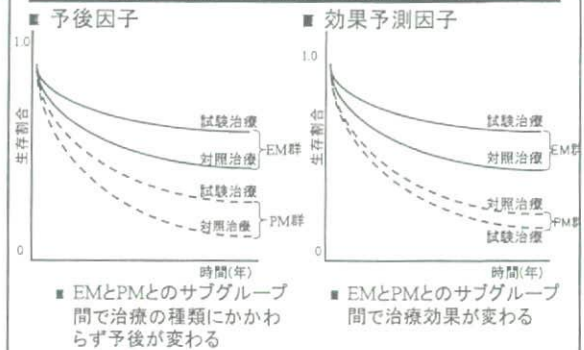
バイオマーカー同定法の問題点

- ある治療を実施した患者集団のうち、ある遺伝子を持っている人の方が、持っていない人より予後が良かった(悪かった)というロジック
- 大部分の研究は、比較治療群をおかない単一治療群の結果
- 単一群の試験結果のみでは、同定したマーカーが予後因子あるいは効果予測因子のどちらか識別することができない

2008/11/25

13

予後因子(prognostic factor)と効果予測因子(predictive factor)



2008/11/25

14

予後因子・効果予測因子を同定するための方法(Sargent et al. 2005)

- バイオマーカー陽性及び陰性の患者について、試験治療と対照治療をランダムに割り付けたランダム化比較試験が有効
- 対照治療群でのマーカー陽性、陰性のサブグループ間の予後の違いが特定できる⇒予後因子
- 試験治療群でのマーカー陽性、陰性の治療効果の差が、対照治療群でのマーカー間の差よりも大きければ、バイオマーカーは試験治療に関する効果予測因子と確認できる

2008/11/25

15

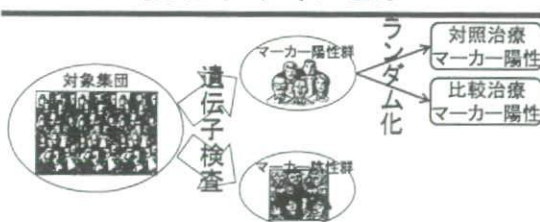
効果予測因子を同定するための研究デザイン

- 効果予測因子の情報が十分にある場合
⇒強化デザイン(enrichment design)
■ Sargent et al. J Clin Oncol. 2005; 23: 2020-2027.
- 効果予測因子の情報がない場合
⇒2段階デザイン(two stage design)
■ Fredlin et al. Clin Cancer Res. 2005; 11: 7872-7878.
■ Skol et al. Nat Genet 2006; 38: 209-213.

2008/11/25

16

強化デザインとは



- 効果予測因子を適格基準にして、治療に対して効果を示す確率が高い患者集団のみを研究に組み入れる
- 当該治療に対して効果を示す確率が低い患者集団に対して、危険にさらされる機会を減らすことができる

2008/11/25

17

症例数の観点からデザインの比較

	母集団に占める割合	対照治療の効果	試験治療の効果	総症例数(検出力80%)
マーカー陽性	80%	45%	20%	108例
マーカー陰性	20%	25%	20%	
マーカーを考慮しない試験	100%	28%	20%	894例

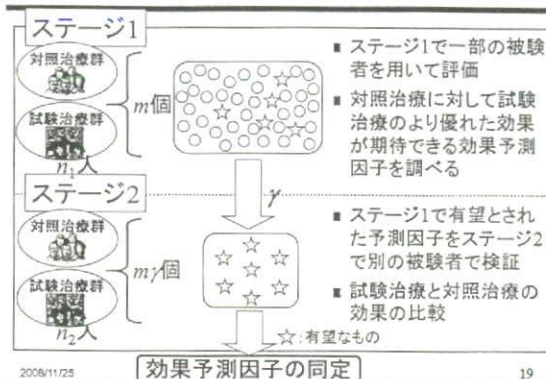
- 通常のランダム化比較試験の総症例数:894例
- 強化デザインの総症例数:108例(ただし、スクリーニングに $108 \times (1/0.20) = 540$ 例必要)

事前に効果予測因子の情報が十分にある場合は症例数の観点からも強化デザインの方が効率的

2008/11/25

18

2段階デザインの枠組み



2008/11/25

19

2段階デザインの注意点

- 2段階デザインにおいて、検証のための解析を2回実施するため、試験全体の第1種の過誤確率を5%に保つ必要がある
 - 試験治療と対照治療を比較するための有効性検証のための有意水準を4%
 - 効果予測因子を検証するための有意水準を1%

2段階デザインにおいて、検定を複数回実施するため多重性の調整が必要

2008/11/25

20

症例数の観点からデザインの比較

- Freidlin et al (2005)の数値計算による報告
 - 効果予測因子が存在する状況
 - 通常のランダム化比較試験の検出力: 49.5%
 - 2段階デザインの検出力: 85.7%
 - 効果予測因子が存在しない状況
 - 通常のランダム化比較試験の検出力: 74.2%
 - 2段階デザインの検出力: 70.9%

研究開始時に効果予測因子の情報はないが、その存在が考えられる場合は、2段階デザインは有効なデザインの一つである

2008/11/25

21

ここまでのまとめ

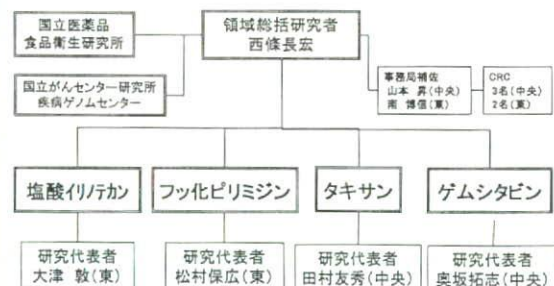
- 個別化医療を実現させるためにPGxは有効なツールの一つである
- 予後因子と効果予測因子
 - 予後因子: マーカー陽性群と陰性群とのサブグループ間で治療の種類にかかわらず予後が変わる
 - 効果予測因子: マーカー陽性群と陰性群とのサブグループ間で治療効果が変わる
- 二つの因子を同定するための研究デザイン
 - 強化デザイン
 - 2段階デザイン

2008/11/25

22

個別化医療を目指した 抗がん剤のPGx研究

MPJ-1 Pharmacogenomics Project 組織



2008/11/25

24

臨床データの詳細

- 患者背景因子
 - 年齢, 性別, がん腫, 身長, 体重, BMI, 既往歴, 合併症, 喫煙歴, 飲酒習慣, 評価可能病変の有無と効果, 過去の化学療法の有無とその種類および時期, 過去の放射線治療の有無とその照射部位・線量・時期
- 自覚症状 (NCI-CTC Grade)
 - 感染・発熱性好中球減少の有無, 浮腫, 神経障害, 関節痛・筋肉痛, アレルギー反応, その他
- 臨床検査値 (NCI-CTC Grade)
 - 白血球数, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度, 血清総ビリルビン濃度, 血清総ビリルビン濃度, GOT, GPT, ALP, r-GTP等
- 抗腫瘍効果 (RECIST criteria)
- 併用薬に関する情報
 - すべての併用薬とその投与量
- 治療に関する情報
 - 抗がん剤の投与量, 初回投与年月日, 投与開始時刻, 投与終了時刻, G-CSF使用の有無

2008/11/25

25

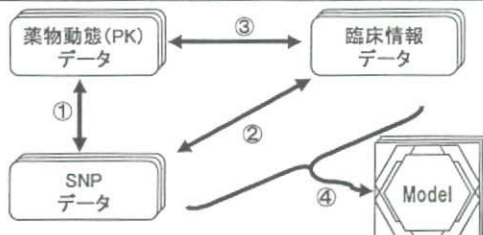
薬物動態データとSNPデータの詳細

- 薬物動態データ
 - 抗がん剤投与前, 投与終了直前, 投与終了後に30分から1時間おきに数回の採血を実施
- SNPデータ
 - 抗がん剤を投与された864例の被験者からSNPsをタイピング
 - 薬物代謝酵素・トランスポーター系候補遺伝子 (5500SNP)
 - Illumina BeadArray 110Kチップ (10万SNP)

2008/11/25

26

PGx研究における統計解析の全体像



- ① SNPと薬物動態の関係を調べる
- ② SNPと有害事象, 薬効の関係を調べる
- ③ 薬物動態と有害事象, 薬効の関係を調べる
- ④ 上の3つの情報を組み合わせ, 統計モデルを構築する

2008/11/25

27

各薬剤のGr3/4の自覚症状の発現頻度

Gr3/4の自覚症状			
塩酸イリリテカン	フツ化ピリミジン	タキサン	ゲムシタビン
25/177 (14%)	59/263 (22%)	57/239 (24%)	35/256 (14%)
下痢	食欲不振	好中球減少	食欲不振
12/177 (6.8%)	19/263 (7.2%)	8/239 (3.3%)	26/256 (10.2%)
好中球減少	下痢	感染	悪心
6/177 (3.4%)	12/263 (4.6%)	8/239 (3.3%)	16/256 (6.3%)
胸水	PS低下	関節痛	倦怠
1/177 (0.6%)	9/263 (3.4%)	5/239 (2.1%)	8/256 (3.1%)

注) 各薬剤のGr3/4の検査最悪値の発現頻度が多いもの上位3症状を示した

2008/11/25

28

各薬剤のGr4の検査最悪値の発現頻度

Gr4の検査最悪値			
塩酸イリリテカン	フツ化ピリミジン	タキサン	ゲムシタビン
30/177 (17%)	18/263 (7%)	69/239 (29%)	25/256 (10%)
好中球数	好中球数	好中球数	好中球数
28/177 (16%)	7/263 (2.7%)	64/239 (27%)	19/256 (7.6%)
白血球数	白血球数	ヘモグロビン	白血球数
5/177 (2.9%)	2/263 (0.8%)	2/239 (0.8%)	4/256 (1.6%)
ヘモグロビン	ヘモグロビン	白血球数	ヘモグロビン
1/177 (0.6%)	2/263 (0.8%)	1/239 (0.4%)	3/256 (1.2%)

注) 各薬剤のGr4の検査最悪値の発現頻度が多いもの上位3症状を示した

2008/11/25

29

解析対象データ

■ 塩酸ゲムシタビン

項目	分類/統計量	
解析対象例数	256	
性別	男	168 (65.6%)
	女	88 (34.4%)
年齢 [歳]	平均値 (標準偏差)	62.6 (9.1)
	中央値 (範囲)	63.0 (32 ~ 80)
がん種	肺がん	210 (82.0%)
	非小細胞肺がん	39 (15.2%)
	その他	7 (2.7%)
Performance status	0	122 (47.7%)
	1	123 (48.0%)
	2	11 (4.3%)
投与量 [mg/m ²]	平均値 (標準偏差)	1002.3 (53.8)
	中央値 (範囲)	1000.0 (800 ~ 1500)

2008/11/25

30

毒性に関連する薬物動態遺伝子の同定

VOLUME 18 NUMBER 1 JANUARY 1, 2007
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Pharmacokinetics of Gemcitabine in Japanese Cancer Patients: The Impact of a Cytidine Deaminase Polymorphism

Osaka University, Suita, Osaka, Japan; Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; Osaka University Suita Hospital, Suita, Osaka, Japan; Osaka University Suita Hospital, Suita, Osaka, Japan; Osaka University Suita Hospital, Suita, Osaka, Japan

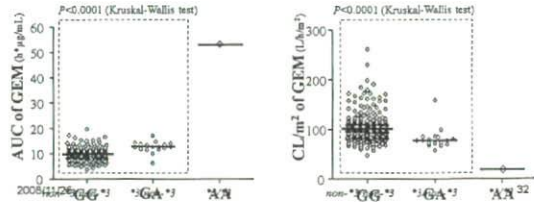
Abstract
Gemcitabine is widely used as a first-line therapy for a variety of solid tumors. The pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients have not been fully elucidated. We investigated the impact of a polymorphism in the cytosolic 5'-nucleotidase (CDA) gene on the pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients. The study included 100 patients with various types of cancer who were treated with gemcitabine. The pharmacokinetics of gemcitabine were evaluated by measuring the plasma concentration of gemcitabine at various time points after administration. The results showed that the pharmacokinetics of gemcitabine were significantly different between patients with the wild-type CDA genotype and those with the polymorphic genotype. The polymorphic genotype was associated with a higher plasma concentration of gemcitabine and a longer elimination half-life. These findings suggest that the CDA polymorphism may be a potential biomarker for predicting the pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients.

2008/11/25

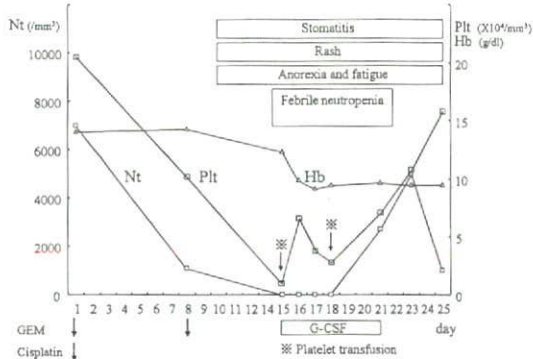
31

Effect of CDA 208G>A on PK parameters of GEM

	208GG	208GA	208AA
Median C _{max} (µg/mL)	23.1	29.0	46.4
Median AUC (h*µg/mL)	9.9	12.8	52.9
Median CL _m ² (L/h/m ²)	101.5	77.9	18.9



Clinical course of a patient with CDA 208AA



有害事象発現とSNPとの関連解析

有害事象発現とSNPとの関連解析

- 目的: 有害事象発現と関連するSNPを見つける
- 評価項目
 - 有害事象の有無(悪心, 嘔吐, 倦怠, 食欲不振など)
- 遺伝子型データ (3×2 分割表)

遺伝子型	有害事象	
	あり	なし
XX	n ₁₁	n ₁₂
Xx	n ₂₁	n ₂₂
xx	n ₃₁	n ₃₂
合計	n ₁	n ₂

有害事象あり: Grade3以上
有害事象なし: Grade3未満
n_{ij}: 観測度数
注) Grade: NCI-CTC Grade

2008/11/25

35

有害事象発現とSNPとの関連解析

- 解析対象集団
 - ゲムシタビン単剤投与された膵臓がん患者(189例)
- 統計解析法
 - オッズ比, オッズ比の信頼区間
 - Fischer's正確検定(有意水準:0.5%)
 - 多重性の調整
 - Bonferroni法
 - Holm法
 - Benjamini-Hochberg法

2008/11/25

36

悪心と関連が示唆された遺伝子

遺伝子名	統計量			
	Fisher's P値	オッズ比	信頼区間	
SNP A	0.0024	0.218	0.083	0.577
SNP B	0.0005	0.081	0.023	0.276
SNP C	0.0005	0.082	0.024	0.281
SNP D	0.0005	0.174	0.063	0.479
SNP E	0.0013	0.107	0.033	0.350
SNP F	0.0029	0.225	0.085	0.594
SNP G	0.0030	6.879	1.553	30.45

2008/11/25

37

各有害事象と関連が示唆された遺伝子

遺伝子名 悪心 嘔吐 倦怠 食欲不振

SNP A	○			
SNP B		○		
SNP C				○
SNP D			○	
SNP E				○
SNP F				○
SNP G				○
SNP H				○
SNP I	○			○
SNP J			○	
SNP K	○	○	○	○
SNP L	○			
SNP M		○	○	

・ナトリウム依存型カルニチントランスポーター
・クローン病の原因遺伝子として同定



38

生存時間とSNPとの関連解析

生存時間とSNPとの関連解析

- 目的: 生存時間とSNPとの関連を調べる
- 評価項目
 - 全生存期間 (overall survival): 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間
 - 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする
 - 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする
- 統計解析法
 - Kaplan-Meier法, Cox回帰
- 解析対象集団
 - 遠隔転移あり(病期IV)の膵がん患者にゲムシタピンを初回単剤投与(71例)

2008/11/25

40

【復習】Cox回帰とは

- 比例ハザードモデル
 - 対数ハザード比を回帰モデルで予測

$$\log\left(\frac{\lambda(t)}{\lambda_0(t)}\right) = \beta^T \mathbf{X} = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

ハザード
ベースラインハザード

- ハザード
 - 生存時間に関する「リスク」

教科書: 大橋靖雄, 浜田知久馬, 生存時間解析, 東京大学出版会

2008/11/25

41

生存時間解析結果(Ueno et al., 2008)

- P値が0.0001以下のSNPのリスト

遺伝子名	統計量		
	P値(Logrank)	自由度	ハザード比 (信頼区間)
SNPA	1.6 × 10 ⁻⁵	2	6.00 (2.42~14.8) 50.3 (4.45~568)
SNPB	0.00080	2	0.69 (0.35~1.36) 20.3 (3.88~106)
SNPC	0.00030	1	87.4 (7.70~993)
SNPD	0.00040	1	3.78 (1.79~7.99)

2008/11/25

42

まとめと今後の展望

- 遺伝子情報を考慮した臨床研究の重要性
 - 臨床研究において、PK, PD, 遺伝子多型などの情報を同時に収集し、解析することが有益
 - 薬剤代謝酵素・トランスポーターなどの遺伝子多型による個体差を考慮することが必要不可欠
 - ランダム化比較試験の結果をもって初めて個別化医療に貢献
- 遺伝子情報を利用した創薬と育薬
 - 薬剤反応性遺伝子を同定することで薬剤反応性に関する分子経路の解明と創薬標的探索, 新規化合物を創薬
 - 市販後の質の高い臨床情報, ゲノム情報を充実にすることで, 副作用をより早く検出し, その原因を遺伝子レベルまで掘り下げ突き止め, より有効で安全な薬に育薬

2008/11/25

49

Acknowledgment

- 国立がんセンター東病院 副病院長
 - 西條長宏 先生
- 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科
 - 奥坂拓志 先生, 上野秀樹 先生
- 国立がんセンター東病院 肝胆膵内科
 - 古瀬純司 先生(杏林大学), 石井浩 先生,
- 国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部
 - 吉田輝彦 先生
- 国立医薬品食品衛生研究所
 - 澤田純一 先生, 齋藤嘉朗 先生, 鹿庭なほ子 先生

2008/11/25

50

参考文献

- [1] 厚生省医薬安全局審査管理課長. 薬食審査発第0318001号: 医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について. 2005.
- [2] 佐藤泰憲, 吉田輝彦. ゲノミクスによる予後因子・効果予測因子の同定. 腫瘍内科 2008; 2:124-129.
- [3] 福田 治彦, 石塚 直樹, 新美 三由紀. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして. 東京: 医学書院; 2004. p.194-200.
- [4] Freidlin B, Simon R. Adaptive signature design: an adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. Clin Cancer Res. 2005; 11:7872-7878.
- [5] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004; 22, 1382-1388.

2008/11/25

51

参考文献

- [6] Licinio J and Wong ML. Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies. Weinheim WILEY-VCH; 2003. 57-77.
- [7] NDA20-571/S-024/S-027/S-028. Camptosar®. 2005.
- [8] Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, et al. Clinical Trial Designs for Predictive Marker Validation in Cancer Treatment Trials. J Clin Oncol. 2005; 23: 2020-2027.
- [9] Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. J Clin Oncol. 2007; 25(1):32-42.
- [10] U.S. FDA. Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. <http://www.fda.gov/CBER/gdlns/pharmdsub.pdf>
- [11] Ueno H, Sato Y, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Sekine A, et al. Association of SNPs in ABCC1 gene with overall survival in stage IV pancreatic adenocarcinoma patients treated with gemcitabine monotherapy. 2008 ASCO Annual Meeting(J Clin Oncol 26: 2008)

2008/11/25

52

臨床試験部主催 平成20年度臨床研究入門概論講義

日程：1月7日～3月24日 全12回

(毎週火or水に1回開催)

時間：18:00～19:30

会場：病院3F第二講堂

(一部第一講堂で実施します)

内容：生物統計・研究倫理をはじめとして臨床研究に関わる様々なトピックを網羅的に取り上げて解説いたします。

臨床研究基盤整備推進研究事業「アカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点のための研究」
グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 共催

お問い合わせ：臨床試験部治験事務局 043-222-71741 内線 6460

平成 20 年度臨床研究入門概論講義開催のお知らせ

平成 20 年 12 月 15 日

各 診 療 科 長 殿
各中央診療施設の長 殿
薬 剤 部 長 殿
看 護 部 長 殿

千葉大学医学部附属病院臨床試験部
部 長 花 岡 英 紀

拝啓

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

昨年度に実施し、ご好評いただきました臨床研究入門概論講義を今年度も下記の通り行う運びとなりました。また、今年改正された臨床研究に関する倫理指針が来年 4 月より施行になります関係で、先にご連絡差し上げました臨床研究従事者研修記録制度も運用が始まります。本講義にご参加の方には記録カードに受講証明を発行いたします。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

敬具

記

日 程：平成 21 年 1 月～3 月の 3 か月の間、週に 1 回開催

時 間：18:00～19:30

場 所：千葉大学医学部附属病院 3 階第 2 講堂（一部第 1 講堂で実施いたします）

対 象：臨床研究に関わっている、あるいはこれから関わる医療スタッフ

内 容：昨年度に引き続き、治験・臨床研究を計画、実施してゆく医師、CRC、その他コメディカルスタッフを対象に臨床研究を行う上で基礎となる部分の理解を深め、臨床研究の質向上に貢献することを目的としています。臨床研究についての基本的な事から臨床研究の現状についてのお話まで網羅的な講義を予定しております。

プログラム：別途、改めてご連絡差し上げます。

備 考：本講義は臨床研究従事者研修記録制度の選択講義として受講印を発行いたします。

以上

連絡先

千葉大学医学部附属病院

臨床試験部

岡田 ・ 花岡

Tel:043-222-7171(内線 6467)

e-Mail:okada-cp@umin.net

実施日	時間	タイトル	講師	要旨
1月7日	18:00～18:45	「創薬と育薬」	千葉大学医学部附属病院薬剤部 部長 北田 光一 先生	医薬品が開発される治験(創薬)までの過程を概説し、医薬品が安全かつ有効に使用されるために市販後に得られる医薬品情報集積(育薬)の重要性を解説する
	18:45～19:30	「医師主導治験」	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治験開発部 部長 藤原康弘 先生	当院で実施中の医師主導治験の経験を踏まえ「企業による開発や厚労省による承認が遅い」と批判するより、医師主導治験に参加して医療技術開発の真の「プレイヤー」となることが臨床医の責務であることを強調したい。
1月13日	18:00～18:45	「臨床研究におけるIRBの役割」	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長 花岡 英紀 先生	IRBは本邦では治験審査委員会と訳されている。当院の治験審査委員会では知見と自主臨床試験の審議を行っている。そこで治験審査委員会のあり方と共に審議の具体的な事例を紹介する。
	18:45～19:30	「生命倫理・研究倫理」	千葉大学大学院専門法務研究科 教授 嶋津 格 先生	利益と同意の間: 患者の利益を科学的に判断できるなら治療はそれに従うべきである。IC重視はこれとどう関係するか。医療における患者の自己決定権の射程と限界を考える
1月21日	18:00～18:45	「トランスレーショナルリサーチ総論」	東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価学 教授 中山 俊憲 先生	私たちが胸部外科学、耳鼻咽喉科と共同で進めているNKT細胞をターゲットにしたがんの免疫細胞療法の開発に関するTR研究について紹介し、臨床研究遂行における問題点も提起したい。
	18:45～19:30	「臨床試験とGCP」	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 准教授 小野 俊介 先生	GCPが日本に制定されてから現場で用いられる中で、形を変えてきた歴史を示し、どのようにGCPと付き合っていくべきかについて解説する。
1月28日	18:00～18:45	「インフォームドコンセント」	千葉大学医学部附属病院臨床試験部 ARO推進室 丸 祐一 先生	ヘルシンキ宣言が2008年に改正された。まずは、この改正のポイントについて解説する。次に、治療と研究とのインフォームド・コンセントの法的・倫理的違いについて、ベルモント・レポートなどをまじえつつ解説する。
	18:45～19:30	「生命倫理・研究倫理2」	東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 准教授 武藤 香織 先生	医科学研究所での「人を対象とした研究の倫理審査と同意取得に関する」作成を振り返り、明らかになった問題点を提示し解説することで同様の事例が起こらないよう、臨床試験であるべき配慮について述べたい。
2月4日	18:00～19:30	「新薬審査における 統計審査官のデータの見方」	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部 平川 晃弘 先生	臨床試験で用いられる統計学的手法について触れると共に生物統計家として新薬審査に関わることを経験した問題を例に挙げながら臨床試験の各相におけるデザインと使用上の注意点について解説する。
2月10日	18:00～19:30	「統計学は良い医療を創るのに役立つか」	東京理科大学 工学部 経営工学科 教授 吉村 功 先生	統計とは何か、どのように使い、またどのように評価すべきかを実際に行われた統計的データ解析についての議論を例に挙げ、解説したい。

実施日	時間	タイトル	講師	要旨
2月17日	18:00～18:45	「治験における データマネジメント及び統計解析」	田辺三菱製薬(株) 開発本部 データサイエンス部 臨床解析グループ 主査 竹内 久朗 先生	臨床試験の実施においては計画段階が重要ですので、計画段階で決めるべき試験デザインやサンプルサイズの設定、ランダム化手法などを紹介します。
	18:45～19:30		田辺三菱製薬(株) 開発本部 データサイエンス部 データ標準グループ 主幹 東 浩 先生	データの収集、記録は臨床試験の実施の中できちんと管理して遂行するべき業務のひとつです。データマネジメント業務についてご紹介し、その意義をお伝えします。
2月25日	18:00～18:45	「先進医療開発」	千葉大学大学院医学研究院 循環病態医科学 講師 高野 博之 先生	われわれは、動物実験の結果に基づき、自己末梢血単核球を用いた臨床試験を60例以上に行った。従来治療法がなかった重症末梢動脈閉塞疾患に対して高い有効性を発揮している。
	18:45～19:30	「現場の視点 責任医師から見た臨床試験」	千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学 准教授 今関 文夫 先生	臨床研究は新しい薬剤を実際の臨床場において使用するためのプロセスであり極めて重要です。これまで、過去に自分が責任医師として行った臨床研究が、その後の診療の場にとどのように還元されたかについて、お話しさせていただきます。
3月4日	18:00～18:45	「臨床研究の推進に向けて」	千葉大学大学院薬学研究院 教授 黒川 達夫 先生	良い薬を早く、安全に患者様のもとへ届けるために、新薬開発におけるドラッグラグの解消や安全性の確保を目指すための基本方針についてお話しします。
	18:45～19:30	「現場の視点 製薬企業から見た臨床試験」	株式会社塩野義製薬 開発薬事部 部長 花輪 正明 先生	ロスバスタチンの開発を例に挙げ、臨床試験を経て新薬を市場へ出すだけではなく、患者様に安全に使っていただくためには製造販売後臨床試験の必要性についてお話しします。
3月10日	18:00～18:45	「トランスレーショナルリサーチの実際」	千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学・免疫発生学・胸部外科学 准教授 本橋 新一郎 先生	私たちが行っているNKT細胞による肺癌免疫療法を臨床応用するための設備基準や品質管理、文書作成など試験実施体制をどのように構築し、どのような成果を得てきたかを紹介します。
	18:45～19:30	「より良い試験実施のために」	千葉大学医学部附属病院臨床試験部 ARO推進室 片山 加奈子 先生	臨床研究の計画・立案段階で必須資料となる研究実施計画書、同意説明文書及び症例報告書について概説する。
3月17日	18:00～18:45	「現場の視点 CRCから見た臨床試験」	千葉大学医学部附属病院看護部 副看護部長 金澤 薫 先生	看護師は医師と被験者、依頼者との間に立ち、コーディネートの立場になった。
	18:45～19:30	「臨床研究におけるPGx」	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部・薬剤部 副部長 有吉 範高 先生	遺伝子情報を活用した薬の適正使用や、創薬ターゲットの探索を目的として、治験ではファーマコゲノミクス研究、血液bankingなどが始まっており、その現状を解説する。
3月24日	18:00～19:30	「臨床研究演習」	国立がんセンターがん対策情報センター 臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室 室長 柴田 大朗 先生	参加者の方々には臨床試験部で用意したプロトコールをお読み頂き、どのような点に注意して、試験を組み立てればよいかについての検討会に参加していただけます。

連続講義による 臨床研究教育について

千葉大学医学部附属病院

岡田 学, 片山 加奈子, 丸 祐一, 越坂 理也
花岡 英紀, 金澤 薫, 北田 光一, 齋藤 康

国立大学 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

背景

- 千葉大学医学部附属病院(以下、当院)では年間40程の新規自主臨床試験が始まっているが臨床試験に関する知識は十分とはいえず、院内での教育活動は必要不可欠である。

国立大学 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

- 平成19年度以前にも臨床試験部では臨床試験に関する教育活動を年2回程度行ってきたが、臨床研究について網羅的に知識を身に付けるには集中的な教育を行う必要があると考えられた。

国立大学 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

目的

- 臨床試験についての教育体制を構築し、院内臨床試験の推進を図る

国立大学 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

方法

- 平成19年1月～3月の3ヶ月間、毎週1回2コマの講義を行う。
- 講義終了後にはアンケートを取り、次回以降の講義運営をよりよいものにできるよう努める
- 毎回の講義を録画し、講義に欠席した者に対し、補講として毎回の講義録画をeラーニングシステムにより配信する

国立大学 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

結果1

- 講義科目は生物統計や倫理を中心に臨床研究の入門編として臨床試験の全体像が理解できるように選考した
- 講義科目を元に当院内外で当該分野について見識の深い者に講演を依頼し、計24コマの講義を実施することができた

国立大学 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

- 全12日間の講義で院内外より、のべ600名の参加があった。職種としては医師が最も多く、薬剤師や看護師などのコメディカルが続いた

平成19年度厚生労働省治療中核病院
臨床研究教育プロジェクト
臨床研究入門概論講義

各分野の活躍されている先生から講師として招聘し、臨床研究の授業に必要となる最新の概念から現場での実務なおままで幅広く講義していただきます。

講義者

- 大学の臨床研究が得意とする
千葉大学大学院薬学専攻 教授 藤原 隆
- 東進医療塾
千葉大学大学院薬学専攻附属医療科学 教授 小宮一哉
- 生命倫理・研究倫理
千葉大学千葉大学大学院薬学専攻附属研究科 教授 鈴木重夫
- 薬師としての活動
調子がんセンター 中核病院 臨床検査部長・治験管理室長 藤原 隆
- 臨床研究におけるデータの活用
調子がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・評価支援部長 香田文樹

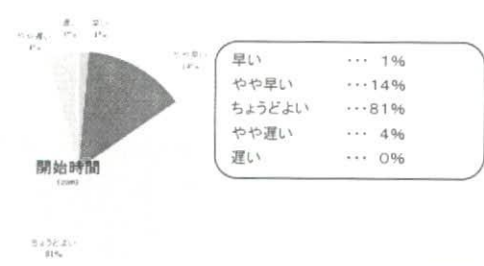
期 間 1月28日～2月25日(全12回)
開 講 日 各週火曜日
時 間 18:00～19:30
場 所 千葉大学医学部附属病院3F第2講堂

問い合わせ先 千葉大学大学院薬学専攻 臨床研究教育プロジェクト事務局
〒260-8602 千葉市中央区千原1-5-1 千葉大学 3F第2講堂
TEL: 043-290-2211 FAX: 043-290-2212

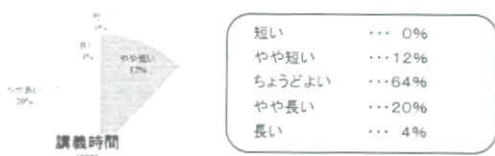
結果2

- 講義の聴講者に対してアンケートを実施
- 回収率は約40%程度

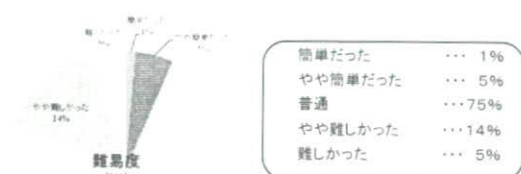
Q.1 開始時間はいかがでしたか？



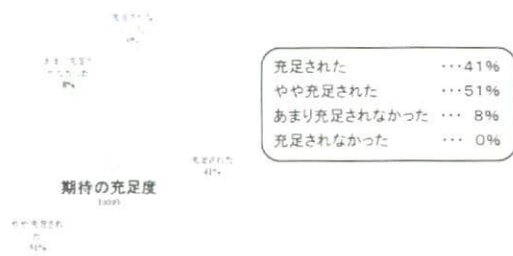
Q.2 講義時間の長さはいかがでしたか？



Q.3 講義の難易度はいかがでしたか？



Q.4 講義に求めるものは 充足されましたか？



アンケートまとめ

- ・ 開始時間、講義時間ともに「ちょうどよい」という回答が大半を占めた
- ・ 難易度もおおむねちょうどよいとの回答を得たが難しい、易しいという意見も見られた
- ・ 期待への充足度は充足されなかったという回答が少なかったものの、「やや充足された」が多かったことから、よりよい講義実施のため改善の余地があることが示唆された

自由記述：

- ・ 理論だけでなく、具体例をあげて説明してほしい
- ・ 実践的に方法論を詳しく教えてほしい
- ・ もう少し簡潔な内容にしてほしい
- ・ 臨床試験を行うための方法得論を詳しくやってみてほしい
- ・ 具体的なプロトコールの作り方が知りたい

- ・ 臨床研究の実例
- ・ 欠席時にも資料だけ欲しい
- ・ こういった講義は定期的に行って欲しい
- ・ 院内で実施された治験について聞きたい

…etc

e-ラーニングシステム



・ 臨床試験部で実施した講義等を録画して保存、e-ラーニングシステムにより配信している

・ 院内医師のうち、視聴希望者にログインIDとパスワードを配布。現在は約100名が登録している

・ 視聴記録が残るので学習状況の管理も行うことができる

結果3

- ・ 臨床試験部で実施した講義等を録画して保存、e-ラーニングシステムにより配信している
- ・ 院内医師のうち、視聴希望者にログインIDとパスワードを配布。現在は約100名が登録している
- ・ 視聴記録が残るので学習状況の管理も行うことができる

実際の画面



・視聴に必要なものは配信サイトにアクセスできるインターネット環境とwmvを再生するためのプレイヤー(サンプル画像はWMP11)

・講義録画装置により作成された講義映像がそのままe-ラーニングコンテンツとして配信される

参考資料



・講義の際に配布された資料を取りまとめた冊子を作成。

・e-ラーニングと組み合わせて随時メモを書き込むことで独自の資料として完成する。

考察

- ・全12回でのべ600名以上の参加があり、こういった講義にはニーズがあることが伺えた。
- ・改正された臨床研究に関する倫理指針では臨床試験に先立ち、臨床試験について教育を受けることが義務付けられたことから教育の機会を提供することが大学病院としての使命と考える。

- ・教科書的な話より、試験を行うにあたって実務的な話の方がより求められている
- ・欠席時の資料や、定期開催の要望など、臨床研究について学習することに対するニーズがあることが確認できた
- ・難易度に関しては幅広い方がいる中で、画一的な設定が難しいことが分かった

- ・e-ラーニングシステムについて、日頃多忙を極める医師をはじめとした医療従事者への教育活動を行うツールとしては、時間と場所を選ばない点で有用と考えられた。
- ・しかしながら著作権の問題もあり、運用体制の確立、講師との連携は必須と言える。

- ・平成20年度は教育体制をさらに強化し、12月までに8つの講義、講演を行い、1月～3月には第2回の臨床研究入門概論講義も24コマ行ってゆく
- ・医師が臨床研究に関する倫理指針に沿って研究ができるよう、院内に臨床研究従事者研修制度を制定し、運用準備にあたって

謝辞

- 本講義の意図に賛同し、御講演あるいはご協力頂いた先生方に対し本報告を以て御礼申し上げます。また、本講義は厚生労働省の臨床研究基盤整備推進事業研究に採択された千葉大学「アカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点整備のための研究」の一環で行われたことをここに付記し、御助力頂いた事に感謝申し上げます。

〒260-8501 千葉県千葉市中央区千原1-5-1
Chiba University

(貼付物)

- 概論講義のポスターとプログラム
- 概論講義資料集(の写真?)(済み)
- 今年度実施した講義のポスターなど(5月・7月・9月)

〒260-8501 千葉県千葉市中央区千原1-5-1
Chiba University

平成20年度実施講義

第16回 臨床試験部主催セミナー「公開シンポジウム」
開催日：2006年7月15日(日) 18時～20時
場所：院内医師
対象：院内医師

第17回 臨床試験部主催セミナー「臨床試験のいろは」
日時：平成20年9月25日(木) 18時～19時30分
場所：病院3F 第2講堂
対象：院内医師
内容：申請書の準備・提出、採択までの流れについて、臨床試験開始後の臨床研究、IRの活用利用システム紹介

第18回 臨床試験部主催セミナー「臨床試験のいろは」
開催日：11月3日(日) 病院3階第2講堂
11月12日(日) 病院3階第2講堂
11月17日(日) 病院3階第2講堂
11月18日(日) 病院3階第2講堂
11月20日(日) 病院3階第2講堂
11月21日(日) 病院3階第2講堂
11月22日(日) 病院3階第2講堂
11月23日(日) 病院3階第2講堂
11月24日(日) 病院3階第2講堂
11月25日(日) 病院3階第2講堂
11月26日(日) 病院3階第2講堂
11月27日(日) 病院3階第2講堂
11月28日(日) 病院3階第2講堂
11月29日(日) 病院3階第2講堂
11月30日(日) 病院3階第2講堂

〒260-8501 千葉県千葉市中央区千原1-5-1
Chiba University

第17回 臨床試験部主催セミナー「臨床試験のいろは」
日時：平成20年9月25日(木) 18時～19時30分
場所：病院3F 第2講堂
対象：院内医師
内容：申請書の準備・提出、採択までの流れについて、臨床試験開始後の臨床研究、IRの活用利用システム紹介

第15回 臨床試験部主催セミナー
1. 臨床試験のいろは
2. 特許のいろは
日時：平成20年9月27日(土) 18時～19時30分
場所：病院3F 第2講堂

〒260-8501 千葉県千葉市中央区千原1-5-1
Chiba University