

<p><第4回②> 2月7日(火) 18:45~19:30 講師:本橋 新一郎 (千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 准教授) テーマ: NKT細胞を用いたトランスレーショナルリサーチ</p> <p>肺癌に対するNKT細胞を標的としたトランスレーショナルリサーチを行っており、高度医療評価制度による臨床研究へと進めている。ここに至るまでの道程及び課題を提示する。</p>	<p><No.4-2> February 7th (Tue) 18:45-19:00 Lecture: Shinichiro Motohashi</p> <p>Subject: The translational research using a NKT cell</p> <p>The specialist is performing the translational research which made the NKT cell to lung cancer the target, and is advancing to the clinical study by the Kohdo-iryō assessment system. A route and a subject until it results here are shown.</p>
<p><第5回> 2月24日(金)18:00~19:30 講師:長村 文孝 (東京大学医学研究所附属病院 医療安全管理部 臨床試験管理推進室 部長・准教授) テーマ: トランスレーショナルリサーチの現状</p> <p>トランスレーショナルリサーチの現状について解説する。</p>	<p><No.5> February 24th (Fri) 18:00-19:30 Lecture: Fumitaka Nagamura</p> <p>Subject: The present situation of translational research</p> <p>The present situation of translational research will be illustrated.</p>
<p><第6回①> 3月1日(木)18:00~18:45 講師:櫻井 信豪 (千葉大学大学院医学研究院 医療行政学 客員教授 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部長) テーマ: 医薬品製造における法規制について</p> <p>医薬品等の品質を確保のため、製造所が遵守すべき製造管理及び品質管理の基準(GMP)がある。本講義では、このGMPを中心に医薬品製造に関する国内法規制及び今後の国際化の動向について解説する。</p>	<p><No.6-1> March 1st (Thu) 18:45-19:30 Lecture: Shingou Sakurai</p> <p>Subject: About the laws and regulations in medical-supplies manufacture</p> <p>There is a standard (GMP) of the manufacturing control which a factory should observe, and quality control for reservation of quality, such as medical supplies. This lecture explains the trend of the municipal law regulation about medical-supplies manufacture, and future internationalization focusing on this GMP.</p>
<p><第6回②> 3月1日(木)18:00~18:45 講師:宇山 佳明 (千葉大学大学院医学研究院 医療行政学 客員教授 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部研究課長) テーマ: 医薬品開発の国際化と承認審査</p> <p>近年、医薬品開発の国際化が進み、海外データを利用した承認申請が増加しつつある。本講演では、現在の医薬品開発の国際化の現状と外国人データを利用して日本人における医薬品の有効性及び安全性を評価する上での課題等について、事例を踏まえて解説する。</p>	<p><No.6-2> March 1st (Thu) 18:45-19:30 Lecture: Yoshiaki Uyama</p> <p>Subject: Internationalization and approval review of medical-supplies development</p> <p>In recent years, internationalization of medical-supplies development progresses and application for approval using overseas data is increasing. This lecture explains a subject when evaluating the validity and the safety of medical supplies in Japanese people using the present condition and foreigner data of internationalization of the present medical-supplies development etc. based on an example.</p>
<p><第7回①> 3月13日(火)18:00~18:45 講師:花輪 正明 (塩野義製薬株式会社 開発事業部 部長) テーマ: アカデミアと製薬企業協力による日本の医薬品開発の進むべき道</p> <p>世界第3位の新薬創出国としての日本が、今後共新薬を創製しつつドラッグラグを解消するためにはアカデミアと製薬企業の連携は不可欠となる。今後の日本の医薬品開発の進むべき方向とは。</p>	<p><No.7-1> March 13th (Tue) 18:00-18:45 Lecture: Masaaki Hanawa</p> <p>Subject: The way to go of medicine development by cooperation between academia and pharmaceutical company in Japan</p> <p>Cooperation between academia and pharmaceutical company is indispensable to delete the drug rag while producing a new drug in Japan, which is the third in the world as a new medicine creation country. Which direction should Japanese medicine development go to the future.</p>
<p><第7回②> 3月13日(火)18:45~19:30 講師:藤居 靖久 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任講師) テーマ: 国際共同治験の現状と課題</p> <p>国際共同研究の現状について解説する。</p>	<p><No.7-2> March 13th (Tue) 18:45-19:30 Lecture: Yasuhisa Fujii</p> <p>Subject: Present situation and problem, of international cooperative clinical study</p> <p>A specialist explains the present condition of international joint research.</p>
<p>教科書(Text book): John Gallin (2005)NIH臨床研究の基本と実際、Lawrence Friedman,(1998) Fundamentals of Clinical Trials 花岡英紀 (2009)千葉大学医学部附属病院IRBテキスト</p> <p>成績評価基準(Evaluation): 出席状況、レポート等で総合的に判断する。</p> <p>留意事項(Remarks): 講義は基本的に医学部附属病院3F第三講堂にて行う。</p>	

医薬品のライフサイクル

ライフタイムマネージメント

創薬と育薬

2012.1.10

医薬品の定義

医薬品とは、身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的に病気の診断・治療・予防に使用される物質で、薬事法で定義されている（第2条）

薬事法における「物質」としての定義に加えて、適正使用に関する情報が付与されて、初めて本来の医薬品となる

物質 + 情報 → 医薬品

新薬（新医薬品）とは、すでに承認を得ている医薬品と比べて有効性、分量、用法・用量、効能・効果などが明らかに異なる医薬品で、厚生労働大臣によって製造販売承認された医薬品であり、再審査が義務化

薬価基準収載品目数（医療保険制度のもとで使用できる医薬品目数）

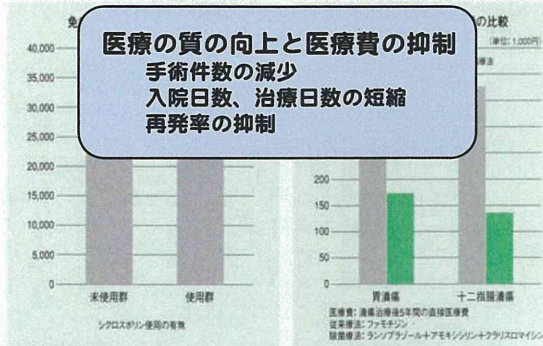
	内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	計
2007年	8,548	4,197	2,771	37	15,553
2008年	8,916	4,450	3,147	42	16,555
2009年	8,698	4,030	2,738	36	15,493

成分数としては約3,100成分

（厚生労働省）

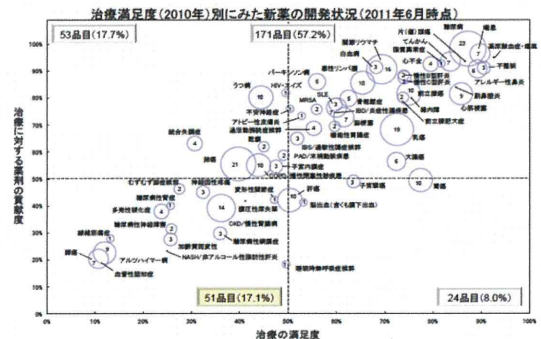
新薬開発による医療費削減効果

免疫抑制剤使用による医療費（入院費）削減効果（米国）
新規消化性潰瘍薬を用いた治療療法による医療費削減効果



最近の新薬の開発状況

○開発中新薬のうち、治療満足度、薬剤貢献度がともに低い領域は17.1%、治療満足度、薬剤貢献度がともに高い領域では57.2%となっている。



注：2010年度国内医薬品売上高上位300社について、2011年6月時点での1～3相中の開発段階にある新薬（新薬開発成功率）および新薬（新薬）のうち、2010年度の医療費削減効果の対称となる対称性に関する300品目を対象としている。
出典：（財）バイオ医薬品協会「新薬開発の現状と今後の展望」2011年11月。2010年度の医療費削減効果の対称性に関する300品目を対象としている。
出典：医薬品開発研究センター「新薬開発の現状と今後の展望」2011年11月。

医薬品開発の成功率

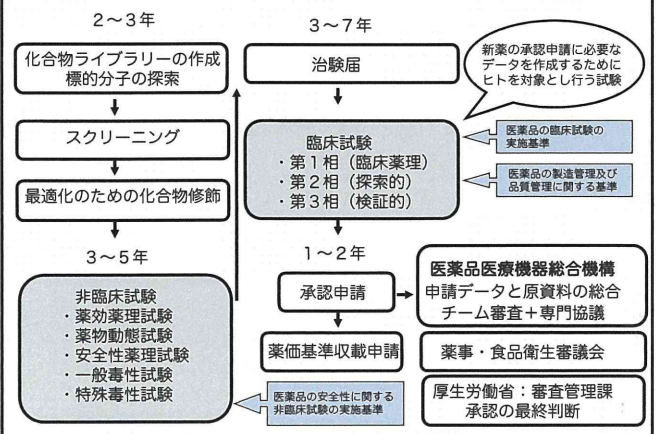
段階	化合物数	前の段階から移行できた確率	累積成功率
合成（抽出）化合物数	652,336	-	-
前臨床試験開始決定数	203	1 : 3,213	1 : 3,213
臨床試験開始数	75	1 : 2.71	1 : 8,698
承認申請	26	1 : 2.88	1 : 25,090
承認取得	21	1 : 1.24	1 : 31,064

製薬協研究開発委員会メンバー国内企業での最近5か年（2005-2009年）の例
出典：日本製薬工業協会

日本大手10社の年間研究開発費：858億円（2006）、1,125億円（2007）、1,333億円（2008）、1,274億円（2009）
成功率：1/21,677（2007）、1/25,482（2008）、1/31,064（2009）
研究費の対売上高比率（2009）：11.66%（全産業では3.31%）

医薬品と知的財産：特許権と商標権
物質特許（新物質創製、基礎研究）、製法特許（製法研究、非臨床試験）、用途特許・製剤特許（臨床試験）、商標権（販売名、承認申請）

医薬品の開発プロセス（創薬）



市販後に大きな被害が発生した例

ノスカル錠（トログリタゾン）：
販売わずか半年余の間に、推定使用患者数20万人中74人が肝機能障害を発症し、うち4人が死亡（1994年）
治験段階で認められなかった（販売中止）

ウィンセフ点滴用（硫酸セフォセリス）：
市販後3ヵ月以内に、透析患者を含む腎不全のある患者や高齢者において痙攣、意識障害等の中枢神経症状の副作用（1998年）；治験段階で認められなかった（販売中止）

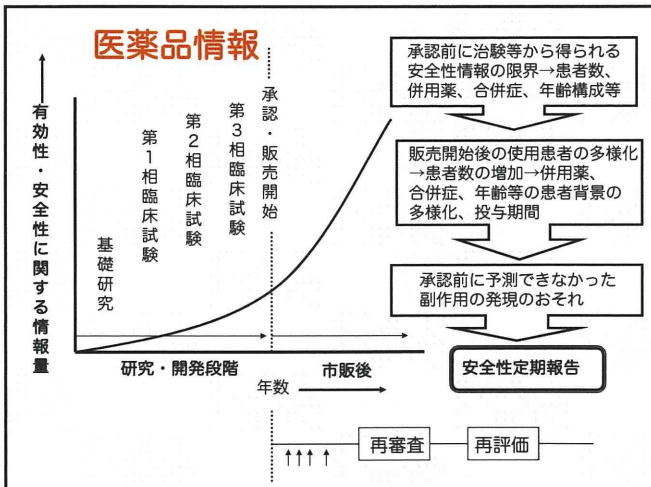
ガチフロ錠（ガチフロキサシン水和物）：
市販後1年以内に、推定使用患者数420万人中75人に重篤な低血糖症、14人に高血糖症（2003年）；海外での副作用報告が有り、重大な副作用に記載されていた

治験結果では、有効性については意味あるデータが示される

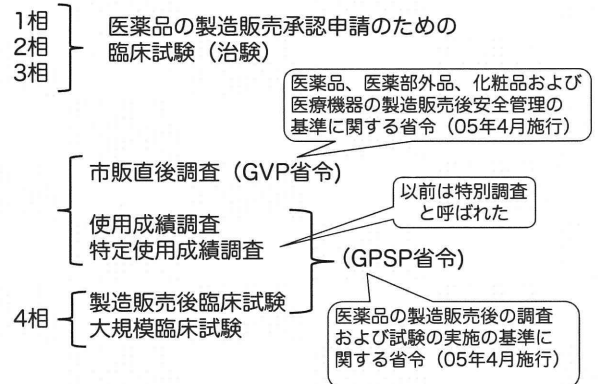
治験結果から、安全性に関する意味あるデータが十分に提供されているか



添付文書等の基本的な医薬品情報のなかに反映されているか
安全性情報が有効に機能しているか
活用されているか



臨床試験の第1相～第4相の関係



市販後に得られる情報

- ・ 医薬品の真の長期的有効性、長期・次世代に及ぶ遅発性毒性（安全性）
- ・ 極くまれな重篤な副作用、予測できない副作用
- ・ 副作用の発現頻度（経時変化）
- ・ 使用実態下での安全性、有用性（小児、高齢者、肝・腎臓機能、高用量、低用量、併用薬・併用療法）
- ・ 個人差（薬理効果、副作用発現の要因）
- ・ 新しい有効性の発見
- ・ 適応外使用
- ・ 薬剤使用の医療経済的な有用性

製造販売後臨床試験（第4相）治療的使用

市販後臨床試験と呼ばれていた試験

医薬品の製造承認に際して評価するのは、第3相までの成績対象患者数も多くて数千名であり、しかも比較的軽症、中等症患者群で、妊婦や高齢者は除外され、併用薬も限定的

承認後は、多数の患者に使用され、重症例や多剤併用例など多様な患者に、年余に渡り長期に使用されることも多い

治験・使用成績調査の成績に関する検討結果から得られた推定等を検証し、診療において得られない品質、有効性、安全性に関する情報を収集

市販後の多数例での有害反応
長期投与時の有効性、安全性
特殊患者での有効性、安全性
薬物相互作用、適用量の確認

などを目的に
製造販売後臨床試験が行われる

再審査、再評価（育薬）

市販後ではより多くの幅広い患者に使用されるため、開発段階で発見できなかった副作用などの適正使用情報の収集や対応が義務づけられている。



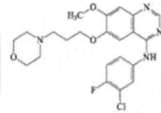
- 副作用自発報告などの安全性情報を収集し、検討のうえ、安全対策をとるための基準
- 製造販売後に実施する使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験のための基準
- 承認後一定期間に収集された情報により有効性・安全性の再審査義務
- 今日の医学・薬学レベルで有効性・安全性などを再評価
- 日本での承認後、再審査期間の終了まで国内外の安全性に関する情報の報告義務

予測は可能だったか？ 回避は不可能であったか？

ゲフィチニブ

ゲフィチニブ

- 上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
- 手術不能又は再発非小細胞肺癌
- 1日1回250mg 経口投与



肺癌に対する初めての分子標的薬で、内服薬であることに加えて、
重大な副作用の頻度も少ないと予想されていた

発売後3ヶ月の間に、推定使用患者数7,000人で関連性を否定できない
間質性肺炎を含む肺障害が22例（うち、死亡例11）（2002年10月）

治験段階でも因果関係を否定できない症例



服用後1～2週間で急速に進行する
症例が約半数でみられた

「使用上の注意：重大な副作用の項」欄に記載

The screenshot shows the package insert for Iressa (Gefitinib), highlighting the section on serious side effects. The text in the image reads:

(1) 重大な副作用

4) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと

ISEL 試験概要と結果

(Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)

- イレッサ群（250mg/日）とプラセボ群の比較第III相試験、海外28カ国（日本を除く）
- 2003.07.15～2004.08.02
- 治療抵抗性非小細胞肺癌患者への第2次または第3次治療として1692例（1129例:イレッサ、563例:プラセボ）
- 主要評価項目：生存

結果

- 腫瘍縮小効果では統計学的に有意な改善がみられたが、生存期間については有意な効果なし（5.6ヶ月/5.1ヶ月）
- 東洋人（日本人含まず）患者374名を対象とした解析では生存期間の改善が示唆される
- 非喫煙者と喫煙者との比較では非喫煙者に有意の効果

2つ以上のコースの化学療法に失敗した非小細胞肺癌患者の治療用に、
FDA迅速承認プログラムの下で承認（承認後の試験が条件）

ISEL試験結果の検討会（2005.01）

東洋人、非喫煙者で有効性が示唆された副作用を含めた解析がまだ示されていない現時点で使用を制約する必要はない
4週間の入院の条件を維持する

EGFR の遺伝子変異が感受性予測因子であることを示唆する報告

製造販売後臨床試験 (2003.11-2006.2)

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ
結果報告書 (2006-09-04)

ゲフィチニブ投与例の治療関連死は1.6%で、主な死因は急性肺障害・間質性肺炎であった

発症リスクは、とくに投与開始後4週間以内で高い

予後不良因子として、①65歳以上の高齢、②喫煙歴、③既存の間質性肺炎、④治療前のCT画像を用いた判定による正常肺占有率が低いことなどが示唆された

製造販売後臨床試験

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ
結果報告書 (2006-09-04)

副次目的：投与時の薬物動態学的特性を評価し、発症との関連性を検討する

経口クリアランス影響因子：血清 α_1 -酸性糖蛋白、年齢、CYP3A4誘導剤併用
見かけの分布容積影響因子：血清 α_1 -酸性糖蛋白、体重

発症例の非発症時と非発症例のゲフィチニブ暴露量に有意差がなかったが、発症例における発症時と非発症時の暴露量は前者で高い傾向

EGFR の遺伝子変異が感受性予測因子であることを示唆する報告



遺伝子変異診断による有効性の予測

高度先進医療から保険適応へ

悪性腫瘍遺伝子検査

診療報酬点数表に記載

肺がん、大腸がん：EGFR遺伝子診断、K-ras遺伝子検査
膵がん：K-ras遺伝子検査
悪性骨軟部組織腫瘍：EWS-Fli遺伝子検査、TLS-CHOP遺伝子検査、SYT-SSX遺伝子検査
消化管間葉系腫瘍：c-kit遺伝子検査

EGFRの変異の遺伝子検査は、実施場所のしぼりはなく、患者1人について一回限りとするしぼりはある

創薬：

- ・有機合成や発酵、動植物からの抽出・精製物質の生理活性スクリーニング
- ・動物組織からの抽出物質の遺伝子組み換え技術による大量生産（インスリン、成長ホルモン）
- ・抗体医薬（がん治療薬、リウマチ治療薬）

ゲノム解析による疾患関連遺伝子の探索→未知の受容体、新規整理活性物質の発見→画期的な新薬の創製

育薬：

- ・市販後の医薬品情報の収集と適正使用

ゲノム情報、ゲノム解析技術の進歩→個々の患者に応じた薬効・副作用発現の体系的予測（ファーマコゲノミクス）
個人の遺伝型に応じてくすりの選択、投与量の決定

医薬品の安全性・有効性確保の管理は、医薬品の開発過程から、製品化の過程、市販直後・市販後の使用実態下に至るまでの全過程において必要である

膨大な時間と資金を投入して開発された優れた医薬品が、多くの患者が犠牲になったために国民の信頼を失い市場から姿を消している。人的要因は工夫により解決可能（行政、企業、現場）⇔回避あるいは減少
医薬品のリスクとベネフィットのバランスを考えた適正使用が不可欠。

物質 + 情報 → 医薬品

評価システム：製造販売後調査による再調査制度と再評価制度
市販直後調査：新薬の重篤な副作用の集中的かつ迅速な収集による安全対策（平成13年10月1日）

「平成23年度臨床研究応用」

臨床統計学

柴田大朗
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
 薬事安全管理室長

2012/1/17 18:00-19:30 千葉大学医学部附属病院

Outline

- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
- 交絡とランダム化
- 統計にまつわる身近なpitfall
- 生存時間解析の基礎

2

治療法評価の失敗例

CLINICAL TRIALS PERSPECTIVE Clinical Trials 2006; 3: 149-153

Listen to *all* the voices: an advocate's perspective on early access to investigational therapies

Musa Mayer¹

In this issue of the journal, The Society for Clinical Trials, whose members are clinical investigators and regulators in academia, government and industry, has published the nationwide for their opposition to US Senate bill S. 1956, the so-called "ACCESS" act, which would allow the marketing of therapies that have undergone only Phase I studies (dose finding and toxicity testing) in humans, to patients with "serious and life-threatening" disease who have exhausted other treatment options. While this bill reflects the views and efforts of some cancer advocates and their supporters, it does not represent the beliefs of the cancer advocacy community overall. The essay that follows is inspired by the need for other voices from the patient and advocacy communities to be heard in this debate.

<http://ctj.sagepub.com/cgi/content/abstract/3/2/149>

1990年代の米国における、乳がんへの大量化学療法を受け止められ方

- Mayerによると、1990年代、乳がんに対する移植を伴う大量化学療法は、
 - 用量と奏効に関連性があった
 - Phase IIの結果、致命的なリスクはあるものの高い奏効率が確認された
 - ヒストリカルコントロールとの比較でも良好な成績であった
 - 1995年に小規模ではあるがランダム化比較試験の結果で良さが証明された結果があった

ことから、1990年代末までに4万2680人の米国人が臨床試験外でこの治療を受けたと言われている

Mayer, M., Clinical Trials 3(2): 149-153, 2006.

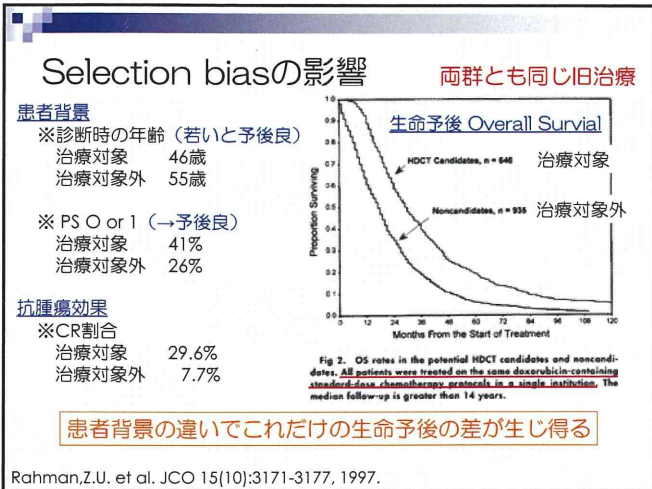
2000年に公表された大規模なランダム化比較試験結果

P=0.23

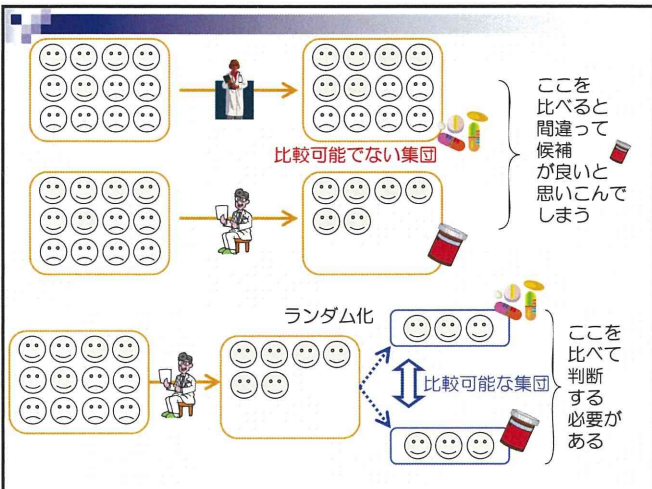
NEJM 342(15):1069, 2000.

- 初期には5人に1人の患者が、移植技術が進歩した後も2~5%の患者が治療関連死したといわれている
- ヒストリカルコントロールとの比較で非常に良好な成績であったことは、selection biasによるものと考えられた
 - Rahman et al. (1997)
- 2000年に大規模な比較試験の結果、効果がないことが判明した
 - Stadtmauer et al. (2000)
- 2006年1月時点で、Cochrane systematic reviewで生存への奇異はないとされている

- Mayer, M., Listen to all the voices: an advocate's perspective on early access to investigational therapies, Clinical Trials 3(2): 149-153, 2006.

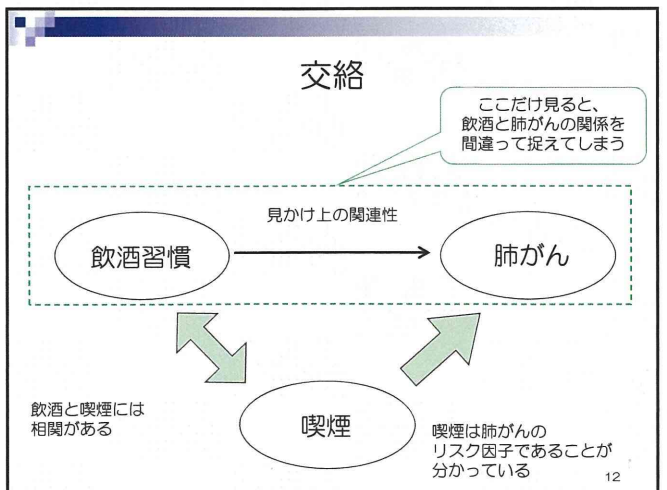


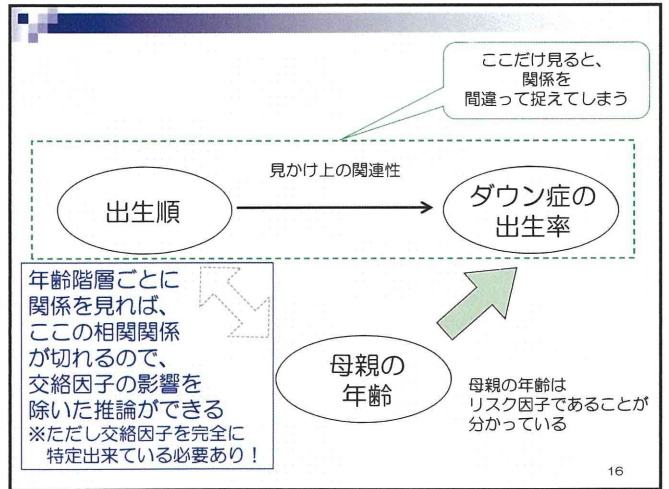
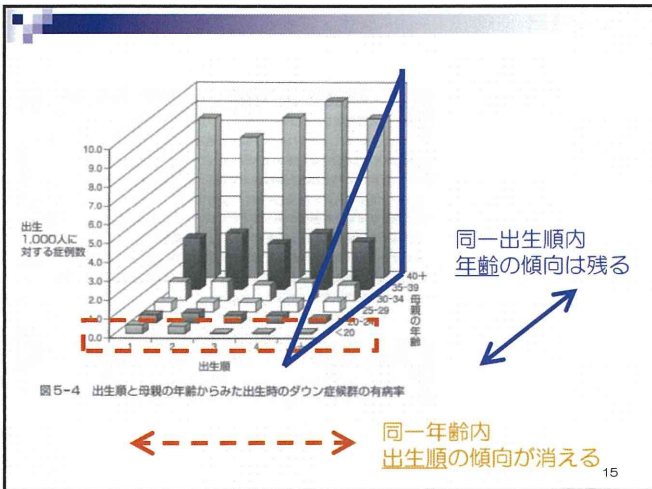
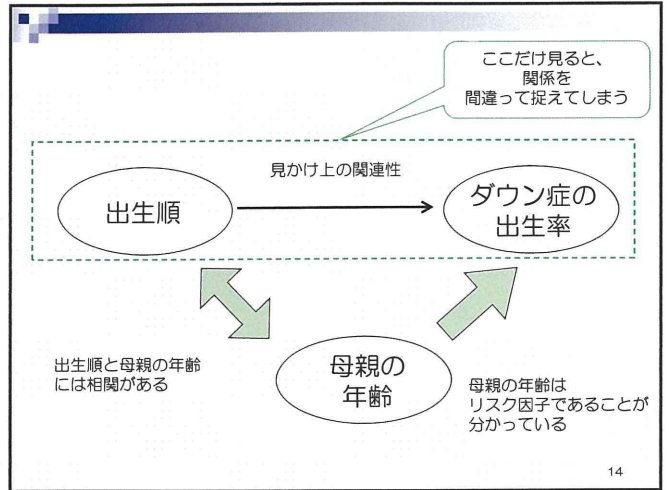
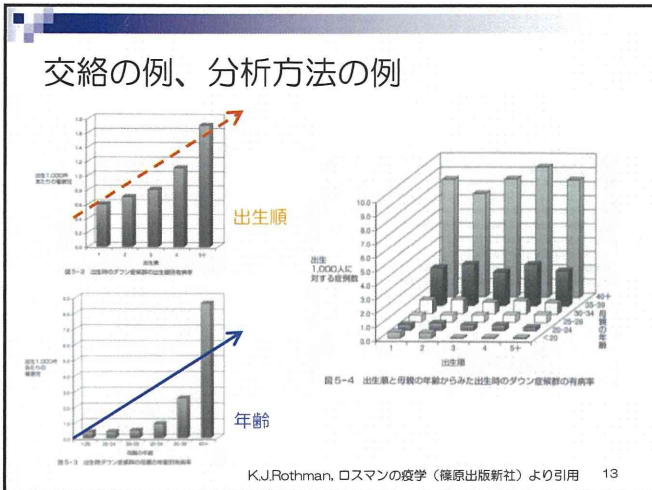
- 「治療を受けた患者のデータ」と「治療を受けていない患者の(ヒストリカル) データ」
 - これらの比較によってある治療法の良さを主張する際、
 - 「治療あり」
 - vs
 - 「治療なし」
 の比較をしているつもりで、実際には、
 - 「治療を受けることの出来る患者の状態」
 - vs
 - 「治療を受けることの出来ない患者の状態」
 の比較になっていることが多々ある
- 8



- ### Outline
- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
 - 交絡とランダム化
 - 統計にまつわる身近なpitfall
 - 生存時間解析の基礎
- 10

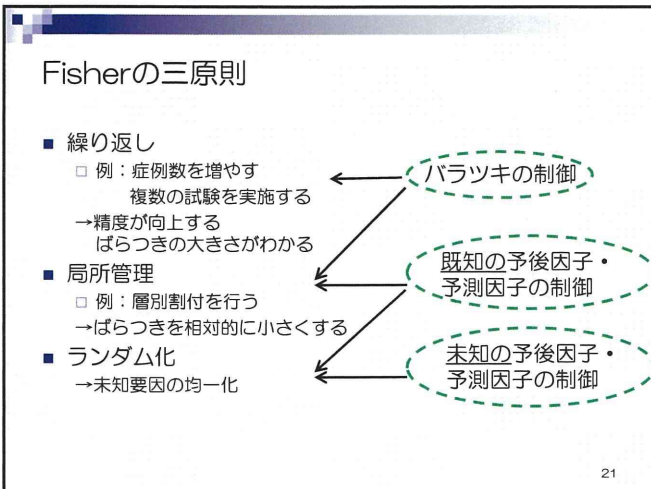
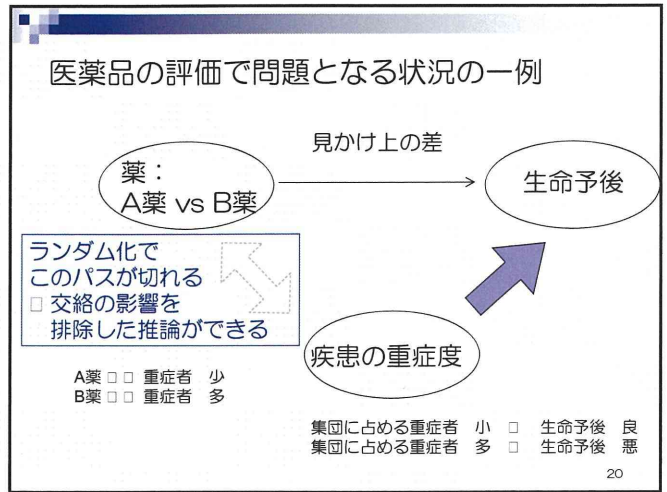
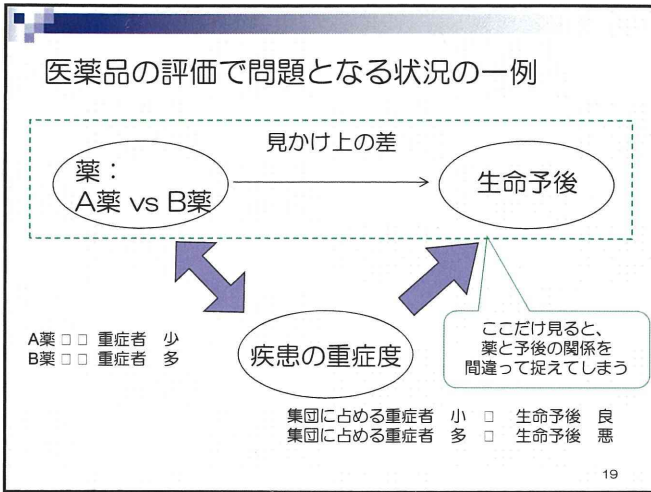
- ### 臨床研究に伴う誤差・バイアス
- 偶然誤差 (random error)
 - nを増やすと小さくなる
 - 系統誤差 (systematic error)
 - nを増やしても小さくならない
 - バイアス (bias、偏り)、交絡など
- 「nが大きいから正しい結果を導くことができる」
 ...は早計
- nをどれだけ増やしても正しい結果が得られないことがある!
- 11





- ### いろいろな交絡の調整方法
- 交絡因子が同一の値をとるサブグループ内で比較する
 - 層別解析
 - 層毎に差を要約し、全体で併合する
 - 標準化する
 - 比較するグループ間で交絡因子の分布が同じになるように調整する
 - 年齢調整死亡率など
 - 多変量解析で調整する
 - マッチングをとる
 - コホート研究の場合は問題なし
 - ケース・コントロール研究の場合はオーバーマッチングなど、難しい問題あり
 - 傾向スコア (Propensity Score) 等、因果推論の方法を応用する
- 17

- ### 交絡を解析時に調整することの限界
- 交絡因子が特定できなければ、調整のしようがない・・・
- ランダム化比較試験
- 既知の交絡因子の影響だけでなく未知の交絡因子の影響も排除できる
 - 系統誤差を偶然誤差に転化する
- 18



- ### Outline
- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
 - 交絡とランダム化
 - 統計にまつわる身近なpitfall
 - データの集め方 (サンプリング方法)
 - データの取り扱い
 - グラフ・数値の読み方
 - 比較対照の取り方
 - デザイン上の誤解
 - 生存時間解析の基礎
- 22

データの取り方と解釈

- 下記の2×2分割表から、ある薬を服用した場合の問題発生割合は98%(90/92)
非服用の場合の問題発生割合は11%(22/208)
と解釈して良いか？

	問題あり	問題なし	
服用	90	2	92
非服用	22	186	

23

データの取り方と解釈

因子 (+)	奏効 a	非奏効 b
因子 (-)	奏効 c	非奏効 d

- 同じ様に見える2×2分割表でもデータの取り方によって解釈できる内容が変わる
 - ①奏効例、非奏効例を集め、因子±の構成割合を調べる
 - 陽性的中度・陰性的中度の算出は出来ない
 - 因子 (+) 例のうち何割が奏効するかは計算出来ない
 - ②因子 (+) 例、 (-) 例を集め、奏効例、非奏効例の構成割合を調べる
 - ③一定数の患者を集め奏効、非奏効、因子±の構成割合を調べる

※臨床試験・臨床研究結果の解釈を行う際には、データがどのように取られているかを
確認・理解することが必須

24

歴史をひもといてみると・・・

- サリドマイド問題で有名なLenz報告には統計学的に問題があり、このデータからは結論を出せない、と主張した統計学者がいた
 - 日本医事新報1969.5.17
 - 「いわゆるサリドマイド問題に関する統計的考察」

25

	問題あり	問題なし	
服用	90	2	
非服用	22	186	

(前出の表)



	奇形	非奇形	
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
	112	188	300

(下記論文中の表)

「この表の非服用の行を横に見ると計二〇八例中奇形児が二二例出生したことになるが、この一〇%以上の高率はどうみても到底納得し難いデータであろう。(略)このような四分表に χ^2 検定を行い(略)相関ありといつても、もとのデータが根本的に怪しいのであるから、この検定自体およそ意味のないものになってしまうのである。」

前述の日本医事新報1969.5.17号から引用

26

	奇形	非奇形	
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
	112	188	300

—Lenzの表—

ケース・コントロール研究であるので、
22/208 (非服用者における割合)
を計算することは不適切

※データのサンプリング(抽出)方法を
無視した解析を行ってはいけない

27

ちなみに・・・

- この問題の論文を医学部の4年生に読ませ、当否について論じるように課題を出したところ、課題を提出した79人中、
 - 60人 → 統計学者の間違いに全面的賛意
 - 8人 → 疑問を感じつつも、同意見
 - 11人 → 適確に批判
- という結果であったとのこと。結果が分かっても問題を指摘するのは困難なようです。

日本計量生物学会ニュースレター第103号(2010年7月31日発行)
巻頭言「サリドマイド」 柴田義貞(長崎大学)
<http://www.soc.nii.ac.jp/jbs/newsletter/all/kaiho103.pdf>

Memo: 抗菌薬の皮内反応テストの意義をめぐる臨床家との対話

- ある抗菌薬の皮内反応テストの感度・特異度は比較的良好(80~90%程)
- 「診断精度がこのような高いならば、副作用を回避するために、検査を必須とすべき」(臨床家の意見)
- 実際に使ってみると、殆ど正しい判定が下されないことが臨床現場で問題となった
- 「統計はしょせん統計であり、そのようなものに振り回される方がナンセンスである」(別の臨床家の意見)

→1万人に数人という副作用を感度・特異度9割程の検査によって高い確率で見いだせないことは、陽性的中度を計算すれば判る

→統計が役に立たないのではなく、臨床的意思決定に必要な情報が何であるのか(必要なのは感度ではなく陽性的中度)が明確にされないまま、それに対応しない統計量の見た目の数字の善し悪しで検査の要否を議論したこと、つまり、統計の使い方が間違っていたことが問題の本質

30

①	因子(+)	奏効	非奏効	NA
	因子(-)			NA
		100例	100例	

このデータの取り方では、因子(+)
のうち、何割が奏効するかを算出することは出来ない

②	因子(+)	奏効	非奏効	100例
	因子(-)			100例

③	因子(+)	奏効	非奏効	
	因子(-)			200例

①のデザインで陽性適中度、陰性的中度を計算しているケースは多い

29

感度、特異度と陽性的中度

※感度90%、特異度95%の検査の陽性的中度は・・・

	要因+	要因-	
検査+	90	5	94.7% (←要因+の人が集団に50%いる時)
検査-	10	95	
	100	100	

	要因+	要因-	
検査+	90	45	66.7% (←要因+の人が集団に10%いる時)
検査-	10	855	
	100	900	

	要因+	要因-	
検査+	90	495	15.4% (←要因+の人が集団に1%いる時)
検査-	10	9405	
	100	9900	

- 同じ検査でも、対象集団が異なれば判定の確からしさは異なる
- 「奏効例100名、非奏効例100名を集めた研究」の結果を見て、検査+の人の奏効確率が94.7%になると判断するのは早計

31

Outline

- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
- 交絡とランダム化
- 統計にまつわる身近なpitfall
 - データの集め方 (サンプリング方法)
 - データの取り扱い
 - グラフ・数値の読み方
 - 比較対照の取り方
 - デザイン上の誤解
- 生存時間解析の基礎

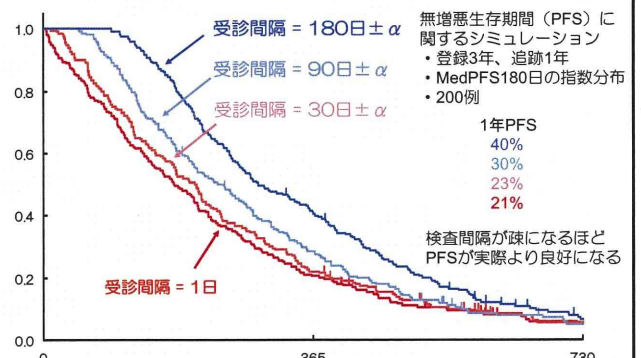
32

無増悪生存期間

- 増悪までの期間を測る
 - 増悪した人は増悪と判定された日でイベントとして扱う
 - 観察終了までに増悪しなかった人は観察終了時点で「打ち切り」としてあつかう
 - ただし、検査しなければ、本当は増悪していても増悪なしと評価されることになる

33

検査の間隔によって生じるバイアス —無増悪生存期間—



検査間隔が密な場合



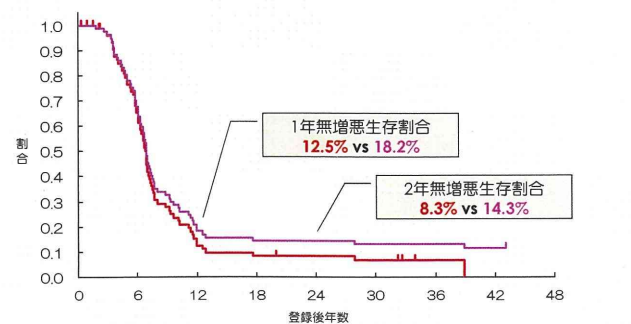
検査間隔が疎な場合



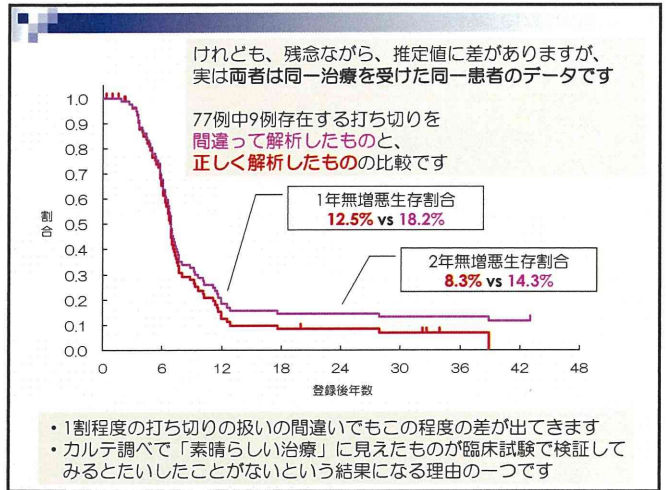
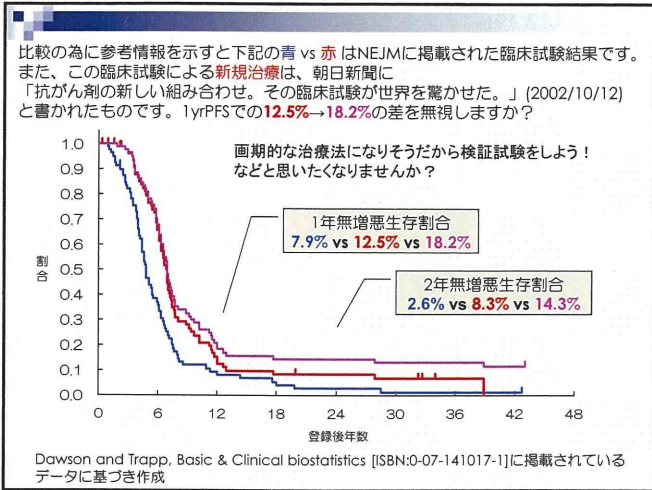
- 検査が疎であるほど治療成績が良く見える
- 検査間隔が群間で異なっている場合、PFSの評価にバイアスが生じる

35

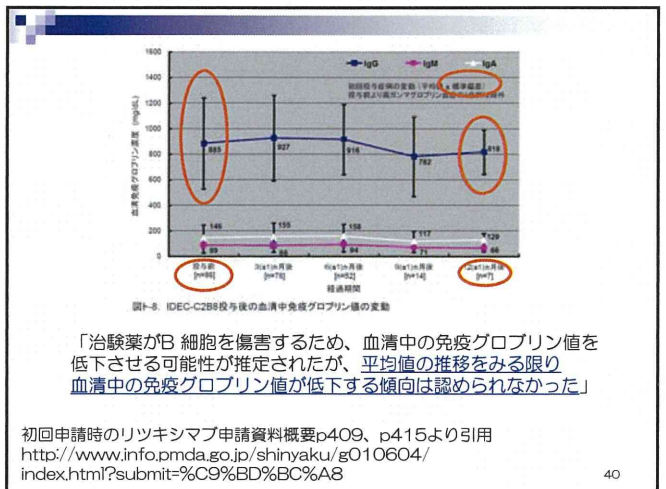
ある予後不良ながんの無増悪生存期間



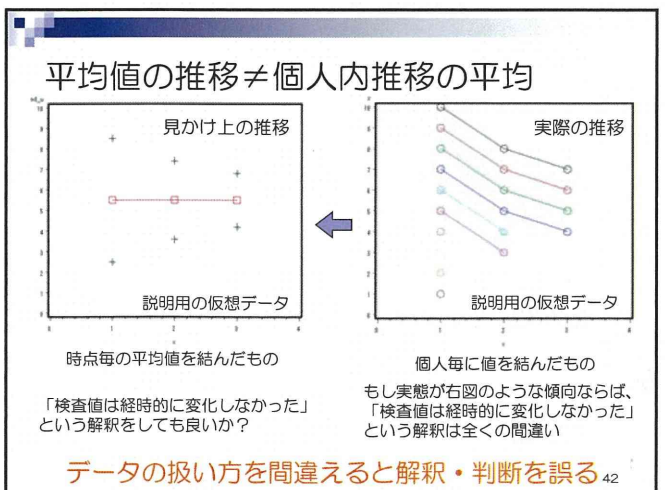
統計学的に有意差はありませんが、この差を臨床的に大きいと思いますか？



- ### Outline
- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
 - 交絡とランダム化
 - 統計にまつわる身近なpitfall
 - データの集め方 (サンプリング方法)
 - データの取り扱い
 - グラフ・数値の読み方
 - 比較対照の取り方
 - デザイン上の誤解
 - 生存時間解析の基礎
- 39



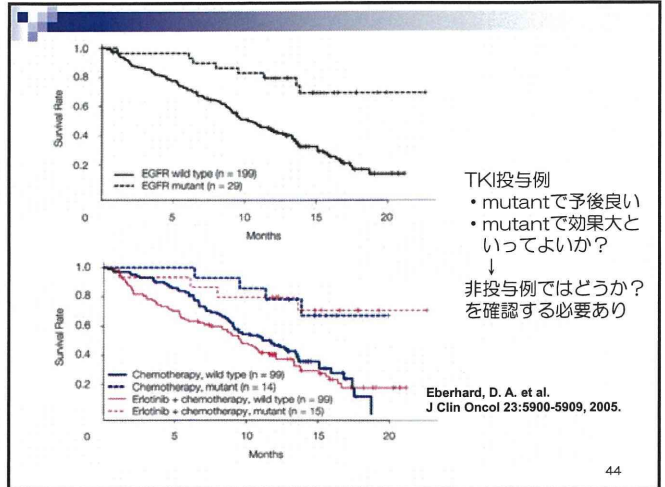
- リツキシマブ (遺伝子組換え) 審査報告書H15.8.28
 - 「免疫グロブリンの推移については、indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第Ⅱ相試験と本治験間に相違はなく、いずれの試験においても減少傾向は認められなかった (審査センター注：申請者の主張は不適切な集計方法に基づくものであり、免疫グロブリンの推移については、平均値の経時推移からは減少傾向が見られないものの、個別症例ごとの推移を確認すると減少傾向を示している。この点について申請者に指摘したところ、申請者から、低下傾向の見られる症例があり、IgMの減少を示した症例が多いことが説明された。)」
- 効能追加のための申請時の規制当局 (PMDA) の判断
審査報告書p26から引用
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r03.html>
- 41



Outline

- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
- 交絡とランダム化
- 統計にまつわる身近なpitfall
 - データの集め方 (サンプリング方法)
 - データの取り扱い
 - グラフ・数値の読み方
 - 比較対照の取り方
 - デザイン上の誤解
- 生存時間解析の基礎

43



44

「比較の対照は何か？」を明らかにする

- もし調べたいことが「TKIはEGFR mutantで効果が大きい」(*)であれば、その比較対照はTKIが投与された wild typeの集団ではない
- 「TKI投与例でのEGFR mutantとwild typeの差」と「TKI非投与例でのEGFR mutantとwild typeの差」とを比較することによって(*)を調べることができる

※nがどれほど大きくとも、比較対照が適切に選ばれていないければ、正しく結論を導くことはできない
→適切に問題を定式化する必要がある

45

医学研究には常に比較対照がある

- ランダム化比較試験は当然試験内部に比較対照がある
- シングルアームの試験の場合はヒストリカルコントロールとの比較をしている
- ケースレポートですら比較対照がある(!)
 - 副作用報告に対して因果関係を判断するときには、当該疾患での一般的な臨床経過を対照として推論している
 - しかし、このことは当たり前すぎて意外と見落とされている
→非医療者に誤解を招く原因になるので注意が必要
- ケースレポートを医師が個別に評価することが有用だからといって、ケースレポートの情報をまとめた要約値が有用だとは限らない(データを読む側が要約値の比較対照を持っていない場合、役に立たない)

46

比較対照を明示しないことによるコミュニケーションギャップ

- がんの専門家が「この分子標的薬は非常に安全である」という判断を下す際に、implicitに用いている比較対照は重篤(時には致命的)な副作用が必発の既存の細胞障害性の薬
- 一般の方の多くは抗がん剤で治療を受けたことはないで、そのような人がimplicitに用いる比較対照は重篤な副作用が非常にまれにしか出ない薬
→安全だと言われたのに副作用が出た、だまされた、という印象を持たれる

※データに基づきどのような推論をして結論を導いたのかを常に意識することで(≒統計を正しく使うことで)、結論を導く上でcriticalな情報・伝えなければならぬ情報が何か明らかになる

47

「間質性肺炎が四十一例あり、うち十六人が死亡。」
「発症は女性が多く、死者のうち間質性肺炎の既往歴がある患者が十二名を占めた。」

2005/2/25 日本経済新聞

副作用で患者死亡16人

女性であることはリスク因子か？
間質性肺炎の既往歴があることはリスク因子か？

副作用例に占めるある要因の構成割合が高いか否かは、当該因子がリスク因子か否かを判断する根拠にはなっていない

↓

データに基づいた判断をしているようで、実は、何か他の情報を加味している

何を加味して判断していますか？

個人と集団の情報の違い

- ケースレポートは経験豊富な臨床医が個のデータとして読む限り、解釈可能
 - しかしケースレポートの蓄積を統計的に取り扱う場合に、解釈不可能になる状況がある（例：タミフルを服用し、異常行動を起こしたケースのみが蓄積したデータなど）
 - 個のデータは臨床医の経験の中に比較対照がある
 - 集団のデータは、適切な比較対照が選択できない場合、全く解釈不可能
- 統計的にデータを扱うのであれば、適切なデータの取り方（比較対照の置き方を含む）を計画時に決める必要がある

49

Outline

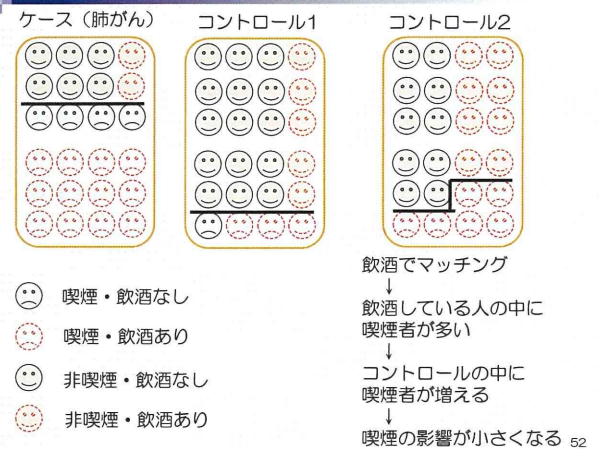
- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
- 交絡とランダム化
- 統計にまつわる身近なpitfall
 - データの集め方（サンプリング方法）
 - データの取り扱い
 - グラフ・数値の読み方
 - 比較対照の取り方
 - デザイン上の誤解
- 生存時間解析の基礎

50

デザイン上の誤解

- 「マッチングをとるとバイアスを減らすことができる、比較可能性が上がる」は常に正しいとは限らない
 - コホート研究の場合はOK
 - ケース・コントロール研究の場合は、マッチングをとることによってバイアスが入ってしまうことがある
 - 例：たばこ肺がんの関係を調べるときに、ケースとコントロールを飲酒量でマッチングしてしまうと、たばこの効果を過小評価するバイアスが入ってしまう（オーバーマッチング）

51



52

Outline

- 新しい治療法の評価に関する米国での苦い経験
- 交絡とランダム化
- 統計にまつわる身近なpitfall
- 生存時間解析の基礎

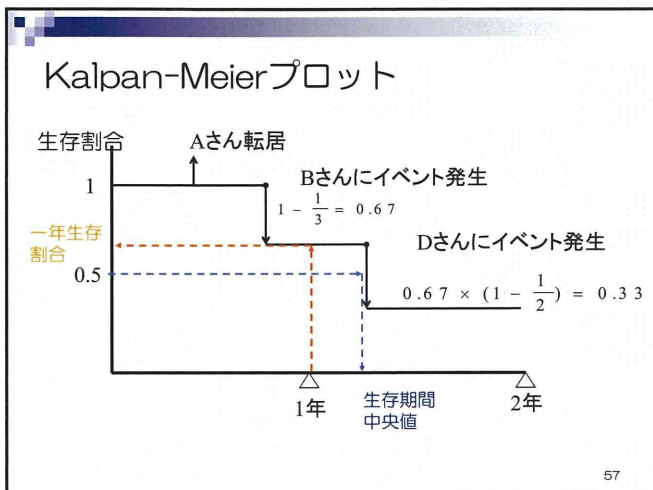
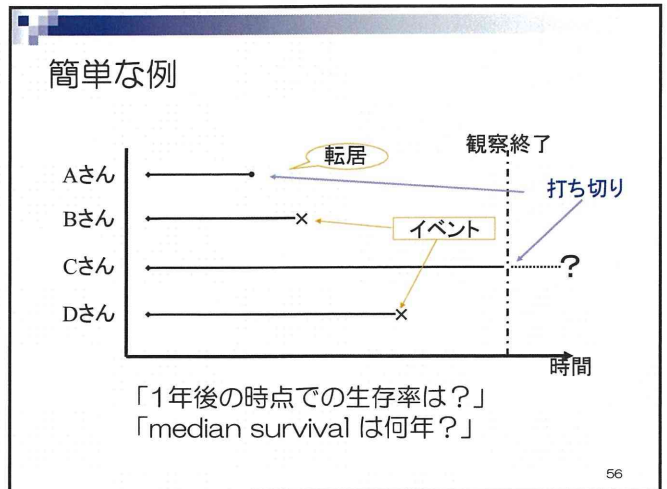
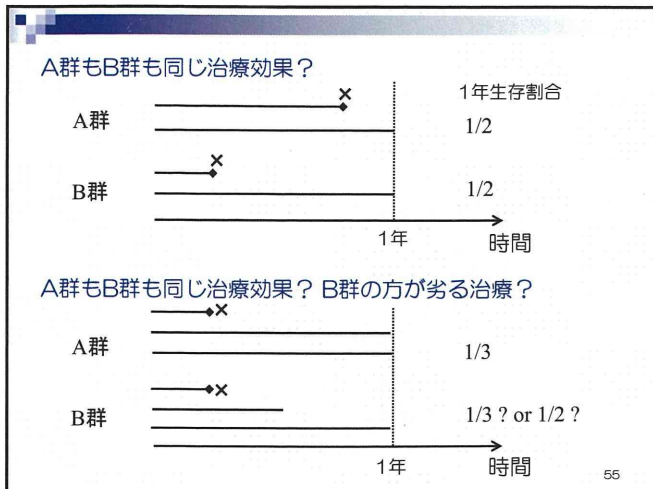
53

生存時間データを解析する際に必要となること

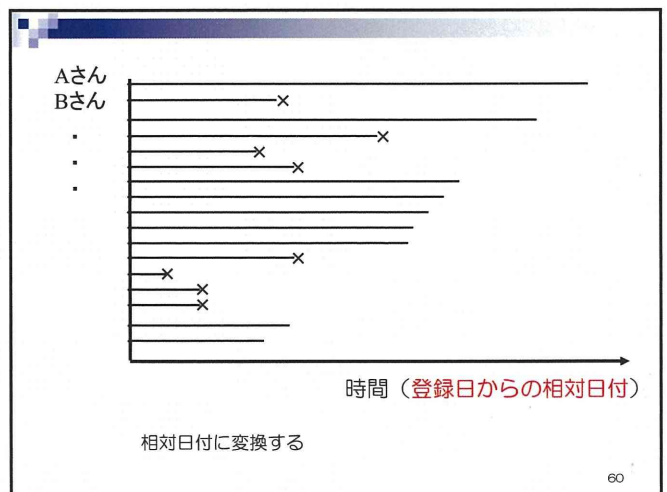
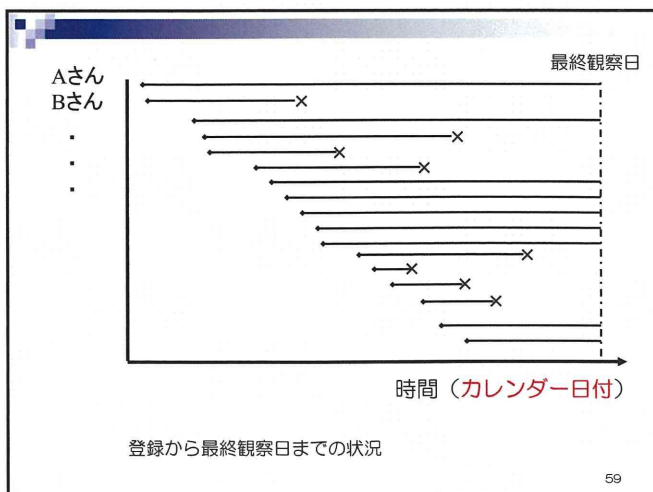


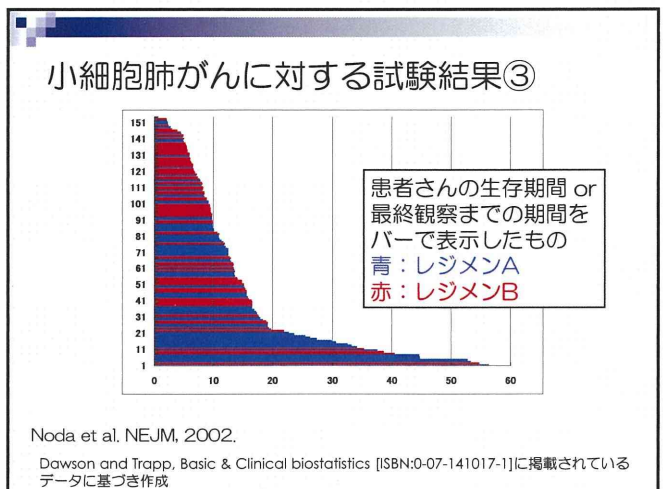
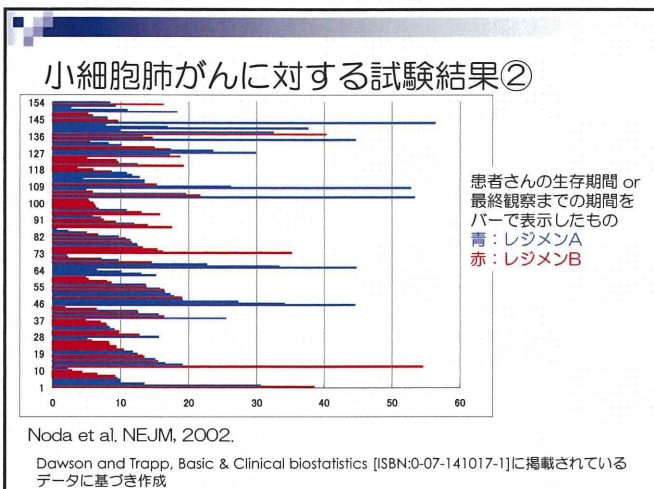
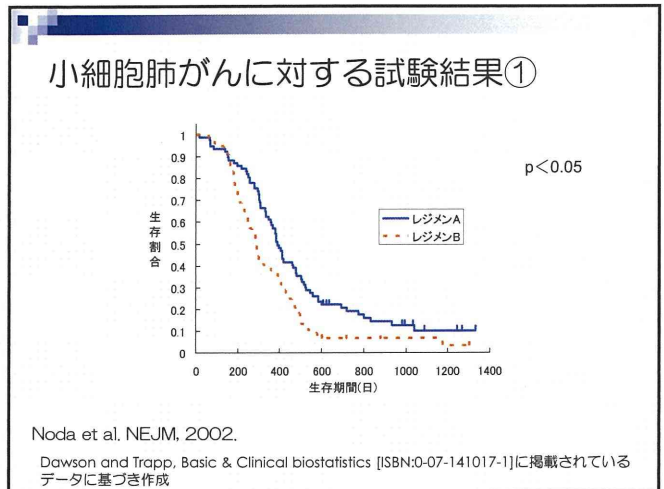
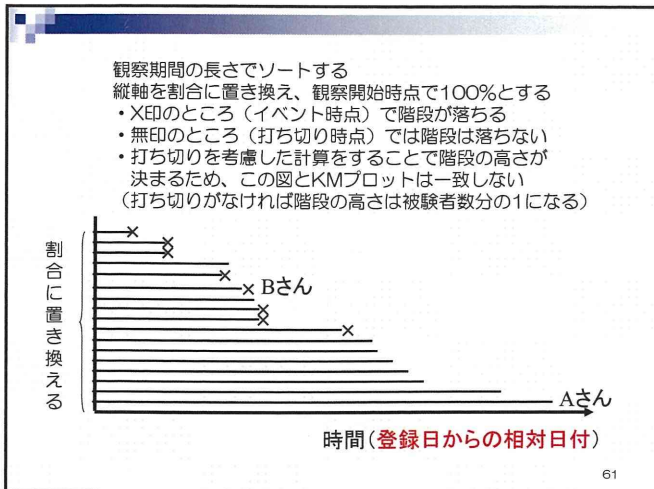
- 記述と要約：生存時間の記述
 - 生存関数のKaplan-Meier法による記述
- 検証的解析：生存関数の比較
 - 群間で生存曲線が異なるかどうかの検定 (Logrank検定など)
- 探索的解析：
 - 観察された差 (されなかった差) の説明
 - 生存関数に影響を与える要因の探索
 - Cox回帰などのモデルを用いた解析

54



- Bさんのイベント発生直前、イベントが起きるリスクに曝されている人数は3人
 $1 - 1/3 = 0.67$
【Bさんにイベントが起きた時点の生存割合】
 - Dさんのイベント発生直前、イベントが起きるリスクに曝されている人数は2人
 $0.67 \times (1 - 1/2) = 0.33$
【Dさんにイベントが起きた時点の生存割合】
- 58

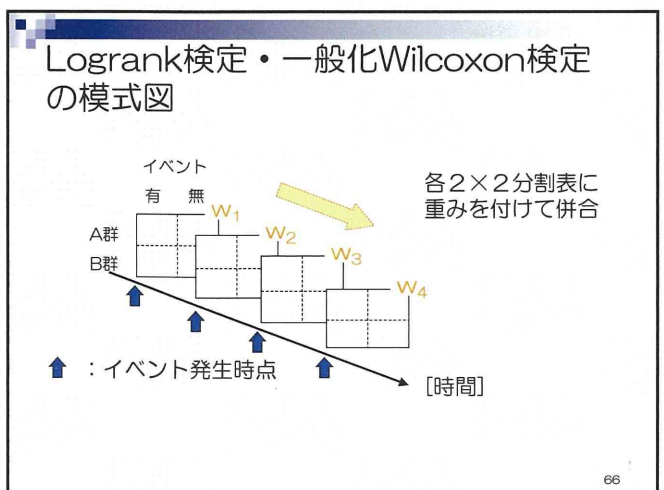




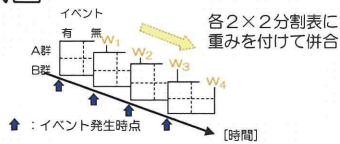
Logrank検定・一般化Wilcoxon検定

- イベントが発生した時点の情報をもとに群間の比較を行う（二群間で生存関数に違いがあるか否かを検定）
- 二つの手法の違い
 - 各時点の情報の重みの違い
 - Logrank検定は群間のリスク比の推定が可能

65



Logrank検定・一般化Wilcoxon検定の模式図



○各時点毎に実際に観察されたイベント数と期待イベント数との差を取り、重みをつけて併合

A群の「期待と観察とのズレ」： $\sum w_i(d_t - e_t)$

○この「ズレ」を帰無仮説の元での「ばらつき」で割る

$$\frac{\sum w_i(d_t - e_t)}{(H_0 \text{ の下でのばらつき})}$$

67

Cox回帰とは？

- Cox回帰（比例ハザードモデル）
→治療によって本来のハザードが定数倍されるというモデル化

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{Group})$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{Group} + \beta_2 X)$$

$h_0(t)$: ベースラインハザード
Group : 割り付け群（治療の有無）
X : 共変量の値

68

補足：回帰分析の拡張（1）

- 通常の回帰分析

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$$

- Yは連続値
- 誤差は正規分布（必須ではない）
- Yを説明変数（x）の線型和で記述

→Yが二値変数の場合は？

→正規分布以外の確率モデルを考えたい場合は？

→非線型な関係をモデル化したい場合は？

69

補足：回帰分析の拡張（2）

- Yが二値変数の場合は？
- 正規分布以外の確率モデルを考えたい場合は？
- 非線型な関係をモデル化したい場合は？

→拡張の一例：Logistic回帰

$$\log[p/(1-p)] = \beta_0 + \beta_1 x$$

- Yの期待値（出現確率）をモデル化
- 二項分布を想定したモデル化
- 目的変数（の期待値）を滑らかな関数で変換したものを説明変数（x）の線型和で記述

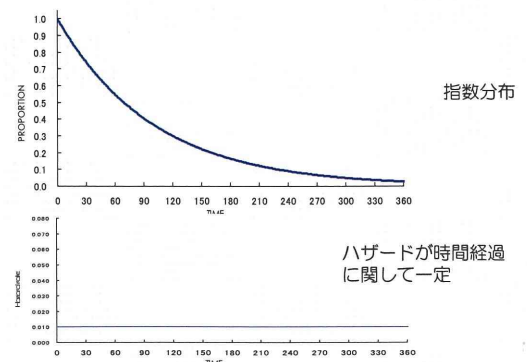
70

ハザードとは？

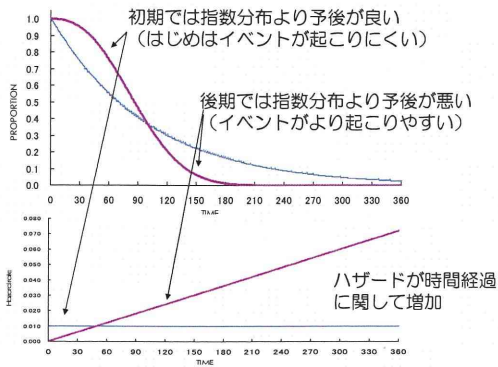
- 罹患率・死亡率に対応する概念
「瞬間のイベント発生率」
「死力」
- 生存時間の分布を記述する数学的な道具として
生存関数の代わりに（数学的には一対一に対応する）ハザード関数を用いモデル化を行う
 - e.g. 自動車の走行距離とスピード

71

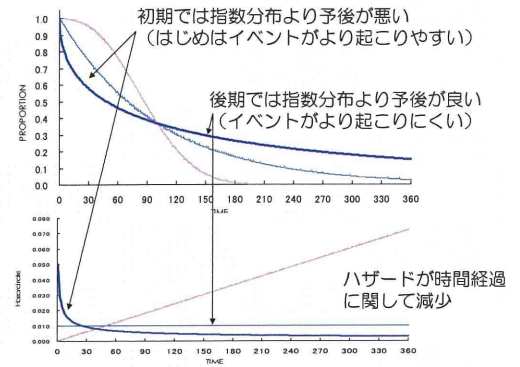
生存曲線とハザードの関係①



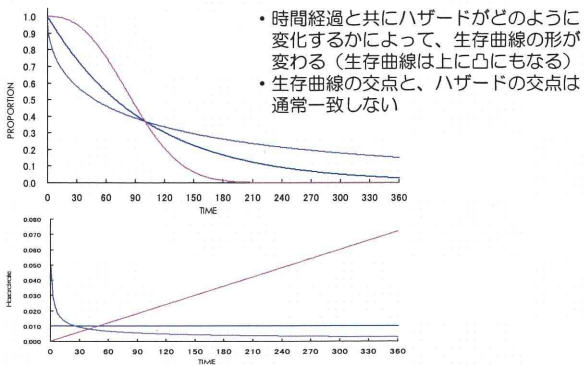
生存曲線とハザードの関係②



生存曲線とハザードの関係③



生存曲線とハザードの関係④



ハザード比とハザード関数

- 試験治療群では Group=1、
対照群では Group=0 とすると・・・
- 試験治療群でのハザードは
 $h_0(t) \times \exp(\beta_1 \times 1) = h_0(t) \times \exp(\beta_1)$
- 対照群でのハザードは
 $h_0(t) \times \exp(\beta_1 \times 0) = h_0(t)$
- 治療群の対照群に対するハザード比は割り算し、
 $\exp(\beta_1)$

76

おわりに

- 生物統計学をより深く理解するために必要なこと
 - × 計算能力
 - ◎ 論理的思考能力と、
コンテキスト・仮説を整理・定式化する能力
 - 何を比較対照に取っているのか
 - 取りあげている数値は何を意味しているのか
 - その解析がどういう意味で臨床的意思決定に寄与するのか？ その解析をする前と後で、どのような付加価値が生まれるのか？ (→患者に検査をする際、その検査をする前と後で何か臨床上的判断が変わり得るかを考えるのに近いと思います)

稀少疾病における日本発のエビデンス確立の挑戦 ～POEMS 症候群に対するサリドマイド医師主導治験～

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 三澤園子

千葉大学医学部附属病院 神経内科、臨床試験部は、骨髄腫治療薬であるサリドマイド（サレド®）の適応を POEMS（クロウ・フカセ）症候群に拡大するための医師主導治験を 2010 年 9 月より実施している。本講義では、POEMS 症候群に対するサリドマイドの有効性を検討する探索的なオープン試験から医師主導治験である検証的なランダム化群間比較試験へと展開した過程について具体的に解説する。

POEMS 症候群は、形質細胞腫に伴い末梢神経障害、胸腹水、浮腫、肝脾腫などの多彩な症状を呈する疾患である。患者血清中に血管内皮増殖因子（VEGF）が著増し、その血管透過性亢進作用、血管新生作用と諸症状が対応すること、治療により血中濃度が低下することなどから、VEGF 上昇が病態の中心であることが推定されている。本症候群の機能予後、生命予後は、四肢麻痺に至る末梢神経障害、大量胸水による呼吸不全等により非常に不良である。しかし、日本全国の推定患者数が約 340 名とされる稀少疾病のため、エビデンスに基づく標準的治療は存在しない。

POEMS 症候群の治療は、同様の形質細胞の腫瘍性疾患である骨髄腫の治療の応用により進歩してきた。2004 年にフィンランドからサリドマイド療法の有効性を示す症例報告がなされたことを受け、神経内科では 2006 年より POEMS 症候群に対するサリドマイドの有効性を検討する探索的なオープン試験を開始した。症例の集積が順調に進行し、計 33 例の患者にサリドマイド投与を行い、VEGF 低下、神経症状の改善など、一定の有効性を確認することができた。この結果を受け、2008 年より、臨床試験部の支援の下、サリドマイドの POEMS 症候群への適応拡大を目指す医師主導治験の計画を開始した。

試験デザインはサリドマイドの有効性を客観的に証明することを目標に、プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較試験とした。しかし、本症候群での群間比較試験の試みは皆無であり、主要評価項目（代替エンドポイント）、対象患者、症例数の設定をはじめ、全てが一からのスタートであった。試験計画の多くの項目は、先に行った探索的試験結果の詳細な解析に基づき設定された。

新規治療の有効性を検証する臨床試験の計画では、その前段階の探索的な試験が非常に重要な意味を持つ。探索的な試験は将来の検証的試験の計画作成に必要なデータを確実に集積できるよう計画すべきである。特に主要評価項目の設定、評価時期は試験の成否に関わる事項であり、入念な検討を要する。多くの試験では長期にわたる試験の実施は困難であり、代替エンドポイントが設定される。代替エンドポイントは試験の目的に応じた臨床的な事象を反映すべきであり、その検索は探索的試験の重要課題の一つである。

臨床試験、中でも医師主導治験の業務量は膨大で非常な労力を要する。しかし、有用な臨床試験の結果は、多くの患者の治療に生かされる可能性がある。稀少疾病の臨床試験は製薬企業には期待できない領域であり、日々、患者の声を聞いている臨床医の力が発揮されうる領域の一つであると考えられる。

NKT細胞を用いたTR

千葉大学大学院 免疫細胞医学・免疫発生学・呼吸器病態外科学
本橋 新一郎

2012年2月7日
臨床研究入門・応用講義

トランスレーショナルリサーチ(TR)とは

基礎的な医学の研究成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

基礎的な医学の研究成果を臨床に応用することを目的にチームで行う研究

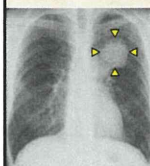
本日の内容

基礎研究の成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

- 1) 基礎研究成果
- 2) 臨床応用に向けた立案
- 3) 臨床応用の実行 (高度医療実施へ)

Lung cancer

Leading cause of cancer death: 67,583 people died in 2009 (Japan)
Five year survival rate of all cases : <15%
Median survival time of unresectable lung cancer: 11~14 months
Median survival time after 2nd line chemotherapy: 5~7 months



Non-small cell lung cancer (NSCLC) (80~85%)

- adenocarcinoma
- squamous cell carcinoma
- large cell carcinoma
- low or poor responsiveness to chemotherapy or radiotherapy
- surgical resection is the mainstay of treatment (stage IA-III A)

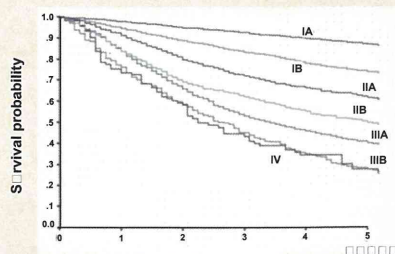


Small cell lung cancer (SCLC) (15~20%)

- rapid growth and high metastases propensity
- treated with chemotherapy and radiotherapy
- surgical resection is not applicable except for stage IA



Overall survival curve of primary lung cancer after surgery



5-year survival rate p-stage	Survival rate (%)
IA	86.8%
IB	73.9%
IIA	61.6%
IIB	49.8%
IIIA	40.9%
IIIB	27.8%
IV	27.9%

5-year survival rate of all resected cases	
1996年	51.9%
1999年	61.6%
2004年	69.6%

2011, 日呼外会誌

Metastasis site after curative operation of lung cancer

