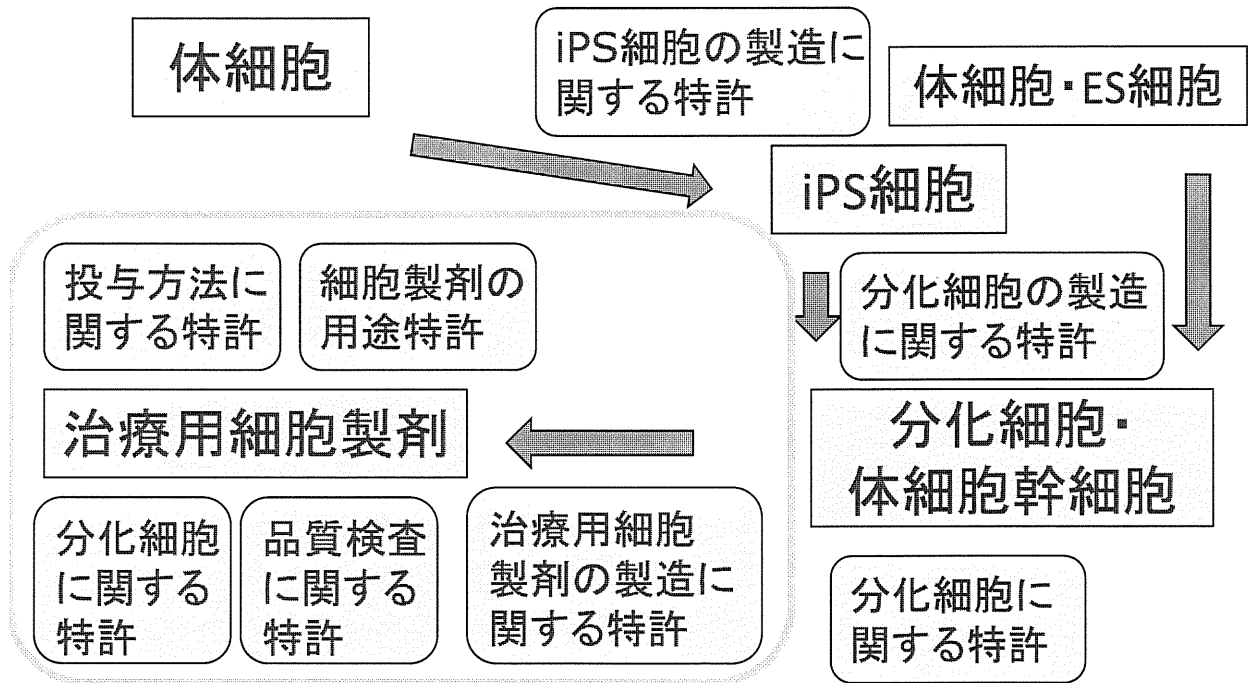


基礎研究から臨床試験において何が侵害？



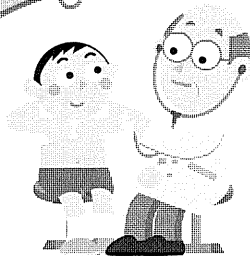
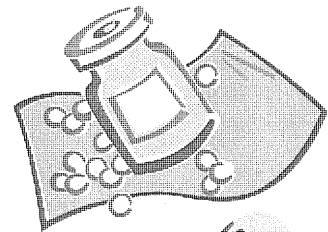
特許権とは(特許権の効力)

• 第六十八条

特許権者は、業として特許発明の実施をする権利を専有する。ただし、その特許権について専用実施権を設定したときは、専用実施権者がその特許発明の実施をする権利を専有する範囲については、この限りでない。

特許が存在したときに侵害か？

- 治療薬特許が存在
 - 自己の疾患の治療に治療薬を飲む行為
 - 医者が、治療薬を処方する行為
- 洗濯機をカバーする特許が存在
 - 家庭の主婦が洗濯機を使用する
 - クリーニング屋さんが洗濯機を使用する



業として

- 「業として」とは広く業として
 - 個人的・家庭的な実施にまで特許権の効力をあたらない。それ以外はすべて、「業として」
 - 経済活動の一環として権利が実施される以上、営利を直接の目的としていなくても「業として」の実施と言え、営利事業ではない公共事業、医療業や弁護士業等においてなされる実施も「業として」の実施に当たるとされている。

次の場合は侵害か

- 特殊な構造を持ったステントAの出願が存在するが、審査経過を確認すると、まだ審査中であった。
 - 同じ構造を持ったステントAを製造・販売する行為は特許侵害か？
- 化合物Mを含むN疾患治療剤の特許が成立していたが、無効審判で、特許の無効が確定した。
 - 特許が成立後、無効となる前に実施した行為は特許侵害か？

特許発明

(定義)

第2条 この法律で「発明」とは、自然法則を利用した技術的思想の創作のうち高度のものをいう。

2 この法律で「特許発明」とは、特許を受けている発明をいう。

補償金請求権

- (出願公開の効果等)
- 第65条 特許出願人は、出願公開があつた後に特許出願に係る発明の内容を記載した書面を提示して警告をしたときは、その警告後特許権の設定の登録前に業としてその発明を実施した者に対し、その発明が特許発明である場合にその実施に対し受けるべき金銭の額に相当する額の補償金の支払を請求することができる。当該警告をしない場合においても、出願公開がされた特許出願に係る発明であることを知つて特許権の設定の登録前に業としてその発明を実施した者に対しては、同様とする。
- 2 前項の規定による請求権は、特許権の設定の登録があつた後でなければ、行使することができない。

補償金請求権

- 出願から1年6箇月経過すると、出願の内容(すなわち発明)が公開公報に掲載される(出願公開)。この公開公報を見て、発明を模倣する者が現れる可能性がある。そこで、模倣者に対してロイヤリティ相当額を請求できる権利を出願人に認めている。これを補償金請求権という
- 特許が登録された後でないとい行使できない。

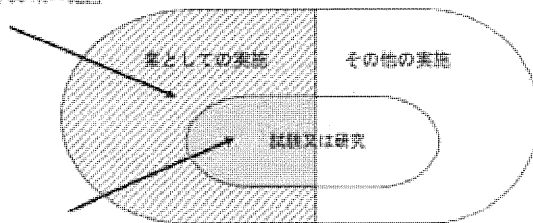
特許権の効力が及ばない範囲

- 第69条 特許権の効力は、試験又は研究のためにする特許発明の実施には、及ばない。

試験又は
研究とは何か？



特許法第68条の範囲



特許法第69条1項の範囲

染野啓子「試験・研究における特許発明の実施(I)」AIPPI, Vol. 33, No. 3(1988年)5頁 〈特許性調査〉

特許発明について、新規性、技術的進歩性の有無を調査するために行われる試験で、その結果によっては無効審判の請求又は異議申立を可能とする。

〈機能調査〉

極めて一般的に行われる試験で、その特許発明が実施可能であるか、明細書記載どおりの効果を有するか、場合によっては副作用等の副次的影響を生ずるものか否か等を調査するもの。この試験は、更にその特許発明のもたらす経済的利益・不利益、その実施に要するコスト等の確定をも含む。その結果によっては、実施許諾を受ける可能性が明らかとなる場合もある

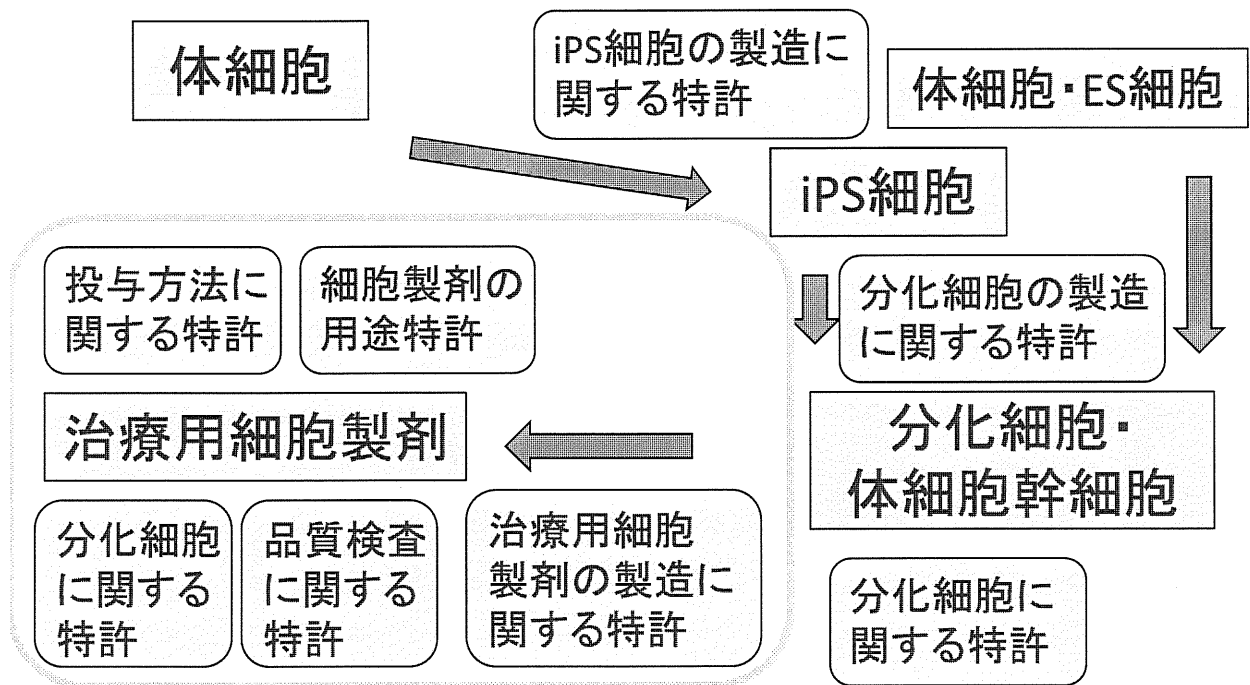
染野啓子「試験・研究における特許発明の実施(I)」AIPPI, Vol. 33, No. 3(1988年)5頁 〈改良・発展を目的とする試験〉

特許発明の対象について、さらに改良を遂げ、より優れた発明を完成すること。改良発明は、特許発明と利用関係を作り出すから、その実施については特許権者の承諾が必要で、実施権が設定されれば、特許権者の利益にも結びつく。迂回発明については、特許発明との間に利用関係を生み出さないが、試験の結果完成した迂回発明が特許されるためには、新規性、進歩性の要件を満たす必要があることから、結果的に、迂回発明を目的とする試験は技術の進歩に貢献する。

次の場合は侵害か

- 幹細胞Aの特許が成立しているとき
 - 幹細胞Aの性質を確認するため幹細胞Aを培養する行為
 - 幹細胞Aを作製し、幹細胞Aを分化細胞Bに分化させる行為
 - 幹細胞Aを、化合物の毒性スクリーニングに用いる行為

臨床試験は、試験研究とされており
 少なくとも治療用細胞製剤に関する特許は非侵害



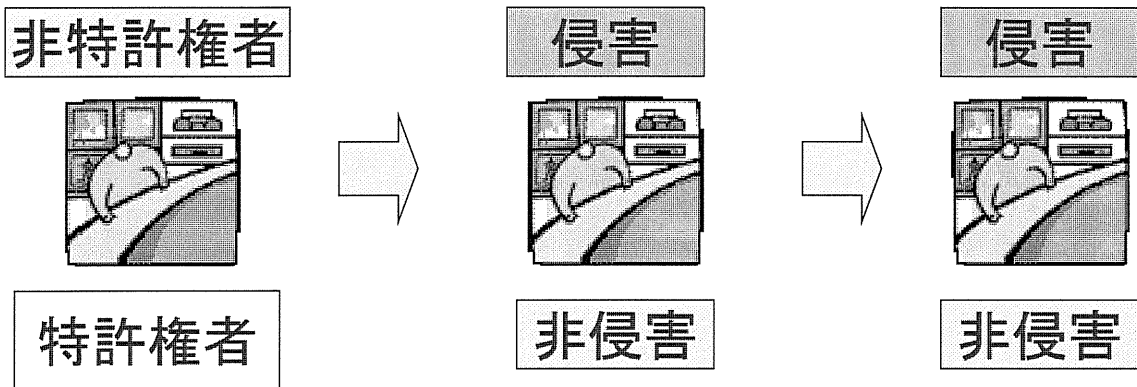
次の場合は侵害か

- 幹細胞Dに特許が成立している。
 - 幹細胞Dを、特許権者でない第三者から購入、販売する行為
 - 幹細胞Dを、特許権者から購入し、分化細胞Eを製造する行為
 - 幹細胞Dを、海外で特許権者から購入し、特許のある国内で販売する行為
- 幹細胞Fに特許が成立
 - 幹細胞Fを購入し、幹細胞Fを培養増殖させて、販売する行為

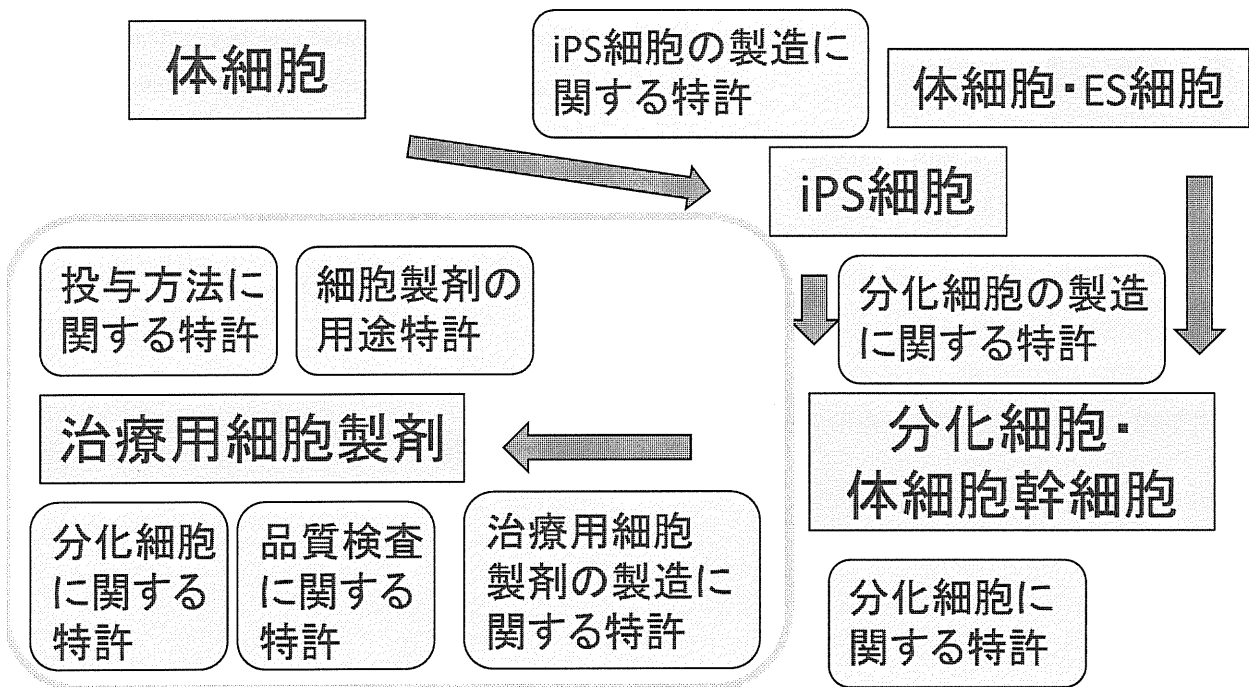
消尽論

権利者から培地を買えば特許の問題はない

- 特許権者が最初に販売した段階で、その商品については、特許権が目的を達して「消尽」してしまい、その後の流通に関しては特許権は及ばない



研究において侵害行為があると、研究がストップ
製造・販売時に侵害があると販売できない時も



cGMP対応の細胞培養システムの構築

研究分担者 先端医療センター細胞評価事業部 川真田 伸

研究要旨

自己脂肪幹細胞を用いた再生医療の普及を図るためには、細胞培養施設（CPC）で製造される細胞製剤の薬事対応を担保する CPC 図書群の作成が必須である。本研究では、CPC 図書作成に必要な施設・製造・品質保証要件を検討する。

A. 研究目的

自己細胞を用いた再生医療の普及を図る為には、薬事対応の CPC と書の作製が必須である。本研究では、CPC で実際の細胞培養を行い CPC 図書作成に必要な標準管理基準書・手順書の作成を行った。

B. 研究方法

先端医療センターが保有する CPC でヒト脂肪細胞を用いて CPC Cold run を実施し、そのデータを用いて細胞製造・品質保証に必要な CPC 図書を作成した。

（倫理面への配慮）

使用したヒト細胞は、個人情報の管理がされている試料を使用した。

C. 研究結果（図表 1～3）

下記の CPC 文書ひな形の作成を行った。

上位手順書と記録書

- ① バリデーション手順書
- ② 苦情回収手順書
- ③ 自己点検手順書
- ④ 教育訓練手順書
- ⑤ 文書及び記録管理手順書
- ⑥ 変更管理手順書
- ⑦ ベリフィケーション手順書

製品標準書

3 管理基準書及び下記の標準作業手順書と記録書

衛生管理 標準作業手順書・記録書

製造管理 標準作業手順書・記録書

品質管理 標準作業手順書・記録書

CPC 内使用機器 標準作業手順書（機器 SOP）

D. 考察

実際の臨床に供する培養細胞の細胞規格と出荷判定基準の設定が可能となるような CPC 文書ひな形の作成は、細胞製剤製造に向けて大いに役立つと考えられる。

E. 結論

本研究では、幹細胞研究指針適合確認に基づく臨床研究、高度医療実施、それに続く医師主導治験を実施するうえで必要とされる CPC 図書文書体系の提供を目指しており、わが国の再生医療研究の進展を促進するものと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. The use of leukemia inhibitory factor immobilized on virus-derived polyhedra to support the proliferation of mouse embryonic and induced pluripotent stem cells. Naoki Nishishita, Hiroshi Ijiri, Chiemi Takenaka, Kenichiro Kobayashi, Kohei Goto, Eiji Kotani, Tohru Itoh, Hajime Mori, Shin Kawamata. *Biomaterials*, 2011 May, 32(14): 3555-3563

2. Secreted frizzled related protein 4 reduces fibrosis scar size and ameliorates cardiac function after ischemic injury. Kentaro Matsushima, Takashi Suyama, Chiemi Takenaka, Naoki Nishishita, Keiko Ikeda, Yoshito Ikada, Yoshiki Sawa, Lars Martin Jakt, Hajime Mori, Shin Kawamata. *Tissue Engineering Part A*, 2010 May, 16(1): 3329-3341

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

US特許 US 7,893,018 B2 2011 Feb 22

Method for treatment of ischemic heart disease.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書（平成 21～23 年度）

重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した心筋治療法の
安全性・有効性評価のための生物統計学的デザイン・方法論の開発に関する研究

研究分担者 大門貴志 兵庫医科大学 医学部数学教室 講師

研究要旨

重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した心筋治療法の開発のための臨床研究が実施されている。本研究では、これら及びそれに類する将来の臨床研究における実施可能性、安全性、有効性に関する適切な生物統計学的評価のためのデザイン及び統計解析の方法論を開発し、将来の活用を目指して予備的検討を行った。そこでの開発は、早期の探索的な試験にも耐えうるよう過去の知見を事前情報として活用できる Bayes 流統計的推測方式を基盤においた。本分担研究で開発したデザイン及び方法論は、さらなる改良を経れば、心筋治療法の安全性・有効性における臨床評価過程に大きく寄与すると期待される。

A. 研究目的

拡張型心不全は予後不良な難治性疾患である。とくに end-stage 心不全の場合、1 年死亡率が 75% 程度である。本疾患の重症例に対しては心臓移植が究極の治療法である。臓器移植法の改正をみたが、ドナー不足が急速に解決される訳ではない。移植待機日数も 1,000 日を超え、待機死する患者さんも多い。さらに、成人ではなく小児の場合には、本邦での実施例はなく、WHO により海外渡航による移植が平成 22 年度には原則禁止される方針も示されており、新たな治療法の開発・我が国での保険医療化は喫緊の課題といえる。拡張型心筋症に対する新たな治療法として、再生細胞治療法を実践、先進医療化、ひいては保険医療化することを究極の最終目標として見据える必要があると考えられる。それ故、心筋芽細胞移植に基づく新しい治療法の臨床研究の実施に向けて、その生物統計学的なデザイン及び評価法を確立することも極めて重要である。したがって、本分担研究では、重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した心筋治療法の開発のための臨床研究の実施計画書の作成

に参画した折の経験を活かして、そのデータ管理の基盤を整備するとともに、実施可能性、安全性、有効性に関する適切な生物統計学的評価のためのデザイン及び統計解析の方法論を開発し、小規模の数値例を通じてそれらの性能及び実地での適用可能性を吟味することを目的とする。

2010 年 2 月、米国 Food and Drug Administration (FDA) より医療機器の臨床試験における Bayes 流統計学の使用に関する指針 “Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials” が提示されたが、この指針が提示されるに至るまでに、探索的臨床試験における Bayes 流統計的推測方式はすでに海外では注目・実践されており、我が国における適切な臨床評価の基盤の確立、その結果の患者様への還元の見点からみても、国内でのその適用の必要性が叫ばれていた。このことは、重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation / recovery を目指した心筋治療法の開発に関する臨床研究でも例外でなく、bridge-to-transplantation/recovery という目前にいる患者さんを治療できる革新的な治療法の普及・確立には、従来型の頻度流の統計的推測方式に目を

向けるだけでなく、昨今の流れに応じた Bayes 流の統計的推測方式に基づくデザイン及び方法論を開発することが必要であると思われる。したがって、本研究での開発は、主に Bayes 流の統計的推測方式を基盤におくこととした。

統計的推測の学派は大きくは Fisher 学派、Neyman-Pearson 学派、尤度学派、Bayes 学派に分類できるが、Bayes 流学派の他の学派にない二三の訴求点は、例えば、この接近法が科学研究の反復過程の定式化を自然な形式で提供し、その過程に主観的判断あるいは過去の知見を柔軟に組み込み、その理由で確率化操作 (randomization) に対する正当性を必要とせず、さらに、事後分布および予測分布の提示は主に頻度流で与えられる推定値や信頼区間よりも多くの情報と明瞭で受け入れ易い解釈を提供する点である。

B. 研究方法

本分担研究では、以下の主題を掲げ、研究を進行させていった：

1. 頻度流統計的推測方式に基づく安全性評価のための必要な症例数の確認及び根拠づけ
2. 安全性評価及び最適な治療法探索のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発
3. 有効性評価のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発

【頻度流統計的推測方式に基づく安全性評価のための必要な症例数の確認及び根拠づけ】

大多数の再生医療・細胞移植研究がそうであるように、重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation / recovery を目指した心筋治療法の臨床研究における主要評価項目は、本治療法の安全性を評価することであり、その効果については副次評価項目としている。したがって、本治療法の効果についての推定精度又は効果の有無の仮説に対する統計的検定に基づく定型的な例

数設計の方法論で目標症例数の規定は困難であるか、不可能なことが多い。また、本治療法のヒトでの成績は存在せず、また本治療法に関係しそうな海外での臨床試験の諸報告では安全性及び効果に及ぼす影響要因に関する統計的考察もなされていない。このような背景及び状況に鑑みて、本分担研究では先ず、症例数の適切性を、安全性について定型的な統計的症例数設計の方法論に基づいて吟味する。

任意のひとつの有害事象がプロトコール治療中もしくは追跡中に 1 被験者につき 1 回発現し、有害事象を発現した症例数が二項分布に従うと仮定すると、拡張型心筋症例の被験者数の水準を 3 例、5 例、10 例、当該有害事象の発現割合のパラメータの値の水準を $1/4$ 、 $1/3$ 、 $1/2$ と設定したとき、これらの水準の組み合わせに対して、少なくとも 1 症例以上当該有害事象を観測する場合の確率を算出する。

【安全性評価及び最適な治療法探索のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発】

上述のとおり、革新的な心筋治療法の開発は、探索的な色合いの濃い臨床試験であり、少数例でそれが行われること、さらには、新しい治療法の初めてのヒトへの適用であり、そこではその安全性の評価に重点をおくことが必要であることといった特徴を有している。したがって、この特徴も許容できる Bayes 流の統計的なデザイン及び方法論の開発が喫緊の課題であった。

安全性の評価に力点をおく、探索的臨床試験で適用されている統計的デザイン・方法論の一つとして、連続再評価法 [O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990; 46: 33-48.] が知られている。この方法は、がん分野で適用されておりその地位はすでに確立されたものとなっている。本研究では、この確立された方法を基盤にして、重症拡張型心筋症への

bridge-to-transplantation/recovery を目指した心筋治療法における最適レジメンを探索することを許容する改良型連続再評価法を以下の手順で開発し、その性能をシミュレーションで評価する。

<改良型連続再評価法の着眼点>

本治療法の安全性には、諸種の要因（患者背景データ、幹細胞の採取・培養・移植に関するデータ）及びその階層的構造が影響を及ぼす。とくに、被験者への介入として重要な影響要因は採取・培養・移植される細胞数や再生治療と組み合わせられたその他の治療との併用様式と考えられる。ここでの予備的検討としての改良型連続再評価法では、この影響要因における反応（安全性又は/かつ有効性、ここではとくに安全性として有害事象発現確率）に関して単調性をもつ候補モデルを「複数」仮定することとした。この改良型連続再評価法では、従来の連続再評価法と同様に、患者が組み込まれるごとに、その患者についての影響因子・反応データに基づいて Bayes 流にそれらのモデルを更新してそのうちの最適なモデルを選択することにより、有害事象発現確率に関して許容可能な影響要因の水準を次の各患者に割り付け、患者集団において有害事象発現確率に関して許容可能な最適な水準も同時に推定することが可能になる。

<改良型連続再評価法のアルゴリズム>

改良型連続再評価法のアルゴリズムは以下のとおりである：

Step.1: 臨床医らによって与えられるすべての候補モデルに従来型の連続再評価法を適用し、それらを更新する。

Step.2: 新しく登録された患者に対して、それまでに得られたデータを用いて、各作業モデルの事後予測損失 (Deviance Information Criterion) [Spiegelhalter D, Best N, Carlin B, van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. Journal of the Royal Statistical Society, Series B 2002;

64: 583-639.]を計算する。最も小さな DIC をもつ、(Step 1 で更新された) 作業モデルから推定された最適な水準を新しく登録された患者に割り付ける。Step.3: 規定された標本サイズまで Step 2 を繰り返す。

<シミュレーション設定>

本研究では、図 1 に示すように、移植細胞数（あるいはその採取量なども考慮の対象とすることができる）、あるいは当該治療法と併用療法・支持療法の組合せからなる複数（ここでは、8 個）の治療水準を仮想的に設定し、その水準間で有害事象発現確率が単調に増加する一つのシナリオ（図 1 の太線、したがって、標的有害事象発現確率を 0.3 とすれば、最適な水準は 4 番目といえる）を設定し、これを影響要因の水準と有害事象発現確率との真の関係構造として検討を行った。シミュレーションの状況設定は以下のとおりとした：

- シミュレーション回数 (試験数) : 1000.
- 最大標本サイズ (症例数) : 30.
- 比較対照 :
 - 図 1 に示した各候補モデルに基づく従来型の連続再評価法.
- その他の諸条件 :
 - 1 番目の水準から治療開始.
 - 有害事象発現確率が 0.3 を超える確率が 90%以上の場合に試験の早期中止.
- 評価項目 :
 - 4 番目の水準を最低移植細胞数水準として選択する百分率.
 - 平均有害事象発現数.

【有効性評価のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発】

θ を心筋治療法の効果に関する真の反応割合とし、 Y はある患者に対して本治療法が成功すれば 1, そうでなければ 0 をとる 2 値の確率変数とする。

このとき、 $S = \sum_{i=1}^n Y_i$ は、治療が成功した患者数

を表し、2項分布に従うと仮定できる。さらに、 θ にベータ事前分布を仮定すれば、Bayes 流統計学ではよく知られるように、共役解析の結果として θ の事後分布はベータ分布であり、 S の予測分布はベータ2項分布に従うと仮定できる。

θ_0 を本治療法に対峙する対照治療法や既存の標準的治療法についての反応割合の値 (適切な文献値から同定される) とし、 δ をその反応割合に上乘せされる臨床的に意味のある効果の値、 $\pi^A(\theta) = \text{Beta}(\theta; a^A, b^A)$ を θ の事前分布とする。ここに、 a^A 及び b^A は事前に規定されるパラメータ値である。 n 例の患者の効果が観測されたもとの、真の反応割合 θ が θ_0 よりも臨床的に意味のある程度 (δ) 大きくなる、つまり $\theta > \theta_0 + \delta$ となる事後確率は $p_n(S) = \pi_n^A(\theta > \theta_0 + \delta | S)$ で与えられる。この確率を用いると、事前に規定される閾値 λ に対して、本治療法の成功患者数 s が $p_n(s) \geq \lambda$ を満たせば、本治療法は有効であったと宣言することが可能である。この確率を症例数設計に活かすとき、その設計が試験計画時に行われるため、本研究では、この確率を予測分布

$$m^D(s) = \int_0^1 f_n(s | \theta) \pi^D(\theta) d\theta \quad \forall s = 0, \dots, n$$

上でとらえなおすことで症例数を算出することを提案する。ここに、 $f_n(s | \theta)$ は S の確率関数であり、 $\pi^D(\theta) = \text{Beta}(\theta; a^D, b^D)$ は、本治療法がどの程度の反応割合をもつかを表す事前分布であり、 $\pi_n^A(\theta)$ とは別のデザインのために規定するものである。すなわち、事前に規定される閾値 γ に対して $\Pr^D[p_n(S) \geq \lambda] \geq \gamma$ を満たすような n の最小値を算出し、これを計画している試験の必要な症例数とする。

【開発に用いたソフトウェア】

本分担研究では、Bayes 流統計計算に適用され

る WinBUGS [<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>] とその他の高度な統計計算を可能にする R 2.12. [<http://www.R-project.org/>] を用いた。また、上述のように Bayes 流統計計算には High Performance Computing が可能なデータ解析システムが必要であり、データ管理の用途にも供すべくその基盤を整備した。

(倫理面への配慮)

本研究で開発した統計的デザイン及び方法論は、上記の通り、仮想的な臨床試験におけるシミュレーションや数値例でその性能を検証している段階であり、患者様から直接に得られた現実データには適用しておらず、倫理面への配慮は現時点では必要ないと考える。ただし、現在蓄積されつつあるデータに開発した方法論を適用する場合には、個人情報の取り扱いに関する各種法令・告示・通知・倫理指針を遵守する。例えば、当該臨床研究から得られた患者のデータは、連結不可能匿名化等の適切な手段を通じて、個人を識別できるデータは切り捨てられた状態で研究分担者の手に渡る。

C. 研究結果

研究方法で掲げた各主題の研究結果を以下に要約する。

【頻度流統計的推測方式に基づく安全性評価のための必要な症例数の確認及び根拠づけ】

1 症例以上当該有害事象を観測する場合の確率を以下の表 1 に示す。有害事象の発現割合が低い場合には、今回の各疾患の目標症例数は有害事象を観測するのに十分な症例数とは言い難い(例えば、表 1 に示されるように、発現割合のパラメータの値が 1/4 以下であれば、少なくとも 1 症例以上有害事象を観測する確率は 80% を下回る [0.76 以下である])。

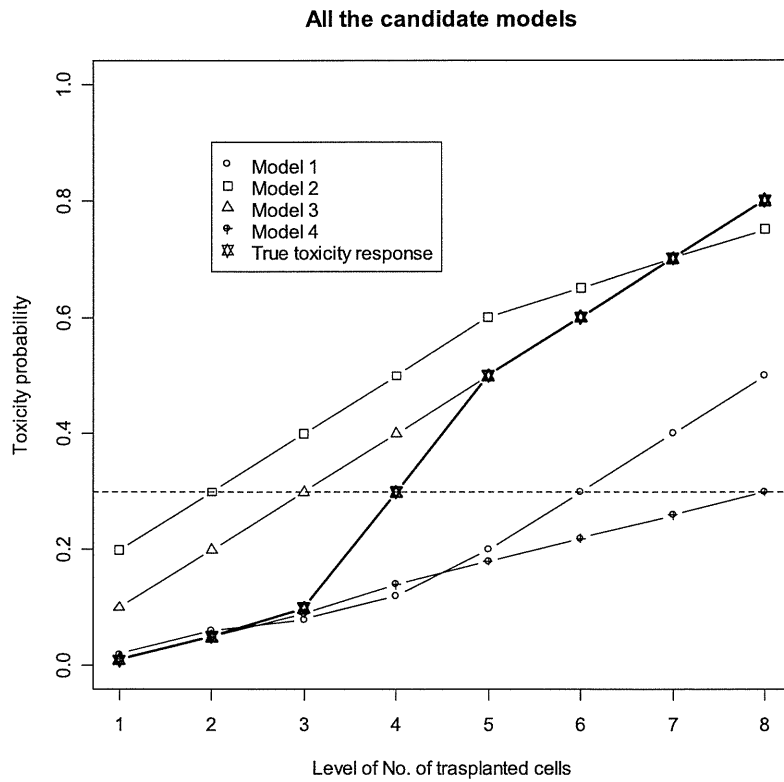


図 1. 治療水準と有害事象発現確率の関係構造に関して想定した候補モデル.

表 1 . 1 症例以上有害事象を観測する確率

登録例数	発現割合パラメータ値		
	1/4	1/3	1/2
3	0.58	0.70	0.86
5	0.76	0.87	0.97
10	0.94	0.98	0.99

表 2. シミュレーション結果 (1000 個の試験中, 終了時に各水準が選択される割合[%]).

連続再評価法	1	2	3	4	5	6	7	8	平均発現例数
改良型	0.0	0.0	13.9	70.2	15.1	0.8	0.0	0.0	9.5
従来型 モデル 1	0.0	0.7	15.1	63.6	20.1	0.4	0.1	0.0	10.4
従来型 モデル 2	0.0	0.3	18.2	59.0	20.0	2.3	0.2	0.0	9.7
従来型 モデル 3	0.0	0.0	13.6	69.8	16.3	0.3	0.0	0.0	9.0
従来型 モデル 4	0.0	0.0	13.1	70.9	15.8	0.2	0.0	0.0	8.5

一方で、例えば、発現割合のパラメータの値が $0.4 (= 4/10)$ と想定すると、このような比較的頻回に観測される有害事象の場合には、今回の各疾患の目標症例数は十分な症例数といえそうである (例えば、表 1 に示されるように、発現割合のパラメータの真値が $1/3$ 以上であれば、少なくとも 1 症例以上有害事象を観測する確率は 80% を上回る [0.87 以上である])。

【安全性評価及び最適な治療法探索のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発】

表 2 に示されるとおり、当該シナリオの場合には、モデル 4 に基づく従来型の連続再評価法では最適な移植細胞数水準の選択割合は 70.9% 、その他のモデル 2~4 に基づく従来型の連続再評価法では約 60% であった。このことは、従来型の連続再評価法を用いると、影響要因の水準と有害事象発現確率の関係構造に関する候補モデルの設定の良し悪しに応じて、最適な移植細胞数水準の選択割合は容易に変わり得ることがわかる。一方で、拡張型連続再評価法では、影響要因の水準と有害事象発現確率の関係構造に関する最良のあてはめモデルを DIC で選択できる結果、候補モデルの設定の良し悪しにかかわらず、 70.2% とモデル 4 に基づく従来型の連続再評価法の値に迫る性能を誇った。

【有効性評価のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発】

実際場面を想定して、 $\theta_0 + \delta = 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7$ 、 $\pi^A(\theta) = \text{Beta}(\theta; 1, 1)$ (すなわち、無情報事前分布である)、 $\pi^D(\theta) = \text{Beta}(\theta; \infty, \infty)$ 、 $\lambda = 0.8, 0.9$ 、 $\gamma = 0.7, 0.8$ の場合に対して、本治療法の反応割合が、 $\theta_0 + \delta$ よりも $15\%, 20\%$ 上回ると期待される場合に必要な患者数を算出し、表 3 に示した。

表内の上段及び下段の値はそれぞれ $\gamma = 0.7$ 、

0.8 の場合の患者数であり、鍵括弧内は、帰無仮説 $H_0: \theta \leq \theta_0 + \delta$ 、対立仮説 $H_1: \theta \geq \theta_0 + \delta + 0.15$ 又は $H_1: \theta \geq \theta_0 + \delta + 0.2$ としたとき 2 項分布を仮定した仮説検定に基づいて算出される症例数である。ここで第 I 種の過誤は $\alpha = 1 - \lambda$ 、第 II 種の過誤は $\beta = 1 - \gamma$ とした。

表 3 に示されるように、 $\pi^D(\theta) = \text{Beta}(\theta; \infty, \infty)$ を仮定すれば、Bayes 流の方法を用いて算出された必要な症例数は、通常 of 仮説検定に基づいて算出された必要な症例数よりも少なくすむことがわかる。また、 λ と γ が大きくなるほど、すなわち、仮説検定の枠組みで解釈すると過誤の確率を小さくすればするほど、また、本治療法が $\theta_0 + \delta$ よりも上回る反応割合を期待できないほど患者数は増えることがわかる。

表 3. Bayes 流標本サイズ的设计結果

$\theta_0 + \delta$	$(\theta_0 + \delta) + 0.15$		$(\theta_0 + \delta) + 0.20$	
	$\lambda = 0.8$	$\lambda = 0.9$	$\lambda = 0.8$	$\lambda = 0.9$
0.2	16[26]	29[38]	9[17]	17[22]
	25[34]	41[47]	16[22]	22[30]
0.3	20[27]	34[41]	11[18]	20[24]
	29[36]	48[58]	17[24]	28[32]
0.4	24[26]	39[45]	15[16]	22[29]
	33[41]	48[58]	16[25]	28[34]
0.5	25[28]	41[44]	14[17]	23[26]
	36[41]	52[57]	18[24]	30[33]
0.6	23[27]	38[42]	15[16]	20[24]
	32[35]	46[53]	18[22]	26[30]
0.7	20[21]	32[33]	13[14]	15[21]
	28[29]	40[45]	17[18]	20[25]

D. 考察

【頻度流統計的推測方式に基づく安全性評価のための必要な症例数の確認及び根拠づけ】

移植臨床研究では、難治性疾患を対象とする場合もあることから、比較的少数に限定されること

が多い。本研究では、その少数例における安全性に関する評価可能性について生物統計学的視点から予備的検討を行った。安全性においては有害事象の真の発現率が高ければ、少数例でもそれらを同定できる。逆にいえば、有害事象の真の発現率が低ければ、少数例の試験では限界がある。いずれの場合においても、少数例の臨床研究は統計的検出力の不足を免れず、「探索」の立場にいることに留意すべきであり、安全性及び有効性の「検証」を目指すならばより規模の大きい試験を行うことが推奨される。

【安全性評価及び最適な治療法探索のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発】

拡張型連続再評価法は、臨床医によりモデルが誤規定されたとしても、治療水準が選択される割合において頑健な結果をもたらすことが示唆された。ただし、本分担研究では、治療水準と有害事象発現確率に単調な関係を仮定したもとの検討を行った。この仮定を逸脱する場合の方法論も今後開発していく必要がある。

【有効性評価のための Bayes 流のデザイン及び統計解析方法論の開発】

開発したデザインは、事後確率 $p_n(s)$ 、又は $\pi^A(\theta)$ から導出される事前予測分布上でこの確率をとらえなおすことで得られる値が低い値を示せば、無効中止の観点から試験を早期中止することが可能である。逆に、それらが高い値を示せば、有効中止の観点から試験を早期中止することも可能である。また、研究結果に示されるように、Bayes 流の方法で算出した症例数は、通常の仮説検定に基づいて算出した症例数よりも少ない。このことは、試験実施のためのコストの問題を減らし得る。ただし、デザインののために規定する事前分布 $\pi^D(\theta)$ の a^D 及び b^D の値を小さくしていくと、必要な症例数は増大していき、仮説検定に基づく場合の症例数を超えることに注意したい。

E. 結論

本分担研究で開発した統計的なデザイン及び方法論は、ヒト幹細胞研究指針適合に基づく臨床研究、高度医療実施、それに続く医師主導治験を実施するうえで必要とされる水準に関する基盤構築を目指しており、わが国の再生医療研究の進展を促進の一助となるものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

1. Daimon, T., Yoshikawa, T., Kobayashi, T. and Goto, M. Relative curvature measure for heteroscedastic or non-normal nonlinear regression. *Communications in Statistics, Theory & Methods* 38, 193-207, 2009.
2. 手良向聡・大門貴志. 産業界および FDA スタッフのためのガイダンス 医療機器の臨床試験における Bayes 流統計学の利用に関するガイダンス (翻訳)[Guidance for Industry and FDA Staff Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Division of Biostatistics, Office of Surveillance and Biometrics Center for Biologics Evaluation and Research: Document issued on: February 5, 2010]. *臨床評価* 38(2), 291-326, 2010.
3. 手良向聡・大門貴志. FDA 「医療機器の臨床試験における Bayes 流統計学の利用に関するガイダンス」について. *臨床評価* 38(2), 327-334, 2010.
4. Akahori, H., Tsujino, T., Naito, Y., Matsumoto, M., Lee-Kawabata, M., Ohyanagi, M., Mitsuno, M., Miyamoto, Y., Daimon, T., Hao, H., Hirota, S. and Masuyama, T. Intraleaflet hemorrhage is

- associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *European Heart Journal* 32, 888-896, 2011.
5. Daimon, T., Zohar, S. and O'Quigley, J. Posterior maximization and averaging for Bayesian working model choice in the continual reassessment method. *Statistics in Medicine* 30, 1563-1573, 2011.
 6. Kainuma, S., Taniguchi, K., Toda, K., Funatsu, T., Kondoh, H., Nishino, M., Daimon, T., Sawa, Y. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events following restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (in press), 2011.
 7. Saga, A., Okura, H., Soeda, M., Tani, J., Fumimoto, Y., Komoda, H., Moriyama, M., Moriyama, H., Yamashita, S., Ichinose, A., Daimon, T., Hayakawa T. and Matsuyama, A. HMG-CoA reductase inhibitor augments the serum total cholesterol-lowering effect of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in hyperlipidemic homozygous Watanabe rabbits. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 412, 50-54, 2011.
 8. Kainuma, S., Taniguchi, K., Daimon, T., Sakaguchi, T., Funatsu, T., Kondoh, H., Miyagawa, S., Takeda, K., Shudo, Y., Masai, T., Fujita, S., Sawa, Y. and Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause significant mitral stenosis and pulmonary hypertension? *Circulation* 124, S81-S96, 2011.
 9. Imanishi, Y., Miyagawa, S., Maeda, N., Fukushima, S., Kitagawa-Sakaida, S., Daimon, T., Hirata, A., Shimizu, T., Okano, T., Shimomura, I., Sawa, Y. Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in mouse myocardial infarction model - a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation* 124, S10-S17, 2011.
 10. Wakabayashi, I. and Daimon, T. (2011). Age-dependent decline of association between obesity and hyperglycemia in men and women. *Diabetes Care* (in press).
2. 学会発表
1. Daimon, T., Zohar, S. and O'Quigley, J. Prior-adaptive continual reassessment method in dose-finding studies. *Proceedings of the 30th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, 70, 2009.
 2. Daimon, T., Zohar, S. and O'Quigley, J. Prior-adaptive continual reassessment method in dose-finding studies. *Proceedings of the 6th International Meeting of Statistical Methods in Biopharmacy*, 2009.
 3. Nakagaki, S., Tsuji, D., Daimon, T., Ikematsu Y., Maeda, M., Kimura, M., Furuta, M., Takagi, M., Hiroyoshi, M. and KIM, Y-I. (2009). A double-blind randomized controlled trial comparing 3 mg and 1 mg of Granisetron for the control of chemotherapy-induced acute emesis. *Proceedings of The Joint 15th Congress of the European Cancer Organisation (ECCO15) and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO34)*, P-3080 (*European Journal of Cancer Supplements*, 7(2), September 2009, p.198), 2009.
 4. Takano, H., Hiramatsu, M., Horiguchi, K., Torikai, K., Watanabe, K., Ishida, M., Nakamura, T. and Daimon, T. Is tricuspid annular dilatation a reliable indicator for tricuspid valve surgery in patients undergoing mitral valve surgery? *Proceedings of the 23rd Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 2009.

5. Teramukai, S., Daimon, T. and Zohar, S. A Bayesian adaptive design with two-priors approach and predictive probabilities in single-arm exploratory clinical trials. Proceedings of the 32th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Ottawa, Canada, August 23-27, 2011.
6. Kainuma, S., Taniguchi, K., Sakaguchi, T., Miyagawa, S., Takeda, K., Shudo, Y., Funatsu, T., Kondoh, H., Masai, T., Yamauchi, T., Ueno, T., Kuratani, T., Daimon, T., Sawa, Y., Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) group. Novel risk scoring as a predictor of early outcomes following restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation. Proceedings of the 25th European Association of Cardiovascular Surgery Annual Meeting, Lisbon, Portugal, October 1-5, 2011.
7. Shudo, Y., Taniguchi, K., Takeda, K., Kainuma, S., Sakaguchi, T., Funatsu T., Miyagawa, S., Kondoh, H., Daimon, T. and Sawa, Y. Reverse ventricular and myocardial remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic dilated cardiomyopathy: longitudinal MDCT analysis. of American Heart Association Scientific Sessions Conference 2011, Frolida, US, November 12-16, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsuyama A.	Diabetes Mellitus: An Opportunity for Therapy with Regenerative Medicine?	Sarah E. Gallagher,	Beta Cells: Functions, Pathology and Research.	Editors: Nova Publishers.	NY	2011	
松山晃文	「臓器移植・組織移植から再生医療へ—臓器・組織・細胞のprocurementの観点から」	町野朔・山本輝之・辰井聡子編	移植医療のこれから	信山社	東京	2011	175-184.
松山晃文	「再生医療と薬事法」	町野朔・山本輝之・辰井聡子編	移植医療のこれから	信山社	東京	2011	185-194.
松山晃文	「再生医療の保険診療化path」	町野朔・山本輝之・辰井聡子編	移植医療のこれから	信山社	東京	2011	195-206.
松山晃文	「再生医療の一般化にむけて」	隅蔵・竹田	幹細胞の特許戦略	社団法人発明協会	東京	2011	239-252
松山晃文	「臓器移植・組織移植から再生医療へ—臓器・組織・細胞のprocurementの観点から」	町野朔編	臓器移植法の研究 第3章8	上智大学出版	東京	2010	
松山晃文	「再生医療と薬事法」	町野朔編	臓器移植法の研究 第3章9	上智大学出版	東京	2010	
松山晃文	「再生医療の保険診療化path」	町野朔編	臓器移植法の研究 第3章10	上智大学出版	東京	2010	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kainuma S, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Sakata Y, Takahashi A, Uehata T, Kuratani T, Sawa Y.	Implantation of a Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to eligibility for refractory heart failure with renal dysfunction.	J Artif Organs.	15(1)	83-6	2011