

企業の生物統計家として世界をリードしていくために
山本英晴 (中外製薬株式会社)

「アダプティブデザインというものがあるらしいじゃない. そういうものを使ってもう少し申請時期を早められない?」, 「国際共同治験に日本からも参加すれば, 被験者数も少なく, 開発費も抑えられるんじゃないの?」, もう少し臨床開発に詳しい人であれば「ここで中間解析を入れて, もし薬が効いていたら早めに結果をまとめて申請できるんじゃないの?」など, 最近様々な部署の方から質問を受けるようになりました. この種の質問は, 次相の臨床試験を立案するときに挙がることが多いのですが, 薬が非臨床から臨床へ導入される開発計画段階で受けることも多くなってきました. ということは臨床開発部門だけでなく会社の経営層, 企画, マーケティング, 更には営業部門も, アダプティブデザインや国際共同治験に対し非常に関心を持っているということが分かります. そのような質問をされたときに, 私は決まって「この人たちはアダプティブデザインのことをどこまで知っているのだろう? またどのように説明すればよいのだろうか. 」と心の中で呟きます.

私は製薬会社に勤務し, 生物統計家として新薬開発や臨床研究の業務に従事しております. 製薬企業における生物統計家の主たる業務は, 試験デザインの設計, 統計解析計画の策定, 統計解析の実施及び解析結果の解釈と説明です. 十数年前までならば, 臨床試験はヒトに初めて投与する第 I 相試験, 用量反応を確認する第 II 相試験, そして検証的な比較試験を実施する第 III 相試験と段階的に進んでいき, 規制当局に承認申請するという開発の流れが一般的でした. しかし, 特に最近では, 海外の臨床試験の成績を利用するいわゆるブリッジング戦略や, 世界同時申請を目指した国際共同治験の実施という戦略など, 開発戦略に様々な選択肢があり, 何を選ぶかは薬剤の特性, 海外・国内の開発状況, 競合品の状況によって異なるようになってきました. したがって, 企業の生物統計家は一つの臨床試験のデザイン設計から統計解析の実施だけに留まらず, その薬剤の開発全体を通して, 計画立案のより初期の段階から積極的に関与し, 最適な開発戦略と解析方法を提案する必要が出てきました.

世界の各地域で同時に被験者が登録される国際共同治験は, 開発期間の短縮に直結するため, 革新的な新薬を一日でも早く患者さんに届けるという使命において強力な武器となります. そのため多くの製品において国際共同治験に参加するという戦略を考えます. しかしながら国際共同治験を実施する際には, 人種等の民族的要因や地域間の医療環境による違いを考慮した試験デザインを設計して, 各地域同時に試験を開始する必要があります. ところが, これらの議論が十分になされないまま計画したり, また被験者登録の見積もりが不十分であったために想定よりも登録スピードが遅く国内から十分な被験者が集積できなかつたりと新たな問題も起きています.

アダプティブデザインについても同様なことが言えます. アダプティブデザインは臨床試験の実施中にデータをレビューして, フレキシブルに, 効率良くデザインを変更することが可能です. そのためか, 試験の成功確率が上昇するかのように, 又は開発期間が短縮するかのように受け止められ, とても魅力的であると思われるようです. 確かに, 多くの学術誌で理論的な統計学的方法論が展開されています. しかし, アダプティブデザインは統計学的な困難さだけでなく, 実施上の困難さを伴います. 試験途中でデザインを変更したことがどのように結果に影響し, バイアスとなるのかを特定することは非常に困難です. しかもそれを試験開始前の様々なシミュレーションで予想しなくてはならないのですから, 企業の統計担当者だけでなく, 臨床開発担当者やデータマネージャ

一等も含めた組織全体で、オペレーションバイアスを防ぐための体制作りや教育をしていかなければなりません。

このように、アダプティブデザインは一見するととても魅力的なデザインや統計的な方法論ではありますが、そこにはいくつもの問題が潜んでおり、生物統計家はそれらを選択することのメリット、デメリットを分かりやすく説明する必要があります。そして、どうしたらこのデメリットを克服できるのかを考えて最適な解決策を提案しなくてはなりません。それは最新の研究を含むため、数学・統計学の理論的背景と共に最新の医学・生物学を理解している必要があります。企業の生物統計家だけでは解決できない場合も多々あるだろうと思われます。その場合、国内外を問わず大学等の研究者の方々と協調していくことの必要性を切実に感じています。既に現在も多くの研究者の方々にご協力いただいております、海外の研究者とコラボレーションしているものもあります。国際共同治験やアダプティブデザインの検討は、海外の規制当局とも議論しなければならないので、海外の研究者からも意見を求める機会が多くなってきました。医薬品の開発が国際化、世界同時開発に向かおうとしている今こそ、私は、多くのプロジェクトで国内外の研究者の方々を巻き込んでいき、その検討内容に対し著名な統計家からも意見を求めていきたい、またはその橋渡しをしていきたいと考えています。企業の生物統計家は規制当局を考慮しなければならない場合が多いため、最適な解決策を考えてもより保守的な代替案を選択しがちですが、その解決策がほんとうに不可能なのか、研究者を巻き込みながら当局ともしっかり議論をして、解決の糸口を見つけていきたいと考えています。そして、学会発表や論文を通じて常に世界に向けて情報を発信し続けることを心がける所存です。そうすることが計量生物学の発展につながり、国内の計量生物学が世界をリードしていくことにつながっていくと確信しています。