

生物統計家としての高みを目指して

松岡伸篤 (ファイザー株式会社)

私は製薬企業で生物統計家として、新薬開発における統計解析業務に従事しています。大学受験の際、工学部経営工学科を選択した当時の私には現在の自分の姿は想像できませんでした。当時の私は製薬企業には薬学部の学生が就職するもので、生物統計家という職業があることすら知りませんでした。しかし、大学での統計学の授業は面白く、興味を持ち、好きになり、気が付けば、製薬企業の生物統計家として 7 年目になります。そして、この度「シリーズ: 計量生物学の未来に向けて」への執筆の依頼を受けました。本稿では私自身が生物統計家 (特に、製薬企業の生物統計家) として更なる高みを目指す上で大切だと思うことについて述べたいと思います。

① 他分野の専門家との協業

私がこれまで経験した製薬企業の生物統計家としての主な業務は開発戦略や臨床試験デザインの検討、統計解析計画の立案、総括報告書や申請資料の作成および規制当局からの照会事項への対応などです。これらすべての場面において、生物統計家としての適切なインプットが求められます。その際に必要なのは、計量生物学の専門知識は勿論のこと、疾患領域の知識、エンドポイントの臨床的特徴や意味、患者集団 (臨床試験における選択・除外基準)、あるいは類薬の情報 (試験成績等) など多岐にわたります。

臨床試験ではデザインの立案がとても重要です。結果 (データ) を正しく解釈する上では、どのような試験デザインから得られた結果であるかを意識することが不可欠であるからです。例えば、被験者の選択・除外基準は、その一つ一つがどのような被験者集団からデータが得られるのかを規定しており、結果の解釈する上で非常に重要となります。したがって、その設定は慎重になされるべきであり、臨床家と生物統計家の双方が各々の専門性の下、密に議論することが重要だと思います。その過程で生物統計家も一つ一つの基準の臨床的意味を理解することになるはずですが、以前、ある海外の生物統計家と一緒に仕事をした際、選択・除外基準の設定根拠や臨床的意味を臨床担当に負けず劣らないくらい熟知しており、非常に驚いたとともに、自分の至らなさを痛感した経験があります。不適切な基準を設けたり、各々の基準の臨床的意味を熟知せずに結果 (データ) を眺めたりしてしまうと誤った結論を導きかねません。

生物統計家の強みの一つは交絡や平均への回帰など、統計的視点でデータを解釈することができることだと思います。以前、ある降圧剤の臨床試験において、低用量で効果不十分であった被験者を対象とし、低用量を維持する群と高用量へ増量する群にランダム化する試験を担当したことがあります。その試験では、低用量で効果が不十分であった被験者を対象にしたにも関わらず、ランダム化直後から低用量群でも血圧の低下が認められました。この結果について、臨床家とともに「スクリーニング期間が短く、血圧が定常状態に達していなかったのではないか」や「プラセボ効果」といった可能性について検討しましたが、どれも得られた結果を説明できるものではありませんでした。そこで、一つの可能性として考えられたのが平均への回帰でした。実際、スクリーニング来院での血圧値が選択基準以上である被験者のみを組み入れているため、平均への回帰が少なからず影響しているのではと考えられたからで

す。勿論、平均への回帰のみで低用量群での血圧の低下を説明できるわけではありませんが、一つの解釈となりました。

臨床家や生物統計家が各々の専門性を余すところなく発揮し、協業することで、相乗効果が生まれ、データを正しく解釈することができると思っています。

② 実際に直面した問題を丁寧に検討する姿勢

これを読まれる多くの統計家の方々は、日々さまざまな統計的問題（難題？）に直面していることと思います。私も例外ではありません。私の経験をざっと挙げてみても、「データがどの確率分布に従っているのか特定し難い」、「過去の情報（データ）が少なく、どのような試験デザインが適切なのか判断し難い」、「稀少疾病のため、十分な検出力を有する被験者数が組み入れ難い」、「プラセボ効果が大きい」、「被験者の臨床症状に応じた欠測値の取り扱い」など、きりがありません。実際に直面する問題は必ずしも理論通りに解決できるわけではありません。

弊社では、実際の薬剤開発で遭遇する問題に統計的視点から取り組む活動を行っており、今年で3年目になります。この活動では、年初に各人一つテーマを宣言し、1年を通して、研究を行っています。年度末には成果の発表会も開催しています。私の去年のテーマは「MMRMを主解析とする場合の症例数設計」でした。National Academy of Sciences (2010)のレポート等のインパクトもあり、経時データに対してはLOCFに代わり、MMRMが主解析として主流になる中、症例数設計に関しては十分に議論されていないという印象を受けていたからです。検討内容の詳細については述べませんが、MMRMを用いる場合の症例数設定の方針について纏めました。本活動での成果のいくつかは（私も含め）IBC2012でも発表しました。本活動を通じ、現実に遭遇する問題をあやふやにせず、一つ一つ丁寧に検討し、今後の業務に活かしていくことが非常に大切だと感じました。

製薬企業の使命は、病気で苦しんでいる患者へ1日でも早く治療薬を届けることです。そして、製薬企業の生物統計家は、計量生物学という専門知識を用いて、その使命を果たす責務があります。そのためには、上で述べたことを念頭に少しでも生物統計家として成長することこそが社会への貢献につながると信じています。