

2024/2/15 東京大学大学院情報学環 生物統計情報学コース主催シンポジウム
～将来の臨床研究を活性化するための生物統計家の関わり～

将来の臨床研究を活性化するための 生物統計家の関わり

国立がん研究センター
研究支援センター 生物統計部
柴田大朗

Outline

- **体制構築の一事例**
- **ARO が担うべき将来像と研究推進を超えた生物統計家の関わり方**
- **アカデミアの国際競争力向上のために必要な投資と持続可能な仕組みづくり**

国立がん研究センターの体制

- **四半世紀以上前（1996年）から生物統計家を常勤研究員として雇用、本事業開始以前から15年以上に渡って生物統計学を学ぶ院生等のインターンシップ受け入れに積極的かつ実績を有するなど、長きに渡り生物統計家の確保・育成に努めてきた組織**
- 病院に加え研究所等の**様々な機能を有する組織の集合体**
 - 科学の急速な進歩で変化する臨床試験に対応するノウハウを学ぶうる
 - 例：AIを用いた医療機器の薬事承認申請のための研究立案等への関与など
- **高度な専門知識を有する、データマネージャー、専従で臨床研究支援に携わる臨床医、プロジェクトマネージャー、多職種に渡るPMDA / MHLW在籍経験者等のスタッフを擁する臨床研究支援部門**
 - 試験の全体像や研究結果を社会へ還元する際に考慮すべき点、取り組む課題の多面性の理解なども含め、学ぶことが出来る
- 多数の臨床試験・医師主導治験実施経験と、**常時多数の試験を同時並行で実施**
 - 短期間で多くの・多様な経験を積むことが出来る

組織・体制



生物統計部の支援対象研究数と研究業務概要@2023年

病院業務・臨床研究支援業務

新規臨床研究開始

32件



臨床試験20、観察研究12に
計画段階から関与

支援中臨床研究

217件



JCOG:162、中央病院主導:29、
EPOC:21、東病院主導:5

解析レポート(draft含む)



211件

研究業績と教育業務

自身の論文・発表

9件



自身の研究活動や
コンサルの実績を発表しました

臨床研究論文

73件



臨床研究論文に統計解析や
記載内容に責任を持っています
(フルタイム常勤職員のみカウント)

コンサルテーション

151件



待機日数も改善
アンケートも実施しPDCA

生物統計セミナー

14件



毎年同じトピックの入門編と
アドバンスな発展編を実施

中堅生物統計家（国がんスタッフ歴8年間）の研究業務実績

• 累積の実績

- Lancet誌 1報、Lancet Oncology誌 1報、J Clinical Oncology誌 3報等を含む
61論文に共著者として関与（IF 871.208）

• 1年間の実績

- 検証的なランダム化比較試験の中間解析の実施**3**試験（2021年度）
- 統計解析計画書の作成**7**試験（2022年度）
- 主たる解析・最終解析実施**10**試験（2022年度）
- 副次的解析等の追加解析**11**研究に関与（2022年度）
- その他、新規臨床試験のデザイン・プロトコール作成支援、常時年間**3**試験以上

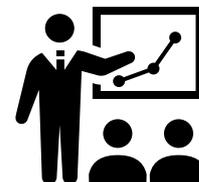
年間10本程度の共著論文、10試験以上解析・試験計画に関与

入職1年目の生物統計家の研究業務実績

・ 国がんでの仕事

業務内容	件数
臨床論文(共著者)のレビュー	1
学会抄録(共同演者)のレビュー	3
主たる解析・最終解析と報告書作成	4
中間解析	1
副次的解析に係る業務	8
プロトコール・統計解析計画書作成	7
生物統計セミナー(講師)	3
生物統計コンサルテーション(主担当)	13
生物統計コンサルテーション(主担当以外)	25

・ 博士課程の研究



学会発表

連合大会で修論から
継続している研究を報告



論文の作成

3月を目途に
投稿する予定



・ 実務試験統計家の要件

- 試験計画書かつ解析計画書作成 : 1件
- 解析 : 4件
- 報告書または論文作成 : 4件

のうち、合計5件以上かつそれぞれ1件以上



博士の研究も進めつつ
入職1年で認定要件を
満たすことができた

最近のfirst author論文

Machida R, Fujii Y, Sozu T. Predicting study duration in clinical trials with a time-to-event endpoint. *Statistics in Medicine*, **40**:2413– 2421, 2021.

Machida R, Sakamaki K, Kuchiba A. Clinical trial design and analysis for comparing three treatments with intra-individual right- and left-hand data. *Clinical Trials*. **20**:203-210, 2023.

Sadachi R, Sato Y, Fujiwara T, Hirakawa A. Enhancement of Bayesian optimal interval design by accounting for overdose and underdose errors trade-offs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2023.

Mizusawa J, Sato H, Rubinstein LV, Fujiwara T, Yonemori K, Hirakawa A. Racial differences in longitudinal toxicities of anticancer agents in early phase cancer clinical trials. *Cancer Med*. 12(17):18098-18109, 2023.

業務の標準化による効率化・可視化と分業・分担の容易化

- 新入職員にも仕事を分担できる・相互にサポートできる
- 組織の業績向上＋安定性向上＋投資対効果（ROI）の向上
- 研究者一個人も方法論の研究や学位取得のための時間を確保できる

人材育成システムの概要

研究支援センター 生物統計学研究者

目的	レベルⅠ (大学院生・非常勤～ 研究員入職直後めど) 生物統計学専門家として活動する上で求められる基礎知識・技術・態度の習得	レベルⅡ (1-4年目めど) 生物統計学専門家としての理論・応用(研究支援を含む)の両側面の研究への理解の深化	レベルⅢ (4-10年目) 理論・応用両側面の研究への取り組み、対外的認知度向上	レベルⅣ (11年目-) がん領域における分野横断的な新規課題解決能力を有する専門家としての見識の確立
到達目標	<ul style="list-style-type: none"> ● 指導者からの助言を受けて臨床試験の計画と解析が可能 ● 指導者からの指導や助言を受けて新たな統計学的方法論・臨床試験や臨床研究の方法論の吸収が可能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 生物統計学の理論・応用に係わる基礎知識の補充 ・ 統計解析ソフト活用・研究遂行に必要な技術への習熟 ・ 応用研究プロジェクト(主として臨床研究)への関与 ・ 他職種・多職種との協働を通じた、生物統計学専門家としての理論・応用各側面からの研究のあり方の理解 	<ul style="list-style-type: none"> ● 独立した一研究者として能動的に臨床試験・臨床研究等の応用プロジェクトの実験計画立案・解析方針立案と解析が可能 ● 自ら新たな統計学的方法論・臨床試験や臨床研究の方法論の吸収と研究プロジェクトへの適用・応用が可能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究等への関与(研究支援を含む)が生物統計学の応用研究であることへの理解 ・ 方法論の研究が国立がん研究センターにおける基礎研究・臨床研究・医学研究・社会医学研究に貢献するものであることへの理解 ・ 応用研究プロジェクト(主として臨床研究)への関与 ・ 国内学会における発表 ・ 応用研究成果の論文文化等への関与 ・ インターンシップ等の支援 	<ul style="list-style-type: none"> ● 独立した一研究者として個別応用研究プロジェクト内で主体的に実験計画提案・解析方針提案と解析が可能 ● 自ら新たな統計学的方法論・臨床試験や臨床研究の方法論の吸収と研究プロジェクトへの適用・応用が可能、或いは、新たな方法論上のアプローチや手法の個別研究プロジェクト内での提案が可能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 応用研究プロジェクト(主として臨床研究)への主体的関与 ・ 研究プロジェクト内における課題解決方法の能動的かつ積極的な提案 ・ 方法論の研究テーマへの取り組み ・ 国内外の学会における発表 ・ 理論研究・応用研究成果の論文文化等への関与 ・ 公的研究費等獲得への貢献 ・ 若手研究者の支援・監督 ・ レギュラトリーサイエンスの観点から、研究計画の課題を抽出できる 	<ul style="list-style-type: none"> ● 独立した一研究者として他領域の研究者と協働し新たな研究の枠組み・新機軸の取り組みやプロジェクトの提案が可能 ● 自ら新たな統計学的方法論・臨床試験や臨床研究の方法論の吸収と研究プロジェクトへの適用・応用が可能、或いは、新たな方法論上のアプローチや手法の個別研究プロジェクト内での提案や対外的提案が可能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究、基礎研究・医学研究・社会医学研究、あるいは、新機軸の枠組みでの応用研究プロジェクトへの主体的関与 ・ 研究プロジェクト内におけるキーパーソンとしての研究遂行 ・ 方法論の研究テーマへの指導的関与 ・ 国内外の学会における発表 ・ 理論研究・応用研究成果の論文文化等への指導的関与 ・ 公的研究費等獲得への貢献 ・ 若手研究者の育成・管理 ・ レギュラトリーサイエンスの観点から、新規医療技術等の社会実装の戦略に提案ができる
機会	インターンシップ、非常勤職等での受け入れ	海外機関、大学、研究所等の外部研究組織との研究交流 国内外の職務関連組織との人的交流による経験の蓄積(推奨)		
資専格門	日本計量生物学会 実務試験統計家(推奨)		日本計量生物学会 責任試験統計家(推奨)	

2020年3月現在

Outline

- 体制構築の一事例
- **ARO が担うべき将来像と研究推進を超えた生物統計家の関わり方**
- **アカデミアの国際競争力向上のために必要な投資と持続可能な仕組みづくり**

「研究」と「診療」の狭間

田代志門『研究倫理とは何か』
勁草書房, 2011.
Levine, 田代より一部改変

		承認モデル 規制当局の承認やコミュニティの認知の有無による	
		研究 未検証 nonvalidated	診療 検証済み validated
意図モデル	研究 一般化可能な知識 Generalizable knowledge 将来の患者への貢献を意図	研究 非治療的研究 Nontherapeutic research	-該当なし (Levine) -標準治療どうしの 比較試験 (田代)
	診療 パーソナル・ケア Personal care その患者でのベストな診療を意図	革新的治療 治療的研究 Therapeutic research	診療

※「革新的治療」の区分に相当する医療行為については、特定機能病院における

医療安全対策強化の一環として

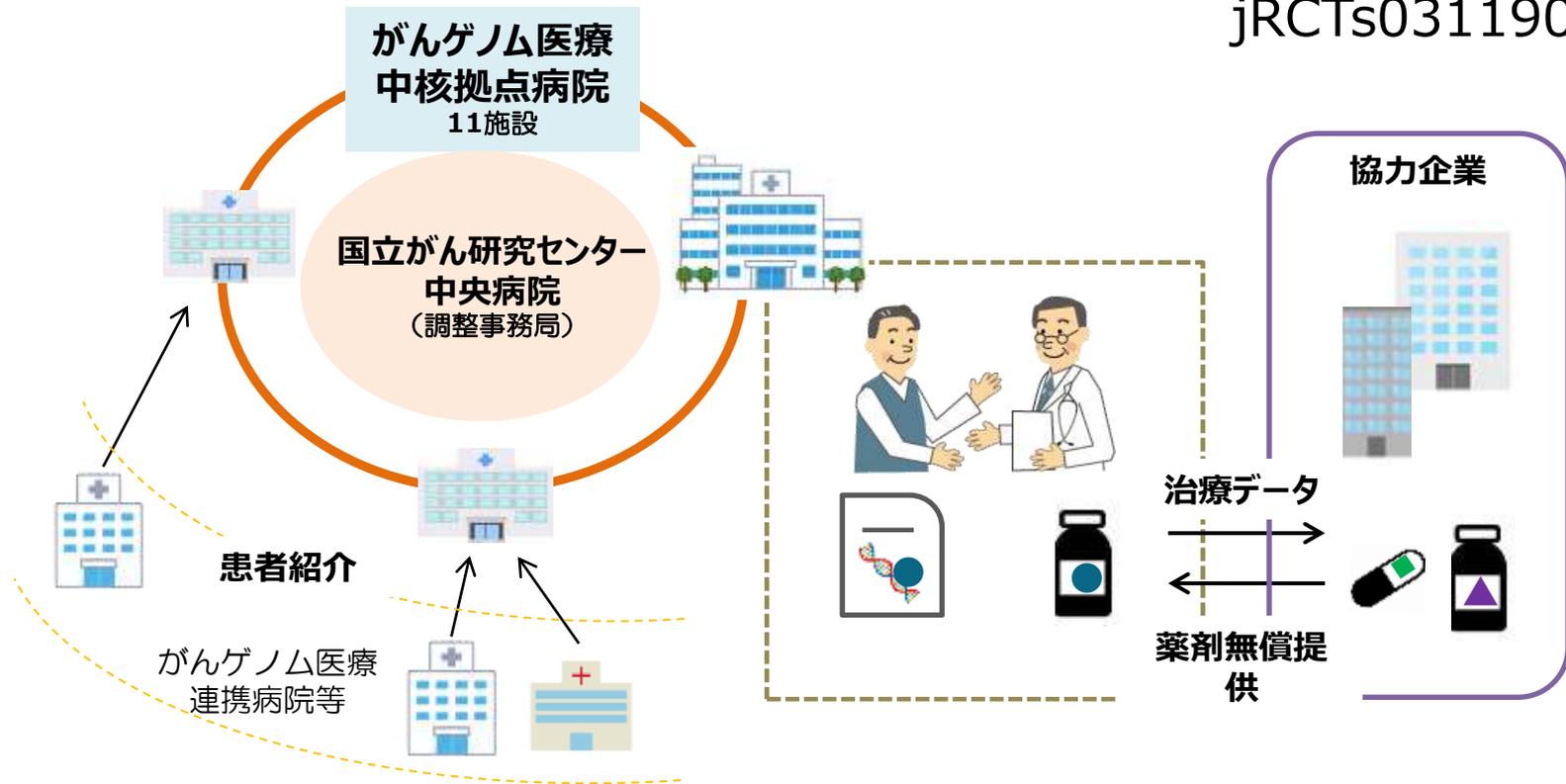
- ・高難度新規医療技術について厚生労働大臣が定める基準（厚労省告示246号）
- ・未承認新規医薬品等を用いた医療について厚生労働大臣が定める基準（厚労省告示247号）

などの整備がなされてきた

→研究として実施する義務はない。ただし研究として実施することの利点もある。

「受け皿試験」 NCCH1901 研究実施体制

jRCTs031190104



- 国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり、**がんゲノム医療中核拠点病院12施設で行う多施設共同研究**
- 賛同が得られた**企業から薬剤無償提供**を受け、患者の負担軽減をはかる

BELIEVE試験(NCCH1901)での Bayes流推論導入の背景

田代志門『研究倫理とは何か』
勁草書房, 2011.
Levine, 田代より一部改変

		承認モデル 規制当局の承認やコミュニティの認知の有無による	
		研究 未検証 nonvalidated	診療 検証済み validated
意図モデル	研究 一般化可能な知識 Generalizable knowledge 将来の患者への貢献を意図	研究 非治療的研究 Nontherapeutic research	-該当なし (Levine) -標準治療どうしの 比較試験 (田代)
	診療 パーソナル・ケア Personal care その患者でのベストな診療を意図	革新的治療 治療的研究 Therapeutic research	診療

研究
非治療的研究
Nontherapeutic
research

この土俵の中で
頻度論をBayes流
推論で置き換える

研究
非治療的研究
Nontherapeutic
research
革新的治療
治療的研究
Therapeutic research

革新的治療を行う際
に臨床試験の枠組み
下で実施し、
Go/No go判断のため
Bayes流推論を採用

研究として行うことの意味

	目の前の患者のため	将来の患者のため
①良い論文になる臨床試験	—	○
②標準治療の確立・診療の最適化に繋がる臨床試験	— (時に△)	○
③新規医薬品の開発に繋がる臨床試験	△	○
④高度な診療を提供するための一つの(≠唯一の)枠組みとしての臨床試験	○	△

- ・ゲノム医療の進展等により研究と診療の線引きが曖昧となり、未確立の医療行為を単純に「将来の患者のための研究」と扱いにくくなってきた
- ・逆にパーソナルケアを意図したものであっても、情報の共有は「身近な将来の患者」の診療にとって重要（薬事にも・・・）

「診療現場のニーズを把握出来ること + 新機軸の臨床試験の実施体制が常備出来ること」が、高度な診療を提供出来る医療機関の特徴たりえる

近年の変化

- **原則：診療と研究は全く異なるものであって、厳密に線引きすべき**
- **上記原則を踏まえた上での応用：**
診療と研究が必ずしも厳密に線引きできるとは限らない
 - 治療の選択肢のひとつとしての臨床試験参加という視点がある
 - 対照群は科学的動機のみに基づくのではなく、日常診療におけるbest practiceをも前提としたものであることが必要（がん領域では常識）
 - 臨床試験は質の高い診療提供体制を前提としたものであることが必要（臨床研究法、医療法上の臨床研究中核病院）
 - 保険外併用療養/Medicare clinical trial policyなどが必要
 - **Clinical Question、Unmet Needs**を捉える視点と枠組みが必要
 - 「『見栄えの良い研究』ではないが**必要な研究**」を理解する視野の広さと問題意識が必要

患者申出療養データの薬事利用

- BRAF V600E遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の適応拡大^{*1}
 - MASTERKEY Project (NCCH1612) の副試験
 - +
 - 臓器横断的適応に関して参考資料として患者申出療養 BELIEVE 試験/NCCH1901の解析結果、及び、小児に関する評価として九州大学・北海道大学の患者申出療養の情報が、PMDAの審査報告書で引用されている
 - FDAの2023年9月のガイダンス案の中で、エビデンスを補強する情報としてのRWD/RWE、Expanded Access Use データの利用に言及しているが、その考え方に類似したデータ利用^{*2}
 - 米国ではcompassionate use患者の事後的な診療録調査データに基づく適応拡大も行われている（2022年、alpelisib）^{*3}

*1 https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/1124/index.html

*2 Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence, <https://www.fda.gov/media/172166/download>

*3 <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-pik3ca-related-overgrowth-spectrum>

考えてみたいこと

- 高難度新規医療技術・未承認新規医薬品等を用いた医療の診療記録は残る
 - **効かない・危険という情報が蓄積していた としたら？**
→それを他の医療機関と共有しなくてよいのか？
 - **治療成績がとても良いという情報が蓄積していた としたら？**
→薬事承認・保険適用・診療ガイドラインへの掲載等への取り組みを進めなくてよいのか？
 - **希少疾患・小児等、治療開発からネグレクトされがちな領域では喫緊の課題**
- FDA・PMDA・厚労省が指針を示したからRWDの活用をするのか？RWDの活用ができることになったのか？
 - RWDを活用せざるを得ない環境があるから使う
 - 過去から行われていたRWD活用ノウハウを広める段階に至った
 - ニーズや実態を見ず、方法論だけ見るとこれがわからなくなる

環境の変化・考え方の変化

- **シーズを発端とする研究開発体制から取りこぼされることがある**
 - 研究開発は、企業や研究者がやりたいことをやっているだけとの（一部正しく、一部誤解に基づく）批判が出る理由
 - PPIの取り組み、patient centricityはこれへの対応の一つ
- **科学の進歩に伴う確立していない治療手段への期待の向上**
 - 検証的試験の成功確率は50%程度であるが、1980～90年代とは様相が異なる
 - 臨床試験が治療選択肢の一つになっている疾患領域がある
 - 「小児は成人で薬が確立してから開発」から「同時開発」へ
- **AROは、社会のニーズ、医療機関のニーズにこたえているか？**
 - 研究者のニーズにはこたえている。ただし・・・

AROが担う機能の整理・将来像

①内部化されたCRO機能

シーズ開発の為の研究・研究者が提案する研究への
受動的関与、及び、能動的関与

狭義のARO

②高度な診療提供体制を 支える病院機能の一部

診療二一ズ駆動型の課題への対応、
非定型的な研究への迅速な対応

③政策医療提供体制や 政策上の課題を 支える組織機能の一部

ミッション遂行型の課題対応、
非定型的な研究への迅速な対応、
外部への適時フィードバック

これらの課題への取り組みの例
先進医療・患者申出療養の試験
の迅速な立ち上げ、
プラットフォーム型試験
の立ち上げと維持
緊急性を要する治療評価・開発
への取り組みなど

ミッション遂行型ARO

今後の生物統計家に求められる役割

- **①研究組織に内部化されたCRO機能を担う**
 - これまで以上に必要度は高まる
- **②高度な診療提供体制を支える病院機能の一部を担う**
 - 診療二一ズ駆動型の課題・非定型的な研究への迅速な対応を実現するには、**生物統計家が医療機関の一員であることの自覚とそれを担保する組織体制・雇用形態の実現が必要**
- **③政策医療提供体制や政策上の課題を支える組織機能の一部を担う**
 - ミッション遂行型の課題・非定型的な研究への迅速な対応、外部への適時フィードバックを実現するには、**生物統計家が医療機関の一員であることの自覚とそれを担保する組織体制・雇用形態の実現が必要、かつ、public healthの専門性が求められることの自覚も必要**

**②、③は日本における臨床研究活性化のために不可欠な視点でもある
→RECOVERY trialを可能としたUKでの体制整備など**

Outline

- 体制構築の一事例
- ARO が担うべき将来像と研究推進を超えた生物統計家の関わり方
- **アカデミアの国際競争力向上のために必要な投資と持続可能な仕組みづくり**

人材確保と人材育成

- 対外的な競争力確保のためには組織内に適切なスキルを有する人材を確保することが必要
- 処遇・待遇に工夫が必要
- 一方で、自然発生的に人材が生まれるわけではないため **人材育成の仕組みを織り込んだ組織・体制**の構築が必要
 - 大学院における質の高い座学と医療機関における実習・卒後の育成体制は成果を上げている
 - 理想的にはすべての受け入れ医療機関側で人材育成の仕組みを構築できることが望ましいが、難しいようであれば役割分担

持続可能性を高めるために

- 生物統計に関わる機能の、属人的な機能から組織の機能への転換
 - Job marketが大きければ、属人的に対応している機能を埋める代替人材を容易に・迅速に確保できるが、実際には不可能
 - 臨床研究中核病院の要件として一部実現（ただし現状は属人的機能として受け止められている様子もある）
- アカデミアの臨床研究組織間での相互の人材交流
- アカデミアとPMDAとの間の相互の人材交流
- 可能であれば産業界との人材交流
- 異なる役割を担う生物統計家間の交流促進
 - 「外に問題があって、この問題を解決するための方法論がとりあえず発展し、後で理論的精緻化が行われる」（大橋靖雄先生*）

生物統計家の業績評価の難しさ

- 必ずしも論文の共著者に入るとは限らない
- 共著者に入るとしても計画から報告までに10年ほどかかる場合もある
- 共著者として論文に名を連ねていることは研究業績にカウントされない場合が多い

生物統計家の「研究への貢献」をどう定義するか？

- タクロリムスの多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への適応拡大(2013)
 - 医師主導治験（2007～2011）で得られるデータ：
被験薬＋ステロイド剤併用投与を受ける集団
 - 外部対照（ヒストリカルコントロール）のデータ：
ステロイド剤単剤投与を受ける集団
とを比較する計画
※最終的には症例数不足で計画通りの解析は行われていない
 - PMDAとの相談を経て、治験とは異なるソースの外部対照データを評価資料に含め、申請資料を構成・提出している事例
 - 2006年3月：PMDA対面助言
 - 2006年8月：PMDA追加面談
 - 2007年6月：治験届提出
 - 同意の要否は開発課と相談

- 世界に先駆けたRWDの承認
審査での活用事例はある
- PMDA/MHLWの判断は柔軟

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, タクロリムス水和物審査報告書, 2013/5/17.
http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300087/800126000_20500AMZ00157000_A100_2.pdf
- Takada et al. *Rheumatology* 59(5):1084-1093, 2020.
- 公開資料へのリンク等は、柴田, RSMP 13(2):95-106, 2023.参照

「支援」は研究か？

- 生物統計家が、方法論の研究をし、方法論の論文を書くことは、研究者の研究活動として万人が認める
 - 生物統計家が、臨床試験の実務に携わることを（残念ながら）研究者の研究活動と見なさない人達がいる
 - 国がんでは、医学研究に携わる研究者の一員として認められている
 - 研究計画の段階から共同研究者として研究に参画
 - 研究仮説の明確化にも貢献
- 生物統計家が臨床研究の支援を行うことは研究者による研究活動
- 実務家としての生物統計家は、理論の研究者ではないが医学研究に携わる研究者である

- 主要な医学雑誌：
 - 研究への関与の有無の判断規準として、**研究デザイン・計画立案、統計解析等への関与**を挙げている
- AMED：
 - 臨床研究の研究費取得のためには、生物統計家の関与の有無が問われる
- 文科省：
 - 以前は「研究支援を行う者は研究者ではない」との判断をする担当官がいたため研究者IDを取得できなかったが、後に主張が認められ研究者扱いとなった
- 厚労省：
 - 当初より研究者扱い
 - 臨床研究法に基づき設置される認定倫理審査委員会の要件として「医学又は医療の専門家」が複数含まれることを要求しているが、ここでは**生物統計家は「医学又は医療の専門家」と扱われている**

Take home message

- 個別の研究を適切に遂行することに留まらず、医療機関の診療ニーズや社会のニーズにこたえるための取り組みの重要性が増している
- このような取り組みを可能にすることは、日本における臨床研究の活性化に繋がる
- そのため、CRO機能を担うAROに加え、医療機関・社会のニーズに対応できるARO機能の役割の拡大も必要で、生物統計家の役割も拡大する
- 変化に対応するには、生物統計学に関する理論・実践・経験のすべてが必要であり、それらを可能とする人材育成体制の構築・維持がこれまで以上に重要になる