

日本臨床薬理学会海外研修員報告書

—その1（研修経過報告書）—

岩城寛尚

1. はじめに

私は、平成28年4月から日本臨床薬理学会海外研修員として、愛媛大学大学院薬物療法・神経内科学の野元正弘先生のところから、Harbor-UCLA 医療センターの Roger A Lewis 先生の元に留学する機会を頂きました。今回、留学先のメンターとなっていたいただいた Lewis 先生ですが、同施設で救急部の教授として当直もこなす一方で、アダプティブ・デザインの専門家として、国内外で臨床研究・治験等のコンサルティングや教育講演などを行っておられる方です。私は第12回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス（平成23年10月5日）で Lewis 先生がなさった招待講演を聴講し、試験中に得られるデータを利用して効率よく新しい治療法を開発するというアダプティブ・デザインのコンセプトに感銘を受けました。また、これまで野元先生のご指導のもと、臨床研究を企画、実施したり、疾患データベースを作成したりといった経験もしておりましたので、より質の高い臨床研究を行っていくためには、米国の現場を見たり、Lewis 先生のプロジェクで試験計画の立案や解析を手伝ったりする経験が役立つと考えました。そこで今回は、最近治験でも増えつつあるアダプティブ・デザインについて学ぶだけでなく、臨床研究のデザインから実施、解析までの一連を学び直すことを目標として、こちらに参りました。

2. アダプティブ・デザインについて

従来の試験が、開始前に治療介入の効果量や対象群を予測し、介入群と対照群の差が検出できるように計画を立てるのに対し、アダプティブ・デザインでは中間解析の結果によって、その後の試験のデザインを変更します。アダプティブ・デザインには、大きく4つの使い道があります。用量選択の第二相から引き続き第三相を行うシームレス第II/III相試験、中間解析のデータを使用したサンプルサイズ再設計、試験中のプライマリーエンドポイントの変更（非劣性試験から優越性試験へなど）、そしてバイオマーカーを利用した被験者選択基準の変更（治療奏功集団に対象を限定する）です^{1,2}。実際に得られた結果に基づいてデザインを変更していくという考え方は、ただ単に効率的なだけでなく、効果がない薬物は早期終了する、薬物の奏功する群に試験対象を絞る、などの面から倫理的に優れている可能性もあります。一方で中間解析を繰り返すことにより第一種の過誤（ α エラー）が増加しないように、事前に様々な中間解析結果を予測、検討する必要があり、通常の試験と比較すると綿密な計画が必要です。また、その他にも盲検化の担保が困難になること、迅

速に中間解析ができる体制を用意すること、といった実施上の負担もあり、一概に勧められるのではなく、試験の自由度に対して、これらの負担がどの程度つり合いが取れるのかといったことも採用の際には検討する必要があります。

私は Lewis 先生の指導のもと、まずは自分の行っている臨床研究の中間解析計画書を作成することに取り組みました。ベイズ的な解析は少し変数を増やしたり変更したりすると加速度的にシミュレーションが増え、プログラミングとマシンパワーの少なさに四苦八苦しましたが、Lewis 先生はお忙しい時間を縫って熱心に指導して下さい、計画書の作成を進めてまいりました。一方でこのような応用的な方法だけでなく、より一般的な解析をしたり、米国の臨床研究の現場を見たいという、もう一方の留学の目的については、現在の部署に所属していても、今のところ機会が少ないかもしれないということが分かってきました。そこで、Lewis 先生と最善策について相談し、研究は電話やメールなどを利用して継続しつつ、ハーバード公衆衛生大学院で **Quantitative method** の修士課程(Master of Public Health-MPH-)を取りながら新たな機会を探すことにいたしました。

3. カルフォルニアからボストンへ

上記のような経緯にて、7月に西海岸から東海岸に引っ越しました。日本ではまだ少ない公衆衛生大学院ですが、人々を個々人ではなく集団として捉えた時の健康・医療にかかわる専門家を養成する大学で、全米に 60 弱あります。その中でハーバードはジョンズホプキンスと並んで、米国で最初にできた公衆衛生大学院の一つです。公衆衛生大学院は本学があるケンブリッジではなく、ロングウッドメディカルエリアのハーバード医科学学校の横にあります。ここは多くの病院がひしめくエリアで、共同研究なども行いやすい位置にあります。学生は、大体 30 歳前後ですすでに医療分野で職務経験のある医師や政府機関・非政府機関の方が多いですが、その他には卒業前の医学生、ハーバードの博士課程への進学を考えている若い学生、エンジニアや経済学者などの全く違うキャリアを持っている方などが混在しており、米国人だけでなく世界中から集まってきています。米国では MPH は、臨床研究者として正式な教育を受けたことを示す証書になっており、米国医師の多くは所属機関でのステップアップのために来ているようで、このようなシステムが米国で臨床研究が盛んな要因の一つかと思いました。課程は様々なコースがあり、私の所属する **Quantitative Method** 以外にも、**Epidemiology**、**Clinical Effectiveness**、**Health Policy**、**Health management**、**Global health**、**Health and social behavior**、**Occupational and Environmental Health** があります。**Quantitative Method** は、疫学と生物統計を主体として学ぶコースで、1 年間で臨床研究の基礎については一通りカバーするようなカリキュラムを組むことができます。私は疫学研究における因果推論、回帰分析、生存分析、経時データ解析、モデリング、医療経済評価のための決定分析、薬剤疫学や遺伝疫学などを行っています。さらに応用的な解析、データマイニングやアダプティブ・デザインなどを教える博士課程の学生を対象としたコースについても、講師に個別にお願いすることで大体受講

することができます。

1年間と短い期間で学ぶ範囲が広い分、宿題が大量にあり週に40–50時間はプログラミングやレポート作成に費やしており、当初予想していた留學生活と比較すると時間に余裕のない毎日ではありますが、これまで付け焼刃的に必要に応じてやってきたことが体系的に学ぶことができるので本当に良かったと思います。また、再び学生に戻って同級生と共に宿題をしたり、議論をしたりといった学生生活を送るのも貴重な経験です。

最近は徐々にリズムもつかめましたので、実践の機会を作るために、同大学院の神経疫学の Alberto Ascherio 先生と共同研究をさせていただくことにしました。Ascherio 先生は主に Nurse's Health Study という 1976 年から始まった約 30 万人規模のデータベースを使用して神経疾患のリスク因子を研究されており、私は薬剤とパーキンソン病の発症の関係について解析しています。また、11 月から、Ascherio 先生やマサチューセッツ総合病院の神経内科の先生が行っている臨床研究の進捗会議などにも参加させていただけるようになり、これからこちらでの臨床研究のやり方を学んでいきたいと思っています。

4. トーランスとボストンの雰囲気、日本人コミュニティ

4 月から 3 か月間でした。トーランスはカルフォルニアらしく毎日からっと晴れており、高い建物は少なく、道路は広く、開放的な町でした。トヨタやホンダといった日系企業の本社が多いため日本人の駐在員が多く住んでいたほか、現地のコミュニティカレッジに通っている日本人留学生もたくさん見かけました。不勉強で知りませんでした。日本人はコミュニティカレッジに通いながら英語を勉強して、4 年制大学への 3 年時からの編入を目指すことも多いそうです。これは、学費の面からも、4 年生大学へ通うよりも有利ということでした。内向きを言われる日本ですが、こちらでは英語の達者な日本人留学生達がたくさん頑張っているのを見て頼もしく思いました。

開放的な町並みのトーランスと対照的に、1630 年代のピューリタンの入植から始まるボストンは歴史を感じさせる古い建築が残り、重厚な雰囲気です。学内でみかける先生方はスーツを着ている方も多く東海岸と西海岸の違いを感じさせます。あまり暑くならない夏もよかったです。ほとんどが落葉樹のために一斉に町が色づく秋の紅葉が見事で、日本の桜にも匹敵するように個人的には思いました。日本人コミュニティはカルフォルニアと比較するとかなり小規模でほとんど留学生や企業からの研究者などですが、その分交流が盛んです。健康分野とは関連のない方々であっても、日本人というだけで仲良くできるというのも留学の面白い点だと思います。

滞在先を変更したりしたせいもあり、ここまで本当に早く感じました。いただいた機会に、できる限り積極的に自分の限界を広げて、有意義な海外研修を引き続き送っていきたいと思います。

【参考文献】

1. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2016;375(1):65-74.
2. Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, et al. Adaptive designs in clinical drug development--an Executive Summary of the PhRMA Working Group. *J Biopharm Stat*. 2006;16(3):275-83-91,