

## 2020年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

魚 住 龍 史

研修先：Department of Biomedical Data Science, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

指導者：Professor Lu Tian

研修内容：臨床試験における生存時間解析手法に関する研究

研修期間：2021年12月～2022年9月

現所属：東京工業大学 工学院 経営工学系

### 1. はじめに

このたび、日本臨床薬理学会の海外研修員として、2021年12月から2022年9月までの期間、米国・スタンフォード大学（カリフォルニア州）で生物統計学に関する海外研修を行いました。新型コロナウイルスによる影響で出国時期が遅れ、結果的に10カ月間という予定していた研修期間より短い研修期間となりましたが、充実した日々を過ごすことができました。

### 2. コロナ禍での渡米

2020年度の海外研修員としてご選考いただきましたので、本来は2020年度中の渡航を予定していたのですが、新型コロナウイルスによる影響を受け、私の研修先は在宅勤務が続いておりました。せっかく海外研修員として渡航しても、在宅勤務では実りある研修にならないのではないかと、指導者であるLu Tian先生と話し合っていました。それに加えて、スタンフォード大学からもVisiting Scholarの受け入れが停止されていた関係で、出国予定時期を延期していました。海外研修員として貴重な機会をいただけたにもかかわらず、コロナ禍で本当に渡米できる日が戻ってくるのか不安な日々を過ごしていましたが、2021年秋からスタンフォード大学がVisiting Scholarの受け入れを再開するという情報を受け、慌ただしく渡米することとなりました。私が出国したのは、オミクロン株による影響を受け、日本が外国人の新規入国を停止していた時期でした。米国も同じような措置を取らないか、出国まで不安を拭えない日々を過ごしていましたが、無事に渡米することができて安堵しました。

スタンフォード大学では、週1回の新型コロナウイルス

の検査と毎日の健康チェックを提出すれば、在宅勤務ではなく、キャンパスに来て研究活動ができるようになっていました。しかし、2022年1月になると、米国の新型コロナウイルスの新規感染者数は1日あたり100万人を超え、クリスマス休暇を挟んだこともあり、1月から3月までの期間はオンライン開催になってしまったセミナーもありました。また、新型コロナウイルスによるパンデミックが本格化する直前の2020年2月に、短期でLu Tian先生のもとへ訪問する機会がありましたが、そのときに比べるとオフィスに来ている教職員・学生が少なくなっていることが残念でした。私の研修先であるDepartment of Biomedical Data Science（以下、DBDS）では、在宅勤務可能な研究室ばかりのため、パンデミック以降も在宅勤務を継続する教職員・学生が多い状況でした。

### 3. シリコンバレーでの生活

スタンフォード大学はサンフランシスコから南に35マイル、サンノゼから北に20マイルの所にあり、シリコンバレーの中心に位置しています。近郊にはGoogle、Apple、Meta（旧Facebook）、Intelなどの本社があり、ハイテク産業の中心地といえます。多くの高所得者が住んでいることもあり、他の州と比べて、生活費が異常に高いといえます。私の滞在中は記録的な円安が続いたこともあり、日々の生活に伴う支出にも大きな影響がありました。その一方、年間を通して暖かい気候で、雲ひとつない快晴の日が続き、冷暖房をほとんど使わずに生活できる過ごしやすさが魅力的です。43マイルほどイーストベイ方面に移動すると、アメリカン・リーグ西地区所属のオークランド・アスレチックスの本拠地があります。ロサンゼルス・エンゼルスとの

著者連絡先：魚住龍史 東京工業大学工学院 経営工学系 〒152-8552 東京都目黒区大岡山 2-12-1 W9-66

E-mail：uozumi.r.ab@m.titech.ac.jp

投稿受付 2023年1月31日、掲載決定 2023年2月7日

ISSN 0388-1601 Copyright：©2023 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

試合があると、スタンフォード大学の多くの日本人が大谷翔平選手の応援に駆けつけていました。

#### 4. 研修内容

出国前、私は京都大学医学部附属病院にて、医師主導治験をはじめとした臨床研究に生物統計家として参画しておりました。その傍ら、生物統計学の研究に従事しておりました。生物統計学とは、基礎・臨床・疫学といった医学研究において、どのようにデータを収集するか、どのように解析を行うかの方法論を提供する学問です。私は大橋靖雄先生（東京大学名誉教授、元中央大学教授）および浜田知久馬先生（元東京理科大学教授）との共著で、生存時間解析の書籍<sup>12)</sup>を出版したことがきっかけとなり、生存時間解析の研究遂行能力をさらに高めたいという思いから、近年多くの生存時間解析手法を開発<sup>3-5)</sup>しているスタンフォード大学のLu Tian先生のもとでの研修を希望しました。

私の研修内容である生存時間解析とは、ある基準の時刻からある目的のイベントが起こるまでの時間を対象とした統計解析手法を指します。そのため、生存時間という文言ですが、イベントが起こるまでの時間であれば、さまざまな疾患領域で応用されています。最近の身近な事例を挙げると、新型コロナウイルスワクチンの第Ⅲ相試験<sup>6,7)</sup>では、2回目接種後7日目から新型コロナウイルス発症までの時間に対して、生存時間解析が実施され、ワクチン有効性という指標で報告されています。臨床試験で頻用されている生存時間解析手法として、i) Kaplan-Meier法による各時点の生存割合の推定、ii) ログランク検定による群間比較、iii) 比例ハザードモデルによる治療効果の推定が挙げられ、これらは生存時間解析の三種の神器といえます。しかし、これらの手法が頻用されるのは、生存時間を評価項目としたランダム化比較試験を実施する場合といえます。抗がん剤開発で考えると、生存時間を評価項目としたランダム化比較試験は第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験でそれぞれよく採用されます。一方、抗がん剤の第Ⅱ相試験では、単群試験で実施されることが多く、生存時間が主要評価項目となることもあります。例として、私が生物統計家として参画した、食道癌に対する薬物療法の第Ⅱ相試験<sup>8)</sup>では、ある特定の時点における生存割合を推定し、ヒストリカルデータをもとに事前に設定した閾値を上回っているかどうかで評価されています。また、希少疾患のように限られた対象者数で実施しなければならない臨床試験では、第Ⅲ相試験であっても、ランダム化を伴わない単群試験として実施されることがあります。このように単群試験では、上記の三種の神器のうち、一つ目のKaplan-Meier法による各時点の生存割合の推定のみが頻用されています。

文献調査とLu Tian先生とのディスカッションを通じて、単群試験で利用可能な1標本ログランク検定に関する研究報告は多くある一方、単群試験で利用可能な比例ハザード

モデルに関する研究報告はほとんど行われていない点に着目しました。そこで、1標本比例ハザードモデルハザード比のような治療効果の大きさを表す指標の開発が必要だという点に着目しました。ランダム化比較試験の場合、比例ハザードモデルを用いて、群間のリスク比に相当する指標であるハザード比が推定されます。単群試験において、1標本比例ハザードモデルの数理を展開したうえで、ヒストリカルコントロールを比較対照としたハザード比の推定方法を提案することができました。滞在中に得られた研究結果は、スタンフォード大学の私の研修先であるDBDSが主催のDBDS Festという研究集会で発表しました。現在、学術雑誌への掲載を目指して、論文を執筆しています。

さらに、DBDSでは、Lu Tian先生を含む生物統計家によって、毎週統計コンサルティングに関するワークショップが開催されています。多くの統計コンサルティング申込のなかから、選定された臨床研究における統計的疑問点をワークショップ形式で発表してもらい、DBDSの生物統計家が意見を述べる時間となっております。私はこれまで京都大学医学部附属病院で統計コンサルティング業務に従事しておりましたので、毎週参加することで、スタンフォード大学の生物統計家がどのように統計コンサルティングを行っているのか、学ぶことができました。当初はディスカッション内容をフォローするだけで精一杯でしたが、少しずつ意見を述べるできるようになりました。2022年1月には、私がワークショップの発表者として、過去に生物統計家として参画した、がん薬物療法による末梢神経障害発症に関する臨床研究<sup>9)</sup>で生じた統計的疑問を共有し、先生方とディスカッションを行いました (<https://med.stanford.edu/dbds/resources/data-studio/past-data-studio-presentations.html>)。

#### 5. 多様な統計家との交流

2022年1月からしばらくの間はオミクロン株による影響で、セミナーもオンラインになってしまい、物足りない気持ちもありましたが、4月からはキャンパス内でシンポジウムが対面形式で開催されました。上述したDBDS主催のDBDS Festだけでなく、データサイエンス関連の分野横断的なカンファレンスも開催され、スタンフォード大学内のさまざまな学科に所属する統計家と交流を深めることができました。スタンフォード大学では、私の研修先であるDBDSの他にも、さまざまな学科に生物統計学に関連した研究を行っている第一人者が在籍しています。Department of Statisticsでは、ブートストラップ法の開発者であるBradley Efron先生、統計的学習の先駆者であるRobert Tibshirani先生やTrevor Hastie先生など、数多くの著名な先生が在籍しています。他にも、Center for Health Policyでは健康格差是正の統計的学習の第一人者であるSherri Rose先生、Graduate School of Businessでは2021年にノーベル経済学賞を受

賞した因果推論の分野の先駆者である Guido Imbens 先生が在籍しています。これらの先生方と交流をすることができ、オンライン中心のイベントばかりであったコロナ禍では実現できなかった時間を過ごすことができました。このように対面形式で多様な研究者・学生との交流を通して、私の価値観も広がり、今後のキャリアプランを見つめ直す良い機会となっております。

## 6. おわりに

新型コロナウイルスによる影響もあり、予定よりも短い研修期間となりましたが、多くのことを吸収することができたと思っております。臨床研究における生物統計家としての支援と並行して、生物統計学の研究に従事することは年々難しくなっていたため、生物統計学の研究に時間を使うことができた貴重な期間であったと感じております。現地での研修後も、DBDSの統計家との交流は続いていて、Lu Tian 先生とも研究を継続しております。また、DBDS内の研究者に限らず、スタンフォード大学内のさまざまな分野の研究者とも出会うことができ、これも2022年4月以降に対面で交流する機会が増えたおかげなので、出国時期は延期して良かったと感じております。

帰国後、私は東京工業大学工学院経営工学系に准教授として着任し、生物統計学の研究室を持つことになりました。スタンフォード大学で多くの研究者と交流して学んだことを活かして、教育研究活動に尽力する所存です。さらに、今後生物統計家の立場から、臨床薬理学の発展に貢献できればと考えております。

最後となりましたが、海外研修員として貴重な機会を与えていただきました日本臨床薬理学会海外研修員制度委員

会の先生方には、度重なる研修開始時期ならびに研修期間の変更をご承諾いただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 大橋靖雄, 浜田知久馬, 魚住龍史. 生存時間解析 応用編 —SASによる生物統計. 東京大学出版会, 2016.
- 2) 大橋靖雄, 浜田知久馬, 魚住龍史. 生存時間解析 第2版 —SASによる生物統計. 東京大学出版会, 2022.
- 3) Tian L, Zhao L, Wei LJ. Predicting the restricted mean event time with the subject's baseline covariates in survival analysis. *Biostatistics*. 2014; **15**(2): 222–33. doi: 10.1093/biostatistics/kxt050.
- 4) Tian L, Fu H, Ruberg SJ, Uno H, Wei LJ. Efficiency of two sample tests via the restricted mean survival time for analyzing event time observations. *Biometrics*. 2018; **74**(2): 694–702. doi: 10.1111/biom.12770.
- 5) Tian L, Jin H, Uno H, Lu Y, Huang B, Anderson KM, et al. On the empirical choice of the time window for restricted mean survival time. *Biometrics*. 2020; **76**(4): 1157–66. doi: 10.1111/biom.13237.
- 6) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020; **383**(27): 2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- 7) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021; **384**(5): 403–16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- 8) Mori Y, Kikuchi O, Horimatsu T, Hara H, Hironaka S, Kojima T, et al. Multicenter phase II study of trifluridine/tipiracil for esophageal squamous carcinoma refractory/intolerant to 5-fluorouracil, platinum compounds, and taxanes: the ECTAS study. *Esophagus*. 2022; **19**(3): 444–51. doi: 10.1007/s10388-021-00905-2.
- 9) Uchida M, Kawazoe H, Takatori S, Namba H, Uozumi R, Tanaka A, et al. Preventive effects of renin-angiotensin system inhibitors on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A retrospective observational study. *Clin Ther*. 2018; **40**(7): 1214–22. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.05.011.