

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 松山裕

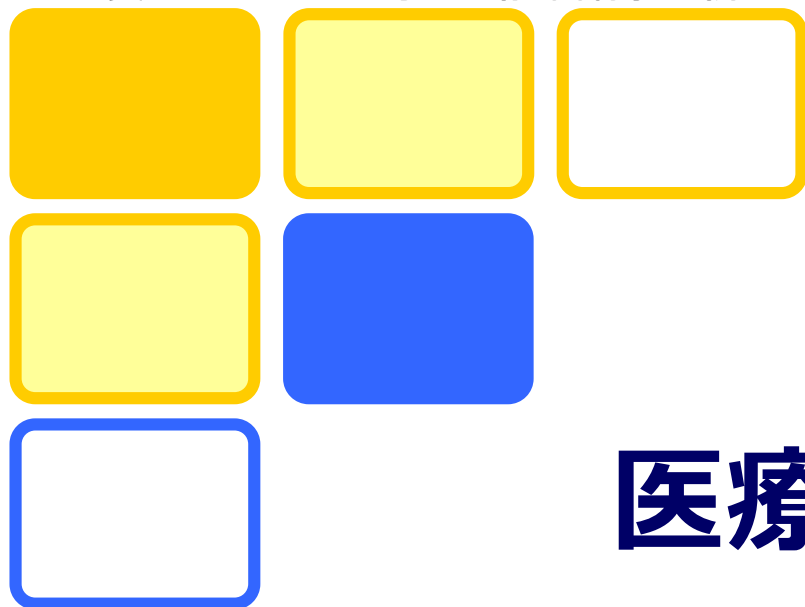
ライセンス:

利用者は、本講義資料を、教育的な目的に限ってページ単位で利用することができます。特に記載のない限り、本講義資料はページ単位でクリエイティブ・コモンズ 表示-非営利-改変禁止 ライセンスの下に提供されています。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

本講義資料内には、東京大学が第三者より許諾を得て利用している画像等や、各種ライセンスによって提供されている画像等が含まれています。個々の画像等を本講義資料から切り離して利用することはできません。個々の画像等の利用については、それぞれの権利者の定めるところに従ってください。

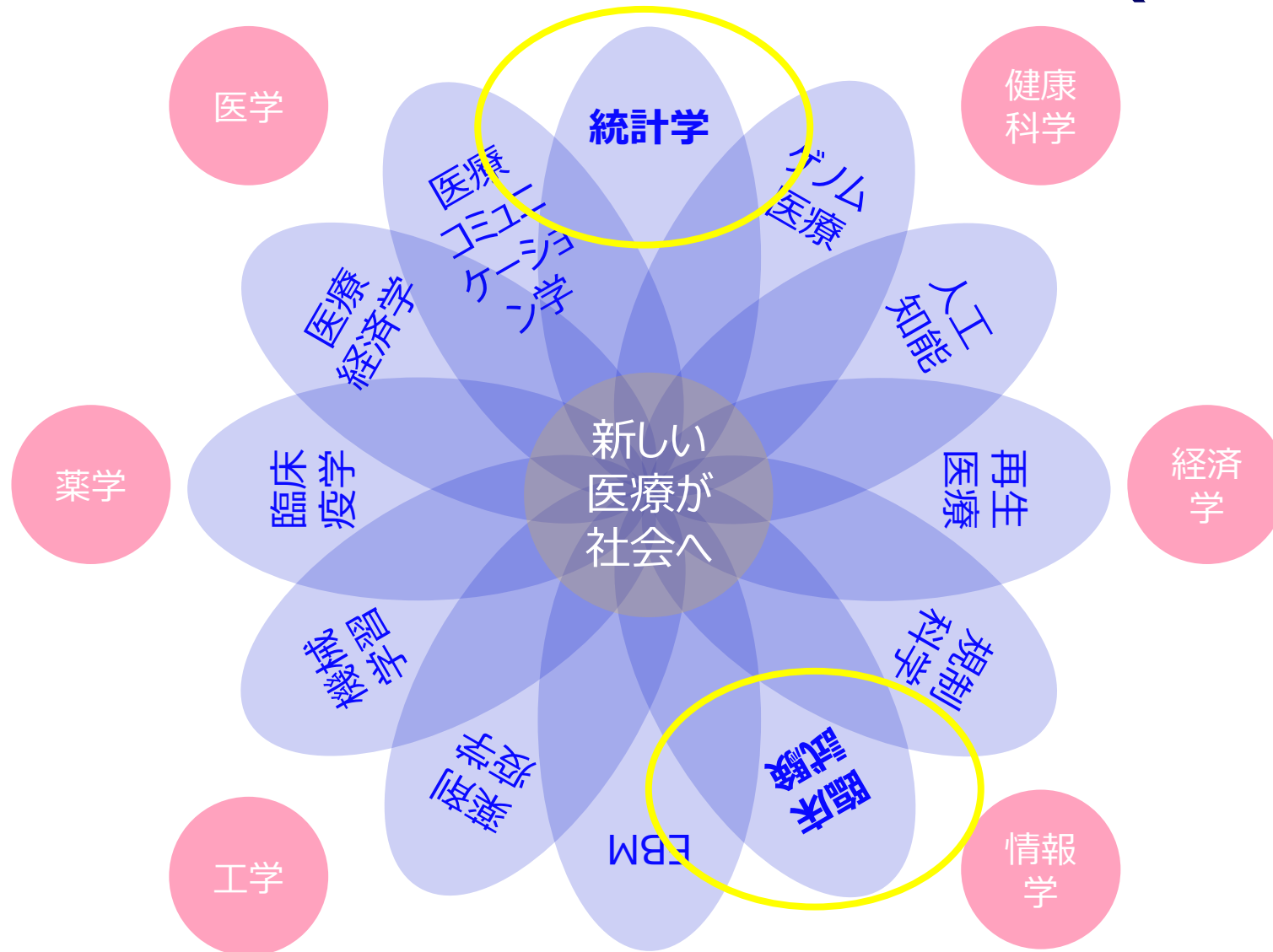




医療におけるデータサイエンス

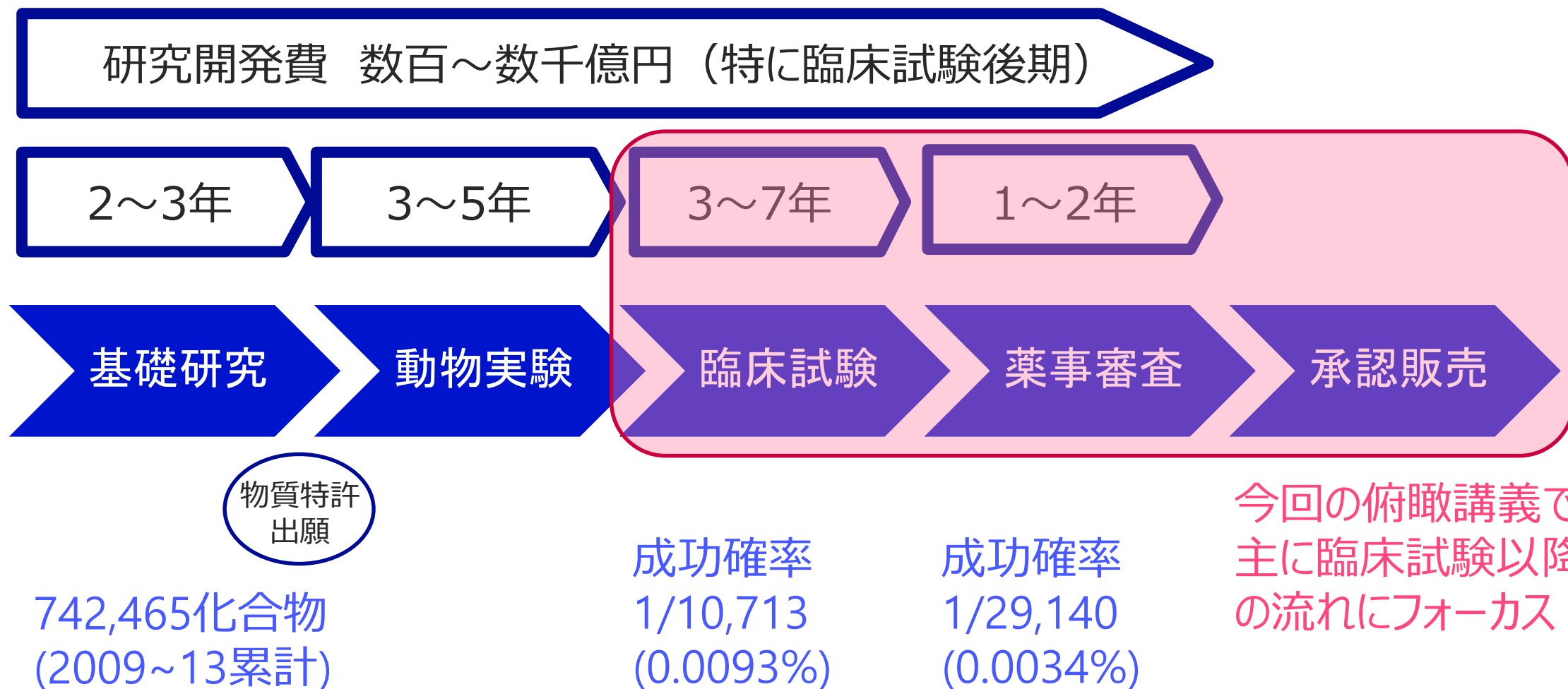
東京大学大学院医学系研究科
公共健康医学専攻 生物統計学
教授 松山 裕

この俯瞰講義シリーズで関わる学問(研究分野)



あまり知られていない社会に届くまでのギャップ

先週の大庭先生の講義スライドから



今回の俯瞰講義では
主に臨床試験以降
の流れにフォーカス

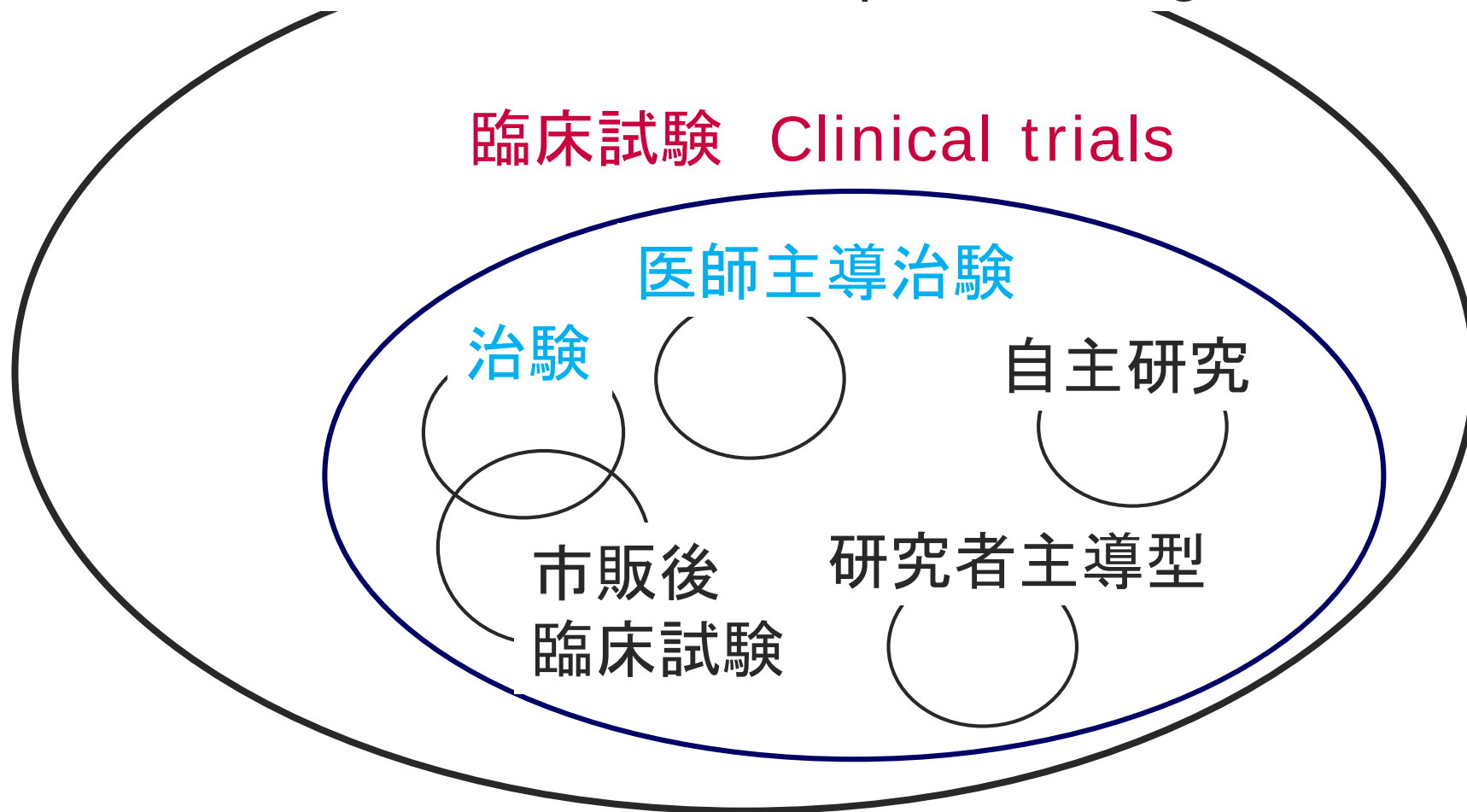
厚生労働省 2015年

「医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬」(参考資料) 4ページ目 担当講師による改変

<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10807000-Iseikyoku-Keizaika/0000096429.pdf>

臨床試験の種類

臨床・疫学研究 Clinical·epidemiologic research



大橋靖雄別冊「医学のあゆみ」『医師のための臨床統計学 基礎編』（医歯薬出版株式会社、2011年）
P57. 図1を改変
<https://www.ishiyaku.co.jp/search/details.aspx?bookcode=283870>

市販「前」の臨床試験

- 治験（企業主導、医師主導）
 - 医薬品もしくは医療機器の製造販売に関して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）上の承認を得るために行われる臨床試験
 - まだ、薬ではない：Investigational Product
- 治療ではなく実験：科学性と倫理性の担保
- 試験計画書（プロトコル）の作成とそれに沿った実施
- ヘルシンキ宣言
 - http://www.med.or.jp/wma/helsinki00_j.html
- GCP (Good Clinical Practice) の遵守
 - ICH各種ガイドラインの遵守

- 日・米・EU医薬品規制調和国際会議の略称（1991年から日・米・EU三極間で実施）
- メンバー
 - 規制当局（厚生労働省、FDA、EMA）
 - 製薬メーカー団体（日本製薬工業協会、PhRMA、EFPIA）
 - オブザーバー（WHO、カナダ、スイスの厚生省）
- 目的
 - 日米EU三極の新医薬品の承認審査資料のハーモナイゼーションを図る
 - データの国際的な相互受入れ
 - 臨床試験や動物実験の不必要な繰り返しを避ける
 - 承認審査の迅速化、研究開発の促進
 - 優れた新医薬品をより早く患者の手元に

ICH活動

- Quality 医薬品の品質
- Safety 動物実験
- Efficacy 臨床
- Multidisciplinary その他、用語集、電子データ

👉 <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0011.html>

ICH臨床ガイドライン

- E1 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間
- ...
- E6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）
- E7 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法
- E8 臨床試験の一般指針
- E9 臨床試験のための統計的原則
- E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題
- E12 降圧剤の臨床評価に関する原則
- ...
- E18 ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱い

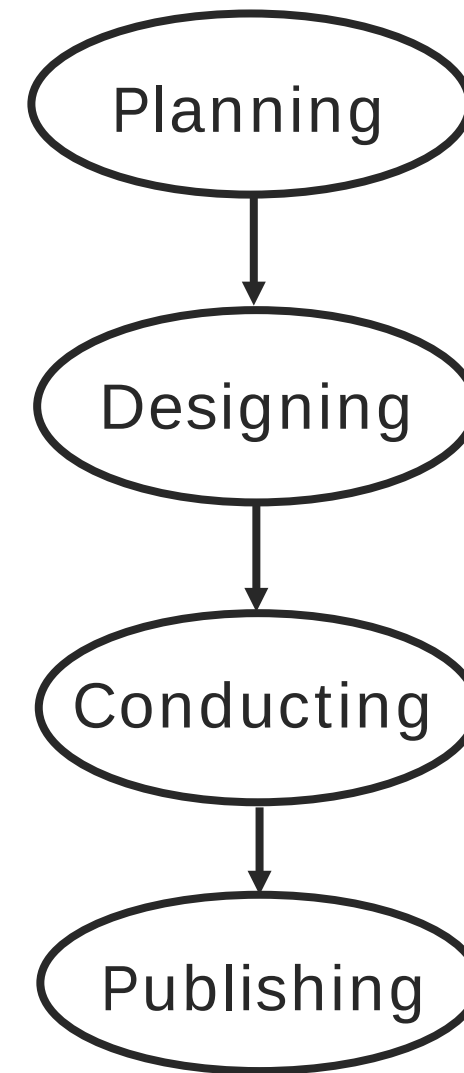
臨床試験 Clinical Trials

- 動物での安全性を確認した後、いよいよ臨床試験が始まる
 - 患者さんにおける効果・安全性の確認：有効性や安全性等の科学的データの収集
 - 治験
 - 医薬品もしくは医療機器の製造販売に関して、薬機法上の承認を得るために行われる臨床試験のこと
 - GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- いくつかのステップ
 - 第I相試験 Phase I
 - 第II相試験 Phase II
 - 第III相試験 Phase III

臨床研究に必要なもの

- 研究仮説：Unmet Medical Needs
- 研究計画書（プロトコル）
- 診断・評価の基準
 - 疾患の定義、有効性・安全性の評価基準
- 実施システム
 - スポンサー、施設(IRBや事務局)、サポート体制(CRO、SMO)
- 統計家のインプットと解析計画書
- CRF（調査票）とその標準化
- データマネジメントのシステム
- 品質保証のシステム
 - モニタリングと監査

CRO：臨床研究支援機関、SMO：治験施設支援機関



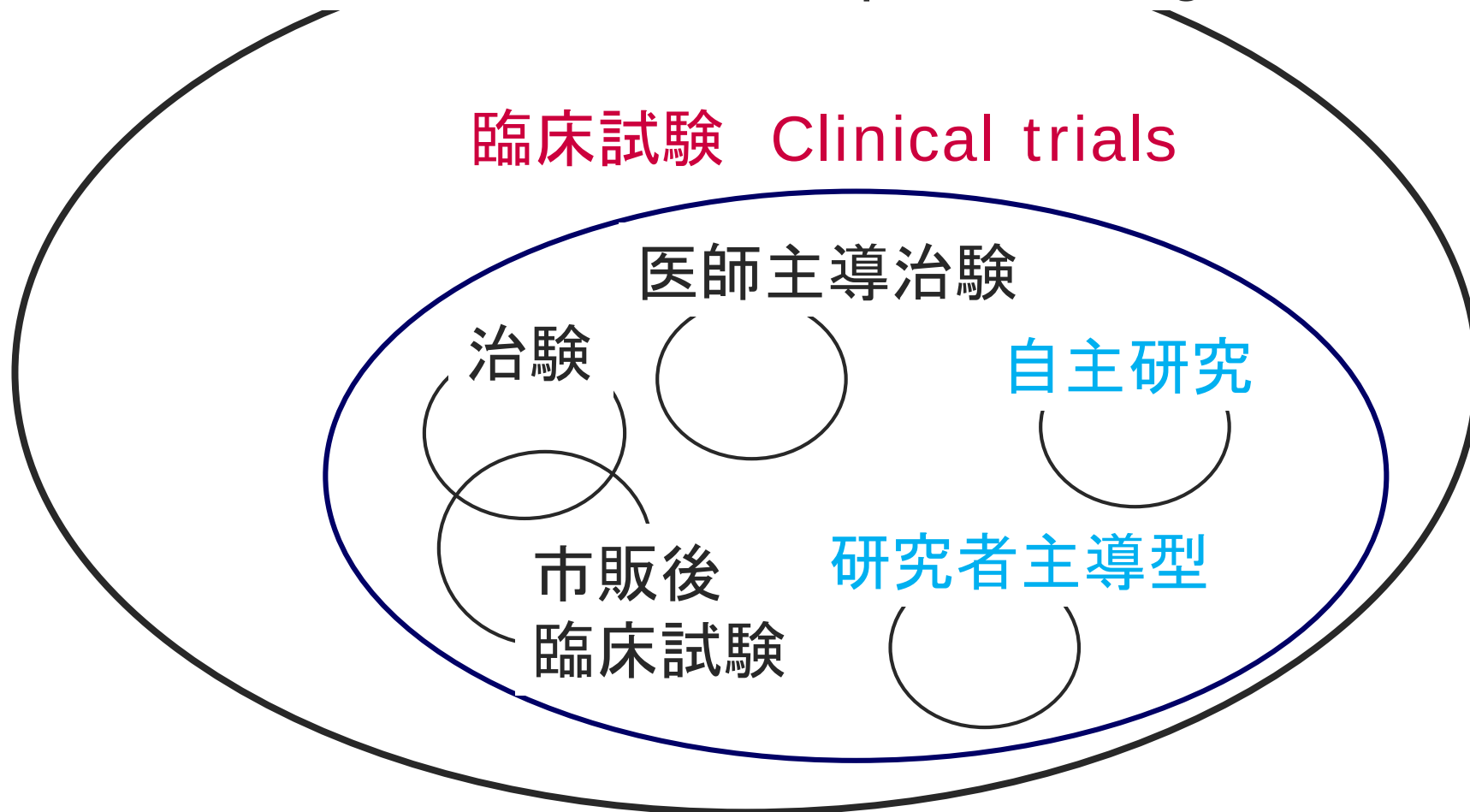
少なくとも治験に関しては...

- 医師研究者を支援するコーディネーター（CRC/リサーチナース）の主要施設への配置
- 施設側の体制整備
- モニタリングや監査による品質保証の定着
- 製薬企業の体制整備
- 副作用、事故にともなう補償

などのインフラストラクチャが整備されている

臨床試験の種類

臨床・疫学研究 Clinical·epidemiologic research



大橋靖雄別冊「医学のあゆみ」『医師のための臨床統計学 基礎編』（医歯薬出版株式会社、2011年）
P57. 図1を改変
<https://www.ishiyaku.co.jp/search/details.aspx?bookcode=283870>

市販「後」の臨床試験

- いわゆる研究者主導の臨床試験
 - （通常は大規模な）臨床試験：標準治療の確立が目的
 - 代替エンドポイントではなく、**真のエンドポイント**
- 治療ではなく実験
 - 科学性と倫理性
- 試験計画書の作成とそれに沿った実施
- ヘルシンキ宣言
 - http://www.med.or.jp/wma/helsinki00_j.html
- **人を対象とする医学系研究に関する倫理指針**の遵守
 - http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf
 - 世界的には、ICH（GCPのこと）の遵守

エンドポイント

- 有効性や安全性を評価するための臨床結果
 - 評価項目とも呼ばれる
- 2種類のエンドポイント
 - 代替エンドポイント (surrogate endpoint)
 - 真のエンドポイント (true endpoint)
- 例えば、糖尿病に対する血糖降下剤の臨床試験では、
 - 代替エンドポイント：血糖値 (HbA1c)
 - 真のエンドポイント：合併症（腎症、網膜症、心臓関連イベント）の発症

研究者主導型と自主研究

- 医師研究者主導型の臨床試験
 - 公的研究費
 - 標準治療の確立が目的
- 自主臨床試験
 - とくに支援はなし
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
 - 平成27年4月1日施行
 - 品質保証に関する規制要件あり
- 玉石混交の状況

2019年度Sセメスター 主題科目 学術フロンティア講義 学術俯瞰講義 (2単位)
対象:教養学部 1、2年 (文科 理科)

火曜日5時限 駒場キャンパス 21 KOMCEE レクチャーホール

コーディネータ:松山 裕(医学部) ナビゲータ:大庭 幸治(情報学環)

- 第1回 大庭 幸治 (情報学環)
4/9 新しい医療の開発と関連する様々な学問
- 第2回 松山 裕 (医学部)
4/16 医療におけるデータサイエンス
- 第3回 井元 清哉 (医科学研究所)
4/23 ゲノム情報と人工知能を用いた新しい時代のがん医療
- 第4回 小野 俊介 (薬学部)
5/7 「薬が効く」ことを政府が「認める」とはどういうことだろう?
- 第5回 高橋 政代 (理化学研究所)
5/14 再生医療の治療開発について
- 第6回 大橋 靖雄 (中央大学理工学部)
5/21 臨床試験の実施と解釈
- 第7回 藤原 康弘 (国立がん研究センター)
5/28 アカデミアで行う臨床研究の意義
- 第8回 小出 大介 (医学部)
6/11 医療ビッグデータを用いた医薬品等の安全性評価 (薬剤疫学) について
- 第9回 竹田 暁 (山梨大学医学部) 田邊 國士 (早稲田大学理工学術院)
6/18 質量分析と機械学習を融合したがん診断装置の開発
: 学際的研究から産学連携へ
- 第10回 康永 秀生 (医学部)
6/25 臨床疫学—医療の不確実性に挑む科学
- 第11回 五十嵐 中 (薬学部)
7/2 命とオカネ、くすりとおカネ…くすりの費用対効果とは?
- 第12回 高山 智子 (国立がん研究センター)
7/9 新しい医療や情報をどう患者や市民に届けるか
- 第13回 松山 裕 (医学部)、大庭 幸治 (情報学環)
7/16 コースのまとめ

詳細はウェブサイトをご覧ください
www.gfk.c.u-tokyo.ac.jp

学術俯瞰講義



臨床試験・臨床研究

- 医療技術の進歩を支えた臨床試験・統計方法論の歴史を概観し、結果の解釈の問題を議論し、新たな臨床試験の方向性について講義する
- 難病や希少疾患領域での臨床研究におけるアカデミアの役割を解説すると共に、内在する問題点について議論する

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

雑誌記事

2006 JIKEI HEART 日本初のARBエビデンス
見出し：バルサルタンを使用した大規模臨床試験 The
JIKEI HEART Studyが日本人のエビデンスを世界に発信

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

論文キャプチャ画像

Takahisa Sawada Hiroyuki Yamada
Björn Dahlöf Hiroaki Matsubara for
the KYOTO HEART Study Group
"Effects of valsartan on morbidity
and mortality in uncontrolled
hypertensive patients with high
cardiovascular risks: KYOTO HEART
Study"
European Heart Journal, Volume 30,
2009, p2461–2469,
[https://academic.oup.com/eurheartj
/article/30/20/2461/428250](https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/20/2461/428250)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

日刊薬業の誌面
『日刊薬業』13646号 平成25年2月6
日（水）
見出し：有力エビデンスを使用中止 ノ
バルティス ディオバンの論文撤回受け

臨床研究法（2018年4月1日施行）

- 特定臨床研究に関してはGCP適用
 - 製薬企業から資金提供を受けた臨床研究
 - 未承認・適応外の医薬品の臨床研究
- 治験と同等の実施基準順守を義務化
 - 責任の主体は研究責任医師
 - モニタリングや監査、契約などについても研究責任医師の責任
- 研究計画の届け出を義務化「認定委員会」で審査
- 研究の改善・停止を厚労省が命令
- 資金提供の公表 製薬企業に義務付け

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

基礎研究と臨床応用の間の“死の谷”

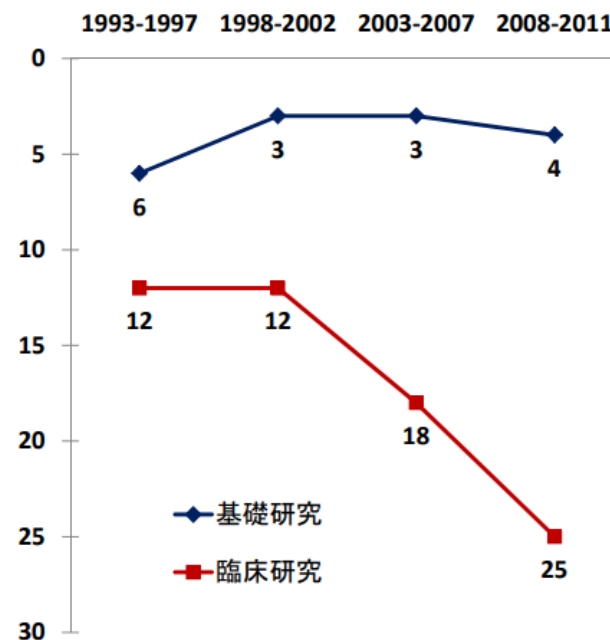
先週の大庭先生の講義スライドから

＜主要基礎研究論文数＞

2003～2007			2008～2011		
順位	国名	総数	順位	国名	総数
1	米国	2,674	1	米国	2,011
2	ドイツ	442	2	ドイツ	386
3	日本	369	3	イギリス	284
4	イギリス	314	4	日本	266
5	フランス	269	5	フランス	230

＜主要臨床研究論文数＞

2003～2007			2008～2011		
順位	国名	総数	順位	国名	総数
1	米国	2,677	1	米国	2,105
2	イギリス	873	2	イギリス	685
15	中国	102	16	中国	97
18	日本	74	18	インド	88
25	インド	47	25	日本	55



(出所)
医薬産業政策研究所「主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較」
(政策研ニュースNo.35、2012年3月)をもとに厚生労働省作成

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

“死の谷”のイラスト

Declan Butler, "Translational research:
Crossing the valley of death"

Nature 453, 840-842 (2008)

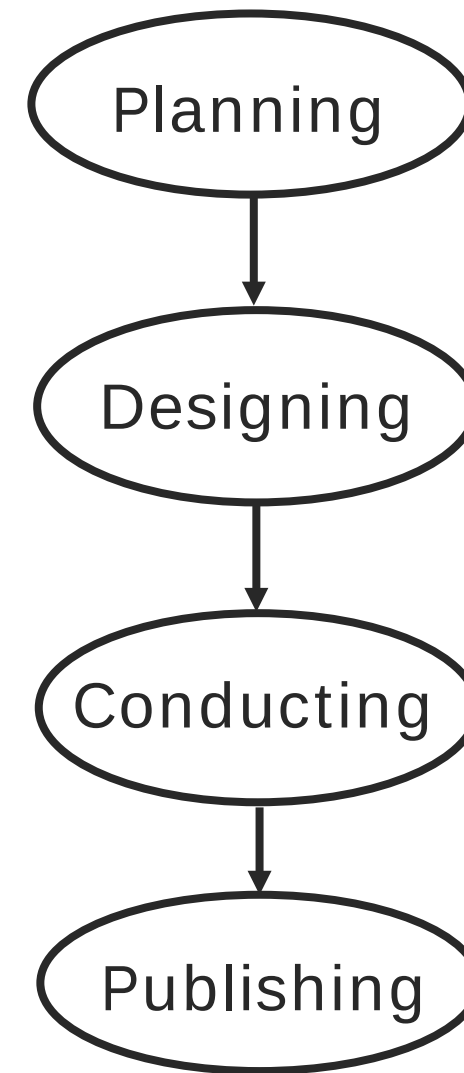
<https://www.nature.com/news/2008/080611/full/453840a.html>

厚生労働省
医薬品産業ビジョン2013 資料編
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision_2013b.pdf
50 主要基礎・臨床医学論文数の日本の国際順位

臨床研究に必要なもの（再掲）

- 研究仮説：Unmet Medical Needs
- 研究計画書（プロトコル）
- 診断・評価の基準
 - 疾患の定義、有効性・安全性の評価基準
- 実施システム
 - スポンサー、施設(IRBや事務局)、サポート体制(CRO、SMO)
- 統計家のインプットと解析計画書
- CRF（調査票）とその標準化
- データマネジメントのシステム
- 品質保証のシステム
 - モニタリングと監査

CRO：臨床研究支援機関、SMO：治験施設支援機関



生物統計家育成支援事業の背景



* <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043784.pdf>

東京大学大学院における取組

東京大学大学院情報学環・学際情報学府
生物統計情報学コース
<http://www.iii.u-tokyo.ac.jp/education/courses/biostat>

<http://www.iii.u-tokyo.ac.jp/education/courses/biostat>



東京大学大学院 情報学環・学際情報学府

The University of Tokyo III / GSII

学環・学府とは

ABOUT

施設

FACILITIES

教育

EDUCATION

研究

RESEARCH

教員

FACULTY

入試情報

ADMISSIONS

コース紹介

List of courses



社会情報学コース

Socio-information and communication studies course

文化・人間情報学コース

Cultural and human information studies course

先端表現情報学コース

Emerging design and informatics course

総合分析情報学コース

Applied computer science course

生物統計情報学コース

Biostatistics and bioinformatics course

アジア情報社会コース

ITASIA program

情報学環教育部

Undergraduate research student program

講義

Classes

就職先情報

Career paths

特別奨学金プログラム

Scholarship programs

生物統計情報学コース

Biostatistics and bioinformatics course

臨床研究の実務能力と倫理観を有する生物統計家の育成

Training students to become biostatistician with ethical perspective and practical skills for clinical research

生物統計学とは、医療・健康科学分野を対象とした応用統計学であり、臨床研究や疫学研究における研究デザインと統計解析の方法論を研究する学問です。生物統計情報学コースは、生物統計学の知識だけでなく、臨床研究を実施するための幅広い実務能力（研究デザイン

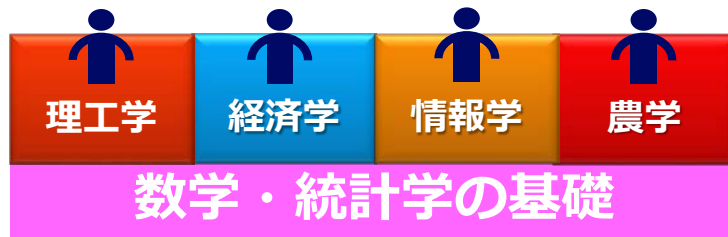
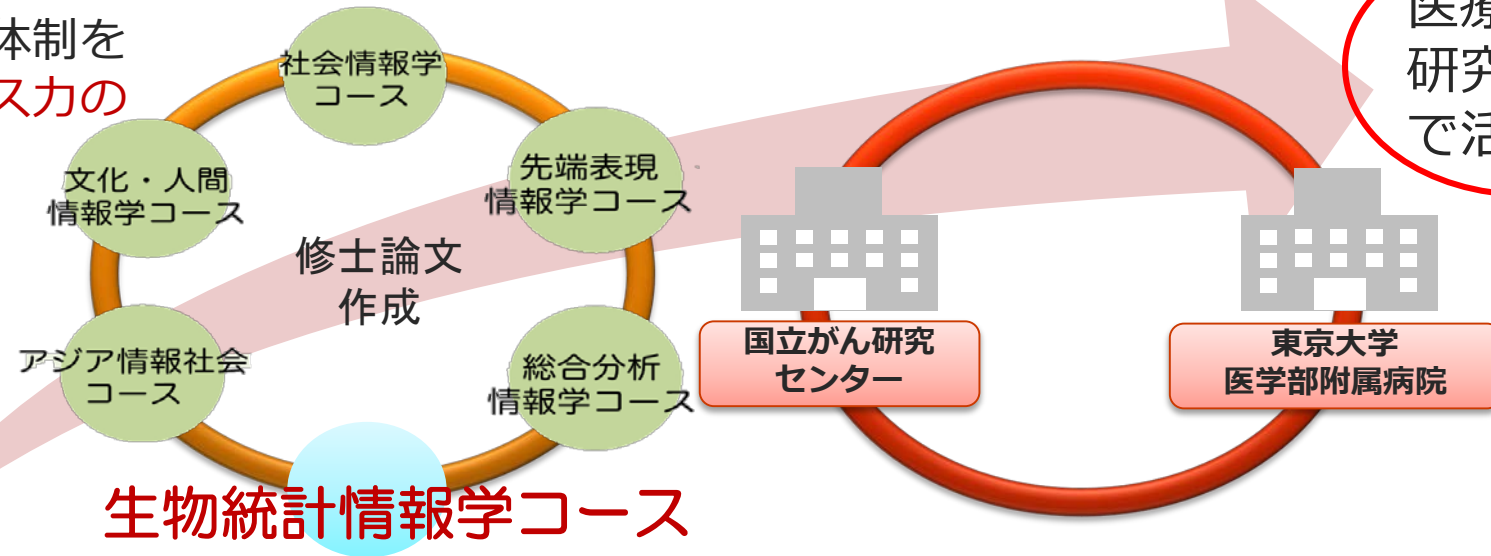
Biostatistics is an applied statistics related to medical and health sciences, and it is a field to study methodologies of research designs and statistical analyses in clinical and epidemiological researches. The Biostatistics and Bioinformatics course provides specialized education to acquire not only knowledge of biostatistics, but also a wide range of practical skills (research design planning,

コースの教育目的/アドミッション・ポリシー

生物統計学の知識に加え、臨床研究遂行能力(研究デザイン立案、計画書作成、統計解析、プログラミング、報告書作成等)を習得するための専門教育を実施し、医療関係者と協同して質の高い研究を推進できる、高い倫理観を有する生物統計家を育成する。

学際情報学府の情報学教育体制を基礎として**データサイエンス力の研鑽**を積む

大学院教育は、**学部レベルの基礎数学・統計学**を前提としているため、これらの学部教育を受けた学生



医療機関でのOJTをととして医療系分野の基礎素養を高め、**他分野の専門家との協調性**を養う

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しまし
た

健康関連の広告
からだがよろこぶ健康通販カタログ
いきいき健康366日（カタログ有効期限
2003年8月12日）
見出し：ダイエット新素材L-カルニチン

サプリメントによるダイエット

- A君はなんと8.5kgもやせた！
- さすがはサプリ！
- あなたもこのサプリメントを飲みますか？

あなたもこのサプリ飲みますか？

- たまたまやせたのかも!!
- サプリメントを飲んでやせられなかった人もいるのでは？

この事実からなにがいええるか？

- 少なくともA君にとっては、やせる効果があった
- でも、わたしに効果があるかどうかは、疑問
(統計的問題かも?)

A君には効果があった

- A君がサプリメントを飲んだ
- なんと8.5kgもやせた！
- さすがサプリ！
- だからサプリは効いた！

A君には効果があった？

- A君がサプリを飲まなかった
- なんと8.5kgもやせた！
- さすがサプリ、か ??
- ほんとうにサプリメントには効果があるの？

この事実からなにがいえるか

- A君がサプリを飲んで8.5kgやせた
 - サプリには効果がある
 - サプリはA君には効果がある

どちらも結論できないじゃない

A君には効果があった

- A君がサプリメントを飲んだ
- なんと8.5kgもやせた！
- さすがサプリ！
- だからサプリは効いた！

三た論法

クスリの効果

- 2019年4月16日
 - A君がかぜをひいた
 - かぜ薬「ヨクナール」を飲んだ
- 2019年4月23日
 - A君のかぜはすっかり治った
 - だから「ヨクナール」は効いた

クスリの効果？

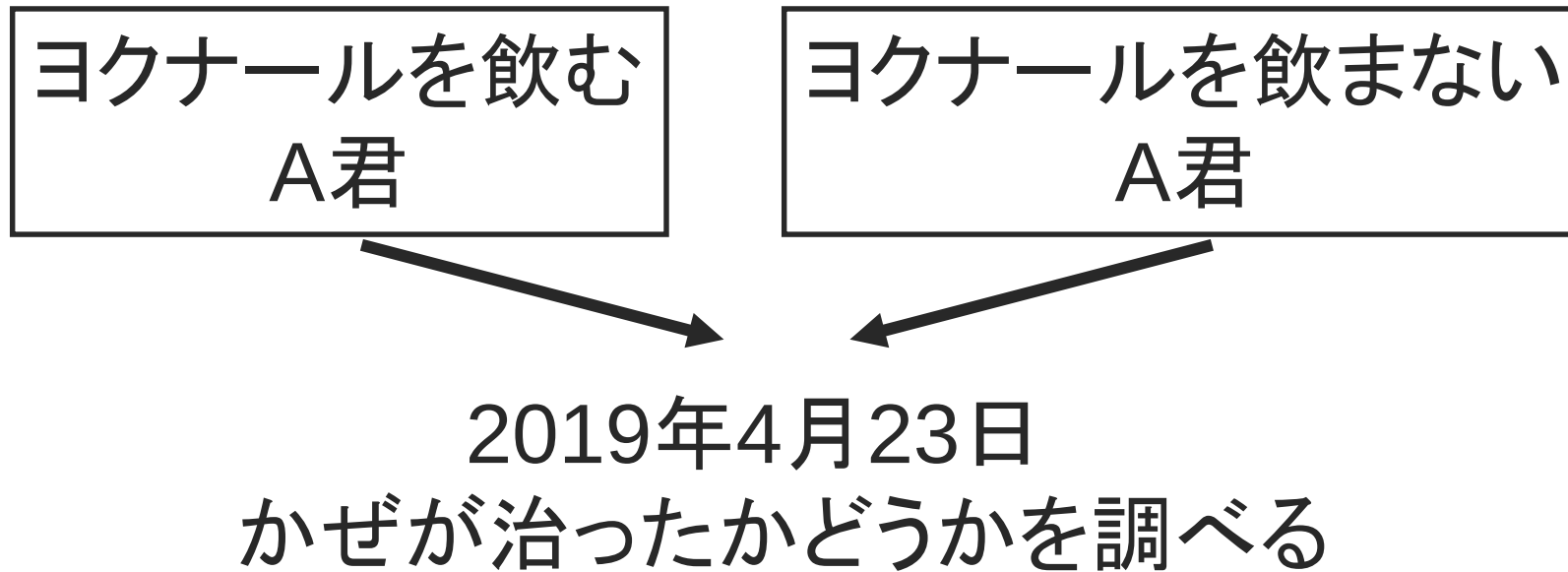
- 2019年4月16日
 - A君がかぜをひいた
 - 水分を多めにとってゆっくり休んだ
- 2019年4月23日
 - A君のかぜはすっかり治った
 - ヨクナールは関係ないじゃないか！

コントロール

- 比較する相手
 - 対照
- 何かの効果を調べる場合には、比較が基本
 - クスリの効果は相対的な比較

A君個人について

- 4月16日のかぜにヨクナールは効果があるか
- 2019年4月16日



A君に対するヨクナールの効果

		飲まない	
		治る	治らない
飲む	治る	効果なし	効果あり
	治らない	逆効果	効果なし

A君に対するヨクナールの効果

		飲まない	
		治る	治らない
飲む	治る	効果なし	
	治らない		

A君に対するヨクナールの効果

		飲まない	
		治る	治らない
飲む	治る		効果あり
	治らない		

A君に対するヨクナールの効果

		飲まない	
		治る	治らない
飲む	治る		
	治らない	逆効果	

A君に対するヨクナールの効果

		飲まない	
		治る	治らない
飲む	治る		
	治らない		効果なし

A君個人について

- 4月16日のかぜにヨクナールは効果があるかを調べるためには

ヨクナールを飲む
A君

ヨクナールを飲まない
A君

2つの状況を比較しなければならない

A君個人について

ヨクナールを飲む
A君

ヨクナールを飲まない
A君

- どちらか一方は絶対に観察できない
- 事実と反事実 (counterfactual)

因果関係は調べられません

因果関係を調べるには...

- 現実
 - A君が4月16日にヨクナールを飲んだ
- 理想のコントロール（反事実）
 - A君が4月16日にヨクナールを飲まなかった
 - 理想のコントロールは、ヨクナールの使用以外の条件がすべて同じ

どうしたら...

- この条件を緩くしよう
 - 条件：ヨクナールの使用以外の条件がすべて同一
- ヨクナールの使用以外の条件がほぼ同一
- 個人に対してでなく、よく似た集団（グループ）に対して議論にしてみよう
 - ヨクナールを飲んで、かぜが治る人/治らない人がいるだろうけど...
 - 平均的に（集団として）、ヨクナールはかぜを治す効果があるのか？

かぜをひいている集団を2つに分ける

- どうやって分ける??
- もっとも公平（比較にバイアスが入らない）なのは、
- ランダムにわける！
 - コインを投げる
 - サイコロをふる
 - 乱数を発生させる
- さまざまな特徴が同一になることはないが、グループの人数が増えれば増えるほど、平均的には同一に近づくはず

ランダムに2グループにわけ

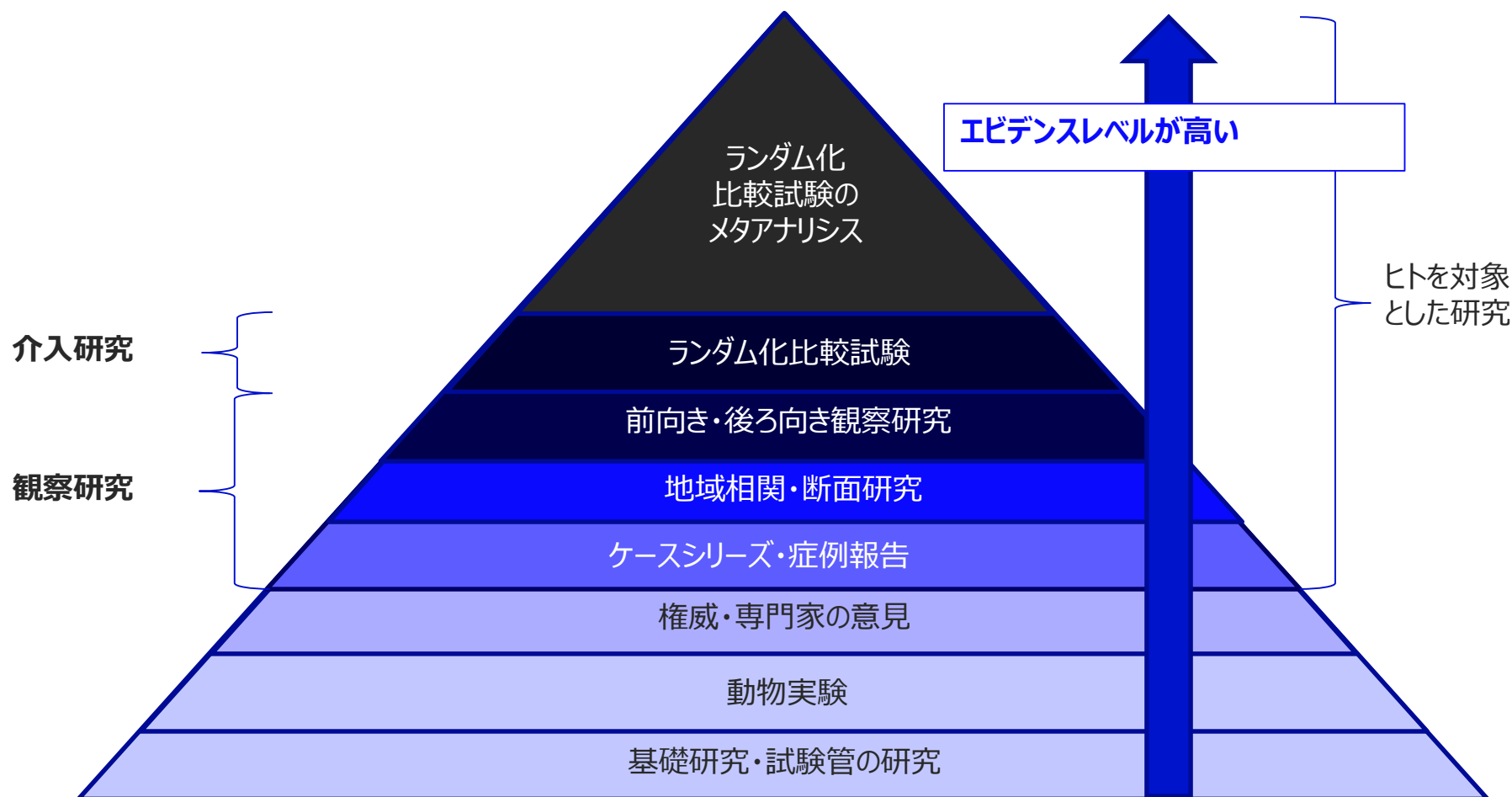
- 患者さんが、
 - ヨクナールを飲む
 - ヨクナールを飲まない
- をランダムに決める

ランダム化 randomization
ランダム割り付け random allocation

Evidence hierarchy

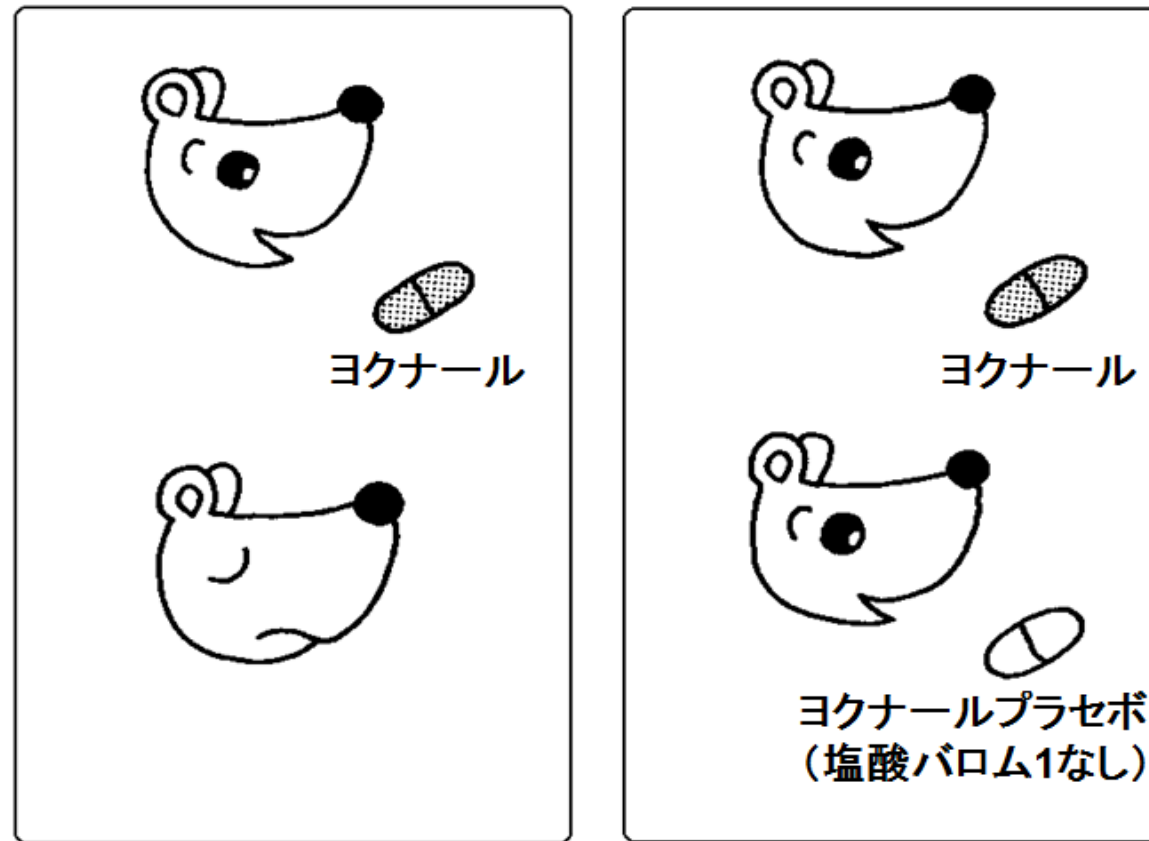
先週の大庭先生の講義スライドから

- “臨床決断”を導くエビデンスピラミッド



再びヨクナールの効果

- ヨクナールが全体として効くのか？
 - 「ヨクナールを飲むこと」の効果
 - かぜ薬を飲むという心理的な効果も含める
 - コントロールは「ヨクナールを飲まない」
- 有効成分「塩酸バロム1」が効くのか？
 - 心理的效果は無関係
 - コントロールは「塩酸バロム1」を摂らない



ヨクナールを飲むか飲まないか 塩酸バリウム1を飲むか飲まないか

比較の違い

椿広計・藤田利治・佐藤俊哉編
『これからの臨床試験』(朝倉書店、1999年)
p28、図2.2
<http://www.asakura.co.jp/books/isbn/978-4-254-32185-2/>

プラセボ（偽薬）

- 不活性な物質だけで作った試験物質もどき
 - 試験物質から作用を期待している成分を除いたもの



くすり



プラセボ

プラセボ効果

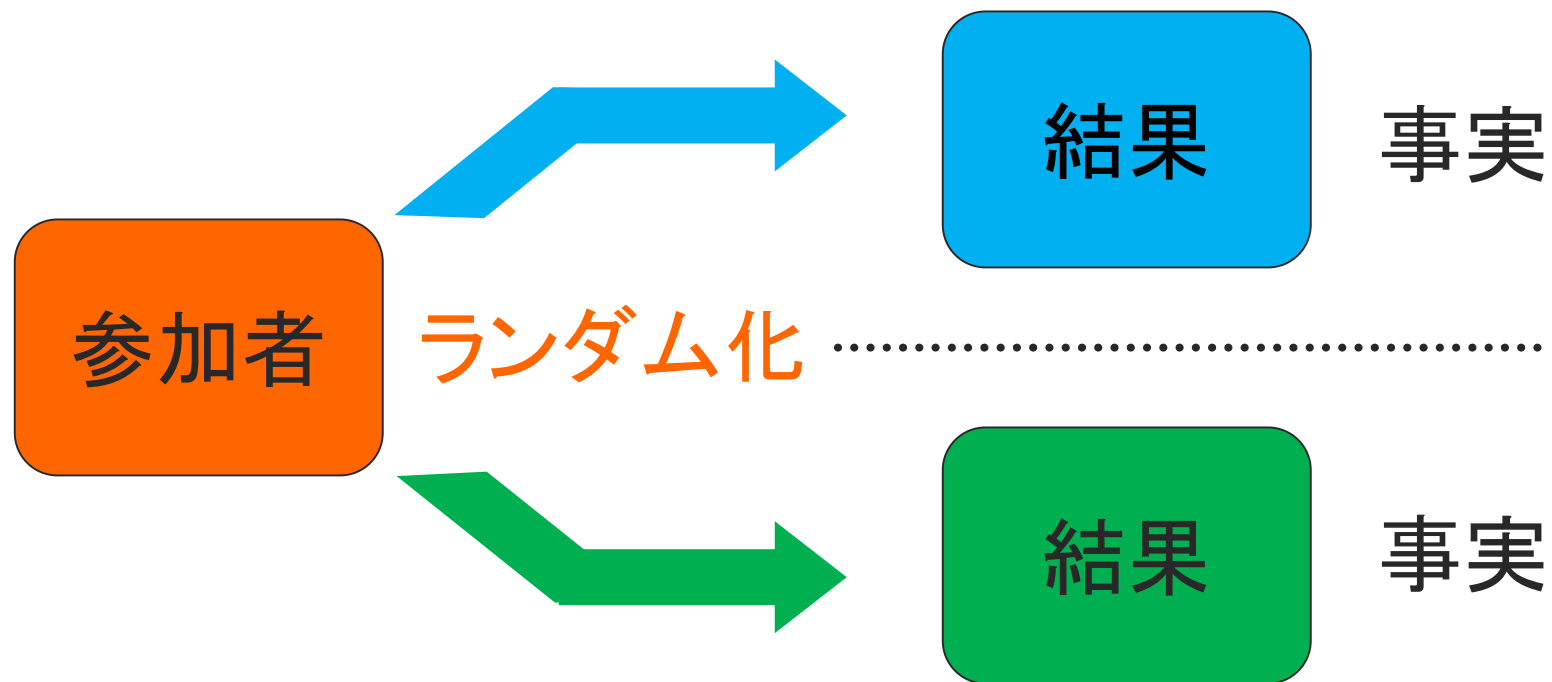
- どちらの薬を飲んでいるかがわかると心理的な効果が入る
 - 私が飲んでいるのはヨクナール...
 - 私が飲んでいるのはプラセボ...
- プラセボ効果を取り除くためには、参加者にどちらの薬を飲んでいるかを知らせない
- マスク化、盲検化 (Masking, Blinding)
 - 参加者だけが知らない
一重マスク化 (single blind)
 - 医師もしらない：
二重マスク化 (double blind) : 評価にバイアスが入らない

ランダム化比較試験 RCT

- ランダムとは予見不能ということ
 - 比較が平等になる
- ランダム化コントロールを作るのが、ランダム化比較試験
 - 科学的に計画された実験
 - Randomized Controlled Trial
- 医薬品、医療機器、治療法を評価する最終段階での標準的な方法

治療法のランダム割り付け

半分が治療 A を受ける



半分が治療 B を受ける

ランダム割り付けの意義

- 全員が治療 A を受けた場合の結果
 - 治療 A を実際に受けた半分の参加者の結果で代用
- 全員が治療 B を受けた場合の結果
 - 治療 B を実際に受けた半分の参加者の結果で代用

これらの妥当性は、
治療法のランダム割り付けが保証

平均治療効果の推定

ランダム化によって、
実際は観測されない2つの介入結果の
差(の平均)を、正確に推定することができる !?

ある個人に対する（潜在的な）結果

	治療法	
	A	B
タイプ1	治る	治る
タイプ2	治る	治らない
タイプ3	治らない	治る
タイプ4	治らない	治らない

反事実結果変数モデル counterfactual outcome model

- 仮想的な10名の対象者

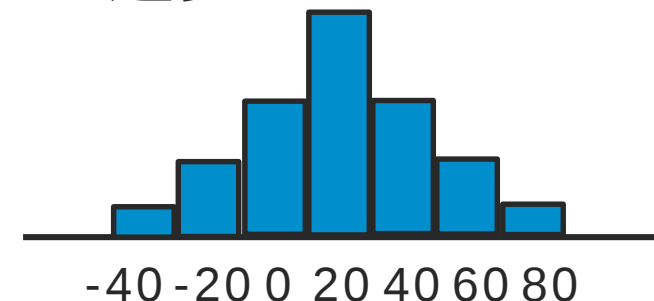
- 治療に対する潜在的な結果

A	B	
+	+	2名
+	-	3名
-	+	1名
-	-	4名

推定したい真の群間差

$$= (5 - 3) / 10 = 0.2 (20\%)$$

- ランダム割り付け（5名 vs 5名）のパターンは、 ${}_{10}C_5 = 252$ 通り
 - 最良な群間差は、 $5/5 - 1/5 = 0.8$ （80%）
 - 最悪な群間差は、 $0/5 - 2/5 = -0.4$ （-40%）
- 群間差の分布は？
 - 252通りの群間差の計算



群間差のヒストグラム (並べ替え分布)

並べ替え分布の平均値は真値に一致

- 252通りの群間差の平均
 - 真の群間差に一致（真値からのバイアスはゼロ）
- 10名の研究では精度が十分ではない
 - 対象者数を増やせば、誤差的なバラツキは小さくなる
- 大数の法則と中心極限定理
 - 対象者数を増やせば、分布のバラツキは小さくなり、真値20%に集中し、その形状は正規分布に近づく

“統計学”とは何か？

- 統計学で問題にするのは**バラツキ**（Variation）
- バラツキとは
 - 同じようなものを測っているのに値がいろいろと違ってしまうこと、違っていること
- そのバラツキを
 - **誤差的な部分**と**意味（physical meaning）のある部分**（対応可能部分）とに分解し、誤差を考慮に入れて意味を理解しようという視点・態度
- さらに、バイアスとなりうるバラツキを（積極的に）確率論で評価可能な誤差に転化し、真実に迫ろうとする視点・態度
 - 方法：**ランダムサンプリング**と**ランダム化**

2種類のバラツキ

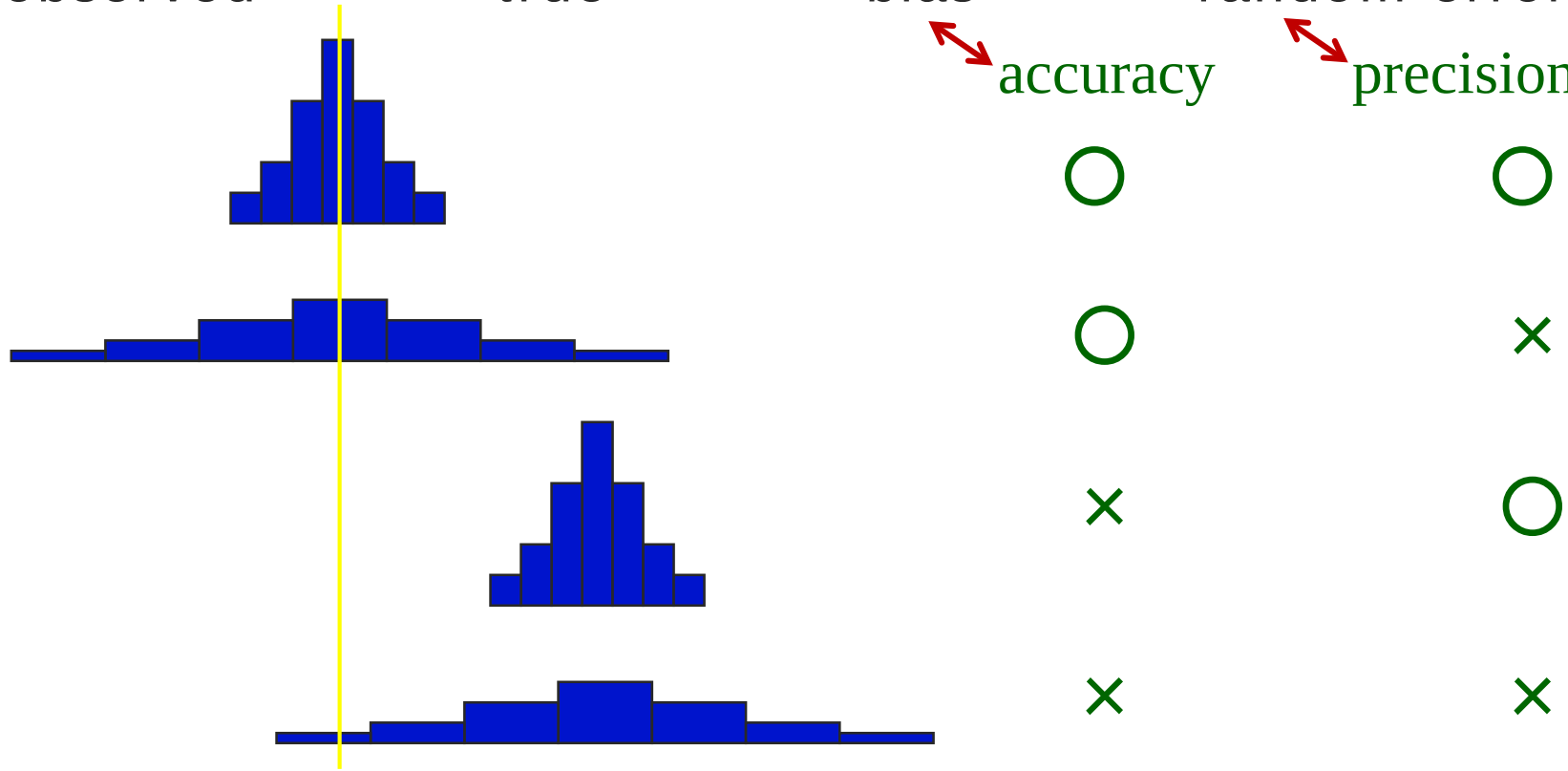
- バイアス
 - 対応・説明可能
- ランダムエラー
 - 誤差と考える（みなす）
 - 知識が深まれば / 情報が得られれば、ランダムエラーは制御可能なバイアス要因に転化可能

精密度と正確度 Precision and Accuracy

観測値 = 真の値 + バイアス + 誤差的バラツキ

observed true bias random error

accuracy precision



○	○
○	×
×	○
×	×

true value

大橋靖雄. 別冊「医学のあゆみ」『医師のための臨床統計学 基礎編』(医歯薬出版株式会社、2011年)
P5、図2を改変
<https://www.ishiyaku.co.jp/search/details.aspx?bookcode=283870>

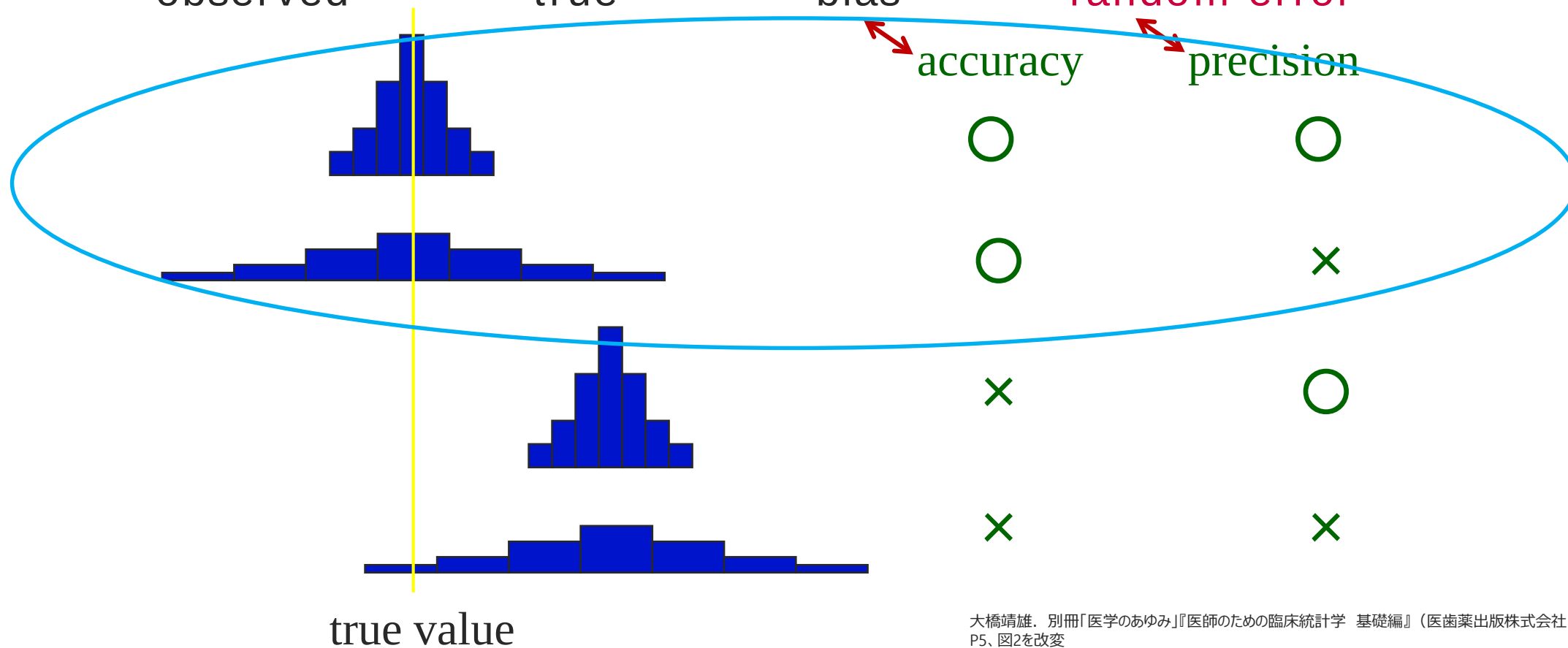
医学研究デザインで必要なこと

- 誤差的バラツキを小さくすること（精度を高くすること）
 - サンプルサイズ（対象者数）を増やす
 - 測定の精度を上げる
- バイアス（偏り）を小さくすること
 - デザイン上の工夫が必要（サンプルサイズを増やしても減少しない）
 - その中で最強の方法が、ランダム化（randomization）
 - 統計解析でも制御可能
- そして、得られた結論の一般化可能性を高めること

純粋な統計学では...

平均をとれば
真値に一致する

$$\begin{array}{ccccc} \text{観測値} & = & \text{真の値} & + & \text{バイアス} & + & \text{誤差的バラツキ} \\ \text{observed} & & \text{true} & & \text{bias} & & \text{random error} \end{array}$$



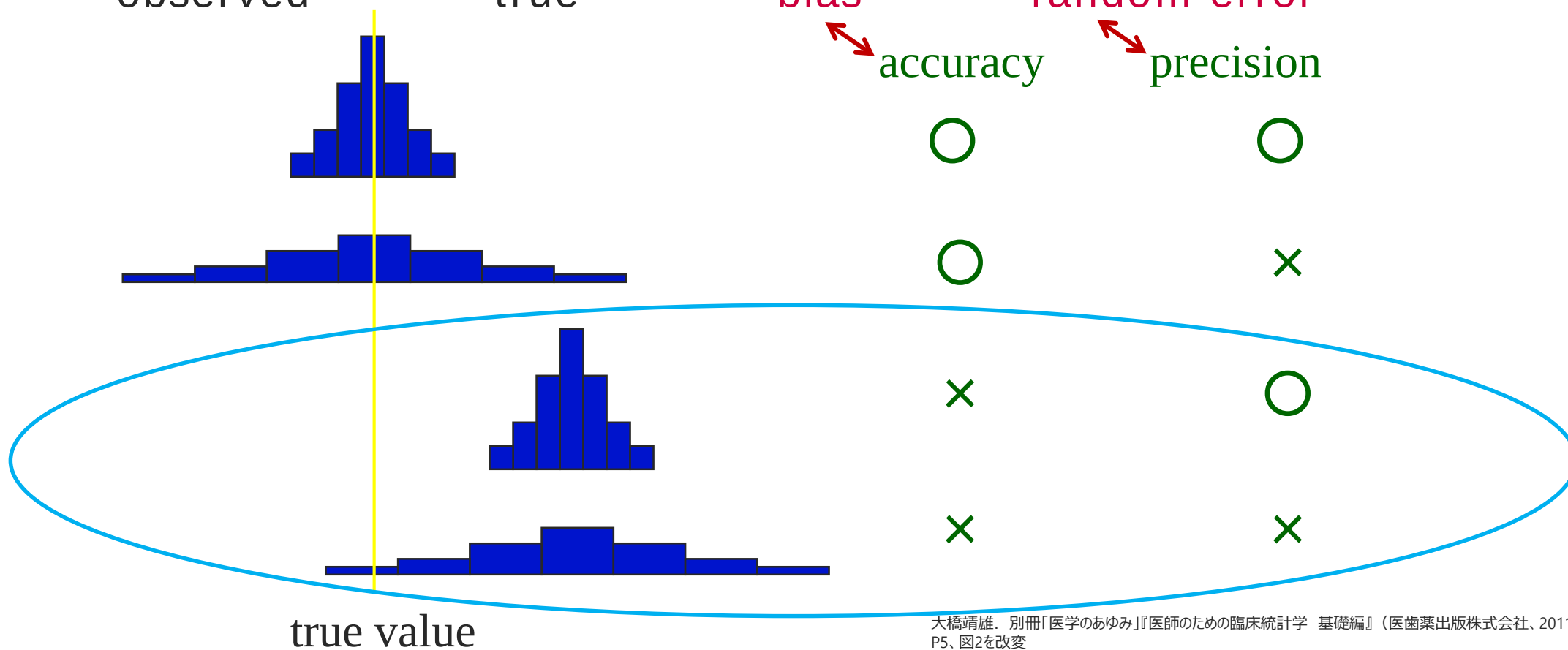
大橋靖雄. 別冊「医学のあゆみ」『医師のための臨床統計学 基礎編』(医歯薬出版株式会社、2011年)
P5、図2を改変
<https://www.ishiyaku.co.jp/search/details.aspx?bookcode=283870>

医学研究では...

平均をとっても
真値に一致しないことがある

$$\begin{array}{ccccc} \text{観測値} & = & \text{真の値} & + & \text{バイアス} & + & \text{誤差的バラツキ} \\ \text{observed} & & \text{true} & & \text{bias} & & \text{random error} \end{array}$$

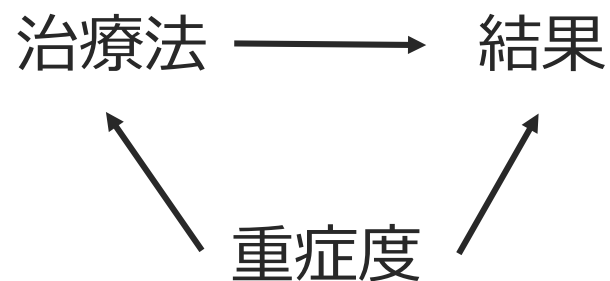
$\nwarrow$ accuracy $\nwarrow$ precision



大橋靖雄. 別冊「医学のあゆみ」『医師のための臨床統計学 基礎編』(医歯薬出版株式会社、2011年)
P5、図2を改変
<https://www.ishiyaku.co.jp/search/details.aspx?bookcode=283870>

例えば、

- ある新しい治療法Aの効果を標準治療Bと比べたい
- 日常診療の場面で、
 - 重症な患者さんに治療法A
 - 軽症な患者さんに治療法B を処方したとする
- これは公平な比較か？
 - 比較しているのは、治療法の違いか？ 重症度の違いか？
 - 治療法Aの結果が悪いのは予想される



バイアス?

- 研究結果が真実から系統的にずれること
 - 妥当性 (Validity) に欠ける
- 人を対象とした完全な研究など存在しない
 - 何らかの理由によるバイアスは必ず存在する
 - 不完全さの程度の問題
- どの程度のバイアスかという視点（批判的吟味）で研究成果を考える必要がある

ゲムシタビンと膀胱がん再発

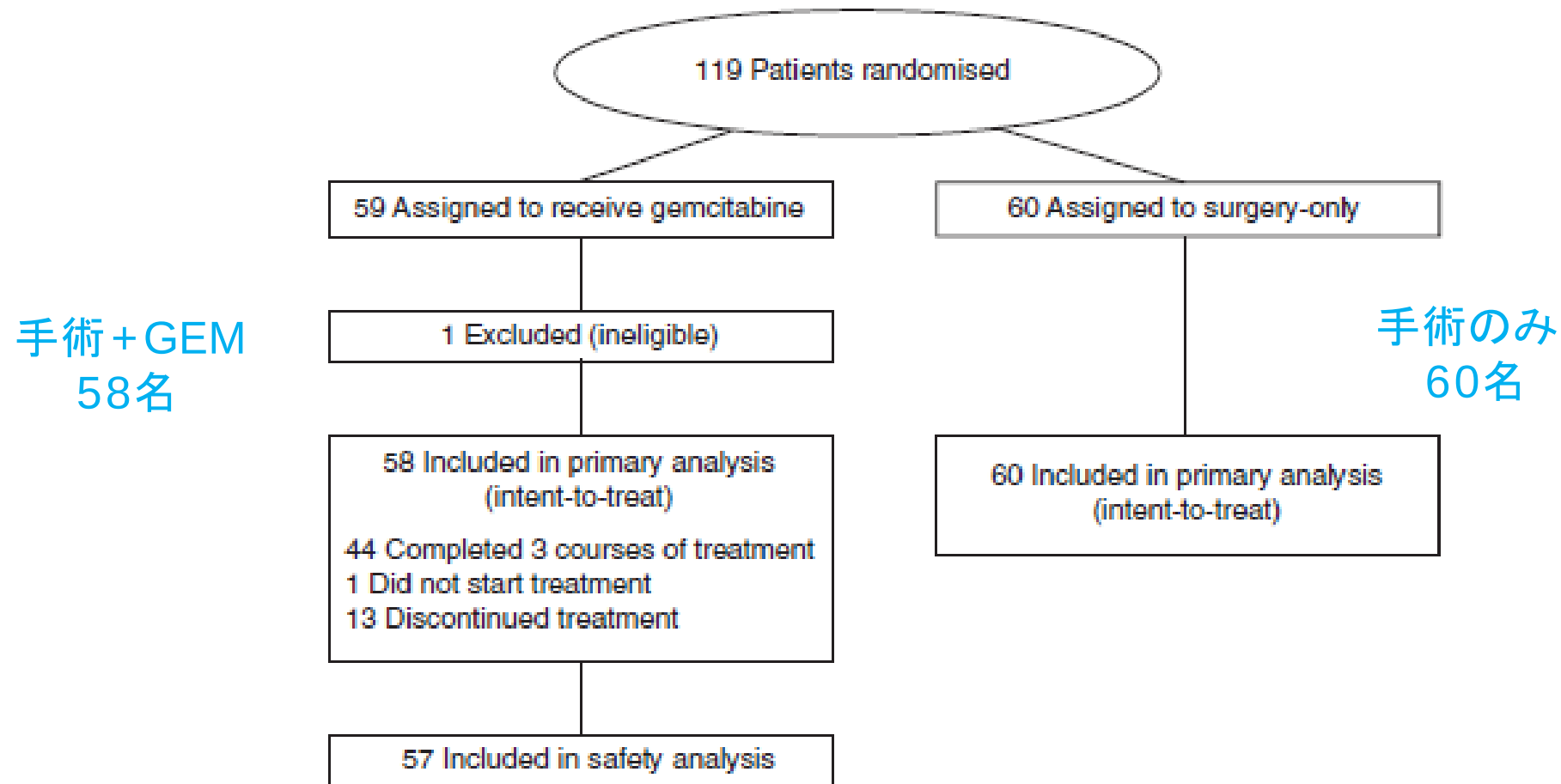
- ランダム化臨床試験（術後補助化学療法）の結果

		再発		合計
		あり	なし	
GEM 投与	あり	44	14	58
	なし	53	7	60
				118

術後補助化学療法：再発予防を目的として手術後に行う抗がん剤などの薬物治療

Ueno, et al. British Journal of Cancer 2009; 101: 908-915.

対象者フローチャート



Ueno, et al. British Journal of Cancer 2009; 101: 908-915.

再発リスクの比較

- ゲムシタビン（GEM）グループ
 - 58例中44例の再発
 - $44/58 = 0.759$ （約76%）
- 手術のみグループ
 - 60例中53例の再発
 - $53/60 = 0.883$ （約88%）

データの記述
記述統計学

76%と88%に差がある？
それとも
もう一度研究すれば、同じ値になってしまう？

推測統計学

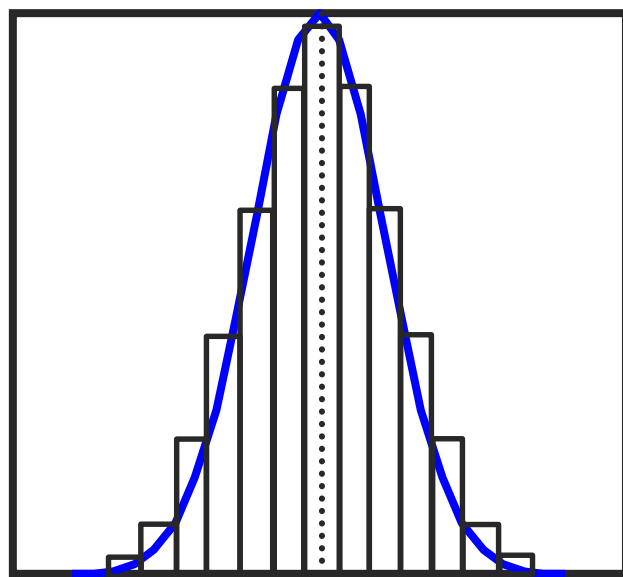
- データに基づいて、集団特性を確率的に推測する方法、あるいはその性質を調べる学問分野
 - 部分から全体への推測
- 統計的推測 Statistical inference
 - 推定と検定の2つの形式に大別
- 推測統計学の論理体系
 - 確率論を中心とする数学の枠組みと道具立て

統計的仮説検定

- 仮説の統計学的反証
- 統計的仮説検定とは
 - 帰無仮説（群間差なし）を考える（否定したい仮説）
 - 「新治療と標準治療の結果は等しい」
 - 例えば、2群でのリスク（P）の差がゼロ（ $P_1 - P_0 = 0$ ）
 - この仮説が正しいと仮定すると
 - 研究にバイアスが少なければ、群間差（リスク差）はゼロを中心に分布する（ランダムにバラツク）
 - 観察されたリスク差が
 - ゼロから大きくはずれていたら、帰無仮説が間違っていると考えるが合理的

「帰無仮説」が正しいとき

- 観察された群間差はゼロを中心に左右対称にバラツクはず



0

群間差 (リスクの差)

仮想的に同じ規模の
研究を繰り返したとき
の群間差の分布
(正規分布)

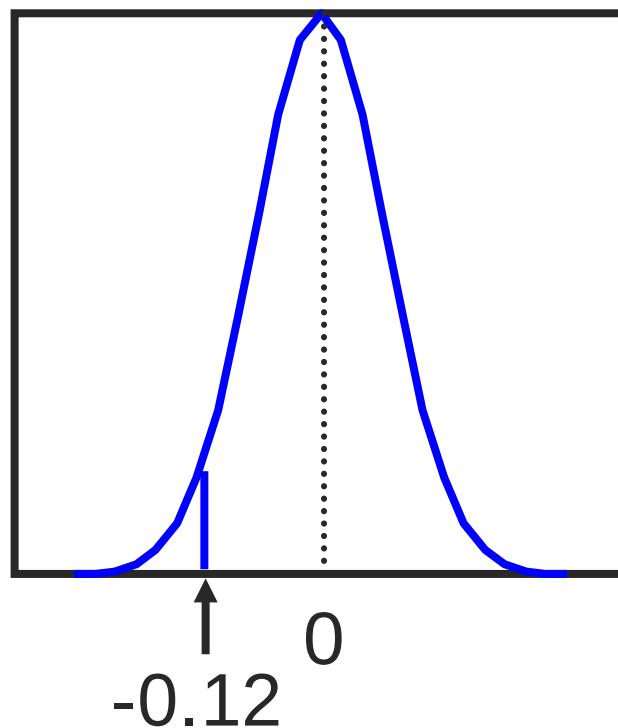


中心極限定理のデモ

- 帰無仮説（群間差ゼロ）が正しい
 - 新治療群（100名）の改善割合 : 60%
 - 標準治療群（100名）の改善割合 : 60%
- 各群で2項擬似乱数を発生
 - 2項乱数：改善/非改善のような2分類変数で、出現に規則性のない数
 - 群間差 = （新薬群での改善確率 - 標準薬群での改善確率）を計算
- 10万回の繰り返し
 - 群間差の分布は？

「帰無仮説」が正しいとき

- 観察された群間差が、ゼロから十分離れていたら、帰無仮説が間違っているのでは?
 - 群間差（リスクの差） = $0.76 - 0.88 = -0.12$ (-12%)

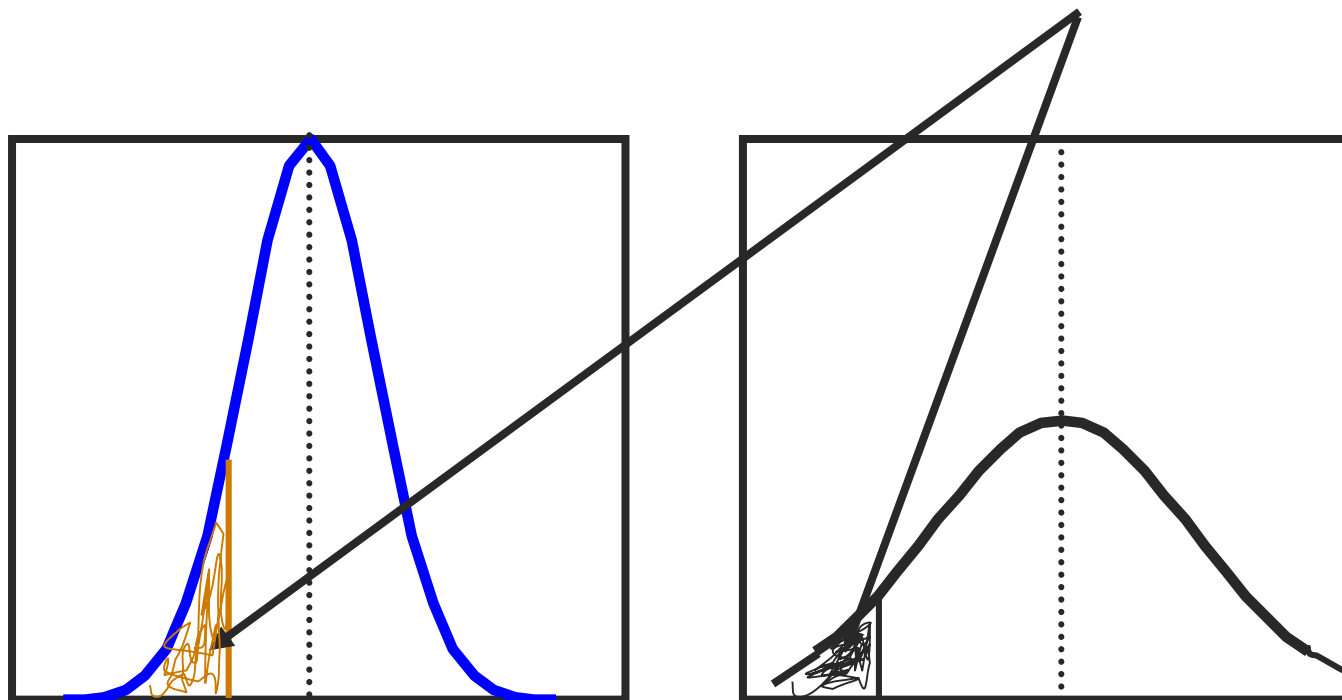


ゼロから十分離れている？

- 絶対値でいいの？
- -12%といったって、対象者数が違ったら？
 - 500人 vs 500人
 - 50人 vs 50人
 - 5人 vs 5人
- 確からしさが違う

ゼロから十分離れた?

- この面積が小さければ、どちらの場合でもゼロから十分離れたと考えよう



精度の高い研究
(人数が多い)

精度の低い研究
(人数が少ない)

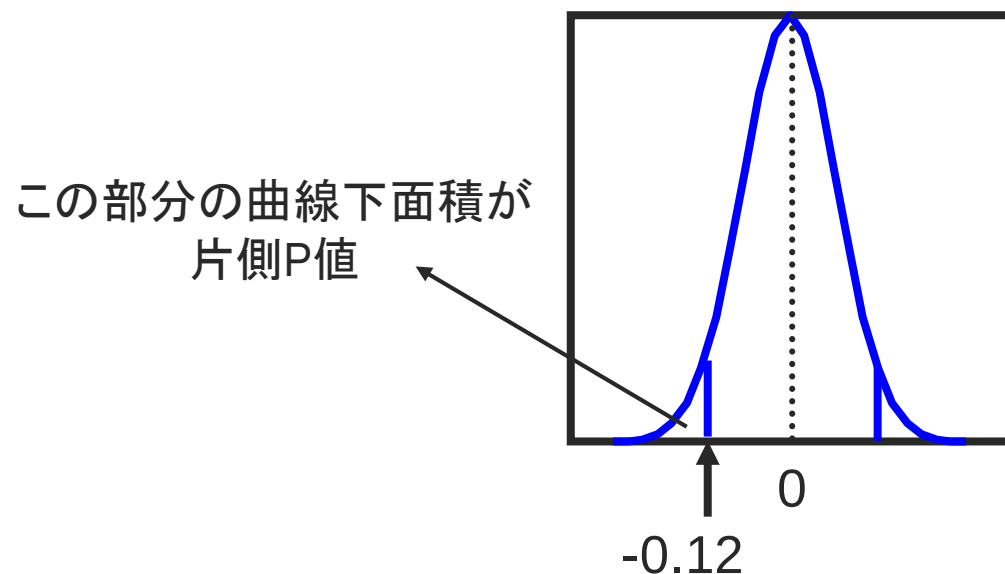
ゼロから十分離れている

- 絶対値と研究の精度の両方を考慮
- 絶対値
 - 群間差（例えば、リスク差）の大きさ
- 研究の精度
 - サンプルサイズの大きさ
- 研究の精度が低くても、差が大きければ
- 差が小さくても、研究の精度が高ければ

ゼロから十分離れていると考えよう

P値 P-value（さっきの面積）

- 仮説「ゲムシタビン投与と膀胱がん再発とは無関係（真の群間差がゼロ）」が正しい場合
- P値：
 - 群間差が観察された値と同じか、それよりももっと仮説から離れた値をとる確率



$$\text{両側P値} = \text{片側P値} \times 2$$

検定の結果 1

- P値が事前に定めた値（有意水準：5%が慣習）よりも小さければ、「仮説を棄却する」
 - 群間差はゼロではないと判断する
 - 「ゲムシタビン投与と再発には何らかの関連がある」と考える

検定の結果 2

- P値が事前に定めた値よりも**大きければ**、「仮説を採択する」
 - 群間差はゼロだと判断する
 - 「ゲムシタビン投与と再発とは無関係」と考える

検定の結果 2

- P値が事前に定めた値よりも大きければ、「仮説を棄却しない」
 - 群間差はゼロであることを「否定できなかった」と判断する
 - 「ゲムシタビン投与と再発は無関係」かどうかは保留と考える

なんでだ？

検定結果が有意

- 統計学的に「差がある」といえる
 - Statistically Significant
- 問題は、
 - 統計的有意な群間差が、臨床的に意味があるかどうか？
 - 今の例では、再発リスクの差（12%）に医学的・社会的意義があるか？

有意でなかった場合は...

- 2群は同等と判断してはいけない
- 帰無仮説「2群間で結果は同じ」は否定するためのもの
 - 否定できなければ、（積極的には）何も統計学的にいけない
- さもなければ、
 - いい加減な（人数の少ない）研究を行えば、常に同等の（帰無仮説が正しい）結果が得られることになる!!

統計的仮説検定の誤用

- 仮説を棄却すること
 - 統計的に有意 Statistically Significant
- 統計的に「有意」という表現が、「医学的にも有意」という誤解を生んだ
- 治療効果の大きさを推定するほうが、ずっと重要
 - それが推定（+信頼区間）

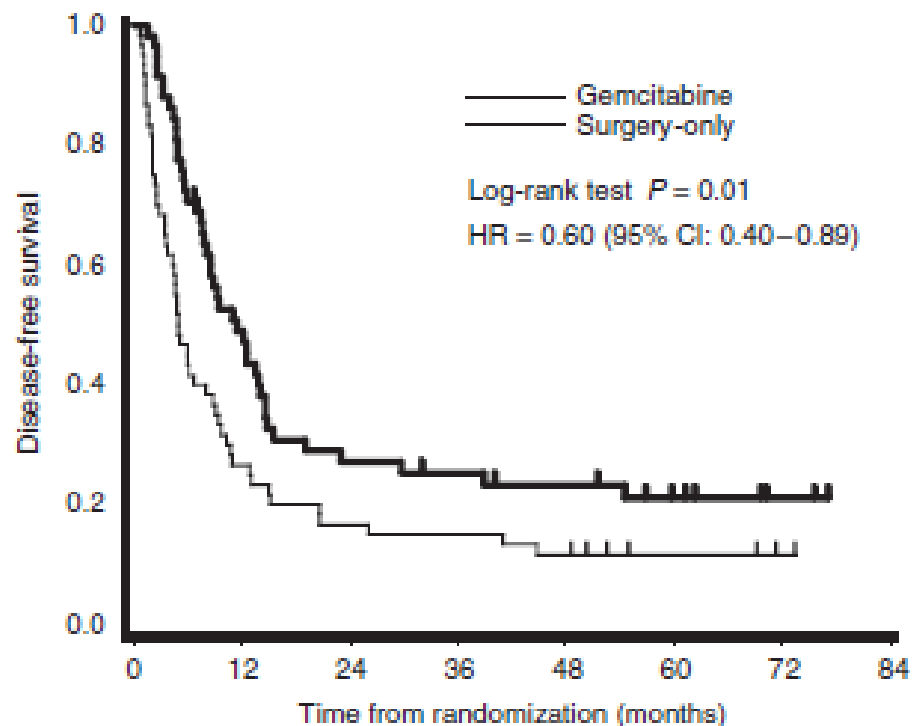
リスクの推定と95%信頼区間

- 95%信頼区間（CI : confidence interval）
 - データと矛盾しない結果（群間差）の範囲
 - 有意水準5%の検定で有意差がつかない群間差の範囲
- リスクの差
 - 効果の推定値 : $0.76 - 0.88 = -0.12$ (-12%)
 - 95%信頼区間 : $-0.26 \sim 0.01$ (-26% ~ 1%)
- リスクの比
 - 効果の推定値 : $0.76/0.88 = 0.86$
 - 95%信頼区間 : $0.72 \sim 1.02$

情報量の違いに注意

- 検定
 - 両側5%で有意であったか、なかったか
- 推定
 - 両側5%で有意であったか、なかったかだけでなく、
 - 治療効果の大きさがどの程度か
 - その効果の大きさの信頼度（95%信頼区間）
 - たとえ、有意でなくても臨床的に意味のある効果もある

膵がん無再発生存曲線



No. at risk	
Gemcitabine	58 27 15 13 11 6 2
Surgery-only	60 16 10 9 7 3 1

Figure 2 Kaplan–Meier estimates of disease-free survival. Intent-to-treat analysis.

Log-rank検定の結果
P値 = 0.01



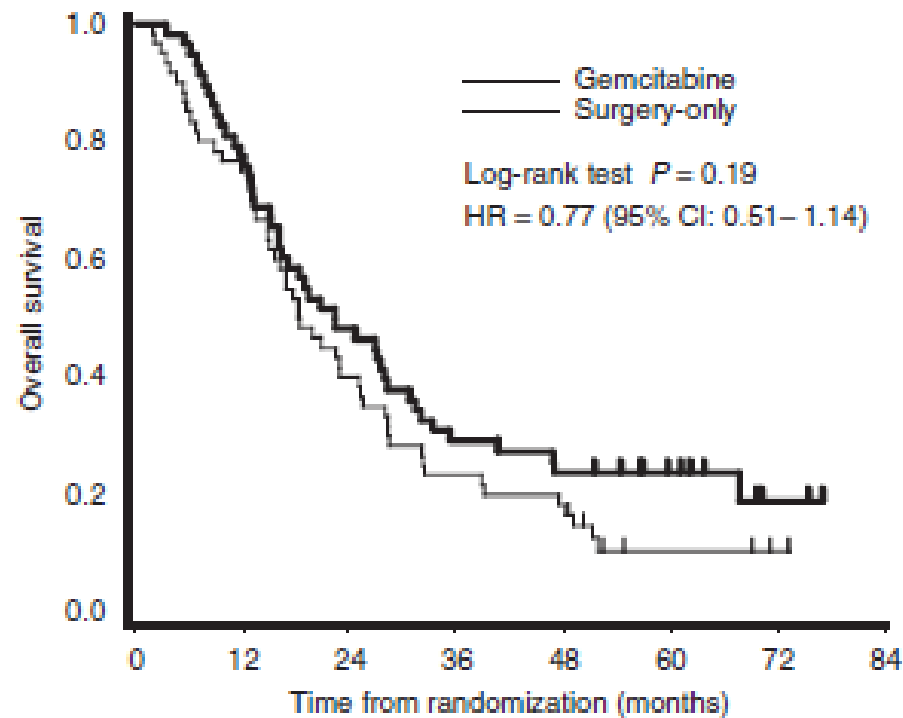
統計的に有意であった

ハザード比(HR) = 0.60
95%信頼区間: 0.40 – 0.89

ハザード：再発・死亡率

Ueno, et al. British Journal of Cancer 2009; 101: 908-915.

膵がん生存曲線



メディアン生存期間

(半分の対象者がなくなるまでの時間)

手術 + GEM: 22.3ヶ月

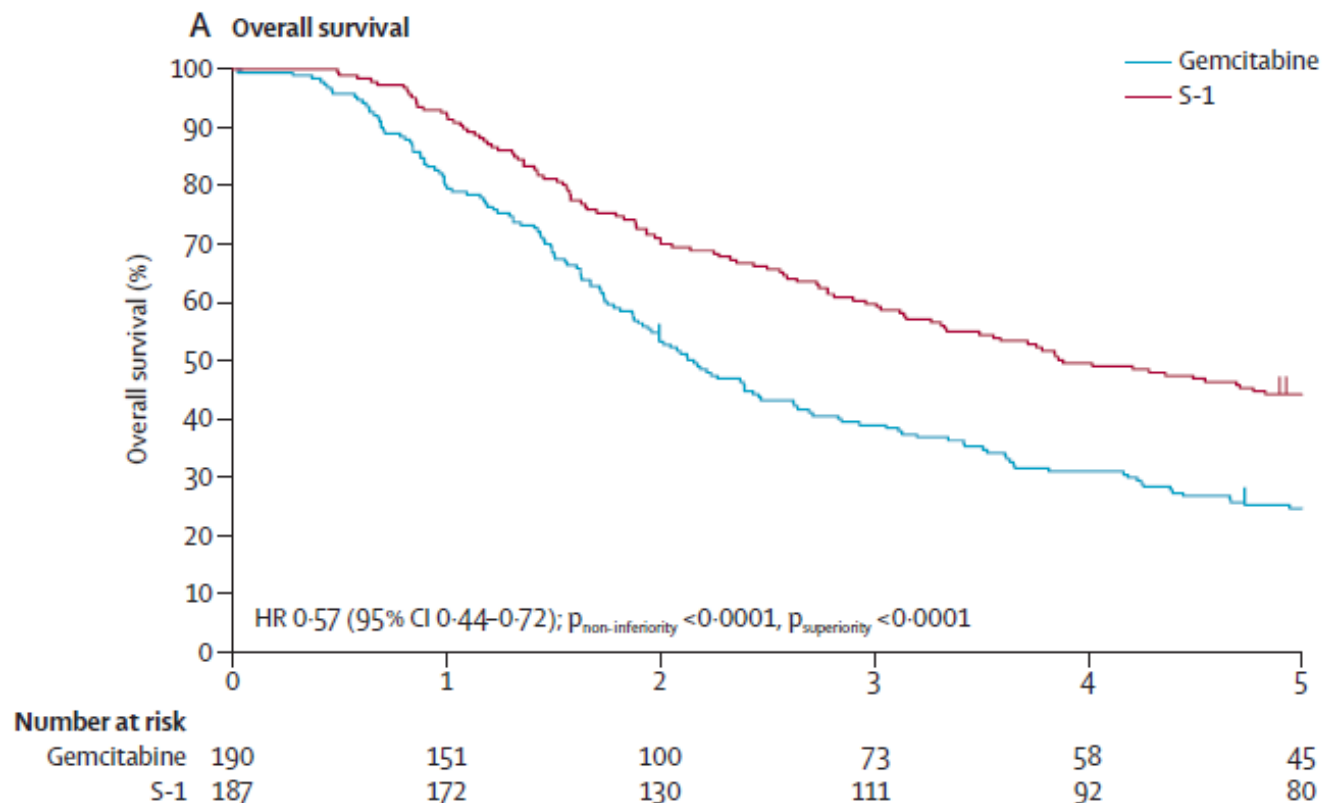
手術のみ : 18.4ヶ月

Figure 4 Kaplan–Meier estimates of overall survival. Intent-to-treat analysis.

Ueno, et al. British Journal of Cancer 2009; 101: 908-915.

膵がん術後の補助化学療法 RCT

- S-1 versus GEM (JASPAC-01試験)



メディアン生存期間

手術 + S-1 : 46.5ヶ月

手術 + GEM : 25.5ヶ月

Uesaka K, et al. "Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)" Lancet 2016; 388(10041): 248-257 fig2-Aより引用
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616305839?via%3Dihub>

治療法が承認されて終わり、、ではない

先週の大庭先生の講義スライドから

- 様々な治療法の組み合わせによる標準治療の決定
- 治療が有効な集団の識別による治療の最適化
- 製薬企業が手を出さないような難病に対する治療開発
- 病気にならないための予防法の評価
- 薬剤の安全性の継続的な評価
- ...
 - 臨床試験・臨床研究という形で
全てデータに基づいて評価が行われる
 - 大学や研究所などのアカデミアで実施されることが多い

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

新聞記事
2018年4月2日 日本経済新聞
見出し：データ分析のプロ育成 日立など9社、5
大学と



一般社団法人
サーキュラーエコノミー推進機構

CEOのご紹介

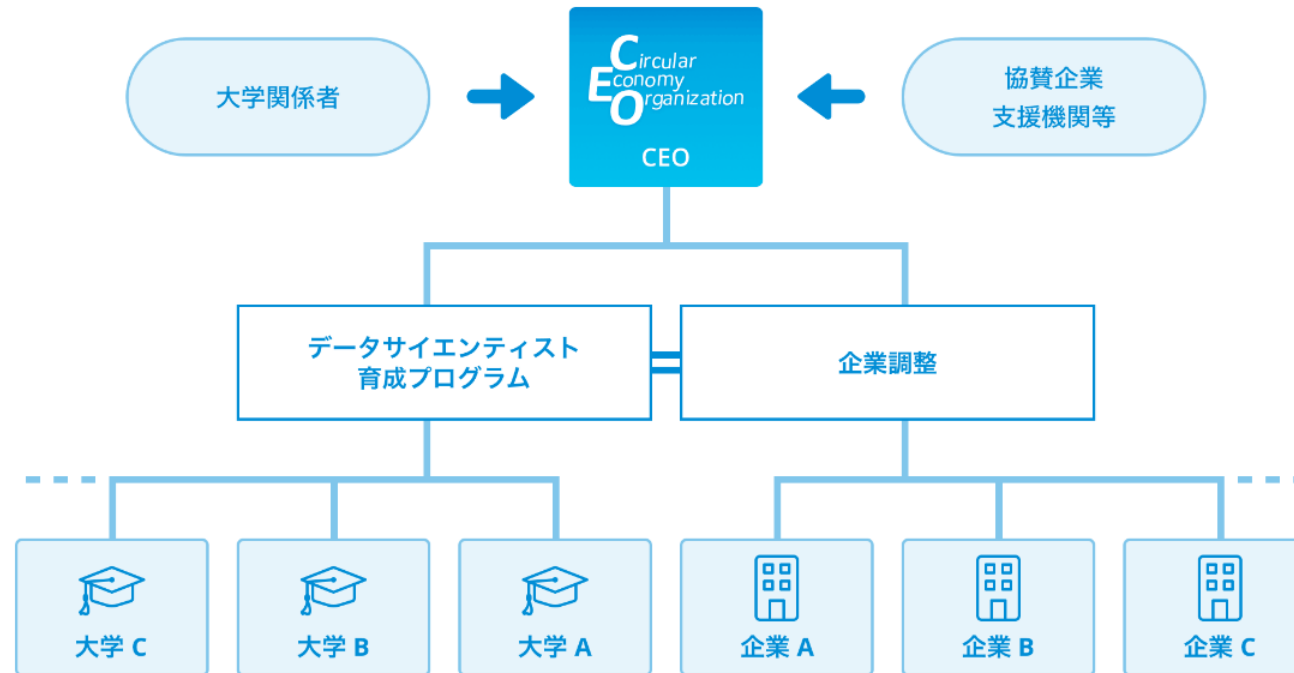
機構概要

CEOの仕組み

ニュース/状況報告

お問い合わせ

実施体制



著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

雑誌誌面

『財界』2018年8月7日

見出し：米中摩擦、地政学リスク、人手不足の中
—「混沌を生き抜く」仕組みづくり

「大学と企業のマッチングで新たな産業を生み出す
データサイエンティストの育成を！」

東京中小企業投資育成社長 望月晴文