

追悼特集 大橋靖雄先生と日本臨床試験学会

大橋靖雄先生と日本臨床試験学会の10年間の歩み

生物統計学の制度化から臨床試験の質の向上へ

京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学

手良向 聡

はじめに

大橋靖雄先生はわが国における生物統計学の制度化に半生を捧げられた。「科学の制度化」とは、当該科学が次の4つの条件を満たしていることを意味する。①教科書化されていること、②査読付き専門誌が存在していること、③その科学を修めた人が「専門家」として社会的に認知されること、④その科学の「有用性」を国が認知しており、応分の研究費が国庫より支給されること¹⁾。

大橋先生は、1984年に東京大学医学部附属病院中央医療情報部講師に着任され、工学分野から医学分野に本拠地を移された。先生は1986～1987年に米国留学(ノースカロライナ大学チャペルヒル校など)され、臨床試験データ・コーディネーティング・センターおよび病院で生物統計家、データマネジャー、リサーチナースなどが確立した専門性を有して仕事をしているのを目の当たりにされた。帰国後、わが国の当時の状況を憂い、生物統計家および臨床試験専門職(モニター、データマネジャー、メディカルライター、臨床試験コーディネーターなど)の教育や組織化に尽力された。先生の多方面にわたる貢献と業績については「生物統計学の世界」²⁾に詳しい。本稿では、わが国における生物統計学の制度化および臨床試験の質の向上に対する大橋靖雄先生の貢献を、私の視点で顧みながら記録したい。

統計学者として

大橋先生が大学の学部・大学院で数理統計学を修め、それを深く理解する一流の統計学者であったことは、「統計的推測—2 標本問題」³⁾、「多次元データの解析」⁴⁾、「生存時間解析」⁵⁾、「医師のための臨床統計学: 基礎編」⁶⁾などの著書から容易にわかる。先生が1979～1980年の竹内啓先生(当時、東京大学経済学部教授)の講義を整理して加筆訂正を行った「統計的推測—2 標本問題」は古典的名著であり、その第6章「ロバスト推定」には、先生の博士論文「探索的データ解析の研究: ロバストな手

法を中心として」の要約が含まれている。また、「多次元データの解析」は多変量解析の卓越した入門書であり、特に第3章「予備的解析」では、データの質管理の重要性を述べたうえで、ジョン・テューキーの探索的データ解析の基礎である幹葉表示、箱ヒゲ図および外れ値、欠測値への対処法がわかりやすく解説されている。ちなみに、私が先生から最初に教わったのはこの予備的解析とそれを実装するSASのUNIVARIATEプロシジャの有用性であった。「生存時間解析」は先生が長年取り組んだテーマを整理したものであり、「“生き残り”データの回帰分析」(図1)、および「故障(生存時間)データの解析」(図2)という手書き資料は、このテーマに対する先生の初期の取り組みを表している。当時、私は本書で事例として使われている膵臓癌データの提供を仲介し、本書の刊行を待ち望んでいた。「医師のための臨床統計学: 基礎編」は、1984年から約25年間にわたる臨床統計学に関する講義の集大成であり、おもに医師を対象としているが、医歯薬・看護分野において教育に従事する統計家にとって必携の1冊となっている。

教育者として

大橋先生は、1989年にBioS(日本科学技術連盟主催「臨床試験セミナー 統計手法専門コース」)を立ち上げた。主として製薬企業、CRO、AROに所属する生物統計家を対象にした1年間のコースであり、2020年度までの31年間に約1600名の修了生を輩出している。1990年4月に東京大学医学部保健学科疫学教室教授に就任し、1992年には日本で初めての生物統計学を冠する講座(疫学・生物統計学教室)を主宰し、24年間に163名の卒業・修了生(卒業論文112名、修士論文66名、課題研究19名、博士論文36名)を指導した⁷⁾。本講座出身者の多くが、大学・研究機関および企業で活躍しており、この教育者としての多大な貢献が、わが国の生物統計学の制度化を大きく推進してきたことは言うまでもない。ま

1990 May

1

“生き残り”データの回帰分析

大橋 靖雄 (東大工学部)

§0. 研究の系譜

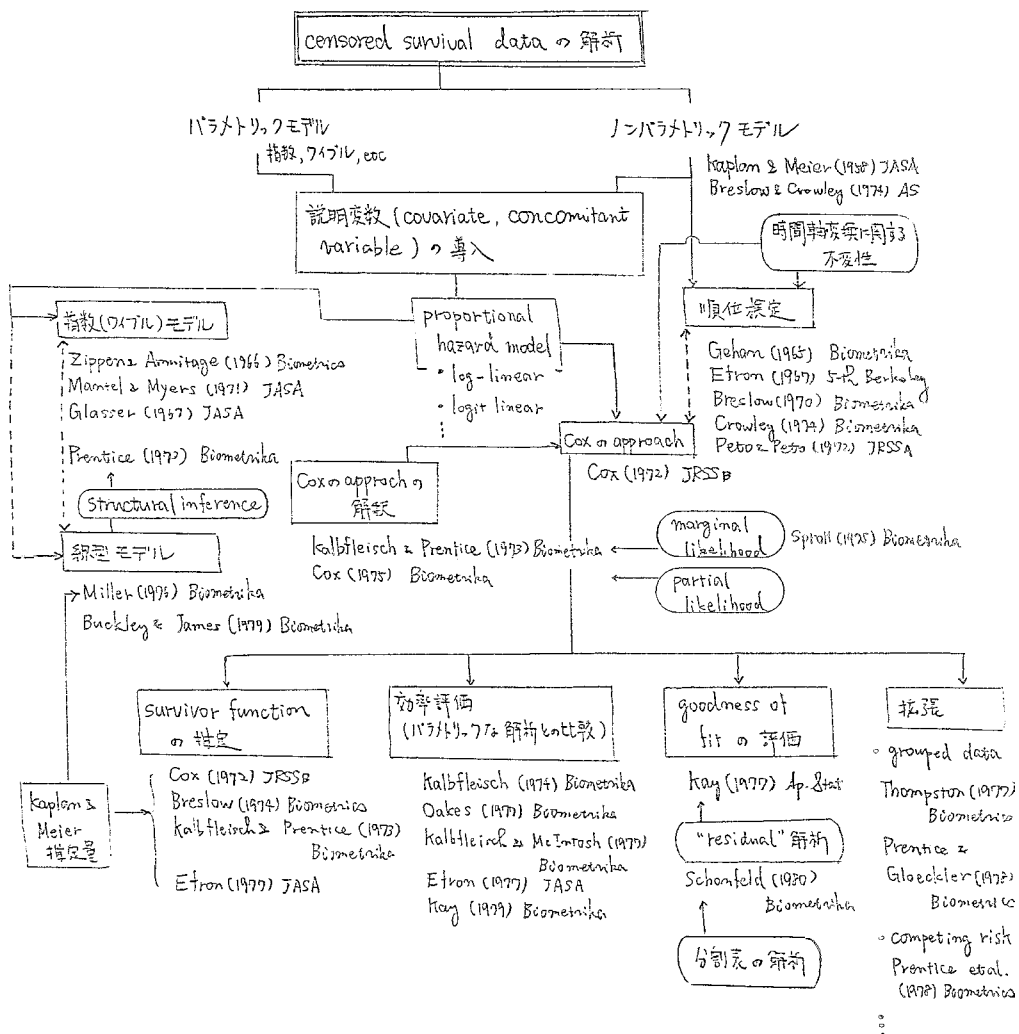


図 1 “生き残り”データの回帰分析 (1980年5月, 全10頁) の表紙

2頁以降は比例ハザードモデルの紹介, 部分尤度に関する補足, 生存関数の推定, 適合度, 実例などであり, ほとんどが数式で書かれている。

故障 (生存時間) データの解析

東大病院中央三徳情報部
大橋 靖雄

打ち切り (censor) を伴う故障 (生存時間) データを対象とする共変量解析の手法として注目されている — 医学統計解析の分野では、もはや標準的手法の域さえある — Cox 流回帰分析について、基本的な面から解説したい。

後に紹介するように、Cox 流回帰分析は癌や慢性疾患の予後予測の手法として用いられることが多いが、提唱者 D.R. Cox 教授が来日講演されたとき最初に取り上げた実例は、工業製品の信頼性の問題であった。とくに使用条件・負荷が異なる工業製品・システムの寿命をフィールドデータを用いて予測したり、寿命に大きく影響する要因探索を行なうための手法として、Cox 流回帰分析は大きなポテンシャルを有していると考えらる。

1. 高まる関心 ～ 幾つかの証拠 ～

Cox 流回帰分析に対して、理論家・実証家双方が強い関心を持っていることを示す例を挙げよう。

・第12回国際計量生物学会 (1980; 東京)

招待論文セッション (総数14)、一般論文セッション (総数37) それぞれ一つが Cox 流回帰分析に当てられた。他セッションで発表された論文の中に、こ

れをテーマとするものがあり、招待論文では双篇中4篇を数えた。

P.K. Anderson (デンマーク) : A Cox regression model for the excess mortality in long-term follow-up studies ～ 死亡率の年次変化のトレンドを取りこんだ Cox 流回帰を提唱し、デンマークの糖尿病患者データの解析結果を示した。

B. Støren & J. Crowley (U.S.A.) : Diagnostics for Cox regression: ～ モデルの不適合性や異常値チェックのための診断手法を Cox 流回帰の場合に拡張した。

R. Prentice (U.S.A.) : Pseudolikelihood functions arising in cohort study : Relative risk estimation ～ 大規模コホート調査データを用いて相対危険度を調べる場合の方法論として、Cox 流回帰を拡張した。

渋谷政昭, 斎藤千尋 (日本) : Parametric and non-parametric models in hazard analysis ～ 後半の節分で Cox 流回帰の適合度検定の新しい手法を提唱した。

・論文にみる臨床家の関心の高まり

前谷池 (1981) 「Cox 理論は癌生存データの解析に適用できるか」

J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 16, 1377-1383.

中尾他 (1983) 「SPG の進行胃癌における

図 2 「故障 (生存時間) データの解析」(1984 年 8 月頃 (推定), 全 13 頁) の表紙

内容は生存関数の推定と Cox 回帰分析の紹介であり、数理的な部分は補遺とされ、数式はほとんど用いられていない。

た、東京大学定年退職後は中央大学理工学部で約7年にわたり教鞭をとり、ここでも多くの統計家の卵を育てた。

生物統計家・試験統計家として

1 試験統計家としての心構え

大橋先生が試験統計家、統計アドバイザー、独立データモニタリング委員として参画した臨床試験の数は数百を超えていると推察する。先生は、統計学領域に加えて医学領域の学会に積極的に参加し、最新の情報を入手して、常に臨床試験のデザインや解析への適用を考えていた。ICH 統計ガイドライン案が議論されていた1998年に、先生が試験統計家としての心構えを述べた貴重な文章がある⁸⁾。

『このような場面〔筆者注：臨床家との共同作業や新薬開発の場面〕における統計家の役割は、現実の（しばしば誰も経験していない）問題に研究プロジェクトチームの一員として柔軟に対処し解決することであると思うのです。薬効評価はかくあるべし、という理念を応用するのではなく、現実の薬剤あるいは薬効分野の仕事の経験を通じ、共通する考え方が整理・昇華・抽象されて「臨床試験の方法論とくに統計的側面」が形成されるという感じがします。少なくとも私はそう行動してきたつもりです。整理・昇華・抽象する過程で、現実の問題の持つ存在感和複雑さ（いやらしさ）、みずみずしさが失われます。ICH 統計ガイドラインに限らず、臨床試験統計方法論のガイドラインや教科書的講演がしばしば無味乾燥かつ曖昧となるのは、ある程度いたしかた無いことです。（余談ですが、これに輪をかけたのが昨今盛んなデータ管理に関する議論です。）これからの試験統計家に期待されることは、ガイドラインを覚え応用するのではなく、ガイドラインが作られてきた背景・問題を理解し、新たな問題に対処できる力を養うことであると思います。そのためには、どうしてもある程度の臨床の知識が必要になると思います。私が癌の分野の研究に比較的積極的に関与しているのは、この分野の臨床の知識がある程度身についたからと思うからです。アメリカの臨床腫瘍学会に出席しはじめてから7年ほどになりますが、研究の背景や意義を臨床の文脈の中である程度理解できることが、計画・解析の大きな助けとなることを実感しています。この教育をこれからの試験統計家やデータ・マネージャにどう行うかは、頭の痛い問題です。話がずれてきましたが、個々の開発研究の個性を強調したいということ、個々の問題に柔軟に対処しない限り、一般・抽象としての統計的方法論の発展（統計家の成長）も無い、というのが私の言いたいことです。』

2 臨床試験方法論

臨床家と統計家が集うユニークな研究会であった「癌の生存時間研究会」（日本臨床試験学会がそのミッションを引き継いでいる⁹⁾）において、大橋先生は、統計家代表として先頭に立って臨床家と議論をしていた。特に、1987年11月の本研究会での特別講演をまとめた「癌の臨床試験におけるランダム化」¹⁰⁾はわが国初の本テーマに関する総説である。先生は医学領域の学会で議論・提言を行いながら、生物統計学の制度化を目指して活動していた。1993年の第1回臨床腫瘍研究会（現在の日本臨床腫瘍学会）特別講演においての「Biostatisticianからの本邦臨床試験への提言」はその代表的なものである¹¹⁾。最初に、生物統計学は、数理統計学と異なり、問題解決への指向性が特徴であり、特に臨床試験の分野は、倫理の葛藤（individual-ethics と collective-ethics）と情報提供の問題（被験者への配慮）の存在が他分野とは異なることを強調している。また、1990年頃までの臨床試験方法論の発展を整理し、当時のトピックスとして、多因子要因実験、サンプルサイズ設計、AIDS 臨床試験、がんの第Ⅰ相・第Ⅱ相試験、中間解析、欠損を伴う継時観測データ、生存時間解析、PK・PDの解析、多重性、コンピュータ・インテンシブな解析、メタアナリシス、QOL評価、試験データ管理データベースを挙げている。結語として、臨床試験の基盤構築を関係者は真剣に考えるべきであり、臨床試験を社会的に認知されたものとするために、医療従事者のみでなく、行政、メディア、患者との対話を開始すべきである、と主張している。これに加筆した総説は成書¹²⁾にまとめられており、25年前の状況がよくわかる。本総説は『臨床試験の分野における（広義の）統計の諸問題が概観できたとすれば望外の喜びであり、繰り返しとなるが、この分野に対する、とくに若手の統計家の主体的な参加がなされることを期待したい。』と結ばれている。

まさに、その講演の年（1993年）にソリブジン事件が起こり、わが国の臨床試験・治験の制度、それを取り巻く環境は変貌をとげ、1998年の新GCP施行へつながることとなる。「臨床試験に対する生物統計学の社会的貢献：4半世紀の経験と今後の展望」¹³⁾は、新GCP以前のわが国の臨床試験方法論の問題点を整理・反省し、個別化医療へのパラダイムシフトについて論じている。また、がん臨床試験デザイン上のアイデアとして、①ベイズ流手法の導入、②第Ⅱ相試験とくにランダム化第Ⅱ相の工夫、③感度を高めるための enrichment design、④標的集団を意識した検証、の4つを挙げ、その結語は、『繰り返し主張したように、研究を「螺旋的に展開させる」生物統計専門家あるいは試験統計家がますます広い分野で要

求されつつある。』という生物統計学の制度化が成就しつつあるという確信に満ちた言葉であった。

3 臨床試験の質の向上

日本臨床試験研究会第5回学術集会シンポジウムにおいての講演「臨床試験の質とは何か」¹⁴⁾には、臨床試験の品質特性として以下の6項目が示されている。①標準治療に対するインパクト、②正確さと精密さ、一般化可能性、③プラン(研究組織)、④デザイン(プロトコルの質/relevantな仮説/エンドポイントの設定/症例数と適切な中間解析、適切な解析方法)、⑤実施(治療コンプライアンス/追跡と脱落、欠損データ/データ管理とそのシステム)、⑥出版。最後に、『質の高い臨床試験は、検証的試験の場合、次のようにまとめることができよう。①目的・仮説が明確で、②その検証のためのデザインが適切で、③適切に実施され、④その結果、得られたデータの品質保証が適正なレベルでなされ、⑤目的が達成できたかどうか明確で、⑥以上のことが明確に論文化され、⑦実地医療に(大きな)インパクトを与える試験。』と整理している。

4 学会活動

1980年に日本計量生物学会が設立された際、当時東京大学工学部助手の大橋先生は若くして編集幹事を務め、それから40年にわたり評議員・理事などの要職を歴任し、2013~2018年には会長として学会の一般社団法人化および試験統計家認定制度の設立に貢献した。ちなみに、一般社団法人化準備のさなかに、理事会で私が学会名称変更の提案を軽々しく行って顰蹙を買ったことがあったが、学会創設からの歴史および先人の思いを理解する先生は、その提案を受け入れることはなかった。また、先生は1995年の日本薬剤疫学研究会(現在は学会)、2009年の日本臨床試験研究会(現在は学会)の設立に深く関与し、SASユーザー会を含むさまざまな学会・組織を牽引してきた。

日本計量生物学会・試験統計家認定制度

1 臨床研究に関する学会声明と行動基準

先述した日本計量生物学会は、国際計量生物学会(IBS: International Biometric Society)の日本支部として1980年9月に設立された学会で、わが国の大学・研究機関や企業で働く多くの生物統計家が所属している(2021年8月時点の会員数:約830名)。2013年9月、当時会長の大橋靖雄先生、元会長の佐藤俊哉先生(京都大学)が中心となり、ディオバン臨床試験の問題の核心を捉えた声明「臨床研究に関する日本計量生物学会声明」¹⁵⁾を公表した。その要約を以下に示す。

- ・薬事法の適用とならない臨床試験、臨床研究ではいまだに生物統計専門家が関与していない研究が数多く行われている。
- ・「適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家」は、単に臨床試験の統計業務に長けているのではなく、臨床試験そのものに関する専門家でもあり、このような専門家が参加していない臨床試験には科学的に問題があるものが多い。
- ・2012年5月より「統計家の行動基準」¹⁶⁾の作成を行ってきた。この基準では、統計家は、
—社会の利益の増進に貢献する
—必要な専門知識と技能を獲得し、それらの維持・向上に努める
—捏造や改ざんなどの不正行為は行わず、不正行為に荷担することもしない

などをうたっている。

以上より、日本計量生物学会は、

1. 臨床試験、臨床研究には適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家の計画段階からの実質的な関与が必須であること
 2. そのためには主要な臨床研究機関における生物統計学専門家ポストの設置、および医学部・歯学部・附属病院を有する大学には教育・研究のために生物統計教員の配置を行うことが必要であること
- の2点を提言する。

日本計量生物学会は「統計家の行動基準」に則り、生物統計専門家の育成・研修をサポートし、必要な知識・技能の向上に関する教育セミナーなどを提供する、および臨床研究に携わる生物統計専門家のネットワークの強化を支援することで、上記の提言に寄与する所存である。

2 試験統計家認定制度発足の経緯と概要

「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」においては、臨床研究に係る法規制の必要性などが議論され、2014年に報告書¹⁷⁾が公表された。そのなかには、「人材育成等について」という項が設けられ、生物統計専門家の人材育成の重要性とともに、前述の学会声明の内容が盛り込まれている。このような背景のなかで、佐藤俊哉先生と私の連名で2014年12月の日本計量生物学会理事会において『「試験統計家」の認定制に関するワーキンググループ設置の提案』を行った。当時会長であった大橋先生はすぐにこの提案を受け入れ、2015年2月にワーキンググループが設置され、規則の作成、学会の一般社団法人化を経て、2017年4月から認定制度が開始された。

この制度の目的は「臨床研究の科学的かつ倫理的な質

を高めることで、人々が有効かつ安全な医療の恩恵をうけることができ、併せて計量生物学の進歩と発展を図ること」とされ、試験統計家を「臨床研究の統計的デザインと解析、統計家の行動基準に関し深い知識を有し、実践している者」と定義した。学会は、責任試験統計家 (senior trial statistician) と実務試験統計家 (trial statistician) の2種類を認定し、5年の更新制とした。規則・細則、審査基準などの詳細は学会ホームページ (<http://www.biometrics.gr.jp/recognition/index.html>) を参照いただきたい。

実務試験統計家は、「試験デザイン・統計解析計画書の策定」、「統計解析の実施」、「結果の解釈・報告」の3つの業務をすべて経験していることが要件である。責任試験統計家は、それに加えてデータセンターの運営など試験全体の質管理やデータモニタリング委員などの外部評価が行える水準が要求されることから、統計解析責任者としての十分な実務経験が必要となる。なお、観察研究や健常者を対象とした臨床試験は対象とせず、アドバイザーとしての試験への関与、および研究審査などの経験は責任の所在が明確でないため、実務経験には含めないこととした。また、認定申請のためには学会が主催する講習会を受ける必要がある。講習会では、「臨床試験の質管理・保証と関連する法規制」、「統計家の行動基準」、「ICH-E9 (臨床試験のための統計的原則)」の解説とグループ実習が行われる。なお、2021年4月現在、責任試験統計家31名、実務試験統計家51名が認定されている。

おわりに

私事であるが、1986年から9年間、大橋先生のもとで受託研究員・研究生として多くのことを学んだ。その後も、2003～2005年にSWOG (Southwest Oncology Group) の統計家と共同で企画した US-Japan Biostatistics Workshop (神戸, シアトル, 京都の3回) で講演していただいたり、さまざまな場面で指導を受けたりしてきた。また、2017～2020年には京都府立医科大学客員教授として大学院講義のために毎年京都に来られ、いつも私たちを励ましてくれた。最後に、生物統計学の制度化と臨床試

験の質の向上にわが国のリーダーとして取り組み、私たち後進を励まししながら温かく見守ってくださった大橋靖雄先生に深く感謝するとともに、その志を引き継ぎ、後進に伝えることが私たちの使命と考えている。

文 献

- 1) 佐和隆光. 「制度化」された経済学の功罪. 学術の動向 2007.5, p.84-5.
- 2) 大橋靖雄. 生物統計学の世界. スタットコム株式会社; 2014.
- 3) 竹内啓, 大橋靖雄. 統計的推測—2 標本問題. 数学セミナー増刊. 日本評論社; 1981.
- 4) 鷺尾泰俊, 大橋靖雄. 多次元データの解析. 岩波書店; 1989.
- 5) 大橋靖雄, 浜田知久馬. 生存時間解析. 東京大学出版会; 1995.
- 6) 大橋靖雄. 医師のための臨床統計学: 基礎編. 別冊・医学のあゆみ; 2011.
- 7) 大橋靖雄教授最終講義 (2014年3月10日) 配布資料; 2014.
- 8) 大橋靖雄. 有用性と超多施設試験の意義—椿・藤田・佐藤論文について—. 統計数理 1998; 46: 122-7.
- 9) 大橋靖雄. この10年, コロナ禍, 次の10年. 薬理と治療 2020; 48 suppl 1: s5-6.
- 10) 大橋靖雄. 癌の臨床試験におけるランダム化. 癌の生存時間研究会誌 1988; 8: 99-111.
- 11) 大橋靖雄. Biostatistician からの本邦臨床試験への提言. 癌と化学療法 1993; 20: 2483-95.
- 12) 大橋靖雄. 臨床試験の計画と統計解析. In: 竹内啓, 竹村彰通編. 数理統計学の理論と応用. 東京大学出版会; 1994. p.275-98.
- 13) 大橋靖雄. 臨床試験に対する生物統計学の社会的貢献: 4 半世紀の経験と今後の展望. 計量生物学 2007; 28 (特別号 1): S75-86.
- 14) 大橋靖雄. 臨床試験の質とは何か. 薬理と治療 2014; 42 suppl. 2: s69-74.
- 15) 日本計量生物学会. 臨床研究に関する日本計量生物学会声明 (2013年9月10日). (accessed 2021-9-12) http://www.biometrics.gr.jp/news/all/seimei_20131126.pdf
- 16) 日本計量生物学会. 統計家の行動基準 (2013年11月5日改訂). (accessed 2021-9-12) http://www.biometrics.gr.jp/news/all/standard_20150310.pdf
- 17) 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会. 臨床に係る制度の在り方に関する報告書 (2014年12月11日). (accessed 2021-9-12) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000068409.pdf>