

## 2011年計量生物セミナー 秋の京都はいい天気だった(公開版)

佐藤俊哉(京都大学医療統計)

2011年11月25日(金)

今日から京都駅前のキャンパスプラザ京都で計量生物セミナーが開催される。計量生物セミナーは統計数理研究所の故 駒澤勉先生が計量生物学会会長であった時に、泊まり込みのセミナーをやりたいといただいたのがきっかけ(「車座になって飲もうよ」が口癖の人のいい先生であった)で、1993年からはじまった。

一時中断していたセミナーだが、企画担当だった現大阪大学の上坂浩之さんが中心となって神戸での泊まり込みのセミナーを再開し、今年のはじめての合宿形式ではないセミナーとなった。テーマは企画理事のみなさんにいろいろと検討してもらい、来年の IBC につながるものとして、「チュートリアル・中間解析と適応的試験」となった。

京大病院の手良向さんから事前申し込みが 100 名を超えた、と聞き楽しみなところだが、午前中は大学でファカルティ・デベロップメントがあるためおとなしく出席する。12時を少し回って終了し、寒水さんは一旦自転車で家に帰ってから会場に行くというので、急いでタクシーと地下鉄を乗り継いで京都駅へ。お弁当を買ってから会場に向かおうと伊勢丹の地下に行くと第一三共の小山暢之さんが歩いている。みなさんあまり知らないかもしれないが、小山さんはわたしが統数研にいたときの弟子である。軽く挨拶して小山さんは先に会場へと向かい、わたしは侘屋古暦堂の「ふわふわ卵の鳥かつ弁当」を買って会場へ。

受け付けでは医療統計 M2 鈴木さん、高田くんが、また会場係は博士の野間さんがお手伝いである。ご苦労さま。今日は仕事もしないといけないので、後方のコンサートそばに陣取りまずは腹ごしらえ。そういえば去年の計量生物セミナーもこの鳥かつ弁当だった。140名の参加があったようで、第一講義室がほぼ埋まっており壮観である。久留米大 服部さんから企画の趣旨説明がありセミナーのスタート。トップは九州大学 山中さんによる「群逐次検定の基礎」。ICH-E9 の翻訳の際にこの「Group Sequential Test」の訳に「群逐次検定」を用いるのには吉村先生もわたしも抵抗があり、わたしは「グループ連続検定」、吉村先生は「逐次群検定」を提案したのであるが、いずれも却下されてしまった。

続いて塩野義の長谷川さんによる「無益性評価」。長谷川さん「わたしの講演が無益性で中止とならないよう」と前ふりをするものの、うけは今一つ。でもその心がけやよし、である。しかしこの「無益性」、「futility」の訳なので仕方がないのだが、患者さんに「この試験は無益性で中止になりました」といえないだろう。無益であることを検証するわけではないので、ちょっと長いがやはり「有効性をしめせそうもないことによる中止」か? わたしが関係した臨床試験の中間解析でこの「有効性をしめせそうもないことによる中止」をした経験があるのだが、IDMC の特に臨床の先生方にどう説明したらいいのかだいたい迷った。もちろん条件付き検出力は計算したが、こちらもだからなんだと説明したらいいのか、委員会もどう判断したらいいのかわからないではないかと、一番わかりやすいだろうと最終結果がこうならないと有意に

はならない、そのためにはこれからのデータでこんなに効かないと達成しませんよ、と stochastic ならぬただの curtailment の結果を提示した。この IDMC とのコミュニケーションについて質問したのだが、なかなか難しいとのことで持越しに。

次は服部さんによる「中間解析後の推測」。中間解析ではたまたまいい結果がでたときに中止となるので、治療効果をよくみせる方向にバイアスが入ることはよく知られており、アルファレベルを調整する方法は人口に膾炙しているのだが、推定値のバイアスを修正する方法はほとんど使われていない。実は計量生物セミナーでは 1997 年に東大 大橋先生がオーガナイズして中間解析を取り上げており、2000 年発行の計量生物学 21 巻特集号としてそのときの記録が出版されている。その最後にセミナーでの Q&A が掲載されているのであるが、Q7 として試験開始後の解析について質問があった。現統数研の松井先生がセミナーでくり返し信頼区間法というバイアスのない信頼区間の構成方法を紹介したので、即興で「松井さんが紹介してくれた信頼区間を作る方法っていうのは、計算は大変ですけどあることはあります。点推定値もいろいろ考え方がありますが、ひとつの考え方として、0%信頼区間が点推定値だという考え方なんです。95%信頼区間、90%信頼区間を作りますよね。で、どんどん幅を狭くしていけば、0%信頼区間というのを理論的に作れて、それはひとつの値になります。点推定値になります。その上で松井さんの紹介してくれた信頼区間の方法に基づいて、0%信頼区間を作り、それを点推定値だとすれば調整した治療効果がでてくる」となにをいっているんだかよくわからないが、まあそんなことをいったものの実際にはどう計算するかさっぱりであった。

服部さんの説明を聴いてようやく 10 年来の謎が解けた。それにしても服部さんのプレゼンは構成がよく、話もうまいし聴いていてわかりやすい。最後は実例の紹介で総合討論の時間があまりとれず残念であったが、今日はチュートリアルなのでまあこんなものか。予定通り 17 時半に終了して、18 時からは会場を移動して「スーパードライ ルネサンス」で懇親会。

企画理事の保健医療科学院 高橋さんから「会長は乾杯のあいさつをせよ」と厳命を受けているので、「ルネッサンス」とやろうかとも思ったが、少々古いしすべると怖いので、「とりあえず明日のことは起きた時に考えることにして」とか「明日もいい天気のようなので…」とあたりさわりのないあいさつで乾杯。わたしがスーパードライは××××ことをしてかしらるか困ったもんだが、事前にメニューをチェックすると飲み放題に黒ビールがあったので、もっぱら黒ビールで通す。会場が立食で 50 人までということらしいが、ここもぎっしり感があり盛況である。料理も十分でけっこういただいた。ただ去年も書いたが、立食は腰が痛くなりつらい。(悪いことにキャンパスプラザの椅子も妙に座り心地が悪く、このあとしばらく腰痛となってしまった。)

企画理事のみなさんなどと話をし、コーワの菅波さんが、ということ で部長になったというのであいさつに行き名刺をもらう。さっそく部長の前にでをつけてあげることに。名刺ぜんぶに書いてやるからぜんぶだせ、といったのだが断られた。なんでも昨年の計量生物セミナー日記をみて「菅波さんは佐藤先生に嫌われているんですか」と聞かれたそうであるが、会長が一会員に対しての好き嫌いを公にすることは問題があるためこの件は「ノーコメント」とさせ

ていただきます。

機構の安藤さんと IDMC のガイドラインなどの話をしていたときに、ちょっと今回のセミナータイトルに誤解があったようで、チュートリアルは「中間解析」だけにかかるのであるが、全体にかかっているように読めるので安藤さんは「なんで安藤さんがいまさら勉強しにいかないといけないのか」と上から言われたとのこと。今後は誤解のないよう「中間解析チュートリアルと適応的試験」などとすることにしよう。9 時近くになってお開き。最後に理科大の平川さんと少し話すが、抗がん剤の審査のことを心配していた。みなさんともう一軒行きたかったが、黒ビールをだいぶ飲んだのと明日も早い。10 時から講演なので部長にあまり遅くならないようにとって地下鉄で帰宅する。

11 月 26 日(土)

今朝も元気に起きてヨーグルトとコーヒーの朝食を摂り地下鉄でキャンパスプラザへ。今日は仕事の予定はないので、アダプティブデザインの勉強をするため前の方の席に陣取る。ところで部長による FDA ドラ太ガイダンスの紹介だが、なんだかデザインはシミュレーションで確認してとかいっているの、やっぱり MBDD (Model Based Design Debu) かと一人でくすくす笑ってしまう。

わたしは超保守的人間なので、最初に計画したとおり最後まで試験をするのが基本だと思っており(だってそれでちゃんとした結論が出るように計画したんだぜ)、個人的には中間解析にしてもアダプティブデザインにしても、よほどのことがなければ必要ないと思っている。で、部長の説明でも、どう聴いても古典的な「パイロットスタディないし探索的試験」→「adequate and well-controlled trials」という流れが自然で、むしろ究極のアダプティブのような気がする。なにか気の利いた(と自分では思っている)質問をしたような記憶があるのだが内容を憶えていないので、たいした質問ではなかったのだろう。

二番目は機構の上村さん「症例数再設計」。そういえば今回のセミナー、みなさん「症例数」を使っていたが、わたしは使わない。みなさん自分が臨床試験に参加するとき、「症例」と言われたらうれしいだろうか? JCOG プロトコルマニュアル version 2.3 には、注意事項の「6) 用語について」に「『症例』か『患者』か?」という項があって以下のように書かれている。

プロトコルは患者からの要望があった際には提示するものであり、患者が読んで不愉快に感じる可能性を最小とする目的で、「症例」は用いず「患者」「～例」などを用いたほうが望ましい。「症例報告」、(解析における)「症例の取り扱い」、など「患者」とすると意味が違ってしまう場合はこの限りではない。

まったくもってその通りであり、「必要参加者数」、「必要対象者数」でなんの問題もないはずである。医者が「症例」というのを医療統計家がまねする必要はないので、みなさん症例はやめましょう。

お昼は鈴木さん、野間さん、寒水さんに留守番を頼み、高田さんと伊勢丹の地下へ弁当を

買いに。一階の喫茶店に大分大の和泉さんと EBM センターの田中佐智子さんが入ろうとして満席だったようなので、一緒に伊勢丹の地下へ連れて行く。さて、なにを買おうか。まず、はつだの和牛弁当と昨日食べた鳥かつ弁当を買い、催し物にきていた広島牛網焼き弁当はすぐに決まった。あと2つを物色して、下鴨茶寮のおかずセット松茸ご飯(小)付きというのがあったのでそれと、やはり催し物の鱧ちらし寿司を買って戻る。5人でじゃんけんして勝ったもん順に好きな弁当を取ることに。公正なじゃんけんの結果、鈴木さん、寒水さん、わたし、高田くん、野間さんの順となる。鈴木さん、迷いに迷ってみんなからせかされて選んだのが和牛弁当、一番高い弁当で大当たり。寒水さんは肉が食べたかったらしく牛網焼き。わたしは下鴨茶寮のおかずセット、高田くんは鱧ちらし、野間さん鳥かつ弁当。とってもおいしいお昼でした。

水を買に行くと和泉さんと田中佐智子さんが弁当を食べていて、二人とも551のスピード弁当にしたとのこと。関西以外のみなさんはご存じないと思うが、551の豚まんはあるときとなるときで大幅にやる気が変わるといふ優れものであり、和泉さんに551の豚まんをおみやげに買って帰るといいよ、なんて話をしているうちに、午後の開始。横浜市立大の森田さん、ベイズを使ったアダプティブ。漢字で書くと米凶だが、なんのことだか。セミナー最後は第一三共の小山さんが適応事例の紹介。会社からアダプティブでやってほしい、と言われても無理なことはしないさせない持ち込ませない、と非適応三原則だそうで、立派な医療統計家になってくれてうれしいものである。

今日は勉強になった。(気のせいかもしれないが。)高橋さんと手良向さんが黒字になった、といている。今回のセミナーは会員になってもらおうと、非会員の参加費をものすごく高く設定した(実際、10名くらい会員になっていただけのこと)のに、そのまま払った方がけっこういるらしい。実は、計量生物学会、このところ黒字続きで、監事からも余剰金の適正使用を勧告されている。このため、会員には無料でセミナーを開催しているのに、そこで黒字になってはいかんだらうと、企画理事をせめてもしかたがない。高橋さんから、これからセミナーは会員限定にしましょう、という提案があり、なるほど非会員がどうしても参加したかったら会員になってもらえばいいので、これはいい案。非会員でも絶対に聞きたくなるような企画をして会員を増やせばいいのである。

企画理事のみなさん、是非いい企画を考えてください。