

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 小野俊介

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。



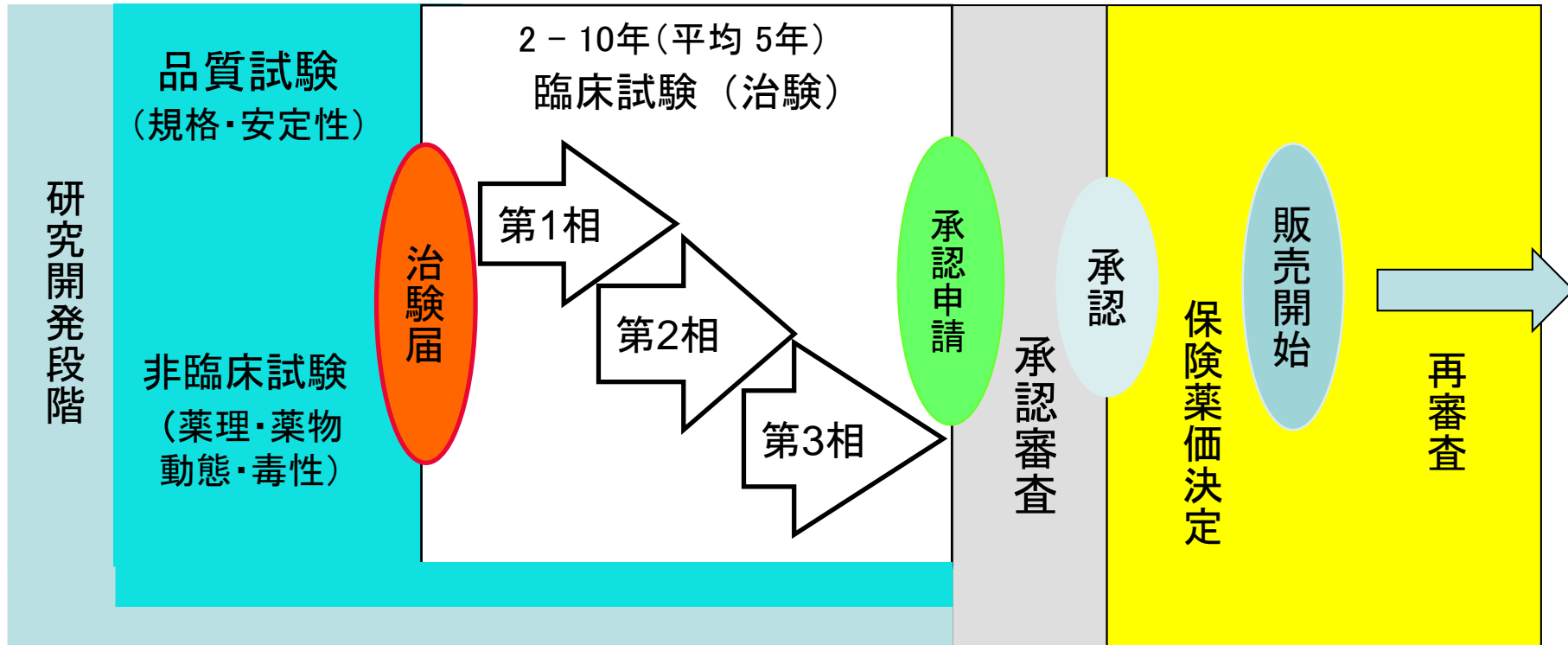
「薬が効く」を考える

小野 俊介

東京大学大学院薬学系研究科
医薬品評価科学教室

薬って、何？

新薬開発の典型プロセス



計画の立案から患者に届くまで: 10-15年

開発総費用 (失敗品目の費用を含む): 1000-2000億円 / 1成功新薬

臨床試験の流れ（統計学の先生の講義をきちんと聴くこと）

- 「この薬は本当に効くのか？」という問題意識を持つ。
- 試験の計画を立てる。
- 試験を実施する・依頼して実施してもらう。
 - 対象患者を募る・集める。
 - 各患者に薬を飲んでもらう。
 - 各患者の結果を収集する。
- 全患者の結果を集計・分析し、「薬が効くか」の判断を下す。
- 試験結果の報告書をまとめる。
- 論文にする・厚労省への申請資料の一部にする。

有効性（薬の効き方）の計算の仕方 (1)

- 100人の患者に新薬 A を投与したところ、次の結果が得られた。
 - 著効:20人
 - 有効:30人
 - やや有効:30人
 - 無効:20人
- この薬の有効率は？
 - 有効率を計算する際に、必要な情報は？ 必要な定義は？

有効性の計算の仕方 (2)

10人の緑内障患者で、点眼剤の眼圧の変化(単位: mmHg. 投与開始前からの変化量)は次のようになった。本剤の効果は？

患者ID	眼圧変化 (mmHg)	患者ID	眼圧変化 (mmHg)
001	-5	006	+5
002	0	007	-10
003	-10	008	+5
004	-5	009	0
005	0	010	0

(1) の有効性の計算方法と異なる点は？

膵がん:

フォルフィリノック (FOLFIRINOX) 療法: 5-FU・イリノテカン・オキサリプラチン・
レボホリナート 生存期間: 17.1ヶ月

本態性高血圧症: デジオバン:
下降(降圧率) 74.1% (366/494)

2型糖尿病: スーグラ錠

HbA1c (%) (ベースラインからの
変化)

プラセボ群: + 0.54

実薬群: -0.76

ニボルマブ (NSCLC)

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。

ニボルマブとケモセラピーの薬効評価の違いを表したグラフ

David P. Carbone et.al, "First-Line Nivolumab in Stage IV
or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer", N Engl J
Med 2017; 376:2415-2426 fig1B

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1613493>

「薬が効く」って、どういう意味？

薬の効果ってなんだ？

どこにも定義がないぞ・・・

1. 誰かが意図する薬の「薬理作用」



一般的に
注目される

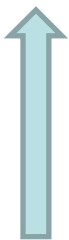
2. 薬という物(カプセル、錠、・・・)を飲むことによる効果

3. 薬を飲むという行為(を自覚すること)による効果 (心理的な反応) cf. ホーソン効果

4. 薬を飲む行為を誰か(医師)に見られていること(を自覚すること)による効果 (心理的な反応) cf. ピグマリオン効果

5.

プラセボ効果



薬効評価では邪魔者扱いされる

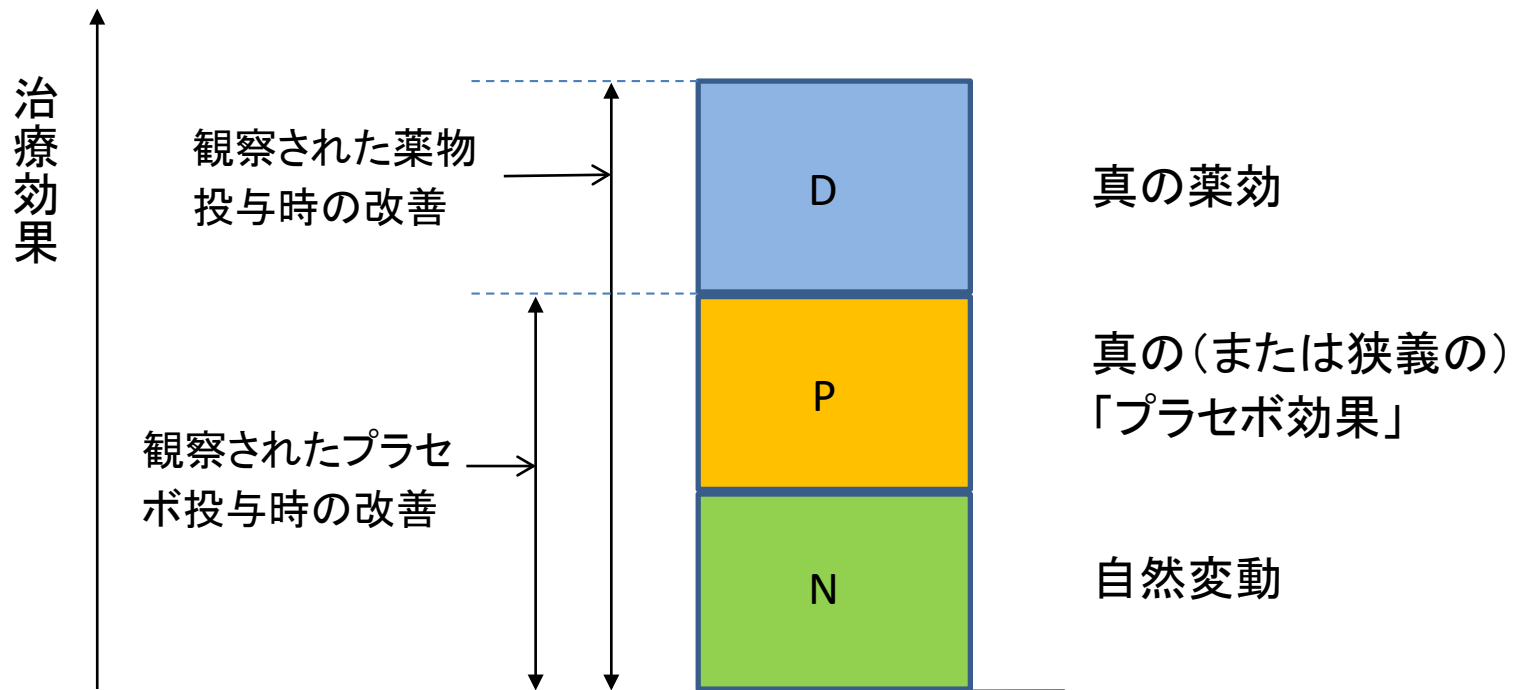
プラセボ製薬がある

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

朝日新聞DIGITAL 2018年5月9日
本物そっくり「偽薬」で薬依存防げ 元製薬会社員が起業

<https://www.asahi.com/articles/ASL4856MML48PXLB11G.html>

意味不明にも見える



プラセボの構造的理解の図

D: drug effect (薬物の効果), P: placebo effect (プラセボ効果),
N: natural course or fluctuation (自然経過または自然変動の影響. 自然治癒傾向も含む)

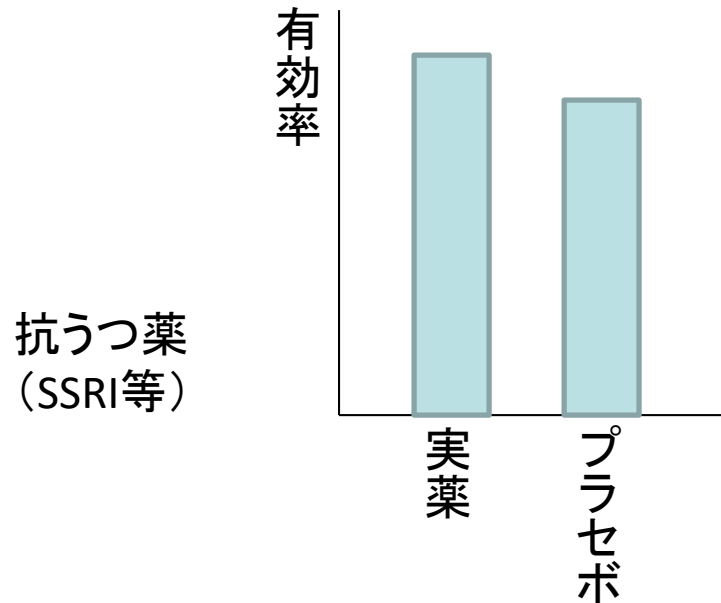
プラセボはフツーに治療に使われる

米国の679名の内科医・リウマチ医の回答:

- 46-58%の医師が定常的にプラセボ(にあたる治療薬)を処方。
- 62%の医師は倫理的に許容されうると信じている。
- プラセボとして生食(3%)、sugar pill(2%)を使う医師はごく少数。多くはOTC薬(41%)、ビタミン剤(38%)を使う。抗生物質(13%)、抗うつ薬(13%)を使う医師も少数だがいる。
- 患者には「一般的ではないお薬を使いますよ」(68%)と言う。「プラセボを使っていますよ」とはっきり言う医師は5%。

(JC Tilburt, EJ Emanuel, TJ Kaptchuk, et al. BMJ 2008; 227: a1938)

プラセボ効果は社会を幸せにする素晴らしいもの？



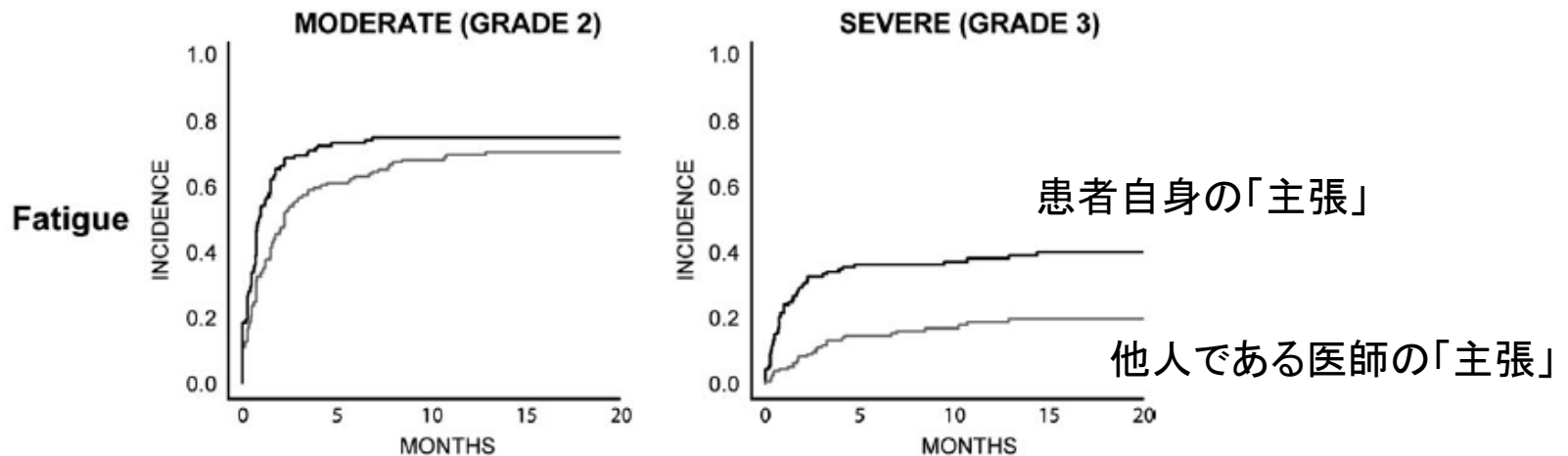
仮説:

抗うつ薬のプラセボ群に対する優越は、もしかしたら、プラセボ効果の増大(あるいはバイアス)ではないか？

(インフォームドコンセントで念入りに説明される副作用で、盲検性は破れている可能性が高いかも。)

- 仮説の真否はさておき、「王様は裸だ!」と言ったとたん、プラセボ効果がなくなる可能性あり。社会の幸せに影響がありそう。
- フランス、スイス、オランダでは「プラセボ(あるいはホメオパシー)」が保険償還された(る)。

患者「私は疲れ果てている」 医師「いや、あなたは疲れてない」



疲労の評価が末期の肺がん患者自身と医師でどう異なるか。

「患者自身による評価・報告」の意義を、医療界の人たちは、

- ・ 患者死亡の予測性能の高さ、副作用の予想性能
- ・ 将来の患者の治療の選択の判断の助け

といった「役に立つかどうか」という観点で捉えようとするらしい。

Ethan Basch, "Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes"
JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 101, Issue 23, 2009, Pages 1624–1632, Fig1A より引用
<https://academic.oup.com/jnci/article/101/23/1624/2515719>

社会学・社会心理学

文化の違いが身体的反応の違いに現れる

Experimental Ethnography (実験的民族誌)のアプローチ

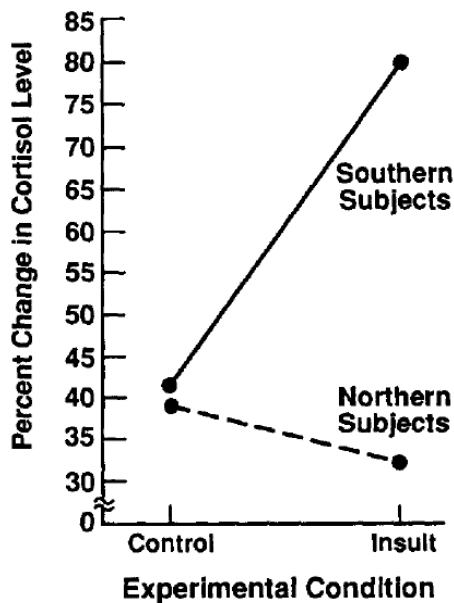


Figure 1. Changes in cortisol level for insulted and noninsulted southerners and northerners.

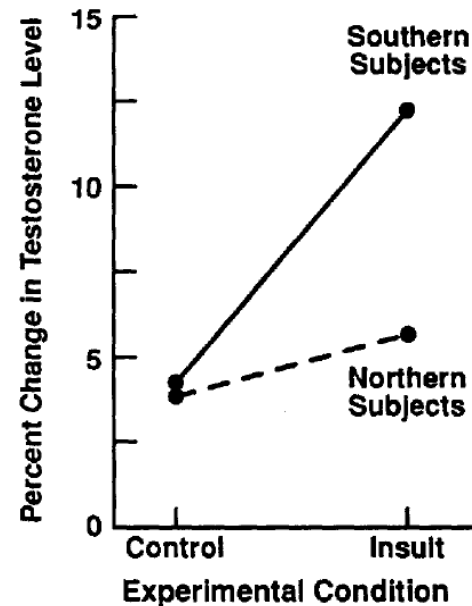


Figure 2. Changes in testosterone level for insulted and noninsulted southerners and northerners.

Dov Cohen "Insult, Aggression, and the Southern Culture of Honor: An "Experimental Ethnography" " Journal of Personality and Social Psychology 70(5):945-59 1996
https://www.researchgate.net/publication/14544904_Insult_Aggression_and_the_Southern_Culture_of_Honor_An_Experimental_Ethnography

実験: 米国南部出身者と北部出身者における、侮辱(「asshole」)を受けたときの血中 cortisol 及び testosterone の違い

- 南部出身者は名誉を汚された時の怒りが大きい。
- 南部の名誉を重んじる文化(牧畜的)への適応が持続している可能性。

肉体と薬だけ見ていてはいけない

高けりゃ高いほど効くんだよ！
豪勢にいかんかい！

こんなもん、中身はだいたい一緒なのよ。
安いので十分。

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

栄養ドリンクのボトルの写真

モノの価格が効果に影響を与える (1)

実験 1:

- 「冴える頭にするエネジードリンク」を飲ませて、文字パズルを解かせる。
- 事前に、(1)「通常価格 \$1.89」を後で徴収すると言われた群と、「割引価格 \$0.89」を後で徴収すると言われた群、(2)「高力価と銘打った群」と「低力価と銘打った群」にランダム割付。 各群約40例。

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

エネジードリンク(SOBE)のボトルの写真

<https://www.sobe.com/our-drinks/>

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

高価なエネジードリンクと安価なエネジードリンクでの効用の違いを表したグラフ

B Shiv, Z Carmon, D Ariely. "Placebo effects of marketing actions: consumers may get what they pay for." Volume: 42 issue: 4 J Marketing Research 2005 383-393

Fig2 Number of Puzzles Solved: Experiment 1
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1509/jmkr.2005.42.4.383>

結果： 価格が(期待を介して)効果に影響を及ぼしている。

(B Shiv, Z Carmon, D Ariely. Placebo effects of marketing actions: consumers may get what they pay for. J Marketing Research 2005)

モノの価格が効果に影響を与える (2)

実験 2:

- 「冴える頭にするエネジードリンク」を飲ませて、文字パズルを解かせる。
- 実験1に加えて、事前に、「このエネジードリンクは、脳の働きを良くするという実験結果が50報以上もある。」という情報を被験者に伝える。

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

エネジードリンク(SOBE)のボトルの写真

<https://www.sobe.com/our-drinks/>

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

高価なエネジードリンクと安価なエネジードリンクでの効用の違いを表したグラフ

B Shiv, Z Carmon, D Ariely. "Placebo effects of marketing actions: consumers may get what they pay for." Volume: 42 issue: 4 J Marketing Research 2005 383-393

Fig4 Number of Puzzles Solved: Experiment 3
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1509/jmkr.2005.42.4.383>

結果： 価格が(期待を介して)効果に影響を与えている。

(B Shiv, Z Carmon, D Ariely. Placebo effects of marketing actions: consumers may get what they pay for. J Marketing Research 2005)

論理学・言語学

「薬が効く」と「私は治す」は似ている

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

医師のイラスト

「薬が効く」は「薬が白い」と同じ構造？



Photo by Tokino, from Wikipedia
[CC BY-SA 3.0](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tokino_01.jpg)

True



この薬は白い



©いらすとや

False



この薬は四角い



©いらすとや

???



この薬は効く



©いらすとや

この「アスピリン錠は効く」と思う？

人類が滅亡してから
1000年後の世界



©イラストわんパグ

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

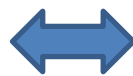
『猿の惑星』(1968年)
海岸に半分埋まった自由の女神像がある
シーン



一項述語としての「効く」

?

アスピリンは効く



効く (アスピリン)

E

a



Ea

二項述語としての「効く」

アスピリンは太郎に効く



効く (アスピリン、太郎)

t



Eat

最もシンプルな「薬が効く」の意味論モデル

- 世界をモデル化する。
 - 議論領域 (domain) $D = \{ \bigcirc, \triangle, \square \}$
 - \bigcirc = アスピリン, \triangle = シンバスタチン, \square = アンピシリン
 - 述語「効く」の付値関数 $V(E) = \{ \triangle, \square \}$
- このモデルのもとで「薬 \triangle が効く」は真である。

最もシンプルな「薬が太郎に効く」の意味論モデル

- 世界をモデル化する。
 - 議論領域 (domain) $D = \{ \langle \Delta, \bullet \rangle, \langle \Delta, \blacklozenge \rangle, \langle \Delta, \blacksquare \rangle, \langle \Delta, \times \rangle \}$
 - $\langle \text{薬}, \text{ヒト} \rangle$ のペア (順序対) を集合の要素と考える。
 - $\Delta = \text{アスピリン}; \bullet = \text{太郎}, \blacklozenge = \text{二郎}, \blacksquare = \text{三郎}, \times = \text{四郎}$
 - 述語「効く」の付値関数 $V(E) = \{ \langle \Delta, \blacklozenge \rangle, \langle \Delta, \times \rangle \}$
- このモデルのもとで「薬 Δ が \bullet に効く」は偽である。



©いらすとや

「誰に」(= 対象となるヒト) 抜きで
薬の有効性を論じるのは、なんか
無意味っぽい

母集団

(別名:対象集団、全集団)



サンプル

(被験者集団)



推定、検定

「2型糖尿病」?

「非小細胞肺がん」?

企業が行った試験で、**母集団からランダムサンプリング**した試験を、私は一つも知らないのだけど・・・



©いらすとや

ちなみに これが現在の「母集団」の解釈

- 「目標母集団とは、選択(除外)基準によって決まる**抽象的な集団**」
- 「**恣意的に**患者を選択したり、基準に適合しない人を入れてはいけない」
- 「目標母集団の**構成比率を考慮して**被験者を選択すべき」
- 「目標母集団の設定は結果の**一般化可能性**とつながる」



©いらすとや

抽象的な集団だって

「どこの誰でもいいから薬が効く患者見つけたら勝ち！
文句ある？」と素直に開き直ればいいのにね・・・



©いらすとや

「誰に」が抜けているから、議論の混乱はこれからも続きます

- 多地域（国）で国際共同試験を同時に・一緒に実施する際のガイドライン（ICH E17ガイドライン, 2018）
 - 「有病率、罹患率、及び疾病の自然経過など、当該疾患に関連する因子が ... 地域間で異なる可能性がある。このような差は選択・除外基準や試験手順を適切に定義することで最小化されるべきである」

「どこの誰でもいいから薬が効く患者見つけたら勝ち！
文句ある？」と素直に開き直ればいいのにね・・・



©いらすとや

「薬の効き方の平均値」で薬の優劣は決まらない

効き方のプロフィールで勝ち負けが変わる

- 薬の効き方をサイコロ（6面体）でモデル化*
 - 薬A = サイコロA : 3 3 4 4 8 8 (期待値 5)
 - 薬B = サイコロB : 1 1 5 5 9 9 (期待値 5)
 - 薬C = サイコロC : 2 2 6 6 7 7 (期待値 5)
- 薬の比較試験を行う。
 - 2つのサイコロを同時に投げ、より大きな目が出た方が勝ち。
- 勝敗は次のとおりとなる。期待値同じなのに…
 - $A < B$ (A より B の方が勝つ確率が高い)
 - $B < C$ (B より C の方が勝つ確率が高い)
 - $C < A$ (C より A の方が勝つ確率が高い)

* 患者は均質(あるいは可能世界を想定)

因果関係って何だろう？

因果推論における根本問題 (Holland-Rubin)

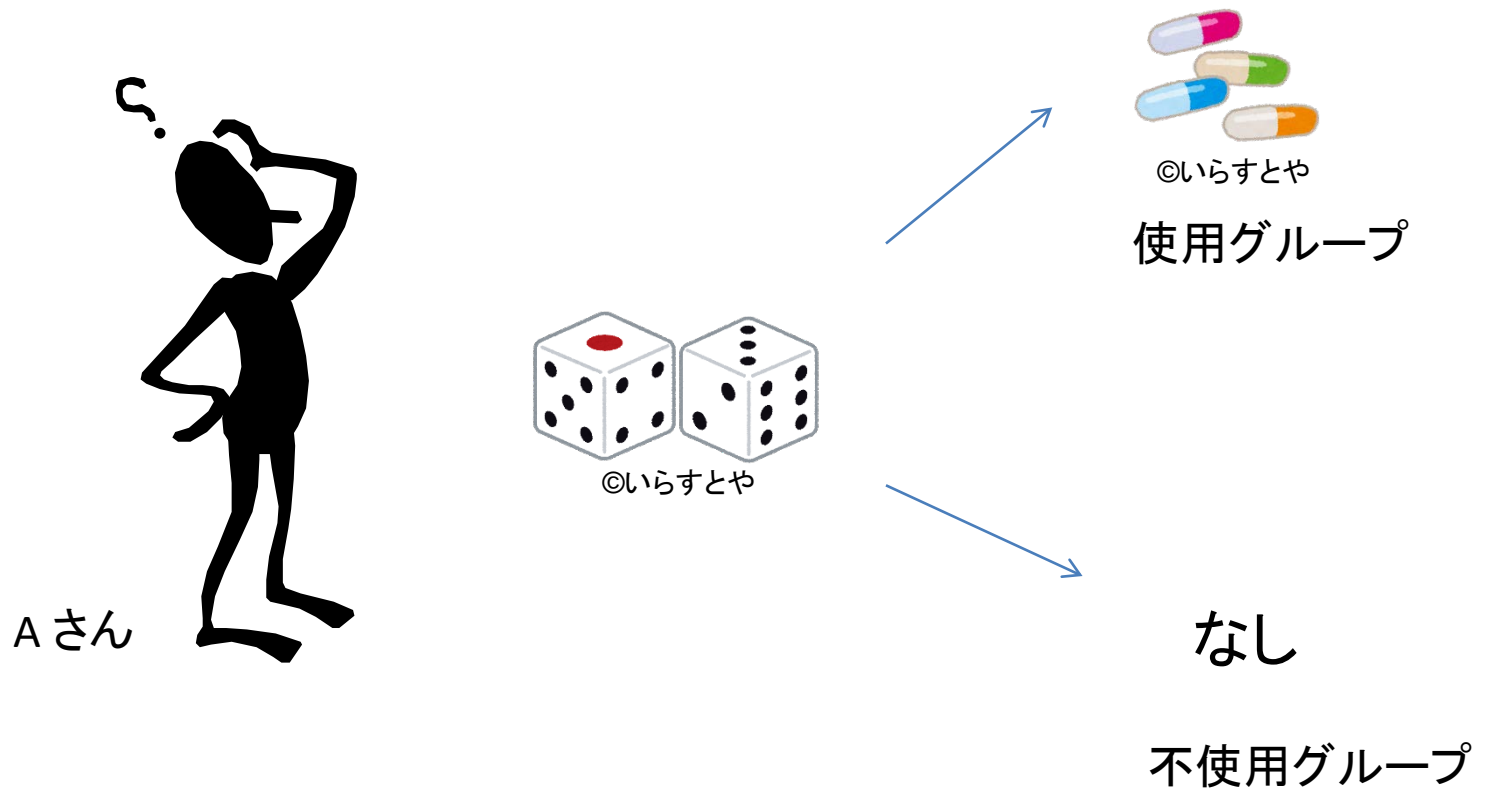
- Aさんが「薬を飲んだ場合の結果 y_1 」と「薬を飲まなかった場合の結果 y_0 」はどちらか一方しか観測されない。ドラえもんが助けてくれない限り・・・
- ルービンの因果効果(平均処置効果)を考える。

$$E(y_1 - y_0) = E(y_1) - E(y_0)$$

- 薬を飲む群 ($z=1$) と薬を飲まない群 ($z=0$) への割付が無作為割付 (random allocation)であれば、因果効果は次のとおりバイアスなく推定できる。

$$E(y_1 - y_0) = E(y_1 | z=1) - E(y_0 | z=0)$$

そこで、ランダム化比較試験 Randomized Clinical Trial (RCT)



「薬が効く」=「RCT でプラセボ群に優る」？

確かに、RCT によって『因果関係』が
説明に持ち込める。
素晴らしい！



©いらすとや

でも「誰に効く？」問題は解決しない

この薬、ボクに効く？

よし、RCTで確かめてあげよう！

平均人
(サンプル集団)

オラ治ったよ！

RCT

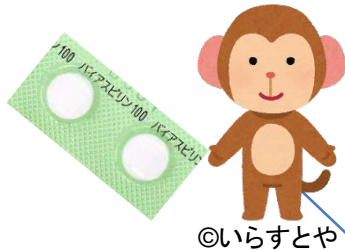
ぐるん
ぐるん

あれはボク
じゃないし、

効くみたいよ

ランダム化用
ミキサー

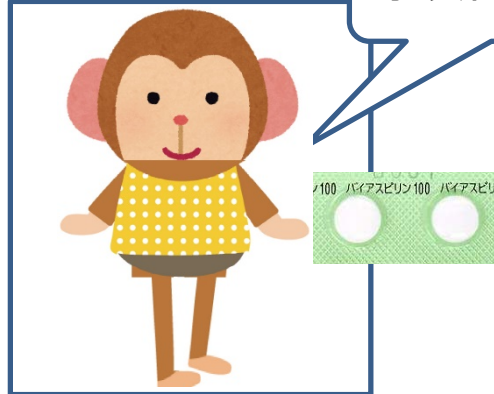
あんなキモい
ヤツ、現実には
いないよ...



©いらすとや



©すぐ使える！ 無料のイラスト素材Blog イラスト素材図鑑



©イラストわんパグ



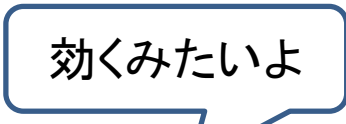
©イラストわんパグ



©いらすとや



©いらすとや

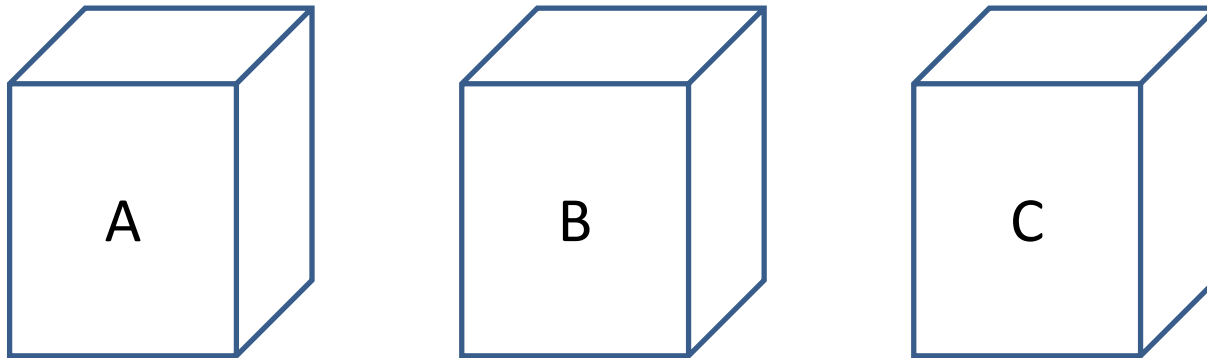


©すぐ使える！ 無料のイラスト素材Blog イラスト素材図鑑

どういう意味だろうか？

- この新薬の有効率は 40% です。
- この新薬は間質性肺炎の副作用が 0.5% 発現します。

確率ってそもそも何？ モンティ・ホール問題



- 3つの箱のどれか一つに賞金100万円。残り二つはハズレ。
- あなた(ゲームの参加者)には、2回箱を選ぶチャンスがある。
- あなたは、最初にA、B、Cのどれかの箱を好きに選べる。例えばA。
- 司会者は、あなたの選んだ箱以外の2つの箱(BとC)のどちらか1つ(例えばB)をサービスして開けて見せてくれる。当然それはハズレである。
- 残された箱は2つ(AとC)。あなたは最初に選んだ箱(A)を選んだままにしてもいいし、もう一つの箱(C)に選択を変更してもよい。
- さて、あなたはどちらを選ぶ？

実験すれば、答えがでます。

モンティ・ホール問題が教えてくれる「確率」の意味

- 「確率」とはモノの性質ではない。
 - 「有効率 40% の薬」という表現はナンセンスかも。
- 「確率」は「認識主体」と「状況」の中で生じる。
 - 有効率 40% の薬を飲んだ時に、「あなたの病気が治る確率 (= 有効率)」は、事前にも、事後においても、40% ではないのが普通。
 - 「状況」の例：重症度、過去の罹病、過去の服薬経験、体質・・・(事前)、その薬が効いたかどうか(事後)・・・
 - 「認識主体」の例：医師、患者、通りすがりのヒト、・・・

薬事法で医薬品を承認することの本質

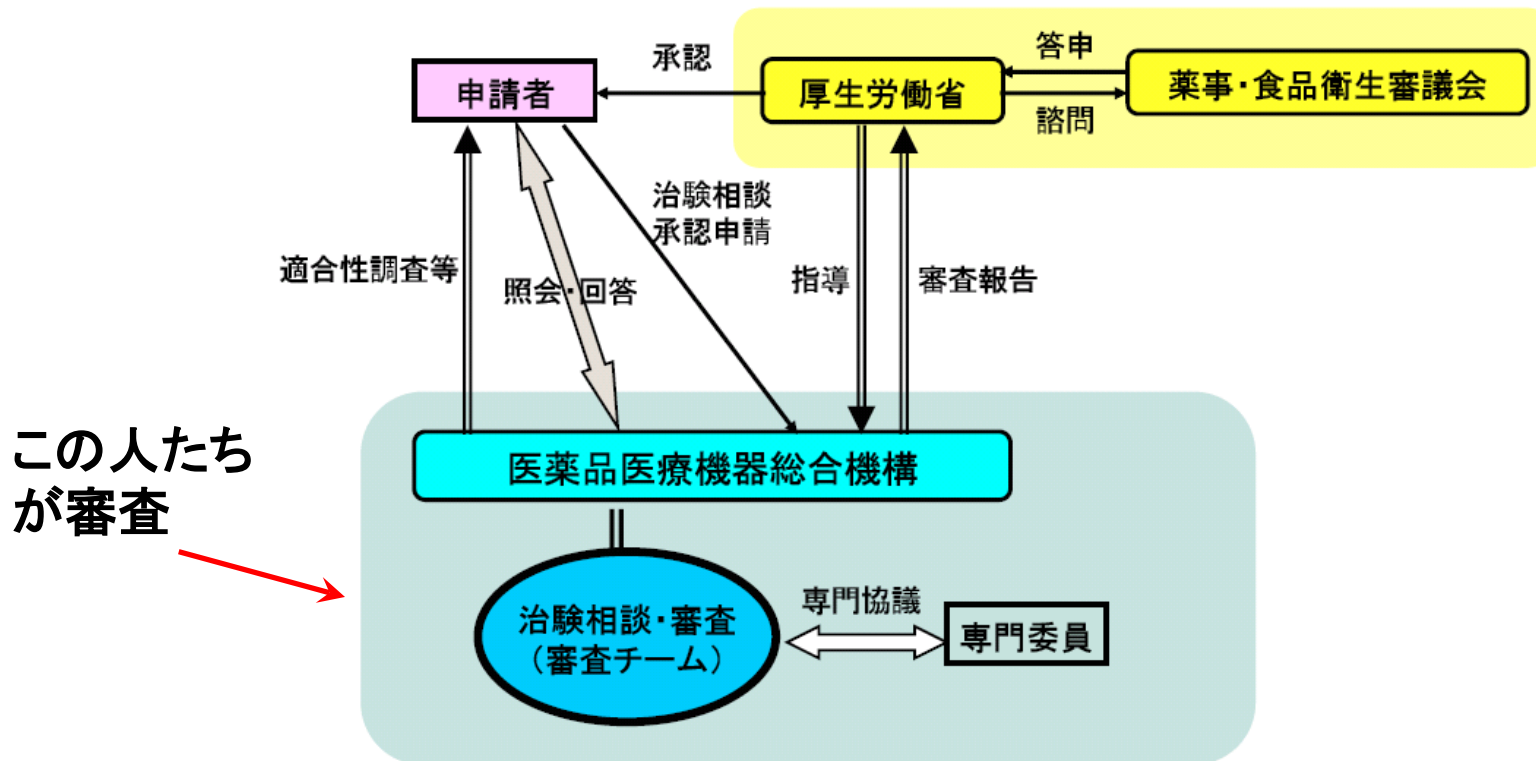
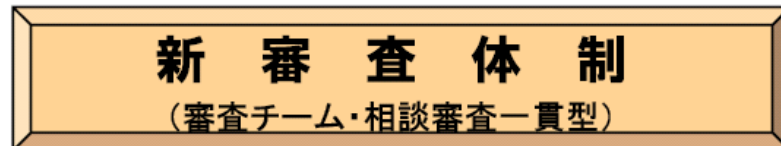
(世界各国共通)

- モノに、公式ラベル(label)を付けて、国内で商品としての流通を認める。
 - 公式ラベルには、認められた薬の名前、成分、含量、効能・効果(売り文句)、標準的な使い方(用法・用量)、使用上注意すべき点などを書かねばならない。

(医師がどう使うかよりも)物流の許可が薬事法の本質であることは知っておくべき。
誤解の多いところです。

承認審査に登場するプレイヤー

(参考)



厚生労働省の独立行政法人医薬品医療機器総合機構

法律上の医薬品承認の基準

- 薬機法上は「どのような場合に承認しないか」（承認拒否事由）を規定。
- 承認しない場合：
 - (a) 申請の効能又は効果が認められないとき
 - (b) 申請の効能又は効果に比して著しく有害な作用を有して、医薬品としての使用価値がないと認められるとき
 - (c) その他（品質に問題がある場合 など）

承認審査制度は日々稼働している。しかし・・・

- トラブルは起き続ける。何十年間も同じ状況。
 - なぜ、薬の有効性を検証するための臨床試験が、1本だったり2本だったりするのか？
 - なぜ、日本人症例数が総症例数の10%程度でよいのか？
 - なぜ、「同じメカニズムの薬は市場に一つ(とか三つとか)あればよい」と言う人々がいるのか？
 - なぜ、医薬品業界人は「新薬承認の判断基準や薬のリスクベネフィット評価は、当局と企業では異なる」と言うのか？
- 学者はいったい何をやっているのだ??

承認審査は「神事」



Solemnity: It takes at least one year for the ceremony to end.

私たちが納得する決め方？

著作権などの都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会
の様子

この審議会では、そもそもどんな決め方をしてるんだろう？

- 民主的？
- 効率的？
- 論理的？
- 公開？
- ...

申請企業の人の
参加は？

PMDAの人の
参加は？

患者会の人
の参加は？

メディアの参加
は？

あなたは参加しなくて
いいの？

私の参加は？

多数決が生むパラドクスの一例

薬 X と薬 Y のどちらを支持するか？

	テーマ 1 例: 効果プロ ファイル	テーマ 2 例: 使用実績	テーマ 3 例: 費用対効果	支持する薬
A氏	X	X	Y	X
B氏	X	Y	X	X
C氏	Y	X	X	X
D氏	Y	Y	Y	Y
E氏	Y	Y	Y	Y
多数決	Y	Y	Y	

オストロゴルスキーのパラドクス

- 薬について多数決を取れば、薬 X が 3票を得て勝利する。
- テーマごとに多数決を取れば、薬 Y がどのテーマでも 3票を得て勝利する。

(坂井豊貴『社会的選択理論への招待』日本評論社、2013年P74を参考に講師作成)

審査官（お役人）はロボット（AI）ではない

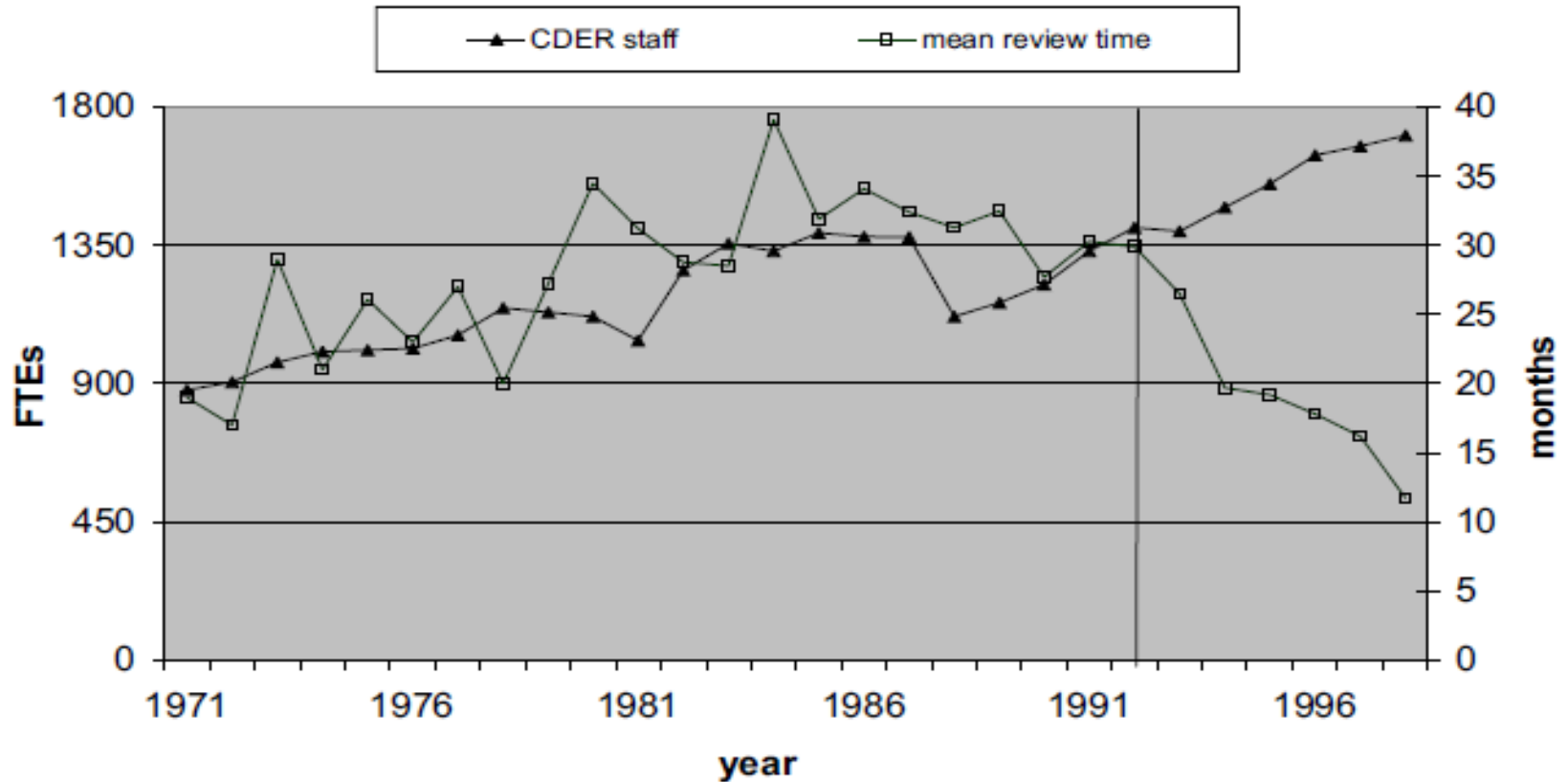


Figure 3 CDER Staff versus Review Times, 1971–1998

Mary Kathryn Olson Managing Delegation in the FDA: Reducing Delay in New-Drug Review
Journal of Health Politics Policy and Law 29(3):397-430 (2004) より引用

https://www.researchgate.net/publication/8383072_Managing_Delegation_in_the_FDA_Reducing_Delay_in_New-Drug_Review

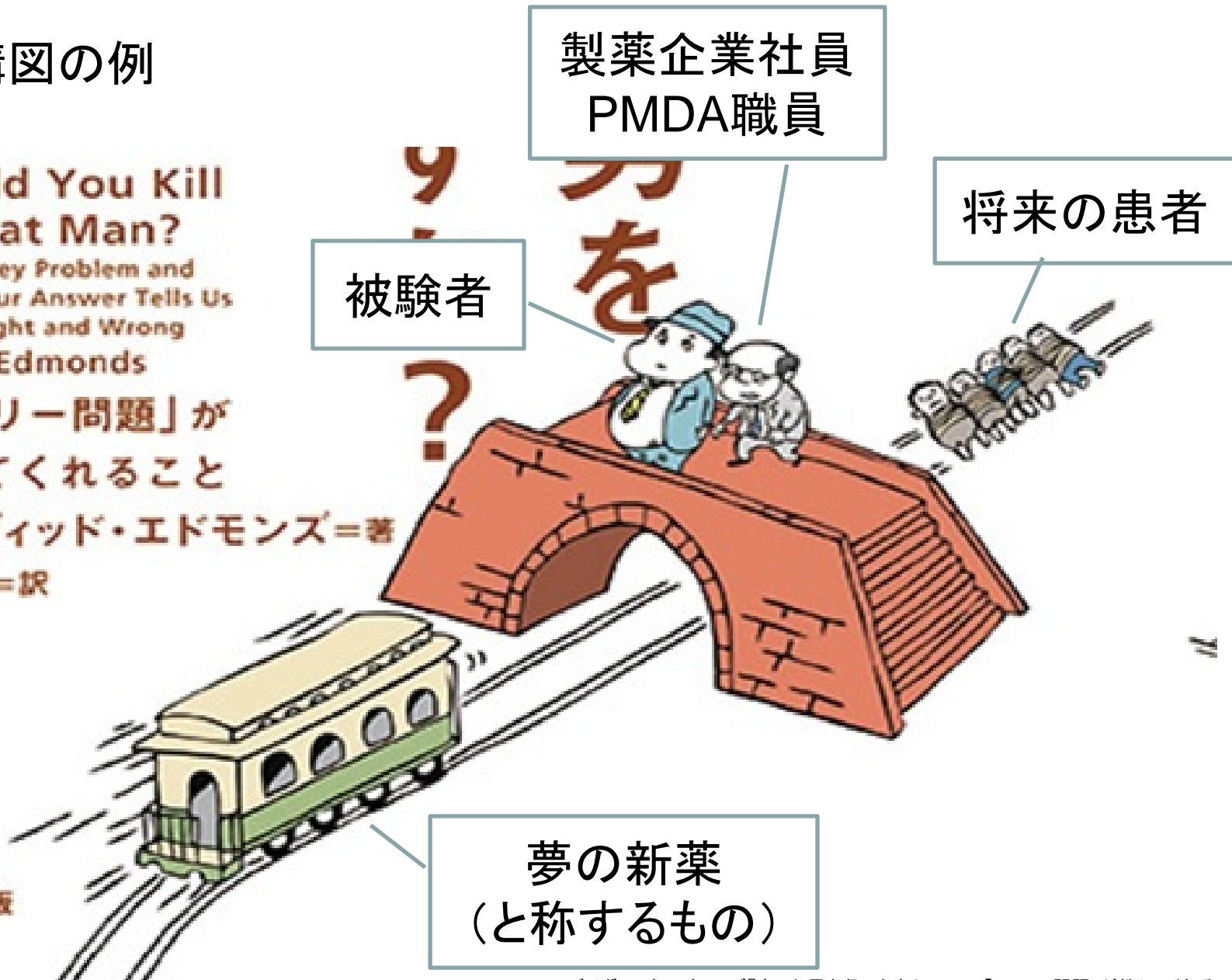
基本構図の例

Would You Kill
the Fat Man?
The Trolley Problem and
What Your Answer Tells Us
about Right and Wrong
David Edmonds

「トロリー問題」が
教えてくれること

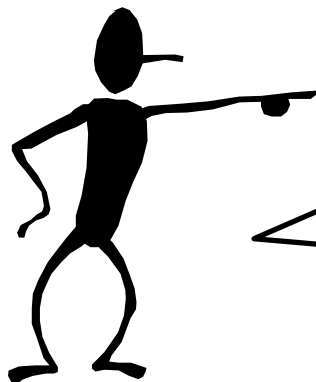
デイヴィッド・エドモンズ=著
鬼澤忍=訳

太田出版



デイヴィッド・エドモンズ『太った男を殺しますか？——「トロリー問題」が教えてくれること』
鬼澤忍(訳) ヤギワタル(イラスト)太田書店、2015年
<http://www.ohtabooks.com/publish/2015/08/28222222.html>

A 氏
(発話者)



この薬は効果があるよ。



B 氏
(聞き手)

本当の意味は何だろう？

意味が本当に伝わっているのだろうか？

Aさんのしていることは何だろう？

今日の講義では解説できないけど、
これらが超難問であることだけは知っておこう



©いらすとや