

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分
平成31年3月8日現在

個別化医療の開発のための統計的方法論の構築とその実践
に関する総合的研究

Comprehensive research on statistical methodologies and
their applications for development of personalized medicine

課題番号：16H06299

松井 茂之（MATSUI, SHIGEYUKI）

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要（4行以内）

個別化医療開発のための臨床研究のデザインとデータ解析に関する統計的方法・ツールの開発研究を行い、その体系化を通して統計的方法論を構築する。多様な疾患を対象とした事例研究も同時に行うことで現場に役立つ統計的方法論の構築をめざす。

研究分野：統計科学

キーワード：医薬生物・ゲノム統計解析、個別化医療、臨床研究

1. 研究開始当初の背景

バイオ技術、分子生物学の著しい進展により、個々の疾患の分子的特性を踏まえて診断・治療を行う個別化医療（personalized medicine）の開発が本格化している。特に、最近のがんの分子標的治療・免疫療法や分子診断法の開発には目覚ましいものがある。一般に、分子標的治療等の効果は個体間で大きく異なり、一部の個体では全く効果が出現しないことも多く報告されている。個別化医療開発に向けて臨床研究のパラダイムシフトが求められているが、個別化医療開発のための臨床研究のデザインとデータ解析に関する統計的方法・ツール、及び、その体系としての方法論は十分確立していない。

2. 研究の目的

個別化医療の開発のための臨床研究のデザインとデータ解析に関する統計的方法・ツールの開発研究を行い、その体系化を通して方法論を構築する。多様な疾患を対象とした事例研究も同時に行うことで現場に役立つ統計的方法論の構築をめざす。

3. 研究の方法

個別化医療開発のプロセスを 1) 診断法（分子マーカー等）の開発、2) 診断法の評価（分析的・臨床的妥当性の評価）、3) 診断法に基づく治療法の有効性・安全性の検証、4) 医療現場での臨床有用性の評価と治療の意思決定ツールの開発、の4つのフェーズに分け、臨床研究のデザインとデータ解析に関する方法・ツールを開発し、方法論を構築する。

併せて、各種がん、糖尿病、リウマチ、肝炎等の幅広い疾患を対象とした事例研究を重点的に行うことで現場に役立つ方法論の構築をめざす。最終的には、全フェーズ 1)～4) を通して方法論をまとめることで、個別化医療の臨床開発のための方法論の体系ができていく。

フェーズ① 診断法の開発

- ・ 階層混合モデリングと経験ベイズ推定、機械学習との融合
- ・ 多層オミクス・遺伝的異質性モデリングに基づく疾患判別法
- ・ 探索的臨床試験、観察的研究でのバイオマーカー探索・評価

フェーズ③ 診断法を用いた治療法の有効性・安全性の検証

- ・ 診断法を用いた検証的臨床試験のデザインと統計解析プラン
- ・ 各種適応的デザインと治療効果推定でのバイアス補正

フェーズ② 診断法の評価

- ・ オミクス予測システムの精度評価
- ・ 内的妥当性評価における統計モデルに基づく過適合の補正
- ・ 外的妥当性評価の研究デザイン

フェーズ④ 臨床的有用性の評価と治療の意思決定

- ・ 診断法のメタアナリシス
- ・ 大規模診療データを用いた治療の最適化
- ・ 医療現場での個々の患者に対する治療選択の意思決定ツール

4. これまでの成果

4-1. 診断法の開発

全オミクス変数を対象とした階層モデリングと経験ベイズ推定（データ構造推定というアプローチ）を新たに提唱し、解析ツールの開発を、ゲノムデータ解析、遺伝子発現データ解析、脳画像データ解析において行った。さらに、治療や疾患等の違いにより複数の患者サブ集団に分けられる場合の「多次元」モデリングを開発した。これより、多次元空間

での関連構造をありのままに捉えることが可能となり、新規マーカーの発見、予測解析での精度向上が期待される。

ゲノム、トランスクリプトーム、プロテームなどの多層オミックスの解析では、分子生物学上の知見を取り入れた薬剤副作用予測や疾患特異性の検出・予測のためのアルゴリズムを数多く開発した。

疾患異質性の非線形統計モデリングに関連して、個体固有の特徴の抽出、HSIC Lasso、ネスト型混合モデリング、転移学習による予後解析の方法などを開発した。

4-2. 診断法の評価

予測式に基づく診断法は、独立した患者集団での予測精度（外的妥当性）を検証しなければならないが、この種の検討は未だ非常に少ない。そこで、外的妥当性の検討が可能と思われる事例を数多く収集し、そこでの事例研究に基づいて方法論を構築した。幸いにも、外的妥当性の検証に成功した事例を数件認めることができている。

4-3. 診断法に基づく治療法の有効性と安全性の検証

診断法を用いた治療法の検証的臨床試験において、診断法の検証も同時に行える統計解析プラン、患者サブ集団別の評価を中心としたデザイン法を新たに提案し、それらの有効性を示した。なお、前者は、従来行われている多重性の強制でなく、より効率が高い弱制御でも検証基準としては十分であるという新しい提案をしている。

イベントの再発を評価する臨床試験で長年懸案であった分散構造の誤指定に関して、誤指定を前提とした検出力・サンプルサイズの評価法を新たに提案した。

臨床試験のデータを用いて（包含関係にある）患者サブ集団間でサブ集団の選択を行うと、患者サブ集団の治療効果の推定に偏りが生じる。バイアス関数の近似に基づく方法、確率的検定に基づくバイアス補正法を新たに開発した。

4-4. 臨床的有用性の評価と治療の意思決定

メタアナリシスによる予後予測解析、診断精度・臨床的有用度の指標、ROC 曲線の統合解析、研究間で異なるカットオフ値の扱いについて新しい統計的手法を開発した。

動的予後予測の新しいモデリング法を提案し、併せて、（動的でない）治療前変数（ベースライン変数）を用いた予後予測も包括する形で汎用的な解析パッケージを開発した。

個々の患者における治療のリスク・ベネフィットの評価では、新たな切り口として、ファイナンス分野の倒産リスク管理・評価の方法論の応用について検討した。

5. 今後の計画

いくつかのテーマ（診断法開発でのモデリングや予測解析等）では、想定を上回る成果・拡がりが見られ、今後も重点的に検討する。一方で、大規模観察データを用いた最適治療解析、研究計画の工夫による精度向上などの新規テーマも積極的に取り入れる。事例研究では想定を上回る事例が集積しており、外的妥当性評価の臨床研究、ランダム化臨床試験、前向きコホート研究の事例も多く集まっている。方法論研究・事例研究ともに多くの成果を得ることができると見込んでいる。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

Matsui S, Crowley J. Biomarker-stratified phase III clinical trials: Enhancement with a subgroup-focused sequential design. *Clin Cancer Res.* 24: 994-1001, 2018

Matsui S, Noma H, Qu P, Sakai Y, Matsui K, Heuck C, Crowley J. Multi-subgroup gene screening using semi-parametric hierarchical mixture models and the optimal discovery procedure: Application to a randomized clinical trial in multiple myeloma. *Biometrics.* 74: 313-320, 2018

Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochi H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich KA, Tsunoda T, Matsui S. Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures. *Front Genet.* 9: 115, 2018

Emura T, Nakatochi M, Matsui S, Michimae H, Rondeau V. Personalized dynamic prediction of death according to tumour progression and high-dimensional genetic factors: Meta-analysis with a joint model. *Stat Methods Med Res.* 27: 2842-2858, 2018

Lysenko A, Sharma A, Boroevich KA, Tsunoda T. An integrative machine learning approach for prediction of toxicity-related drug safety. *Life Sci Alliance.* 1: e201800098, 2018

Hattori S, Zhou XH. Evaluation of predictive capacities of biomarkers based on research synthesis. *Stat Med.* 35: 4559-4572, 2016

Matsui S, Crowley J. *Frontiers of Biostatistical Methods and Applications in Clinical Oncology.* Springer, 2017

7. ホームページ等

URL:<http://www.nagoya-biostat.jp/kaken-s/>