

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K00044

研究課題名(和文) 個別化医療を志向した非線形回帰法の開発と応用に関する研究

研究課題名(英文) Development of Nonlinear Regression Analyses for Personalized Medicine

研究代表者

下川 敏雄 (Shimokawa, Toshio)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00402090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、疾患レジストリデータあるいは大規模臨床試験データに基づいて、個々の患者に対する最適な治療を行うこと、すなわち、個別化医療が脚光を浴びている。このような時流のなか、治療×背景情報あるいは治療×遺伝子情報による交互作用の評価を行うための統計的方法が開発されている。さらに、近年では、治療効果(新治療と既存治療の差)を適切に予測するための統計的方法が注目されている。本研究では、上記の目標を達成するための統計的方法を樹木モデルおよびその拡張手法に基づいて開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究では、近年注目されている疾患レジストリ及び大規模臨床試験データに基づいて、治療効果を推定するための方法を開発した。このような方法は、治療効果モデル(treatment effect model)と呼ばれ、近年注目されている。一方で、医学においてニーズの高い、生存時間データにおける開発は発展途上である。本研究では、生存時間データに対する非線形回帰モデルに基づく治療効果推定の方法を開発した。これらを疾患レジストリデータに応用することで、複数の治療レジメンの中から最適な治療法をがん患者に届けることができる。

研究成果の概要(英文)：In recent years, personalized medicine, in which optimal treatment is provided to each patient based on registry data or large clinical trials, has been attracting attention. Nonlinear regression methods with treatment × background factors or treatment × gene information interactions have been developed. In addition, statistical methods for predicting the treatment effect (the difference between new and existing treatments/drugs) have recently received much attention. In this study, we have developed a statistical method based on the tree model and its extension to achieve the above goals.

研究分野：医学統計学

キーワード：樹木構造接近法 アンサンブル学習法 治療効果(treatment effect) 生存時間解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、個別化医療に対する関心が一層高まっている。本邦においては、平成 25 年 12 月 26 日に発行された「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」(厚生労働省薬品食品局審査管理課)の発行が契機となり、個別化医療に関するシンポジウムなどが多数開催されている。そこでは、バイオマーカーの評価とともに顕著に有効な患者(レスポナー)、あるいは、副作用などの安全性情報(シグナル)の抽出に関心が向けられている。同一の疾患患者であっても、薬剤・治療法の有効性・安全性は均一であることはなく個体差が生じる。個別化医療では、薬剤・治療法の個体差を一般的な診療情報(患者背景)に加えて、患者の遺伝子的背景、生理的状况などをバイオマーカーによって把握し最適な治療法を設定しようとする医療である(南雲, 2013)。米国 FDA の Wilson 博士は、医学統計家の要件として「今後の生物(医学)統計家の役割は、薬剤および治療法の有効性・安全性に関する評価だけでなく、その治療がどのような背景を持つ患者に対して有効(および安全)なのかを示すためのスキルが必要である(The 42th DIA Annual Meeting, 2006)」と指摘している。このことに留意すると、個別化医療創出のために医学統計家の役割は大きいように思われる。実際に、ゲノム情報等を用いた予測因子の探索に関する報告が増加の一途を辿っている(例えば、Tsuji et al.(2012), Collinson et al.(2013), Aftimos et al.(2014))。

個別化医療を意図した統計解析では、治療法(あるいは薬剤)×患者背景(あるいはゲノム情報など)の交互作用を評価する必要がある。このような統計モデル(とくに回帰モデル)の構築は平易ではない。線形モデルを利用する場合には、交互作用を伴うモデルを予め考え、変数選択を用いてモデル構築を行うことが考えられる。ただし、応答に対する共変量の影響が線形結合で提示できることは少ない。一般化加法モデルに代表される、非線形回帰モデルでは、「次元の呪い」が存在するため、交互作用の評価が困難である。本研究でとり扱う手法は、ステップ関数(あるいは打ち切りベキ乗基底関数)に基づく非線形回帰モデルに基づいて構築する。これにより、交互作用の自動検出を伴う非線形回帰モデルが開発できる。また、本研究でとり扱う手法の多くは、いずれもプロダクション・ルールで解釈できる。これらの方法を医学研究でとり扱う多様な応答に拡張することで、探索的アプローチに基づく個別化医療創出の道標になることが期待できる。

### 2. 研究の目的

臨床研究、とくに臨床試験では、患者を集団則で捉えることで当該の治療法(薬剤)の有効性・安全性を評価する。近年、『個別化医療』の呼称のもと、個々の患者に最適な治療法を患者背景あるいはゲノムデータなどから選択する研究が脚光を浴びている。本研究は、個別化医療を志向する形式で統計的方法を開発及び応用する。

このとき、本研究でとり上げる樹木構造接近法の多くの手法が量的変数で得られた応答に対して提案されているものの、臨床研究で考えられる多様なアウトカム(応答)に対して殆ど拡張されていない。本研究の目標は、これらの手法を諸種の応答のために拡張することにある。これにより、樹木構造接近法の版図を広げるとともに、個別化医療実現のための統計解析手法として貢献できると考えている。

### 3. 研究の方法

本研究の目標は、既存の非線形回帰手法を様々な応答に拡張すること、および治療効果モデルの枠組みのもとで新たな手法を開発することである。研究は、半年を一つの区切りとしたうえで、一つの手法を開発することにした。2015 年度は、これまでの研究の延長として、順序カテゴリカル応答あるいは競合リスクを伴う生存時間などの医学系研究特有のアウトカムに対する手法について研究を行った。2016 年度以降は、治療効果(新規治療と既存治療のアウトカムの差)を予測するための非線形回帰手法について研究を進めた。とくに、2016 年～2018 年度は、臨床試験に対する方法を開発し、2019 年度は観察研究に対する方法を開発した。これらの違いは、臨床試験では、治療方法(新規治療と既存治療)の選択がランダムに決定するのに対して、観察研究では、患者背景(共変量)に依存するため、治療選択に対する患者背景の影響を排除しなければならないため、より煩雑な手続きが必要なためである。

### 4. 研究成果

図 1 は、本研究において提案した手法を表している。3 節で述べたのように、治療効果を推定する方法は、臨床試験と観察研究においてアプローチが異なる。「治療患者」とは、「治療の適応患者は  $\times \times$  のようなプロファイルをもつ者である」ことを明らかにする接近法である。このようなプロファイル化は、日常臨床だけでなく、新たな臨床試験の立案における適格基準(どのような患者に対して試験治療を行うか)の示唆を与えることができる。「患者治療」とは、「 $\times \times$  のプロファイルをもつ患者に対する治療効果は  $\times \times$  である」ことを明らかにする接近法である。このことは、患者に対する最適な治療法の提供に繋がる。この方法が活用されれば、「エビデンス(論文等の論拠)に基づく治療(いわゆる EBM)」ではなく、データに基づく治療の示唆を与えることができる。このような研究は、米国を中心に行われているが、本研究もこのような時流に基づいている。

以下では、研究の方法において記載した計画に基づき実施した研究成果を年次ごとに記載する。

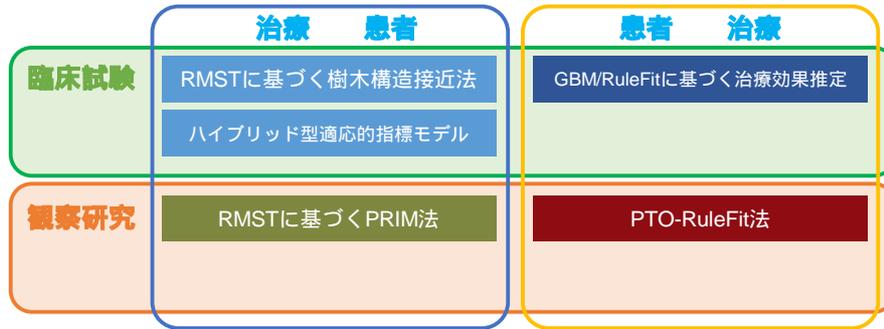


図 1：提案手法の概要

**2015 年前半：順序カテゴリカル応答に対する多変量回帰スプライン法の開発**

医学研究では、疾患の重症度(軽度, 中程度, 重度)など, 順序カテゴリカル応答としてとられることが多い。一方で, 非線形回帰手法の順序カテゴリカル応答に対する研究は少ないように思われる。そのため, 本研究では, 多変量適応型回帰スプライン法(MARS; Friedman, 1992)を順序カテゴリカル応答に拡張した。そこでは, 比例オッズモデルの枠組みのもと, 偏分残差を損失関数として取り扱い, 線形モデルおよび樹木モデルに比べて, 高い予測確度を示すことができた。

**2015 年後半：競合リスクを伴う生存時間データに対するルール・アンサンブル法**

競合リスクとは, 生存時間研究において, 関心があるイベントが起きる前に別のイベントにより観測不可能となるリスクである。例えば, HIV 研究において, 関心があるイベントを AIDS の発症とするとき, 当該患者の AIDS 以外での死亡は, 競合リスク・イベントになる。このとき, 競合リスク・イベントを中途打ち切りにすることは, 関心のあるイベントの発症リスクを甘く見積もる傾向にある。そのため, 競合リスクを伴う生存時間データに対する生存時間解析が必要になる。本研究では, 予測確度に優れ, かつ推定されたモデルのなかで予測に対して影響の強い要因が「IF~Then」のプロダクション・ルールで解釈できる RuleFit 法(Friedman & Popescu, 2008)拡張した。そこでは, 部分分布ハザード・モデルの枠組みを用い, その偏分残差の一次導関数を用いた樹木構築の方法を作成し, モデル刈り込み方法には, Fu et al. (2015)によって提案された, 部分分布比例ハザード・モデルに対する lasso 法を適用した。

**2016 年前半：一般化 Boosting 法に基づくサブグループ同定法の開発**

臨床試験では, 試験群と対照群に分けられ, それぞれに試験薬(試験治療), 対照薬(対象治療)が投与される。一方で, すべての患者に対して試験薬と対照薬のアウトカムの差が同じであるとは限らない。そのため, 治療効果を高い予測確度で推定するモデルを構築したうえで, 推定治療方法をプロダクション・ルールに基づいて予測する方法を提案した(これを, サブグループ抽出法と呼ぶ)。

そこでは, 治療効果の予測に, 一般化ブースティング手法を用いた。そして, 効果量の推定値の差が最大になるサブグループをアソシエーションルールの類推から構成される新たなアルゴリズムを開発したうえで適用した。

**2016 年後半：RuleFit 法に基づくサブグループ同定法の開発**

2016 年前半に提案した方法における, 一般化ブースティング手法をより予測確度の高い, RuleFit 法に拡張した方法を提案した。

**2017 年前半：2016 年度に提案した手法の精緻化**

2016 年度に提案したサブグループ抽出手法の適切性を評価するためのシミュレーション, あるいは実データへの応用を通じて, その有用性を確認した。

**2017 年後半：ハイブリッド型適応的指標モデルの開発**

適応的指標(AIM)モデルとは, 疾患の進行程度(例: ステージ分類)などを統計的に構成する方法であり, 支持関数によって 2 値化された共変量に基づく総和を説明変数とした回帰モデルによって構成される。医学系研究, とくに後ろ向き研究に焦点を当てるとき, 共変量は, 患者の背景因子のような「制御不可能因子」と, 治療等の医行為に起因する「不可能因子」に大別できる。本研究では, 制御不可能因子の線形結合で調整したうえで, 制御可能因子を AIM モデルと同様のモデリングを行う, ハイブリッド・モデリングによる適応的指示モデル, すなわち, HAIM 法(Hybrid Adaptive Index Model)を提案した。

### **2018 年前半・後半：治療効果推定のための樹木構造接近法の開発**

近年、がん臨床研究領域では、免疫チェックポイント阻害薬の開発が脚光を浴びており、肺癌、胃癌領域を中心に開発が進んでいる。一方で、これらの免疫療法では、作用機序の観点から、比例ハザード性の仮定を満たさない。そのため、既存の比例ハザード・モデルの適用は困難である。今年度は、比例ハザード性の仮定を満たさない状況においてレスポンドを抽出できる生存時間樹木法を提案した。この方法では、評価基準に境界内生存期間(RMST; Restricted Mean Survival Time)を用い、交互作用樹木の一つである、QUINT 法 (Dusseldrop & Mechelen, 2013) のアルゴリズムを応用することで構築した。

### **2019 年、前半：RMST に基づく PRIM 法の開発**

観察研究における治療効果が顕著なサブグループを抽出するための方法として、PRIM 法 (Friedman & Fisher, 1999) の拡張法を提案した。ここでは、目的関数に RMST を用いることで、非比例ハザード性のもとでも応用可能な方法として開発した。

### **2019 年、後半：PT0-RuleFit 法の開発・因果 MARS 法の改良**

観察研究における治療効果推定の方法として、Powers et al. (2018) は、因果 MARS 法を提案している。ただし、その考察は十分でないことから、本研究では、因果 MARS に対する傾向スコアの重みに対して、安定化重み付け (Stabilized Weighting) 法の活用するとともに、後退ステップワイズ過程の代わりに、Bagging によるアンサンブルを行うことで、予測確度が大幅に向上することを明らかにした。

さらに、Powers et al. (2018) のなかで提案されている PT0 フォーレスト法を生存時間解析に拡張するとともに、RuleFit 法のもとで拡張することで、高度な予測確度を持つことを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Katsuda M, Hayata K, Kitadani J, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Triplet chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for unresectable advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: phase I/II trial results	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 847 ~ 855
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Endo S, Kurokawa Y, Gamoh M, Kimura Y, Matsuyama J, Taniguchi H, Takeno A, Kawabata R, Kawada J, Masuzawa T, Yamamoto K, Kobayashi K, Sakai D, Shimokawa T, Satoh T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Trastuzumab With S-1 Plus Cisplatin in HER2-positive Advanced Gastric Cancer Without Measurable Lesions: OGS1202	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1059 ~ 1065
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.13213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuji T, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kitadani J, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Triangulating stapling vs functional end-to-end stapling for cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy for thoracic esophageal cancer: study protocol for a randomized controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-019-3201-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirono S, Kawai M, Okada KI, Fujii T, Sho M, Sato S, Amano R, Eguchi H, Mataka Y, Nakamura M, Matsumoto I, Baba H, Tani M, Kawabata Y, Nagakawa Y, Yamada S, Murakami Y, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 19
2. 論文標題 MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-018-3002-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Y, Shimokawa T, Napoli B, Fusaroli P, Gincul R, Kudo M, Kitano M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Value of contrast enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: A meta analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 125 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitahata Y, Hirono S, Kawai M, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Kobayashi R, Ueno M, Hayami S, Shimokawa T, Kouda K, Tajima F, Yamaue H.	4. 巻 403
2. 論文標題 Intensive perioperative rehabilitation improves surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 711 ~ 718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-018-1710-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akamatsu H, Koh Y, Ozawa Y, Fujimoto D, Hata A, Katakami N, Tomii K, Shimokawa T, Yamamoto N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Osimertinib With Ramucirumab in EGFR-mutated, T790M-positive Patients With Progression During EGFR-TKI Therapy: Phase Ib Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e871 ~ e874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2018.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami H, Takeno A, Endo S, Makari Y, Kawada J, Taniguchi H, Tamura S, Sugimoto N, Kimura Y, Tamura T, Fujitani K, Sakai D, Shimokawa T, Kurokawa Y, Satoh T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Randomized, Open Label Phase II Study Comparing Capecitabine Cisplatin Every 3 Weeks with S 1 Cisplatin Every 5 Weeks in Chemotherapy Na?ve Patients with HER2 Negative Advanced Gastric Cancer: OGS1105, HERBIS 4A Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 1411 ~ e147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2018-0175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Hayata K, Katsuda M, Kitadani J, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Robotic versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: study protocol for a randomized controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-018-2810-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara I, Yamashita S, Nishizawa S, Kikkawa K, Shimokawa T, Kohjimoto Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Enzalutamide Versus Abiraterone as a First-Line Endocrine Therapy for Castration-Resistant Prostate Cancer: Protocol for a Multicenter Randomized Phase 3 Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e11191 ~ e11191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/11191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Fujii T, Kawai M, Shimokawa T, Nakamura M, Murakami Y, Sato S, Eguchi H, Nagakawa Y, Kodera Y, Yamaue H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Splenic vein resection together with the pancreatic parenchyma versus separated resection after isolation of the parenchyma during distal pancreatectomy (COSMOS-DP trial): study protocol for a randomised controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-018-2756-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada KI, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Kitahata Y, Ueno M, Hayami S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 403
2. 論文標題 Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for pancreatic body cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 561 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-018-1692-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada K, Uedo N, Tonai Y, Arao M, Suzuki S, Iwatsubo T, Kato M, Shichijo S, Yamasaki Y, Matsuura N, Nakahira H, Kanesaka T, Yamamoto S, Akasaka T, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Ishihara R, Okada H, Iishi H, Fukui K, Shimokawa T.	4. 巻 54
2. 論文標題 Efficacy of vonoprazan in prevention of bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers: a prospective randomized phase II study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 122 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1487-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Katsuda M, Hayata K, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 95
2. 論文標題 Phase I/II Trial of Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and S-1 for Unresectable Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 116 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, Goto Y, Shimokawa T, Haruhiko K, Saitoh Y.	4. 巻 53
2. 論文標題 Repetitive transcranial magnetic stimulation accuracy as a spinal cord stimulation outcome predictor in patients with neuropathic pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 100 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2018.04.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurokawa Yukinori, Yang Han-Kwang, Cho Haruhiko, Ryu Min-Hee, Masuzawa Toru, Park Sook Ryun, Matsumoto Sohei, Lee Hyuk-Joon, Honda Hiroshi, Kwon Oh Kyoung, Ishikawa Takashi, Lee Kyung Hee, Nabeshima Kazuhito, Kong Seong-Ho, Shimokawa Toshio, et al.	4. 巻 117
2. 論文標題 Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumours of the stomach	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 25 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bjc.2017.144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inaba Yutaka, Kanazawa Nobuo, Yoshimasu Takashi, Shimokawa Toshio, Nosaka Mizuho, Kondo Toshikazu, Furukawa Fukumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kitwsh/wsh mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 319 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2017.1341591	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Ken-ichi, Shimokawa Toshio, Hirono Seiko, Kawai Manabu, Sho Masayuki, Sato Sohei, Matsumoto Ippei, Eguchi Hidetoshi, Murakami Yoshiaki, Yamada Suguru, Doi Mariko, Yamaue Hiroki, the NAC-GA investigators	4. 巻 93
2. 論文標題 Effect of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine Therapy on Overall Survival in Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective Multicenter Phase II Trial (NAC-GA Trial)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 343 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000478660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneoke Yoshiki, Donishi Tomohiro, Iwahara Akihiko, Shimokawa Toshio	4. 巻 4
2. 論文標題 Severity of Premenstrual Symptoms Predicted by Second to Fourth Digit Ratio	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2017.00144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kodama Yoshiki, Kondo Tsunenori, Matsumura Nagahide, Shimokawa Toshio, Kohjimoto Yasuo, Tanabe Kazunari, Hara Isao	4. 巻 24
2. 論文標題 Molecular diagnosis of lymph node metastasis in patients with upper urinary tract cancer who underwent lymphadenectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 799 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Atsushi, Kawai Manabu, Hirono Seiko, Okada Ken-ichi, Miyazawa Motoki, Kitahata Yuji, Ueno Masaki, Hayami Shinya, Miyamoto Atsushi, Kimoto Yoshiki, Shimokawa Toshio, Yamaue Hiroki	4. 巻 22
2. 論文標題 Postoperative Visceral Tissue Edema Assessed by Computed Tomography Is a Predictor for Severe Complications After Pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 77 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-017-3608-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokoe Masaru, Mano Tomoo, Maruo Tomoyuki, Hosomi Koichi, Shimokawa Toshio, Kishima Haruhiko, Oshino Satoru, Morris Shayne, Kageyama Yu, Goto Yuko, Shimizu Takeshi, Mochizuki Hideki, Yoshimine Toshiki, Saitoh Youichi	4. 巻 47
2. 論文標題 The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 72 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2017.09.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Ken-Ichi, Hirono Seiko, Kawai Manabu, Miyazawa Motoki, Shimizu Atsushi, Kitahata Yuji, Ueno Masaki, Hayami Shinya, Shimokawa Toshio, Yamaue Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 Prospective validation of patient fatigue questionnaire (FACIT?F) for fatigue assessment in nab?paclitaxel plus gemcitabine therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2017.1485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Nagahama, Kenshi Yao, Noriya Uedo, Hisashi Doyama, Tetsuya Ueo, Kunihisa Uchita, Hideki Ishikawa, Takashi Kanesaka, Yasuhiro Takeda, Kurato Wada, Kentaro Imamura, Hisatomi Arima, Toshio Shimokawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Delineation of the extent of early gastric cancer by magnifying narrow-band imaging and chromoendoscopy: a multicenter randomized controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endoscopy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0044-100790	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo Takashi, Shinke Toshiro, Okamura Takayuki, Hibi Kiyoshi, Nakazawa Gaku, Morino Yoshihiro, Shite Junya, Ino Yasushi, Kitabata Hironori, Shimokawa Toshio, Akasaka Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison between Optical Coherence tomography guidance and Angiography guidance in percutaneous coronary intervention (COCOA): Study protocol for a randomized controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2018.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Kimura Y, Tamura S, Kawabata R, Kawada J, Fujiwara Y, Kawase T, Fukui J, Takagi M, Takeno A, Shimokawa T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of an oral elemental nutritional supplement on post-gastrectomy body weight loss in gastric cancer patients: A randomized controlled clinical trial	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 2928-2935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-016-5221-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Futamura M., Nagao Y., Ishihara K., Takeuchi M., Nakada T., Kawaguchi Y., Asano M., Kumazawa I., Shiroko T., Morimitsu K., Mori R., Nawa M., Shimokawa T., Yoshida K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Preoperative neoadjuvant chemotherapy using nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by epirubicin and cyclophosphamide for operable breast cancer: a multicenter phase II trial	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-016-0748-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanemitsu T., Yao K., Nagahama T., Imamura K., Fujiwara S., Ueki T., Chuman K., Tanabe H., Atsuko O., Iwashita A., Shimokawa T., Uchita K., Kanesaka T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Extending magnifying NBI diagnosis of intestinal metaplasia in the stomach: the white opaque substance marker	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endoscopy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0043-103409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 劉 岩・万 可・李 力・下川敏雄	4. 巻 15
2. 論文標題 成都市および近郊地域における観光地開発の現況：中国における伝統的観光地の顧客ニーズ調査	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本感性工学会論文誌	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 69.Khoo HM, Kishima H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Yanagisawa T, Kazui H, Watanabe Y, Shimokawa T, Aso T, Kawaguchi A, Yamashita F, Saitoh Y and Yoshimine T	4. 巻 124
2. 論文標題 Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 350-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2015.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 68.Tanaka Y, Takahashi T, Osada S, Shimokawa T and Yoshida K	4. 巻 24
2. 論文標題 Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Support Care Cancer	6. 最初と最後の頁 933-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2015.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 67.Uchita K, Yao K, Uedo N, Shimokawa T, Iwasaki T, Kojima K, Kawada A, Nakayama M, Okazaki M, Iwamura S	4. 巻 -
2. 論文標題 Highest power magnification with narrow-band imaging is useful for improving diagnostic performance for endoscopic delineation of early gastric cancers	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-015-0385-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 66.Ohtsu K*, Yao K, Matsunaga K, Nagahama T, Kanemitsu T, Matsushima Y, Yasaka M, Ono Y, Fujiwara S, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Matsui T, Hanada T, Imamura K, Tanabe H, Iwashita A, Shimokawa T	4. 巻 3
2. 論文標題 Lipid is absorbed in the stomach by epithelial neoplasms (adenomas and early cancers) : a novel functional endoscopy technique	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E318-E322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0034-1392095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 王 娜・下川敏雄・大山 勲・北村眞一	4. 巻 14
2. 論文標題 山梨県におけるNPO法人の持続可能性に関するヒアリング調査の計量的分析	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 日本感性工学会論文誌	6. 最初と最後の頁 207-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 下川敏雄・辻 光宏・後藤昌司	4. 巻 28
2. 論文標題 順序カテゴリーカル応答に対する多変量適応型回帰スプライン法	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 計算機統計学	6. 最初と最後の頁 121-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 平石麻友・谷岡健資・下川敏雄
2. 発表標題 レジストリ研究における施設別でのリスク評価を実施するための視覚化システムの開発
3. 学会等名 日本臨床試験学会第10回学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 臨床試験におけるクエリ発行に関する適切性の評価：シミュレーションに基づく検討
2. 発表標題 北山恵・谷岡健資・下川敏雄
3. 学会等名 2018 年度日本分類学会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下川敏雄
2. 発表標題 生存時間研究における治療効果分類のための生存時間樹木法の開発
3. 学会等名 2018年度 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 万可，谷岡健資，下川敏雄
2. 発表標題 2値応答に対するハイブリッド型適応的指示モデルの開発
3. 学会等名 日本計算機統計学会 第31回シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ke Wan, Kensuke Tanioka Kun Yang, Toshio Shimokawa
2. 発表標題 Adjusted adaptive index model for binary response
3. 学会等名 2017 IASC/NZSA Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshio Shimokawa, Kensuke Tanioka
2. 発表標題 Two stage approach to data-driven subgroup identification in clinical trials
3. 学会等名 2017 IASC/NZSA Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下川敏雄
2. 発表標題 樹木モデルに基づく治療効果のサブグループ摘出手法とその応用
3. 学会等名 日本計算機統計学会 第31回シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 谷岡健資, 下川敏雄
2. 発表標題 多重性を考慮した無作為化比較第 II 相試験の2 段階デザインとその評価
3. 学会等名 日本計算機統計学会 第31回シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下川敏雄
2. 発表標題 統計的機械学習法に基づくサブグループ同定手法
3. 学会等名 2017年度 日本計量生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 万可・劉岩・李力・下川敏雄・大山勲
2. 発表標題 中国の成都市および近郊地域における伝統的観光地の顧客に対するニーズに関する影響要因解析
3. 学会等名 日本計算機統計学会 第29回大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 劉岩・万可・李力・下川敏雄・大山勲
2. 発表標題 成都市および近郊地域における観光地開発の現況：- 中国における伝統的観光地の顧客ニーズ調査 -
3. 学会等名 第17回 日本感性工学会大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 下川敏雄
2. 発表標題 競合リスクを伴う生存時間データに対するルール・アンサンブル法の開発
3. 学会等名 2015年度 統計関連学会 連合大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 40.Kawabata R, Sakai D, Kawada J, Nishikawa K, Kawase T, Oka Y, Sugimoto N, Shimizu T, Nishijima J, Hasegawa H, Endo S, Isozaki Y, Kimura Y, Matsuyama J, Kurokawa Y, Shimokawa T, Fujitani, Sato T
2. 発表標題 A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemo-refractory gastric cancer : Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group OGS1203 (HERBIS-5)
3. 学会等名 ESMO Asia Congress
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 41.Nishikawa K, Sakai D, Kawada J, Kawabata R, Kawase T, Oka Y, Sugimoto B, Shimizu T, Nishijima J, Hasegawa H, Endo S, Isozaki Y, Kimura Y, Matsuyama J, Kurokawa Y, Shimokawa T, Fujitani K, Satoh T
2. 発表標題 A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemo-refractory gastric cancer : OGS1203 (HERBIS-5)
3. 学会等名 2016 Gastrical Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 42.Yang HK, Kurokawa Y, Ryu HM, Cho H, Park SR, Masuzawa T, Lee HJ, Matsumoto S, Kwon OK, Honda H, Lee KH, Yamamoto K, Kong SH, Ishikawa T, Yook JH, Nabeshima K, Hahn S, Shimokawa T, Kang YK, Nishida T
2. 発表標題 A multinational phase II clinical trial of neoadjuvant imatinib for large gastrointestinal stromal tumor of the stomach
3. 学会等名 2016 Gastrical Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 下川敏雄	4. 発行年 2016年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 231
3. 書名 実践のための基礎統計学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

和歌山県立医科大学 臨床研究センター ホームページ  
<http://waidai-csc.jp/datacenter/%e5%ae%9f%e7%b8%be%e5%a0%b1%e5%91%8a/349>  
和歌山県立医科大学 臨床研究センター  
<http://waidai-csc.jp/datacenter/%e5%ae%9f%e7%b8%be%e5%a0%b1%e5%91%8a/349>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----