

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24240042

研究課題名(和文) 先端医療技術の開発における臨床試験の計画と統計解析に関する研究

研究課題名(英文) Design and statistical analysis in translational clinical trials

研究代表者

松井 茂之 (Matsui, Shigeyuki)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80305854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,200,000円

研究成果の概要(和文)：再生医療、個別化医療などの先端医療技術の開発における臨床試験の計画や統計解析の方法に関する研究を行った。1) オミクスデータを用いた予後・治療効果予測マーカーの解析、2) 早期臨床試験の計画と解析(用量反応関係、患者集団の探索)、3) 検証的臨床試験の計画と解析(治療効果の検定と不偏推定)に分けて、新しい統計的方法の開発を行った。個別化医療の臨床試験に関する成果は洋書として出版した。これは、個別化医療の臨床試験の計画とデータ解析に関する統計的方法を包括的にまとめたものであり、世界的にみても初めての試みである。

研究成果の概要(英文)：We conducted researches on the design and statistical analysis of clinical trials for developing advanced medical technologies, including those of regeneration medicine and personalized medicine. Specifically, we developed novel statistical methods for 1) the analysis of prognostic and predictive markers using omics data, 2) the design and analysis of earlier exploratory clinical trials (exploration of dose-response relationship and patient subgroups), and 3) the design and analysis of confirmative clinical trials (test and unbiased estimation of treatment effects). In particular, research outcomes related to the clinical development of personalized medicine were published as a monograph, which is one of the first attempts to provide a systematic coverage of all stages of clinical trials for the development of personalized medicine.

研究分野：統計科学

キーワード：臨床試験 統計的デザイン データ解析 個別化医療 先端医療技術

1. 研究開始当初の背景

新しい治療法を臨床現場に導入するためには臨床試験を行ってその有効性と安全性を評価しなければならない。再生医療、テーラーメイド医療、医療機器などの先端医療技術の開発では、有効な治療法がない疾患が対象である、臨床評価の方法が確立していない、さらには、治療法が特異的な作用機序を有するなどの理由から、臨床開発の早期において、多くのエンドポイントや用法・用量を用いた検討や有効患者の同定のための診断マーカーの開発等を伴った極めて探索的な臨床試験が必要となる。さらに、早期臨床試験の計画と結果は後続の検証的試験の計画にも大きく影響することから、医療技術開発全体を通して臨床試験の計画を見直す必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、先端医療技術の臨床開発全体を対象として、有効な臨床試験の計画(デザイン)と統計解析の方法に関する開発研究を行う。

3. 研究の方法

先端医療の臨床開発の流れを大きく、(1)オミクスデータを用いた予後・治療効果予測マーカーの解析、(2)早期探索的臨床試験のデザインと統計解析、(3)検証的臨床試験のデザインと統計解析、に分けて検討を行う。まず、関連する先行研究に関して、生物統計・バイオインフォマティクス、臨床・医学系ジャーナルなどを通してレビューを行い、個別の統計的課題を同定する。これを受けて、解決のアプローチ、方法について検討する。新しい統計的方法を開発できるときは、適切な研究デザインのシナリオ、確率モデルを想定したもとでシミュレーション実験を行い、その基本的性能を明らかにし、併せて、既存の方法との比較検討を行う。理論的に方法の漸近的性質を評価可能なときは、これに基づいて性能評価、既存法との比較を行う。併せて、開発した方法をいくつかの実データに適用することでその性能を評価する。これに関連して、個別の臨床・医学研究における統計的方法の実践研究を積極的に行う(医学研究への貢献)。成果は、学術雑誌、学会等での発表を通して行う。

研究期間の後半は、開発した統計的方法・ツールに基づいて方法論の構築をめざす。

本研究の成果を広く公表するために、国内・国際シンポジウムやワークショップを開催し、書籍(主に洋書)の出版も試みる。

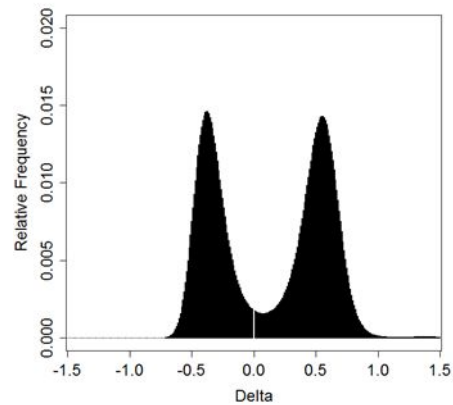
4. 研究成果

(1) オミクスデータを用いた予後・治療効果予測マーカーの解析

様々なオミクスデータ(遺伝子多型データ、遺伝子発現データ等)を用いた疾患リスク、病態、治療反応性に関連するマーカーのスクリーニングにおいて、セミパラメトリックな

階層混合モデルと経験ベイズに基づく解析法を開発した(図1a, b)

a) 関連遺伝子における関連パラメータ(関連の大きさ)の推定分布



b) 全遺伝子での頻度分布と推定分布(実線). 推定分布を関連ありとなしの遺伝子の分布に分解

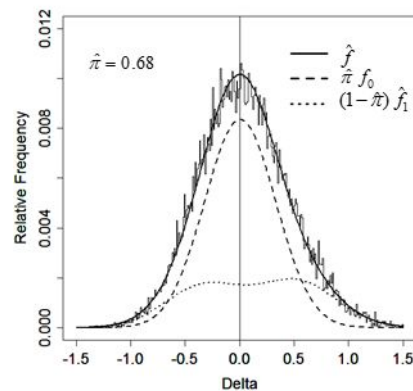


図1. 小児白血病の遺伝子発現データ(Kirschner-Schwabe et al. Clin Cancer Res 2006;12:4553-61)を用いた予後関連遺伝子の検出。22,283 遺伝子の内の約32%が予後関連遺伝子と推定された。

以上の解析により、マーカーのランキングを効率化でき、偽陽性率、検出力、予測精度等に関する偏りのない評価が可能となる。併せて、サブグループ解析を想定した多次元モデルを用いた解析法も開発した。以上の解析法を様々ながん(多発性骨髄腫等)の予後因子や治療効果予測因子の探索に適用した。また、肺がん治療や組織移植治療後の副作用予測を試みた。

判別対象変数のクラス間で共変量の分布が異なる場合の判別解析(一般化t統計量法)や異質性の高いデータに対するロバストなクラスタリング解析の方法を開発した。

(2) 早期臨床試験のデザインと統計解析

新規治療法の安全性を評価する第一相試験では、用量反応モデルを用いた用量探索法に関して、試験途中の結果に応じて各用量の

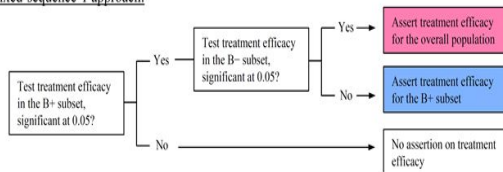
患者数を柔軟に調整する方法、被験治療に関する先行情報（ヒストリカルデータ）を取り込んだベイズ法、人種差の探索法等を開発した。また、近年、適用事例が増加している二剤を同時に評価する第一相試験に対して、経験ベイズによる縮小推定に基づく用量探索法を開発した。さらに、臨床試験の様々なデザインパラメータの値、用量反応曲線を想定して、従来の方法との包括的な比較検討を行った。

新規治療法の効果の探索的検討を主に行う第二相試験では、ベイズ流の予測確率に基づいて効果と安全性を同時に評価する単群試験デザイン、治療効果予測マーカを用いて適応的に患者選択を行うランダム化試験デザイン、短期に評価可能な代替評価項目（経時測定データ）を用いた適応的ランダム化の方法を開発した。

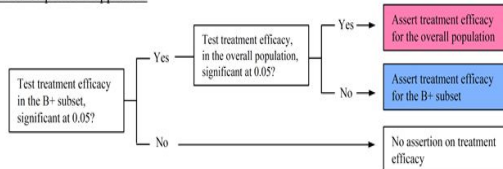
(3) 検証的臨床試験のデザインと統計解析

有力な治療効果予測マーカが存在する場合のランダム化臨床試験の解析プランについて検討し、マーカと治療の交互作用 (Treatment-by-biomarker interaction) の検定に基づく解析プランを提案した (図2)。

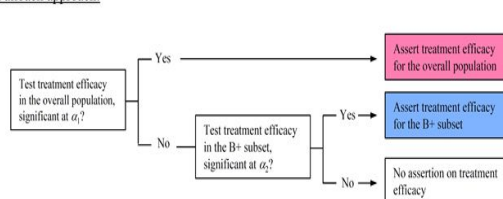
Fixed-sequence-1 approach:



Fixed-sequence-2 approach:



Fallback approach:



Treatment-by-biomarker interaction approach:

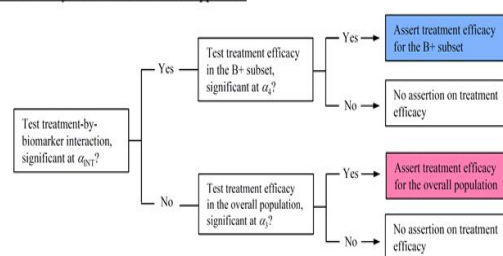


図2. 治療効果予測マーカに基づく解析プラン

併せて、治療効果プロファイルに応じた検出力基準を新たに提案し、この基準に基づくサンプルサイズの設計法を開発した (図3)。

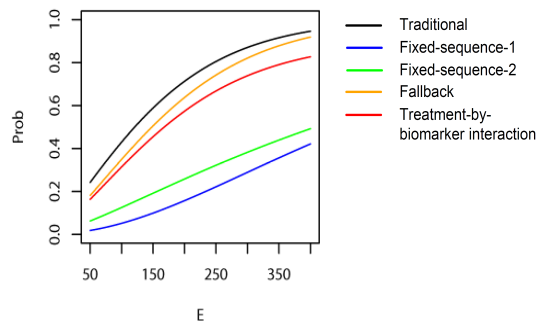


図3. 解析プランの検出力曲線の比較. E は、臨床試験で観察されるイベント数.

さらに、マーカ規定サブグループの無効中止などを取り入れた中間解析のデザインを開発した。その際、適応的な解析プランを実施した後の治療効果推定におけるバイアス補正に関して新しい方法を開発した (図4)。

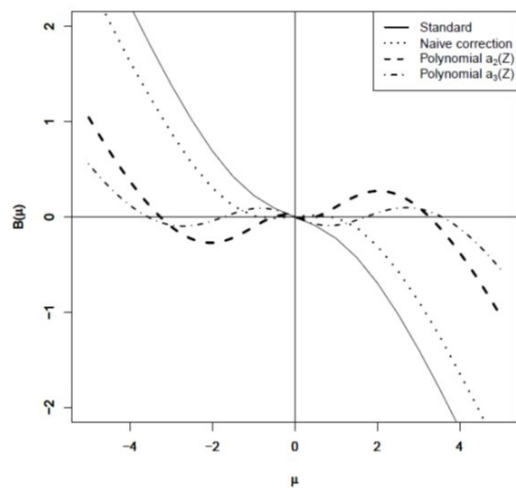


図4. 全患者集団における治療効果の平均 μ に対する治療効果の推定値のバイアス $B(\mu)$ の曲線. 提案した二次や三次の多項式 (polynomial a_2 , a_3) に基づく推定法のバイアスは従来法のバイアスよりも小さい.

以上の成果により、先端医療開発の臨床試験における多くの統計的課題を解決できた。特に、個別化医療の開発に関してはまとまった成果が得られた。そこで、海外の研究協力者の参加を呼びかけ、この分野で初となる本格的な洋書の出版を行った (Matsui S, Buyse M, Simon R. (2015). Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine. CRC Press)。また、最終年度には、成果報告会も兼ねて、海外の研究協力者も招聘して国際ワークショップ (1st Pacific Rim Cancer Biostatistics Workshop) を米国シアトルにて開催した。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

Notsu A, Eguchi S. (2016). Robust clustering method in the presence of scattered observations. *Neural Computation* 28, 1141-1162. 査読あり. DOI: 10.1162/NECO_a_00833

Hirakawa A, Wages NA, Sato H, Matsui S. (2015). A comparative study of adaptive dose-finding designs for phase I oncology trials of combination therapies. *Statistics in Medicine* 34, 3194-3213. 査読あり. doi: 10.1002/sim.6533

Hirakawa A, Matsui S. (2015). Operating characteristics of restrictions on skipping dose level for adaptive dose-finding method in two-agent phase I trials. *Japanese Journal of Biometrics* 36, 1-12. 査読あり. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjb/36/1/36_1/_article/-char/ja/

Choai Y, Matsui S. (2015). Estimation of treatment effects in all-comers randomized clinical trials with a predictive marker. *Biometrics* 71, 25-32. 査読あり. doi: 10.1111/biom.12253

Teramukai S, Daimon T, Zohar S. (2015). An extension of Bayesian predictive sample size selection designs for monitoring efficacy and safety. *Statistics in Medicine* 34, 3029-3039. 査読あり. doi: 10.1002/sim.6550.

Takeda K, Morita S. (2015). Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 49, 93-99. 査読あり. doi: <https://doi.org/10.1177/2168479014546333>

Morita S, Sakamaki K, Yin G. (2015). Detecting overall survival benefit derived from survival post-progression rather than progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute* 107, 133. 査読あり. doi: 10.1093/jnci/djv133.

Hatayama T, Morita S, Sakamaki K. Bayesian response adaptive randomization using longitudinal outcomes. (2015). *Pharmaceutical Statistics* 14, 369-376. 査読あり. doi: 10.1002/pst.1695

Imura Y, Matsuura M, Yao Z, Ito S,

Fujiwara M, Yoshitsugu M, Miyauchi A, Hiyoshi T. (2015). Lack of predictive power of plasma lipids or lipoproteins for gestational diabetes mellitus in Japanese women. *J Diabetes Investig.* 2015; 6: 640-646. 査読あり. doi: 10.1111/jdi.12363

Takenouchi T, Komori O, Eguchi S. (2015). Binary classification with pseudo exponential model and its application for multi task learning. *Entropy*, 17, 5673-5694. 査読あり. doi:10.3390/e17085673

Komori O, Eguchi S, Copas J. (2015). Generalized t-statistics for two-group classification. *Biometrics*, 71, 404-416. 査読あり. DOI: 10.1111/biom.12265

Notsu A, Komori O, Eguchi S. (2014). Spontaneous clustering via minimum gamma-divergence. *Neural Computation* 26, 421-448. 査読あり. doi:10.1162/NECO_a_00547

Matsui S, Choai Y, Nonaka T. (2014). Comparison of statistical analysis plans in randomize-all phase III trials with a predictive biomarker. *Clinical Cancer Research* 20, 2820-2830. 査読あり. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2698.

Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. (2014). Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Statistics in Medicine* 33, 4008-4018. 査読あり. doi: 10.1002/sim.6209.

Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. (2014). Exploring ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48, 644-650. 査読あり. doi: <https://doi.org/10.1177/2168479014524582>

Kakizume T, Morita S. (2014). A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48, 213-219. 査読あり. doi: <https://doi.org/10.1177/2168479013500970>

Noma H, Matsui S. (2013). Empirical Bayes ranking and selection methods via semiparametric hierarchical mixture models in microarray studies. *Statistics in Medicine* 32, 1904-1916. 査読あり. doi: 10.1002/sim.5718.

Hirakawa A, Hamada C, Matsui S. (2013). A dose-finding approach based on shrunken predictive probability for combinations of two agents in phase I trials. *Statistics in Medicine* 32, 4515-4525. 査読あり. doi: 10.1002/sim.5843.

Atagi S, Katakami N, Yoshioka H, Fukuoka M, Kudoh S, Ogiwara A, Imai M, Ueda M, Matsui S. (2013). Nested case control study of proteomic biomarkers for interstitial lung disease in Japanese patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib: a multicenter phase IV study (J021661). *Clinical Lung Cancer* 14, 407-417. 査読あり. doi: 10.1016/j.clcl.2012.12.006.

[学会発表](計 11 件)

Matsui S. Biomarker-based all-comers phase III trials: design issues and solutions. Pacific Rim Cancer Biostatistics Conference, August 14, 2015, Seattle (USA). (招待)

松井茂之. 計量生物学の更なる可能性を求めて. 特別講演 2014 年度日本計量生物学会賞受賞者講演, 2015 年度日本計量生物学会年会, 2015 年 3 月 12 日, 京都大学(京都府京都市)(招待).

Matsui S. Hierarchical Mixture Modelling and Empirical Bayes Estimation in Biomedical Studies with High-dimensional Data. *Frontiers in Data-Driven Science and Technology: Recent Advances in Machine Learning and Applications*. November 5, 2015, Nagoya Institute of Technology (愛知県名古屋市)(招待)

Toyoizumi K, Matsui S. Bias-corrected estimation of treatment effects in biomarker-based randomized clinical trials. Joint Statistical Meetings 2015, Clinical Trial Design III, Aug 11, 2015, Seattle (USA).

Toyoizumi K, Matsui S. Point and interval estimation of subgroup treatment effects in randomized clinical trials with a significant treatment-by-subgroup interaction. East Asia Regional Biometric Conference 2015, 20-22 December 2015, Kyushu University (福岡県福岡市).

Igeta M, Matsui S. Power and sample size in randomized clinical trials with over-dispersed count data: an approach based on a quasi-likelihood test with sandwich-type robust variance estimator. East Asia Regional Biometric Conference 2015, 20-22

December 2015, Kyushu University (福岡県福岡市).

Teramukai S. Bayesian phase II designs. Pacific Rim Cancer Biostatistics Workshop, 2015.8.14, Seattle (USA) (招待)

Matsuura M, Ushijima M, Kajihara S. Similarity index for image patterns from imaging mass spectrometry. Pacific Symposium on Biocomputing 2015, January 4-8, 2015, Hawaii (USA).

Eguchi S. Spontaneous learning for data distributions via minimum divergence. ICMS Workshop on Computational information geometry for image and signal processing, September 21, 2015, Edinburgh(North Britain). (招待)

Matsui S. Statistical analysis plans in phase III all-comers clinical trials with predictive biomarkers. Invited session 3: Biomarkers in Oncology Clinical Trials, 27th International Biometric Conference, 7 July, 2014, Florence (Republic of Italy) (招待)

Eguchi S, Komori O. Generalized entropy and divergence in statistical learning. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Area Pasific Rim Meeting 2014.06.27,Taipei(Taiwan)

[図書](計 11 件)

Eguchi S, Notsu A, Komori O. (2016). Spontaneous learning for data distributions via minimum divergence. In *Computational Information Geometry*, Springer, 299(79-99).

Simon R, Matsui S, Buyse M. (2015). Clinical trials for predictive medicine: new paradigms and challenges. In *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine*. (eds. S. Matsui, M.Buyse, R. Simon), CRC Press,381(3-10).

Daimon T, Hirakawa A, Matsui S. (2015). Phase I dose-finding designs and their applicability to targeted therapies. In *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine*. (eds. S.Matsui, M. Buyse, R. Simon), CRC Press, 381(53-70).

Matsui S, Choai Y, Nonaka T. (2015). Phase III all-comers clinical trials with a predictive biomarker. In *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine*. (eds. S. Matsui, M.Buyse, R. Simon), CRC Press, 381(165-186).

Matsui S. (2015). Statistical issues

in clinical development and validation of genomic signatures. In Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine. (eds. S. Matsui, M. Buyse, R. Simon), CRC Press, 381(207-226).

Noma H, Matsui S. (2015). Univariate analysis for gene screening: beyond the multiple testing. In Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine. (eds. S. Matsui, M. Buyse, R. Simon), CRC Press, 381(227-252).

Komori O, Eguchi S. (2015). Statistical and machine-learning methods for class prediction in high dimension. In Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine. Eds Matsui S, Buyse M, Simon R. CRC Press, 381(253-270).

Matsui S. (2015). Development and validation of continuous genomic signatures in randomized clinical trials. In Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine. (eds. S. Matsui, M. Buyse, R. Simon), CRC Press, 381(315-332).

Matsui S, Nonaka T, Choai Y. (2014). Design of phase III clinical trials with predictive biomarkers for personalized medicine. In Developments in Statistical Evaluation of Clinical Trials (eds K. van Montfort, J. Oud, W. Ghidry), Springer, 361(247-264).

Hirakawa A, Matsui S. (2014). Dose-finding for two-agent combination phase I trials. In Developments in Statistical Evaluation of Clinical Trials (eds K. van Montfort, J. Oud, W. Ghidry), Springer, 361(265-282).

手良向聡, 大門貴志 (2014). 臨床試験デザイン - ベイズ流・頻度流の適応的方法 (翻訳). メディカル・パブリケーションズ. 345

〔その他〕

ホームページ等:

<http://www.nagoya-biostat.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松井 茂之 (MATSUI, Shigeyuki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 80305854

(2) 研究分担者

手良向 聡 (TERAMUKAI, Satoshi)
京都府立医科大学・大学院医学研究科・教

授

研究者番号: 20359798

江口 真透 (EGUCHI, Shinto)

統計数理研究所・数理・推論研究系・教授
研究者番号: 10168776

松浦 正明 (MATSUURA, Masaaki)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授
研究者番号: 40173794

森田 智視 (MORITA, Satoshi)

京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 60362480

(3) 連携研究者

山口 拓洋 (YAMAGUCHI, Takuhiro)

東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50313101

藤澤 洋徳 (FUJISAWA, Hironori)

統計数理研究所・数理・推論研究系・教授
研究者番号: 00301177

大門 貴志 (DAIMON, Takashi)

兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40372156

寒水 孝司 (SOZU, Takashi)

東京理科大学・工学部・准教授
研究者番号: 80408723

川口 淳 (KAWAGUCHI, Atsushi)

佐賀大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 60389319

伊藤 陽一 (ITO, Yoichi)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 80061167

山中 竹春 (YAMANAKA, Takeharu)

横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 00325466

平川 晃弘 (HIRAKAWA, Akihiro)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 90609330

野間 久史 (NOMA, Hisashi)

統計数理研究所・データ科学研究系・准教授
研究者番号: 70633486