

予測医療に向けた臨床試験デザインと解析に関する研究

松井 茂之 データ科学研究系 教授

私の専門は生物統計学(Biostatistics)です。とりわけ、人を対象とした臨床研究の計画と解析について研究しています。以下では、予測医療(predictive medicine)の開発に向けた最近の研究活動について紹介します。

予測医療は、治療後のアウトカム(結果)を事前に予測することで治療の個別化をめざすものです。予測医療の開発は近年始まったばかりです。しかし、特にがん領域では成功例の報告が近年増加傾向にあり、10年、20年後には臨床試験のやり方はいまよりも大きく変わっていることでしょう。つまり、臨床試験のパラダイムシフトが起こりつつあります。このような動きの中で生物統計家には大きな貢献が期待されています(貢献しなければなりません)。

予測医療 predictive medicine

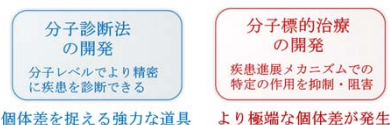
- 個々の疾患の分子的特性に基づいて治療後の結果を事前に予測することで治療の個別化を行う

「集団に対する推測」から
「個人に対する予測」へ

分子レベルで個体差を捉える

- 全ヒトゲノム解読終了と分子生物学の著しい進展
- 測定・検査技術の著しい進歩

診断と治療へのインパクト



薬物反応の個体差：分子マーカーの例

- 薬物動態 (PK) に関係するもの
 - 薬物血中濃度 (特に、薬物代謝能) により反応が異なる
 - 例) チトクロムP450 (CYPファミリー) や抱合酵素グルクロン酸の発現に関する遺伝子多型
- 薬力学 (PD) に関係するもの
 - (血中濃度一定でも) 薬物の作用部位での反応が異なる
 - 例) 気管支喘息とアドレナリンβ₂レセプター多型等
- 疾患 (病型) に関係するもの
 - 標的疾患のタイプによって反応が異なる
 - 例) Her2過剰発現乳がんと分子標的薬トラスツマブ (Herceptin®)

生物統計との関わりでは、予測医療に向けて、いかに臨床試験をデザインし、解析するか、そのための統計的方法論・方法を開発し、整備することが喫緊の課題です。しかし、これを行うには、予測医療の開発を統計的にどう捉えるか、その枠組みがまず必要です。これがなければ、デザインや解析の方法論・方法を適切に位置づけ、評価することができません。以下は、その検討の中でこれまでにまとめた私流のとらえ方の一部です(注：今後も事例の集積等によって変わる可能性があります(現時点での一つのとらえ方))。なお、統計的には治療に対する反応の個体差は「交互作用」として捉えられます。

今後、予測医療の開発のための統計的検討を三つの領域に分けて行うことにしました(以下のA01-A03)。

現在進行中の個別研究の一例は以下のスライドにありますが、これはほんの一例で他にも多くあります。

方法論・方法の開発研究では、事例への適用での評価が欠かせませんので、事例の集積や遺伝子発現の実データのデータベース作製なども同時に行っています。

現在、国内外の研究者に参加を呼びかけ、強力な研究体制を構築しつつあります。今後は、統計数理研究所リスク解析戦略研究センターのプロジェクト研究として、継続的に研究活動を行うこととなります(最後のスライド)。

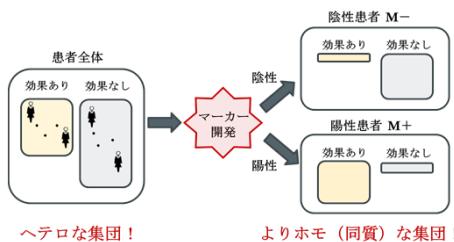
想定される二つの交互作用パターン 交互作用パターンと治療法の適応

- 量的
 - 新規治療法は全ての患者で有効であるが、その度合いは患者間で異なる
 - 質的
 - 新規治療法は一部の患者のみで有効、それ以外では無効
- 分子標的治療では「質的」が想定されるだろう
- (逆にいえば、二つの交互作用パターンは、治療法の適応の範囲という視点で分類したもの)

予測医療に向けた新しいパラダイム

- 効果予測マーカーを開発 (治療法との同時開発)
 - マーカー探索と妥当性評価
- マーカー規定サブセットでの治療効果の検証も可能
 - マーカー性能に応じて、全体、または、サブセット (M+, M-) での治療効果を検証
 - 検定の多重性を考慮
- 実地臨床では、マーカーを用いた治療効果の予測、これに基づく治療法の選択
 - Right treatments for right patients

新しいパラダイム：効果予測マーカー開発とマーカー規定サブセット



ヘテロな集団！ よりホモ (同質) な集団！

個別研究テーマ (一部)

- がん第二相試験でのゲノムワイドデータを用いた腫瘍縮小効果の判別による患者サブセット探索と奏効率推定
- 効果予測マーカーを用いた第三相試験 all comers デザイン
 - 量的、質的交互作用のもとでの既存の解析プランの比較
 - 新しいマーカー別解析プランの提案
- 第三相試験でのサブグループ解析に代わる新しい解析の枠組み
 - 既知の効果予測マーカーを用いた治療効果プロファイルの推定
 - 必要症例数の設計法
- 第三相試験のゲノムワイドデータを用いたマーカー検出
 - 新治療群・コントロール群でのイベントリスクの同時階層混合モデリング
 - optimal discovery procedureに基づく効果予測マーカーと予後マーカーの同時検出
 - Case-only 解析の拡張による効果予測マーカーの効率的検出
- 第三相試験でのアダプティブデザイン
 - 連続的な効果予測シグネチャーの開発と治療効果の検証法
 - 患者個人に対する生存曲線予測

予測医療実現に向けて：様々な統計的課題

- A01 診断法開発における臨床研究の計画と統計解析に関する研究
 - 課題1-1: 高次元の遺伝子・画像データを用いた予測システム作製法
 - 課題1-2: 予測精度 (内的妥当性・外的妥当性) の評価法
 - 課題1-3: 診断法の分析妥当性の評価とそれのための臨床研究計画
- A02 診断法を用いた臨床試験の計画と統計解析に関する研究
 - 課題2-1: 診断法を用いた早期探索的臨床試験の計画と解析
 - 課題2-2: 診断法を用いたランダム化臨床試験の計画と解析
 - 課題2-3: 診断法を用いた臨床試験全体での方法論の体系化
 - 課題2-4: 診断法と治療法の同時開発戦略
- A03 予測医療の規制と市販後調査の計画と統計解析に関する研究
 - 課題3-1: 予測医療の臨床開発研究のエビデンスの評価法
 - 課題3-2: 予測医療の規制の意思決定に役立つ統計的ツール
 - 課題3-3: 臨床有用性の評価のための市販後調査の計画と解析の方法
 - 課題3-4: 予測医療の開発全体での開発戦略

統計数理研究所リスク解析戦略研究センタープロジェクト

<http://noe.ism.ac.jp/risk/>

- 「予測医療の実現に向けた新しい生物統計学領域の創成」プロジェクト (リーダー：松井茂之)
 - 分子マーカーを用いた診断法の開発、診断法を用いた治療法の臨床試験、さらには、予測医療の市販後の評価までに至る予測医療開発の全プロセスを包括的に対象として、統計的手法の開発と事例研究を行う。さらに、その体系化を通して、予測医療の実現に向けた新しい生物統計学領域の創成を行う。