

情報・システム研究機構シンポジウム2012

一橋講堂
2012年11月9日

個別化医療に向けた臨床試験の 新しいパラダイム： 大規模分子データの解析

松井茂之

統計数理研究所データ科学研究系



医薬品の臨床開発

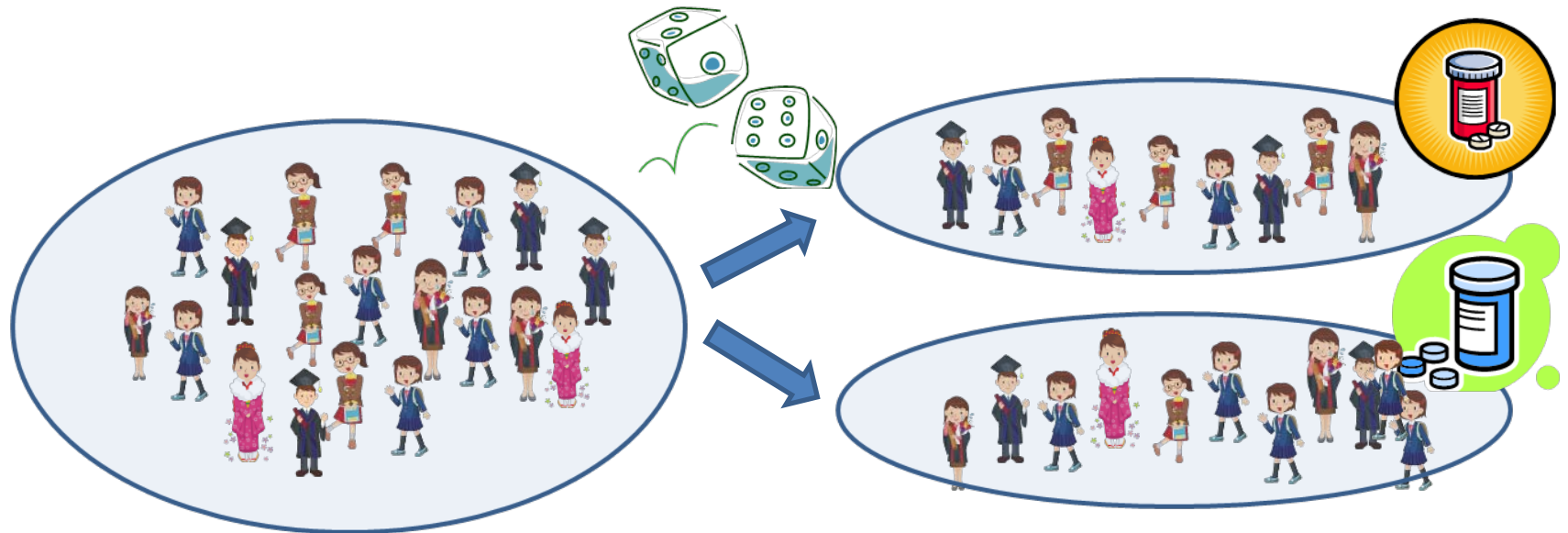
- 複雑系としてのヒト．基礎研究の限界
 - － 複雑な疾患機序、大きな個体差
- 人を対象とした臨床試験による有効性・安全性の評価
 - － 倫理性、科学性、実施可能性
- 探索から検証（第I～3相）の開発体系が確立

(第3相) ランダム化臨床試験

- 医薬品の有効性に関する検証
 - 真のエンドポイント（例；生存期間）
 - 十分な被験者数
- 科学的エビデンスの中核
 - Evidence-based medicine (EBM)
 - 規制当局による医薬品の許認可

ランダム化（無作為化） randomization

- 患者集団をランダムに二つのグループに分ける
- 一方のグループに新治療薬、他方に従来治療薬



二つのグループは似かよった集団
ただし、受けた治療のみが異なる

ランダム化の効用

- ニグループは似かよった集団（治療は除く）
- 試験結果（例；生存期間）に影響を与える因子の分布が“平均的に”等しい
 - 既知の因子（年齢、重症度など）のみならず、未知の因子（環境・遺伝的因子）も
- 未知の錯乱的因子（複雑な疾患機序・個体差）を人工的に確率的誤差に転化

複雑系に対する効果検証を可能

ランダム化の発見と臨床試験での適用



Sir Ronald A. Fisher
(1890-1962)



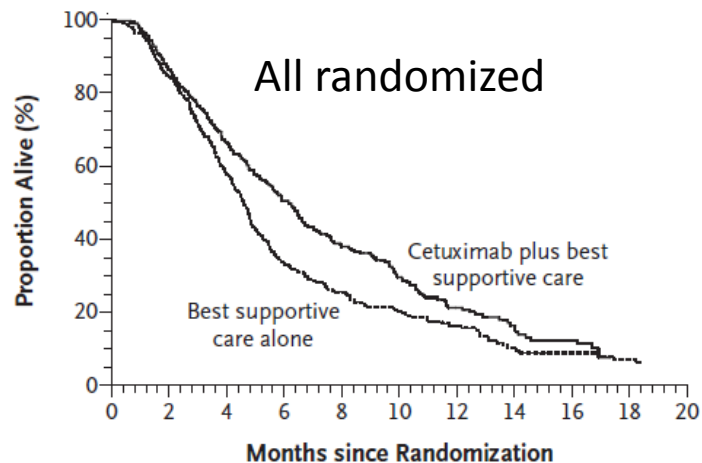
Sir Austin B. Hill
(1897-1991)

ランダム化の限界： 個体差の存在

- ニグループ間で結果（例；生存割合）を比較
- 集団での治療効果の“平均値”を調べている
 - 集団での“平均的特性”に関する推測
- 個々の患者での効果を調べてはいない
 - 「個人に対する予測」には使えない

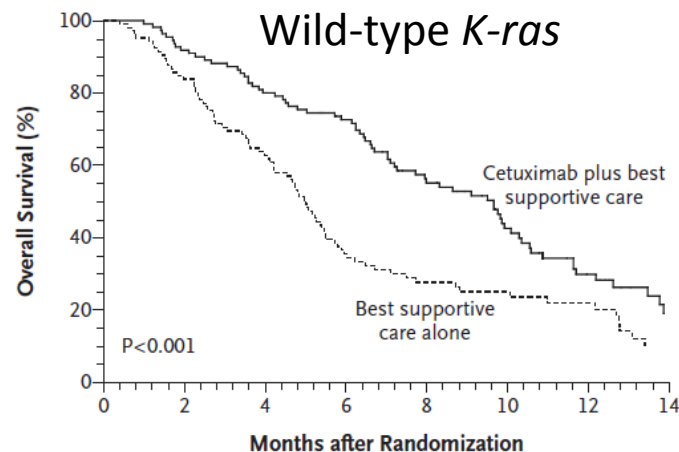
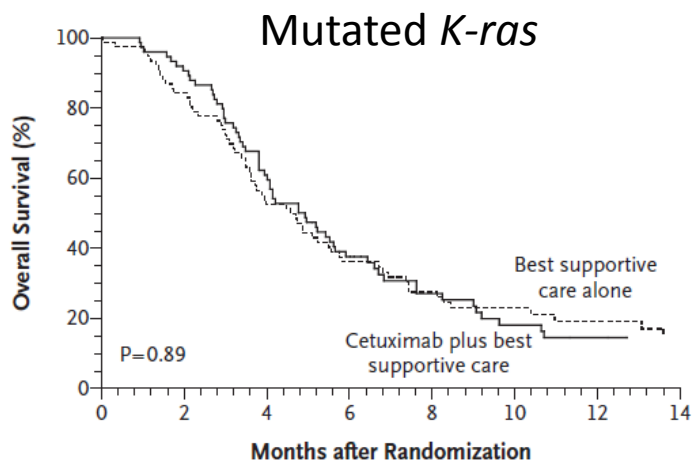
「集団」と「個人」のギャップ

大腸がん治療薬セツキシマブと *K-ras* 変異



Jonker et al. N Engl J Med, 2007

Karapetis et al. N Engl J Med, 2008

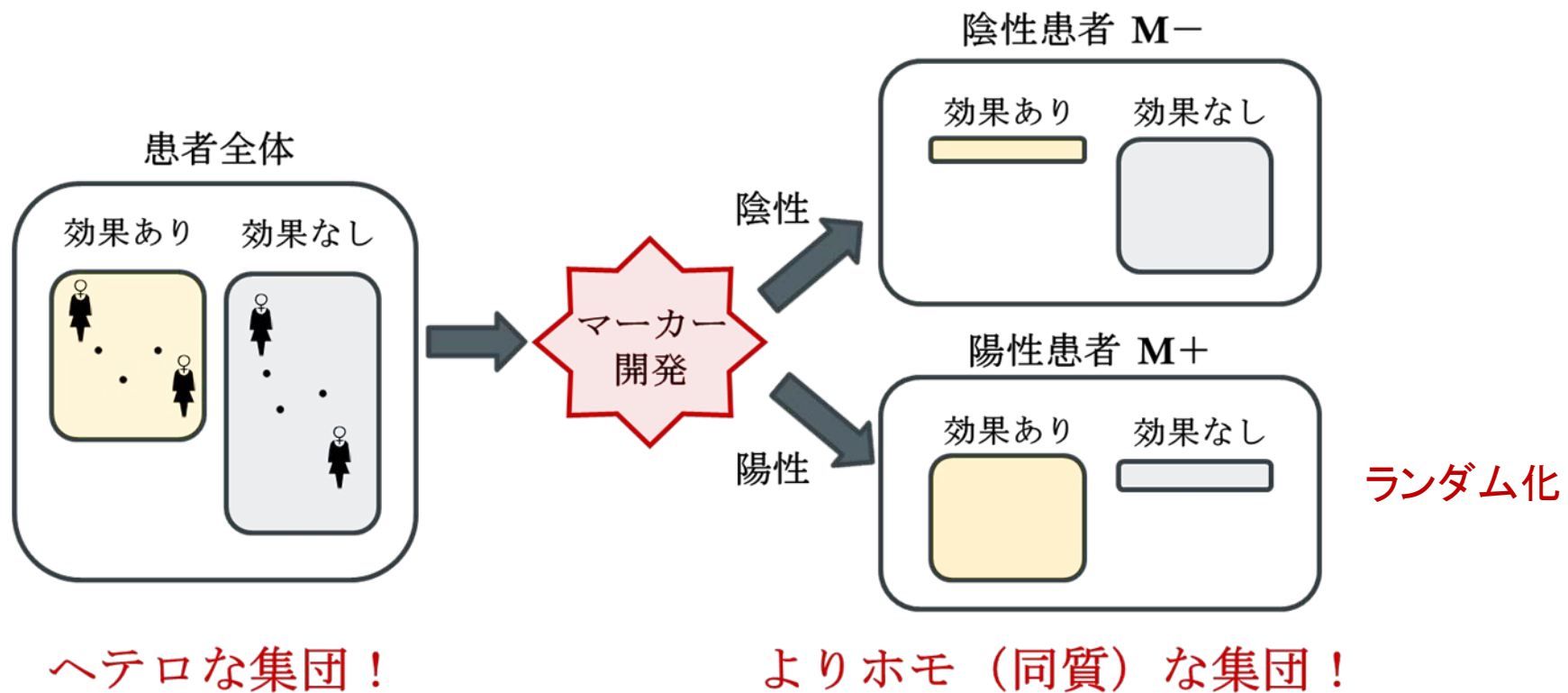




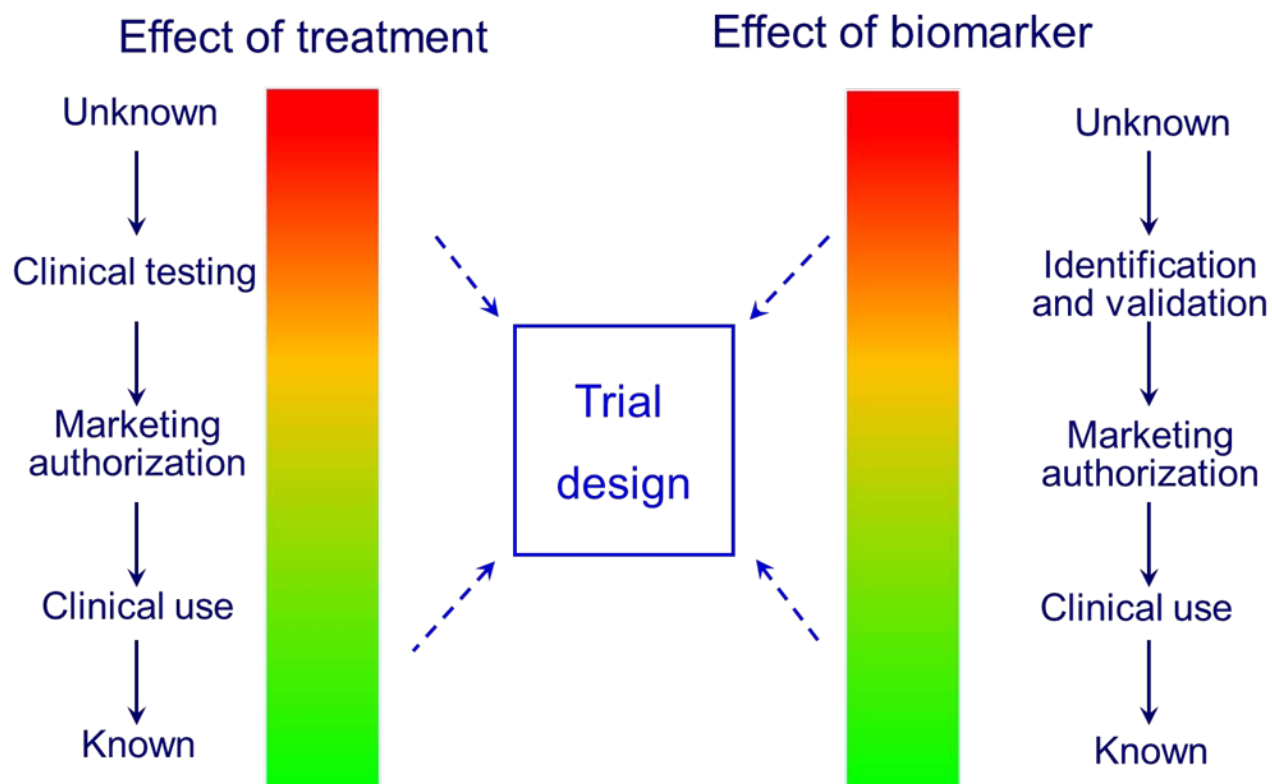
We cannot necessarily, perhaps very rarely, pass from (the result of randomized clinical trial) to stating exactly what effect the treatment will have on a particular patient (Hill 1952).

EBM では、医師の経験・能力、患者の価値観を斟酌、
「個人」への治療を選択

個別化医療に向けて： 治療効果予測マーカーの開発



個別化医療に向けた臨床試験の新しいパラダイム



Ref: Buyse et al, Expert Rev Mol Diag 2011;11:171

2

臨床試験でのマーカー開発と検証

- マーカー開発（第1-2相）
 - 疾患機序に関する知見・仮説（限定的）
 - 代替エンドポイント（例；腫瘍縮小効果）との関連解析

大規模分子データ（ゲノムデータ）

- マーカーを用いた治療効果の検証（第3相）
 - マーカー規定サブ集団のランダム化
 - 真のエンドポイント（例；生存期間）

[条件]：第3相試験までに有効なマーカーを開発

Hoering et al. CCR 2008; Taube et al. JNCI 2009

新しいアプローチ（最終手段）

- 第3相試験の開始時に有効なマーカーが存在しない
 - 従来型の全集団を対象としたランダム化試験が実施
- 第3相試験の中でマーカー開発を試みる
 - 真のエンドポイント上での効果予測が可能
 - ゲノムワイド解析への期待
- マーカー開発（探索）により「治療効果の検証」能力が損なわれてはならない
 - 「探索」と「検証」を両立可能な試験の計画・解析が必要

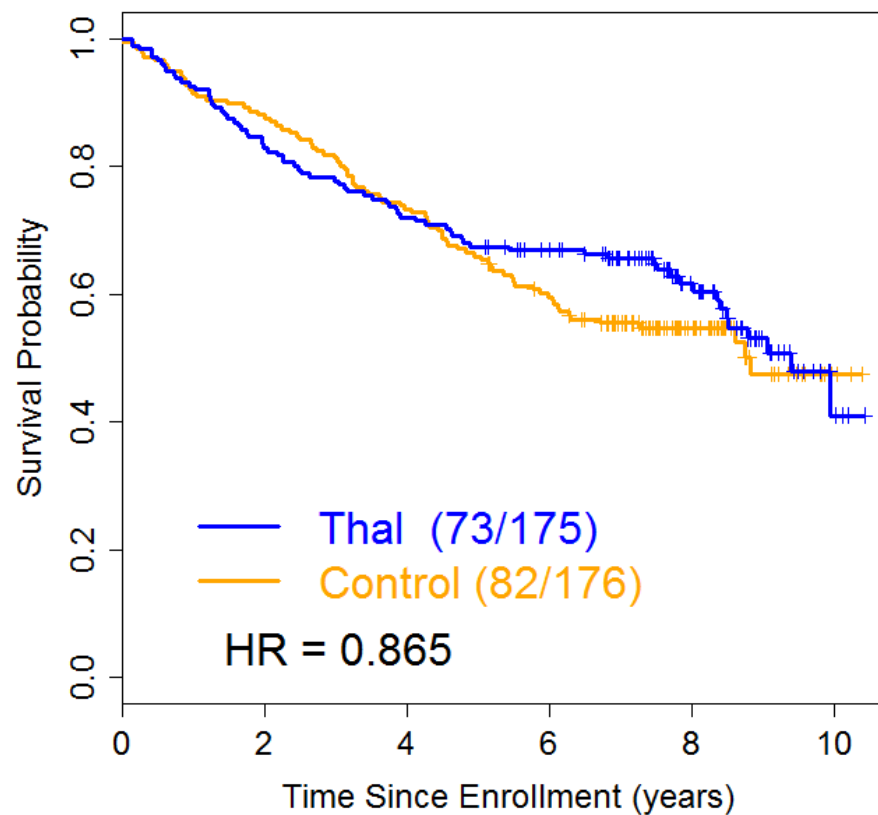
進行性多発性骨髄腫のランダム化試験

Barlogie B et al. N Engl J Med, 2006

- 標準治療は高用量化学療法
- サリドマイドの追加的投与の有無をランダム化
- エンドポイントは生存期間
- 治療前の形質細胞に対してマイクロアレー解析
(Affymetrix社 U133plus2.0)
 - 351名、約5万5千のプローブセットの発現量
(遺伝子発現量) を測定

集団全体（全351名）での生存曲線

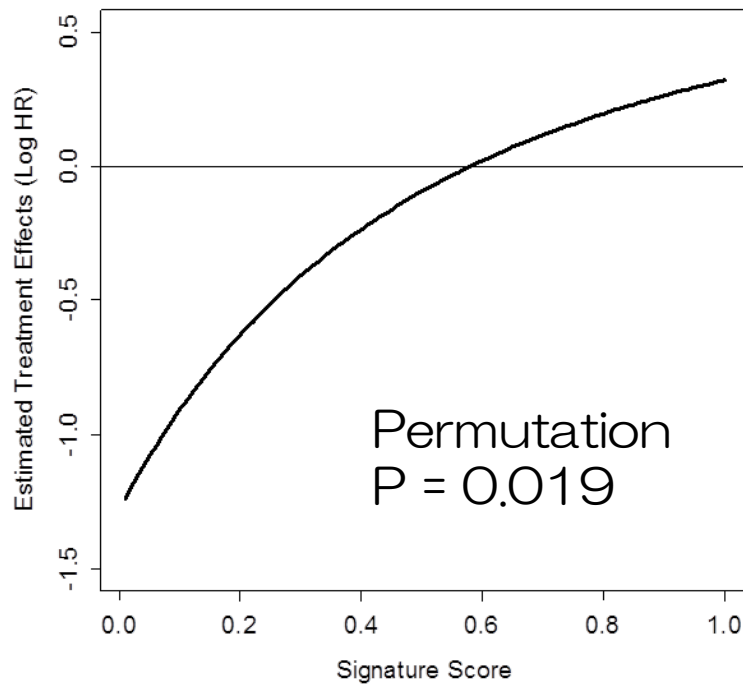
a) Overall Survival



治療効果関数の推定

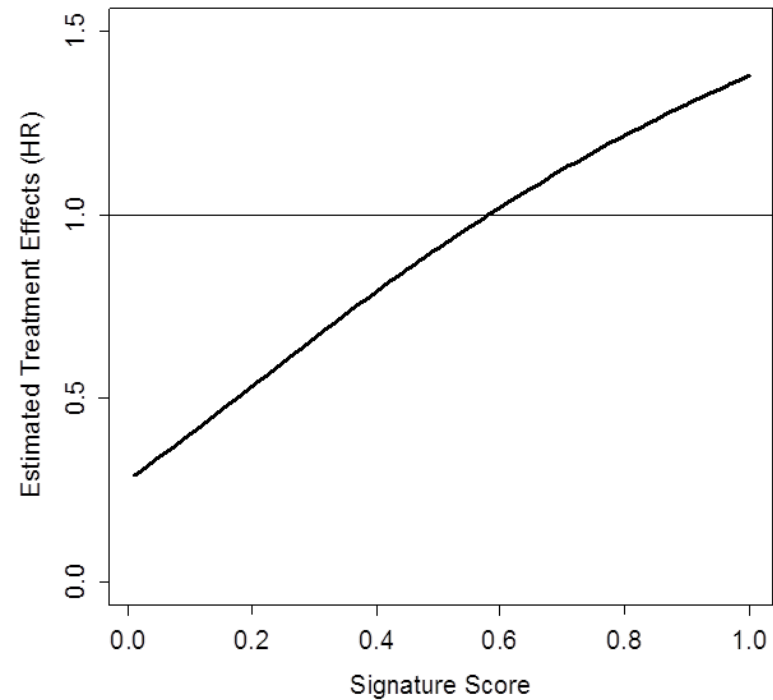
Matsui et al. Clin Cancer Res, 2012

対数ハザード比



予測スコア

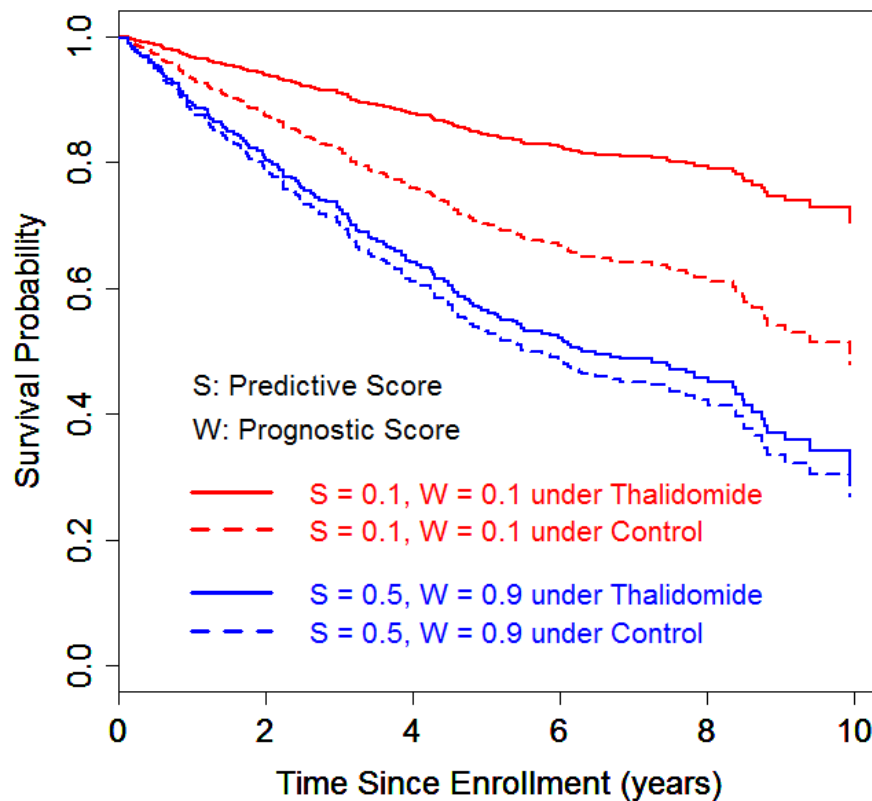
ハザード比



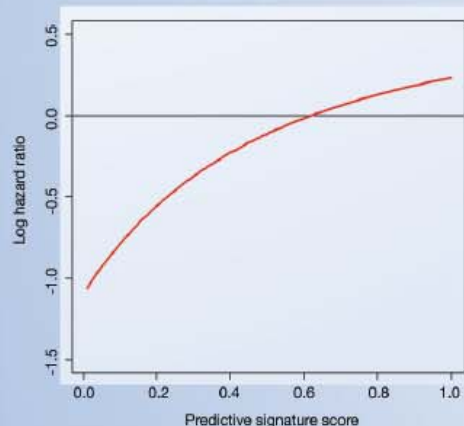
予測スコア

個人に対する生存曲線の推定

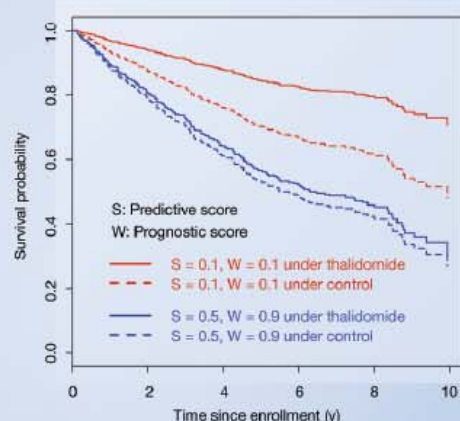
Matsui et al. Clin Cancer Res, 2012



The estimated effects of thalidomide relative to control (no thalidomide) as a function of the cross-validated predictive genomic signature score for multiple myeloma patients undergoing high-dose therapies.



The predicted patient-level survival curves for patients receiving thalidomide (solid curves) and control (dashed curves) for patients with different values of the predictive signature score (S) and the prognostic signature score (W).



Developing and Validating Continuous Genomic Signatures

Matsui *et al.* _____ Page 6065

Treatment of broad patient populations with regimens that benefit only a minority of these patients leads to serious overtreatment and is less economically sustainable with expensive molecularly targeted therapeutics. The established molecular heterogeneity of cancer warrants the development of new paradigms for design and analysis of clinical trials toward reliable predictive medicine. Matsui and colleagues developed a new framework for randomized clinical trials with microarrays. This model allows randomized clinical trials to assess treatment efficacy for a patient population in a manner that takes into consideration the heterogeneity in patients' responsiveness to treatment and also predicts patient-level survival curves for treating future patients.

おわりに：個別化医療の推進に向けて

- 医薬品開発における大規模分子データへの期待
 - 臨床試験での治療効果の予測
 - 市販後調査でのリスク予測
- 質の高い分子・臨床データの系統的収集・管理体制、バイオインフォマティクス体制の整備
- ランダム化試験は今後も君臨。個体差のモデリング、予測解析を取り入れた新しい枠組みが必要
 - 統計的方法論・方法の本格的な開発・評価はこれから



統計数理研究所リスク解析戦略研究センター 研究プロジェクト

予測医療の実現に向けた新しい生物統計学領域
の創生」プロジェクト

（プロジェクトリーダー：松井茂之）