

講座名 生物統計情報学講座

代表者	特任教授	小出 大介
構成員	准教授	上村 鋼平
	特任講師	小川 光紀 野村 尚吾
	特任助教	麻生 将太郎
	特任研究員	鈴木 智子
	技術補佐員	佐藤 国靖
学術支援職員		小川 直子
		青山 美砂子
		行徳 美紀
		菅原 裕子

【 講座概要 】

生物統計学 (Biostatistics) は、医療・健康科学分野を対象とした応用統計学であり、臨床研究や疫学研究における研究デザインと統計解析の方法論を研究する学問である。わが国では、欧米に比べて臨床研究の実施体制の整備が遅れているが、その原因のひとつが生物統計学を専門とする統計家 (生物統計家、Biostatistician) の不足であると言われている。

このような背景の下、2016年7月、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development, AMED) は、「生物統計家育成支援事業」の公募を開始した。本事業は、医療機関等で臨床研究のデザインと解析の実務に従事する生物統計家の育成を目的としており、東京大学大学院と京都大学大学院が選定された。

東京大学では、2017年3月に医学系研究科に生物統計情報学講座が設置され、2018年4月に大学院情報学環・学際情報学府に生物統計情報学コース (修士課程) を設置した。本講座及び本コースは、同研究科公共健康医学専攻生物統計学分野と協同してその運営にあたる。また、学生は修士課程在学中に、医療機関で統計関連業務のOJT (On-the-Job Training) を受けることになっており、このOJTは東京大学医学部附属病院および国立がん研究センターの生物統計家が担当する。なお、本コースの修士課程修了者には「修士 (学際情報学)」の学位が授与される。

このように、生物統計情報学講座は、情報学環・学際情報学府の生物統計情報学コースの学生に対して、生物統計学の知識だけでなく、臨床研究を実施するための幅広い実務能力 (研究デザイン立案、計画書作成、統計解析、プログラミング、報告書作成等) を習得するための専門教育を実施する。当コースの座学・実習・研究をとおして、医療関係者と協同して質の高い研究を推進できる、高いコミュニケーション能力と倫理観を有する生物統計家を育成する。

学生の1期生は令和元年度末に10名修了し、そのうち8名はアカデミアの医療機関に就職した。2期生も令和2年度末に8名が修了して、全員がアカデミアの医療機関に就職した。さらに3期生も令和3年度末に9名が修了して、8名がアカデミアの医療機関に就職した。4期生は令和4

年度末に7名が修了して、5名がアカデミアの医療機関に就職している。AMEDの事業としても第1期は令和2年度末に終わり、さらに第2期目のAMED事業として「生物統計家育成推進事業」が5年間の予定で令和3年度から開始された。

【 研究内容 】

1) 生物統計情報学コースにおける教育

生物統計情報学コースにおける座学では、以下の授業科目をとおして、生物統計家に必要な幅広い知識・スキルを教育する。そのカリキュラムは、学際情報学府の必修科目と併せて28科目43単位で構成される。なお、43単位の約90%以上に相当する40単位以上を履修した学生に対しては、修了時に、学位記と併せて生物統計家育成プログラム修了証を発行する。令和3年度修了の4期生の5人はこの修了証を授与され、1期生からは通算30名に修了証は授与された。また令和4年度には5期生11名が入学してきた。

2) 臨床試験のデザインと統計的方法論の研究開発

様々な統計的または実務的条件下で、臨床試験をより効果率的に実施するためのデザインについて研究を行っている。その研究領域は非常に幅広く、例えば、がん領域の早期探索ベイズ流デザイン、バイオマーカーを利用した臨床試験デザイン、アダプティブデザイン、臨床試験におけるベイズ統計学の利用に関する研究、多重比較法について重点的に研究を行っている。

3) 疫学的方法論の研究開発

疫学は、健康・疾病に関する事象を集団の中で計量的に捉え、これらの原因や影響因子を評価し、最終的には予防手段につなげる実践の学問である。疫学は、古くは感染症の疫学から始まり、現在ではがん・循環器疾患などの生活習慣病の疫学について重点的に研究が行われている。また、我が国における各種医療データベースシステムの基盤整備も急速に進みつつあり、データベースを利用した様々な疫学研究、薬剤疫学研究、臨床における判断の根拠を与える臨床疫学研究も重要になってきている。

4) 薬剤疫学

薬剤疫学は、人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問である。近年の病院情報システムや電子カルテから得られるデータを用いて、有効性、リスク、コストに関する研究に取り組んでいる。

5) 臨床疫学

臨床疫学は、臨床の問題を扱うという点で極めて臨床的であると同時に、疫学の手法を用いるという点で極めて公衆衛生的な学問である。医学の国際的潮流であるEBM(Evidence-based medicine, 根拠に基づく医療)を実践する基盤となる学問領域として、その重要性は増大している。

6) 医療情報学

医療情報学とは、診療・医学研究・医学教育・医療行政など医学のすべての分野で扱われるデータ・情報・知識をその医学領域の目的に最も効果的に利用する方法を研究する科学である。近年、バイオインフォマティクスなどゲノム領域の進展や、さらにバーチャルリアリティや人工知能(AI)など新たな技術の導入もなされるようになっており、医療情報学の取り扱う領域は大きな広がりを見せている。

7) 計算代数統計学

計算代数統計学は、統計的問題の背後にある代数的・組合せ論的構造を積極的に活用することで、問題に対する解決手法を与え、その数理解を深める学問領域であり、特に、マルコフ基底の理論とその正確検定への応用やホロミック勾配法について研究を行っている。

【今後の展望】

令和3年度からAMED生物統計家育成推進事業としてさらに5年間継続されることとなり、アカデミアの医療機関に生物統計家として就職した修了生についても1年間は卒後教育として継続して指導することとなった。今後も夏に入試を実施して、情報学環・学際情報学府の生物統計情報学コースに入学してくる大学院生を選抜し、生物統計家になるために必要な教育を実施するとともに、卒後教育を実施していく。また一般社会向けに生物統計に関する公開講座を実施して、生物統計の啓発に寄与していく。研究としてはさらに新たな臨床研究のデザインや解析方法に関する開発をするとともに、今後臨床研究分野で増えると予想される大規模データベースなどビッグデータを用いた解析もできる人材を育成し、またその手法についても開発し続けていく。

【令和4年度活動実績】

<論文・著書>

■ 和文論文

1. 小出大介. 薬剤疫学における産官学の連携. Precision Medicine. 5(14): 8(1262)-9(1263), 2022.
2. 田中大輔、小出大介、松山裕、大庭幸治. 関節リウマチ患者を対象とした経口 JAK 阻害剤のリアルワールドデータに基づく安全性プロファイルの検討. 日本臨床試験学会 第14回学術集会総会 プログラム・抄録集, P96, 2023.
3. 野村尚吾. 【現代の臨床研究のための統計学2022-洗練された研究デザインと統計解析を理解してみよう】方法論の近年の発展 ログランク検定・Cox比例ハザードモデルに代わる手法を用いるランダム化比較試験の計画と解析. 医学のあゆみ. 280(5):465-472, 2022.
4. 野村尚吾, 大東智洋 and 澤本涼. Hybrid control アプローチを用いるランダム化比較試験の計画と解析: 外部データが要約統計量の場合. 計量生物学. 2022. 43(1): 63-96.

■ 英文論文

1. Facile R, Muhlbradt EE, Gong M, Li Q, Popat V, P?tavy F, Cornet R, Ruan Y, Koide D, Saito TI, Hume S, Rockhold F, Bao W, Dubman S, Jauregui Wurst B. Use of Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Standards for Real-world Data: Expert Perspectives From a Qualitative Delphi Survey. JMIR Med Inform. 2022 Jan

27;10(1):e30363. doi: 10.2196/30363. PMID: 35084343; PMCID: PMC8832264.

2. Nishikawa A, Yoshinaga E, Nakamura M, Suzuki M, Kido K, Tsujimoto N, Ishii T, Koide D. Validation Study of Algorithms to Identify Malignant Tumors and Serious Infections in a Japanese Administrative Healthcare Database. *Annals of Clinical Epidemiology*. 4(1): 20–31. 2022. Doi: <https://doi.org/10.37737/ace.22004>
3. Watanabe K, Yoh K, Hosomi Y, Usui K, Naka G, Kishi K, Uemura K, Ohashi Y, Kunitoh H. Efficacy and safety of first-line osimertinib treatment and postprogression patterns of care in patients with epidermal growth factor receptor activating mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (Reiwa study): study protocol of a multicentre, real-world observational study. *British Medical Journal Open* 2022; 12(1):e046451.
4. Naka G, Yokoyama T, Usui K, Ishida H, Kishi K, Uemura K, Ohashi Y, Kunitoh H. Final report on plasma ctDNA T790M monitoring during EGFR-TKI treatment in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer (JP-CLEAR trial). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2022, 1–5.
5. Kawahara T, Iwamoto T, Takashima I, Hanazawa R, Uemura K, Uemura Y, Mukai H, Kikawa Y, Taira N. Association of change in health-related quality of life and treatment discontinuation in metastatic breast cancer: a post hoc, exploratory analysis of two randomized clinical trials. *Support Care Cancer*. 2022 Oct;30(10):8367–8375. doi: 10.1007/s00520-022-07283-0. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35857127; PMCID: PMC9512887.
6. Takeuchi Y, Iwagami M, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan. *Vaccine*. 2022;40(52):7622–7630.
7. Shoji S, Kuroda S, Uemura K, et al. Risk Factors for Severe Erectile Dysfunction after Focal Therapy with High-Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer. *Biomedicines*. 2022;10(11):2876.
8. Ogawa M, Nakamoto K and Sei T. On the fractional moments of a truncated centered multivariate normal distribution. *Comm. Statist. Simulation Comput.*, 51(7):3923–3942, 2022.
9. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, Nomura S, Katayama H, Kataoka T, Todaka A, Yanagimoto H, Morinaga S, Kobayashi S, Shimada K, Takahashi Y, Nakagohri T, Gotoh K, Kamata K, Shimizu Y, Ueno M, Ishii H, Okusaka T, Furuse J, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology G. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023. 401(10372): 195–203.
10. Nakamura Y, Okamoto W, Denda T, Nishina T, Komatsu Y, Yuki S, Yasui H, Esaki T, Sunakawa Y, Ueno M, Shinozaki E, Matsushashi N, Ohta T, Kato K, Ohtsubo K, Bando H, Hara H, Satoh T, Yamazaki K, Yamamoto Y, Okano N, Terazawa T, Kato T, Oki E, Tsuji A, Horita Y, Hamamoto Y, Kawazoe A, Nakajima H, Nomura S, Mitani R, Yuasa M, Akagi K and Yoshino T. *Clinical*

- Validity of Plasma-Based Genotyping for Microsatellite Instability Assessment in Advanced GI Cancers: SCRUM-Japan GOZILA Substudy. *JCO Precis Oncol.* 2022. 6: e2100383.
11. Morizane C, Machida N, Honma Y, Okusaka T, Boku N, Kato K, Nomura S, Hiraoka N, Sekine S, Taniguchi H, Okano N, Yamaguchi K, Sato T, Ikeda M, Mizuno N, Ozaka M, Kataoka T, Ueno M, Kitagawa Y, Terashima M, Furuse J and Japan Clinical Oncology G. Effectiveness of Etoposide and Cisplatin vs Irinotecan and Cisplatin Therapy for Patients With Advanced Neuroendocrine Carcinoma of the Digestive System: The TOPIC-NEC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022. 8(10): 1447-1455.
 12. Terashima T, Morizane C, Ushiyama M, Shiba S, Takahashi H, Ikeda M, Mizuno N, Tsuji K, Yasui K, Azemoto N, Satake H, Nomura S, Yachida S, Sugano K and Furuse J. Germline variants in cancer-predisposing genes in pancreatic cancer patients with a family history of cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2022. 52(10): 1105-1114.
 13. Niguma K, Mamishin K, Naito Y, Nomura S, Wakabayashi M, Kusuhara S, Funasaka C, Nakao T, Fukasawa Y, Kondoh C, Harano K, Kogawa T, Matsubara N, Hosono A, Onishi T, Kawasaki T and Mukohara T. Impact of Older Age and Medico-social Factors on the Decision to Offer Adjuvant Chemotherapy to Patients With Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2022. 42(7): 3743-3751.
 14. Hasegawa H, Tsukada Y, Wakabayashi M, Nomura S, Sasaki T, Nishizawa Y, Ikeda K, Takeshita N, Teramura K and Ito M. Impact of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green on structural sequelae of anastomotic leakage after laparoscopic intersphincteric resection of malignant rectal tumors. *Tech Coloproctol.* 2022. 26(7): 561-570.
 15. Kojima T, Kato K, Hara H, Takahashi S, Muro K, Nishina T, Wakabayashi M, Nomura S, Sato A, Ohtsu A and Doi T. Phase II study of BKM120 in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (EPOC1303). *Esophagus.* 2022. 19(4): 702-710.
 16. Aso S, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. Effectiveness of vaccination on influenza-related critical illnesses in the elderly population. *J Infect Chemother.* 2023;S1341-321X(23)00037-5.

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 田中大輔、小出大介、松山裕、大庭幸治. 関節リウマチ患者を対象とした経口 JAK 阻害剤のリアルワールドデータに基づく安全性プロファイルの検討. 日本臨床試験学会 第 14 回学術集会総会, 石川県金沢市. 2023 年 2 月 10 日.
2. 上村鋼平. 弘前大学 COI 健診ビッグデータを用いたロコモの関連因子の分析. 第 32 回日本疫学会学術総会, オンライン. 2022 年 1 月 26-28 日.
3. 岩元晋太郎, 上村鋼平, 小川光紀. 岩木健康増進プロジェクトのデータを用いたロコモティブシンドロームと栄養素の関連因子探索. 第 32 回日本疫学会学術総会, オンライン. 2022 年 1 月 26-28 日.

4. 上村鋼平. 弘前大学 COI 健診ビッグデータを用いたロコモの関連因子の分析. 弘前大学ヘルシーエイジング・イノベーションサミット, 青森県弘前市, 2022年2月4日.
5. 木村 唯子, 大森 まゆ, 岡田俊, 金生 由紀子, 開道貴信, 梶田泰一, 上村鋼平, 岩崎 真樹. 重度トウレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果に關与する因子の考察. 2022 年日本定位機能外科学会ポスター発表, オンライン. 2022年1月28-29日.
6. 榎本駿平, 野村尚吾, 小川光紀. 制限付き平均生存時間が推定不可能となる確率の定式化と対処策の検討. 計量生物学会年会, 東京理科大学, 2022年5月13-14日.
7. 塘由惟, 小川光紀, 大庭幸治, 松山裕, 片井みゆき. ロジスティック回帰モデルにおける安定な非凸スパース正則化法. 2022年度統計関連学会連合大会, 成蹊大学, 2022年9月4-8日.
8. 野村尚吾. 企画趣旨説明(口頭). 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2023.福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2023年3月16日~18日.
9. Nomura S. Statistical challenges when selecting primary endpoints in perioperative RCTs in NSCLC. 2023 (口頭), the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting. 福岡国際会議場 (福岡県福岡市), 2023年3月16日~18日.
10. 麻生将太郎. 高齢者におけるインフルエンザワクチンと重症化および死亡の關連 日本臨床疫学会第5回年次学術大会(東京新宿), 2022年11月22-23日.

■ 国際学会

1. Ogawa M. Estimating parameter of discrete exponential families using Markov bases under the presence of nuisance parameters. Algebraic Statistics 2022, University of Hawaii at Manoa, Honolulu, USA, May 16–20, 2022.
2. Yuki S, Sunakawa Y, Yamazaki K, Shirasu H, Taniguchi H, Masuishi T, Shiozawa M, Bando H, Nishina T, Yasui H, Ohta T, Takahashi N, Denda T, Esaki T, Kawakami H, Satake H, Takashima A, Abe Y, Nomura S, Yoshino T. Analysis of plasma angiogenesis factors on the efficacy of 1st-line (1L) chemotherapy (chemo) combined with biologics in RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC); Results from GI-SCREEN CRC Ukit study. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 2022. Chicago, USA (June 3–7, 2022). (poster)
3. Yamakawa A, Nomura S. Recommending a timing for a stop for efficacy in group sequential trials with a survival endpoint. Abstract S1.3. 43rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB), Newcastle upon Tyne, UK. (August 21–25, 2022). (oral)
4. Yuki S, Sunakawa Y, Yamazaki K, Shirasu H, Taniguchi H, Masuishi T, Shiozawa M, Bando H, Nishina T, Yasui H, Ohta T, Takahashi N, Denda T, Esaki T, Kawakami H, Satake H, Takashima A, Abe Y, Nomura S, Yoshino T. Analysis of plasma angiogenesis factors on the efficacy of 2nd-line chemotherapy combined with angiogenesis inhibitors in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from GI-SCREEN CRC Ukit study. The annual European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, 2022. Paris, France (Sep 9–13, 2022). (poster)

5. Izumi H, Sakamoto T, Uchibori K, Nishino K, Sakakibara-Konishi J, Nomura S, Katayama R, Udagawa H, Shibata Y, Ikeda T, Niho S, Sakai T, Zenke Y, Nosaki K, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Phase I study of brigatinib plus panitumumab in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer resistant to osimertinib (BEBOP): early termination due to severe early onset pneumonitis by brigatinib. The annual European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, 2022. Paris, France (Sep 9-13, 2022). (poster)
6. Okuma Y, Nomura S, Ninomiya K, Yamaguchi H, Murakami S, Kogure Y, Harada D, Okishio K, Okamoto H, Goto Y. EPONA, Efficacy of osimertinib with platinum and pemetrexed in EGFR mutant non-small cell lung cancer patients bearing CNS metastasis, and have systemic progression but stable intracranial disease on Osimertinib resistance (TORG 1938). The annual European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, 2022. Paris, France (Sep 9-13, 2022). (poster)
7. Mitsunaga S, Ikeda M, Nomura S, Morizane C, Todaka A, Kamei K, Yanagibashi H, Mizuno N, Gotoh K, Kawamoto Y, Shirakawa H, Okano N, Nomura T, Makino I, Takahashi A, Anbo Y, Ohta K, Katayama H, Konishi M, Ueno M. Effects of gene expressions of 5-FU metabolic pathway in a phase III trial evaluating adjuvant S-1 compared to surgery alone following curative resection for biliary tract cancer (JCOG1202A1). 2023 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, USA (Jan 19-21, 2022). (poster)

<講演会・研究集会>

1. 小出大介. リアルワールドデータ (RWD) の活用「2022年度 Meet the Expert I」講座. 国立精神・神経医療研究センター. 2022年10月4日.
2. 小出大介. 安全性情報の取り扱い, 厚生労働省 臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者研修. オンライン. 2022年10月29日.
3. 小出大介. データベースを用いた観察研究 (概論). 日本科学技術連盟メディカルフェアーズ部門向けセミナー観察研究コース, オンライン. 2022年11月9日.
4. 小出大介. 日本で利用可能なデータベース. 日本科学技術連盟メディカルフェアーズ部門向けセミナー観察研究コース, オンライン. 2022年11月9日.
5. 小出大介. 「個人情報の取り扱い」生物統計情報学 基礎セミナー, オンライン. 2023年3月10日.
6. 上村鋼平. 「生存時間解析入門」生物統計情報学 基礎セミナー, オンライン. 2022年5月18日.
7. 上村鋼平、野村尚吾. プラットフォーム臨床試験の統計学的課題, プラットフォーム臨床試験の統計学的課題と今後の展望 ~国内外における取り組みと事例に基づく議論~ (演者/オーガナイザー). AMED 生物統計家育成支援事業主催シンポジウム, ハイブリッド形式. 2022年12月2日.
8. 小川光紀. 統計学基礎セミナー. 「第1回 確率と確率分布」. オンライン. 2022年6月17日.

9. 小川光紀. 統計学基礎セミナー. 「第2回 統計的推定」. オンライン. 2022年6月24日.
10. 小川光紀. 統計学基礎セミナー. 「第3回 統計的仮説検定」. オンライン. 2022年7月1日.
11. 小川光紀. 統計学基礎セミナー. 「第4回 線形回帰モデル」. オンライン. 2022年7月8日.
12. 野村尚吾. 代替エンドポイントの評価～肺がん領域を中心に～. 「Scientific Exchange Meeting for NSCLC」. 2022年6月20日. オンライン
13. 野村尚吾. 「がん臨床試験のデザインと解析」生物統計情報学 基礎セミナー, オンライン. 2022年9月9日.
14. 野村尚吾. DFS ハザード比0.17の統計的吟味. 「Lung Cancer Seminar in 山梨」. 2022年10月11日. オンライン
15. 野村尚吾. The use of external control database for cancer clinical trials. 「9th DIA Japan Annual Meeting 2022」. 2022年10月11日. オンライン
16. 野村尚吾. Kaplan-Meier 曲線はどこまで信頼できるのか?. 「第10回桜山肺がん学術セミナー」. 2022年10月14日. オンライン
17. 野村尚吾. がん臨床試験の生物統計学-中級編-. 「第11回がん臨床試験セミナー」. 2022年10月29日. オンライン
18. 野村尚吾. 医療 RWD : 外部対照としての可能性. 「バイエル薬品講演会」. 2022年11月29日
19. 野村尚吾. ランダム化比較試験の症例数設定と解析-がん領域のプラクティス-. 「計量生物セミナー2022」. 2022年12月9日. 中央大学後楽園キャンパス
20. 野村尚吾. 重み付きログランク検定を用いた RCT の計画と解析 : 中途データ・外部データに基づく不確実なデザイン特性への対処. 「Seminar on Biostatistics: 比例ハザード性に依らない臨床試験の計画と統計解析」. 2022年12月13日. 大阪大学医学部講義棟 (2階B講堂)
21. 野村尚吾. 生存曲線の解釈. 「RIHDS 医療統計 Up to Date」. 2022年12月14日. オンライン
22. 野村尚吾. 代替エンドポイント. 「RIHDS 医療統計 Up to Date」. 2023年1月23日. オンライン
23. 野村尚吾. 医療 RWD : 外部対照としての可能性. 「旭化成ファーマ講演会」. 2023年2月28日. オンライン
24. 野村尚吾. 生存時間解析をもう一度学ぼう! -ICI エビデンスのより良い解釈のために-. 「BTC Symposium」. 2023年3月6日. オンライン
25. 野村尚吾. ギリギリ negative 試験の解釈. 「めざせ! モダンオンコロジスト 統計編 その①」. 2023年3月13日. オンライン

■ 社会活動

小出大介 : 東京薬科大学客員教授

小出大介 : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員

小出大介：国際医療福祉大学 IRB委員

小出大介：日本薬剤疫学会 副理事長

野村尚吾：日本臨床腫瘍学会学術集会 臨床試験推進プログラム副会長として学術集会の企画