

氏 名 小林 史明

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 1717 号

学位授与の日付 平成26年9月29日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 治療効果に対する代替性の評価尺度

論文審査委員 主 査 教授 椿 広計
准教授 黒木 学
准教授 船渡川 伊久子
准教授 逸見 昌之
教授 松井 茂之 名古屋大学

論文内容の要旨
Summary of thesis contents

本論文は、5章111ページからなり、日本語で書かれている。

本論文の目的は、新医薬品の開発などで行われる人を対象としたランダム化比較試験における代替エンドポイントの代替性評価尺度を統計的関連性並びに統計的因果推論の観点から、新たに提案し、既存尺度の問題点を克服することにある。ここで、エンドポイントとは医薬品の治療効果を評価する主要な項目である。本来は、治療の目的に関わる真のエンドポイントが評価されるべきであるが、その評価に長期を要する場合などには、代替エンドポイントが臨床開発段階では用いられることになり、それが真のエンドポイントに基づく評価を代替可能かについては臨床的には大きな関心事である。本論文は、この問題に対して一定の解決策を与えたものである。

第1章は、導入部であり、治療効果に対する代替性の評価問題について、本研究の臨床的・統計的背景を概観するとともに、本論文で取り組んだ課題と学位請求論文の構成について記載されている。

第2章は、本論文で用いられる統計的因果推論に関する基礎的な背景、特に、Pearlによって提案された構造的因果モデルについてまとめたサーベイ論文となっている。

第3章では、治療効果に対する代替性の既存評価尺度が、区間 $[0, 1]$ 外の値をとる可能性があり、代替性判断のための有用なカットオフ値を持たないといった問題点を克服するために、PCS (proportion of the treatment effect captured by candidate surrogate endpoint) と呼ばれる新たな代替性評価尺度を提案している。この尺度は明確な幾何学的解釈を持ち、カットオフ値の設定も変曲点を調べることで可能である。

第3章では提案した評価尺度の最尤推定量の推定精度の不安定性を回避するために、代替性評価尺度の一致推定量ではなく、そのブートストラップ分布の最頻値によって代替性評価尺度を評価することが提案されている。数値的にはこれによりバイアスは発生するが著しく分散が小さくなり、安定化が実現する。ここで提案した尺度とその推定法の有用性は、数値実験と2つの臨床事例により実証されている。

第4章は、第3章で提案したPCSが、臨床観点から解釈することが困難なケースがあること、並びに治療効果の直接効果・間接効果への分解に一意性がないといった問題点を克服するために、第2章で概説した因果推論に基づくCausal PCSを提案している。更にこの、Causal PCSについても、その有効性を数値実験と事例研究で実証している。

第5章は、本論文のまとめと将来課題が記載されている。

(別紙様式 3)
(Separate Form 3)

博士論文の審査結果の要旨

Summary of the results of the doctoral thesis screening

本論文は、真のエンドポイントによる臨床試験が困難な新医薬品の臨床開発に必要な代替エンドポイントの性能評価尺度とその推定方法を扱ったもので、統計科学、臨床科学双方にとって有用かつ新規性のある研究となっている。

すなわち、医薬品開発に有効な代替エンドポイントの新たな性能評価尺度の提案を行い、その有効性を数値実験と実際の臨床データへ適用し検証したことは、臨床統計実務に資する高い有用性が認められる。本論文第3章で提案した性能尺度は、幾何学的にも簡明な解釈を持ち、臨床開発現場での活用も十分期待される。

更に、本論文第4章の自然な間接効果を用いた代替性評価尺度の提案も、臨床研究者からの要求に解を与えたものとして新規性、有用性とも評価できる。

加えて、第3章で提案した性能尺度の推定で、対応する母数の一致推定量を敢えて用いないことで、極めて安定的な推論方式を提案したことも、これまでの推定論に新たな視点を与えたものと判断する。

なお、学位請求論文 2 章から 4 章の内容は、査読付き学術論文 2 編として掲載済みとなっている。印刷中の 1 編は、臨床統計学の主要な国際雑誌であり出願者が筆頭著者となっている。また、関連研究 1 編が査読付き学術論文誌（国際雑誌）に投稿中である。

以上から、博士論文審査委員会は、出願者の学位請求論文が博士(統計科学)に十分値する水準と全員一致で判断した。