氏　　名	志村　将司
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第　９２０８　号
学位授与年月	平成　３１年　３月　２５日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	Conditional bias-adjusted estimator in clinical trials with interim analysis (中間解析を伴う臨床試験における条件付きバイアス調整推定量に関する研究)

主　　査	筑波大学教授	薬学博士	荒川　義弘
副　　査	筑波大学准教授	博士（医学）	山岸　良匡
副　　査	筑波大学准教授	博士（医学）	小池　健一
副　　査	筑波大学講師	博士（医学）	高屋敷明由美

論文の内容の要旨

志村将司氏の博士学位論文は、中間解析を伴う臨床試験における、バイアス調整推定量の比較及び新たなバイアス調整推定量の提案である。その要旨は以下の通りである。

目的：
著者は、研究背景として、臨床試験では、試験薬群と対照薬群の治療効果の差の推定が重要な課題の 1 つであり、推定された治療効果の差は、次に計画される臨床試験の症例数設計及び試験成功確率に重大な影響を与えること、治療効果の差の推定には、最尤推定量（Maximum likelihood estimator : MLE）を用いるのが一般的であるが、中間解析を伴う臨床試験に MLE を用いると、推定される治療効果の差には、過大評価または過小評価の条件付きバイアスが含まれることを述べている。そこで、これらの問題に対して、著者は以下の課題を挙げ、それぞれに対する対応法を提案している。条件付きバイアスを調整する方法が複数提案されているものの、どのような状況でどの方法を使うべきか、十分な検討がなされていないこと(Issue 1)。既存法を使用してもバイアスを完全には排除できないため、既存法を改良し、より性能の良いバイアス調整推定量を提案する必要があること(Issue 2)。および、実際の中間解析を伴う臨床試験において、MLE の条件付きバイアスの大きさを定量的に示した研究は存在しないこと(Issue 3)。

方法と結果：
Issue 1 について、著者は、コンピュータを用いたシミュレーション実験により、5 つの既存のバイアス調整推定量 Conditional mean-adjusted estimator (CMAE)、Stage 2 estimate (S2E)、Conditional median unbiased estimator (CMUE)、Conditional uniformly minimum variance unbiased estimator (CUMVUE)、及び Weighted estimator (WE)の性能を比較している。CMAE 及び CMUE は、条件付

きバイアスを数学的に求め、この条件付きバイアスを 0 とするように推定するものである。S2E は中間解析以降に得られたデータのみを使用する方法である。CUMVUE の計算式は S2E の条件付き期待値から導かれる。WE は MLE と CMAE、または MLE と CMUE の重み付き平均で構成される。著者は、評価項目を生存時間とした中間解析を伴う臨床試験のシミュレーション実験を行うことで、条件付きバイアス、及び 95%信頼区間が真のハザード比を含む確率(被覆確率)を比較している。その結果、中間解析で早期中止した場合、条件付きバイアスは、CMUE、CMAE、WE の順に小さかった。被覆確率は、CMAE が最も優れており、真の治療効果の差が変化した場合でも、名目水準である 95%に比較的近いことを明らかにしている。著者は、総合的に CMAE の性能が最も良いと述べており、同時に、CMAE を使用しても条件付きバイアスが無視できないことを課題として述べている。一方、中間解析で早期中止しなかった場合は、CUMVUE が条件付きバイアス及び被覆確率の点から最良であることを明らかにしている。
Issue 2 について、著者は、既存法よりも条件付きバイアスを低減できる新たなバイアス調整推定量(Weighted CMAE)を提案している。既存法は、条件付きバイアスの推定値そのものがバイアスしていたため、条件付きバイアスの補正が不十分であることを示している。著者による提案法は、症例数設計に使用した治療効果の差を事前情報として使用することで、条件付きバイアスの補正を改善し、既存法を改良するものである。著者は、数学的検討及びシミュレーション実験により、Issue 1 と同様の設定で、条件付きバイアス及び平均二乗誤差を比較している。その結果、中間解析時点の情報時間が小さい場合、提案法の条件付きバイアスと平均二乗誤差は CMAE よりも小さく、優れていることを明らかにしている。
Issue 3 について、著者は、MEDLINE または EMBASE に登録されており、2013 年から 2017 年の間に公表され、かつ中間解析により早期中止となった、がん領域の臨床試験の論文を対象にシステマティックレビューを行い、CMAE 及び提案法を適用し、ハザード比を推定している。結果として、著者は、治療効果の差の推定値が小さい(ハザード比が 1 に近い)か、中間解析時点のイベント数が少ない場合に、MLE と提案法の結果の乖離が大きいことを明らかにしている。

考察：
著者は、従来の臨床試験では、中間解析時点のイベント数を多くすることが、治療効果の差の過大推定の抑制に寄与していたと考察している。一方、治療効果の差の推定値が小さいか、中間解析時点のイベント数が少ない臨床試験では、潜在的に大きな条件付きバイアスが入り得るとしている。従って、著者は、MLE の結果に加え、バイアス調整推定量を示すことが望ましいと述べている。Issue 2 の結果より、提案法は条件付きバイアスを過補正することがあるが、その程度は小さく、また過補正は保守的な結論を導くため、著者は、医薬品の承認審査の観点からは深刻でないと考察している。条件付き信頼区間については、先行研究が存在するものの、1)中止基準付近で有効中止すると信頼区間幅が無限となる、2)検定結果と信頼区間が必ずしも対応しないなど、望ましくない性質がある。

審査の結果の要旨

（批評）
著者は、中間解析を伴う臨床試験で治療効果の推定を行う際の問題点を指摘し、それに対する調整方法の提案を行っている。また、過去に報告された臨床試験のデータの当てはめ、その有用性を明らかにしいることは評価に値する。臨床試験の結果を正しく評価することは、治療の選択だけでなく、今後の臨床試験の症例数設計をする上でも重要であり、本研究はその一助として寄与するものと思われる。
平成 30 年 12 月 28 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。
よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。