

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番	※	甲	第
-----	---	---	---

氏 名 豊泉 樹一郎

論文題目


Correcting Estimation Bias in Randomized Clinical Trials With a Test of Treatment-by-Biomarker Interaction

(予測マーカーを用いたランダム化臨床試験における治療効果のバイアス補正)

論文審査担当者

名古屋大学教授


主査 委員

山田清又 
名古屋大学教授

委員

安藤雄一 
名古屋大学教授

委員

松尾恵太郎 
名古屋大学教授

指導教授

松井 茂之 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、マーカー予測能の妥当性評価として、マーカー陽性集団がマーカー陰性集団より大きな治療効果を有するかの交互作用検定を実施し、その結果が有意であった場合に関してのみ、マーカー陽性集団での治療効果を推定した場合の推定バイアス（バイアス関数）を理論的に導出した。バイアス関数をマーカーによる治療効果の差の推定値の一次関数もしくは二次関数を用いて近似する補正法を新たに開発し、モンテカルロシミュレーションでバイアスを補正できていることを確認した。提案法間では、一次近似法で最小二乗誤差が小さかったため、より補正法として好ましいと考えた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の補正法を適用しても、治療効果には常に偶然誤差による変動が伴うため、常に真の治療効果が推定できるわけではない。臨床試験を何回も実施し、それぞれで提案法を用いた場合に、その治療効果の平均値は真の治療効果に近い値が得られる、一方、従来法の場合には治療効果の平均値は本来の治療効果よりも過大推定されたものになることを示した。

2、3. サブグループ解析に関して報告されている論文は実際に多数存在するが、著者によって都合のよい結果が事後に選択されている可能性があるためその点は注意が必要である。事前に計画されていた解析か、事後解析かを把握して解釈することが重要と考えられる。がん領域でよくみられるマーカー陽性集団のみを対象とした臨床試験では、最初からそのサブグループのみでの解析が計画されているので、今回検討したような推定バイアスは生じない。





4. 治療効果の有無に関しては、交互作用検定とマーカー陽性集団の治療効果の同時分布から、交互作用検定とマーカー陽性集団での治療効果で有意水準を割り振ることにより、第一種の過誤確率を理論的に制御することが可能であること、決定した有意水準に基づき症例数を決定すればよいことを示した。提案法は、あくまで治療効果を推定する状況下で適用することを考えている。

5. 従来法では 95%信頼区間を計算しても治療効果の過大推定があるため、真の治療効果が信頼区間に含まれる確率（被覆確率）が本来あるべき 95%よりも大きく下回る場合があることを示した。提案法での信頼区間を構築した場合は、被覆確率は全て 95%を上回っているが、やや保守的な信頼区間であると考えられた。

本研究は、治療効果のより正確な評価をするうえで、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	豊泉 樹一郎
試験担当者	主査	山田 清文 	副査 ₁	安藤 雄一 
	副査 ₂	松尾 恵太郎 	指導教授	松村 幸之 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 提案法の適用結果の解釈について 2. サブグループ解析の結果の解釈について 3. マーカー陽性患者のみを対象にした臨床試験の結果の解釈について 4. 今回の検討が試験計画、特に症例数設定に与える影響について 5. 区間推定での結果の解釈について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生物統計学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				