









学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1245号	氏 名	堀口 みき
論文審査担当者	<div>(主査) 教授 本間 浩</div> <div>(副査) 教授 岡田 信彦</div> <div>(副査) 教授 成川 衛</div> <div>(副査) 教授 尾鳥 勝也</div> <div></div>		
<div>〔論文題目〕</div> <div>Improving the routinely used analysis method for survival time data in cancer clinical trials: illustration of issues and development of an alternative method</div> <div>(がん臨床試験における定型的生存時間解析手法の改善に向けた研究：問題の例証と代替手法の開発)</div> <div>〔論文審査結果の要旨〕</div> <div>がんの臨床試験では、治療効果の有無についてはLogrank 検定、治療効果の大きさの推測にはCox 比例ハザードモデルによるハザード比の点推定や対応する信頼区間の推定が定型的解析としてほぼ全ての試験で用いられている。検定・推定には、治療効果の要約指標に頑健性があり、臨床的解釈がしやすいこと、様々なパターンの群間差に対して高い検出力を保つことが望まれるが、これらの定型的解析はこのような性質を有していない。そこで、堀口 みき氏は、この定型的解析手法を改善することを研究の目的とした。本論文は、①定型的解析における問題の例証と②代替手法の開発から成り立っている。</div> <div>定型的解析において、両群の生存関数が推移する場合は比例ハザード性が成立せず、両群のハザード関数の比が時間に依存して変化する。すなわち、ハザード比は頑健性があるとは言えない。しかし、文献の中には比例ハザード性が不成立であるにもかかわらず、推定したハザード比が平均的な治療効果になると解釈されているものもある。本論文では、数値実験を行いこの問題点を例証している。すなわち、患者受入期間 (T1) と患者受入終了から試験終了までの期間 (T2) について、全期間を固定した上で、T1 と T2 の値の様々な組合せを想定し、比例ハザード性が成立している場合と不成立の場合とで、ハザード比の推定結果が (T1, T2) の変化に対してどのような影響を受けるかを評価した。その結果、比例ハザード性が成立している場合は、(T1, T2) の値によらずハザード比は一定の値を示した。しかし、比例ハザード性が不成立の場合は、(T1, T2) の値によってハザード比の推定結果が変化した。したがって、比例ハザード性が不成立の場合は、ハザード比は平均的な治療効果として解釈できない量であり、臨床的意思決定に影響を及ぼす可能性が有ることが明らかになった。</div>			

次に、堀口氏は代替手法の開発に関して研究を行っている。定型的解析で用いられる Logrank 検定は、群間差のパターンが比例ハザード性を有する場合最も検出力が高い。しかし、高い検出力を発揮できるパターンが限定的であり、場合によっては群間差があるにもかかわらず、それを検出できない可能性もある。したがって、様々な差のパターンに対して高い検出力を有する検定手法が求められる。堀口氏は、境界内平均生存時間 (restricted mean survival time: RMST) の群間差を要約指標とする検定手法に着目し、これを拡張して新たな手法を開発した。すなわち、事前に複数の時点を設定し、その中から最適なものをデータ依存的に事後的に選択し、様々な差のパターンを検出できるようにした。また、対応する推定として、各時点について RMST の群間差の同時信頼区間を構成した。この手法を、実際の乳がん試験のデータに適用した。また、8種類の差のパターンを想定して数値実験を行い、本手法と Logrank 検定、Wilcoxon 検定と比較した。その結果、差のパターンが比例ハザード性を有するかそれに近い場合は、Logrank 検定が最も検出力が高かった。しかし、比例ハザード性が不成立の場合は、本手法は定型的解析法に比べて検出力が高いという結果となった。

以上のように、本研究で開発された手法は、頑健性に優れ、臨床的解釈がしやすく、臨床的意思決定に有用である。また、様々な群間差のパターンに対して高い検出力を有する検定手法であり、薬学および臨床統計学における研究業績として高く評価できるものである。したがって、博士（薬学）の学位を授与するに十分値すると判断した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1245 号	氏 名	堀口 みき
論文審査担当者	<div>(主査) 教授 本間 浩</div> <div>(副査) 教授 岡田 信彦</div> <div>(副査) 教授 成川 衛</div> <div>(副査) 教授 尾鳥 勝也</div> <div></div>		
<div>成績</div> <div>合格</div> <div><p>〔試験結果の要旨〕</p><p>試験担当者は、2019 年 1 月 28 日に審査委員会を開催し、堀口 みき 氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p><p>以 上</p></div>			