HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	臨床試験において既存対照データを利用するための検定併合法の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	岡田, 和史
Description	配架番号：2821
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15887号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91990
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OKADA_Kazufumi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　岡田 和史

主査　　玉腰 暁子 教授
審査担当者　副査　　セポソ サークセス テソロ 准教授
副査　　倉島 庸 准教授
副査　　伊藤 陽一 教授

学 位 論 文 題 名

臨床試験において既存対照データを利用するための検定併合法の研究
（Studies on a test-then-pool method
for incorporating historical control data in clinical trials）

申請者は、ハイブリッド対照デザインの統計手法の 1 つである検定併合法（test-then-pool approach）の課題を整理し、その解決策を提案した。まず、検定併合法の有意水準に関して、既存対照と新規対照の異質性を考慮し、最高第一種の過誤確率と最低検出力に基づいて選択する方法を提案した。また、異質性に関して第一種の過誤確率と検出力の制御の柔軟の乏しさを指摘し、2 つの片側検定を組み合わせる検定併合法を提案した。数値実験の結果、提案検定併合法は、従来の検定併合法と比較して、検出力を向上させることを示した。さらに、検定併合法が患者背景の分布は考慮していない点に着目し、傾向スコア重み付け法と組み合わせる 2 段階法を提案した。数値実験の結果、検定併合法や傾向スコア重み付け法を単体で用いるよりも、傾向スコア重み付け法と検定併合法を組み合わせることで、異質性に対する第一種の過誤確率と検出力の悪化を軽減できることを示した。申請者は、本研究の提案は検定併合法の利便性を向上させるものであり、症例数不足による臨床試験の実施困難を解決する選択肢を提供すると結論付けた。

審査にあたり、まず副査の倉島准教授より、本研究では膵臓癌とうつ病の 2 つの事例を取り上げた理由について質問があった。申請者は、膵臓癌の事例は日本において検定併合法が用いられた唯一の事例であるため、うつ病の事例は参考にした先行研究で用いられた事例であるためと回答した。さらに、統計手法の研究における事例研究の意義についての質問に対して、事例研究は統計手法のデモンストレーションとしては有用であるが、統計手法の特性の理解という点では限界があり、広範な数値実験を行う必要があると回答した。また、既存対照データをバンクしておく仕組みのようなものはあるのかという質問に対して、現状では他の組織で行われた個別データを既存対照として利用することは難しいが、今後は臨床試験データの公開が進んでいくと考えられると回答した。

次に副査のセポソ准教授より、提案有意水準選択法を用いた際、提案検定併合法のパラメータの 1 つが、既存対照データのサンプルサイズの増加に対して、急激に変化している箇所がある理由について質問があった。申請者は、この現象は想定外の結果であり、完全に解明できているわけではないと前置きをしつつ、2 つのパラメータと異質性がない場合の検出力で 3 次元空間に描かれる曲面の図を用いて、選択されるパラメータの急激な変化を説明した。

副査の伊藤教授からは、まずアウトカムが連続量と生存時間で、提案された検定併合法の違いはあるのかという質問があった。申請者は、数値実験をしていないので断定はできないが、本研究の提案はアウトカムに依存するものではなく、どのアウトカムであっても同様の利点が確認されるはずであると回答した。また、第三章の数値実験について、傾向スコアを正しく推定できない場合を考慮していないのではないかという指摘に対して、申請者は、検討したシナリオの内、1 つ目と 3 つ目のシナリオが、傾向スコアを正しく推定できない状況に対応していると説明した。さらに、伊藤教授は、傾向スコア法を用いると推定対象が変わってしまうのではないかという懸念を示し、申請者は、その可能性は否定できないが、十分に検討はしておらず、今後の検討課題であると回答した。

最後に主査の玉腰教授より、既存対照データを用いた臨床試験の現状と今後の展望について質問があった。申請者は、まず規制当局は近年、参加者の確保が難しい希少疾患においては既存対照データを用いたハイブリッド対照デザインも許容されるという立場をとっていると説明した。また、専門家集団の動きとしては、海外からハイブリッド対照デザインの専門家を招いた講演や、既存対照データの利活用に関するセミナーが開かれるなど、まさに多くの専門家が注目し始めている最中であると説明した。さらに、ハイブリッド対照デザインに関する申請者の見解として、希少疾患よりも病態の理解が進んでいる common disease の方が適しているとしたうえで、世の中の流れとしては、希少疾患については既存対照データの利用が拡大していくであろうが、common disease においても既存対照データの利用が受け入れられるかどうかは予測できず、まずは良質な既存対照のデータベースの構築が課題になるだろうと回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。