

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	金子 裕一郎
論文題目	Determining the late effect parameter in the Fleming-Harrington test using asymptotic relative efficiency in cancer immunotherapy clinical trials (がん免疫治療臨床試験における漸近相対効率を用いた Fleming-Harrington 検定の遅延した治療効果の検出のパラメータの設定)		
(論文内容の要旨)			
<p>がん免疫治療の群間比較臨床試験では、全生存時間や無増悪生存時間などが主要評価項目として解析されるが、ある時点以降に生存曲線が分離するような遅延治療効果がしばしば観察される。そのような場面ではこれまで標準的に用いてきたログランク検定を適用すると、大きな統計的検出力低下につながってしまう。Fleming-Harrington 検定 (FH 検定) は、 生存曲線の前後半に対する重み付けを行うことでログランク検定を改良した方法である。重みを表す関数は、早期治療効果の検出のパラメータと、遅延した治療効果検出のパラメータによって構成される。検証的な第Ⅲ相比較試験では、これら 2 つのパラメータは試験開始前に適切に設定されることが求められるものの、その設定手順について十分な議論がなされていない。そこで本研究では、 遅延効果の検出に焦点をあて、早期治療効果の検出のパラメータを 0 に固定した下で、 遅延した治療効果検出のパラメータの設定方法について検討した。漸近相対効率という指標を用いることで、統計的検出力を維持しつつ、解釈可能な方法を提案した。遅延した治療効果を表すハザードモデルを定義し、効果変化点を特徴づける lag 関数を組み込むことで統計的な評価を行った。本研究では、lag 関数として、線形型、閾値型、一般化線形型の 3 つを設定した。</p> <p>提案方法の統計的な性能を調べるため、生存時間を治療群と対照群の間で比較する設定のもとでシミュレーション試験を行った。lag 関数が想定通りであった場合に、本提案手法によって設定したパラメータを用いた FH 検定は、目標とする統計的検出力をほぼ達成することが確認できた。また、lag 関数を重みとした重み付きログランク検定との比較では、実際の lag が想定した lag 関数の通りであった場合には、提案手法を用いた FH 検定よりもやや高い統計的検出力であったが、実際の lag が想定した lag 関数から乖離した場合には、提案手法を用いた FH 検定の統計的検出力の方が同等かやや高いことが概ね示された。さらに、近年がん免疫治療の検定手法として Lin (2020、 Stat Biopharm Res、12:187-198) らによって提案された Max-combo test との比較においては、閾値型あるいは一般化線形型の lag 関数で試験の後期に遅延した治療効果が発現することを想定したにも関わらず、実際には試験の初期に遅延した治療効果が起こった場合では、Max-combo testの方が統計的検出力は高かった。一方で、閾値型あるいは一般化線形型の lag 関数で試験の後期における治療効果が想定通りに起こるような場合では、FH 検定の方が Max-combo test に比べて統計的検出力が高いことが示された。</p> <p>これらの結果によって、 漸近相対効率による遅延した治療効果検出のパラメータの設定及び FH 検定のパラメータとして用いる方法が、がん免疫治療の臨床試験の主解析として適切かつ実用的である可能性が示された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>がん免疫治療の群間比較臨床試験では、ある時点以降に生存曲線が分離するような遅延治療効果がしばしば観察されるため、これまで標準的に用いてきたログランク検定を適用すると、大きな統計的検出力低下につながってしまう。Fleming-Harrington 検定 (FH 検定) は、 生存曲線の前後半に対する重み付けを行うことでログランク検定を改良した方法であるが、重みを表す関数の 2 つのパラメータ（早期治療効果、遅延した治療効果）の設定手順について十分な議論がなされていない。 本研究は、 FH 検定の早期治療効果の検出のパラメータを 0 に固定した下で、 遅延した治療効果検出のパラメータの設定方法について、漸近相対効率を用いて提案した。また、遅延した治療効果を表すハザードモデルを定義し、効果変化点を特徴づける lag 関数を組み込んだ上で、統計的検出力を維持しつつ、解釈可能な方法を提案した。シミュレーション試験から、本提案手法は、特に閾値 lag の下で真の変化点が 18 の場合に 79.8%と Max-combo test に比べて高い検出力を示し、実際の変化点が想定より早い場合には lag 関数を重みとしたログランク検定よりも高い検出力 (90.2～97.2%) を示した。</p> <p>以上の研究はがん免疫治療の臨床試験において本提案手法を主要な解析の選択肢の 1 つとして提供することに貢献し、その統計的な評価に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 12 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降