

京都大学	博士（医科学）	氏名	姚子玄
論文題目	Bayesian predictive model averaging approach to joint longitudinal-survival modeling: Application to an immuno-oncology clinical trial (ベイズ予測モデル平均化法を用いた経時測定データと生存時間データの同時解析: 癌免疫臨床試験データへの適用)		
(論文内容の要旨)			
<p>In immuno-oncology clinical trials, multiple immunological biomarkers are repeatedly measured over time, so that physicians could be aware of patients' responses to the treatment during the follow-up. For example, a single-arm WT1 peptide vaccine immunotherapy clinical trial in patients with advanced ovarian cancer, WT1-specific IgG and CTLs were measured every month in the first three months, to evaluate the efficacy of the treatment. It is of great interest to provide medically relevant predictions, e.g., individualized survival probabilities at a future time point, based on such recorded repeated measurements, which is also called longitudinal information. In recent decades, joint modeling of longitudinal and time-to-event data has become a popular toolkit to implement such a prediction. Considering the complexity of the biological pathways in immunotherapies, it is almost impossible to perfectly reflect this process using a single statistical model. A statistical model may provide a good approximation of the reality, but will not capture every detail of it, thus resulting in the model uncertainty in statistical analysis. In this situation, relying on a single model is risky for ignoring the underlying model uncertainty. Bayesian model averaging (BMA) may provide a solution to this problem by averaging over multiple statistical models in a Bayesian manner. However, the conventional BMA method has been criticized for being sensitive to the prior assumptions, which are based on researchers' experiences with this type of data. To address this issue, a Bayesian predictive model averaging (BPMA) method has been proposed, where the focus has shifted to the predictive densities, a measure of a statistical model's predictive ability. In this research, the operating characteristics of the proposed method in terms of the predictive accuracy are examined in extensive simulation studies across a broad range of situations. The strengths and limitations of the proposed method are discussed in comparison with the single model and the conventional BMA method through an application to the dataset of the motivating clinical study as well as the numerical simulation studies. It is suggested that the proposed method can provide generally more precise predictions on individualized survival probabilities, which could assist subsequent medical decision making process.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

がん免疫療法開発のための臨床試験において、治療期間中に経時的に測定される複数の免疫学的バイオマーカーデータに基づいて患者の生存予後を予測することに大きな関心を集めている。

近年、このような予測を実現するために経時測定データと生存時間データの同時解析モデルの研究が進められてきた。免疫療法の作用メカニズムは複雑であるため、単一の統計モデルを用いた解析では予測の不確実性を過小評価するリスクがある。複数の統計モデルを平均化することでこの問題に対する解決策を提供できる可能性がある。

本研究では、従来のベイズモデル平均法 (BMA) と異なり、モデルの予測性能を表す予測密度 (predictive densities) を用いて複数の統計モデルを平均化する新しいベイズアプローチを提案する。

提案手法の予測正確度を較正と判別の二つの側面から評価する。シミュレーション試験において提案法の性能を評価し、進行卵巣がん患者を対象としたがん免疫療法臨床試験に適用した。シミュレーション試験及び臨床試験に対して、提案手法は平均的に AUC (Area Under the ROC Curve) = 0.90, 0.69、BS (Brier Score) = 0.10, 0.22、CS (Calibration Slope) = 0.95, 0.91 と良好な予測性能を示した。その結果、単一のモデルによる解析や従来の BMA 法と比べて、高い AUC、低い BS、1 (基準値) に近い CS を示し、予測正確度の向上が示唆された。

以上の研究は、複数の経時測定バイオマーカーによる生存予後予測手法開発に貢献し、今後の臨床試験データ分析手法の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 12 月 27 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。