

論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	木村 流星
職 位 ・ 学 位			氏 名	印
論文審査担当者	主 査	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士（保健学）	宮田 裕章	
	副 査	慶應義塾大学健康マネジメント研究科 教授・博士（医学）	杉山 大典	
	副 査	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士（工学）	山本 渉	
	副 査	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授・博士（工学）	佐藤 泰憲	
（論文審査の要旨） 【研究の背景と目的】 臨床試験では、群間の有効性や安全性を適切に比較するためにランダム化が行われる。その中でも、Pocock-Simon の最小化法は広く用いられており、特に予後因子が多い試験において有効である。しかし、最小化法を用いた試験では、従来の漸近検定が第一種過誤確率を適切に制御できない場合があり、検定手法の見直しが求められている。再ランダム化検定は、こうした課題を克服するための有力な手法として注目されているが、非比例ハザード性が存在する生存時間データにおける適用は十分に検討されていない。また、再ランダム化検定に基づく信頼区間の構築法として知られる Garthwaite 法は、生存時間データには適用できないという制約がある。 本研究は、二つの目的がある。第一は、非比例ハザード性を考慮した新たな検定統計量を用いた再ランダム化検定の提案と評価である。第二は、再ランダム化検定に基づく新たな信頼区間構成法を提案するものである。 【研究の構成と概要】 木村 流星 君が提出した学位請求論文「最小化法を用いたランダム化比較試験における再ランダム化検定とその信頼区間構成法に関する統計的考察」は、2 つの研究から構成される。 研究 1: 再ランダム化検定の性能評価を検討したものである(第2章)。本研究の成果は、<u>Kimura R, Nomura S, Nagashima K, Sato Y. Comparison between asymptotic and re-randomisation tests under non-proportional hazards in a randomised controlled trial using the minimisation method. <i>BMC Med Res Methodol.</i> 2024; 24(1):166.</u>に掲載された。 研究 2: 再ランダム化検定に基づく新たな信頼区間構成法を提案し、性能評価を検討したものである(第3章)。本研究の成果は、2024 年統計関連学会連合大会において口頭発表され、論文投稿が予定されている。 第 1 章では、博士論文全体の背景や目的を説明している。 第 2 章 研究1では、最小化法を用いたランダム化比較試験において、既存の漸近検定の代替として再ランダム化検定に着目し、その性能を検証した。特に、比例ハザード性が成り立たない状況を想定し、共変量調整を行った制限付き平均生存時間 (dRMST) および層別重み付き log-rank 検定統計量の最大値 (層別 MaxCombo) を用いた手法を提案した。数値実験の結果、調整 dRMST は解釈しやすい推				

定量を提供し、層別 MaxCombo は一貫して優れた検出力を示すことが示唆された。

第3章 研究2では、臨床試験では、推定値に加えて信頼区間を報告することが求められるが、既存の Garthwaite 法は生存時間データには適用できない。この制約を克服するために、生存時間データやその他のアウトカムに適用可能な新しい信頼区間構成法を提案した。数値実験により、漸近法と比較して優れた被覆確率を示すことが確認され、今後の再ランダム化検定の適用において重要な手法となる可能性が示された。

第4章及び第5章では、研究1及び2を統合し、本研究の意義・成果・課題および今後の展望について総括した。再ランダム化検定の適用範囲を拡大するための新たな検定統計量および信頼区間構成法を提案し、従来の手法の限界を克服することで、臨床試験の解析精度向上に貢献するものである。特に、非比例ハザード性を考慮した検定手法および生存時間データに適用可能な信頼区間構成法は、臨床試験の設計及び解析において、実用上有益な統計手法であると結論付けた。

【評価点について】

本論文は、最小化法を用いたランダム化比較試験における統計的課題に対して、新たな視点と統計手法を取り入れた優れた研究であると評価される。特に、第一種過誤確率の制御が困難とされる最小化法の試験において、従来の漸近検定の限界を克服するために再ランダム化検定を導入し、その有効性を実証的に明らかにした点が本研究の大きな貢献である。従来の方法では、最小化法により生じる層別因子の影響を適切に考慮することが難しく、解析の信頼性が損なわれる可能性があったが、適切な共変量調整を施した再ランダム化検定を提案し、数値実験を通じてその有効性を示した。

また、本研究において特筆すべきは、再ランダム化検定を生存時間データに応用する際の課題を明確にし、それに対応する新たな信頼区間構成法を提案した点である。従来の Garthwaite 法が生存時間データには適用できないという問題に対し、本研究では新たな信頼区間構成法を開発し、その性能を数値実験によって評価した。その結果、提案手法は漸近法よりも優れた被覆確率を示し、実務における適用可能性を大いに高めるものであることが明らかとなった。

以上の結果から、本論文は臨床試験の解析精度を向上させるための新たな統計手法を提案し、その有効性を検証することで実務への応用可能性を十分に示しており、学術的価値の高い研究であると考えられる。

【課題について】

第一に、再ランダム化検定を実務に適用する際、再ランダム化回数の設定や計算時間の負担が課題となる可能性が指摘された。申請者より、再ランダム化は 5000 回程度で結果が安定するという報告はあるものの、明確な決定基準は確立されていない。実際の臨床試験で再ランダム化 5000 回の本提案法を適用した場合、計算時間は 10 分程度を要し、大規模臨床試験への適用を考えると計算時間の短縮が求められることから、提案法の実装における並列処理やアルゴリズム改善によって時間短縮を検討していることが説明された。

第二に、層別 MaxCombo 検定は高い検出力を示すが、その結果の解釈が難しい点が指摘された。申請者は、新薬の薬事承認審査において、検定結果が重要視される傾向にあるため、検出力の高い層別 MaxCombo 検定の結果を提示した上で、単一の指標に基づき解釈を行うのではなく多角的な評価を行うことが必要であると

説明された。

第三に、再ランダム化検定を検証的臨床試験の主解析に用いる場合、これまでサンプルサイズ設計を対象とした研究がなく、方法論が確立されていない点が課題であると指摘された。申請者は、再ランダム化検定を用いた場合の必要サンプルサイズを数理的に直接算出することが難しいため、シミュレーションを用いてサンプルサイズを検討する必要がある、この点は、再ランダム化検定の実務的な適用を推進するために、特に重要な課題の一つと考えられると回答された。

第四に、信頼区間を計算する際、二分法が用いられているが、Robbins-Monro 法と比較して精度の観点から問題がないかと質問があった。申請者は、Robbins-Monro 法と二分法を比較した結果、両者で同様の精度が得られたため、実装上の観点から二分法を採用したと回答された。

【審査結果】

審査において、申請者からは、提案手法の今後の応用として R パッケージの開発や、多様なアウトカムへの適用、さらには計算効率の向上について説明された。これらの展望は、申請者が修士研究および本博士論文の過程で、実際の臨床試験に生物統計家として参画し、現場のニーズを理解したことに基づくものであり、統計学と臨床試験の実務を橋渡しする重要な示唆を含んでいる。

本研究は、最小化法を用いたランダム化比較試験において、従来の漸近法では制御が困難であった第一種過誤確率の問題に対し、再ランダム化検定の導入による統計的頑健性の向上を実証的に示した点が評価できる。また、非比例ハザード性の影響を考慮した解析手法の選択指針を提示し、臨床試験の設計および解析における標準化に貢献する可能性を示した点も重要である。さらに、再ランダム化検定に基づく新たな信頼区間構成法を提案し、従来の方法では適用が困難であった生存時間データに対しても適用可能であることを示した点は、本研究の独創性として高く評価できる。

これらの成果により、再ランダム化検定が主解析および補助的解析として実務に導入される可能性を拓けるとともに、臨床試験の解析精度の向上に貢献することが期待される。また、本研究成果を英文論文として公刊し、科学的な透明性と再現性を確保した形で発信した点も評価に値する。

以上を踏まえ、審査担当者は全員一致で、本学位申請論文をもって木村流星君に博士（公衆衛生学）の学位を授与することが適当であると判断した。