

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 柏原康佑

本研究は検証的臨床試験の症例数設計において、その基礎となる試験治療効果の大きさに対する見積もりが極めて不確実な状況であっても検出力の大幅な低下を被ることなく科学的に妥当な症例数設計を可能にすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 検定統計量に正規性、独立増分性、定常増分性を仮定した下で、既存の方法論である(1)適応的デザインの条件付き過誤確率の保存原理と(2)逐次デザイン (sequential probability ratio test; SPRT) の理論の 2 つを組み合わせることにより、検出力の低下を小さく抑えながら、試験の有意水準 α を名目水準以下に保つことのできる適応的デザイン (SPRT-based additive adaptive design; SPRT-AAD) を構築した。
2. SPRT-AAD の実施手順に対して SPRT の傾きを変えない一致性の制約と最終中間解析時点を固定する制約の 2 つを加えることにより、中間解析を最も細かく実施する仮想的な finest SPRT-AAD の全体検出力がすべての SPRT-AAD の全体検出力のおよそ下限であることを見出し、それを利用した適応的症例数設計法を提案した。
3. 前項で述べた下限の妥当性を、現実的に妥当と考えられる幅広い状況の下において数値的に評価し、最終中間解析時点が最終解析時点に著しく近いことを避ければ下限が近似的に妥当であることを実証した。
4. 提案した適応的症例数設計法が被る損失を追加的に必要とされる症例数によって数値的に評価した。その結果、SPRT-AAD において利用する SPRT について、(1)切断しない SPRT の利用が実施可能性と損失の観点から望ましいこと、(2)SPRT の傾きの 2 倍に比して検出力を確保すべき試験治療効果の大きさが近いとき損失が小さく、小さいほど損失が著しく大きく、大きい場合には損失が絶対値として大きく変わらないこと、(3) 検出力を確保すべき試験治療効果の大きさが SPRT の傾きの 3 倍程度以内のとき提案法によって導かれる症例数は少々過剰であるがそれ以外ならばほぼ必要十分であること、(4)ある規準で最適な逐次デザインによる additive adaptive design と SPRT-AAD とを比較しどちらが一様に優れることはないこと、の 4 点を実証した。
5. すでに論文が公開されている実際の臨床試験に提案法を仮想的に適用し提案法の実施可能性と有用性を実証した。

以上、本論文は臨床試験の実施中に症例数を変更・決定可能な種類の適応的デザインにおいて、逐次デザインを方法論の基礎として取り入れた新しいクラスの適応的デザインを提案し、これまで未提案であった試験治療効果の大きさに大きな不確実性が存在する下での症例数設計の問題に対して1つの解決策を示した。本研究は希少疾患など先行研究の充実が望み難い疾患に対する臨床試験の計画において症例数設計の問題を軽減できる点で臨床研究の発展に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。