

審査の結果の要旨

氏名 田中司朗

本研究は、代替エンドポイント評価のための統計的方法論として、**principal stratification** に基づく新規手法を提案し、提案手法の進行性前立腺癌試験データへの適用を行ったものである。論文の要点は、下記の通りである。

理想の代替エンドポイントの定義 (**principal surrogate**) を、以下のように定式化した。

Stable Unit Treatment Value Assumption、一致性の仮定、ランダム化の仮定の下で、 $S_i=(S_i^{(0)}, S_i^{(1)})$ の各要素を、対象者 i が対象治療/試験治療を与えられたときの代替エンドポイントの候補となる変数の潜在的な値 (**Neyman-Pearson** の潜在結果変数) 変数とする。 $S_i=(S_i^{(0)}, S_i^{(1)})$ に基づく層別を **principal stratification** と呼ぶ。試験治療と対照治療の間に、代替エンドポイントの候補となる変数への効果に順序性がある状況とし、 $S_i^{(0)} < S_i^{(1)}$ という単調性の仮定を置く。この仮定の下で、全対象者は **Always Responder (AR)** = $\{i | S_i=(1, 1)\}$ 、**Partial Responder (PR)** = $\{i | S_i=(0, 1)\}$ 、**Never Responder (NR)** = $\{i | S_i=(0, 0)\}$ の三つの **basic principal strata** に分類される。**principal surrogate** は、AR と NR において生存の治療群間の比較に差が無いような変数とする。治療群間の比較のパラメータは、比例ハザードモデルの下で、**Associative Effect (AE)** と **Dissociative Effect (DE)** という二つのハザード比として定義される。**principal surrogate** は AE と DE によって評価される。これらの未知パラメータを推定する方法として、確定的アニーリング **EM** アルゴリズムを提案し、得られた推定量の漸近分布を示した。また、外挿可能性の指標 **Proportion of Extrapolable** や単調性の仮定に関する感度解析などの付随的な方法論を示した。

提案する手法を進行性前立腺癌試験データに適用した結果、PSA 正常化について原病死への代替性を示唆する結果が得られた (AE=0.28, DE=0.86)。PSA の測定誤差の影響が小さいと思われる PSA 正常持続についても近い結果であった (AE=0.34, DE=0.73) ・ PSA90%減少, PSA 急減の代替性は見られなかった。特に PSA 急減の結果は AE が DE より大きく不自然であった。単調性の仮定に関する感度解析を行った結果、CAB 療法が LHRHA 単剤に比べ PSA に悪影響があるような患者が 10%より少ないという現実的なシナリオの下では、PSA の代替性評価の結果はそれほど影響を受けないと考えられた。

以上、本論文は **principal stratification** に基づく代替エンドポイント評価のための統計手法を提案し、進行性前立腺癌試験データへの適用を行った。その結果、治療後 PSA が原病死の代替エンドポイントとなり得ることが示唆され、特に PSA 正常化に基づく分類(最

低値が 4ng/ml 以下かどうか) が有用であることが明らかになった。本研究で得られた知見は、その問題が指摘されながらも広く利用されてきた代替エンドポイントによる医薬品評価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。