

審査の結果の要旨

氏名 坂巻 顕太郎

本研究は、複数のプライマリエンドポイントとセカンダリエンドポイントを用いて治療効果を評価する際の多重性の調整方法として、ゲートキーピングプロシジャの新たな検定手順と各手順へのブートストラップ法の適用を提案し、シミュレーション実験により提案法が既存の方法に比べて性能が高いかを検討したものである。本研究の提案の意義は下記の内容である。

1. 仮説の順序性を適切に考慮した検定手順の提案によって、プライマリエンドポイントの棄却確率が向上する点。臨床試験の第一目的がプライマリエンドポイントの検定の有意性であることから、提案した手順は有用である。特に、パラレルゲートキーピングプロシジャにブートストラップ法を適用する際、仮説の順序性を適切に考慮できる既存の検定手順がないため意義がある。
2. 簡潔な検定手順の提案によって、実用可能なマクロプログラムの作成が可能である点。閉検定手順を用いる既存のゲートキーピングプロシジャは複雑な方法であり、エンドポイント数が違うなど様々な臨床試験の解析で対応できる汎用的なマクロプログラムを作ることが難しい。この問題を提案した検定手順では解消している。
3. 応用性のあるブートストラップ法の適用により検出力が向上する点。ボンフェローニ法の適用に比べ、同時帰無分布の相関構造や離散性を利用するブートストラップ法は検出力が向上する。また、比較する 2 群でエンドポイントの分散が等しくない、多群比較を行うなど並べ替え法の適用が妥当でない場合にも、ブートストラップ法は利用可能である。既存の方法でブートストラップ法をゲートキーピングプロシジャに適用したものはないため、この提案に意義がある。

これらを踏まえて、シミュレーション実験から提案法の性能として下記の結果と考察を得ている。

1. **FWER** は全ての設定で名義水準に保たれた。パラレルゲートキーピングプロシジャの条件 A、B と違う手順を用いた場合でも結果は等しかった。
2. 提案した検定手順と既存の閉検定手順で検出力の比較をすると、仮説ごとの検出力、全プライマリエンドポイントを棄却する確率が、閉検定手順より提案した検定手順で高かった。
3. 提案した検定手順において、各手順に適用する検定方法で検出力を比較すると、全ての

検出力がボンフェローニ法に比べ、リサンプリング法で高かった。特に、2 値変数において違いが顕著に表れた。また、並べ替え法とブートストラップ法を比較すると、並べ替え分布を用いたブートストラップ法は全ての設定で並べ替え法と等しく、一様分布を用いた場合は全て連続変数の設定で一様に高かった。

4. ブートストラップ法を適用する際の周辺分布の違いは、特定した分布の情報の違いが検出力に影響する結果となった。より正確に周辺分布を特定した場合に検出力が上昇した。
5. 以上のこととパラレルゲートキーピングプロシジャの検出力を比較した既存の研究の結果を根拠に、提案した検定手順にブートストラップ法を適用する多重性の調整方法は **FWER** を名義水準以下に保ち、既存の方法に比べて検出力が向上する有用な方法であると考えられる。また、ブートストラップ法の適用は並べ替え法より検出力が向上することがあり、同時帰無分布の推定に利用する周辺分布の特定が検出力に影響することが示唆された。

以上、本論文は仮説の順序性を適切に考慮した検定手順となるゲートキーピングプロシジャと各手順の検定にブートストラップ法を適用することを提案し、既存の方法に比べて有用な方法であることを明らかにした。本研究は複数のプライマリエンドポイントと複数のセカンダリエンドポイントを用いて治療効果を評価する臨床試験における多重性の調整方法の開発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。