様式３

学　位　論　文　要　旨

研究題目

A simple test for the treatment effect in clinical trials with a sequential parallel comparison design and negative binomial outcomes

（逐次並行群間比較デザインを用いた負の二項アウトカムを伴う臨床試験における解析と被験者数設計のための簡易法）

兵庫医科大学大学院医学研究科
医科学　専攻　　環境病態制御　系
生物統計　学（指導教授　西口　修平）
氏　名　本間　剛介

【背景】大うつ病性障害，統合失調症等の疾患をとり扱う精神科領域では，新しい医薬品の有効性を検証するためにプラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験が実施される．ただし，これら試験の多くは，プラセボ反応者（プラセボを割り付けられたにも関わらず症状が改善する被験者）の存在により，実薬群のプラセボ群に対する優越性を示すことに失敗している．この問題を解決するには，逐次並行群間比較デザイン（sequential parallel comparison design, SPCD）と呼ばれる試験デザインを用いることが考えられる．SPCD は，連続する 2 つのステージから構成される：ステージ 1 では全ての被験者を実薬群とプラセボ群に無作為に割り付け，後続のステージ 2 ではステージ 1 終了時点でプラセボ非反応者であると判断された被験者を実薬群とプラセボ群に無作為に割り付ける．SPCD を用いた臨床試験の統計解析では，実薬群のプラセボ群に対するステージごとの治療効果を推定するとともに，それら推定値の重み付き和とその標準誤差に基づく線形結合検定統計量を用いて仮説検定を行う．SPCD を用いた臨床試験のための解析法及び被験者数設計法は，連続値及び 2 値をとるアウトカムに対してすでに開発されているが，神経科領域で主な関心の対象となる計数値をとるアウトカム（以下，計数アウトカムと呼ぶ）に対しては未開発である．【目的】本研究の目的は，計数アウトカムをもつ臨床試験に SPCD を適用した際の簡易な解析法とそれに対応する被験者数設計法を提案することである．【方法】プラセボ非反応者の両ステージのデータは相関をもつため，両ステージの治療効果の推定量もまた相関をもち得る．我々は，プラセボ非反応者の両ステージのデータが負の多項分布に従うことを仮定することで，両ステージの治療効果の推定量の相関が近似的にゼロとなることを証明した．ただし，実地ではこの仮定が適切であるとは限らない．さらには，両ステージのプラセボ非反応者のデータ及び治療効果の相関構造を解析及び被験者数設計の際に規定することは困難である．したがって，我々は，これらの相関構造を考慮しない意味で簡易な解析法及び被験者数設計法を提案した．解析法としては，計数アウトカムが過分散を呈することがよくあるため，ステージごとのデータに負の二項回帰モデルをあてはめ，実薬群のプラセボ群に対する治療効果を推定した．また，被験者数設計法としては，この解析法と整合する被験者数を算出するための閉じた式を導出し，この式内に含まれる治療効果等に関するパラメータに適切な想定値を代入することで被験者数を設計した．上述の相関構造が存在する場合のシナリオを含め，実地でよく遭遇する様々なシナリオのもとでのシミュレーション研究を通じて，これら提案法の性能を評価した．【結果】我々が提案した解析法は，それに対応する被験者数設計法によって算出した被験者数のもとで，第 1 種の過誤率を名目水準に制御するとともに，事前に規定した名目検出力を与えた．我々の提案法は，SPCD を用いた計数アウトカムをもつ臨床試験に有用であることが示唆された．