

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 井桁 正堯

論 文 題 目

Power and Sample Size Calculation Incorporating Misspecifications of the Variance Function in Comparative Clinical Trials with Over-Dispersed Count Data

(過分散を伴う事象発生数を評価する比較臨床試験における分散関数の誤指定を考慮した必要患者数と検出力)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門 松 健 治 


名古屋大学教授

委員

若 井 建 志 

名古屋大学教授

委員

松 尾 恵 太 郎 

名古屋大学教授

指導教授

松 井 秀 之 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

論文の要約





喘息やてんかん発作などの同一個体内で繰り返し起こる再発事象の抑制を目的とした薬物療法を評価する比較臨床試験において、事象数の分散を表す分散関数が誤って指定されることを想定した症例数設計法を新たに開発した。薬物療法による慢性閉塞性肺疾患の増悪抑制効果を検証するランダム化臨床試験において、開発した症例数設計を適用したところ、従来の症例数設計法と比べて、分散関数の誤指定に対して安定した検出力をもつことが示された。過去に報告された臨床試験の成績から得られる分散関数の情報は一般に乏しく、症例数設計時に分散関数を正確に指定することが困難であることから、特に臨床試験の成功確率の確保を重視する医薬品開発の第三相検証試験において、本研究の症例数設計法が有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 患者の予後に関係する未測定因子がある場合、測定されたデータでは似た特性をもつ患者間でも予後に個体差が生じる可能性がある。個体差の要因として、患者の予後に関連する未知の遺伝的または環境的因子が考えられる。また、個体内の事象間には複雑な相関が存在すると考えられる。以上の要因によって、事象数の分散が標準的なポアソンモデルよりも大きくなる「過分散」が生じ、分散関数の適切なモデル化が必要となる。しかし、一般に、過分散の評価に必要な予後因子等の情報は不十分であり、分散関数の正確な指定は困難である。従って、分散関数の誤指定を想定した症例数設計法が必要となり、そこに本研究の意義を見出すことができる。
2. 事象数の個体差や個体内の事象間の相関が過分散の要因となるため、例えば、疫学におけるコホート研究において、各個体でせいぜい一回の事象を観測するような稀な事象の評価でポアソン分布を用いる場合は、過分散の問題は生じない。過分散の大きさを見積もるには、患者ごとの事象数、観察期間、予後因子等のデータが必要である。しかし、患者ごとのデータは一般に公開されておらず、論文等に掲載される要約されたデータから過分散の大きさを見積もることはできない。
3. 治療効果の検定の検出力は、治療効果の大きさ（効果サイズ）に大きく左右されるため、効果サイズも重要な因子となりうる。一般に、医薬品開発の症例数設計では、新たな医薬品を医療現場に提供する意義や既存の治療薬との差別化の観点から、臨床的に意味のある効果サイズが事前に設定される。この設定のもとでは、新たな医薬品が臨床的に意味のある効果を持たない場合、統計的有意差なしとなる確率が高くなり（検出力が小さくなり）、そのような医薬品が世に出ることを抑えることができる。従って、臨床的に意味のある効果サイズが事前に設定されたもとでは、分散関数の指定が症例数設計における重要な課題となる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	井桁 正堯
試験担当者	主査 門松健治  若井建志  松尾恵太郎 			
	指導教授 松井 秀之 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 事象数の過分散の要因と過分散を評価することの必要性・意義
2. 過分散が生じる状況と過分散の大きさを見積もる方法の有無について
3. 症例数設計における治療効果の大きさ（効果サイズ）の設定方法について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生物統計学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。