The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A Case Study of Analysis and Design of Randomized Withdrawal Studies : Practical Application of Cure Mixture Modeling to A Randomized Withdrawal Study in Major Depressive Disorder
Author(s)	新野, 伊知郎
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58113
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【3】

氏　　名	新　野　伊知郎（あらの いちろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２４２４５　号
学位授与年月日	平成22年10月26日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	A Case Study of Analysis and Design of Randomized Withdrawal Studies -Practical Application of Cure Mixture Modeling to A Randomized Withdrawal Study in Major Depressive Disorder- （ランダム化治療中止試験の解析方法および試験デザインの検討-大うつ病を対象としたランダム化治療中止試験への治癒混合モデルの適応-）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　大野ゆう子 （副査） 教　授　早川　和生　　教　授　三上　　洋　　准教授　濱崎　俊光

論　文　内　容　の　要　旨

【　背景・目的　】

Kaplan-Meier法，Log-rank検定およびCox比例ハザード回帰（Cox回帰）などの生存時間解析法は，大うつ病性障害の患者を対象としたランダム化治療中止試験（長期治療試験）のデータ解析によく用いられている．これらの解析法は，それぞれの患者で完全な追跡調査を可能とした場合，すべての患者でイベント（再燃）が認められると仮定している．しかし，大うつ病性障害の患者を対象とした試験においては，治癒した患者を含む長期の中途打ち切りデータを多く有していることから，これらの一般的な解析方法は不適切であると思われる．そこで，本研究ではこのようなデータに治癒混合モデルを適応し，どのような患者が再燃しないのか（治癒），および非再燃（治癒）や再燃までの期間に関して，治療や共変量がどのような影響を与えているかの検討を行った．その結果をもとに，予後が異なる患者集団の特定について，分類回帰樹木法（cure survival CART）を用いて検討した。また，昨今，検出力を維持しながら，サンプルサイズが少なく，コストの低い，効率的かつ予測性の高い臨床試験が求められていることから，シミュレーションを用いたモデルベースの医薬品開発が盛んになっている．そこで，治癒混合モデルで検討した結果をもとに，コンピュータシミュレーションを用いて探索的に試験デザインの構築を行った。

【　研究１：非再燃例（治癒）の影響を考慮した治癒混合モデルの適用　】

〔対象データ〕

2001年12月より2年間かけて実施した，大うつ病性障害を対象としたセルトラリンのランダム化治療中止試験を用いた．本試験では，235例を対象にセルトラリンまたはプラセボに無作為に割り付けた．その結果，再燃により投与を中止した症例の割合は，セルトラリンで8.5％（10/117例），プラセボで19.5％（23/118例）であり，統計的に有意な差が認められた（Log-rank検定：p=0.0261）．

〔方　　法〕

イベント発生までの生存時間（time-to-event)を応答とするCox比例ハザード解析に，治癒の確率をロジスティック形式で組み込んだ，セミパラメトリック治癒回帰（Cox cure regression）を適応した．パラメータの推定には最尤法を用い，対数尤度を最大にするパラメータをEMアルゴリズムを用いて推定した．また，最適なモデル構築のための変数選択においては，非再燃患者の割合（治癒率）における変数選択を優先し，再燃時期においては治癒率で選択されなかった変数を対象として，赤池情報量規準（AIC）を用いた．

分類回帰樹木法（Cure survival CART）では，①再燃までの時間を指数分布と仮定した尤度比検定統計量を用いた樹木の成長，②複雑度コストを用いた樹木の刈り込み，および③クロスバリデーションを用いた最適な樹木（分析決定木）の決定の３つ過程により進めた．

〔結　　果〕

大うつ病性障害を対象とした，セルトラリンのランダム化治療中止試験にCox cure regressionを適応した．赤池情報量規準（AIC）による変数選択の結果、最も良い変数の組み合わせは，非再燃患者の割合（治癒率）では治療（セルトラリン投与により治癒率の上昇）と二重盲検期ベースラインのHAM-D合計点（合計点の増加により治癒率の低下），再燃までの期間では性別（女性で早期に再燃），合併症（ありで再燃の遅延）であった。なお，非再燃患者の割合（治癒率）において，治療と二重盲検期ベースラインのHAM-D合

計点の間に交互作用が認められた．すなわち，プラセボ投与においては，二重盲検期ベースラインのHAM-D合計点にかかわらず再燃率がほぼ一定していたが，セルトラリン投与においては，HAM-D合計点の上昇にともない再燃率が上昇し，結果としてセルトラリンとプラセボの差はHAM-D合計点の上昇に伴い小さくなった．また，交互作用を含めた組み合わせのAIC値は含まない組み合わせに比較して小さかった．このことから，最終的な組み合わせは，治癒における交互作用を含め場合と除いた場合の２通りとすることとした．標準的なロジスティック回帰およびCox回帰とCox cure regressionを比較検討した．その結果，ロジスティック回帰とCox cure regressionの結果が一致したこと，Cox cure regressionのAIC値はCox回帰より小さく，またCox cure regressionの切片の推定値とSEより，Cox cure regressionを使用することの的確性が確認された．

Cure survival CARTの結果より，「男性患者」および「二重盲検期ベースラインのHAM-D合計点が6点以下で，セルトラリンを継続投与した女性患者」は，高い治癒率が得られる部分集団であることが明らかになった．一方、「セルトラリン投与を中止した女性患者」は再燃のリスクが高い部分集団であることが示された．

【 研究２:コンピュータシミュレーションによるランダム化治療中止試験デザインの検討 】

〔方　　法〕

コンピュータシミュレーションは、①セルトラリンのランダム化治療中止試験から標本をブートストラップ法により再抽出することによる仮想データの作成，②候補となる試験デザインの組み入れ基準に仮想データを照合，および③上記で検討したCox cure regressionのモデルに従った試験結果の作成の3段階で構成し実行した．また，候補となる試験デザインとサンプルサイズをもとに費用対効果も検討した。

〔結　　果〕

Cox cure regressionで検討したモデルを用いたコンピュータシミュレーションの結果，オリジナルのセルトラリンランダム化治療中止試験の組み入れ基準が推奨された。つまり，HAM-D合計点が18点以上（中等度以上）の患者を非盲検期に組み入れ，８週間のセルトラリン投与によって13点以下に減少した患者（リスポンダー）を二重盲検期に割り付ける基準が最適と考えられた．しかし，再燃基準はオリジナル試験の「HAM-D合計点が18点以上を2回連続して観察」と異なり，1回の観察に変更することによって，サンプルサイズをオリジナルの試験よりも少なくすることが可能と示された．よって，試験の成功の確率を維持しつつ，開発費用の削減に貢献するものであった。なお，解析方法としては，Log-rank検定とχ^2検定でほぼ同様の結果が得られた．

【 結　　論 】

本研究によって，どのような大うつ病性障害の患者が治癒すると思われるか，また治療および共変量が治癒や再燃した患者の再燃時間にどのような影響を及ぼすかなどに関する事実がCox cure regressionによって明らかになった．また，Cure survival CARTでは，予後の異なる患者グループを容易にわかりやすく同定することができた．

Cox cure regressionで検討したモデルを用いて，コンピュータシミュレーションを臨床試験の現状に応用して仮説の精度を検証することができた。また、最適な試験デザインを明らかにするためにコンピュータシミュレーションを使用することができた．その結果，検出力をより正確に推定し，症例数と開発費用を最小限に抑えることができ，臨床試験のデザインに対する従来のアプローチよりも効率的で，かつ予測性が高い試験デザインの提案をすることができた．

論文審査の結果の要旨

本研究は，長期の中途打ち切りデータを多く有する大うつ病性障害の患者を対象とした抗うつ薬セルトラリンのランダム化治療中止試験の結果の解析に，治癒した患者を考慮した数理モデルを導入し，治癒率および再燃までの期間に影響を与える因子を分析し，さらにその結果をもとに効率のいい臨床試験デザインの検討をシミュレーションにより行ったものである。

数理モデルとしては、治癒混合モデルであるセミパラメトリック治癒回帰（Cox cure regression）と分類回帰樹木法（Cure survival CART）を適用した．Cox cure regressionによる結果としては，治癒率に影響を与える共変量として治療（セルトラリン投与）とうつ病の残存症状（HAM-D合計点）が選択された（オッズ比はそれぞれ3.364、0.879）．また，再燃までの期間に影響を与える共変量としては性別（女性）と合併症（有り）が選択された（ハザード比はそれぞれ6.807，0.380）．再燃までの時間に指数分布を仮定した尤度比検定を用いCure survival CARTを適用した結果，治癒が得られやすい患者集団は，セルトラリンの８週間投与によって症状が寛解し，その後も継続投与した女性患者，およびセルトラリンの８週間投与によって症状が改善した男性患者であることが見いだされた．一方，再燃のリスクの高い患者集団としては，セルトラリンの８週間投与によって効果が得られたが治療を中止した女性患者が見出された．

これら治癒混合モデルの検討結果をもとに，コンピュータシミュレーションを行った結果，再燃基準を変更することによって，試験の検出力を維持したまま，オリジナルの試験に比較して必要症例数を135例少なく，開発コストを１億円以上削減することが可能と予想された．

Cox cure regressionとCure survival CARTの二つを組み合わせた手法および治癒混合モデルを基盤とするコンピュータシミュレーションによる臨床試験デザイン検討法は新たな解析方法であり、提案された方法は、今後、中途打切りデータを多く有する他の疾患領域の試験においても適用可能かつ有効な手法である．

以上より，本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと評価した．