

審査の結果の要旨

氏名 ウン クリス フック シェン

本研究は、セルフ・コントロールド・ケースシリーズ(Self-Controlled Case Series; SCCS)デザインに対する解析手法の拡張を提案するものである。具体的には、2種類の薬剤を用いたランダム化臨床試験に対し、結果(今回は有害事象の発現)の頻度が比較的高い状況において、2つの薬剤群を直接比較することができるようにするために以下の手法を提案し、結果を得ている。

1. 播種性血管内凝固症候群患者に対して ART-123 または低用量ヘパリン製剤を投与するランダム化試験のデータを用いた。対象者は ART-123 群が 116 人、低用量ヘパリン製剤群が 115 人の計 231 人で、試験開始後 6 日間の治療期間を含む 28 日間の追跡が行われた。エンドポイントは、医師の評価による出血関連有害事象と重篤な有害事象の発現である。
2. 対象者の曝露期間は、治療期間 6 日間に薬剤の半減期を考慮した 7 日間とし、アウトカムを曝露期間内における有害事象の発生頻度および曝露期間内に初発有害事象があったかどうかと定義した。ART-123 群と低用量ヘパリン製剤群間で 300 回の繰り返し復元および非復元抽出ランダムマッチングを行った上で、従来の SCCS で用いられるポアソン回帰分析を繰り返しごとに実施し、各種解析結果と比較を行った。
3. 主な結果を列挙する。エンドポイントを曝露期間内有害事象発生頻度とした場合の結果である相対率比は、ランダムマッチングの手法が復元・非復元にかかわらず、当該データをコホート研究とみなして行った解析から得られる相対リスクと近い値になった。また、エンドポイントを曝露期間内に初発有害事象が起きたかどうかとした場合は、点推定値に関しては、当該データを通常のランダム化試験とみなして行った解析から得られる相対リスクと近い値になったが、信頼区間は相対リスクの信頼区間より広がる傾向にあった。また、当該データを 1 対 1 マッチングを行ったケースコントロール研究として解析を行った場合に得られるオッズ比およびコホート研究とみなして行った解析から得られる相対リスクは、ART-123 群の影響を過小評価する傾向にあった。

〔課程－2〕

以上の結果から、本研究での提案手法は、2 群比較を行うランダム化試験において、稀ではないアウトカムに対する 2 群間の妥当な直接比較を得られることが示唆された。本研究は、ランダム化試験のデータを利用しており、有害事象が頻回再発する疾患であるため、拡張した手法ではセルフ・コントロールドを用いておらず、また、試験の対象者数が少ない点に限界がある。しかし、同様な状況の観察研究（例えば市販後調査などのランダム化していない状況）に対して広く利用できる可能性がある手法である。現在、薬剤の市販後調査データや薬剤のレセプトデータに関するデータベースの整備が進んでおり、本手法の適用可能性は高く、学位の授与に値するものである。