

## [課程一2]

### 審査の結果の要旨

氏名 齊藤 真梨

本研究は、クラスターランダム化試験における解析手法の違いを明らかにするため、現在提案されている手法をまとめ、シミュレーションデータへの応用を試みたものであり、下記の結果を得ている。

被験者集団をクラスターと呼び、ランダム化の割付単位とするクラスターランダム化試験には、被験者をランダム化する一般的なランダム比較試験と比べて以下の特徴がある。1) クラスター内相関の存在、2) 割付単位（クラスター数）の少なさ、3) クラスター内被験者数の不均等さである。特に1)と2)は $\alpha$ エラーの増大を引き起こす点が問題視されている。クラスター内相関を考慮した解析手法として、クラスターレベルの並べ替え検定、一般化推定方程式（Generalized Estimating Equation, GEE）、変量効果モデルなどがある。近年提案されているこれらの改良手法をシミュレーションデータに適用しその性質を $\alpha$ エラー、検出力、介入効果の推定精度の観点から評価した。

総被験者数は600人に固定し、クラスター数は6,8,10,20,30,50,100クラスター、クラスター内相関は0~0.15まで0.05刻みの設定のもとでデータを発生させ、クラスターレベルの並べ替え検定、クラスターレベルの並べ替え検定の改良法、一般的なGEE、Kauermanらの提案した分散バイアス修正GEE、Manclらの提案した分散バイアス修正GEE、変量効果モデルを適用してシミュレーション実験を行った。

$\alpha$ エラーの観点からクラスターレベルの並べ替え検定、Manclらの提案した修正GEE、変量効果モデルはほぼ常に名義水準を保つことが示された。一般的なGEEはクラスター数が少ないほど名義水準を大きく上回り、その傾向はクラスター内相関が高いほど顕著であることが示された。検出力は、 $\alpha$ エラーが名義水準を保つ手法の間では、変量効果モデル、Manclらの提案した修正GEE、並べ替え検定の順で高いことが示された。介入効果の推定値は、変量効果がGEEより大きいバイアスを示したものの、95%信頼区間の被覆確率は高く、ばらつきも小さい結果であった。

さらにクラスター数を固定し、被験者数を300人、600人、900人と変化させたところ全ての手法で $\alpha$ エラーの挙動は変わらず、検出力のみが総被験者数に合わせて増加したことから、検定の問題においては割付単位であるクラスター数の影響が大きく、被験者数の多少の影響は小さいことが示された。

また、一般的に用いられている正規近似に基づく被験者数設計法とシミュレーションが示す検出力を比較したところ、クラスター数が少なくクラスター内相関が高いほど、正規近似に基づく被験者数設計法が被験者を過剰に集積することが示された。

総合的には、クラスター数が少ない場合は、被験者数に関わらず、変量効果モデルが最も望ましい性質を持つとの結果が得られた。ただし、変量効果モデルはクラスターごとの介入効果を推定するモデルであるため、研究対象集団全体における介入効果の推測が必要な場合はManclの提案した修正GEE法を用いるべきとも考察された。また、クラスター数が30以下と少ない場合の被験者数設計はシミュレーションに基づいて行うべきであると考えられる。

以上、本論文はクラスターランダム化試験において、これまで比較検討されてこなかった7手法の比較を通じて、クラスター数が少ない場合の解析手法には変量効果モデルが、被験者数設計にはシミュレーションベースの検討が適していることを明らかにした。本研究による治験は、今後、公衆衛生分野や救急分野で増加すると予想される臨床試験デザインの計画と解析に貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。