

氏 名 右京 芳文

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 2111 号

学位授与の日付 2019 年 9 月 27 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 欠測を伴う経時的測定データに対する MMRM(Mixed-effects  
Model Repeated Measures)における小標本下での推測手法

論文審査委員 主 査 教授 伊藤 陽一  
教授 栗木 哲  
准教授 加藤 昇吾  
准教授 野間 久史  
助教 福井 敬祐  
大阪医科大学研究支援センター

(様式3)

## 博士論文の要旨

氏名 右京 芳文

論文題目 欠測を伴う経時的測定データに対する MMRM (Mixed-effects Model Repeated Measures) における小標本下での推測手法

### はじめに

新医薬品及び新治療に関する臨床試験では、経時的に結果変数の測定を行い、治療効果の評価を行う研究が多い。経時的測定データに対する解析では、同一個人に繰り返し測定されるアウトカムの時点間相関やほとんど確実に起こる欠測によるバイアスや精度の損失の問題を適切に考慮した解析方法を用いる必要がある。MMRM (Mixed-effects Model Repeated Measures) は、これらの問題を同時に解決する統計モデルとして、近年の欧米の規制当局における不完全データ解析に関するガイドラインの作成などの動向にも相まって、実践において急速に普及している。

MMRM は、線形混合モデルの一種であり経時的測定データにおける時点間の相関を結果変数の周辺的な分散共分散構造で直接モデル化している。MMRM の標準的な推測手法は、最尤法や制限付き最尤法に基づいている。そのため、サンプルサイズが十分に大きくない下では、大標本理論に基づいて構成される検定・信頼区間の近似が十分に成り立たず、第 1 種の過誤確率を名目水準以下に保持できないなどの問題があることが知られている (Gosho et al. (Stat Methods Med Res 26: 2389-2406))。また、欠測によって観測データの情報量が小さくなると、大標本近似はさらに悪化するため、推測の妥当性の問題はますます深刻なものとなる。近年では、希少疾患を対象とした臨床試験も増加傾向にあり、このような小規模な研究における妥当な統計的推測手法の開発・整備は、応用上重要な課題である。

こうした問題に対して、古典的な線形混合モデルに対しては、いくつかの高次漸近理論などを応用した手法が開発されている (Zucker et al. (J R Stat Soc Series B Stat Methodol 62: 827-838); Stein et al. (Comput Stat Data Anal 69: 184-197))。しかしながら、それぞれにおいて理論上・計算上の問題があり、MMRM を用いた医学研究のデータ解析の実践においてモデルの設定や条件ごとの実装は容易ではない。加えて、過去の研究では臨床試験などを想定した欠測を伴う経時測定データを対象とした十分な評価が行われておらず、それらの実践的な有用性に関するエビデンスは限定的である。

本研究では、リサンプリング法と並び替え検定を利用した 2 つのモンテカルロ法によるアプローチによって、小標本下での MMRM の汎用的かつ妥当な推測手法を提案する。

### 提案法

第一に、リサンプリング法を用いた Bartlett 補正法とブートストラップ検定に基づく近似推測手法を提案した。臨床試験における経時測定データの解析では、MMRM の回帰関数における固定効果パラメータのうち、主要な評価を行う時点における結果変数の平均値の差に対応する回帰係数の検定が、一般的に主要な解析となる。この検定問題において、

リサンプリング法を用いて小標本の下での2つの改良法を提案した。第1の方法は、回帰パラメータの尤度比検定に対してパラメトリックブートストラップ法を用いて、帰無仮説の下で尤度比検定統計量を十分な回数リサンプリングし経験分布を推定する。この経験分布の平均値を補正項として尤度比検定統計量を除することにより、1次モーメントを補正したBartlett補正統計量を構成する。第2の方法は、こうして求めたりサンプリングによる経験分布をそのまま尤度比検定統計量の参照分布に用いてブートストラップ検定を行う方法である。

第二に、並べ替え検定による推測手法を提案した。従来の臨床試験における回帰モデルを用いた解析に開発されてきた並べ替え法を基に、以下の2種類の変数に基づく並べ替え法のアルゴリズムを提案した。(1)投与群指示変数及び(2)帰無仮説(投与群指示変数を除く)を仮定した回帰モデルにより推定した重み付き残差の2つである。十分な回数の並べ替えによって回帰パラメータの検定統計量の経験分布を求め、これによりp値を算出する。

いずれの方法も、理論的に小標本下での推測の性能の改善が期待できる方法である。また、MMRMにおけるモデルの設定や条件に関わらず、汎用的・一般的に用いることができる方法にもなっており、既存手法の実装上の問題も解決している。

### シミュレーション実験による性能評価と臨床試験データ解析への応用

1群5例、10例及び20例の小規模な並行群間比較試験を想定し、2群間に差がないシナリオにより第1種の過誤確率、差があるシナリオで検出力をシミュレーション実験によって評価した。各シナリオで完全データが得られた場合もしくは欠測がMCARまたはMARで発生する場合を想定し、欠測が発生する下での提案法の性能を評価した。1群10例程度の少数試験においてBartlett補正及びブートストラップ検定による提案法は従来法と比較して、名目水準を適切に維持できることが示された。また、小標本での経時測定データ解析において現在標準的な手法とされているKenward and Roger法(Kenward and Roger (Biometrics 53: 983-997))がMARの条件下で保守的な結果を示し、全般的には提案法の方が良好な性能を示した。

実際の臨床試験データへの応用として、産後うつ及び認知行動療法の臨床試験データへの解析結果を示す。また、本提案法はクロスオーバー試験にも適用可能であり、気管支拡張剤のクロスオーバー試験データを用いた解析事例についても示している。

### 考察

近年の欧米におけるガイドライン整備によって、MMRMは新医薬品・新治療法の臨床試験における主要な統計解析の方法として急速に普及しており、今後もさらに応用の範囲は拡がり実践上も重要な方法となっていくものと思われる。本研究で提案した手法は、MMRMの共分散構造・回帰関数のモデルや欠測パターンなどによらず、汎用的に応用可能な方法であり、さらにシミュレーション実験を通して実践的な条件下において、既存の標準的な手法に比べて良好な性能を有することが確認できた。シミュレーションによる検討では欠測に単調性を仮定したが、非単調な場合でも同様のパフォーマンスを期待できる。リサンプリング法を用いた提案法の限界としては、計算負荷が大きき点が挙げられる。しかし、現在では高性能なPCが容易に入手可能であり大きな問題ではなくなっている。並べ替え検定を用いた方法では、投与群指示変数を並べ替える方法で最も名目有意水準を

適切に維持できることが示された。本方法は投与群指示変数を並べ替えるのみの簡便な方法であり、検定統計量の従う経験分布をデータから推定するため特定の分布を仮定していない点も特徴である。

本研究によって提案した一連の方法によって、今後、医学研究においてますます普及が進むと予想される MMRM の実践上の問題に対する解決策を示すことができた。希少疾患の臨床試験及び小標本下での臨床研究・疫学研究における広範な応用問題での科学的評価の妥当性の向上が期待できる。

## 博士論文審査結果

Name in Full  
氏名 右京 芳文

論文題目 欠測を伴う経時的測定データに対する MMRM (Mixed-effects Model Repeated Measures) における小標本下での推測手法

(論文審査結果) [2019年8月6日実施]

右京芳文氏の博士論文審査委員会は、2019年8月6日15時00分から約2時間にわたり開催された。出願者による1時間にわたる公開発表による概要説明と質疑応答、さらに約1時間の審査員のみによる審査と口述による試験を踏まえた上での審議の結果、以下に述べる理由により審査委員会は全員一致で提出された博士出願論文は学位授与の水準に達していると判断した。

### 【論文の概要】

博士出願論文は、新医薬品および新治療法の開発における臨床試験での欠測を伴う経時測定データの解析方法として、近年、急速に普及している MMRM (Mixed-effects Model Repeated Measures) の小標本下における妥当な推測手法を論じたものである。和文で書かれており、全5章と付録で計178頁からなる。

第1章は、本論文の序章となっており、臨床試験における経時測定データと欠測の問題、欧米において開発された欠測データ解析に関するガイドラインなどの解説をはじめ、本研究の背景が述べられている。第2章では、MMRMの導入と、従来の標準的な推測手法についての解説がなされている。第3章では、リサンプリング法を用いた Bartlett 補正法とブートストラップ検定に基づく提案手法について述べられている。Bartlett 補正法は、回帰パラメータの検定に対して、パラメトリックブートストラップ法を用いて、帰無仮説のもとでの尤度比検定統計量を十分な回数リサンプリングし、得られた経験分布の平均値を補正項とした補正尤度比統計量を構成するという方法である。ブートストラップ検定に基づく方法は、こうして求めたリサンプリングによる経験分布をそのまま尤度比検定統計量の参照分布に用いて検定を行う方法である。シミュレーション実験による結果、実践的な条件下で、いずれの方法も良好な性能が確認された。第4章では、並べ替え検定に基づく提案手法について記されている。従来の回帰モデルを用いた解析に開発されてきたさまざまな並べ替え検定法をもとにして、MMRM における有効な並べ替え推測手法についての検討が行われており、2種類の変数に基づくアルゴリズムが提案されている。2種類の変数とは、(1) 投与群指示変数、(2) 帰無仮説（投与群指示変数を除く）を仮定した回帰モデルにより推定した重み付き残差、である。シミュレーション実験等による評価の結果、良好な性能が確認され、従来のスタンダードな方法と比較して、検出力が上回る設定も認められた。いずれの提案手法に対しても、産後うつへの臨床試験への応用事例が示されており、

それぞれ実践的な条件下での有用性が確認されている。第 5 章では、本研究全体における結論および今後の課題がまとめられている。

#### 【論文の評価】

欧米の規制当局における不完全データの統計解析に関するガイドラインの作成などの動向に相まって、臨床試験における不完全データの解析の方法論の整備および普及は、この数年で急速に進んでいる。MMRM は、その方法論の優れた性質と実践的な計算上の利点から、このような背景の中で、最も実践的に普及した方法のひとつである。本研究で提案された手法は、MMRM の共分散構造・回帰関数のモデルや欠測パターンなどによらず、汎用的に応用可能な方法であり、さらにシミュレーション実験を通して実践的な条件下において、既存の標準的な手法に比べて良好な性能を有することが確認された。近年では、希少疾患を対象とした医薬品開発もますます活発になっており、小規模な臨床試験における正確な統計的評価を可能とする方法の意義は、今後さらに大きくなっていくものと思われる。本研究によって新たに提案された一連の方法は、これらの条件下での科学的な妥当性と精確性を保証するための実践的な問題を解決した有用な方法として評価することができる。なお 3 章の内容は査読付き国際学術雑誌 *Stats* に採録されており、4 章の内容は査読付き学術雑誌 *計量生物学* にて In Press となっている。

#### （試験結果）[2019 年 8 月 6 日実施]

総合研究大学院大学複合科学研究科における課程博士及び修士の学位の学位授与に係る論文審査等の手続き等に関する規程第 10 条に基づいて、口述による試験を実施した。

口述による試験を実施した結果、出願者はその博士論文を中心としてそれに関連がある専門分野及びその基礎となる分野について博士（統計科学）の学位の授与に十分な学識を有するものと判断し、合格と判定した。