

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	今井 匠
論文題目	Exploratory assessment of treatment-dependent random-effects distribution using gradient functions (勾配関数法による治療群毎に異なる変量効果分布の探索的な評価)		
(論文内容の要旨)			
<p>臨床試験においては、コレステロールや血圧、体温などのアウトカムが経時的に測定される。同一の患者から経時的に取得されるアウトカムは、個々の患者の特性を反映しており、他の患者のアウトカムに比べて互いに似た値をとり得る。治療効果の推定に加え個々の患者の特性が科学的興味の対象となる場合には、適切な統計モデリングによりデータを要約し、モデルを解釈することにより考察を深めることが可能となる。一般化線型混合効果モデルはこのような文脈で広く使用される統計モデルであり、個々の患者の特性を「変量効果」として明示的に表現する。この変量効果の分布をパラメトリックに推定する場合、データに適合するモデルを複数のモデルの候補の中から探索することとなり、特に変量効果の分布が治療群毎に異なる可能性がある場合には、多くのモデルの候補が存在する。</p> <p>パラメトリックな変量効果分布の探索的な推定を見通し良く行う方法として、勾配関数を用いた手法（以下、勾配関数法）が Verbeke and Molenberghs (2013, <i>Biostatistics</i> 14: 477-490) により提案された。本研究では、勾配関数法がより有用な状況であると考えられる「変量効果の分布が治療群毎に異なる可能性がある場合」における勾配関数法の使用法について検討した。勾配関数法の基礎になる方向微分の理論を用いて治療群毎の勾配関数を定義し、治療群毎の勾配関数の比較により治療群毎の分布の違いを評価する手法を提案した。また、提案手法をシミュレーションデータおよび実データに適用し、有用性および実用上の問題点の検討を行った。</p> <p>シミュレーション実験では、一般的な臨床試験を想定し、連続値および2値の経時データを考え、治療群毎に異なる変量効果分布を設定した際に、その違いが提案手法により検出可能であることを示した。特に2値の経時データにおいては、変量効果分布の治療群依存性を誤特定したモデルでは、治療効果パラメータの推定にバイアスが入る場合があり、これらのバイアスを回避するためにも提案手法が有用であると考えられた。</p> <p>実データ例として示した EWTOPIA75 試験 (Ouchi <i>et al.</i> 2019, <i>Circulation</i> 140: 992-1003) で得られた LDL コレステロールデータの解析では、治療群で1峰性、対照群で2峰性の変量効果分布が提案手法により推定された。EWTOPIA75 試験はコレステロール低下薬の試験であり、治療群には治療薬の投与および食事指導、対照群には食事指導のみの介入が行われている。提案手法により推定されたモデルの解釈として、対照群において食事指導に反応した集団の存在を考察した。勾配関数法の実用上の問題点として、連続値データの解析においては、モデルとして想定する確率分布から大きく離れたデータが存在する場合に勾配関数が極端に反応してしまう点を指摘し、対策の方針を論じた。</p> <p>シミュレーション実験による評価、実データ例への適用の結果から、本研究により提案された手法は、変量効果の分布が治療群毎に異なる可能性がある場合において、適切な統計モデルを得るための手法として有用であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>臨床試験において同一患者から経時的に取得されるアウトカムは個々の患者の特性を反映しており、他の患者に比べ互いに似た値をとり得る。治療効果の推定に加え測定値では捉えきれない個々の患者の特性が科学的興味の対象となる場合には、特性に適切な変量効果分布を仮定した一般化線型混合効果モデルによりデータを要約し、モデルを解釈することで考察を深めることができる。</p> <p>パラメトリックな変量効果分布の探索的な評価方法の一つとして、勾配関数を用いた手法が提案されている。本研究では勾配関数法の拡張を行い、治療群毎に異なる変量効果分布を考える場合においても、勾配関数法の適用を可能にした。シミュレーション実験では、総参加者が300人と1000人、経時測定が5回と20回、連続値および2値アウトカムの臨床試験を想定し、対照群の真の変量効果分布が平均0分散0.5²の正規分布、治療群の真の変量効果分布が平均0分散1の正規分布、あるいは平均-1分散0.5²と平均1分散1の正規分布の混合分布である場合に、変量効果分布の治療群依存性が提案手法に基づく勾配関数に明確に表現されることを確認し、治療群毎に異なる変量効果分布の探索的な評価における提案手法の有用性を示した。さらに、実データ応用を通じ、提案手法の利点・欠点を検討した。</p> <p>以上の研究は一般化線型混合効果モデルの当てはまり評価手法の開発に貢献し、統計モデルによる臨床データの適切な要約に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和3年3月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降