

# 多施設共同臨床試験における極端なプロファイルを持つ施設の検出と影響力診断の方法

中村 理恵 総合研究大学院大学 統計科学専攻 博士課程(3年次編入学)2年

## 1. 背景と目的

多施設共同臨床試験(以下MCT)においては、治療効果の不一致を引き起こす可能性があることから、参加施設間の異質性の評価が重要な課題となっている。特に、極端なプロファイルを持つ施設は、これらの臨床試験の全体的な結論に影響を与える可能性がある。しかしながら、MCTを対象とした外れた施設の検出や施設ごとの影響力解析は定性的な評価に留まり、定量的な解析手法は十分に議論されていない。本研究では、MCTにおいて、外れた施設を検出し、その影響力を評価するための定量的手法として、(1)平均シフトモデルを用いたモデルベースの有意性検定、(2)leave-one-out分析(以下LOO)で得られるスチューデント化残差、(3)治療効果の指標の推定量の分散、(4)ランダム効果モデルにおける分布の分散の推定量に基づく四つの方法を提案する。さらに、統計的な誤差を定量的に評価し、どの程度個々の施設が外れているのかを評価するためのパラメトリックブートストラップを用いたアルゴリズムを提供する。また、前立腺肥大症のMCTへの応用を通じて、これらの提案手法の実用的な有効性を実証する。

## 2. 方法

施設ごとの治療効果の指標の要約統計量(平均値の差、リスク比、ハザード比など)を単位とした解析方法を議論する。 $i$ 番目の施設のサブグループ解析から得られた要約統計量を $y_i$ ( $i=1, \dots, k$ )とする。 $y_i$ のモデルには施設間の異質性を考慮したDerSimonian-Laird式の変量効果モデル(1)<sup>2</sup>を用いる

$$y_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2), \quad (1)$$

$$\theta_i \sim N(\mu, \tau^2),$$

$\theta_i$ : 真の治療効果  
 $\mu$ : 施設 $k$ の平均治療効果  
 $\tau^2$ : 施設間の異質性を表す分散

### 提案方法1 平均シフトモデルに基づく有意性検定

- 変量効果モデル(1)において、平均パラメータとなる $\mu$ が $\zeta$ ( $\neq 0$ )だけシフトした試験が混在していると仮定した平均シフトモデル<sup>3</sup>を設定する。 $j$ 番目の施設の平均パラメータがシフトした平均シフトモデルは、 $\theta_j \sim N(\mu + \zeta, \tau^2)$ となり、一方この施設以外の残りの $k-1$ 施設では、平均パラメータがシフトしていない変量効果モデルを $\theta_i \sim N(\mu, \tau^2)$ ( $i \neq j$ )と仮定する。
- $j$ 番目の施設が、それ以外の施設との間に系統的な差がないかどうかは、パラメータ $\zeta$ についての有意性検定によって評価することができ、次の仮説に対する検定問題を考える。帰無仮説  $H_0: \zeta = 0$  vs. 対立仮説  $H_1: \zeta \neq 0$  帰無仮説  $H_0$  が棄却された場合、 $j$ 番目の施設は影響力の大きな外れ値の候補となると考えられる。
- 有意性検定は、尤度比検定によって構成することができ、帰無仮説のもとでの対数尤度関数は、変量効果モデル(1)から、以下のように書くことができる。

$$l_0(\mu, \tau^2) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \left\{ \log 2\pi(\sigma_i^2 + \tau^2) + \frac{(y_i - \mu)^2}{\sigma_i^2 + \tau^2} \right\}.$$

一方、対立仮説のもとでの対数尤度関数は、以下のように書くことができる。

$$l_{1[j]}(\mu, \tau^2, \zeta) = -\frac{1}{2} \left\{ \log 2\pi(\sigma_j^2 + \tau^2) + \frac{(y_j - \mu - \zeta)^2}{\sigma_j^2 + \tau^2} \right\} - \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \left\{ \log 2\pi(\sigma_i^2 + \tau^2) + \frac{(y_i - \mu)^2}{\sigma_i^2 + \tau^2} \right\}.$$

その結果、尤度比統計量は、次式のように与えられる。

$$T_{[j]} = -2 \{ l_0(\hat{\mu}, \hat{\tau}^2) - l_{1[j]}(\hat{\mu}_{[j]}, \hat{\tau}_{[j]}^2, \hat{\zeta}_{[j]}) \},$$

帰無仮説のもとで、この尤度比統計量 $T_{[j]}$ は、自由度1の $\chi^2$ 分布に従うこととなるので、これによってP値を計算すればよい。

- サンプルサイズが相対的に小さい事例における $\chi^2$ 分布の近似制度の高い参照分布を推定するため、パラメトリックブートストラップ法を用いた検定方法を、1つの方法として提案することとする。

アルゴリズム1(尤度比統計量の標本分布の推定)

- 変量効果モデル(1)のもとでの全集団におけるREML推定値 $\hat{\mu}, \hat{\tau}^2$ を計算する。
- 変量効果モデル(1)における母数 $\mu, \tau^2$ に $\hat{\mu}, \hat{\tau}^2$ をplug-inした分布から、 $B$ 回のパラメトリックブートストラップを行い、 $y_1^{(b)}, y_2^{(b)}, \dots, y_k^{(b)}$ ( $b=1, 2, \dots, B$ )をリサンプリングする。
- ブートストラップサンプル $y_1^{(b)}, y_2^{(b)}, \dots, y_k^{(b)}$ から、帰無仮説、対立仮説のモデルのもとでの最尤推定値 $\hat{\mu}^{(b)}, \hat{\tau}^{(b)}$ および $\hat{\mu}_{[j]}^{(b)}, \hat{\tau}_{[j]}^{(b)}, \hat{\zeta}_{[j]}^{(b)}$ を計算する。これによって尤度比統計量  $T_{[j]}^{(b)} = -2 \{ l_0(\hat{\mu}^{(b)}, \hat{\tau}^{2(b)}) - l_{1[j]}(\hat{\mu}_{[j]}^{(b)}, \hat{\tau}_{[j]}^{2(b)}, \hat{\zeta}_{[j]}^{(b)}) \}$  ( $b=1, 2, \dots, B$ )を計算する。
- 得られる $T_{[j]}^{(1)}, T_{[j]}^{(2)}, \dots, T_{[j]}^{(B)}$ の経験的分布が、尤度比統計量 $T_{[j]}$ の帰無仮説のもとでの標本分布のブートストラップ推定値となる。この分布を用いてP値を計算することができる。

## 3. 事例解析並びに考察

前立腺肥大症の治療薬であるリナステリドの有効性と忍容性を評価することを目的として、計30の施設で実施された多施設共同臨床試験の事例解析を通して、提案する4つの方法の有用性について検討した。ブートストラップにおけるリサンプリングの回数は、一貫して2400回とし、各手法に於ける外れた施設の閾値にはブートストラップ分布の95%クォンタイルを設定した。表1に、この試験における施設ごと各提案手法の統計量の絶対値の大きな上位10施設の結果を示す。全ての指標においても、施設5が影響力のある外れた施設として検出され、施設5は極端なプロファイルを持つ影響力の大きな施設であることが示唆される。そこで、施設5を除く感度分析を実施した結果、除く前と比較して治療効果の推定値は大幅に小さくなり、施設間の異質性も大幅に軽減された。本研究で提案する手法は、原則として事例解析のように主要な解析に対する補助的なツールとして用いることでMCTの統計的な評価に有益な情報を提供すると考える。

表1 前立腺肥大症の臨床試験における提案する4つ方法の結果

施設	尤度比統計量	ブートストラップ分布			施設	$t_i$	ブートストラップ分布			施設	VRATIO	ブートストラップ分布		
		95%分位点	P値	97.5%分位点			2.5%分位点	97.5%分位点	施設			TRATIO	ブートストラップ分布	
Center 5	5.647	3.995	0.015	Center 5	-2.381	-2.011	1.935	Center 5	0.899	0.958	Center 5	0.737	0.794	
Center 3	3.888	3.975	0.053	Center 3	-1.966	-1.969	1.949	Center 3	0.923	0.948	Center 18	0.758	0.519	
Center 18	3.642	4.286	0.072	Center 18	1.890	-2.138	2.114	Center 18	0.935	0.913	Center 3	0.777	0.776	
Center 1	2.863	4.365	0.107	Center 1	-1.675	-2.041	1.977	Center 1	0.958	0.941	Center 13	0.832	0.664	
Center 13	2.449	4.114	0.145	Center 13	-1.537	-2.033	2.051	Center 13	0.960	0.924	Center 1	0.852	0.766	
Center 19	1.801	4.137	0.208	Center 19	-1.299	-2.099	2.102	Center 19	0.992	0.903	Center 19	0.887	0.590	
Center 21	1.195	3.960	0.282	Center 21	-1.070	-2.027	1.863	Center 7	1.009	0.970	Center 21	0.971	0.810	
Center 7	0.962	3.796	0.335	Center 7	-0.968	-2.010	1.933	Center 21	1.011	0.953	Center 7	0.989	0.884	
Center 23	0.972	4.189	0.342	Center 23	0.961	-1.988	2.024	Center 9	1.029	0.942	Center 9	1.002	0.760	
Center 9	0.787	3.890	0.374	Center 8	0.927	-2.235	2.212	Center 6	1.031	0.969	Center 2	1.010	0.619	

### 提案方法2 スチューデント化残差を用いる方法

- 従来の回帰分析でも広く使われるスチューデント化残差に基づき、変量効果モデル(1)における $i$ 番目の施設のスチューデント化残差は、次のように定義する。

$$r_i = \frac{y_i - \hat{\mu}}{\sqrt{\text{Var}[y_i - \hat{\mu}]}} \quad \text{Var}[y_i - \hat{\mu}] = \hat{\omega}_i^{-1} - \left( \sum_{i=1}^k \hat{\omega}_i \right)^{-1} \quad \hat{\omega}_i = (\hat{\tau}^2 + \sigma_i^2)^{-1}$$

$\hat{\mu}, \hat{\tau}^2$ は、変量効果モデル(1)における $\mu, \tau^2$ の推定量を表す。スチューデント化残差 $r_i$ から個々の施設の影響力を評価することができる。

- $r_i$ は、 $y_i$ が外れ値であった場合に、その影響を受けた $\hat{\mu}$ からの残差を影響力診断に用いるため、変量効果モデル(1)のLOO解析、即ち $i$ 番目の施設のデータを除いて得られる治療効果の推定量 $\hat{\mu}^{(-i)}, \hat{\tau}^{2(-i)}$ を用いた標準化残差によって、影響力診断を行うことを次の外的スチューデント化残差として提案する。

$$t_i = \frac{y_i - \hat{\mu}^{(-i)}}{\sqrt{\text{Var}[y_i - \hat{\mu}^{(-i)}]}} \quad \text{Var}[y_i - \hat{\mu}^{(-i)}] = (\hat{\omega}_i^{(-i)})^{-1} + \left( \sum_{j \neq i} \hat{\omega}_j^{(-i)} \right)^{-1}$$

$$\hat{\omega}_j^{(-i)} = (\hat{\tau}^{2(-i)} + \sigma_j^2)^{-1} \quad (j=1, 2, \dots, k).$$

- $t_i$ は0に近い値をとるほどその影響力は小さく、絶対値が大きくなるほどその影響力は大きくなり、標準正規分布の閾値を用いることができる

- $t_i$ のブートストラップ分布とそのパーセンタイルの推定は、以下のアルゴリズムによって行うことができる。

アルゴリズム2(外的スチューデント化残差 $t_i$ の標本分布の推定)

- 変量効果モデル(1)においてLOO解析によって得られるREML推定値 $\hat{\mu}^{(-i)}, \hat{\tau}^{2(-i)}$ を計算する。
- 変量効果モデル(1)における母数 $\mu, \tau^2$ に $\hat{\mu}^{(-i)}, \hat{\tau}^{2(-i)}$ をplug-inした分布から、 $B$ 回のパラメトリックブートストラップを行い、 $y_1^{(b)}, y_2^{(b)}, \dots, y_k^{(b)}$ ( $b=1, 2, \dots, B$ )をリサンプリングする。
- ブートストラップサンプル $y_1^{(b)}, y_2^{(b)}, \dots, y_k^{(b)}$ から、外的スチューデント化残差 $t_i^{(b)}$ ( $i=1, 2, \dots, k; b=1, 2, \dots, B$ )を計算する。
- 得られる $t_i^{(1)}, t_i^{(2)}, \dots, t_i^{(B)}$ の経験分布が、 $t_i$ の標本分布のブートストラップ推定値となる。適切なクォンタイルを閾値に設定する

### 提案方法3 平均パラメータの推定量の分散比を用いる方法

- 影響力の大きな外れ値がある場合には、平均パラメータの推定量の分散の推定値も大きく変動することから、次の推定値の分散比の統計量を用いることを提案する。

$$VRATIO_j = \frac{\text{Var}[\hat{\mu}^{(-j)}]}{\text{Var}[\hat{\mu}]} = \frac{\sum_{i=1}^N \hat{\omega}_i}{\sum_{i \neq j} \hat{\omega}_i}$$

- $VRATIO_j$ は $j$ 番目の施設の治療効果の推定精度への影響を定量的に評価する。
- アルゴリズム2における $t_i$ を $VRATIO_j$ に置き換えれば、 $VRATIO_j$ の標本分布の推定値を得るためのアルゴリズムとする。

### 提案方法4 異質性分散の推定値に基づく影響力診断

- $VRATIO_j$ と同様に、外れ値は、施設間の異質性分散 $\tau^2$ の推定値も大きく変動させることからLOO解析から得られる $\hat{\tau}^{2(-j)}$ との比を統計量として用いることを提案する。

$$TRATIO_j = \frac{\hat{\tau}^{2(-j)}}{\hat{\tau}^2}$$

- $TRATIO_j$ は $j$ 番目の施設の異質性分散への影響を定量的に評価する。
- アルゴリズム2における $t_i$ を $TRATIO_j$ に置き換えれば、 $TRATIO_j$ の標本分布の推定値を得るためのアルゴリズムとする。