

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	駒 寄 弘
論文題目	Multiply Robust Weighted Generalized Estimating Equations for Incomplete Longitudinal Binary Data Using Empirical Likelihood (欠測を含む二値の経時データにおける経験尤度法を用いた多重頑健重み付き一般化推定方程式)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>背景：臨床試験において、データの欠測は試験結果の解釈に重大な影響を与える可能性がある。本問題に対処する主な方法として、missing at random (MAR) の仮定の下、アウトカムを観測確率の逆数で重みづける IPW (inverse probability weighting) 法または回帰モデルの予測値で欠測を補完する方法が用いられている。また、ランダム化後のデータの中で、欠測の発生及びアウトカムに関する情報を持っているものは補助変数と呼ばれ、観測確率モデルまたは補完モデルの構築において有用とされている。近年、観測確率モデル及び補完モデルの両方のモデルを用いた多重頑健推定量が Han and Wang (2013, <i>Biometrika</i>, 100, 417–430) 及び Han (2014, <i>Journal of the American Statistical Association</i>, 109, 1159–1173) より提案された (以下、既存法と記す)。既存法は、経験尤度法を用いて観測確率モデル及び補完モデルの情報を統合した重み W を患者ごとに導出し、観測されたアウトカムデータを用いて、重み付き推定方程式で治療効果のパラメータ β を推定する。推定の際、特定の 1 時点のアウトカムに対してモデリングし、補助変数は欠測しないことを想定している。しかしながら、臨床試験では経時的にデータを収集し、更に一部の補助変数は欠測することが一般的である。推定するパラメータ β のバイアスの軽減及び推定効率の向上を目指す上で、より実データの構造に準じた解析手法の検討が必要と考える。</p> <p>方法：本論文では、重み付き一般化推定方程式を用いて、既存法を経時データ型のアウトカムモデルに拡張した方法を提案した。提案法では補助変数が欠測している状況下でも適切に補完処理できる特徴がある。また、既存法と同様、複数の観測確率モデル及び補完モデルの情報を重み W に含めることが可能であり、いずれか一つのモデルを正しく指定していれば、推定された治療効果のパラメータ β は一致推定量が得られる。モンテカルロシミュレーション実験では、MAR の仮定の下で欠測を発生させた二値の経時データを用いて、提案法の性能 (バイアス、標準誤差、MSE (Mean square error)、alpha-error) を評価した。比較対象にはロジスティック回帰法、(観測確率による重み付き) 一般化推定方程式法、AIPW (augmented inverse probability weighted) 法を用いた。</p> <p>結果：バイアスについて、提案法は多重頑健性を示し、いくつかのシミュレーションシナリオにおいて AIPW 法よりも良い性能を示した。標準誤差及び MSE について、欠測割合が 30% のときは、ロジスティック回帰法及び一般化推定方程式法と比較して同じもしくはやや大きい傾向を示したが、欠測割合が 15% のときは同程度であった。少なくとも今回のデータのセッティングにおいて提案法の推定効率が他の推定法より著しく悪くなることは無かった。Alpha-error について、提案法は他の推定法と同様、4% から 6% の間であり、問題ないことを確認した。最後に、乾癬患者を対象とした臨床試験データに対して提案法を適用した。</p> <p>結論：今回の検討結果から、提案法は欠測に対して頑健な手法であることが確認され、観測確率モデル及び補完モデルの候補が複数考えられる場合、感度分析で解析結果の安定性を評価する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)

臨床試験でアウトカムの欠測が起きると治療効果の推定にバイアスが入ることが知られている。欠測に対処する方法として、観測確率をモデル化する方法と回帰モデルで欠測を補完する方法が用いられている。本研究では、アウトカムに欠測が発生している経時臨床試験データにおいて、複数の観測確率モデルと回帰モデルのいずれかが正しければバイアスの小さい治療効果を推定できる Han の多重頑健法を、経時データ型の解析手法に拡張した方法を提案し、シミュレーション実験で性能を評価した。

シミュレーション実験の結果、提案法は多重頑健性を示し、更に観測確率モデルが誤特定の場合、二重頑健法よりも治療効果のバイアスは小さかった (提案法：1.1、二重頑健法：3.8)。治療効果の推定値の標準誤差は、ロジスティック回帰モデルと比較して若干大きい値を示したが、平均二乗誤差は同程度であり、推定効率が著しく悪くなる傾向はなかった (標準誤差は、提案法：32.8～33.2、ロジスティック回帰モデル：32.5、平均二乗誤差は、提案法：10.9～11.3、ロジスティック回帰モデル：11.8)。

乾癬患者を対象とした臨床試験データに対して提案法を適用し、複数の観測確率モデル及び回帰モデルで解析し、結果の安定性を確認した。

以上の研究は、経時測定臨床試験においてアウトカムの欠測に対処する解析手法の発展に貢献し、臨床試験データの解析に寄与するところが多い。

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。

なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 1 月 22 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降