

論 文 要 旨

経時測定データにおける曲線下面積の 推定手法の性能評価

生物統計情報学コース

49-196606

清水 陽介

近年の認知症領域における研究では、認知症の超初期段階にある患者を同定し、そのような人々に対して症状発現の遅延を目的とした治療介入を行う臨床試験が多く行われている。しかしながら、診断や治療効果の測定に用いることができる信頼性の高いバイオマーカーや臨床検査値は確立されておらず、その確立が急がれている。そこで、いくつかの認知機能に関するテストのスコアを用いて算出される複合アウトカムを用いて、超初期段階の患者におけるわずかな認知機能の低下をとらえられるかを検討した研究が行われ、その研究の統計解析では Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) を用いて最終時点における治療効果の群間差を推定する方法と、曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) を用いて治療効果の群間差を定義する方法 (以下 AUC 法とする) が用いられた。AUC 法の提案がなされた先行研究では、欠測のない状況と Missing Completely At Random (MCAR) の状況でのみ性能評価が行われたが、多くの臨床試験において、そのような状況はまれである。そこで本研究では、試験のフォローアップ期間を 3 年とし、ベースラインを含めた 5 時点でアウトカムを測定する 2 群のランダム化比較試験を想定したシミュレーション実験を行い、Missing At Random (MAR) と Missing Not At Random (MNAR) の欠測が生じている状況下で AUC 法の性能評価を行い、MMRM との比較を行った。シミュレーション実験の結果、両手法ともに、MAR の欠測が生じている状況では、理論的に裏付けされる通り、群間差の推定にほとんどバイアスを生じなかった。一方で、MNAR の下では両手法ともに一定のバイアスが見られたが、被覆確率の観点から MMRM と比較して、AUC 法は MNAR の欠測に対して頑健であることが示唆された。また、被験者数が多い状況では、解析時の相関構造に無構造を指定することで、第一種の過誤率の観点から欠測割合の増加に関して、頑健な推定を行うことができると考えられた。