

国際共同治験における外れ値となる地域の検出と影響力の評価

青木 誠

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)5年

背景

昨今、医薬品開発において国際共同治験が増加してきているが、各地域の様々な治療に関連する因子の違いにより地域間で治療効果が一貫しない場合がある。そのため、国際共同治験においてはこの治療効果の一貫性の評価方法が重要な統計的課題となっている。そこで、本研究では治療効果が他の地域と一貫していない外れ値となる地域の検出と影響力の評価を行う。

国際共同治験における変量効果モデル

本研究では、地域別の部分集団解析から得られる*i*番目の地域の要約統計量を $y_i (i = 1, \dots, k)$ とする。標準的な統計モデルとして地域間の異質性を考慮した変量効果モデル

$$y_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2), \theta_i \sim N(\mu, \tau^2) \quad (*)$$

を仮定する。ここで、 θ_i は*i*番目の地域の治療効果のパラメータ、 σ_i^2 は*i*番目の地域の分散、 μ は*k*個の地域の治療効果の全体平均、 τ^2 は地域間の分散とする。

Studentized residualを用いた統計量

従来の回帰診断で用いられるdfbetaと同様のLeave-one-out cross validation (LOOCV)型の影響尺度について考える[1]。 $\hat{\mu}^{(-i)}$ と $\hat{\tau}^{2(-i)}$ を*i*番目の地域を除いた*k* - 1個の地域にデータに基づいた変量効果モデル(*)における全体平均と地域間の分散の制限付き最尤推定量とする。この時、*k* - 1個の地域によって推定された*i*番目の地域におけるLOOCV型のStudentized residualを用いた統計量は以下で定義される。

$$t_i = \frac{y_i - \hat{\mu}^{(-i)}}{\sqrt{\text{Var}[y_i - \hat{\mu}^{(-i)}]}}$$

ここで、 $\text{Var}[y_i - \hat{\mu}^{(-i)}] = (\hat{w}_i^{(-i)})^{-1} + (\sum_{j \neq i} \hat{w}_j^{(-i)})^{-1}$ 、 $\hat{w}_j^{(-i)} = (\hat{\tau}^{2(-i)} + \hat{\sigma}_j^2)^{-1}$ となる。 t_i は標準正規分布に従い、外れ値の判断基準となる閾値は任意に設定可能であるが、5%点を採用する場合、 t_i の絶対値は1.96と比較される。基準を超えた地域は偶然的のばらつきの範囲を超えた外れ値となる地域と考える。しかし、この基準は大標本近似に基づいたため、ばらつきが適切に定量化されていない可能性がある。そこで、ばらつきを考慮するため、 t_i の分布の推定にパラメトリックブートストラップ法を適用する。

尤度比検定に基づく統計量

平均シフトモデルを用いたモデルベースの尤度比検定を考える[2]。*j*番目の地域の変量効果モデル(*)が $\theta_j \sim N(\mu + \zeta, \tau^2)$ となり、他の*k* - 1個の地域の変量効果モデル(*)が $\theta_i \sim N(\mu, \tau^2) (i \neq j)$ となる事を仮定する。この時、以下の検定問題を考える。

$$H_0: \zeta = 0 \text{ vs. } H_1: \zeta \neq 0$$

帰無仮説が棄却される時、*i*番目の地域を外れ値となる地域と判断する。これに対して、尤度比検定を考える。帰無仮説の下での対数尤度関数を $l_0(\mu, \tau^2)$ とし、対立仮説の下での対数尤度関数を $l_{1[j]}(\mu, \tau^2, \zeta)$ とすると、尤度比検定統計量は

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

で与えられる。ここで、 $\hat{\mu}$ 、 $\hat{\tau}^2$ は帰無仮説の下でのモデル(*)における最尤推定量であり、 $\hat{\mu}_{[j]}$ 、 $\hat{\tau}_{[j]}^2$ 、 $\hat{\zeta}_{[j]}$ は*j*番目の地域に対する平均シフトモデルにおける最尤推定量とする。尤度比検定統計量 $T_{[j]}$ は帰無仮説の下で自由度1のカイニ乗分布に従い、任意の閾値に対して95%点を採用する場合、3.84が基準となる。しかし、この基準も大標本近似に基づいているため、 $T_{[j]}$ の分布の推定にパラメトリックブートストラップ法を適用する。

地域間分散と地域内分散を用いた統計量

全地域のデータと一つの地域を除いたデータに対して μ の全体分散の推定量の相対的な変化について考える[3]。このとき、*j*番目の地域に対する統計量は以下で定義される。

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

ここで、 $\hat{w}_i = (\hat{\tau}^2 + \hat{\sigma}_i^2)^{-1}$ とする。 $VRATIO_j$ が1より小さい場合、*j*番目の地域を含むことによって全体の治療効果の分散を大きくしていると考えられるため、*j*番目の地域が影響力のある地域と考えられる。影響力のある地域と判断するため、パラメトリックブートストラップ法によって $VRATIO_j$ の分布を推定し、仮に有意水準を5%とする場合、推定された分布の下側5%点を基準値とする。

地域間分散を用いた統計量

$VRATIO_j$ と同様のアプローチとして、全地域のデータと一つの地域を除いたデータに対する地域間分散の推定量の相対的な変化を考える。このとき、*j*番目の地域に対する統計量は以下で定義される。

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

$TRATIO_j$ も1より小さい場合に影響力のある地域と考えられる。影響力のある地域と判断するため、パラメトリックブートストラップ法によって $TRATIO_j$ の分布を推定し、仮に有意水準を5%とする場合、推定された分布の下側5%点を基準値とする。

事例解析

2型糖尿病患者における糖尿病性腎症に対するロサルタンの有効性を検証する国際共同治験の事例[4]において提案法を適用した。この国際共同治験では28カ国が参加し、各国の症例規模を鑑みて、アジア地域、欧州地域、中南米地域、北米地域の4つの併合地域で検討した(図1)。その結果、有効性の評価において全ての提案法でアジア地域だけが有意水準5%とした場合の閾値を超えており、外れ値となる地域と考えられた(表1, 2)。アジア地域を外れ値となる地域と考えて除外して解析した結果、治療効果の有意差が消失していた。各地域において症例規模が異なり、治療効果の信頼区間が重なっているため、フォレストプロットから直感的に外れ値となる地域を特定するよりも本提案法により明確な統計的基準を用いる事で定量的に評価ができた。

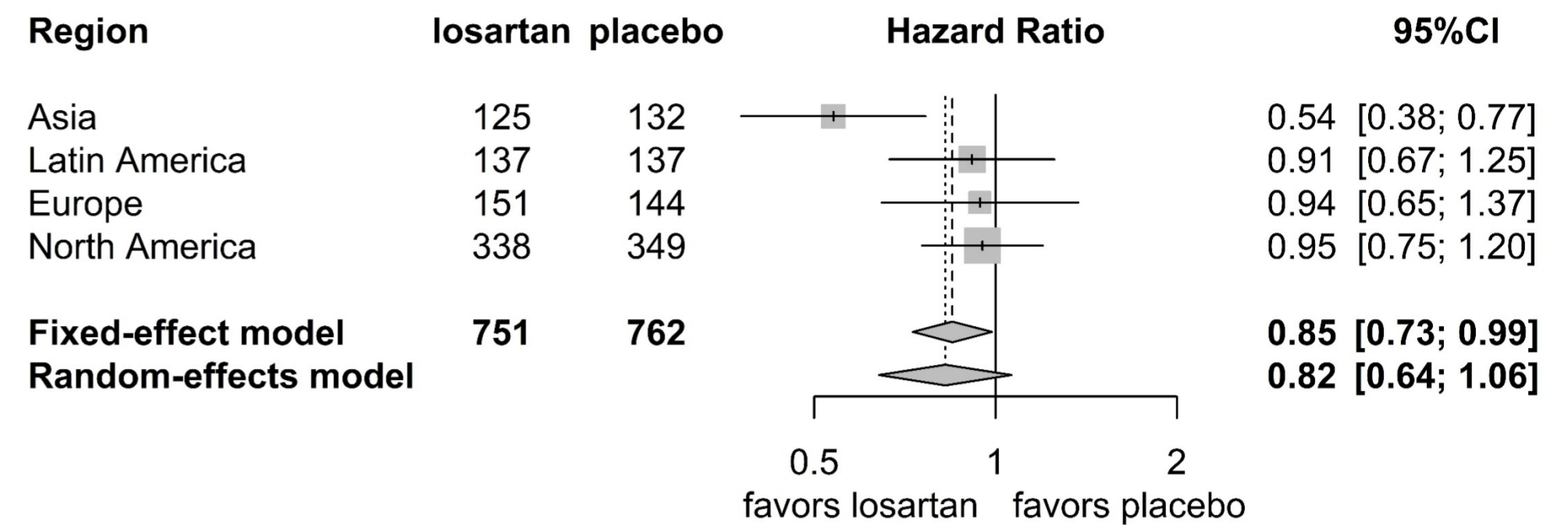


図1 地域ごとのハザード比におけるフォレストプロット

表1 LOOCV Studentized residualを用いた統計量、及び尤度比検定統計量の結果

地域	t_i	ブートストラップ		地域	尤度比検定統計量	ブートストラップ	
		下側2.5%点	上側2.5%点			95%点	p値
アジア	-2.796	-2.058	1.991	アジア	6.935	5.013	0.014
北米	1.290	-1.924	1.912	北米	0.899	5.381	0.476
欧州	0.599	-2.032	2.002	欧州	0.339	5.035	0.624
中南米	0.532	-1.907	1.921	中南米	0.257	4.836	0.651

表2 地域間分散と地域内分散に基づく統計量、及び地域間分散に基づく統計量の結果

地域間分散と地域内分散に基づく統計量			地域間分散に基づく統計量		
地域	VRATIO	ブートストラップ下側5%点	地域	TRATIO	ブートストラップ下側5%点
アジア	0.418	0.461	アジア	0.000	0.003
欧州	1.788	0.448	北米	1.529	0.001
北米	1.877	0.521	欧州	1.608	0.002
中南米	1.954	0.462	中南米	1.733	0.002

シミュレーション

事例解析の条件を基に地域数を4地域、外れ値を想定した地域の治療効果(μ_1)を0.5又は0.8、その他の地域の治療効果(μ_0)を1.0、地域内分散を0.0225と想定した。地域間分散(τ^2)は極めて小さい場合として0.0025、小さい場合として0.01、やや大きい場合として0.04の3つのシナリオを想定し、1000回のシミュレーションにより有意水準を5%として外れ値となる地域を検出できる確率を示した(表3)。その結果、治療効果に乖離があり、地域間分散が小さい場合に正しく外れ値を検出し、影響力のある地域を特定できた。

表3 シミュレーション結果

地域間分散 τ^2	治療効果 $\mu_1 : \mu_0$	Studentized residual	尤度比検定に基づく統計量	地域内分散と地域間分散に基づく統計量	地域間分散に基づく統計量
0.0025	0.5 : 1.0	93.1%	99.8%	54.7%	100.0%
	0.8 : 1.0	0.3%	1.0%	0.0%	5.1%
0.01	0.5 : 1.0	66.8%	83.7%	52.6%	88.7%
	0.8 : 1.0	2.8%	10.2%	0.6%	26.2%
0.04	0.5 : 1.0	32.3%	39.2%	30.5%	36.7%
	0.8 : 1.0	7.5%	10.8%	6.0%	19.1%

結論

本研究の提案法を適用する事で、フォレストプロットから直感的に外れ値となる地域を特定するよりも、定量的な尺度により明確な統計的基準を用いた外れ値となる地域の検出が可能となる。また、4つの提案法はそれぞれ異なる観点での評価であり、探索的に外れ値となる地域を検出するために有用であると考えられる。

参考文献

- [1] Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Regression Diagnostics : Identifying Influential Data and Sources of Collinearity. New York: Wiley; 1980.
- [2] Negeri ZF, Beyene J. Statistical methods for detecting outlying and influential studies in meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Stat Methods Med Res. 2019.
- [3] Viechtbauer W, Cheung M W. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. Res Synth Methods. 2010; 1(2):112-125.
- [4] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ロサルタン審査報告書. 2006.