

MMRM (Mixed-effects Model Repeated Measures) における ブートストラップ法を用いた高次漸近理論に基づく近似推測手法

ヤンセンファーマ株式会社研究開発本部生物統計部,
総合研究大学院大学複合科学研究科統計科学専攻 右京芳文
統計数理研究所データ科学研究系 野間久史

新医薬品の臨床試験や一般的な臨床研究では経時的に評価項目を測定する経時測定データであることが多い。こうした経時測定データに対する解析では、同一個人内の繰り返し測定データに対して時点間相関を適切に考慮した解析方法として線形混合モデルが標準的に用いられる。MMRM は線形混合モデルの一種であり結果変数の周辺分布の多変量正規分布を仮定し、変量効果と誤差項の分散共分散パラメータを分離せずにまとめて推定する方法である。

MMRM では最尤法や制限付き最尤法が用いられるが、サンプルサイズが十分に大きくない下では漸近的な性質が成立しづらく、第1種の過誤確率を名目水準以下に保持できないなどの問題がよく知られている。また、経時測定データでは被験者の途中脱落や間歇的な欠測によりほとんど確実に欠測が発生するため、大標本近似はさらに悪化し推測の妥当性が問題となる。

Zucker et al. (2000)は線形混合モデルの小標本下における推測の改良法として尤度比検定のBartlett補正 (Bartlett, 1937) を適用する方法を提案した。しかしながら、提案法は高次漸近展開を伴い複雑で実装が困難である。Stein et al. (2014)は変量効果の分散共分散構造に特定のモデルを仮定し完全データの下で Bartlett 補正項をブートストラップ法により算出する方法を提案した。経時測定データでは分散共分散構造の誤特定を回避するため無構造を仮定すべきであり、ほぼ確実に発生する欠測を考慮すべきである点が問題点である。

本研究ではこれらの問題点を解決するため、Bartlett補正法を欠測が伴う小標本の経時測定データでモデルの構造に制約がない一般的な条件下に拡張した改良法を提案する。ブートストラップ法により尤度比検定統計量の経験分布及び Bartlett 補正項を推定し、複雑な式展開を用いない汎用的な手法を開発した。シミュレーションによる改良法の性能評価を当日報告する。2群間に差がないシナリオ及び差があるシナリオに対して欠測がMCAR及びMARで発生する場合を想定し、第1種の過誤確率及び検出力を算出した。実データへの適用事例として、産後うつ臨床試験データを用いた解析結果を提示する。

参考文献

- Bartlett, M. S. (1937). Properties of Sufficiency and Statistical Test. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*. 160(901):268-282.
- Stein MC, da Silva MF, Duczmal LH. (2014). Alternatives to the usual likelihood ratio test mixed linear models. *Computational Statistics and Data Analysis*. 69:184-197.
- Zucker, D., Lieberman, O., & Manor, O. (2000). Improved small sample inference in the mixed linear model: Bartlett correction and adjusted likelihood. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Statistical Methodology)*. 62(4):827-838.