

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11849

研究課題名（和文）経時データ解析におけるモデル誤特定とその対処に関する研究

研究課題名（英文）Research on model misspecification for longitudinal data analysis

研究代表者

丸尾 和司（Maruo, Kazushi）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：10777999

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：経時的にアウトカムが測定されるランダム化比較試験のデータ解析において、統計モデルを誤特定する影響の調査及び、誤特定の影響を受けづらいロバストなモデルの開発を行った。具体的には、アウトカムの分布形状が歪んでいる場合によくあてはまるモデルのプログラムパッケージ開発、治療効果の精度を推定する際において、モデル誤特定を許容したロバスト分散の、欠測データ下におけるロバストネスを評価した。これらの研究成果は査読付きの国際紙に発表された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

概要における歪んだ経時データの解析方法のプログラムパッケージの開発について、この方法は当該の状況において新規治療の治療効果の検出力を高めることが示されており、有用な治療のより効率的な開発に寄与することが期待される。ロバスト分散の有限欠測データにおけるロバストネスの評価について、ある程度どのような状況でも用いることができる分散推定量は解析者にとって非常に便利であり、この性質を明らかにしたことは統計ユーザーにとって有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In the analysis of data from randomized controlled trials in which outcomes are measured longitudinally, we investigated the effects of misspecification of statistical models and developed robust models that are less sensitive to misspecification. Specifically, we (1) developed a program package for a model that fits well when the shape of the outcome distribution is skewed, and (2) evaluated the robustness of robust variance that allows model misspecification under missing data when estimating the precision of the treatment effect. These research results were published in a peer-reviewed international journal.

研究分野：医学統計学

キーワード：モデル誤特定 ロバストネス 歪んだデータ 欠測

## 1. 研究開始当初の背景

経時的に測定される連続変数を主要評価項目としたランダム化臨床研究において治療効果を推測する際に、正規線形混合効果モデルを変量効果に対して周辺化した周辺モデルに基づき各時点での治療効果を推測する mixed models for repeated measures (MMRM)法を主解析として採用することが多い。そこではデータに対して諸種の仮定がおかれ、仮定からの乖離、すなわちモデル誤特定が治療効果やその標準誤差(SE)のバイアス及び検出力の低下を招く恐れがある。MMRM法に基づき正確かつ効率的に治療効果を推測するために必要な仮定としては、誤差分布の多変量正規性や欠測メカニズムがランダムな欠測(missing at random: MAR)であることなどがあげられる。MMRM法について、仮定を緩めたより柔軟なモデルあるいはモデル誤特定を許容したロバストな推測法が求められている。

## 2. 研究の目的

本研究では MMRM 法について、仮定を緩めたより柔軟なモデルあるいはモデル誤特定を許容したロバストな推測法を開発する。具体的には、MMRM 法では固定効果パラメータと共分散パラメータの直交性の仮定の下で治療効果を推測しているが、この仮定をおかない推測法の開発、誤差分布が正規分布から乖離している際の Box-Cox 変換に基づく治療効果の推測法及びプログラムパッケージの開発、MMRM 法では欠測メカニズムにランダムな欠測を想定しているが、非ランダムな欠測 (NMAR) が存在する場合での妥当な治療効果の推測手順の構築を行う。これらの研究によって、治療効果のバイアス低減や検出力の向上が期待できる。

## 3. 研究の方法

固定効果・共分散パラメータの直交性の仮定をおかない治療効果の SE の推測

最尤推定量の漸近理論に基づき、対数尤度の Hessian の固定効果と共分散パラメータの共分散部分が 0 という仮定をおかない治療効果の SE を導出し、どのような状況で直交性の仮定が SE のバイアスを導くかを調査しその結果を論文化した。

Box-Cox 変換に基づく MMRM 法の R プログラムパッケージの開発

すでに我々が開発済みであった Box-Cox 変換に基づく MMRM 法 (Stat Med, 36(15):2420-2434) について、ユーザビリティの高い R プログラムパッケージを開発し The Comprehensive R Archive Network (CRAN)へ登録した。また、パッケージの解説記事を執筆した。

MNAR 下における MMRM 法に基づく統計的推測法の評価

モデル誤特定下における最尤推定量の妥当な分散推定にはロバスト分散が用いられるが、MNAR 下での MMRM 法という誤特定の状況での性質が明らかでないため、ロバスト分散の MNAR 下での性質を調査し、ある程度の標本サイズがあれば問題なく用いることができることを示した。

## 4. 研究成果

各研究課題における研究成果は以下のとおりである(研究代表者は下線、分担者は二重下線)

#### 固定効果・共分散パラメータの直交性の仮定をおかない治療効果の SE の推測

- Maruo K, Ishii R, Yamaguchi Y, Doi M, Gosho M. A note on the bias of standard errors when orthogonality of mean and variance parameters is not satisfied in the mixed model for repeated measures analysis. *Statistics in Medicine*, 39(9):1264-1274, 2020.

#### Box-Cox 変換に基づく MMRM 法の R プログラムパッケージの開発

- Maruo K, Ishii R. bcmixed: mixed effect model with the Box-Cox transformation. R package version 0.1.4, <https://CRAN.R-project.org/package=bcmixed>
- Maruo K, Ishii R, Yamaguchi Y, Gosho M. bcmixed: A package for median inference on longitudinal data with the Box-Cox transformation. *The R Journal*, 13(2):253-265, 2021.

#### MNAR 下における MMRM 法に基づく統計的推測法の評価

- Ishii R, Maruo K, Doi M, Gosho M. Finite-sample performance of the robust variance estimator in the presence of missing data. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, online first, doi: 10.1080/03610918.2022.2084107, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maruo K, Ishii R, Yamaguchi Y, Gosho M	4. 巻 13
2. 論文標題 bcmixed: a package for median inference on longitudinal data with the Box-Cox transformation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The R Journal	6. 最初と最後の頁 253-265.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32614/RJ-2021-083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kazushi Maruo, Ryota Ishii, Yusuke Yamaguchi, Masaaki Doi, Masahiko Gosho	4. 巻 39
2. 論文標題 A note on the bias of standard errors when orthogonality of mean and variance parameters is not satisfied in the mixed model for repeated measures analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 1264-1274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sim.8474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Ryota, Maruo Kazushi, Doi Masaaki, Gosho Masahiko	4. 巻 online first
2. 論文標題 Finite-sample performance of the robust variance estimator in the presence of missing data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications in Statistics - Simulation and Computation	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03610918.2022.2084107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 丸尾和司
2. 発表標題 位置、尺度パラメータの直交性が成立しない場合における MMRM 法の標準誤差のバイアスについて
3. 学会等名 2020年度 統計関連学会連合大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

R package bcmixed  
<https://cran.r-project.org/web/packages/bcmixed/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石井 亮太  (Ishii Ryota)  (40835633)	筑波大学・医学医療系・助教    (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------