

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | STATISTICAL PROPERTIES OF RATIO MEASURES BASED ON THE PRE- AND POST-DATA          |
| Author(s)    | Yamabe, Takaharu  |
| Citation     | 大阪大学, 2012, 博士論文  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/1439">https://hdl.handle.net/11094/1439</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | 山邊 太陽  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(工学)   |
| 学位記番号      | 第 25245 号  |
| 学位授与年月日    | 平成24年3月22日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>基礎工学研究科システム創成専攻  |
| 学位論文名      | STATISTICAL PROPERTIES OF RATIO MEASURES BASED ON THE PRE- AND POST-DATA<br><br>(投与前値と投与後値からなる比の指標の性質) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 白旗 慎吾<br><br>(副査)<br>教授 狩野 裕 教授 内田 雅之   |

### 論文内容の要旨

臨床試験では、薬剤の投与前と投与後の観測値の比に基づいた指標で治療効果を評価することがある。比に基づく指標として、まず粗上に上がるのが投与前からの変化率であるが、対称化変化率が用いられることもある。先行研究では、変化率を対象として投与前値と投与後値の潜在基礎分布が2変量正規分布にしたがう場合の検討が行われ、統計的な観点から欠点が指摘されている(朝倉他, 2011; Senn & Julious, 2009)。また、対称化変化率については経験則あるいは場面を限定したシミュレーションにおいて統計的な性質が良い指標であると報告されているが、同時に解釈に工夫を要するという欠点を持つことが指摘されている(Berry, 1989; Berry & Ayers, 2006)。

上述のように、2つの比の指標については、検討が行なわれたものの、実際の臨床データでは2変量正規分布だけではなく、たとえば対数正規分布よりも右に裾を引く分布となる観測値も存在するため(丸尾他, 2008)、投与前後値の潜在基礎分布が2変量正規分布のみ、あるいは場面を限定したシミュレーションでは、これら二つの指標の性質は明らかではないと言える。本稿では、最初に投与前値と投与後値の同時分布が2変量正規分布、2変量対数正規分布における変化率と対称化変化率の分布(確率密度関数)を導出し、分布の歪みを評価する。次に、投与前値と投与後値の同時分布にデータ適応型分布である2変量ベキ正規分布を仮定し、投与前値と投与後値の複数の分布形状と変化率あるいは対称化変化率の分布の歪み、ならびに分布の歪みが薬効評価の統計的検定結果に及ぼす影響を包括的に評価する。過去の臨床データの分布形状が右に裾を引く分布が多いことを勘案し、2変量ベキ正規分布の形状パラメータを+1から-1まで、0.5刻みに設定するが、これは投与前値と投与後値の同時分布が2変量正規分布から2変量対数正規分布よりも右に裾を引く分布を包含することを意味する。最後に、これらの評価に基づき、どの場面でどちらの指標を用いることが適切であるかを提示する。また、対称化変化率の解釈に関する一助のために変動係数との関係も明らかにする。

### 論文審査の結果の要旨

臨床試験では、薬剤の投与前と投与後の観測値の比に基づいた指標で治療効果を評価することが多い。比に基づく指標として、まず考えられるのが投与前からの変化率であるが、対称化変化率が用いられることもある。先行研究では、変化率を対象として投与前値と投与後値の潜在基礎分布が2変量正規分布にしたがう場合の検討が行われ、統計的な観点から、その欠点が指摘されている。また、対称化変化率については経験則あるいは場面を限定したシミュレーションにおいて統計的な性質が良い指標であると報告されているが、同時に、解釈に工夫を要するという欠点を持

つことが指摘されてもいる。

上述のように、2つの比の指標については、種々検討が行なわれているものの、実際の臨床データでは2変量正規分布だけではなく、例えば対数正規分布やそれより右に裾を引く分布となる観測値も多く存在するため、投与前後値の潜在基礎分布が2変量正規分布のみ、あるいは場面を限定したシミュレーションでは、これら2つの指標の性質は明らかではない。本論文では、最初に投与前値と投与後値の同時分布が2変量正規分布、2変量対数正規分布における変化率と対称化変化率の分布(確率密度関数)を導出し、分布の歪みを評価している。次に、投与前値と投与後値の同時分布に、データ適応型分布である2変量ベキ正規分布を仮定し、投与前値と投与後値の複数の分布形状と変化率あるいは対称化変化率の分布の歪み、ならびに分布の歪みが薬効評価の統計的検定結果に及ぼす影響を包括的に評価している。過去の臨床データの分布形状が右に裾を引く分布が多いことから、2変量ベキ正規分布の形状パラメータを+1から-1まで、0.5刻みに設定するが、これは投与前値と投与後値の同時分布が2変量正規分布から2変量対数正規分布よりも右に裾を引く分布を包含することを意味している。最後に、これらの評価に基づき、どの場面でどちらの指標を用いることが適切であるかを提示している。また、対称化変化率の解釈に関して、変動係数との関係も考察している。

このように本論文は薬効の臨床試験において用いられている指標の性質を詳細に検討し、実データおよびシミュレーションによりその適用の場に関する有用な示唆を与えており、博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。