



Title	META-ANALYSIS METHODS BASED ON SIMULATED INDIVIDUAL PATIENT DATA
Author(s)	Yamaguchi, Yusuke
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27506
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【76】

氏 名	やま ぐち ゆう すけ 山 口 祐 介
博士の専攻分野の名称	博 士（工学）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学 位 論 文 名	META-ANALYSIS METHODS BASED ON SIMULATED INDIVIDUAL PATIENT DATA （シミュレーションによる個別患者データに基づくメタ・アナリシスの方法）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 下 平 英 寿 （副査） 教 授 狩 野 裕 教 授 内 田 雅 之 准 教 授 坂 本 亘

論 文 内 容 の 要 旨

臨床評価において、メタ・アナリシスは複数の臨床試験を処置効果などの特定の指標で定量的に要約することを目的とする。昨今ではとくに、処置効果の統合に留まらず、処置に適応の良好な患者集団の抽出を意図した方法が注目される。メタ回帰は処置効果と平均共変量値との「試験間の関係性」をもってこの種の解析を実行する汎用の方法であるが、平均年齢や男性割合といった要約値（Aggregate Data: AD）に対してモデルを構築する点が種々の問題を生じさせる。試験間の関係性は一般に交絡の影響を受けやすく、個体の応答と共変量値との「試験内の関係性」を適正に反映しない場合も少なくない。試験内の関係性の推測にはもとの臨床試験で観測された個別患者データ（Individual Patient Data: IPD）の利用が必須となるが、諸種の理由から解析者がそれらをすべて収集できるとは限らず、IPDとADが混合して収集される場合が想定される。

ADのみが利用できる場合に、試験間と試験内の両方の関係性を推定する方法が提案される。ここでは、IPDに対するモデルの周辺化によって導出される尤度を用いて、試験均一性の条件のもと、試験内の関係性が推定される。IPDとADが混合して収集される場合に対しても、上述のADに対する尤度と独立にIPDに対する尤度を構成することで、提案法はIPDの併用を容易に実現する。数値検証により、利用可能なIPDの割合に応じた試験内の関係性の推定精度が算出され、IPDの収集計画を立案する際の一つの指針が提供された。さらに、IPDの併用を意図した従来法に比べ、提案法が試験内の関係性のより優れた推定量を与えることが示唆され、それは利用可能なIPDの割合が少ない場合にとくに顕著であった。

既存のメタ・アナリシスに対するブレイク・スルーとして、擬似的に生成されたIPDに基づく方法が提案される。これは、上述のADに対する尤度をその構造に含むため、試験内の関係性の推測に関して上記で提示されたすべての便益を保持する。加えて、擬似IPDの利用は多様な接近法の適用を可能とし、擬似IPDに対して新たに形成される患者部分集団を対象とした併合解析など、既存の方法論では成しえなかった新たな知見の創出が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

メタ・アナリシスは、臨床評価において、複数の臨床試験の結果を定量的に併合する方法である。近年では、処置効果が顕著に表れるような患者集団（性別、年齢、人種など）を抽出することを意図して、集団の属性を表す共変量を組み入れたモデルを考えるのが一般的である。しかしながら、メタ回帰と呼ばれる、従来の要約統計値を対象とするモデリングでは、試験と共変量の間に生じる交絡の影響を受けやすく、個々の患者がもつ特性が処置効果に与える影響を適切に捉えることができない場合が多い。本研究では、もとの臨床試験で採取される個別患者データを利用し、処理と共変量の「試験内」関係を考慮したモデルを考える。ただし、個別患者データを完全な形で入手することは、様々な理由から困難を伴うため、不完全なデータを補うための方法が必要である。

本論文では次の二つの方法が提案され、文献事例の検討やシミュレーションにより、その性能評価が行われた。
 (1) 個別患者データに対する確率分布を未入手のデータに関して周辺化し、その尤度に基づいて推測を行う。数値検証により、提案法が既存の方法に比べて試験内関係の良好な推定を行うことが示された。入手可能な個別患者データの割合が少ない場合に、とくに既存の方法との差が顕著であった。
 (2) (1) の周辺化によって得られた尤度に基づいて、未入手のデータを乱数によって擬似的に生成する。ひとたび生成すれば、個別患者データに対するモデルと同様の推測方法が用いられる。頻度流、Bayes 流の両接近法に基づいて、その推測方法が定式化された。本提案法でも、試験内関係の良好な推定を行うことが示された。さらに、擬似生成データに基づいて、処置効果の高い患者集団の特性を具体的な形で提示可能であることも示された。

以上の結果は、臨床評価の現場で抱える問題点を大きく解決しうる可能性をもち、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。