Application of Multidimensional Normal Distribution Model to Clinical Repeated Measures

Akifumi Yafune¹ and Makio Ishiguro²

1:The Kitasato Institute, 5-9-1, Shirokane, Minatoku, Tokyo 108, Japan
2:The Institute of Statistical Mathematics, 4-6-7, Minami-Azabu, Minatoku,
Tokyo 106, Japan

Abstract

In this paper, we examine several models to describe the behavior of the repeated measures of blood pressure obtained in a clinical phase-one study.

Proposed models are obtained by parametrizing the mean vector and the covariance matrix of a multidimensional normal distribution model. Models are fitted to data-sets obtained from healthy male volunteers in a clinical phase-one study. AIC(*Akaike Information Criterion*) value of each model is calculated and the model which minimizes AIC is adopted as the most appropriate model. We simulate the data by this model and compare them with original data for the visual check of the goodness of the model.

The final model will be applicable not only to our data but also to other similar clinical repeated measures.

1 緒言

新薬開発の過程において、臨床試験と呼ばれる一連の試験があり、第1相から第4相までの4段階の試験が実施される。第1段階としての臨床第1相試験では、動物を用いた前臨床試験を終えた薬剤について、その安全性確認が主目的となる。この試験では通常1種類の薬剤が健康成人男子ボランティアに投与され、投薬前および投薬後の所定の時刻に血圧、脈拍数を含めた臨床検査が反復され、これらのデータをもとに投与された薬剤の安全性が検討される。

安全性の検討に際しては、反復測定された検査データの値のみならず、それらの動き方が重要である。すなわち、薬剤を投与していない時のデータの動き方と薬剤を投与した時のデータの動き方の間に差がないかどうかという点が重要となる。この差を捉えるためには、まず、薬剤を投与していない状態での臨床検査データの動き方を把握しておく必要がある。

本論文では、臨床第1相試験において、健康成人男子ボランティアから反復測定された血圧のデータについて、AICを基準としたモデル選択の立場から、その動き方に関する解析を試みる。

2 データ

解析対象となるデータは、臨床第1相試験において、20人の健康成人男子ボランティアから反復測定された血圧のデータである。この試験では、各ボランティアについて、5時点(8:30, 10:00, 11:00, 12:00, 13:00)で安静座位3分後に血圧を測定した。この方法による測定を、同一の20人のボランティアについて、2日の間隔を置いて2回実施した。各測定において、収縮期(*Systole*)血圧と拡張期(*Diastole*)血圧が一組のデータとして得られる。

Key words: Clinical repeated measures; Clinical phase-one study; Human blood pressure; Multidimensional normal distribution; AIC.

この期間中、ボランティアには全く薬剤は投与されず、また、外部からの影響を出来るだけ排除するために、北里研究所内の臨床試験施設にて全員を管理した。

通常の試験では 9:00 に薬剤が投与される。従って、8:30, 10:00, 11:00, 12:00, 13:00 は、各々投薬前、投薬後 1,2,3,4 時間目にあたる。今回、血圧測定時刻を上記の様に設定した理由は、投薬後 4 時間目あたりまでが血液中の薬物濃度も高く、薬剤による影響がある場合には、この時間帯に現われる可能性が強いと考えたためである。

各ボランティアについて、2 日の間隔をおいて 2 回測定しているの、データを測定した時期により、第 1 期 (First Period) と第 2 期 (Second Period) の 2 時期にデータを分ける。

各データには、ボランティア番号、測定時期、測定時刻、収縮期および拡張期を表わす 4 個の添字 i, p, h, b が付けられる。各添字は次に示す値をとる。

$$i = 1, 2, \dots, 20 \quad p = \begin{cases} 1 & \text{(First Period)} \\ 2 & \text{(Second Period)} \end{cases} \quad h = \begin{cases} 0 & (0\text{hr.: } 8:30) \\ 1 & (1\text{hr.: } 10:00) \\ 2 & (2\text{hr.: } 11:00) \\ 3 & (3\text{hr.: } 12:00) \\ 4 & (4\text{hr.: } 13:00) \end{cases} \quad b = \begin{cases} s & \text{(Systole)} \\ d & \text{(Diastole)} \end{cases}$$

本論文では、 $\delta(\cdot, p, h, b)$ の様な表記法を用いる。これは、 δ が p, h, b のみに依り、 i には無関係であることを表わす。

3 モデル

3.1 多次元正規分布モデル

k -次元正規分布の確率密度関数は、

$$f_k(\mathbf{x}_i) = \left(\frac{1}{2\pi}\right)^{k/2} (\det \Sigma)^{-1/2} \exp\left\{-\frac{1}{2}(\mathbf{x}_i - \mu)^T \Sigma^{-1}(\mathbf{x}_i - \mu)\right\} \quad (1)$$

で表わされる。ここで、 $\mathbf{x}_i$ はデータベクトル、 μ は平均値ベクトル、 Σ は k -次元の分散・共分散行列 (正定値行列)、 $\det \Sigma$ と Σ^{-1} は各々 Σ の行列式と逆行列を表わす。今回は、各ボランティアについて、5 時点で 2 時期に血圧を測定している。そして、各測定において、収縮期・拡張期血圧が一组のデータとして得られることから $k = 20$ となる。各データ $\mathbf{x}_i$ は

$$\mathbf{x}_i = \begin{pmatrix} x_{i(1)} \\ x_{i(2)} \end{pmatrix} \quad \mathbf{x}_{i(p)} = \begin{pmatrix} x(i, p, 0, s) \\ x(i, p, 1, s) \\ \vdots \\ x(i, p, 4, s) \\ x(i, p, 0, d) \\ x(i, p, 1, d) \\ \vdots \\ x(i, p, 4, d) \end{pmatrix}$$

と表わされる。

データの値を Appendix に、また、グラフを Figure 1-1~Figure 2-2 に示す。グラフ中の 0, 1, 2, 3, 4hr. は各々 8:30, 10:00, 11:00, 12:00, 13:00 を表わす。各時期の平均値ベクトル、分散・共分散行列、相関行列を Table 1 と Table 2 に示す。

各時期の相関行列から、以下の点が示唆される。

1. 収縮期血圧のデータ間および拡張期血圧のデータ間には、いずれも正の相関を認める。
2. 各測定点における収縮期血圧と拡張期血圧の間には、高い正の相関を認める。
3. 上述した相関は、両時期ではほぼ同様の値をとる。
4. 第1期の8:30 (0hr.) の平均値は、第2期に比べて明らかに高い。
5. 10:00 (1hr.), 11:00 (2hr.), 12:00 (3hr.), 13:00 (4hr.) の平均値を比較すると、第1期の方がいずれの測定時刻においてもやや高い値をとる。

Table 1. 第1期 (First Period)

(平均値ベクトル)

$(114.90, 113.95, 111.15, 110.40, 109.45, 73.40, 70.50, 68.15, 65.80, 67.70)^T$

(分散・共分散行列)

112.69	79.69	84.66	64.64	96.80	81.94	85.35	53.61	39.38	58.97
79.69	139.55	82.01	65.67	96.67	44.82	102.72	46.71	40.49	69.09
84.66	82.01	120.13	64.99	102.78	48.29	78.42	68.73	53.38	62.30
64.64	65.67	64.99	87.54	62.12	54.14	51.10	44.04	52.73	46.37
96.80	96.67	102.78	62.12	172.45	69.87	107.22	60.08	53.09	91.28
81.94	44.82	48.29	54.14	69.87	77.64	57.30	38.39	33.28	45.97
85.35	102.72	78.42	51.10	107.22	57.30	108.45	44.13	33.50	64.20
53.61	46.71	68.73	44.04	60.08	38.39	44.13	64.83	34.28	36.80
39.38	40.49	53.38	52.73	53.09	33.28	33.50	34.28	48.46	38.99
58.97	69.09	62.30	46.37	91.28	45.97	64.20	36.80	38.99	82.61

(相関行列)

1.00	0.64	0.73	0.65	0.69	0.88	0.77	0.63	0.53	0.61
0.64	1.00	0.63	0.59	0.62	0.43	0.84	0.49	0.49	0.64
0.73	0.63	1.00	0.63	0.71	0.50	0.69	0.78	0.70	0.63
0.65	0.59	0.63	1.00	0.51	0.66	0.52	0.58	0.81	0.55
0.69	0.62	0.71	0.51	1.00	0.60	0.78	0.57	0.58	0.76
0.88	0.43	0.50	0.66	0.60	1.00	0.62	0.54	0.54	0.57
0.77	0.84	0.69	0.52	0.78	0.62	1.00	0.53	0.46	0.68
0.63	0.49	0.78	0.58	0.57	0.54	0.53	1.00	0.61	0.50
0.53	0.49	0.70	0.81	0.58	0.54	0.46	0.61	1.00	0.62
0.61	0.64	0.63	0.55	0.76	0.57	0.68	0.50	0.62	1.00

Table 2. 第2期(Second Period)

(平均値ベクトル)

 $(103.40, 112.30, 109.40, 107.95, 109.10, 63.00, 67.00, 65.85, 65.80, 66.55)^T$

(分散・共分散行列)

107.94	64.53	27.29	64.02	43.11	72.25	33.90	16.16	30.28	24.73
64.53	155.91	64.03	66.81	66.77	47.55	106.20	41.40	38.41	43.23
27.29	64.03	103.74	67.27	63.41	29.85	57.75	57.61	34.63	48.13
64.02	66.81	67.27	109.25	77.35	56.35	38.15	43.74	49.49	38.68
43.11	66.77	63.41	77.35	160.09	38.35	61.20	44.07	35.92	82.84
72.25	47.55	29.85	56.35	38.35	60.30	26.40	24.10	29.45	26.00
33.90	106.20	57.75	38.15	61.20	26.40	98.00	35.40	21.70	46.75
16.16	41.40	57.61	43.74	44.07	24.10	35.40	41.53	24.17	33.23
30.28	38.41	34.63	49.49	35.92	29.45	21.70	24.17	33.56	19.51
24.73	43.23	48.13	38.68	82.84	26.00	46.75	33.23	19.51	56.55

(相関行列)

1.00	0.50	0.26	0.59	0.33	0.90	0.33	0.24	0.50	0.32
0.50	1.00	0.50	0.51	0.42	0.49	0.86	0.51	0.53	0.46
0.26	0.50	1.00	0.63	0.49	0.38	0.57	0.88	0.59	0.63
0.59	0.51	0.63	1.00	0.58	0.69	0.37	0.65	0.82	0.49
0.33	0.42	0.49	0.58	1.00	0.39	0.49	0.54	0.49	0.87
0.90	0.49	0.38	0.69	0.39	1.00	0.34	0.48	0.65	0.45
0.33	0.86	0.57	0.37	0.49	0.34	1.00	0.55	0.38	0.63
0.24	0.51	0.88	0.65	0.54	0.48	0.55	1.00	0.65	0.69
0.50	0.53	0.59	0.82	0.49	0.65	0.38	0.65	1.00	0.45
0.32	0.46	0.63	0.49	0.87	0.45	0.63	0.69	0.45	1.00

両時期の平均値に認められる差は、ボランティアの精神的緊張による可能性が強い。第1期においては、いずれのボランティアも臨床第1相試験をはじめて体験するため、かなり緊張することが予想される。特に最初の測定時刻、すなわち8:30(0hr.)において、緊張の度合いが最も強いと考えられる。しかし第2期においては、既に1回試験を経験しているため、第1期に比べると精神的に落ち着いた状態で試験に臨むことが出来る。血圧、脈拍数などのいくつかの臨床検査は、精神的緊張の影響を受けやすい。このため、第2期に比べて第1期の方が高い平均値を示し、特に最初の測定時刻8:30(0hr.)において、その傾向が顕著に現われたと考えられる。上述したこれ以外の点についても、臨床的立場から、すべて妥当なものである。

次節では、AICを基準としたモデル選択の立場から、多次元正規分布モデルをあてはめることにより、対象となるデータの動き方に関する解析を試みる。

3.2 モデル設定

今回設定するモデルは、各データが

$$\begin{aligned}
 (\text{データ}) &= (\text{全体の平均値}) \\
 &+ (\text{全体の平均値と各ボランティアの平均値との差}) \\
 &+ (\text{各測定点における変動})
 \end{aligned}$$

の3成分に分解できるという仮定に基づいている。

この仮定に基づき、データ x_i の成分 $x(i, p, h, b)$ を

$$x(i, p, h, b) = \mu(\cdot, p, h, b) + z(i, p, \cdot, b) + \varepsilon(i, p, h, b) \quad (2)$$

と表わし、さらに $z(i, p, \cdot, b)$ を

$$z(i, p, \cdot, b) = z_0(i, \cdot, \cdot, b) + \theta(i, p, \cdot, b)$$

と分解する。ここで、 $z(i, p, \cdot, b)$ は各ボランティアの平均値と全体の平均値との差を表わし、この成分は上式に示すように2成分 $z_0(i, \cdot, \cdot, b)$ と $\theta(i, p, \cdot, b)$ に分解できると仮定する。 $z_0(i, \cdot, \cdot, b)$ は時期に無関係な各ボランティア固有の差を表わし、 $\theta(i, p, \cdot, b)$ は各時期における変動を表わす。

全体の平均に比べて、本来血圧が高めのボランティアは高めの値を、低めのボランティアは低めの値をとりやすいことが予想できる。すなわち、各ボランティアはそれぞれ固有の、全体の平均値との差を有すると考え、これを $z_0(i, \cdot, \cdot, b)$ で表わす。また、各ボランティアの平均値は時期によって変動することが予想されることから、この各時期における変動 $\theta(i, p, \cdot, b)$ で表わす。

$z_0(i, \cdot, \cdot, b)$ と $\theta(i, p, \cdot, b)$ については、正規分布

$$\begin{cases} E[z_0(i, \cdot, \cdot, b)] = 0 \\ E[z_0(i, \cdot, \cdot, s)^2] = \sigma_s^2 \\ E[z_0(i, \cdot, \cdot, d)^2] = \sigma_d^2 \\ E[z_0(i, \cdot, \cdot, s)z_0(i, \cdot, \cdot, d)] = C_m \end{cases} \quad \begin{cases} E[\theta(i, p, \cdot, b)] = 0 \\ E[\theta(i, p, \cdot, s)^2] = \sigma_{\theta s(p)}^2 \\ E[\theta(i, p, \cdot, d)^2] = \sigma_{\theta d(p)}^2 \\ E[\theta(i, p, \cdot, s)\theta(i, p, \cdot, d)] = C_{\theta(p)} \end{cases}$$

を仮定する。 C_m と $C_{\theta(p)}$ は、各ボランティアの平均値の変動における収縮期血圧と拡張期血圧の相関を表わす。

$\varepsilon(i, p, h, b)$ は各測定点における変動を表わし、正規分布

$$\begin{cases} E[\varepsilon(i, p, h, b)] = 0 \\ E[\varepsilon(i, p, h, s)^2] = \sigma_{ts}^2 \\ E[\varepsilon(i, p, h, d)^2] = \sigma_{td}^2 \\ E[\varepsilon(i, p, h, s)\varepsilon(i, p, h, d)] = C_t \\ \text{otherwise, covariance} = 0 \end{cases}$$

を仮定する。 C_t は、各測定点の変動における収縮期血圧と拡張期血圧の相関を表わす。

すでに述べたように、データ間の相関は両時期でほぼ同一と考えられるので、

$$\begin{cases} \sigma_{\theta s(1)} = \sigma_{\theta s(2)} = \sigma_{\theta s} \\ \sigma_{\theta d(1)} = \sigma_{\theta d(2)} = \sigma_{\theta d} \\ C_{\theta(1)} = C_{\theta(2)} = C_{\theta} \end{cases}$$

と仮定する。

式(2)により表わされるモデルについて、平均値ベクトル μ と分散・共分散行列 Σ をTable 3に示す。Table 3においては、

$$\begin{cases} \sigma_1^2 = \sigma_s^2 + \sigma_{ts}^2 + \sigma_{\theta s}^2 \\ \sigma_2^2 = \sigma_d^2 + \sigma_{td}^2 + \sigma_{\theta d}^2 \\ \rho_1 \sigma_1^2 = \sigma_s^2 + \sigma_{\theta s}^2 \\ \rho_2 \sigma_2^2 = \sigma_d^2 + \sigma_{\theta d}^2 \\ C_{mt\theta} = C_m + C_t + C_{\theta} \\ C_{m\theta} = C_m + C_{\theta} \end{cases} \quad (3)$$

とする。

このモデルを $MODEL(\mu, \Sigma)$ と表わす。このモデルと比較するために、次の3個のモデルを設定する。

$MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$: これは、ボランティアの精神的緊張による影響が8:30 (Ohr.) のみに認められると仮定するモデルである。 $\mu(\cdot, p, h, b, \cdot)$ を $\mu_0(\cdot, \cdot, h, b) + \delta(\cdot, p, h, b)$ と分解する。 $\delta(\cdot, p, h, b)$ は、ボランティアの精神的緊張により生じた両時期の平均値の差を表わす。ここでは、 $\delta(\cdot, 1, 0, s) = \delta_s$, $\delta(\cdot, 1, 0, d) = \delta_d$, $\delta(\cdot, p, h, b) = 0$ (otherwise) とおく。

$MODEL(\mu_0, \Sigma)$: これは、ボランティアの精神的緊張による影響を全く考慮しないモデルである。上述のモデルで、 $\delta(\cdot, p, h, b)$ を0に固定したものに等しい。

$MODEL(\mu, \Sigma_{(x_0=0, \theta(p))})$: これは、両時期のデータ間に全く相関がないとするモデルである。すなわち、同一の20人のボランティアから得られたデータを、20人ずつの相異なる2つのグループから得られたデータとして扱うモデルである。

$\Sigma_{(x_0=0, \theta(p))}$ は、 $MODEL(\mu, \Sigma)$ の Σ について、

$$\begin{cases} \sigma_s = \sigma_d = 0 \\ C_m = 0 \\ \sigma_{\theta s(1)} \neq \sigma_{\theta s(2)} \\ \sigma_{\theta d(1)} \neq \sigma_{\theta d(2)} \\ C_{\theta(1)} \neq C_{\theta(2)} \end{cases}$$

とおくことを意味する。

以上の4個のモデルをあてはめ、AICを基準とした比較を行なう。 $MODEL(\mu, \Sigma)$ の自由パラメータは

$$\mu = (\mu(\cdot, 1, 0, s), \dots, \mu(\cdot, 1, 4, d), \mu(\cdot, 2, 0, s), \dots, \mu(\cdot, 2, 4, d))^T, \\ \sigma_1, \sigma_2, \sigma_s, \sigma_d, \rho_1, \rho_2, C_m, C_{m\theta}, C_{m\theta\theta}$$

である。式(3)により、上記のパラメータの値から、その他のパラメータの値は全て計算できる。

4 結果

Davidon 法 (Davidon[2], Ishiguro and Akaike[3]) を用いた数値的最適化により計算した AIC の値を Table 4 に示す。AIC の値から、以下の点が示唆される。

1. $MODEL(\mu_0, \Sigma)$ に比べて $MODEL(\mu, \Sigma)$ の AIC の値が小さいことから、両時期の平均値には有意な差がある。
2. $MODEL(\mu, \Sigma_{(x_0=0, \theta(p))})$ に比べて $MODEL(\mu, \Sigma)$ の AIC の値が小さいことから、両時期のデータ間には有意な相関がある。
3. $MODEL(\mu, \Sigma)$ に比べて $MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ の AIC の値が小さいことから、両時期の平均値の差は 8:30 (Ohr.) のみに認められる。

Table 3. μ and Σ

$$\mu = \begin{pmatrix} \mu_{(1)} \\ \mu_{(2)} \end{pmatrix} \mu_{(p)} = \begin{pmatrix} \mu(\cdot, p, 0, s) \\ \mu(\cdot, p, 1, s) \\ \vdots \\ \mu(\cdot, p, 4, s) \\ \mu(\cdot, p, 0, d) \\ \mu(\cdot, p, 1, d) \\ \vdots \\ \mu(\cdot, p, 4, d) \end{pmatrix} \Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_1 & \Sigma_2 \\ \Sigma_2 & \Sigma_1 \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_1 = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho_1 & \rho_1 & \rho_1 & \rho_1 \\ \rho_1 & 1 & \rho_1 & \rho_1 & \rho_1 \\ \rho_1 & \rho_1 & 1 & \rho_1 & \rho_1 \\ \rho_1 & \rho_1 & \rho_1 & 1 & \rho_1 \\ \rho_1 & \rho_1 & \rho_1 & \rho_1 & 1 \end{pmatrix} & \begin{matrix} C_{mt\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{mt\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{mt\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{mt\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{mt\theta} \end{matrix} \\ \begin{matrix} C_{mt\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{mt\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{mt\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{mt\theta} & C_{m\theta} \\ C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{m\theta} & C_{mt\theta} \end{matrix} & \sigma_2^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho_2 & \rho_2 & \rho_2 & \rho_2 \\ \rho_2 & 1 & \rho_2 & \rho_2 & \rho_2 \\ \rho_2 & \rho_2 & 1 & \rho_2 & \rho_2 \\ \rho_2 & \rho_2 & \rho_2 & 1 & \rho_2 \\ \rho_2 & \rho_2 & \rho_2 & \rho_2 & 1 \end{pmatrix} \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_2 = \begin{pmatrix} \begin{matrix} \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & C_m & C_m & C_m & C_m & C_m \\ \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & C_m & C_m & C_m & C_m & C_m \\ \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & C_m & C_m & C_m & C_m & C_m \\ \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & C_m & C_m & C_m & C_m & C_m \\ \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & \sigma_s^2 & C_m & C_m & C_m & C_m & C_m \\ C_m & C_m & C_m & C_m & C_m & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 \\ C_m & C_m & C_m & C_m & C_m & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 \\ C_m & C_m & C_m & C_m & C_m & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 \\ C_m & C_m & C_m & C_m & C_m & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 \\ C_m & C_m & C_m & C_m & C_m & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 & \sigma_d^2 \end{matrix} \end{pmatrix}$$

Table 4. AIC

モデル	自由パラメータ数	AIC
MODEL($\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma$)	21	2653.05
MODEL(μ, Σ)	29	2662.15
MODEL($\mu, \Sigma_{(z_0=0, \theta(p))}$)	32	2669.64
MODEL(μ_0, Σ)	19	2674.72

すべてのモデルの中で、 $MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ の AIC の値が最も小さいことから、これを最適なモデルとして選択する。同一のボランティアから 2 日の間隔しか置かず測定したデータであることから、この結果は臨床的に妥当なものである。

$MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ のパラメータの値を Table 5 に、また、データ間の相関係数を Table 6 に示す。

パラメータおよび相関係数の値から、以下の点が示唆される。

1. 各測定点における収縮期血圧と拡張期血圧のデータ間には、高い正の相関がある。
2. 各時期において、収縮期血圧のデータ間および拡張期血圧のデータ間には、それぞれ正の相関がある。
3. 両時期の収縮期血圧のデータ間および拡張期のデータ間には、それぞれ正の相関がある。この相関は、上述した各時期における相関に比べると、収縮期血圧、拡張期血圧のいずれにおいてもやや低い。
4. δ_s と δ_d の値から、第 1 期の 8:30 (0hr.) の平均値は第 2 期の平均値に比べ、収縮期血圧、拡張期血圧のいずれにおいても約 10 mmHg 高い。
5. σ_s 、 σ_d 、 σ_{θ_s} 、 σ_{θ_d} の値から、各ボランティアのデータは時期により変動するが、ボランティア間の変動に比べると時期による変動は小さい。

5 シミュレーション

式 (1) の Σ は正定値行列であり、下三角行列 L を用いて

$$\Sigma = LL^T$$

と分解できる。

k -次元ベクトル $X = (X_1, X_2, \dots, X_k)^T$ が k -次元正規分布に従うとき、

$$Y = L^{-1}(X - \mu) \quad (4)$$

によって定義される $Y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_k)^T$ の各成分 $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ は、互いに独立に正規分布 $N(0, 1)$ に従う。式 (4) より

$$X = LY + \mu \quad (5)$$

が得られる。

式 (5) により、各成分が互いに独立に正規分布 $N(0, 1)$ に従う 20-次元ベクトル y を用いて、20-次元ベクトルのデータ x を

$$x = Ly + \mu$$

によってシミュレーション出来る。

$MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ を用いたシミュレーションの結果について、その数値を Appendix に、グラフを Figure 3-1~Figure 4-2 に示す。

シミュレーションの結果得られた血圧の値は、脈圧差（収縮期血圧と拡張期血圧の差）も含めて、健康成人男子から得られた値として、臨床的に妥当なものである。また、グラフには 8:30 (0hr.) における両時期間の平均値の差が明確に表われている。

Table 5. パラメータ

平均値 (Systole)	103.89,113.09,110.24,109.14,109.24
平均値 (Diastole)	63.28,68.73,66.98,65.78,67.10
δ_s	10.46
δ_d	9.79
σ_1	11.29
σ_2	8.25
σ_s	6.78
σ_d	5.38
$\sigma_{\theta s}$	4.91
$\sigma_{\theta d}$	2.66
σ_{ts}	7.58
σ_{td}	5.66
ρ_1	0.55
ρ_2	0.53
$C_{mt\theta}$	76.96
$C_{m\theta}$	49.66
C_m	36.76
C_θ	12.90
C_t	27.30

Table 6. 相関係数

各時期の収縮期間 (ρ_1)	0.55
各時期の拡張期間 (ρ_2)	0.53
各測定点における収縮期と拡張期間	0.83
両時期の収縮期間	0.36
両時期の拡張期間	0.43

6 結論

本論文では、臨床第1相試験において健康成人男子ボランティア20人から、投薬のない状態で測定されたデータに対して多次元正規分布モデルをあてはめ、AICを基準として、データの動き方に関する最適なモデルの選択を試みた。

その結果、 $MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ が選択され、このモデルに関するパラメータの計算とこのモデルによるシミュレーションを行なった。シミュレーションの結果は、臨床的に妥当なものであった。

$MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ には、次のような特徴がある。

1. 各測定点における収縮期血圧と拡張期血圧のデータ間には、高い正の相関がある。
2. 各時期において、収縮期血圧のデータ間および拡張期血圧のデータ間には、それぞれ正の相関がある。
3. 両時期の収縮期血圧のデータ間および拡張期のデータ間には、それぞれ正の相関がある。この相関は、上述した各時期における相関に比べると、収縮期血圧、拡張期血圧のいずれにおいてもやや低い。

4. 8:30 (0hr.) の平均値は第 2 期の平均値に比べて、収縮期血圧、拡張期血圧のいずれにおいても第 1 期の方がやや高い。これは、ボランティアの精神的緊張による影響と考えられる。

これらの特徴は、臨床的にも極めて妥当なものである。

このモデルを用いて、最初の数個のデータからそれ以降のデータの動きを予測することが可能である。この予測された動きと、投薬時のデータの動きとを比較することによって、薬剤による影響の有無を判断することが可能であり、薬剤の安全性を評価する上で有意義と考える。

今回解析対象となったデータでは、1 回の測定で収縮期血圧と拡張期血圧の 2 個のデータが得られ、同一のボランティアについて、時期を変えて 2 回測定を行なっている。臨床第 1 相試験では、これ以外にも様々なタイプのデータが得られる。例えば

- 1 回の測定で 2 個以上のデータが測定されるもの
- 同一のボランティアについて、2 期以上にわたって測定が行なわれるもの
- ボランティアの精神的緊張による影響を受けないもの

などである。このようなデータは、臨床第 1 相試験のみならず、それ以外の様々な臨床分野においても数多く得られる。

これらのデータに対しても、本論文で提示したモデルが適用可能である。すなわち、

1. 血圧と同様に精神的緊張の影響を受ける可能性があるデータが、1 回の測定で 2 個以上得られる場合には、 $MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ を拡張できる。
2. 同一ボランティアにつき、2 時期以上にわたり測定が行なわれる場合には、 $MODEL(\mu_0 + \delta_{(8:30)}, \Sigma)$ を拡張できる。
3. データがボランティアの精神的緊張による影響を受けない場合には、 $MODEL(\mu_0, \Sigma)$ が適用できる。

以上の点から、本論文で提示したモデルは、臨床第 1 相試験のみならず、それ以外の臨床分野においても適用可能と考える。

謝辞

本稿の執筆に際し御協力を頂いた、北里研究所バイオイアトリックセンター臨床薬理部門吉田久子さんに感謝致します。

本研究は、統計数理研究所個別共同研究（1－共研－24）により、行なわれたものである。

参考文献

- [1] Akaike, H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle, *2nd Inter. Symp. on Information Theory* (Petrov, B. N. and Csaki, F. eds.), Akademiai Kiado, Budapest, 267-281.
- [2] Davidon, W.C. (1968). Variance Algorithm for Minimization. *Computer Journal*, 10, 406-410.
- [3] Ishiguro, M. and Akaike, H. (1989). DALL: Davidon's Algorithm for Log Likelihood Maximization - A FORTRAN subroutine for statistical model builders -. *Computer Science Monographs*, No.25, The Institute of Statistical Mathematics, Tokyo.
- [4] Sakamoto, Y., Ishiguro, M. and Kitagawa, G. (1986). *Akaike Information Criterion Statistics*. Reidel, Dordrecht, Holland.
- [5] Yafune, A. and Ishiguro, M. (1990). A MODEL FOR TIME SERIES DATA OF HUMAN BLOOD PRESSURE IN CLINICAL PHASE-ONE STUDY. *Bulletin of the Biometric Society of Japan*, Vol.11, No.1 & No.2, 9-27

Appendix

1. Original Data (First Period)

Systolic Blood Pressure (mmHg)					
(No.)	(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
1	112	126	113	119	111
2	113	114	110	114	116
3	137	135	145	137	142
4	117	104	103	118	114
5	124	112	119	106	116
6	117	121	111	99	138
7	141	126	111	124	110
8	126	124	119	115	118
9	107	114	99	99	99
10	105	126	107	116	105
11	113	114	113	110	111
12	114	111	120	105	99
13	106	119	106	112	96
14	101	94	95	106	94
15	109	111	98	97	100
16	105	92	105	104	100
17	113	119	113	106	103
18	105	97	102	105	100
19	107	96	108	103	94
20	126	124	126	113	123

Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
(No.)	(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
1	67	72	62	75	61
2	78	66	73	70	68
3	91	95	90	87	92
4	78	67	65	65	63
5	83	76	66	69	67
6	74	85	63	61	79
7	98	81	69	68	75
8	80	87	82	67	67
9	70	66	74	62	63
10	69	75	65	66	70
11	74	67	70	66	81
12	66	66	73	62	55
13	64	65	63	60	64
14	67	52	60	68	63
15	65	72	55	51	60
16	67	58	66	65	63
17	66	73	62	68	75
18	71	56	62	61	59
19	68	61	65	58	55
20	72	70	78	67	74

1. Original Data (Second Period)

Systolic Blood Pressure (mmHg)					
(No.)	(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
1	90	131	126	105	110
2	102	98	108	114	113
3	117	130	126	120	132
4	92	106	106	101	91
5	116	116	120	126	111
6	104	107	84	90	91
7	121	119	120	113	110
8	105	127	118	121	109
9	119	127	113	106	112
10	118	124	115	132	127
11	106	115	105	110	129
12	94	104	109	107	85
13	105	110	98	104	105
14	104	104	115	103	104
15	99	102	99	109	110
16	99	90	101	94	96
17	81	94	115	101	126
18	97	97	102	95	97
19	96	126	101	100	108
20	103	119	107	108	116

Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
(No.)	(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
1	53	89	71	63	69
2	66	57	66	70	69
3	78	86	82	73	86
4	54	57	65	59	56
5	75	68	70	70	68
6	62	61	54	60	50
7	72	64	67	75	66
8	70	75	77	78	69
9	67	83	66	62	72
10	72	66	71	72	67
11	61	73	61	67	75
12	56	61	63	67	55
13	67	65	61	60	68
14	64	66	67	65	66
15	55	64	58	65	63
16	56	49	58	54	60
17	50	59	71	63	73
18	60	59	64	61	64
19	56	68	62	65	66
20	66	70	63	67	69

2. Simulation (First Period)

Systolic Blood Pressure (mmHg)

(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
117.05	132.21	113.11	138.20	112.67
107.97	98.40	110.83	95.34	93.74
101.75	107.11	105.99	115.27	116.31
80.50	87.66	97.67	93.96	88.00
111.53	106.13	98.76	89.80	98.32
106.01	114.81	110.72	101.01	113.79
94.12	84.25	96.51	85.23	102.07
101.68	108.98	94.46	103.41	92.90
80.30	87.99	97.45	93.97	86.62
117.22	131.57	119.98	133.09	118.65
103.81	91.81	95.21	88.95	105.41
80.36	104.03	96.08	112.45	94.87
127.08	123.86	112.93	121.74	128.09
118.60	107.67	122.76	108.41	112.36
126.22	123.63	116.91	119.15	108.18
101.58	108.05	98.27	99.49	80.99
105.58	94.29	94.26	103.43	104.73
110.07	115.93	111.77	118.15	91.10
119.14	107.56	121.79	113.94	109.44
104.63	133.08	109.67	110.04	107.43

Diastolic Blood Pressure (mmHg)

(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
75.93	83.07	66.26	88.36	71.34
70.51	56.60	58.81	52.27	59.42
63.05	59.13	55.43	68.28	75.50
48.81	58.76	55.33	56.51	48.89
66.66	65.32	55.30	57.77	61.70
64.18	63.98	68.13	59.97	66.09
60.95	49.27	55.86	48.76	55.83
67.30	61.56	50.83	55.63	58.37
47.28	48.20	68.06	52.16	51.11
88.44	76.05	76.47	78.37	77.37
66.84	50.80	57.69	51.10	61.37
50.25	68.20	56.42	69.00	53.48
77.95	65.52	62.01	78.86	74.58
73.98	65.27	84.82	61.49	70.84
81.86	71.66	74.45	73.11	72.70
57.29	69.90	57.15	61.88	46.47
62.27	52.06	48.42	51.21	71.88
63.62	75.94	65.87	72.96	53.58
75.25	62.23	65.21	65.01	61.02
63.98	81.59	68.81	66.96	76.60

2. Simulation (Second Period)

Systolic Blood Pressure (mmHg)				
(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
113.82	123.25	131.25	115.76	122.21
86.72	86.64	89.96	83.09	81.86
109.06	103.91	99.92	109.91	107.86
100.35	108.32	95.05	86.49	96.52
70.53	86.54	101.12	94.57	83.35
101.95	117.74	104.21	105.34	95.93
105.67	107.27	96.55	99.63	101.40
90.38	92.83	91.34	92.75	70.99
85.91	87.84	95.26	85.59	98.45
108.94	126.53	122.04	120.83	130.65
90.72	94.33	109.58	99.06	99.34
86.87	106.78	92.48	83.88	91.85
108.30	129.06	125.06	109.37	109.62
96.43	116.10	107.14	101.78	117.28
117.69	113.06	107.71	113.15	123.26
88.33	99.96	100.28	114.23	88.00
94.46	100.35	84.63	115.89	106.98
97.96	108.03	104.18	99.93	95.83
96.96	106.85	98.20	89.83	95.96
100.62	137.68	111.03	113.46	117.15

Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
(8:30)	(10:00)	(11:00)	(12:00)	(13:00)
77.71	79.12	76.19	78.29	77.33
52.76	49.48	55.89	53.89	51.87
72.29	64.55	64.97	61.26	65.50
56.46	63.61	64.01	51.26	68.01
43.77	51.03	60.69	51.88	49.83
53.01	70.75	69.44	65.59	55.40
61.94	61.97	55.28	59.05	65.15
48.10	60.03	55.39	48.95	46.04
45.50	47.06	56.87	47.58	52.73
65.88	77.31	86.97	70.20	82.74
54.11	63.12	64.23	53.80	51.94
47.60	68.24	55.67	37.28	60.39
69.95	78.79	78.58	63.83	71.79
56.24	66.85	58.87	58.67	73.50
73.27	65.92	69.61	67.26	70.82
44.44	57.09	54.39	67.93	55.33
51.64	56.57	54.58	69.53	58.73
51.66	61.42	55.95	54.79	60.75
61.15	67.62	61.75	51.82	71.24
69.24	88.51	66.80	70.62	77.33

Original Data [First Period] (Systole)

Original Data [First Period] (Diastole)

Original Data [Second Period] (Systole)

Original Data [Second Period] (Diastole)

Simulation [First Period] (Systole)

Simulation [First Period] (Diastole)

Simulation [Second Period] (Systole)

Simulation [Second Period] (Diastole)

[Received May, 1991]