

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 20 日現在

機関番号：14301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23700335
 研究課題名（和文） 医学研究に特異的な制約とバイアスの下での正確なハザード比推測法の新規開発と応用
 研究課題名（英文） Exact estimation of hazards under the several bias in medical research
 研究代表者
 吉村 健一（Yoshimura Kenichi）
 京都大学・医学研究科・助教
 研究者番号：30415517

研究成果の概要（和文）：医学研究に特異的な制約とバイアスが存在する下で、拡張した重み付き並び替え法を用い、ハザード比の正確な推測を行う方法を新規開発した。本研究で開発した方法は、局外母数を柔軟に考慮できるようにしたため、広く応用可能であることが期待される。多重性による **over-fitting** が避けられない個別化医療の開発、ランダム化に動的割付を用いることにより標本空間が複雑となったような状況などへの応用が可能である。

研究成果の概要（英文）：A new estimation method of exact hazard parameter using weighted permutation was developed. This method is applicable to the situation with restrictions and bias that we frequently face in medical research, and it has a much broader range of application such as the analysis of individualized medicine, and data of randomized clinical trial using dynamic treatment allocation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

Cox 回帰モデルは医学領域でよく用いられる統計手法の 1 つである。計数過程に基づくアプローチにより、本モデルや部分尤度に関する理論的研究が急速に展開され、理論的性能の多くが明らかとなっている。しかしながら、Cox 回帰モデルの実際の応用場面に焦点をあてると、時代の要請にも関連して、未解決のままの問題がいくつか存在している。例えば、近年のトランスレーショナル・リサーチ（橋渡し研究）などで得られる小標本データでは、通常の漸近正規性に基づく推測が必ずしも適切でない。また近年の個別化医療の開発では、治療効果のある部分集団の探索が試みられるが、交互作用についての変数選択

を必要とし、**over-fitting** 傾向を有する解析法における治療効果の過大推定が問題となる。また医学では、既に割り付けられた患者の属性に依存した動的制約を伴うランダム化（最小化法などの動的割付法）を多用するが、慣習的にはこの動的制約を無視して解析がなされる。近年の研究環境を考えると、これらの問題は依然として重要であり、今後の医学研究の更なる発展のためにも、適切な統計学的解決法が望まれている。

本研究では、重み付き並び替え法の一般化および拡張により、医学研究の計画・解析に特異的な制約・バイアスの存在の下で実施する生存時間解析で用いることができる正確なハザード比推測法を新規に開発する。また

更に具体的な応用範囲として、最小化法など動的割付法を用いたランダム化試験や、変数選択を含む解析計画により **over-fitting** 傾向がある状況を想定し、具体的な応用場面において用いることができる正確なハザード比の推測法についても新規に開発する。

2. 研究の目的

本研究では、重み付き並べ替え法の一般化および拡張により正確な推測法を導入し、研究計画・解析に特異的な制約・バイアスの下で用いる正確なハザード比の推測法を新規に開発することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では以下の通り、重み付き並べ替え法の一般化、およびその拡張により正確な推測法を開発する。

(1) 正確なハザード比の推測法の新規開発

新たに局外母数の定式化や確率的近似法による効率化などの拡張を行うことで、重み付き並べ替え法を用いた推測法を一般化する。

なお、本研究に先行して実施した予備的検討から、最も単純な状況に限っては重み付き並べ替え法に基づく、正確なハザード比の区間推定が可能であり、更なる一般化可能性を有することが明らかになっている。このため、ここでは上記に示した拡張を行うことで応用可能性の高い正確なハザード比推測法を新規に開発する。

また本研究で拡張した方法の性能をシミュレーションで評価する。

(2) **over-fitting** を調整した下での正確な推測法の新規開発

(1)で開発した方法に基づき、正確なハザード比の区間推定法を新規に開発する。先行研究 (Jiang ら, JNCI 2007) では考慮できていない局外母数も適切に取り扱った上で、適切な推定法を開発する。また、特定の帰無仮説 H_0 「効果なし」 (zero null) の下では、この Jiang ら (JNCI 2007) による検定に帰着するようにする。

なお、本研究に先行して実施した予備的検討から、変数選択による有意な交互作用の探索を伴うと、通常の解析法で得られるハザード比の信頼区間にバイアスが生じ、その大きさは多重性の程度に依存することが明らかになっている。このため、ここではこのバイアスを減少させ、取り除くことが可能な推測法として、1) で開発した正確な方法を利用する。

(3) 動的割付法に対する正確な推測法の新規開発

(1)で開発した方法に基づき、この状況における正確なハザード比の区間推定法を新規開発する。動的割付法を用いた場合、新たに割付を行う患者の割付確率が、割付の順番、当該患者よりも先に割り付けられた者の属性分布および割付履歴の全てに依存する。(1)で拡張した重み付き並べ替え法に対して、この重みを追加的に組み入れることによって、具体的な区間推定法を開発する。

なお、本研究に先行して実施した予備的検討から、動的割付法の1つである最小化法を用いた場合、通常の漸近分散ではバイアスが生じることを明らかにしている。これは欧州薬事規制当局によって提起された問題を反映するものと考えられる。ここではこのバイアスを減少させ、取り除くことが可能な推測法として、(2)と同様に(1)で開発した正確な方法を利用する。

(4) 本方法の更なる具体的な応用範囲の検討

(1)で開発した方法の応用範囲として、同様に特異的な制約・バイアスを有するものを候補として検討する。ここでは、代替エンドポイントの評価における利用、個別化医療開発における生存時間解析における利用について検討を行う。

4. 研究成果

重み付き並べ替え法を拡張し、局外母数を与えた下で、比例ハザード性の仮定の下でハザード比を区間推定する方法を開発した。この局外母数は、重み付き並べ替え法の際に考慮されるリスクセットに対しての独立性によらず設定することが可能であり、これにより応用可能性の高い正確なハザード比推測法を新規に開発した。

信頼区間の推定には確率的近似法を用いた効率化が可能であり、これにより局外母数が存在する下でも区間推定が可能とできた。確率的近似法は、従来の推定法よりも時間を要するが、チューニング母数として適切なものを選択することで、効率を高められることが示唆された。現実的な設定の範囲内で実施したシミュレーションの結果、正確な区間推定が可能であることが確認できた。

また以上で開発した方法を用いると、**over-fitting** が存在する下や、動的割付法などの制約を伴う状況に対して、それぞれに内在する特異的な制約やバイアスを考慮することが可能であった。実際に、先行研究 (Jiang ら, JNCI 2007) では考慮できていない局外母数も適切に取り扱った上で、適切な推定法を開発することが可能で、特定の帰無仮説 H_0 「効果なし」 (zero null) の下では、この Jiang ら (JNCI 2007) による検定に帰着するように推測法を構成することが可能であった。また動的割付法を用いた場合には、新

たに割付を行う患者の割付確率が、割付の順番、当該患者よりも先に割り付けられた者の属性分布および割付履歴の全てに依存するものの、これら局外母数による制約の存在する下でも、本研究で拡張した重み付き並び替え法において柔軟な重みを取り扱うことによって、このような状況でもハザード比の正確な区間推定法を構成することが可能であった。区間推定を可能としたことにより、生存時間をエンドポイントとした非劣性試験の解析法として、これまでにない正確な方法の利用を可能とした。

現在シミュレーション実験を行って、性能評価を継続している。また動的割付法を用いた状況における応用については、既に実施され生存時間が収集された大規模検証的ランダム化試験のデータへの実際の適用を行うため、研究準備を行っている。

更なる応用範囲として、真のエンドポイントと代替エンドポイントが共に生存時間である状況での代替性の評価、及び個別化医療開発において *super-responder* が存在する状況下での生存曲線の評価において検討した結果、単純な状況に限定されるものの、本研究で開発した推測法をそれぞれ適用可能であることが示唆された。現在、それぞれの応用においてより具体的な定式化を継続して行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- (1) Tanaka S, Kinjo Y, Kataoka Y, Yoshimura K, Teramukai S. Statistical issues and recommendations for noninferiority trials in oncology: a systematic review. *Clin Cancer Res* 2012;18:1837-47.
- (2) Ikeda S, Yoshimura K, Onda T, Kasamatsu T, Kato T, Ishikawa M, Sasajima Y, Tsuda H. A combination of SCC-antigen, CEA, and CA19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2012;38:1260-1265.
- (3) Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, Asada M, Kikuyama M, Okabe Y, Inokuma T, Ohana M, Kokuryu H, Takeda K, Tsuji Y, Minami R, Sakuma Y, Kuriyama K, Ota Y, Tanabe W, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Uza N,

Watanabe T, Hagai H, Chiba T. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterology* 2012, in press.

- (4) Yoshimura K, Uehara K, Tojima Y, Kawai S, Mokuno Y, Maeda A, Kyokane T, Kobayashi S, Yoshioka Y, Nagino M. Optimal schedule of adjuvant chemotherapy with S-1 for stage III colon cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012, in press.

[学会発表] (計3件)

- (1) Yoshimura K. An issue in interpretation of results of clinical trials with survival endpoint when Cox model assumption does not necessarily hold in personalized medicine era, 3rd Worldwide Innovative Networking Symposium, 2011.
- (2) Yoshimura K, Teramukai S, Yamazaki K, Ohe Y. Is median survival time difference a good measure of effectiveness in individualized medicine era? Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, 2011.
- (3) Yoshimura K. Expand Your Thinking Lecture — Biostatistics toward better communication between clinicians and biostatisticians. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference & 3rd International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, 2012. (*J Thorac Oncol* 2012;11:S432).

[図書] (計1件)

- (1) 里見清一, 吉村健一. 誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈. 中外医学社, 2011.

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 健一 (YOSHIMURA KENICHI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 30415517