

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26330032

研究課題名(和文) 不完全観測を含む事象時間データのセミパラメトリック推測の理論的基盤と応用

研究課題名(英文) Theories and applications of semiparametric inferences for time-to-event data with incomplete data

研究代表者

杉本 知之 (Sugimoto, Tomoyuki)

鹿児島大学・理工学域理学系・教授

研究者番号：70324829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生存時間データ(典型的には寿命など)の統計分析において汎用されるCox回帰モデルのさらなる適用の拡大を意図して、いくつかの不完全な観測が生じるもとで得られた時間事象データを分析するためのセミパラメトリック推測法の基盤理論と統計的応用のより有益な展開を研究した。そして、実地において有意義な現象を扱う、Cox回帰モデルの拡張形や計数過程モデルをとりあげて、各モデルの特徴にあわせ、データ解析のために有益なツールの開発を行った。

研究成果の概要(英文)：In this research, we studied the fundamental theory, statistical applications and their useful developments for the semi-parametric inferences when analyzing time-to-event data obtained with incomplete observations, with the intention of extending the Cox regression model often used in statistical analysis of survival data (typically, life-time). We developed some useful tools for data analysis matched with the model characteristics, considering an extension of the Cox model and counting process model including important phenomenons in practice.

研究分野：統計科学

キーワード：統計的推測 生存解析 統計数学

1. 研究開始当初の背景

事象時間データとは、関心のあるイベントを経験するまでの時間を応答として観測されるデータであり、Cox 回帰モデルの提案とその解法は、事象時間データの解析において、従来の方法では解決できなかった諸種の難点に対して、大きなブレイクスルーを与え、現在、この領域のデータの解析、および計画、統計的予測のための必要不可欠なツールとなっている。Cox 回帰の統計理論は、セミパラメトリック推測に光をあて、修正尤度の「部分尤度」を生んでいる。この領域の統計解析の代表的ツールとして、Kaplan-Meier 推定値、ログランク検定、Cox 回帰モデルはある発展のラインに並ぶが、それぞれの原著論文は、数理科学論文としては、異例の引用件数を保持しており、そのインパクトの大きさがわかる。

Cox 回帰の推測の基礎理論が整備されるとともに、Cox 回帰モデルを基本として、実地の問題に適合するように、データの適用範囲の拡大(欠測共変量、区間打ち切りデータ、ランダム効果)や、多次元モデルや再起事象モデルといったモデルそれ自身の拡張がなされてきた。これらの発展を鑑みると、実地における有意義な展開や拡張を与えるようなCox回帰モデルを定式化できたとしても、その想定モデルにデータをあてはめれば、不完全観測データを伴う形で推測しなければならない問題を伴うことが多い。このような問題において、統計的推測の理論と方法論の両面において、あまり整備できていない課題は依然として多くあった。

2. 研究の目的

研究目的は、Cox 回帰モデルやその拡張型モデル(Cox 型計数過程モデル)の様々な状況のもとでの適用の拡大を意図し、いくつかの不完全観測のもとで生じる事象時間データに対するセミパラメトリック推測法の基盤理論と応用のより有益な展開を研究することである。また、ここで生じる3タイプの部分尤度(周辺プロフィール尤度、周辺部分尤度、擬似部分尤度)の性質と役割、これらの3タイプ尤度の相互関係を、これまでの研究をもとに、統計理論と応用の観点から、さらに明らかにしていき、それらを確固たる結果にしていく。そして、これらの知見に基づいて、3タイプ尤度の長所を活かした統計的方法の新規開拓を行う。

本研究では、とくに、実地において、有意義な現象を扱うCox型計数過程モデル、治癒混合Cox回帰モデル、区間中途打ち切りデータの推測、競合リスク問題、欠測共

変量を伴うCox回帰モデルなどを取り上げて行い、各モデルの特徴にあわせ、データ解析のために有益なツールの開発を行う。

3. 研究の方法

研究全体を通して、以下のような有意義な事象時間データの現象を扱うセミパラメトリック計数過程モデル：

- (a) 治癒混合Cox回帰モデル(これは異質な二つの潜在母集団をもつ特別な場合とみなせる)、
- (b) 2重中途打ち切りデータ(さらにより一般的な区間中途打ち切りデータ)を伴うCoxモデル、
- (c) 死因を必ずしも特定できない不完全観測を伴う競合リスク問題のCoxモデル(ここでは、相対生存率モデル、または相関のある事象時間のセミ競合リスク問題とフル競合リスク問題が密接に関係している)、
- (d) 欠測もしくは不完全観測の共変量をもつCoxモデル(傾向スコアを用いる場合もこの対象に入る)

をとりあげて実施していく。これまでの研究で得られた統計理論と方法論に基づいて、新しく開発される理論・方法と、既存のものとの関連を精査しながら行う。

方法論の研究では、例えば、モデル(c)に関連した研究では、相対生存モデルについてのSurvival回帰樹木法と生存関数のセミパラメトリック推定法の研究を進める。また、二つの事象時間データがコピュラ型の相関構造をもつが無競合リスク問題として実施された2変量ログランク統計量に関する研究を、セミ競合やフル競合リスク問題に発展させる。また、本研究に関係する重要な統計理論の研究として、3タイプのセミパラメトリック尤度の関係についての基礎研究を進めていく。

4. 研究成果

方法論の研究では、まず、相対生存モデルについてのSurvival回帰樹木法と生存関数のセミパラメトリック推定法の研究を行った。方法論の開発、理論研究、シミュレーション・データに基づく数値研究までは順調に行うことができた。ただし、開発したツールを実データに適用する段階において、とくに、高齢者層で負のハザードをもつ問題(つまり現実と通常の理論上の仮定の乖離)を内在することがわかり相対生存の統計量の見直しを行い、さらに、この話題と関係する最新の研究動向[例えば、Seppä K et al, 2016]の調査を行った。また、Survival回帰樹木法のモデル選択や最終的な解釈の段階で用いる予測指標として、

既存の指標に対する物足りなさを補うものと期待され、多くのメリットをもつ Brier スコアに関する推定法を開発する研究も行った。その結果、相対生存モデルのための Brier スコアとして、有望な推定量を二つ得ることができた。

また別の方法論の研究として、2 変量ログラंक統計量に関する研究を、さらにより実用的なセミ競合リスク問題、またはフル競合リスク問題に発展させて、統計量の漸近分布を調べ、検出力や必要標本サイズを求める公式を創出する研究を行った。検出力や必要標本サイズの大きさの挙動を、二つのハザード比の大きさや、二つの事象時間データ間の相関の大きさとの関係、異なるコピュラモデルの上でそれらがどのように変化するかなどの数値結果を纏め、論文として公表した。ここでのセミ競合リスク問題やフル競合リスク問題では、互いに相関する事象時間データ同士が、その一方の評価項目のイベント発生とともに他方の評価項目の観察打ち切りを引き起こすことによって、独立中途打ち切りが崩れるという問題をもつ。このような問題による情報損失が大きい場合では、通常、用いられるログラंक統計量やハザード推定法を修正して、同時推定法を用いることが有用であることもわかり、引き続き継続してする研究の課題を創出するきっかけの一つになっている。また、並行する別の研究として、これまでの研究の群逐次検定問題に拡張し、現在までに、方法論の基礎と計算プログラムを完成することができている。

統計理論の研究では、周辺部分尤度(MPL)と周辺プロフィール尤度(SPL)を結びつける基礎研究の一つとして、周辺部分尤度(MPL)の漸近収束を保証するための $\{0, 1\}^n$ 上の部分和過程理論の研究を行った。この結果、周辺部分尤度のある形式は、漸近的に、ゼロ集合(数え上げ計数測度の総和が有限になるように変換された、漸近的に連続体の濃度をもつ測度に関して)を除く最大値に収束することが示された。また、これらの研究の中で、周辺部分尤度(MPL)と周辺プロフィール尤度(SPL)は、ハザード関数上の高次元 Laplace 近似を確立することでより有益な接合をもつという予想が得られ、このことを確立するため、ここで現れる行列式の構造を調べ、Laplace 近似の分散推定量を得るための積率母関数を定式化できるように、残余項を評価するための理論研究を行った。また関係するシミュレーション研究を行い、その結果、ハザード関数上の高次元 Laplace 近似を確立することにおいて、有益となるいくつかの結果やツールが得られた。

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 7 件)

1. Sugimoto T, Hamasaki T, Evans SR, Sozu T. "Sizing clinical trials when comparing bivariate time-to-event outcomes" *Statistics in Medicine*, **36**, 1363-1382, 2017. 査読有
2. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. "Reducing unnecessary measurements in clinical trials with multiple primary endpoints" *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **26**, 631-643, 2016. 査読有
3. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR, Sugimoto T, Sozu T. "Group sequential strategies in clinical trials with multiple co-primary outcomes" *Statistics in Biopharmaceutical Research*, **7**, 36-54, 2015. 査読有
4. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Sozu T. "Group sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints" *In Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trial Design*, eds. Z. Chen et al., Chap. 14, 235-262, New York: Springer, 2015. 査読有
5. Sugimoto T. "On the convergence of observed partial likelihood under incomplete data with two class possibilities" *Open Journal of Statistics*, **4**, 118-136, 2014. 査読有
6. Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans SR, Sozu T. "Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints" *Statistics in Medicine*, **33**, 2897-2913, 2014. 査読有
7. Takata K, Kato H, Shimosegawa E, Okuno T, Koda T, Sugimoto T, Mochizuki H, Hatazawa J, Nakatsuji Y. "¹¹C-Acetate PET Imaging in Patients with Multiple Sclerosis" *PLoS One*, 9:11, 1-7, DOI: 10.1371/journal.pone.0111598, 2014. 査読有

[学会発表](計 3 件)

1. Sugimoto T, Hamasaki T, Evans SR,

Sozu T. " Sizing clinical trials with two survival outcomes" *The 25th South Taiwan Statistics Conference*, National Sun Yat-sen University, Jun. 24-25, 2016. (招待講演)

2. Sugimoto T, Hamasaki T, Sozu T, Evans SR. "Sizing clinical trials when comparing two interventions using two time-to-event outcomes" *The 2015 Joint Statistical Meetings*, Seattle, Aug. 8-13, 2015. (Poster Presentations)
3. 谷内颯樹・杉本知之. "切替を含む無作為化割付された治療効果の推定法に関して" 日本計算機統計学会第 28 回シンポジウム講演論文集 pp.3-6, 沖縄科学技術大学院大学, Sep. 14-15, 2014.

〔図書〕(計 1 件)

1. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T, Evans SR. "Sample Size Determination in Clinical Trials with Multiple Endpoints" Cham/Heidelberg/New York: Springer, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 知之 (Sugimoto, Tomoyuki)
鹿児島大学・理工学域理学系・教授
研究者番号：70324829

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()