

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 水 野 佐 智 子

本論文は、多施設臨床試験から得られた打ち切りを伴う生存時間データに対し、変量効果に特定の分布型を仮定しない比例ハザードモデルとラプラス近似に基づく近似尤度によりパラメータを推定することを提案したものであり、シミュレーションデータと実際の多施設臨床試験から得られた生存時間データへの適用を通し、提案した方法の性能の評価を行い、下記の結果を得ている。

1. 提案する方法の性能評価を行うために、多施設臨床試験の状況を想定したシミュレーション研究を行った。極端な生存時間を示す施設（外れ値）がある状況として、変量効果の分布に、正規分布の混合分布を仮定した。変量効果の分布の推定に関しては、提案する方法（調整パラメータ； $K=2$ ）が、尖度に関して過小評価の傾向がみられたものの、分散の推定においては他の方法と比べ、真値に近い値を示した。この結果より、提案する方法は調整パラメータを $K=2$ と設定すると、 $K=1$ 又は $K=0$ とした場合（ $K=0$ の場合は正規分布を仮定）に比べ、裾を引いた分布（正規性が崩れている）の場合には、変量効果の分布の分散の推定値が真値に近い値となることが示された。
2. また、正規性が成立している場合として、変量効果に正規分布 $N(0, 0.5)$ と $N(0, 0.1)$ を仮定した。その結果、固定効果の推定にはバイアス・平均 2 乗誤差ともに一定の傾向はみられなかった。提案する方法（ $K=2$ ）では、分布の分散の推定においては、他の方法と比べ、真値に近い値を示した。従って、提案する方法では、真の変量効果の分布が正規分布の場合にも、変量効果の分布の分散の推定値が真値に近い値となることから、セミパラメトリックな分布の仮定がパラメトリックな分布の仮定に比べ、変量効果の分布の推定、特に分散の推定を改善することが示唆された。
3. シミュレーションによる解析では、固定効果の推定に関しては、正規性が崩れた場合、正規性が成立していない場合のどちらの場合でも、バイアス・平均 2 乗誤差ともに一定の傾

向はみられず、変量効果を誤特定下場合の固定効果の推定の影響は認められなかった。この結果は、先行研究では、治療効果や背景因子などの施設間ではなく施設内でばらつく因子に関しては影響が小さいという報告と矛盾しないものではあるが、理論的には固定効果パラメータと変量効果に関するパラメータが直交していないことが影響することが考えられる。従って、シミュレーションなどによる更なる研究が必要と思われる。

4. 実際の多施設臨床試験（Z100 の第 III 相臨床試験：Z100 Trial）から得られた生存時間データに対し、提案する方法の適用を行った。但し、変量効果は、2 変量の SNP 分布(調整パラメータ： $K=0, 1, 2$)に従うと仮定した。固定効果パラメータの推定結果は、 K の設定間でほぼ変わらなかった。変量効果の分布に関しては、ベースラインリスク、治療との交互作用を示す変量効果どちらの周辺分布も、一峰性、対称性を示し、正規分布から大きく乖離してはいなかった。更に、提案するモデル($K=2$)の下で、各施設のベースライン効果と治療効果を予測したところ、ベースライン効果はばらついていたものの、治療効果に関してはそれほど大きなばらつきはみられなかった。これらの結果から、Z100 Trial のデータでは、変量効果の分布は正規性の仮定からの乖離が小さいことが示唆された。また、治療と施設に大きな交互作用がみられなかったことから、多少のベースラインリスクにおける施設間差は存在するものの、施設間で治療効果の大きなばらつきはみられず、治療効果が同様であることが示された。
5. 多施設臨床試験から得られた打ち切りを伴う生存時間データの解析において、施設間のばらつきを評価する方法として用いられる、変量効果を積の形でモデルに取り込んだ比例ハザードモデルにおいて、変量効果に特定の分布型でなく、データからセミパラメトリックに推定される **Seminonparametric Density** (SNP 分布)を仮定した。この方法により、変量効果に特定の分布型を仮定するという制限を緩めることができた。この方法は、真の変量効果の分布が歪んだり裾を引いていたりするような状況において有用と考えられる。

以上、本論文は変量効果を伴う比例ハザードモデルにおいて、変量効果の分布型の仮定をゆるめた統計的方法を提案した初めての研究であり、提案された方法論は、相関を伴う生存時間データを解析するための有用な方法であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。