

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21500286

研究課題名（和文） 生存時間解析に対するセミパラメトリック推測法の開発と応用

研究課題名（英文） Semiparametric inference for censored data and its applications

研究代表者

服部 聡 (HATTORI SATOSHI)

久留米大学・バイオ統計センター・准教授

研究者番号：50425154

研究成果の概要（和文）：

臨床試験において治療効果を推定する際には、何らかの統計的モデルの仮定が必要となる。その仮定が満たされない場合には結果の解釈が困難となる。本研究では、生存時間データに対して、モデルの仮定が誤っていても常に解釈可能な統計手法を開発した。また、患者の背景情報を用いて、治療効果をより精度よく推定することが望ましいが、どのように背景情報を解析に組み込むのが効果的かを判定する方法を与えた。

研究成果の概要（英文）：

In clinical trials, estimation of the treatment effect relies on some assumptions for statistical models. Violation of the assumptions may lead to difficulty to interpret results of the statistical analysis. In this research, we propose a method, which is interpretable in the presence of the violation. In addition, it is desirable to incorporate covariate information to draw more precise inference. We develop a method efficiently utilizing covariate information to increase statistical precision.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬生物・ゲノム統計解析

## 1. 研究開始当初の背景

医学分野では生存時間への予後因子の影響を評価する要求が多く、Cox 比例ハザードモデルと呼ばれるセミパラメトリックモデルが頻繁に用いられている。Cox 比例ハザードモデルが要求する比例ハザード性は、実際の

データで満足されないことも多く、そのため、比例ハザード性を要求しない推測法が近年活発に研究され、実用的な方法も多く提案されてきた。しかしながら、頑健性を考慮した推測法の開発や、回帰診断の方法、モデル選択の方法については、十分に研究されていな

い。

## 2. 研究の目的

生存時間解析におけるセミパラメトリックモデルに対する頑健推測法ならびにモデル選択の方法を開発する。当初は、比例ハザード性を満たさないセミパラメトリックモデルに対して、

- (1) 外れ値に対して頑健な推測法の開発
- (2) セミパラメトリックモデルに対する情報量規準の開発

を行うことを予定していた。研究を進める過程で

- (3) 無作為化試験においてモデル誤特定下で常に解釈可能な推測法

- (4) 無作為化試験での変数選択法

に関して着想を得た。無作為化試験においては、統計解析結果の客観性を担保するために、解析方法を事前に設定し、試験実施計画や統計解析計画書において、事前に解析法を明示することが一般的であり、データに基づいた解析法の選択は一般には行われない。このことは事前に設定した解析法(統計モデル)が、後から見ると妥当でない、あるいは最適でない可能性があることを意味する。臨床試験の主要な解析としては、治療効果がないという帰無仮説の検定を行うことが多く、先行研究により、例えばCoxモデルで解析する場合、適当な頑健分散を採用すると、モデルの誤特定があっても検定は妥当となることが示されている。しかしながら、誤特定したCox回帰による推定値はもはや意味を失ったものとなり、推定については誤特定が重大な影響を及ぼすこととなる。また、検定についても、妥当性の観点からは問題はないが、必ずしも考えられる検定方式の中で、最強力なものを採用している保障はなく、情報を必ずしも最適な方法で利用していないという問題点を残している。誤特定したCox回帰モデルにおける推定の問題を扱ったものが(3)であり、Cox回帰に基づいて、より効率的な共変量情報の利用を目指したものが(4)である。

(3)(4)いずれについても、作業モデルとしてCox比例ハザードモデルを用いるが、比例ハザード性が成り立たない状況を扱ったものであり、モデル誤特定に対する頑健性とモデル選択を扱った問題ということから、本研究の目的に合致するものであり、本研究内で実施した。

## 3. 研究の方法

(3)、(4)いずれの研究に対しても、はじめに最近の発展をレビューした。無作為化試験においては、検定の妥当性を確保することを重視し、解析法の変更を行わないことが通常であることから、本研究で対象とする問題に関する研究はほとんど行われていなくことが

わかった。そこで、新たな方法を考案し、理論的な観点からの正当化を行った。また、提案した方法の現実問題への有効性を、計算機シミュレーション実験と実データへの適用を通じて調べた。

## 4. 研究成果

(3)については、無作為化試験におけるCox比例ハザードモデルによる推測法を提案した。通常の部分尤度による推定法は、比例ハザード性が満たされないときには、解析結果が解釈できない。本研究では別の推定法を提案し、比例ハザード性が成り立つ場合には、対数ハザード比として解釈され、成り立たない場合にも、対数ハザードの時間平均として解釈される推定量を提案した。提案した推定量は常に一定の解釈をえることができる点で意義を有する。数値実験により、現実的な症例数において提案する方法が適切に働くことがわかった。また、(4)については、無作為化試験において、治療効果の検定の検出力を共変量情報を用いて改良する際に、どの共変量を用いると検出力を高くすることができるかをデータに基づいて判断する方法を提案した。提案法はブラインド・レビュー下、すなわち治療の割り付けの情報なしに実行可能であり、解析結果の客観性を損なうことなく実施できる点で有用である。実際、本研究において、症例数が十分に大きい場合には、適応的に解析手法を変更しているものの、検定の第1種の誤りの増大を来さないことを理論的に示した。また、現実問題に現れる程度うの症例数においても第1種の誤りの増大を来さないことを、数値実験により確認した。

## 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 Hattori S and Henmi M, Estimation of treatment effects based on possibly misspecified Cox regression, Lifetime Data Analysis、査読あり、印刷中、doi:10.1007/s10985-012-9222-8

② Hattori S, Testing the no-treatment effect based on a possibly misspecified accelerated failure time model. Statistics and Probability Letters、査読あり、82(2)巻、2012、

pp371-377、

doi:10.1016/j.spl.2011.10.016

- ③ Araki Y and Hattori S, Efficient regularization parameter selection via information criteria, Communications in Statistics, Simulation and Computation, 査読あり、印刷中
- ④ Hattori S and Yanagawa T, Mantel-Haenszel estimators for irregular sparse  $K \times J$  tables, Journal of Statistical Planning and Inference, 査読あり、140 巻、2010, pp2425-2432, doi:10.1016/j.jspi.2010.02.015
- ⑤ Hattori S and Kato M, Approximate subject-deletion influence diagnostics for Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) method, Statistics and Probability Letters, 査読あり、79、2009、pp1833-1838、doi:10.1016/j.spl.2009.05.013
- ⑥ Hattori S, Regression diagnostics of the semiparametric proportional rate model for irregularly-spaced repeated measurements, Communications in Statistics, Theory and Methods, 査読あり、38、2009、pp542-559、doi:10.1080/03610920802245758
- ⑦ 服部 聡, 生存時間解析におけるセミパラメトリック推測とその周辺、統計数理、査読あり、57、2009、pp119-138、<http://www.ism.ac.jp/editsec/toukei/tokeisuri-57j.html>

[学会発表] (計 10 件)

- ① 服部聡, 逸見昌之、共変量調整ログランク検定の選択について、統計関連学会連合大会、2011.9.5、九州大学
- ② 貞嶋栄二, 服部聡, 高橋邦彦、

Meta-analysis of prognostic studies of a biomarker with a study-specific cut-off value、EAR-BC2012、2012.2.3-4、Seoul National University

- ③ 服部聡, 逸見昌之、誤特定した Cox 回帰による統計的推測、科研費シンポジウム「医薬品の開発研究における統計的課題と挑戦」、2011年1月18日、大阪大学中之島センター
- ④ Hattori S, Henmi M, Estimation of treatment effect based on possibly misspecified Cox regression. International Biometric Conference, 2010年12月6-10日, Florianopolis-SC, Brazil.
- ⑤ 服部聡, 逸見昌之、誤特定した Cox 回帰による治療効果の推定、統計関連学会連合大会、2010年9月7日、早稲田大学
- ⑥ Hattori S, Analysis of stratified contingency tables via information criteria. EAR-BC2010, 2010年2月12日, Manipal university, Manipal, India.
- ⑦ Hattori S, Comparing randomized groups based on accelerated failure time model, The 1<sup>st</sup> IMS Asia Pacific Rim Meeting, 2009年6月28日-7月1日、National Seoul University.
- ⑧ Araki Y, Hattori S, Efficient regularization parameter selection based on information criteria, The 1<sup>st</sup> IMS Asia Pacific Rim Meeting, 2009年6月28日-7月1日、National Seoul University.
- ⑨ 荒木由布子, 服部聡, 情報量規準に基づく効率的な正則化パラメータ選択、統計関連学会連合大会、2009年9月9日、同志社大学

- ⑩ 荒木由布子, 服部聡、情報量規準に基づく効率的な正則化パラメータ選択、日本計算機統計学会第 23 回シンポジウム、  
2009 年 11 月 7-8 日、札幌学院大学

〔図書〕(計 1 件)

- ① 館田英典、服部 聡、近代科学社、ゲノム創薬のためのバイオ統計 (バイオ統計学シリーズ 6, 2010, pp153-202

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

服部 聡 (HATTORI SATOSHI)  
久留米大学バイオ統計センター・准教授  
研究者番号：50425154

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：