

Cox 比例ハザードモデル誤特定下におけるモデルに依存しない仮定検証法

小向翔

大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 医学統計学

E-mail: skomukai@biostat.med.osaka-u.ac.jp

臨床試験において生存時間アウトカムに対する治療効果を評価する際には、ログランク検定や Cox 比例ハザードモデルに基づく検定が頻繁に使用される。Cox 比例ハザードモデルにより共変量の影響を調整した下での治療効果に対する検定は、生存時間と共変量の関係性を適切に特定できた場合にログランク検定よりも高い有効性が得られる。しかしながら、この方法はモデリングに強く依存しており、生存時間に本来影響を与える共変量を含めないモデルや、関数型を誤特定したモデルを適用した場合には妥当な結果は得られない。Cox 比例ハザードモデルを誤特定した場合に対する議論も多く報告されておる。Lin and Wei (1989)は誤特定モデル下で妥当なロバスト分散を提案し、それに基づいたスコア検定を提案した。Lin and Wei (1989)のスコア検定は、打ち切り分布が他の確率変数と独立の下で妥当な検定方法である。Kong and Slud (1997)はロバスト分散に基づくスコア検定を、打ち切り分布が共変量を与えた下で治療群と条件付き独立、もしくは治療群を与えた下で共変量と条件付き独立の仮定の下で妥当な方法に拡張した。また、DiRienzo and Lagakos (2001)は、これら検定は仮定が満たされていない場合に治療効果と生存時間の関連に対する正確な評価とならないという問題が生じることを示した。

本研究では、臨床試験における治療効果の評価において使用される、Cox 比例ハザードモデルに基づくロバストスコア検定、で要求される仮定を検証する方法を提案する。打ち切り分布に対して治療群と共変量を共に説明変数とした加法ハザードモデルを仮定し、治療群効果に対する検定を構築する。作業モデルにおける治療群に対応する回帰係数は、共変量を所与とした下で治療群が打ち切り分布に与える影響を表しており、この回帰係数に対する検定は、Cox 比例ハザードモデルに対するロバストスコア検定で要求される条件付き独立性の仮定の検証に対応する。更に、作業モデルとして加法モデルを使用することによって、モデルを誤特定した場合でも妥当な検定が構築可能となる。すなわち、モデルに依存しない仮定の検証が可能となることが期待される。本研究の提案法は、臨床試験における治療効果に対する結果の妥当性を担保するという意義を持つ。発表では提案法の性質並びに数値実験による性能評価の結果を報告する。

Lin, D. Y. and Wei, L. J. (1989) The robust inference for the Cox proportional hazards model. *Journal of the American Statistical Association*, **84**, 1074-1078.

Kong, F. H. and Slud, E. (1997) Robust covariate-adjusted logrank tests. *Biometrika*, **84**, 847-862.

DiRienzo, A. G., Lagakos, S. W. (2001) Effects of model misspecification on tests of no randomized treatment effect arising from Cox's proportional hazards model. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, **63(4)**, 745-757.