



Title	カーネル密度を用いた不均等割付における適応ランダム化のシミュレーション研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大野, 浩太
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13431号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/74237
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2445
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Kota_Ono_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 大野 浩太

主査 教授 西浦 博
審査担当者 副査 准教授 中村 幸志
副査 教授 大滝 純司
副査 教授 荒戸 照世

学位論文題名

カーネル密度を用いた不均等割付における適応ランダム化のシミュレーション研究
(Adaptive Randomization with Unequal Allocation Using Kernel Densities: A Simulation Study)

臨床試験において、倫理的制約等の理由から不均等割付の実施が必要となることがある。不均等割付を行う場合には適切なランダム化法を選択する必要があり、特に割付変数のバランスを考慮して割付を行う最小化法で注意を要する。本研究は、連続変数をカテゴリ化することなく割付変数として使用できるカーネル密度最小化法に関して、不均等割付を行った際の群間の共変量分布のバランス性能および統計的性能（ α エラーおよび検出力）を検討したシミュレーション研究である。

研究では最小化法の不均等割付として偽群法を用いた。単純ランダム化法、層別置換ブロックランダム化法、Pocock and Simon の最小化法を比較対象として、不均等割付を行った時の群間の被験者数および共変量分布のバランスについて、群間の被験者数差および群間比較の p 値を指標としてシミュレーションにより評価した。その結果、不均等割付を行った場合でも、均等割付を行った時と同様に、カーネル密度最小化法のバランス性能が最も優れていることが判明した。また、割付時に考慮しない変数については、全てのランダム化法で同程度のバランス性能であった。次に、不均等割付を行った時の α エラーおよび検出力を評価するため、線形モデル、ロジスティックモデル、Cox モデルを解析に用い、カーネル密度最小化法の不均等割付が適切に実施されたかを評価するために並べ替え分布のシフトを用いた。その結果、いずれのモデルにおいても、カーネル密度最小化法で不均等割付を実施した時の並べ替え分布のシフトは無視できる程度であり、偽群法を用いればカーネル密度最小化法の不均等割付が適切となることが示された。また、すべてのモデルにおいて、カーネル密度最小化法では最も α エラーが小さく保守的な結果となったが、ある治療効果以上では他のランダム化法と同程度または数%程度高い検出力となった。共変量の関数形を誤特定した Cox モデルにおいては、全てのランダム化法で α エラーが増大し、全ての割付変数で調整した場合は α エラーが有意水準以上となったが、カーネル密度最小化法の α エラー増大が最も小さかった。この研究は、割付変数が連続変数である場合にカテゴリ化を要しないカーネル密度最小化法が、偽群法を用いた不均等割付で適切に機能し、他のランダム化法と比べて

群間の共変量分布のバランス性能に優れ、各モデルにおけるその統計的性能の特徴を示した研究としては初の報告となる。

学位論文内容の口頭発表後、副査の大滝純司教授より、本シミュレーション研究の限界は何かと質問があった。申請者は、一般的なシミュレーションの限界が本研究にも当てはまり、検討した設定以外の設定でも同様の結果が得られる保証がないことが限界であるが、被験者数や割付比等の設定として実際によく見られる設定を用いたので、広く適用可能であると回答した。続いて、副査の中村幸志准教授より、本研究で初めて検討されたことに今までの研究者は気付いていなかったのかと質問があった。申請者は、最小化法が 1970 年代に提唱されて以降、単純に最小化法を不均等割付に適用すると問題が生じることが 2009 年頃まで明らかではなく、多くの実務統計家が不均等割付時に気を付けるべき点を認識していなかったと考えられると回答した。また、適切に不均等割付が機能するかをランダム化法ごとに検討する必要があるが、その認識が多くの統計家にはないのではないかと回答した。続いて、主査の西浦博教授より、観察研究では Cox モデルで多変量解析を行うことがよくあるが、モデル誤特定の問題がある場合、観察研究では Cox モデルを使用できないのかという質問があった。申請者は、観察研究においては検定で評価するのではなく、パラメータ推定値とその信頼区間で評価することと関数形を含めたモデル探索を行うことが重要であり、観察研究でも Cox モデルを使用できると回答した。加えて、主査よりバランス性能評価でベルヌーイ変数が 2 つ設定されている理由について質問があった。申請者は、臨床試験では重症度等カテゴリ変数が複数あることから、2 区分のカテゴリ変数として 2 つ設定しており、区分数を増やしたり区分の割合を変えても結果は変わらないことを回答した。

その他、副査の荒戸照世教授より、「状況によってカーネル密度最小化法での検出力が 1~3% 高い」とあるが、図では重なってほとんど差が見えず、1~3% というのは意味のある差なのかと質問があった。申請者は、一般的に何% 高ければ意味のある差かと判断することはできないが、わずかながらでも数値的に優れていればよいと回答した。

申請者は質問の主旨を的確に理解し、専門領域の文献的見解を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、今後の研究への展開について自らの考えを示すことができた。

この論文は、連続変数を割付変数として使用できるカーネル密度最小化法について、偽群法を用いれば不均等割付が正しく機能し、その群間の共変量分布のバランス性能および統計的性能を明らかにした点で高く評価される。今後の臨床試験で用いられることによって、群間の共変量分布が不均衡となる可能性を減らし、臨床試験の質向上および結果の解釈の一助に貢献することが期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。