HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Description	配架番号：2445
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13431号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74237
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kota_Ono_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　大　野　浩　太

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）

【背景と目的】ランダム化臨床試験を実施する上で、被験者登録の促進や倫理的制約といった理由から、割付比を 1:1 に揃えない不均等割付が必要となる場合がある。また、一般的に臨床試験では群間の共変量分布のバランスを揃えることが比較可能性の担保と結果の解釈のために重要となる。群間の周辺共変量分布を均衡させる割付方法に最小化法が存在するが、最小化法を単純に不均等割付に適応すると、ランダム化に基づいた統計量の分布が 0 から離れる方向へシフトし、並べ替え検定などのランダム化に基づく検定の検出力が落ちることが分かっている。近年、その解決法である偽群法が提案されたため、現在ではカテゴリカルな共変量を用いた最小化法を用いる場合には偽群法を用いればよい。しかし、臨床試験では連続変数も扱われ、通常の最小化法を用いる場合は連続変数をカテゴリ化する必要があるため、情報の損失が生じる。現在までに連続変数をそのまま扱える最小化法がいくつも提案されているが、その中で Ma ら (2013) の提案したカーネル密度最小化法が、均等割付の状況において最も群間の共変量分布のバランスを揃えることが彼らのシミュレーションによって示された。これら連続変数をそのまま扱える最小化法が不均等割付の状況において検討された報告はなく、不均等割付の状況における共変量分布の均衡や統計的性能を検討することで、不均等割付における適切なランダム化法を選択することが可能となる。本研究では最も群間の共変量分布のバランスを揃えることが可能であるカーネル密度最小化法に注目し、有限標本における群間の共変量分布の均衡性能とαエラーや検出力といった統計的特性の評価をシミュレーションにより評価することとした。割付調整変数がカテゴリカル変数のみの場合、本手法は最小化法の中で最も使用実績のある Pocock and Simon の最小化法に一致するため、本研究により共変量分布の均衡性能や統計的特性が評価され、本手法の実試験への適用が進むことが期待される。

【対象と方法】本研究は実データを用いないシミュレーション研究である。不均等割付に対応するため、Kuznetsova ら（2012）が提案した偽群法により不均等割付を行う。本研究で注目するカーネル密度最小化法は、次のとおりである。今、新たな被験者が試験に組み入れられ、その時の割付前の群$j(j = 1, \dots, L)$における被験者数をn_jとする。また、$j'(j' = 1, \dots, L)$を新規被験者が仮に割り付けられる群とする。この時、仮に新規被験者が群j'に割り付けられた時の群jにおける被験者数を$n_{jj'}$とすると$j = j'$なら$n_{jj'} = n_j + 1$、$j \neq j'$なら$n_{jj'} = n_j$となる。M_1を連続変数の数、M_2をカテゴリカル変数の数、$M = M_1 + M_2$とし、$Z_{ijk}(k = 1, \dots, M)$を被験者$i\left(i = 1, \dots, n_{jj'}\right)$のベースライン変数、$z_{0k}$を新たに組み入れられた被験者のベースライン変数とする。仮に新規被験者が群j'に割り付けられた時、カーネル密度を用いて推定される群jの連続変数Z_kの密度関数をz_{0k}において評価した値は下記となる。

$$\hat{f}_{jj'}(z_{0k}) = \frac{1}{n_{jj'} h_k\left(n_{jj'}\right)} \sum_i^{n_{jj'}} K\left(\frac{z_{0k} - Z_{ijk}}{h_k\left(n_{jj'}\right)}\right)$$

$K(.)$は正規カーネル関数、$h_k\left(n_{jj'}\right)$はバンド幅である。また、新規被験者が仮に群j'に割り

付けられた場合の群j'における連続変数Z_kに関するバランススコアを下記のとおりレンジで定義する。

$$\Delta d_{j'k} = \underset{j}{\mathrm{Range}}\left(\frac{n_{jj'}}{n}\hat{f}_{jj'}(z_{0k})\right)$$

なお、カテゴリカル変数の場合はz_{0k}における被験者の割合を密度関数値の変わりに用いればよい。このバランススコアを共変量に関して和をとった総バランススコアを算出し、最小の群に高確率を付与した割付を行う。このカーネル密度最小化法について、1. 群間の被験者数および共変量分布のバランス、2. 線形・ロジスティック・Cox モデルを用いた際のαエラーと検出力、3. 並べ替え分布のシフト、並べ替え検定のαエラーと検出力をシミュレーションにより評価した。

【結果】群間の被験者数について、すべての割付比でカーネル密度最小化法と Pocock and Simon の最小化法が最もバランス性能がよく、両者とも同程度の性能であった。また、群間の共変量分布について、すべての割付比および共変量でカーネル密度推定法が最もバランス性能がよかった。割付時に考慮しなかった変数があった場合、単純ランダム化法と同程度のバランス性能であり、考慮した共変量分布を揃えられる分、カーネル密度最小化法が他の方法より優れていた。次に、各モデルを用いた際の各方法のαエラーと検出力を検討した。すべてのモデルにおいて、未調整の場合に単純ランダム化法のαエラーは有意水準付近であり、他の手法は保守的で、そのうちカーネル密度最小化法は最も保守的であった。すべての共変量で調整した場合、共変量の関数形を正しく特定できれば、すべての方法でαエラーは有意水準付近となった。しかし、共変量の関数形を正しく特定しなかった場合、線形モデルおよびロジスティックモデルを用いた際に単純ランダム化法以外の方法で若干保守的な結果となり、Cox モデルではすべての方法でαエラーが有意水準以上となった。検出力については、すべての共変量で調整した場合にすべての方法で最も大きな検出力が得られた。単純ランダム化法以外の方法では、治療効果が大きくない場合に単純ランダム化法よりも検出力が若干低かったが、治療効果が大きくなると逆転し、共変量の関数形を誤特定した場合ではカーネル密度最小化法で他の方法より 1〜3%程度検出力が高くなった。最後に、並べ替え分布のシフトと並べ替え検定について、前者ではシフトは無視できる程度であり、後者ではすべての状況でαエラーは有意水準付近となった。また、ほとんどの状況において、並べ替え検定の検出力はすべての共変量で調整した結果より大きく下回ることはなかった。

【考察】群間の被験者数および共変量分布の均衡性能は、均等割付下での Ma らの先行研究 (2013) と整合する結果であり、不均等割付においてもカーネル密度最小化法の均衡性能は保たれると考えられた。線形モデルを用いた際のαエラーと検出力については Ma ら (2015) と Li ら (2018) の先行研究に類似した結果が得られ、均衡性能と同様に不均等割付においても性能が保たれると考えられた。Cox モデルにおいて、共変量の関数形を誤特定した場合にすべての方法でαエラーの増大が生じていたが、これはポアソンモデルにおける Fan ら (2018) の結果と類似していた。モデルの誤特定問題は共変量を考慮した割付における解析に限った問題ではないが、特に Cox モデルでの理論的検討を今後の検討課題としたい。最後に、カーネル密度最小化法の下でも統計量の並べ替え分布はシフトせず、偽群法は有限標本においてカーネル密度最小化法を用いる場合にも機能することが確認できた。並べ替え検定は特にロジスティックモデルや Cox モデルにおいて、統計量の正規近似精度が悪くなる小〜中標本において有用であると考えられた。

【結論】カーネル密度最小化法は他の割付方法よりも共変量のバランス性能に優れ、統計的特性は同程度または若干優れていた。連続変数を割付時に考慮する場合、今後カーネル密度最小化法を実際の臨床試験に適用していくことが望ましい。