複数の二値評価変数をもつ臨床試験における検定法

石原　拓磨　(大阪大学大学院・医学系研究科)
山本　紘司　(大阪大学大学院・医学系研究科)

臨床試験の検証的段階では，薬剤や治療処置による治療効果を評価するために複数の評価変数を主要評価変数として用いる場合がある．本発表では特に複数の評価変数のうち，少なくとも1つの変数について優越性の根拠が得られ，その他すべての変数に対しては非劣性の根拠が得られるときにのみ治療効果があると判断するような試験を考える．ここでは簡単のため2群比較を想定し，2つの群 $(i=1,2)$ の p 個の評価変数に対して，次のような複合帰無仮説 H_0 を考える．

$$H_0 : \left\{ \max_{1 \le j \le p} \mu_j \le 0 \right\} \cup \left\{ \min_{1 \le j \le p} (\mu_j + \epsilon_j) \le 0 \right\} \tag{1}$$

ここで μ_j は，第 i 群における j 番目の評価変数の処置効果を $\mu_{ij}(i=1,2;j=1,...,p)$ としたときに $\mu_j = \mu_{1j} - \mu_{2j}$ で表される処置効果の群間差であり，$\epsilon_j(j=1,...,p)$ は $\epsilon_j \ge 0$ の非劣性マージンである．

また，$Y_{ijk}(i=1,2;j=1,...,p;k=1,...,n_i)$ を第 i 群の j 番目の評価変数における k 症例目の処置効果を表す確率変数，$\bar{Y}_{ij}(i=1,2;j=1,...,p)$ を第 i 群の j 番目の平均処置効果としたとき，$X_j = (\bar{Y}_{1j} - \bar{Y}_{2j})(j=1,...,p)$ を要素に持つベクトルを $\mathbf{X} = (X_1,...,X_p)^t$ とする．ここに“t”は転置を表す．

このとき上記の仮説（1）に対して Bloch et al.（2001）は次の場合に棄却する検定手順を提案した（有意水準 α）：

$$T^2 \equiv c^2_{n_1,n_2} \mathbf{X_j^t} \hat{\Sigma}^{-1} \mathbf{X_j} > T^2_\alpha \quad \text{and}$$
$$c_{n_1,n_2}(X_j + \epsilon_j)/\sqrt{\hat{\sigma}_{jj}} > t_\alpha \quad \text{for} \quad j=1,...,p.$$

ただし，n_1, n_2 はそれぞれの群における症例数，$c^2_{n_1,n_2} = n_1 n_2/(n_1+n_2)$ であり，$\hat{\sigma}_{jj}$ は確率変数ベクトル $\mathbf{X}$ の分散共分散行列の推定値 $\hat{\Sigma}$ の j 番目の対角要素，T^2_α 及び t_α はそれぞれ T^2 統計量及び t 分布の上側 α パーセント点である．

また，Bloch らの検定手順に片側尤度比検定統計量を用いた手法として Perlman and Wu（2004）は次の場合に帰無仮説（1）を棄却する手法を提案した（有意水準 α）：

$$\|\mathbf{X} - \pi_s(\mathbf{X};\mathscr{N}^p)\|^2_s > c^*_\alpha \quad \text{and}$$
$$c_{n_1,n_2}(X_j + \epsilon_j)/\sqrt{\hat{\sigma}_{jj}} > t_\alpha \quad \text{for} \quad j=1,...,p.$$

ここに $\mathbf{S}$ を確率変数ベクトル$\mathbf{x}$ の分散共分散行列の推定値としたとき，$\|\mathbf{x}\|_s^2 \equiv \mathbf{x}^t\mathbf{S}^{-1}\mathbf{x}$，$\pi_s(\mathbf{X};\mathscr{N}^p)$ は p 次元ユークリッド空間上の非負象限 $\mathscr{N}^p$ への $\mathbf{X}$ の射影ベクトルであり，c_α^* は次の条件を満たす定数である:

$$\alpha = \frac{1}{2}\Pr\left[\frac{\chi_{p-1}^2}{\chi_{n_1+n_2-p}^2} > c_\alpha^*\right] + \frac{1}{2}\Pr\left[\frac{\chi_p^2}{\chi_{n_1+n_2-p-1}^2} > c_\alpha^*\right].$$

ただし，χ_n^2 は自由度 n のカイ二乗統計量である．
さらに，この手法よりも検出力の高い方法として Nakazuru et al.（2014）は次のような検定手順を提案した:

$$min(\bar{u}_A^2, \bar{u}_B^2) > c \quad \text{and}$$
$$c_{n_1,n_2}(X_j+\epsilon_j)/\sqrt{\hat{\sigma}_{jj}} > t_\alpha \quad \text{for} \quad j=1,...,p.$$

ただし，$\mathbf{u}_A \equiv (u_{A1},...,u_{Ap})^t = c_{n_1,n_2}\mathbf{AX}$，$\mathbf{u}_B \equiv (u_{B1},...,u_{Bp})^t = (\frac{det\mathbf{A}}{det\mathbf{B}})^{2/p}c_{n_1,n_2}\mathbf{BX}$ をそれぞれ p 変量標準正規分布に従う統計量としたとき $\bar{u}_A^2$，$\bar{u}_B^2$ は，

$$\bar{u}_A^2 = \sum_{j=1}^{p} max(u_{Aj},0)^2$$
$$\bar{u}_B^2 = \sum_{j=1}^{p} max(u_{Bj},0)^2$$

である．行列 $\mathbf{A},\mathbf{B}$ についてはここでは割愛し，詳細は Nakazuru et al. (2014) を参照のこと．c は Glimm et al. (2002) によって提案された以下の条件を満たす定数である:

$$\frac{1}{2^p}\sum_{j=0}^{p-1}\frac{p!}{j!(p-j)!}\frac{1}{B(\frac{p-j}{2},\frac{n_1+n_2-1-p+j}{2})}\int_0^{c/(n_1+n_2-1)} r^{\frac{p-j}{2}-1}(1-r)^{\frac{n_1+n_2-1-p+j}{2}-1}dr + \frac{1}{2^p} = 1-\alpha$$

ここに，$B(a,b)$ はベータ関数である．

これらの研究では，処置効果の差 X_j は連続変数として議論されている．そこで本発表では，特に評価変数が二値変数である場合において，第 i 群の j 番目の評価変数に対する標本比率を $\hat{\pi}_{ij}(i=1,2;j=1,...,p)$，第 j 番目の評価変数の標本比率の群間差を $\Delta_j = \hat{\pi}_{1j} - \hat{\pi}_{2j}$ としたとき，次の場合に帰無仮説（1）を棄却する検定手順を次のように提案する（有意水準 α）:

$$\chi^2 \equiv \mathbf{\Delta}^t\hat{\mathbf{\Sigma}}^{t^{-1}}\mathbf{\Delta} > \chi_\alpha^2 \quad \text{and}$$
$$\frac{\Delta_j+\epsilon_j}{\sqrt{\frac{\hat{\pi}_{1j}(1-\hat{\pi}_{1j})}{n_1}+\frac{\hat{\pi}_{2j}(1-\hat{\pi}_{2j})}{n_2}}} > Z_\alpha \quad \text{for} \quad j=1,...,p.$$

ただし，$\mathbf{\Delta}^t = (\Delta_1, ..., \Delta_p)^t$ であり，χ^2_α 及び Z_α はそれぞれ χ^2 分布及び標準正規分布の上側 α パーセント点である．

提案する検定手順の性能についてはモンテカルロシミュレーションを用いて検出力と Type I error rate を評価する．シミュレーション結果や実際のデータ解析等については当日報告の予定である．

参考文献

Nakazuru, Y., Sozu, T., Hamada, C. and Yoshimura, I. (2014). A new procedure of one-sided test in clinical trials with multiple endpoints. *Japanese Journal of Biometrics,* **35**, 17-35.

Perlman, M.D. (1969). One-sided testing problems in multivariate analysis. *The Annals of Mathematical Statistics,* **40**, 549-567.

Perlman, M.D. and Wu, L. (2004). A note on one-sided tests with multiple endpoints. *Biometrics,* **60**, 276-280.

Bloch, D.A., Lai, T.L. and Tubert-Bitter, P. (2001). One-sided tests in clinical trials with multiple endpoints. *Biometrics,* **57**, 1039-1047.

Bloch, D.A., Lai, T.L., Su, Z. and Tubert-Bitter, P. (2007). A combined superiority and non-inferiority approach to multiple endpoints in clinical trials. *Statistics in Medicine,* **26**, 1193-1207.