

共変量適応的ランダム化臨床試験における ブートストラップ法に基づく統計的推測

ランダム化臨床試験においては、結果変数に影響を与える因子（共変量）が事前に明らかになっている場合には、最小化法（Taves, 1974; Pocock and Simon, 1975）や層別ブロック割り付けなどを用いて共変量の均衡を立つように試験をデザインすることが一般的である。最小化法などの共変量適応的ランダム化を行った場合、群間の平均値の差などの要約指標の推定精度は完全ランダム化の場合と比較して上昇することが知られている。しかしながら、デザインを考慮しない通常の t 検定などの解析を行ってしまうと、推定量の分散の過大評価により、検定は過度に保守的になり、検出力が低下する（e.g. Hasegawa and Tango, 2009; Shao, Yu, and Zhong, 2010）。この問題に対して、並べ替え検定（Simon, 1979）、ブートストラップ検定（Shao, Yu, and Zhong, 2010）などのノンパラメトリックな検定手法が提案されているが、いずれの手法も「群間差がない」という帰無仮説の成立を前提として帰無分布を推定しており、区間推定にはただちに用いることができない。そこで本研究では、ブートストラップ法を用いて要約指標の標本分布を推定する新しい方法を提案する。提案法は帰無分布の成立を前提としないため、真の群間差の値によらずに標準誤差推定や区間推定を行うことが可能である。シミュレーション実験により提案法の性能評価を行った結果を報告する。

参考文献

- Hasegawa, T. and Tango, T. (2009). Permutation test following covariate-adaptive randomization in randomized controlled trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **19**, 106–119.
- Pocock, S. J. and Simon, R. (1975). Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* **31**, 103–115.
- Shao, J. and Yu, X. (2013). Validity of tests under covariate-adaptive biased coin randomization and generalized linear models. *Biometrics* **69**, 960–969.
- Shao, J., Yu, X. and Zhong, B. (2010). A theory for testing hypotheses under covariate-adaptive randomization. *Biometrika* **97**, 347–360.
- Simon, R. (1979). Restricted randomization designs in clinical trials. *Biometrika* **35**, 503–512.
- Taves, D. R. (1974). Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **15**, 443–453.