

二値かつ欠測を含むデータのランダム化比較試験における共変量調整法の検討

北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 三上 剛史

Division of Biostatistics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Kitasato University

1. 序論

本研究では、結果変数が二値データのランダム化比較試験における周辺治療効果の推定に着目する。

ランダム化比較試験は、被験者を治療群と対照群に無作為に割り付けることにより、群間の治療に影響を与える変数を考慮しない下での治療効果（周辺治療効果）を推定するための試験手法である。

現在、医療現場において使用されている薬剤の多くは、このランダム化比較試験により有効性を実証されたものであるが、ランダム化比較試験による周辺治療効果の推定には、いくつかの問題点が存在する。

その代表的な問題として、交絡因子があげられる。ランダム化比較試験では交絡因子の影響を常に除去しているわけではないため、周辺治療効果の推定精度を向上させるには共変量による調整がしばしば必要となる。また結果変数が二値データの場合には、二値データの共変量調整法として主に用いられているロジスティック回帰分析を行っても、周辺治療効果の推定は不可能なことが知られている。

そこで Zhang et al (2008) は、二値データにおける共変量調整法として、共変量調整をしないロジスティック回帰分析の式に、結果変数と共変量の関係をモデル化する補正項を加えることで、共変量の不均衡を補正し、推定精度を高めるセミパラメトリック共変量調整法を提案した。

この Zhang の手法により、結果変数が二値データのランダム化比較試験の際に共変量調整を行っても、周辺治療効果を推定することが可能となった。しかしながら、この手法を実際の臨床試験に適用するには未だ問題点が残っている。その問題は、結果変数の欠測である。

臨床試験では、被験者の症状の悪化、来院拒否など、様々な理由で結果変数に欠測が生じる。臨床試験のための統計的原則の中には「欠測値は、臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である。したがって、データ収集及びデータマネジメントに関しては、治験実施計画書が要求する事項について、すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである。」と記載している。このように、臨床試験において欠測が生じた際には、欠測を適切に取り扱って解析を行う必要があり、Zhang の手法に関しても例外ではない。しかし、Zhang の手法に関しては欠測を含むデータに関する解析への拡張法は未だ提案されていない。このことから本研究では、結果変数が欠測を含む二値データの際に共変量調整を行っても、周辺治療効果の推定が可能となる新たな方法を提案する。具体的には、Zhang の手法を欠測が生じた際に扱う解析法を用いて拡張する。

以下に、Zhang の手法を拡張するのに必要な、欠測が生じた際の解析方法について示す。結果変数に欠測が生じた際、通常用いられる代表的な解析手法は Complete Case 解析である。この解析方法は欠測のメカニズムを無視して、観測された結果変数のみで治療効果の推定を行う。Complete Case 解析は、Missing Completely at Random (欠測するが否かが、観測されたデータにも観測されなかったデータにも依存しない場合) の条件下では治療効果の推定に関して問題なく使用できる。しかし、Missing at Random (欠測するか否かが観測されたデータにのみ依存する場合) 等、実際の臨床試験において想定される欠測の条件下では、治療効果の推定にバイアスを生じることが知られている。

そこで、近年提案されている方法として Inverse Probability of Censoring Weighted 法 (以下、IPCW 法) がある (Robins et al. 1995)。この手法は被験者が観測される確率の逆数で被験者を重み付けた解析であり、欠測メカニズムが Missing At Random の条件下であっても、バイアスのない治療効果の推定を行うことが出来る。

本研究では新たな提案法として、Zhang らの手法をこの IPCW 法によって拡張する。また、結果変数に Missing at Random の条件下の欠測を含む、二群比較の臨床試験をシミュレーションによって想定し、提案法の推定精度を従来法と比較検討する。

2. 方法

2.1 二値データのランダム化比較試験における周辺治療効果の推定

2.1.1 ランダム化比較試験

Y を結果変数、 Z を割付の指示変数、 X を共変量とする、二群間のランダム化比較試験を想定する。各々の表記は、以下に示す。なお本研究では、結果変数が二値のデータである場合に着目する。

$$Y \begin{cases} 0 : \text{生存} \\ 1 : \text{死亡} \end{cases} \quad Z \begin{cases} 0 : \text{control} \\ 1 : \text{treatment} \end{cases} \quad X : \text{covariate}$$

ランダム化比較試験は、被験者を治療群と対照群に無作為に割付を行う。ランダム化比較試験は、この割付によって Z と X の間に独立性を担保し、周辺治療効果の推定を可能とする。

2.1.2 ロジスティック回帰分析と共変量調整

結果変数 Y が二値データの場合の、ランダム化比較試験における周辺治療効果 β の推定値は、ロジスティック回帰分析による対照群と治療群の対数オッズ比から得られる。以下にその数式を示す。

$$\text{logit}\{E(Y|Z)\} = \text{logit}\{\Pr(Y = 1|Z)\} = \log \left\{ \frac{\Pr(Y = 1|Z)}{1 - \Pr(Y = 1|Z)} \right\} = \alpha + \beta Z$$

$$\beta = \text{logit}\{\text{Pr}(Y = 1|Z = 1)\} - \text{logit}\{\text{Pr}(Y = 1|Z = 0)\}$$

実際の臨床試験では、ランダム化比較試験によって常に交絡因子の影響を除去しているわけではない。従って、周辺治療効果の推定には、結果変数と割付の指示変数いずれにも影響する共変量を考慮した共変量調整がしばしば必要となる。

しかしながら、結果変数 Y が二値データの場合、共変量調整法としてロジスティック回帰分析を行っても、周辺治療効果の推定が不可能なことが分かっている。

2.1.3 Zhang のセミパラメトリック共変量調整法

Zhang et al (2008) は二値データにおけるセミパラメトリック共変量調整法を提案した。以下にその手法を示す。

共変量調整をしないロジスティック回帰分析による周辺治療効果の推定値 β は、最尤法により以下の式を計算することで得られる。

$$m(Y, Z; \theta) = \left(\frac{1}{Z} \right) \{ Y - \text{expit}(\alpha + \beta Z) \}$$

$$\sum_{i=1}^n m(Y_i, Z_i; \theta) = 0$$

$$\text{notation : } \theta = (\alpha, \beta)$$

Zhang らは、この推定方程式に結果変数と共変量の関係を表す部分 ($q_g(X)$) を含む補正項を加えた。以下にその数式を示す。

$$m(Y, X, Z; \theta) = m(Y, Z; \theta) - \sum_{g=0}^1 \{ I(Z = g) - \pi_g \} q_g(X)$$

$$\text{notation : } \pi_g = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(Z_i = g) \quad q_g(X_i) = E\{ m(Y_i, Z_i; \theta) | X_i, Z_i = g \}$$

周辺治療効果の推定値 β は以下の式を計算することで得られる。

$$\sum_{i=1}^n m(Y_i, X_i, Z_i; \theta) = 0$$

ランダム化比較試験により、 Z と X の間に独立性が担保されていれば、補正項の期待値は 0 となるため、Zhang の推定方程式では漸近的にバイアスのない推定量が得られる。

以下に Zhang の推定方程式を展開した式を示す。

$$\hat{\rho}_0 = \bar{Y}_0 - \frac{n_1}{n} \{ \bar{q}_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{cont}} - \bar{q}_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{treat}} \}$$

$$\hat{\rho}_1 = \bar{Y}_1 - \frac{n_0}{n} \{ \bar{q}_1^*(X_i, \delta)_{\text{treat}} - \bar{q}_1^*(X_i, \delta)_{\text{cont}} \}$$

$$\beta = \log\left(\frac{\hat{\rho}_1}{1 - \hat{\rho}_1}\right) - \log\left(\frac{\hat{\rho}_0}{1 - \hat{\rho}_0}\right)$$

$$\text{notation : } q_1^*(X_i, \delta) = E(Y_i | X_i, Z_i = 1) \quad q_0^*(X_i, \varepsilon) = E(Y_i | X_i, Z_i = 0)$$

$\bar{q}_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{cont}}$: 対照群の平均構造モデルに、対照群のデータを代入し、平均を算出。

$\bar{q}_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{treat}}$: 対照群の平均構造モデルに、治療群のデータを代入し、平均を算出。

$\bar{q}_1^*(X_i, \delta)_{\text{treat}}$: 治療群の平均構造モデルに、治療群のデータを代入し、平均を算出。

$\bar{q}_1^*(X_i, \delta)_{\text{cont}}$: 治療群の平均構造モデルに、対照群のデータを代入し、平均を算出。

Zhang の推定方程式を展開した式から、Zhang の推定方程式は反実仮想モデルの構造を含んでいることが分かる。結果変数と共変量の関係を表す $q_g^*(X)$ のモデル化には、ロジスティック回帰分析がしばしば用いられる。この結果変数と共変量の関係を示すモデルが適切な条件下では、周辺治療効果の推定において、最小分散を持つことが知られている。

2.1.4 シミュレーションによる検討

Table 1. には、モデルが適切な条件下での Zhang の手法と共変量調整なしのロジスティック回帰分析の比較をシミュレーションにより実施した結果を示す。

Table 1. 5000 回の Monte Carlo Simulation による周辺治療効果の推定。

N		TRUE	MC Mean	MC Bias	MC SD	MSE
200	Zhang	-0.46	-0.4688	-0.0088	0.2293	0.0526
	Unadjust	-0.46	-0.4673	-0.0073	0.2928	0.0858
400	Zhang	-0.46	-0.4563	0.0037	0.1589	0.0252
	Unadjust	-0.46	-0.4569	0.0031	0.2068	0.0427
600	Zhang	-0.46	-0.4634	-0.0034	0.1279	0.0163
	Unadjust	-0.46	-0.4668	-0.0068	0.1651	0.0273

N：症例数

Zhang：Zhang のセミパラメトリック共変量調整法

Unadjust：共変量調整なしのロジスティック回帰分析

2.2 欠測の分類及び欠測を考慮した解析方法

2.2.1 欠測の分類

臨床試験では、有害事象の発現や症状の悪化、来院拒否などの理由により被験者に欠測が生じる。結果変数に欠測を含むデータでは、その欠測メカニズムを考慮せずに解析を行うと、治療効果の推定にバイアスを生じることが知られている。

欠測は、そのメカニズムから分類すると以下の三つに分類される。

1) Missing Completely at Random (MCAR)：欠測するが否かが、観測されたデータにも観測されなかったデータにも依存しない場合

2) Missing at Random (MAR)：欠測するが否かが観測されたデータにのみ依存する場合

3) Missing Not at Random (MNAR)：欠測するが否かが、観測されたデータと観測されなかったデータ両方に依存する場合

本研究では、MCAR 及び MAR に着目する。

2.2.2 欠測を考慮した解析方法

1) Complete Case 解析

MCAR の条件下では、欠測メカニズムを無視して観測された結果変数のみで解析を行う Complete Case 解析でも、治療効果の推定にバイアスは生じない。以下にその数式を示す（簡易化のため、平均の算出のみ）。

欠測の指示変数を R $\left\{ \begin{array}{l} 0 : \text{missing} \\ 1 : \text{observed} \end{array} \right.$ とする。

$$\text{Complete Case 解析: } \frac{\sum_{i=1}^n R_i Y_i}{\sum_{i=1}^n R_i} = \frac{n^{-1} \sum_{i=1}^n R_i Y_i}{n^{-1} \sum_{i=1}^n R_i} \xrightarrow{p} \frac{E(RY)}{E(R)}$$

MCAR の条件下では、 $R \perp\!\!\!\perp Y$ が成立するので、

$$\frac{E(RY)}{E(R)} = \frac{E(R)E(Y)}{E(R)} = E(Y) = \mu$$

Complete Case 解析は、結果変数に欠測がある場合の解析として通常よく用いられる。しかし、欠測が MAR の条件下では、治療効果の推定にバイアスが生じる。以下にその数式を示す。

$$\text{Complete Case 解析: } \frac{\sum_{i=1}^n R_i Y_i}{\sum_{i=1}^n R_i} \xrightarrow{p} \frac{E(RY)}{E(R)} = \frac{E\{(E(RY)|Y)\}}{E\{E(R|Y)\}} = \frac{E\{Y\pi(Y)\}}{E\{\pi(Y)\}} \neq E(Y)$$

$$\text{notation: } \pi(Y) = \Pr(R = 1|Y)$$

実際の臨床試験では、欠測が MCAR であるような状況はまれで、そのほとんどが MAR あるいは MNAR である。そのため、臨床試験において Complete Case 解析を安易に用いることができない。

2) IPCW 法

MAR の場合に、バイアスのない治療効果の推定を行う方法の一つとして、Inverse Probability of Censoring Weighted 法 (IPCW 法) が近年提案されている (Robins et al. 1995)。この方法は、MAR の下で共変量 X による条件付けを行うと、結果変数 Y と欠測 R が独立になる ($R \perp\!\!\!\perp Y | X$) という状況を利用して、被験者が観測される確率の逆数で被験者を重み付けた解析である。このため、Complete Case 解析を拡張した手法とも考えられる。以下にその数式を示す。

$$\begin{aligned} \text{IPCW 法: } \quad n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{R_i Y_i}{\pi(X_i)} &\xrightarrow{p} E\left(\frac{RY}{\pi(X)}\right) = E\left[E\left\{\frac{RY}{\pi(X)} \mid Y, X\right\}\right] \\ &= E\left[\frac{Y}{\pi(X)} E(R|Y, X)\right] = E\left\{\frac{Y}{\pi(X)} \pi(X)\right\} = E(Y) = \mu \end{aligned}$$

$$\text{観測確率: } E(R|Y, X) = \Pr(R = 1|Y, X) = \Pr(R = 1|X) = \pi(X)$$

被験者の観測確率 $\pi(X)$ は、欠測と共変量の関係モデル化することで得られる。欠測の指示変数は二値データであることから、 $\pi(X)$ のモデル化にはロジスティック回帰分析がしばしば用いられる。

2.3 IPCW 法による Zhang の手法の拡張

2.3.1 Zhang の手法の拡張式

本研究では、ランダム化比較試験において結果変数が二値かつ欠測を含むデータである際に用いる解析手法の一つとして、IPCW 法による Zhang の手法の拡張を行った。(以下、提案法 (1) とする。) 以下に数式を示す。

$$\frac{R}{\pi(X|Z=g)} \left\{ m(Y, Z; \theta) - \sum_{g=0}^1 (I(Z=g) - \pi_g) q_g(X) \right\}$$

$$\text{notation : } \pi(X|Z=g) = \Pr(R=1|X, Z=g)$$

周辺治療効果の推定値 β は以下の式を計算することで得られる。

$$\sum_{i=1}^n \frac{R_i}{\pi(X_i|Z_i=g)} \left\{ m(Y_i, Z_i; \theta) - \sum_{g=0}^1 (I(Z_i=g) - \pi_g) q_g(X_i) \right\} = 0$$

提案法 (1) は結果変数と共変量の関係 (以下, 平均構造の作業モデル) を表す $q_g(X)$ と, 欠測と共変量の関係 (以下, 欠測メカニズムの作業モデル) を表す $\pi(X|Z=g)$ の二か所に関してモデル化を行う必要がある。

この拡張法の展開式を以下に示す。

$$\hat{\rho}_0 = \frac{1}{\pi_0 * (n_{RZ(0)} + n_{RZ(1)})} \sum_{i=1}^n \frac{R_i(1-Z_i)}{\pi(X_i|Z_i=0)} Y_i$$

$$- \frac{n_1}{(n_{RZ(0)} + n_{RZ(1)})} \left\{ \frac{1}{n_0} \sum_{i=1}^n \frac{R_i(1-Z_i)}{\pi(X_i|Z_i=0)} q_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{cont}} - \frac{1}{n_1} \sum_{i=1}^n \frac{R_i Z_i}{\pi(X_i|Z_i=1)} q_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{treat}} \right\}$$

$$\hat{\rho}_1 = \frac{1}{\pi_1 * (n_{RZ(0)} + n_{RZ(1)})} \sum_{i=1}^n \frac{R_i Z_i}{\pi(X_i|Z_i=1)} Y_i$$

$$- \frac{n_0}{(n_{RZ(0)} + n_{RZ(1)})} \left\{ \frac{1}{n_1} \sum_{i=1}^n \frac{R_i Z_i}{\pi(X_i|Z_i=1)} q_1^*(X_i, \delta)_{\text{treat}} - \frac{1}{n_0} \sum_{i=1}^n \frac{R_i(1-Z_i)}{\pi(X_i|Z_i=0)} q_1^*(X_i, \delta)_{\text{cont}} \right\}$$

$$\beta = \log\left(\frac{\hat{p}_1}{1 - \hat{p}_1}\right) - \log\left(\frac{\hat{p}_0}{1 - \hat{p}_0}\right)$$

$$\begin{aligned} \text{notation : } n_{RZ(0)} &= \sum_{i=1}^n \frac{R_i(1 - Z_i)}{\pi(X_i | Z_i = 0)} & n_{RZ(1)} &= \sum_{i=1}^n \frac{R_i Z_i}{\pi(X_i | Z_i = 1)} \\ \pi_g &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(Z_i = g) & \pi_0 + \pi_1 &= 1 \quad \left(\pi_0 = \frac{n_0}{n}, \pi_1 = \frac{n_1}{n}, n_0 + n_1 = n \right) \end{aligned}$$

2.3.2 漸近分散

漸近分散に関しては、周辺治療効果 β が M 推定量であるため、サンドイッチ分散を用いた。以下にその数式を示す。

$$V(Y, \theta) = A(Y, \theta)^{-1} B(Y, \theta) \{A(Y, \theta)^{-1}\}^t$$

$$A(Y, \theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[-\frac{\partial}{\partial \theta^t} \varphi(Y_i, \theta) \right] \quad B(Y, \theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \varphi(Y_i, \theta) \varphi(Y_i, \theta)^t$$

$$\varphi(Y_i, \theta) = \frac{R_i}{\pi(X_i | Z_i = g)} \begin{pmatrix} Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i) - (Z_i - \pi_1)(q_1(X_i) - q_0(X_i)) \\ Z_i(Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i)) - (Z_i - \pi_1)(q_1(X_i)) \end{pmatrix}$$

2.4 シミュレーションによる検討

本研究では臨床試験を想定したシミュレーションを行い、提案法（1）の推定精度及び検出力を、従来法と比較検討した。

シミュレーションは、症例数 200, 400, 600 例の二群比較におけるランダム化比較試験を想定した。結果変数は二値データとし、欠測は MAR かつ全症例数の約 20% を想定した。

2.4.1 データ発生メカニズム

シミュレーションのデータ発生は、以下の通り行った。

$$Y_i \begin{cases} 0 : \text{生存} \\ 1 : \text{死亡} \end{cases} \quad Z_i \begin{cases} 0 : \text{control} \\ 1 : \text{treatment} \end{cases} \quad X_i : \text{covariate} \quad R_i \begin{cases} 0 : \text{missing} \\ 1 : \text{observed} \end{cases}$$

- ・無作為割り付け

$$Z_i : \text{Bernoulli} \quad \Pr(Z_i = 1) = \Pr(Z_i = 0) = 0.5$$

- ・共変量のデータ発生

$$X : \text{covariates } (1, X_1, \dots, X_8)$$

$$X_1, X_3, X_8 \sim N(0, 1)$$

$$X_2 = 0.2 * X_1 + 0.98 * U_1$$

$$X_5 = 0.1 * X_1 + 0.2 * X_3 + 0.97 * U_2$$

$$X_7 = 0.1 * X_3 + 0.99 * U_3$$

$$U_b \sim N(0, 1)$$

$$X_4, X_6 : \text{Bernoulli} \quad \Pr(X_4 = 1) = 0.3, \Pr(X_6 = 1) = 0.5$$

$X_1 \sim X_4$ は、重要な共変量、 $X_5 \sim X_8$ は重要でない共変量とした。なお、重要な共変量とは、結果変数 Y 及び欠測 R のデータ発生に使用した共変量のことであり、重要でない共変量とは、結果変数 Y 及び欠測 R のデータ発生に使用しなかった共変量のことである。

- ・結果変数は、共変量の影響を受けるロジスティックモデルを想定した。

$$Y_i : \text{Bernoulli} \quad \text{logit}\{\Pr(Y_i = 1 | X_i, Z_i = g)\} = X\beta_g^t$$

$$\text{対照群のパラメータ} : \beta_0 = (0.8, 1.5, 1.8, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$$

$$\text{治療群のパラメータ} : \beta_1 = (-0.8, 1.0, 1.3, 0.8, 2.5, 0, 0, 0, 0)$$

- ・欠測メカニズムは、共変量の影響を受けるロジスティックモデルを想定した。

$$R_i : \text{Bernoulli} \quad \text{logit}\{\Pr(R_i = 1 | X_i, Z_i = g)\} = X\alpha_g^t$$

$$\text{対照群のパラメータ} : \alpha_0 = (0.25, 0.8, 0.5, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$$

$$\text{治療群のパラメータ} : \alpha_1 = (-0.8, 0.3, 0.7, 0.3, 0.8, 0, 0, 0, 0)$$

2.4.2 提案法との比較対象

シミュレーションにおける，提案法（1）の比較対象として以下の三つを用意した．

- ・ 共変量調整をしないロジスティック回帰分析を IPCW 法により拡張した方法（以下，方法（2））
- ・ 推定方程式（モデル化を必要とする箇所：欠測メカニズムの作業モデル）

$$\hat{p}_0 = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{R_i(1-Z_i)}{\pi(X_i|Z_i=0)} Y_i}{\sum_{i=1}^n \frac{R_i(1-Z_i)}{\pi(X_i|Z_i=0)}} \quad \hat{p}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{R_i Z_i}{\pi(X_i|Z_i=1)} Y_i}{\sum_{i=1}^n \frac{R_i Z_i}{\pi(X_i|Z_i=1)}}$$

$$\beta = \log\left(\frac{\hat{p}_1}{1-\hat{p}_1}\right) - \log\left(\frac{\hat{p}_0}{1-\hat{p}_0}\right)$$

- ・ 漸近分散

$$V(Y, \hat{\theta}) = A(Y, \hat{\theta})^{-1} B(Y, \hat{\theta}) \{A(Y, \hat{\theta})^{-1}\}^t$$

$$A(Y, \hat{\theta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[-\frac{\partial}{\partial \theta^t} \varphi(Y_i, \hat{\theta}) \right] \quad B(Y, \hat{\theta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \varphi(Y_i, \hat{\theta}) \varphi(Y_i, \hat{\theta})^t$$

$$\varphi(Y_i, \hat{\theta}) = \frac{R_i}{\pi(X_i|Z_i=g)} \begin{pmatrix} Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i) \\ Z_i(Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i)) \end{pmatrix}$$

- ・ Zhang の手法を用いた Complete Case 解析の方法（以下，方法（3））

- ・ 推定方程式（モデル化を必要とする箇所：平均構造の作業モデル）

$$\hat{p}_0 = \frac{\sum_{i=1}^n R_i(1-Z_i)Y_i}{\sum_{i=1}^n R_i(1-Z_i)} - \frac{n_1}{n} \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n R_i(1-Z_i)}{\sum_{i=1}^n R_i(1-Z_i)} q_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{cont}} - \frac{\sum_{i=1}^n R_i Z_i}{\sum_{i=1}^n R_i Z_i} q_0^*(X_i, \varepsilon)_{\text{treat}} \right\}$$

$$\hat{p}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n R_i Z_i Y_i}{\sum_{i=1}^n R_i Z_i} - \frac{n_0}{n} \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n R_i Z_i}{\sum_{i=1}^n R_i Z_i} q_1^*(X_i, \delta)_{\text{treat}} - \frac{\sum_{i=1}^n R_i(1-Z_i)}{\sum_{i=1}^n R_i(1-Z_i)} q_1^*(X_i, \delta)_{\text{cont}} \right\}$$

$$\beta = \log\left(\frac{\hat{p}_1}{1-\hat{p}_1}\right) - \log\left(\frac{\hat{p}_0}{1-\hat{p}_0}\right)$$

- ・漸近分散

$$V(Y, \hat{\theta}) = A(Y, \hat{\theta})^{-1} B(Y, \hat{\theta}) \{A(Y, \hat{\theta})^{-1}\}^t$$

$$A(Y, \hat{\theta}) = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{\sum_{i=1}^n R_i} \left[-\frac{\partial}{\partial \theta^t} \varphi(Y_i, \hat{\theta}) \right] \quad B(Y, \hat{\theta}) = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{\sum_{i=1}^n R_i} \varphi(Y_i, \hat{\theta}) \varphi(Y_i, \hat{\theta})^t$$

$$\varphi(Y_i, \hat{\theta}) = \begin{pmatrix} Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i) - (Z_i - \pi_1)(q_1(X_i) - q_0(X_i)) \\ Z_i(Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i)) - (Z_i - \pi_1)(q_1(X_i)) \end{pmatrix}$$

- ・共変量調整をしないロジスティック回帰分析を用いた Complete Case 解析の方法 (以下, 方法 (4))

- ・推定方程式 (モデル化を必要とする箇所: なし)

$$\hat{p}_0 = \frac{\sum_{i=1}^n R_i (1 - Z_i) Y_i}{\sum_{i=1}^n R_i (1 - Z_i)} \quad \hat{p}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n R_i Z_i Y_i}{\sum_{i=1}^n R_i Z_i}$$

$$\beta = \log\left(\frac{\hat{p}_1}{1 - \hat{p}_1}\right) - \log\left(\frac{\hat{p}_0}{1 - \hat{p}_0}\right)$$

- ・漸近分散

$$V(Y, \hat{\theta}) = A(Y, \hat{\theta})^{-1} B(Y, \hat{\theta}) \{A(Y, \hat{\theta})^{-1}\}^t$$

$$A(Y, \hat{\theta}) = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{\sum_{i=1}^n R_i} \left[-\frac{\partial}{\partial \theta^t} \varphi(Y_i, \hat{\theta}) \right] \quad B(Y, \hat{\theta}) = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{\sum_{i=1}^n R_i} \varphi(Y_i, \hat{\theta}) \varphi(Y_i, \hat{\theta})^t$$

$$\varphi(Y_i, \hat{\theta}) = \begin{pmatrix} Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i) \\ Z_i(Y_i - \text{expit}(\beta_1 + \beta_2 Z_i)) \end{pmatrix}$$

2.4.3 検定

検定に関しては, 治療群と対照群の対数オッズ比は等しいという帰無仮説, $H_0: \beta = 0$ の下, 検定統計量

$$T^2 = \frac{\hat{\beta}^2}{\widehat{\text{var}}(\hat{\beta})}$$

が自由度 1 のカイ二乗分布に従う性質を利用し，提案法（1），方法（2）～（4）の第一種の過誤及び検出力を算出した。

2.4.4 作業モデルの特定条件

シミュレーションは Monte Carlo Simulation を 5000 回行った。設定した真のモデルに対して，平均構造及び欠測メカニズムの作業モデルを正しく特定した条件や，誤特定した条件で提案法（1），方法（2）～（4）の周辺治療効果（対数オッズ比）の推定精度及び検出力を比較検討した。Table 2. に作業モデルの特定条件について示す。

Table 2. 共変量の選択による作業モデルの特定条件

条件	IPCW	$q^*(x;\epsilon)$		control	treatment
1	TRUE	TRUE			
2	TRUE	Important			
3	TRUE	All			
4	TRUE	Misspecified			
5	Important	TRUE	TRUE	X_1, X_2	$X_1 \sim X_4$
6	All	TRUE	Important	$X_1 \sim X_4$	$X_1 \sim X_4$
7	Misspecified	TRUE	All	$X_1 \sim X_8$	$X_1 \sim X_8$
8	Misspecified	Misspecified	Misspecified	$X_5 \sim X_8$	$X_5 \sim X_8$

IPCW：欠測メカニズムの作業モデル $q^*(x;\epsilon)$ ：平均構造の作業モデル

$X_1 \sim X_4$ ：重要な共変量， $X_5 \sim X_8$ ：重要でない共変量

2.4.5 Bootstrap 法

Monte Carlo Simulation において使用したデータを元に，Bootstrap 法を用いて漸近分散，第一種の過誤，検出力を算出した。Bootstrap 法は，1 回の Simulation に対して，200 回のリサンプリングを行った。

3. 結果

症例数 400, 600 例においては，条件 1～3，5，6 に関して，提案法（1）が，方法（2）～（4）よりも MSE が小さな値をとり，第一種の過誤の確率が低く，検出力が高い手法となった。条件 4 では方法（2）が，条件 7，8 では方法（3）が，提案法（1）よりも MSE が小さな値をとり，検出力が高い手法となった。第一種の過誤の確率に関しては，条件 4，7，8 全てにおいて提案法（1）の方が低くなった。

症例数 200 例においても同じ傾向が見られたが，条件 3，6 に関してはモデルが収束し

なかった。

Zhang の手法では、標準誤差が過小評価される傾向にあり、帰無仮説下で第一種の過誤の確率が増加することが知られているが、今回の結果においても、Zhang の手法を拡張した提案法（1）及び方法（2）に関して、第一種の過誤の確率の増加が見られた。

4. 考察

4.1 作業モデルの特定条件

作業モデルを正しく特定した条件下（条件 1）及び作業モデルをある程度誤特定した条件下（条件 2, 3, 5, 6）では、提案法（1）が周辺治療効果を最も精密に感度良く検出することが期待できる。

また、作業モデルを完全に誤特定した条件下（条件 4, 7, 8）では、従来法が提案法（1）よりも周辺治療効果を精密に感度良く検出することが示唆される。しかしながら、精密さ、検出力に関して提案法（1）との間に大きな差は見られなかった。この結果から、作業モデルを完全に誤特定した条件下であっても、提案法（1）の有用性が期待できると考えられる。

提案法（1）に関して、平均構造の作業モデルを完全に誤特定した条件下（条件 4）と、欠測メカニズムの作業モデルを完全に誤特定した条件下（条件 7）における検出力を比較した。その結果、常に条件 7 における検出力の方が高いことが示唆される。

このことから、欠測メカニズムの作業モデルは、平均構造の作業モデルよりもモデルの誤特定に強いと考えられる。

4.2 症例数

症例数 400, 600 例に関しては、すべての条件下で同じ傾向が見られた。症例数 200 例に関しても同じ傾向が見られたが、作業モデルが収束しない条件があった。すべての条件においてモデルが収束する最小の症例数を調べた所、280 例であった。この結果から、実際の臨床試験においては、症例数を十分に確保出来れば提案法（1）が適用可能であると考えられる。

症例数 200 例に関して作業モデルが収束しなかったのは、条件 3 及び条件 6 であった。この二つの条件の共通点として、作業モデルに組み込む共変量の種類が多いことがあげられる。この結果から、収束しなかった原因はロジスティック回帰分析特有のセパレーションによるものと考えられる。また、作業モデルが収束しなかった回数を調べた所、Monte Carlo Simulation 5000 回中 5 回程度であった。

4.3 今後の課題

今後の課題としては、実データへの適用、Zhang の手法を拡張した提案法（1）及び方法（3）の、標準誤差が過小評価される点に関して、漸近分散の補正法を検討すること、条件 4, 7 のような作業モデルの一方を完全に誤特定した条件下であっても、従来法より良い推定精度が得られるような Doubly Robust モデルの構築があげられる。

Doubly Robust モデルとは、平均構造の作業モデル、欠測メカニズムの作業モデルのどちらか一方が正しく特定出来ていれば、周辺治療効果を正しく推定できる手法である。

5. 参考文献

- Cao, W., Tsiatis, A. A. and Davidian, M. (2009) Improving efficiency and robustness of the doubly robust estimator for a population mean with incomplete data. *Biometrika* 96: 723-724.
- Fay, M. P. and Graubard, B. I. (2001) Small-Sample Adjustments for Wald-Type Tests Using Sandwich Estimators. *Biometrics*, 57: 1198-1206.
- Gail, M. H., Wieand, S. and Piantadosi, S. (1984) Biased estimates of treatment effect in randomized experiments with nonlinear regressions and omitted covariates. *Biometrika* 71: 431-444.
- Hauck, W. W., Anderson, S. and Marcus, S. M. (1998) Should we adjust for covariates in nonlinear regression analysis of randomized trials? *Controlled Clinical Trials* 19: 249-256.
- Leon, S., Tsiatis, A. A. and Davidian, M. (2003) Semiparametric Estimation of Treatment Effect in a Pretest-Posttest Study. *Biometrics* 59: 1046-1055.
- Pocock, S. J., Assmann, S. E., Enos, L. E. and Kasten, L. E. (2002) Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Statistics in Medicine* 21: 2917-2930.
- Robins, J. M., Rotnitzky, A. and Zhao, L. P. (1995) Analysis of Semiparametric Regression Models for Repeated Outcomes in the Presence of Missing Data. *Journal of the American Statistical Association* 90: No. 429.
- Robinson, L. D. and Jewell, N. P. (1991) Some Surprising Result About Covariate Adjustment in Logistic Regression Models. *International Statistical Review* 58: 227-240.
- Rubin, D. B. and Rosenbaum, P. R. (1984) Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *Journal of the American Statistical Association* 79: No. 387.
- Tsiatis, A. A. (2006) Semiparametric Theory and Missing Data. *New York : Springer*.

Tsiatis, A. A., Davidian, M. Zhang, M. and Lu, X. (2007) Covariate adjustment for two-sample treatment comparisons in randomized clinical trials: A principled yet flexible approach. *Statistics in Medicine* 27: 4658-4677.

Zhang, M., Tsiatis, A. A. and Davidian, M. (2008) Improving Efficiency of Inference in Randomized Clinical Trials Using Auxiliary Covariates. *Biometrics* 64: 707-715.