非劣性試験における２×２分割表の正確検定

近畿大学医学部附属病院臨床研究センター　千葉康敬

1. はじめに

2 つの治療を比較するランダム化試験を考える．アウトカムが 2 値なら，結果は 2×2 分割表に要約される（表 1）．本研究では，非劣性試験における 2×2 分割表の正確検定手法を提案する．ここでは，リスク差が小さいほど試験治療群が優れている場合を考える．

表 1. ランダム化試験の結果として得られる 2×2 分割表

	イベント発生		
グループ	あり($Y = 1$)	なし($Y = 0$)	合計
試験治療群($X = 1$)	a	b	$a + b$
対照群($X = 0$)	c	d	$c + d$
合計	$a + c$	$b + d$	n

2. 提案する正確検定

潜在アウトカムを $Y(x)$で表すと，真のリスク差を $\Pr(Y(1) = 1) - \Pr(Y(0) = 1) = (n_{10} - n_{01}) / n$ と表せる[1]．ここで、$n_{st} = n\Pr(Y(1) = s, Y(0) = t)$は主要層別における人数である．これにより，非劣性マージン $\delta\,(> 0)$において，正確検定における帰無仮説を $n_{10} - n_{01} = m$ と設定する（m は $m \leq \delta n$ を満たす最大の整数）．

割り付け比が 1:r の完全ランダム化では，千葉[2]の優越性試験における正確検定を応用することで，非劣性試験における正確検定（片側）p 値を $p = \sup\{p^U$：条件 A を満たす$(n_{11}, n_{10}, n_{01}, n_{00})\}$と定義できる．ここで，$p^U = \sum_{n_{11,1}=0}^{n_{11}} \sum_{n_{10,1}=0}^{n_{10}} \sum_{n_{01,1}=0}^{n_{01}} \sum_{n_{00,1}=0}^{n_{00}} I(z) \prod_{s=0}^{1} \prod_{t=0}^{1} \binom{n_{st}}{n_{st,1}} \left(\frac{1}{1+r}\right)^{n_{st,1}} \left(\frac{r}{1+r}\right)^{n_{st,0}}$

（$z := \{(n_{11,1} + n_{10,1}) / \sum_s\sum_t n_{st,1} - (n_{11,0} + n_{01,0}) / \sum_s\sum_t n_{st,0}\} - \{a / (a + b) - c / (c + d)\} \leq 0$ なら $I(z) = 1$，$z > 0$ なら $I(z) = 0$）であり，条件 A は $n_{10} - n_{01} = m, \sum_s\sum_t n_{st} = n, n_{11} \leq a + c, n_{10} \leq a + d, n_{01} \leq b + c, n_{00} \leq b + d, n_{11} + n_{10} \leq n - b, n_{11} + n_{01} \leq n - d, n_{00} + n_{10} \leq n - c, n_{00} + n_{01} \leq n - a$ である．これが提案する条件無検定（割り付け比には依存するが周辺和の固定を要求しない）である．一方の周辺和を固定する条件付検定の方法を導出することも可能である．

3. おわりに

Fisher の正確検定は非劣性試験に適用できない．Barnard の正確検定は非劣性試験に適用可能であるが, それが因果効果の正確検定であるためには交換可能性の条件が必要である．本研究で提案した方法は，交換可能性の条件を必要としない唯一の非劣性試験における因果効果の正確検定手法である．

参考文献

[1] 千葉康敬 (2015).「医療統計力」を鍛える！．総合医学社.

[2] 千葉康敬 (2015). 主要層別に基づく 2×2 分割表の正確検定．2015 年度日本計量生物学会年会講演予稿集，141-146.