

ノンパラメトリックO'Brien法の 臨床試験データへの応用

野島俊秋 田口奈緒子 五所正彦 菅波秀規
興和株式会社 臨床解析部

Application of non-parametric O'Brien method
to clinical trial data

Toshiaki Nojima MS , Naoko Taguchi ,
Masahiko Gosho MS , Hideki Suganami Ph.D
Clinical Data Science Dept. , Kowa



本発表の内容

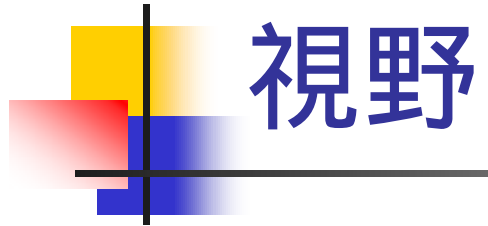
- 緑内障と評価指標
- 評価指標の問題点
- ノンパラメトリックO' Brien法
- シミュレーションによる検出力比較
- まとめ



緑内障

- 緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制する眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。
- 成人の失明原因の上位である。
- 40歳以上の日本人の緑内障有病率は、5.0%と推測されている。

- 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第2版). 2006
- Iwase A, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2004 Sep;111(9):1641-8.
- Yamamoto T, et al. The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005 Oct;112(10):1661-9.



視野



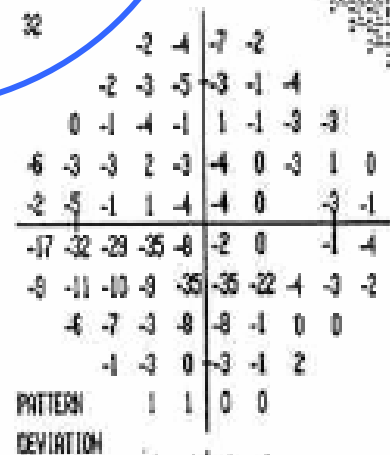
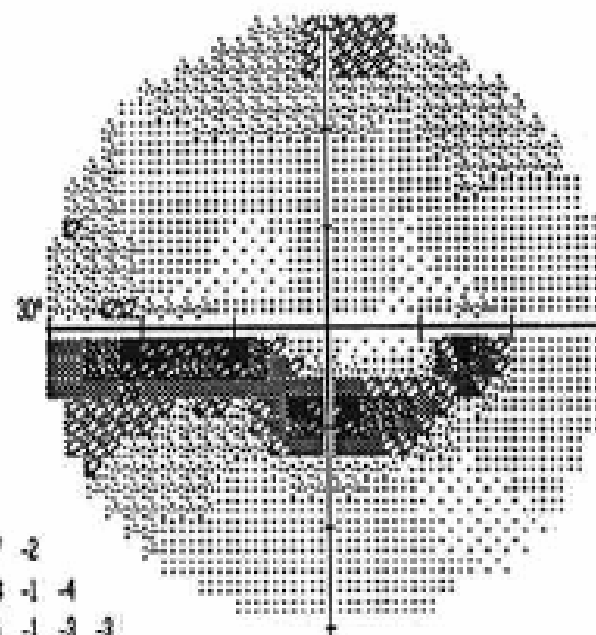
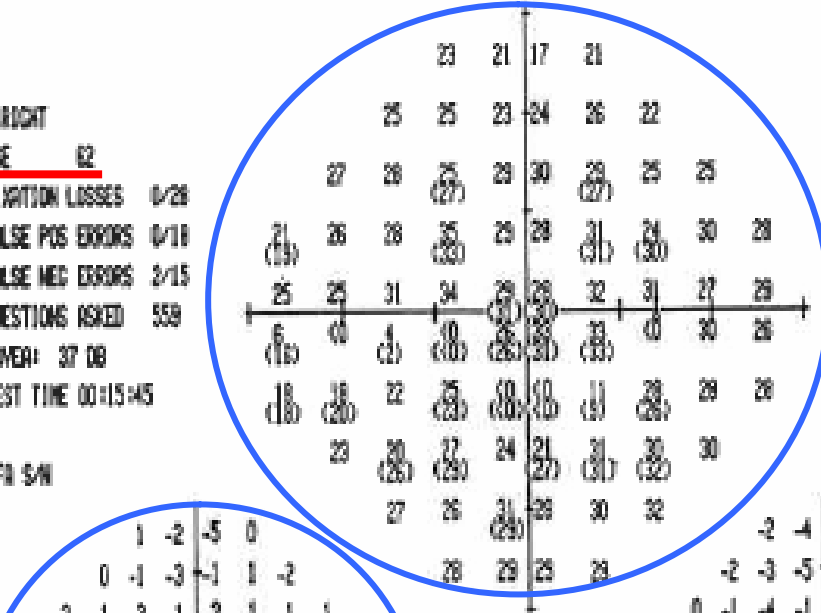
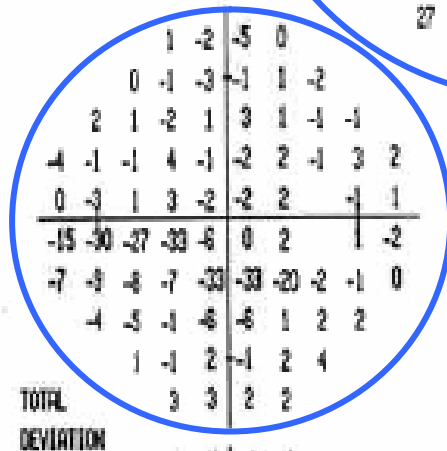


視野検査

- 視野検査では、視野に対して数十の測定点を設定し、それぞれの測定点において知覚される最小輝度で視機能を表現
 - ハンフリー視野計では76点を測定
- 各測定点における、年齢補正した正常値と被験者の感度閾値との差をdBで表示した値(TD値)を出力

RIGHT
AGE 62
FIXATION LOSSES 0/28
FALSE POS ERRORS 0/10
FALSE NEG ERRORS 2/15
QUESTIONS ASKED 558
FOVEA: 37 DB
TEST TIME 00:15:45

HFA S/N



MD -4.98 DB P < 2%
PSD 12.00 DB P < 0.5%
SF 1.75 DB
CPSD 11.94 DB P < 0.5%

PROBABILITY SYMBOLS
:: P < 5%
12 P < 2%
30 P < 1%
■ P < 0.5%

北澤克明、山本哲也 監訳.緑内障診療のための自動静的視野計測.医学書院.2001



緑内障の評価指標

■ MD値

- TD値(年齢補正した感度)の重み付き平均
- ハンフリー自動視野計から算出される
- 全体的な視野の狭窄具合を示す
- マイナス方向に大きいほど視野感度が悪い



緑内障の進行の評価

- MD slope法
 - 広く用いられている方法
 - MD値の時間への回帰係数を評価項目とする方法
 - 検査回数が少ないと外れ値の影響を受けやすい
 - 緑内障の悪化は全体的に進行する訳ではないので、MD値では視野の局所的変化を見逃してしまう可能性がある

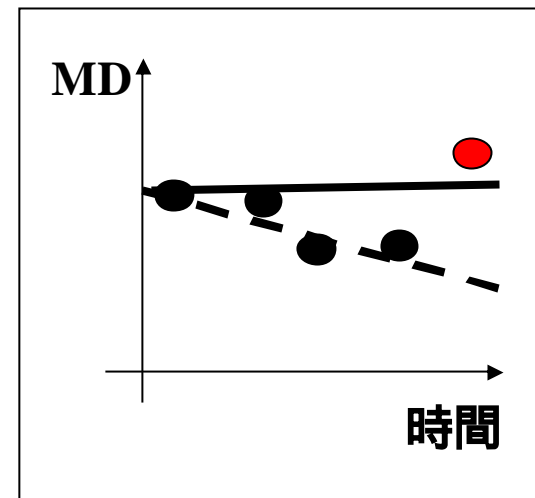
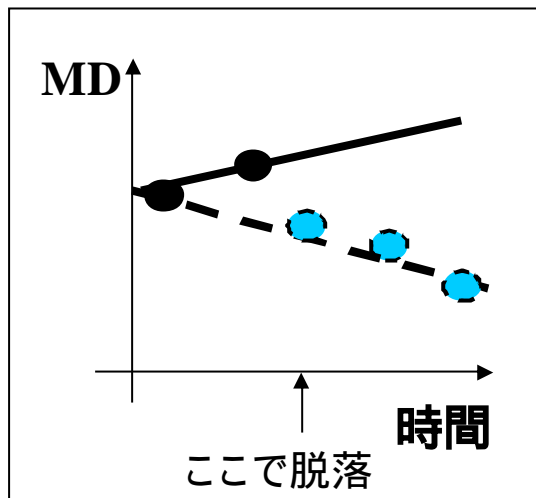


緑内障の進行の評価

- クラスター別 MD slope法
 - 76点すべてのTD値を1つにまとめるのではなく、生理学的、病理学的に関連性のあるTD値をいくつかのグループ(クラスター)に分ける方法
 - 各クラスター毎に、クラスター別TD平均値の時間への回帰係数を算出する
 - クラスター毎に検定を行う場合には検定の多重性が生じる

緑内障データにおける外れ値

- ある時点以降のデータが測定されていない
 - 脱落例など
- 最終測定値が外れ値である





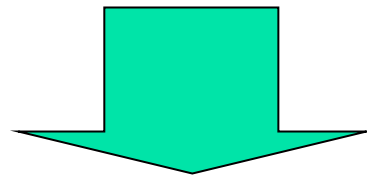
ランダム化比較試験

- 介入の治療効果を評価したい
- ITT (Intention-to-treat) 解析はランダム化した被験者すべてを用いて解析を行うのが原則
- 被験者を除外するのではなく、何らかの値を用いる
- 測定点が少なくてもITTの原則の下ではデータを用いる必要がある
- 外れ値の存在を認めた解析方法



動機と目標

- MD slope法には局所的な変化が埋もれてしまうことや外れ値の影響を受けやすいといった問題点が生じる。
- クラスター別 MD slope法では検定の多重性が生じる。



- これらに有効であろうと予測される、ノンパラメトリックO'Brien法を緑内障における視野進行の評価に用いることの検討を行う。



O' Brien法と他の方法

- O' Brien法は他の方法と比較し以下の様な特徴があると思われる。
 - MD slope法は外れ値の影響を受けやすいため、O' Brien法の方が検出力が高いのではないか
 - クラスター別MD slope法は多重性の問題が生じるが、O' Brien法により対応可能である



O'Brien法

- 計量値データから構成される多項目データを1つの指標に統合
- 2つの方法
 - パラメトリックO'Brienスコア
 - データの標準化を行い、標本分散共分散行列を用いて総合指標となる重み付き和を算出
 - ノンパラメトリックO'Brienスコア
 - データを順位変換し総合指標となる順位和を算出
- O'Brien PC. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. Biometrics. 1984 Dec;40(4):1079-87.



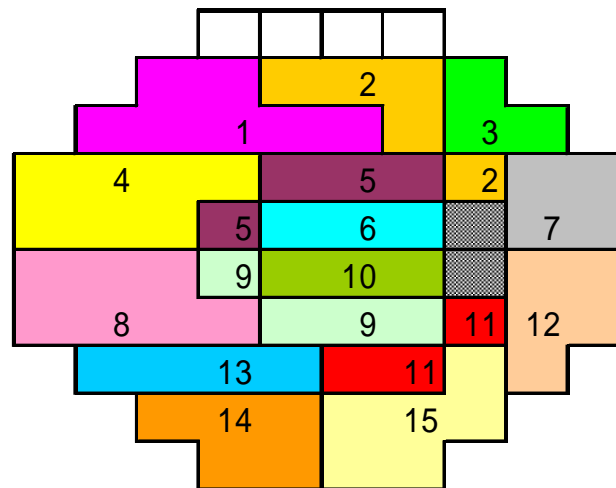
O' Brien法

- 正規性の仮定が成り立たないと想定される場合やサンプルサイズが小さい場合
 - ノンパラメトリックな方法を推奨
- 緑内障データにはしばしば外れ値が見られる

ノンパラメトリックO' Brienスコアを用いた方が
検出力が高いと考える

ノンパラメトリックO'Brien法の説明

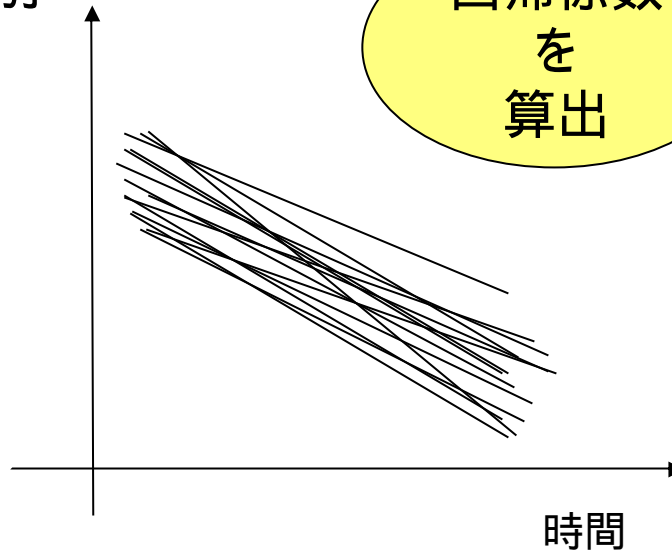
- クラスター別TD平均値を利用
 - 数学的な相関および、生理学的、病理学的な考慮し15クラスターに分け、クラスター別TD平均値を算出



- Suzuki Y, et al. Mathematical and optimal clustering of test points of the central 30-degree visual field of glaucoma. J. Glaucoma. 2001 Apr;10(2):121-8.

ノンパラメトリックO'Brien法の説明

クラスター別
TD平均値



- クラスター別TD平均値の時期に対する回帰係数を算出

ノンパラメトリックO'Brien法の説明

ID	cluster1	cluster2	cluster3		cluster14	cluster15	cluster O'Brienスコア
1	42	12	10		34	29	392
2	11	2	66	...	36	40	531
3	23	39	29		44	25	636
4	57	41	51		19	17	704

各回帰係数を順位変換

全クラスターの
順位の総和

O'Brienスコア

- 回帰係数を順位変換し、全クラスター順位の総和をO'Brienスコアとする。



シミュレーションによる比較

- シミュレーションに用いたデータ
 - TD値の時点内、時点間の分散共分散構造を与えることは困難
- 既存のデータからのブートストラップサンプリングを行う
- 現在進行中の臨床試験データの一部を利用

自然なクラスター間、クラスター内分散共分散構造を利用



シミュレーションによる比較

- 検討内容

- 同一のデータセットに対して、MD slope法、ノンパラメトリックO'Brien法それぞれで群間比較を行う
- それぞれの方法での検出力の比較のために、任意の例数における検出力曲線を作成する
 - 検出力 = 有意になった回数/シミュレーション回数
 - 両側検定, 有意水準 5%
 - シミュレーション回数: 10,000回



シミュレーションデータの作成

■ Proc Surveyselectの利用

■ 重複を許した復元抽出の実行

proc surveyselect

data = dat01

method = urs

seed = &seed

sampsize = 50

rep = 10000

out = result

outhits;

strata Group ;

run ;

復元抽出なのでursを指定。

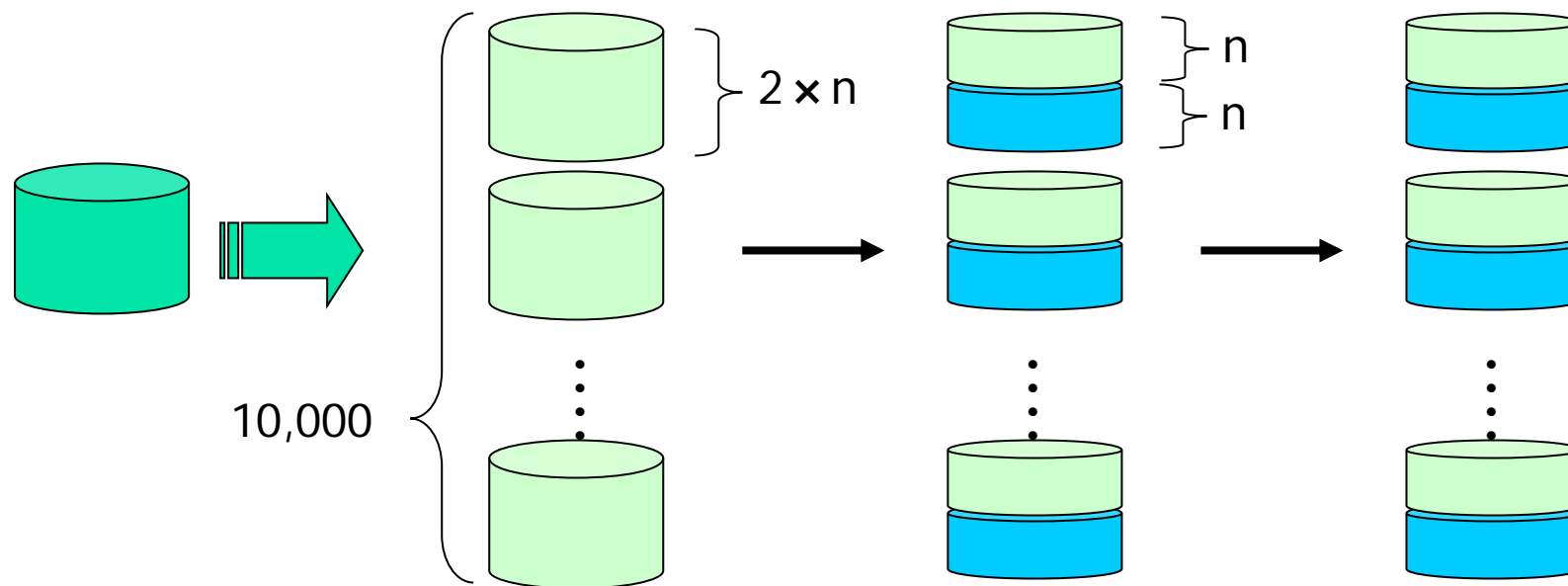
seedの指定

サンプルサイズの指定。例えば50例

繰り返しの回数を指定。例えば50例の抽出を10000回

復元抽出による重複レコードを残す

シミュレーションと SAS プロシジャ



Proc Surveyselect

復元再抽出により
 $2 \times n$ 例のデータセットを作成

症例単位でSampling

乱数を与え、ソートを行い、
前半をGroup1、後半をGroup2とした

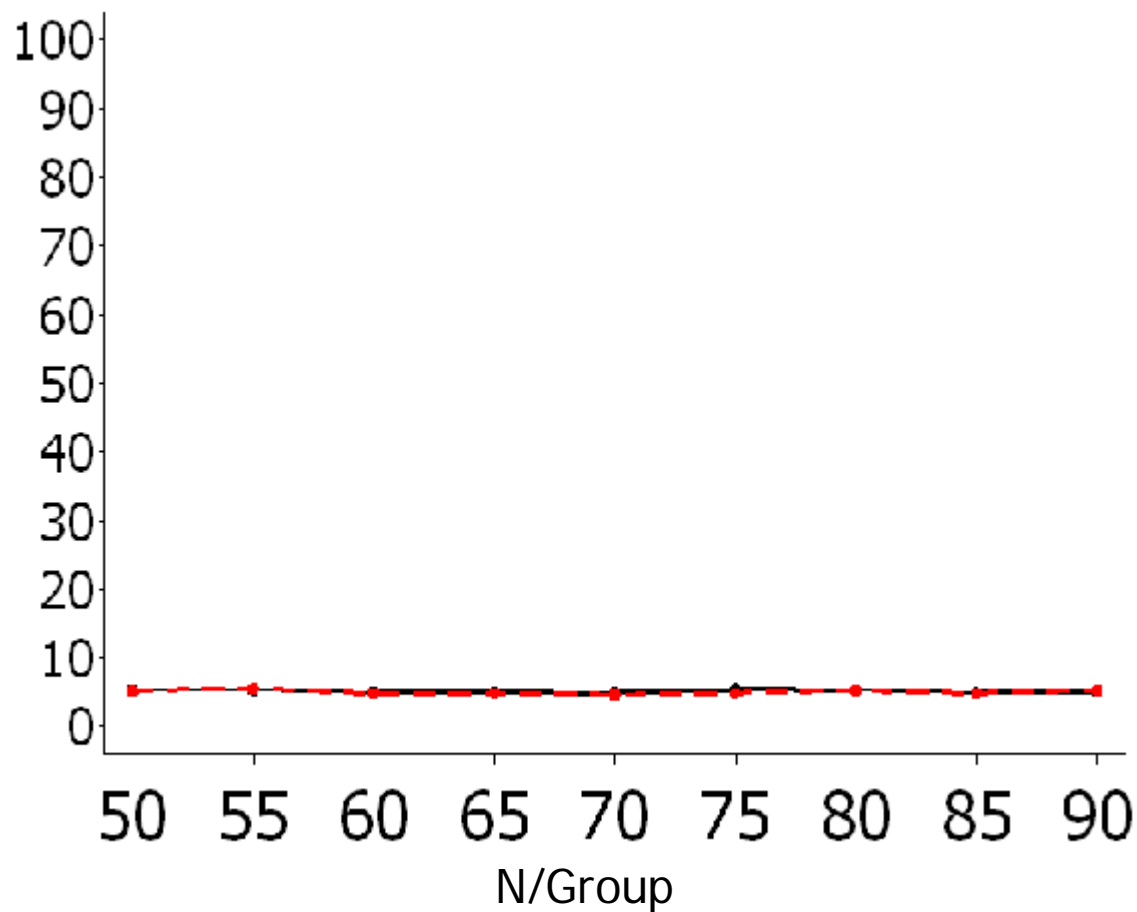
群間比較を行うために2群の
データに任意の群間差を与えた
 $=0.0, 0.2, 0.3, 0.4$

Proc Rank

クラスター別MD値の時期に
対する回帰係数を順位変換

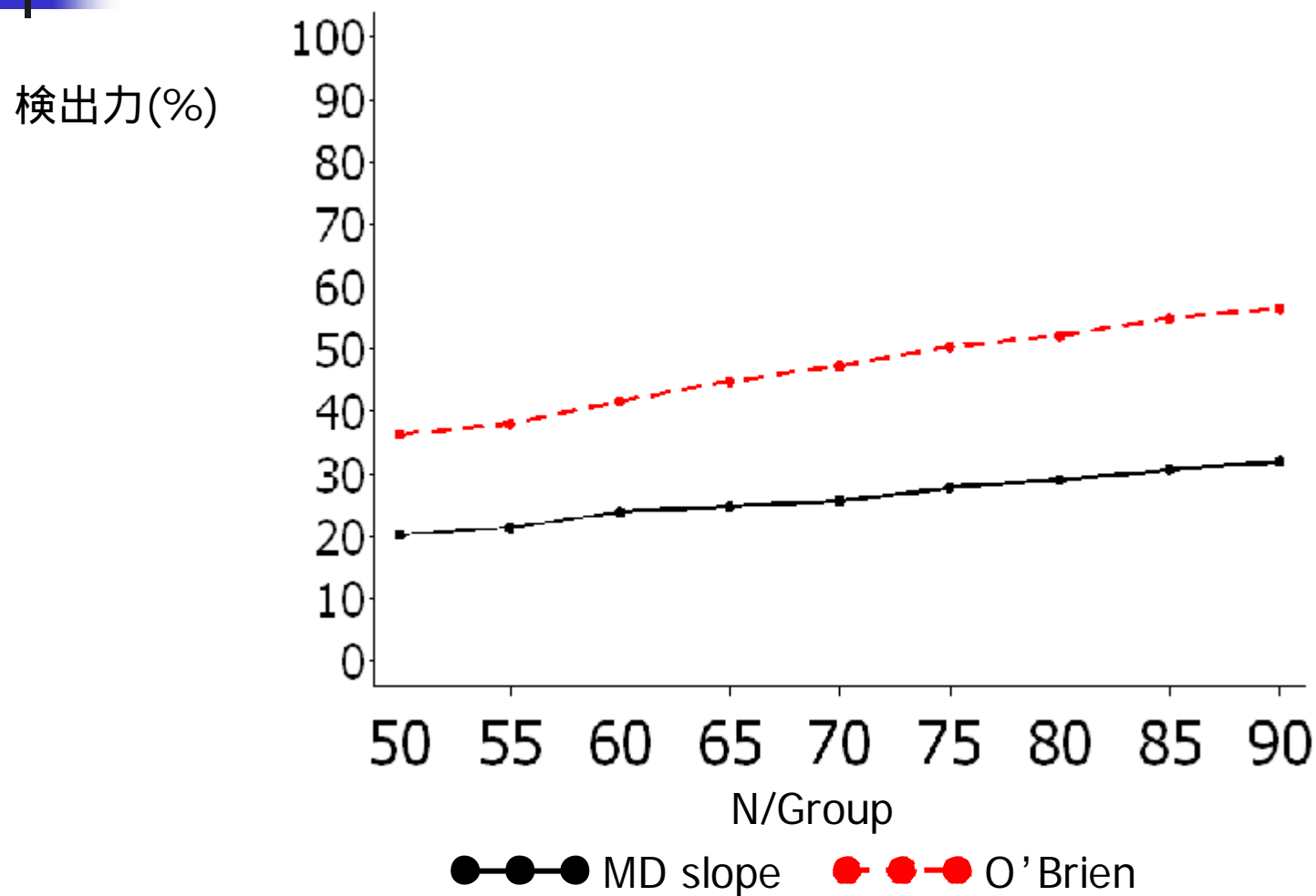
結果： 検出力曲線 (群間差 = 0.0)

第一種の過誤確率
(%)

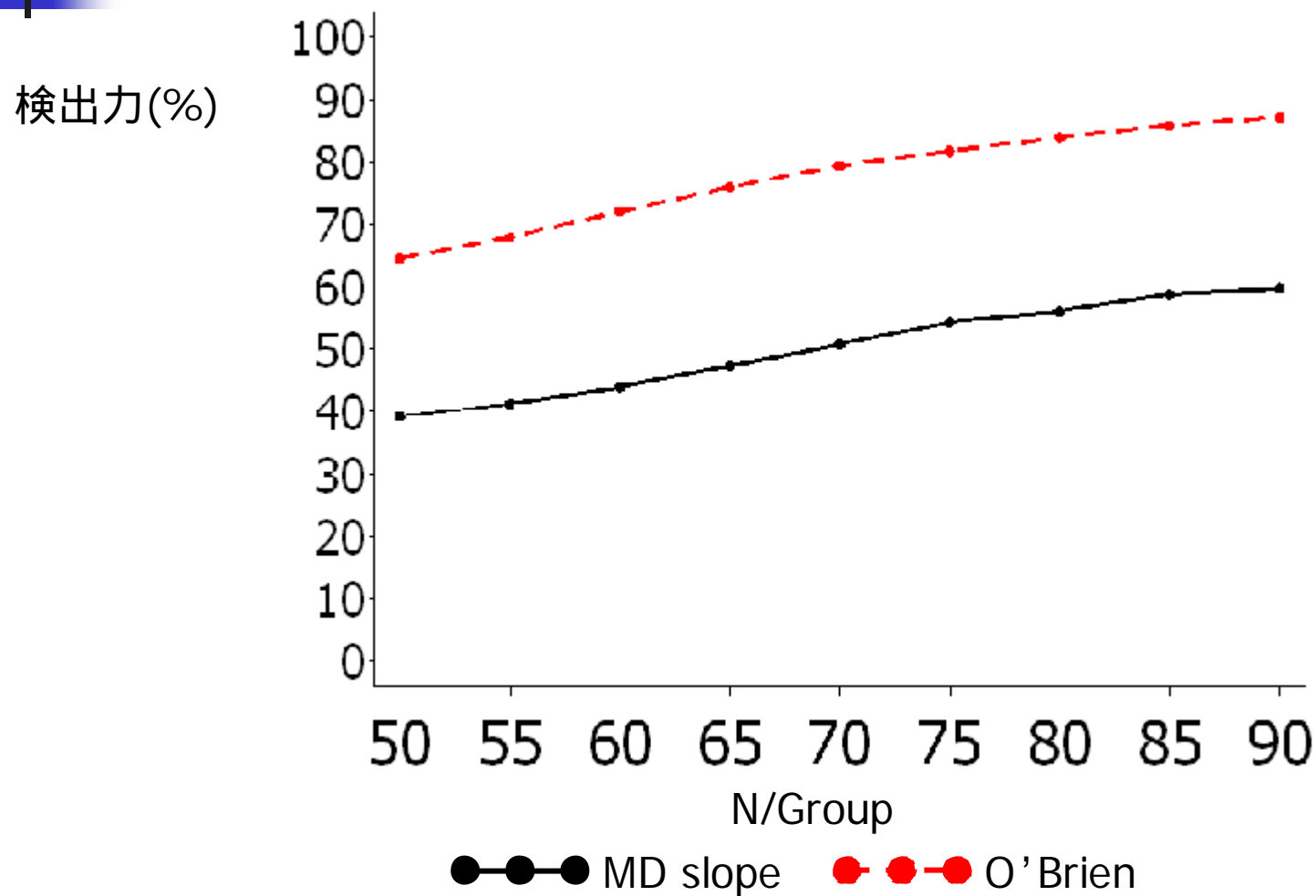


●—● MD slope ●—● O'Brien

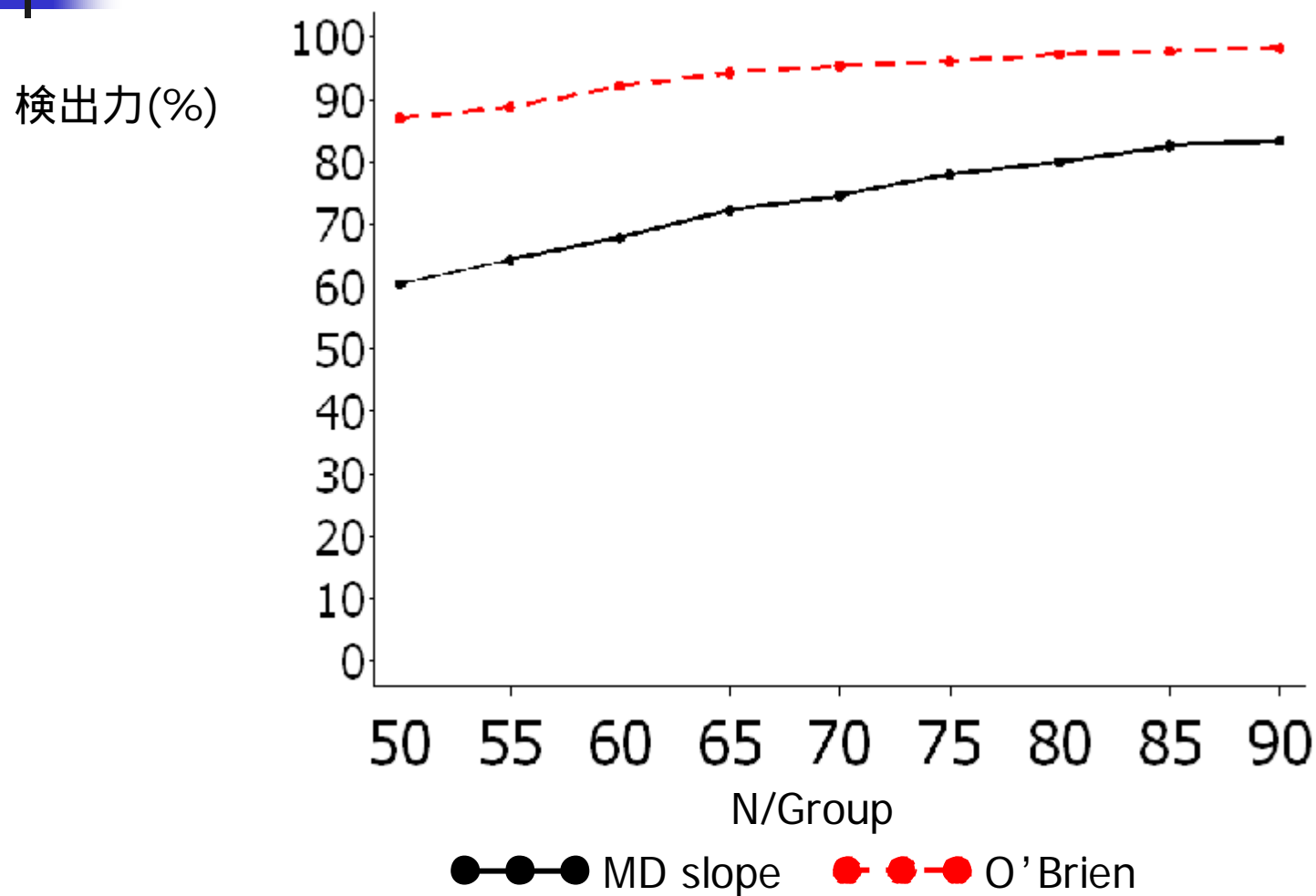
結果： 検出力曲線 (群間差 = 0.2)



結果： 検出力曲線 (群間差 = 0.3)



結果： 検出力曲線 (群間差 = 0.4)





考察

- MD slope法とノンパラメトリックO'Brien法の違い
 - クラスタリング
 - 順位変換
- 検出力が異なる理由
 - クラスタ別TD平均値1～15の平均値の方がMD値よりもSDが小さい
 - クラスタリングが重要
 - クラスタ1～15の平均値とMD値の平均値が異なる
 - クラスタ1～15の平均値とMD値では重み付けが異なる



まとめ

- 緑内障の評価指標
 - トレンド解析における問題点
 - 検査点が少ないと外れ値の影響を受けやすい
 - 局所的な変化を見逃してしまう
 - 多重性
 - ノンパラメトリックO'Brien法の検討
 - 順位変換
 - クラスタを考慮
 - 多次元データを1次元に集約
- 今後の視野試験の解析において
効率のよい解析方法として期待される



今後

- 臨床試験データに対して、ノンパラメトリック O'Brien法による解析が実施される。
- MD slope法とノンパラメトリック O'Brien法の性能比較を実データを用いて検証する。



O'Brien法:

ノンパラメトリックな方法を推奨

- We recommend the nonparametric test for general use, particularly if the variables are not normally distributed or the sample size is small. There is little loss of efficacy when variables are normally distributed, and gains in power may be considerable otherwise.