
経時データに対する投与前値を考慮した解析モデルの比較検討

中外製薬
高橋 行雄

群間で投与前の平均値が異なる

- ◆ 平行群間試験で数週間ごとに反復測定される臨床検査データを対象
- ◆ 投与前の平均値が群間で均一となることは極めてまれ
- ◆ 群間で有意な差となる場合の扱い
- ◆ 投与後の経時データを群間で比較する際に、この差をどのように考慮するのか.

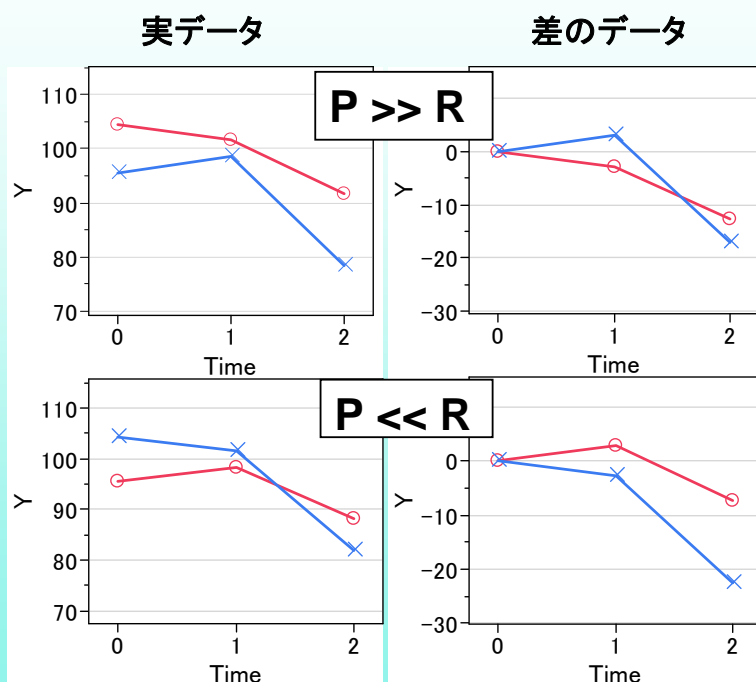
平均への回帰が曲者

- ◆ 時点間には正の相関
- ◆ 「平均への回帰」を無視できない。
- ◆ 投与前値が平均値より高ければ、投与後は低めに
- ◆ 逆に、投与前値が平均値より低ければ、投与後は高めに

2010.7.26 高橋行雄

3

平均への回帰の例示



- ◆ 平均への回帰は投与前と時点1で観察される。
- ◆ 時点2では、実データと差のデータで薬剤間の差の解釈が異なる。

2010.7.26 高橋行雄

アウトプット 4 の平均値をプロット

4

投与前値の差を群間でどのように補正

◆ 投与前値の差を群間で「補正」

- 投与前値を共変量
- 投与前値からの差のデータを反応
 - さらに共分散分析の適用

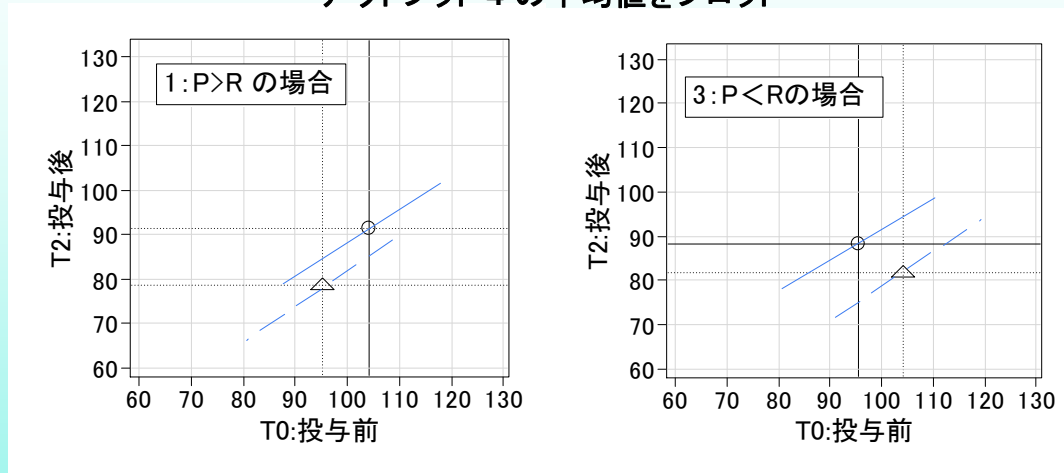
◆ 「補正」は適切に行われているのか？

2010.7.26 高橋行雄

5

投与前に差がある場合の共分散分析

アウトプット 4 の平均値をプロット



- : P薬, △; R薬, 1: P > R の場合に群間差が縮小し検出力の低下があるのか？
3: P < R の場合に拡大し検出力の増大があるのか？

2010.7.26 高橋行雄

6

百人百様の解析法

- ◆ 投与前値を共変量, 投与前からの各時点間の差を反復測定とするような線形混合モデルを適用
- ◆ 時点間の相関構造を得られたデータから探索して, 最も合うような相関構造で解析するアルゴリズムを使う
- ◆ 複雑な統計モデルであっても手軽にすばやく解析できる MIXED プロシジャ の出現
- ◆ これが, 百家争鳴の原因

各種の解析法の性質を量的に把握

- ◆ この事態を鎮静化
- ◆ 各種の解析法の性質を量的に把握できる追試可能なシミュレーションプログラム
- ◆ このプログラムを用いて, 特徴的な経時データについてシミュレーション
- ◆ 各種の解析の結果について検討する

シミュレーションのための条件設定

- ◆ P薬とR薬を対照とする1群10例の平行群間ダブルブラインド試験
- ◆ 反復投与によってターゲットとするバイオマーカー Y の経時的変化
- ◆ 投与前T0, 投与中T1, 投与後T2
- ◆ 時点T1では変化なし
- ◆ 時点T2ではP薬よりもR薬が大きく減少
- ◆ 相関構造はCSタイプ(Compound Symmetry)

解析方法をめぐる衝突

Aさん: 単純な前後差 派

Bさん: ANCOVA 派 (共分散分析 派)

Cさん: (群と時点の) 交互作用 派

Dさん: 反復測定 ANCOVA 派

Eさん: CPMP派 (差のデータ反復測定ANCOVA)

Fさん: 投与前値 共通 派

Gさん: SASプログラマー

2群 × 3時期 × 10症例 = 60行

OBS	i	g	j	sub	t	e1	e2	y0	y	d	gt
1	1	G1:P	1	1001	0	2.1725	-5.4550	96.718	96.718	.	G0
2	1	G1:P	1	1001	1	2.1725	-1.2827	96.718	100.890	4.1723	G1P_T1
3	1	G1:P	1	1001	2	2.1725	-12.6708	96.718	79.502	-17.2158	G1P_T2
4	1	G1:P	2	1002	0	0.8215	0.8485	101.670	101.670	.	G0
5	1	G1:P	2	1002	1	0.8215	8.8078	101.670	109.629	7.9593	G1P_T1
6	1	G1:P	2	1002	2	0.8215	-6.7940	101.670	84.028	-17.6424	G1P_T2
28	1	G1:P	10	1010	0	11.0438	10.4685	121.512	121.512	.	G0
29	1	G1:P	10	1010	1	11.0438	-5.9327	121.512	105.711	-15.8013	G1P_T1
30	1	G1:P	10	1010	2	11.0438	20.8192	121.512	121.863	0.3506	G1P_T2
31	1	G2:R	1	2001	0	3.8115	-22.9877	80.824	80.824	.	G0
32	1	G2:R	1	2001	1	3.8115	14.5266	80.824	118.398	37.5143	G2R_T1
33	1	G2:R	1	2001	2	3.8115	11.8449	80.824	95.656	14.8326	G2R_T2
34	1	G2:R	2	2002	0	9.6060	-0.1107	109.495	109.495	.	G0
35	1	G2:R	2	2002	1	9.6060	-3.1007	109.495	106.505	-2.9899	G2R_T1
36	1	G2:R	2	2002	2	9.6060	-4.2041	109.495	85.402	-24.0934	G2R_T2
58	1	G2:R	10	2010	0	-0.1601	8.4333	108.273	108.273	.	G0
59	1	G2:R	10	2010	1	-0.1601	3.1843	108.273	103.024	-5.2490	G2R_T1
60	1	G2:R	10	2010	2	-0.1601	-3.1618	108.273	76.678	-31.5951	G2R_T2

10症例中3例分を表示, e1: 個体間誤差, e2: 個体内誤差,
y0: 投与前値, y: 実データ, d: 差のデータ, gt: 群・時点組合せ

2010.7.26 高橋行雄

11

投与前 T0 と 投与後 T2 の比較

2群の時期別の期待値 ($\rho=0.38$)

群	G1:P薬	G2:R薬	差
投与前T0	100.0	100.0	0.0
投与後T2	90.0	80.0	10.0

2群間の1000回中の有意差検定の結果 ($\rho=0.38$)

	NS	*	全体	検出力	
投与後T2	553	447	1000	44.7%	2位
前後差 T2-T0	698	368	1000	36.8%	3位
ANCOVA	533	467	1000	46.7%	1位

時点間の相関が 0.5 より小さければ, 実データでの比較が差のデータよりも検出力が高くなることは良く知られている. n=1000 程度のシミュレーションでも簡単にできる.

2010.7.26 高橋行雄

12

平均への回帰現象 ($\rho = 0.38$)

平均への回帰

	G1:P薬		G2:R薬	
	投与前:T0	投与中:T1	投与前:T0	投与中:T1
1:P>R	104.3	101.5 ▽	95.3	98.8 △
2:P=R	99.8	99.8 →	99.8	99.8 →
3:P<R	95.5	98.2 △	104.3	101.8 ▽

n=1000 のシミュレーションにより群間で $p < 0.20$ となる場合
 投与前T0 が高ければ時点 T1 で減少
 投与前T0 が低ければ時点 T1 で増加

劇的な検出力の変化 ($\rho = 0.38$)

	投与後:T2		前後差:T2-T0		ANCOVA	
	回数	検出力	回数	検出力	回数	検出力
<u>1:P>R</u>	75/107	<u>70.1%</u>	10/107	<u>9.3%</u>	40/107	37.4%
2:P=R	347/787	44.1%	275/787	34.9%	376/787	47.8%
<u>3:P<R</u>	25/106	<u>23.7%</u>	83/106	<u>78.3%</u>	51/106	48.1%

1:P>R プラセボP薬でT0 が大きければ, 実データで検出力 70.1%
 差のデータでは 9.3%

3:P<R プラセボP薬でT0 が小さければ, 実データで検出力 23.7%
 差のデータでは 78.3%

実データで反復測定・共分散分析

- ◆ 実データで T1 と T2 を反復測定とした場合の共分散分析
- ◆ 交互作用 $g * t$ の検定結果には興味がない. 時点ごとの群間比較が出来るようするために入れてある.

```
proc mixed data=d01 ;
  where (t=1 or t=2) ;
  class g t sub ;
  model y = y0 g t g*t / ddfm=satterth ;
  lsmeans g*t / pdiff ;
  random sub / ;
  make 'diffs' out=s01 ;
  by i ;
run ;
```

差のデータで反復測定ANCOVA

modelステートメント反応yを差 d に置き換えるだけ

	ancrepy05		All
	0	1	
t			
1	956	44	1000
2	500	<u>500</u>	1000

	ancrepd05		All
	0	1	
t			
1	956	44	1000
2	500	<u>500</u>	1000

T1 と T2が 実データ T1 と T2が 差のデータ
検出力はまったく同じ

CPMPの Points to consider

II. 7

前略

Note that when the baseline is included as a covariate in the model, the estimated treatment effects are **identical** for both **'change from baseline'** and the **'raw outcome'** analysis. Consequently if the appropriate adjustment is done, then the choice of endpoint becomes solely an issue of interpretability.

CPMPの Points to consider

- ◆ Eさんは、II. 7. をじっくりと読んで「なんだ、実データでも差のデータでも投与前値を共変量に入れば結果は同じになると書いてある」と再認識した。
- ◆ Eさんは、差のデータにすれば、群間の投与前値の平均値の差を統計的に調整する方法として広く使われていると思い込んでいたのは誤解であったと気が付いた。

投与前値を2群で共通

表 3. 投与前を群間で共通とする解析モデル

症例 No	群	時期	群_時期	群_時期についてのダミー変数				
				z1	z2	z3	z4	z5
1	G1:P	T0	G0	1	0	0	0	0
		T1	G1P_T1	0	1	0	0	0
		T2	G1P_T2	0	0	1	0	0
2	G2:R	T0	G0	1	0	0	0	0
		T1	G2A_T1	0	0	0	1	0
		T2	G2A_T2	0	0	0	0	1

投与前は P 群も R 群の区別をしない

model y = gt / noint ddfm=satterth

gt : 群と時期を組合わせた変数

noint: 強制的に付けられる「切片」をはずすオプション

投与前値を2群で共通とした解析

Least Squares Means						
Effect	gt	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
gt	G0	102.54	2.6732	44.4	38.36	<.0001
gt	G1P_T1	97.2282	3.6595	53	26.57	<.0001
gt	G1P_T2	90.3107	3.6595	53	24.68	<.0001
gt	G2R_T1	99.8020	3.6595	53	27.27	<.0001
gt	G2R_T2	81.7851	3.6595	53	22.35	<.0001

Differences of Least Squares Means							
Effect	gt	_gt	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
gt	G1P_T1	G2R_T1	-2.5738	4.9984	54	-0.51	0.6087
gt	G1P_T2	G2R_T2	8.5256	4.9984	54	1.71	0.0938

あるシミュレーションでの解析結果の例示. 2群の共通の投与前値の推定値は 102.54. 時点 T1 および T2 での群間の比較の Lsmeans の出力は選択して表示.

検出力は反復ANCOVAよりも大

反復ANCOVA

t	ancrepy05		All
	0	1	
1	956	44	1000
2	500	500	1000

投与前共通

t	common05		All
	0	1	
1	943	57	1000
2	469	531	1000

反復ANCOVAの検出力
投与前を共通

$500/1000 = 50.0\%$
 $531/1000 = 53.1\%$

検出力の比較 (n=10000)

		投与前値の差 (p<0.20)		
		全体	P群>R群	P群<R群
投与後 T2	post05	44.9%	71.0%	21.7%
差 T0-T2	diff05	38.4%	9.9%	74.7%
ANCOVA	ancova05	48.4%	42.5%	42.8%
反復 ANCOVA 実	ancrepy05	51.5%	47.4%	47.8%
反復 ANCOVA 差	ncrepd05	51.5%	47.4%	47.8%
投与前 共通	common05	54.9%	54.8%	52.6%
		10000回	1009回	1019回

反復ANCOVAの検出力 $5150/10000 = 51.5\%$

投与前を2群で共通 $5491/10000 = 54.9\%$

投与前の差が大きい場合の検出力

	投与前値の差 ($p < 0.20$)		
	全体	P群 > R群	P群 < R群
反復 ANCOVA	51.5%	47.4%	47.8%
投与前 共通	54.9%	54.8%	52.6%
検出力の差	3.4%	7.4%	4.8%
	10000回	1009回	1019回

反復ANCOVAに比べ、投与前を共通にした解析は、投与前の差が大きい場合の検出力の低下が少なく、相対的に検出力の差が拡大する

時点間の相関を変えた場合

時点間の相関	seed 末尾	群間差	検出力の差		
			全体	P群 > A群	P群 < A群
0.38	34	5	1.8%	4.0%	4.6%
	36	5	1.8%	3.5%	3.8%
	37	5	1.6%	3.7%	3.4%
	38	5	1.9%	3.4%	4.6%
0.74	39	5	2.1%	3.2%	2.3%
	40	5	2.1%	5.0%	3.8%
0.90	41	5	2.9%	7.2%	7.3%
0.38	34	10	3.4%	7.4%	4.8%

時点間の相関を変えた場合でも、投与前を2群で共通にした解析は、反復ANCOVAに比べ、検出力が低下が少なく、相対的に検出力の差が拡大する

まとめ 1

- ◆ 実データあるいは差のデータについては、「平均への回帰」による影響が無視できない検出力の差となるので、標準的な解析として推奨できない。
- ◆ ANCOVAは、「平均への回帰」の影響を受けるのではないかと考えていたが、今回の検討の範囲内では、影響を受けにくいことが確認された。

まとめ 2

- ◆ 投与前値を2群で共通とする解析は、反復測定ANCOVAに比べて相対的に検出力が3%から7%程度高くなることが確認された。
- ◆ 投与前値を2群で共通とする解析は、投与前値を考慮した経時データの解析で、反復測定ANCOVAに代えて標準的に用いる方法と推奨できる。