SASによる順序カテゴリカルデータの非劣性検定

張　方紅
ノバルティスファーマ（株）オンコロジー生物統計・DM部

Non-inferiority Testing for Ordinal Categorical Data using SAS

Fanghong Zhang
Oncology Biometrics and Data Management Department,
Novartis Pharma K.K.

要旨:

順序カテゴリカルデータの非劣性試験で利用される効果指標とGoodman and Kruskal' GammaとSomers' Dなど古典的な関連性の指標との関係を示した上，FREQプロシジャを用いて関連性指標に対する有意性検定を行った結果を再利用して非劣性検定を行う方法を示す.

キーワード:順序カテゴリカルデータ，非劣性検定，FREQプロシジャ，Goodman and Kruskal' Gamma，Somers' D

発表構成

- 順序カテゴリカルデータの群間比較指標
  - リスク差，リスク比, オッズ比
- 関連性指標
  - Somers’ D, ガンマ
- FREQを用いてSomers’ D, ガンマに対する有意性検定の結果を再利用し，リスク差とリスク比に対して非劣性検定を行う

背景（1/3）

- 順序カテゴリカルデータが多く存在
- 抗リウマチ薬
  - 著明改善，改善，不変，悪化，著明悪化
- 抗がん剤
  - CR (Complete Response；完全奏効)
  - PR (partial response；部分奏効)
  - PD (Progression Disease；進行)
  - SD (Stable Disease；安定)

背景（2/3）

２値データへ変換で対処

- 抗リウマチ薬
  - 改善率（著明改善+改善）
- 抗がん剤
  - 奏効率（PR+CR）

- 情報損失を避け，順序カテゴリカルデータのままで解析を行うことが望ましい

背景(3/3)

順序カテゴリカルデータの非劣性試験

- 臨床応用が少ない理由
  - 統計家の啓発不足
  - 効果指標が直観的でない
  - 標準ソフトウェアに実装されていない

- 本発表ではSASで非劣性検定を実行する方法を示して啓発を行う

2群比較を考える

	改善:1	不変:2	悪化:3	総計
治験薬 X_1	a	b	c	$n_{1.}$
対照薬 X_2	d	e	f	$n_{2.}$

a, b, c, d, e, f: 各セルにおける頻度

記号

- X_1: 治験薬群, X_2: 対照薬群
- 3つの中間パラメータを導入

$$\pi_- = P(X_1 < X_2) \quad \pi_0 = P(X_1 = X_2) \quad \pi_+ = P(X_1 > X_2)$$

$$\pi_- + \pi_0 + \pi_+ = 1$$

π_-またはπ_+はWilcoxon-Mann-Whitney統計量に対応する

X_1とX_2が同分布の場合

$$\pi_- = P(X_1 < X_2) = P(X_1 > X_2) = \pi_+$$

$$\pi_- + \pi_0 + \pi_+ = 1$$

$$\pi_- = \frac{1}{2} - \frac{1}{2}\pi_0$$

$$\frac{\pi_-}{\pi_+} = 1$$

$$\pi_- + \frac{1}{2}\pi_0 = \frac{1}{2}$$

$$\frac{\pi_-}{1-\pi_0} = \frac{1}{2}$$

3つの効果指標

3つの効果指標

$$p_1 = \pi_- + \frac{1}{2}\pi_0$$

Lehmann (1998)

$$p_R = \frac{\pi_-}{1-\pi_0}$$

Wellek and Hampel (1999)

$$p_O = \frac{\pi_-}{\pi_+}$$

Agresti (1980)

3つの効果指標：2値データ

	1	2
X_1	π_{11}	π_{12}
X_2	π_{21}	π_{22}

$$\pi_{ij} = P(X_i = j)$$

$$i = 1, 2;\ j = 1, 2$$

$$\pi_- = \pi_{11}\pi_{22} \qquad \pi_0 = \pi_{11}\pi_{21} + \pi_{12}\pi_{22} \qquad \pi_+ = \pi_{21}\pi_{12}$$

$$p_1 = \frac{1}{2} + \frac{1}{2}(\pi_{11} - \pi_{21}) \qquad p_R = \frac{\pi_{11}\pi_{22}}{\pi_{11}\pi_{22} + \pi_{21}\pi_{12}} \qquad p_O = \frac{\pi_{11}\pi_{22}}{\pi_{21}\pi_{12}}$$

↓ リスク差

↓ リスク比

↓ オッズ比

非劣性試験への応用

- p_Rを利用
  - Wellek and Hampel (1999)
- p_1を利用
  - Munzel and Hauschke (2003)
  - Zhang et. al. (2014)
- p_Oを利用
  - 張・田中(2013)
  - Lui and Chang (2013)

仮説

$$\mathrm{H}_{10} : p_1 \leq \frac{1}{2} - \delta_{10} = p_{10} \text{ vs } \mathrm{H}_{11} : p_1 > \frac{1}{2} - \delta_{10}$$

$$\mathrm{H}_{20} : p_R \leq \frac{1}{2} - \delta_{20} = \omega_0 \text{ vs } \mathrm{H}_{21} : p_R > \frac{1}{2} - \delta_{20}$$

$\boldsymbol{\delta_{10}}$, $\boldsymbol{\delta_{20}}$: 非劣性マージン

非劣性マージン

$$\pi_{-} + \frac{\pi_0}{2} = \frac{1}{2} - \delta_{10} \quad (1)$$

$$\frac{\pi_{-}}{1-\pi_0} = \frac{1}{2} - \delta_{20} \quad (2)$$

$$\delta_{20} = \frac{\delta_{10}}{1-\pi_0}$$

Z-type検定統計量

$$Z_{p_1} = \frac{\hat{p}_1 - p_{10}}{\sqrt{\mathrm{var}(\hat{p}_1)}}$$

Munzel and Hauschke (2003)

$$Z_{p_R} = \frac{\hat{p}_R - \omega_0}{\sqrt{\mathrm{var}(\hat{p}_R)}}$$

Wellek and Hampel (1999)

関連性指標

給料が高くなると仕事満足度が高くなるか？

	満足:1	どちらともいえない:2	不満:3	総計
800万円以上 X_1	a	b	c	$n_{1.}$
800万円未満 X_2	d	e	f	$n_{2.}$

Concordant and Discordant

給料が高くなると仕事満足度が高くなるか？

一致のペア （concordant pair）	安くて不満傾向 a(e+f)+bf=C	高くて満足傾向 ea+f(a+b)=C
不一致のペア （discordant pair）	安くて満足傾向 bd+c(d+e)=D	高くて不満傾向 d(b+c)+ec=D

FREQプロシジャのマニュアル記号：PとQ

$$P = 2C \qquad Q = 2D$$

π_-, π_+

n_1個のX_1のデータとn_2個のX_2のデータと比較する（全部n_1n_2通り）

$$\hat{\pi}_- = \frac{C}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}} = \frac{a(e+f)+bf}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}}$$

$$\hat{\pi}_+ = \frac{D}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}} = \frac{d(b+c)+ec}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}}$$

Somers' D(C|R)

$$D(C \mid R) = \frac{P - Q}{(n_{1\bullet} + n_{2\bullet})^2 - (n_{1\bullet}^2 + n_{2\bullet}^2)}$$

$$= \frac{2(C - D)}{2n_{1\bullet}n_{2\bullet}} = \hat{\pi}_- - \hat{\pi}_+$$

D(C|R):
行変数を
説明変数,
列変数を
反応変数

$$p_1 = \pi_- + \pi_0 / 2$$

$$D(C \mid R) = 2\hat{p}_1 - 1$$

Munzel and Hauschke (2003)

Goodman and Kruskal' Gamma

$$Gamma = \frac{P-Q}{P+Q} = \frac{(C-D)/(n_{1\bullet}n_{2\bullet})}{(C+D)/(n_{1\bullet}n_{2\bullet})}$$

$$= \frac{\hat{\pi}_- - \hat{\pi}_+}{\hat{\pi}_- + \hat{\pi}_+}$$

$$p_R = \pi_- /(\pi_- + \pi_+)$$

$$Gamma = 2\hat{p}_R - 1$$

SASプロシジャ

	PROC FREQ; TEST SMDCR GAMMA; RUN;
p_1	p_1=(1+_SMDCR_)/2 ASE=E_SMDCR/2
p_R	p_R=(1+_GAMMA_)/2 ASE=E_GAMMA/2

$$\text{Somers' D} = 2p_1 - 1 \qquad gamma = 2p_R - 1$$

応用例:関節リウマチ試験

群	著明改善 -2	改善 -1	不変 0	悪化 1	著明悪化 2	総計
治験薬	24	37	21	19	6	107
対照薬	11	51	22	21	7	112

Munzel and Hauschke (2003)

データセット

```
data data;
n_1=107;n_2=112;
input group count categ;
cards;
1 24 -2
1 37 -1
1 21 0
1 19 1
1 6  2
2 11 -2
2 51 -1
2 22 0
2 21 1
2 7 2
;
```

n_1	n_2	group	count	categ
107	112	1	24	-2
107	112	1	37	-1
107	112	1	21	0
107	112	1	19	1
107	112	1	6	2
107	112	2	11	-2
107	112	2	51	-1
107	112	2	22	0
107	112	2	21	1
107	112	2	7	2

SASプロシジャ

```
proc freq data=data;
tables group*categ;weight count;
test smdcr gamma;
output smdcr gamma out=out;run;
```

```
data out;set out;
p_1=(1+_smdcr_)/2;p_R=(1+_gamma_)/2;
e_p1=e_smdcr/2;e_pR=e_gamma/2;
run;
```

検定統計量とp値

```
data tests;set out;
delta1=0.2;/*margin for p_1/
pi_0=0.25484;/*ties*/
delta2=delta1/(1-pi_0);/*margin for p_R*/
p_10=0.5-delta1;omega_0=0.5-delta2;
Z_pR=(p_R-omega_0)/e_pR;
Z_p1=(p_1-p_10)/e_p1;
p_pR=1-probnorm(Z_pR); /*p value for p_R*/
p_p1=1-probnorm(Z_P1); /*p value for p_1*/
run;
```

出力

ガンマ統計量	
ガンマ統計量	0.1187
漸近標準誤差	0.1002

Somers の D 統計量 (C|R)	
Somers の D 統計量 (C|R)	0.0885
漸近標準誤差	0.0749

出力

推定値 p_1	漸近標準誤差 e_p1	推定値 p_R	漸近標準誤差 e_pR
0.54423	0.037441	0.55935	0.050101

Margin delta1	Margin delta2	統計量 Z_p1	統計量 Z_pR	p値 p_p1	p値 p_pR
0.2	0.26840	6.52286	6.54171	3.449E-11	3.0409E-11

まとめ

- 順序カテゴリカルデータの群間比較指標
  - リスク差 : p_1, リスク比 : p_R, オッズ比 : p_O
- 関連性指標
  - Somers' D, ガンマ
- FREQを用いてSomers' D, ガンマに対する有意性検定の結果を再利用し，p_1とp_Rに対して非劣性検定を行った

補足

- 2つのWald-Type検定統計量を説明した.
  - 計算が簡単
  - 名目有意水準からずれ，検出力低い欠点がある
  - 改良した手法 Zhang et. al. (2014)がある
- 分散の推定法
  - FREQプロシジャで最尤法，不偏でない
  - 他U-統計量を利用する方法がある
- 非劣性マージンを検討しなかった
- 一般化オーズ比に対応する指標p_OのSASプログラム開発が必要

References

- Munzel U., Hauschke D.(2003). A nonparametric test for proving noninferiority in clinical trials with ordered categorical data. Pharmaceut. Statist., 2, 31-37.
- Lui, K.-J.~and Chang, K.-C. (2013). Notes on testing noninferiority in ordinal data under the parallel groups design. Journal of Biopharmaceutical Statistics; 23: 1294-1307
- Wellek, S. and Hampel, B. (1999). A distribution-free two-sample equivalence test allowing for tied observations. Biometrical Journal, 41, 171-186.
- Zhang F., Miyaoka E., Huang F. and Tanaka Y. (2014). Test statistics and confidence intervals to establish non-inferiority between treatments with ordinal categorical data. To appear in Journal of Biopharmaceutical Statistics
- 張・田中 (2013),順序カテゴリカルデータの非劣性試験における効果指標の比較, 統計関連学会連合大会講演報告集, p.243
- SAS/STAT(R) 9.3 User's Guide http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63962/HTML/default/viewer.htm#statug_freq_a0000000562.htm