

# 層別割付け因子を さらに共変量とする解析の意義

SAS Forum ユーザー会 学術総会 2004

2004年7月29日

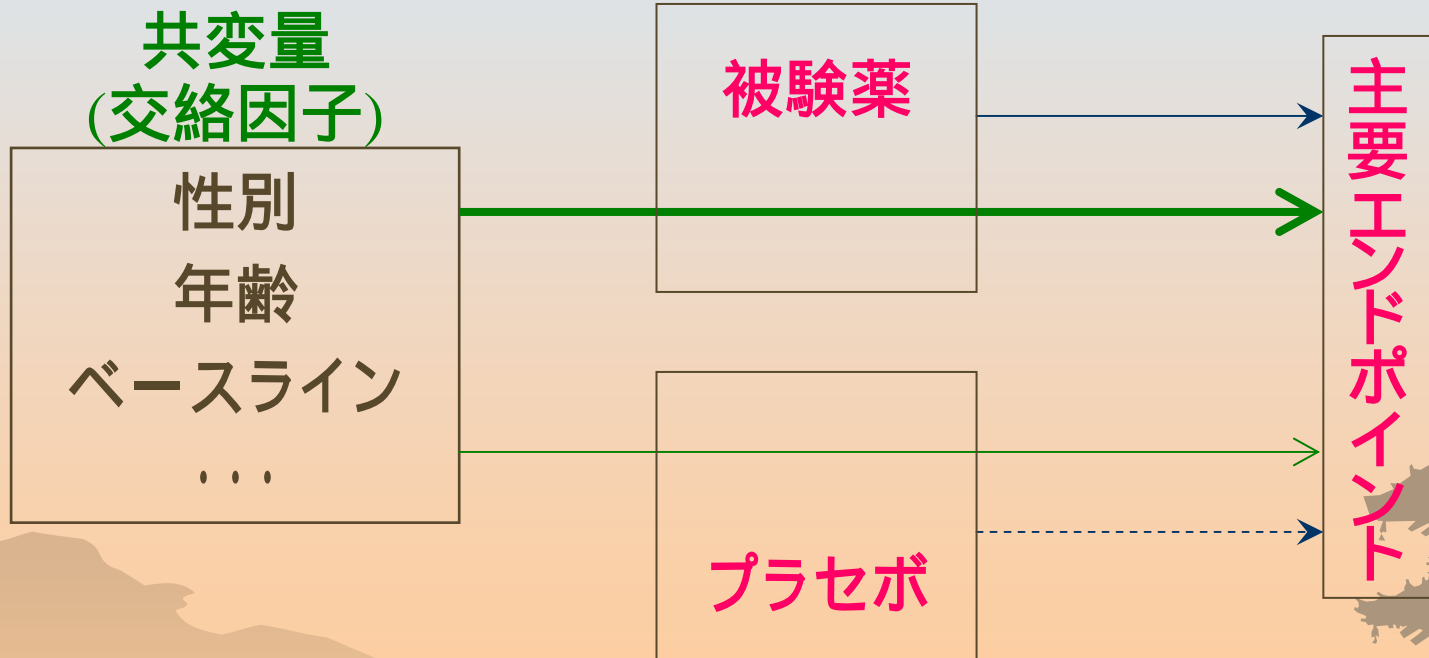
塩野義製薬株式会社

長谷川貴大・田崎武信



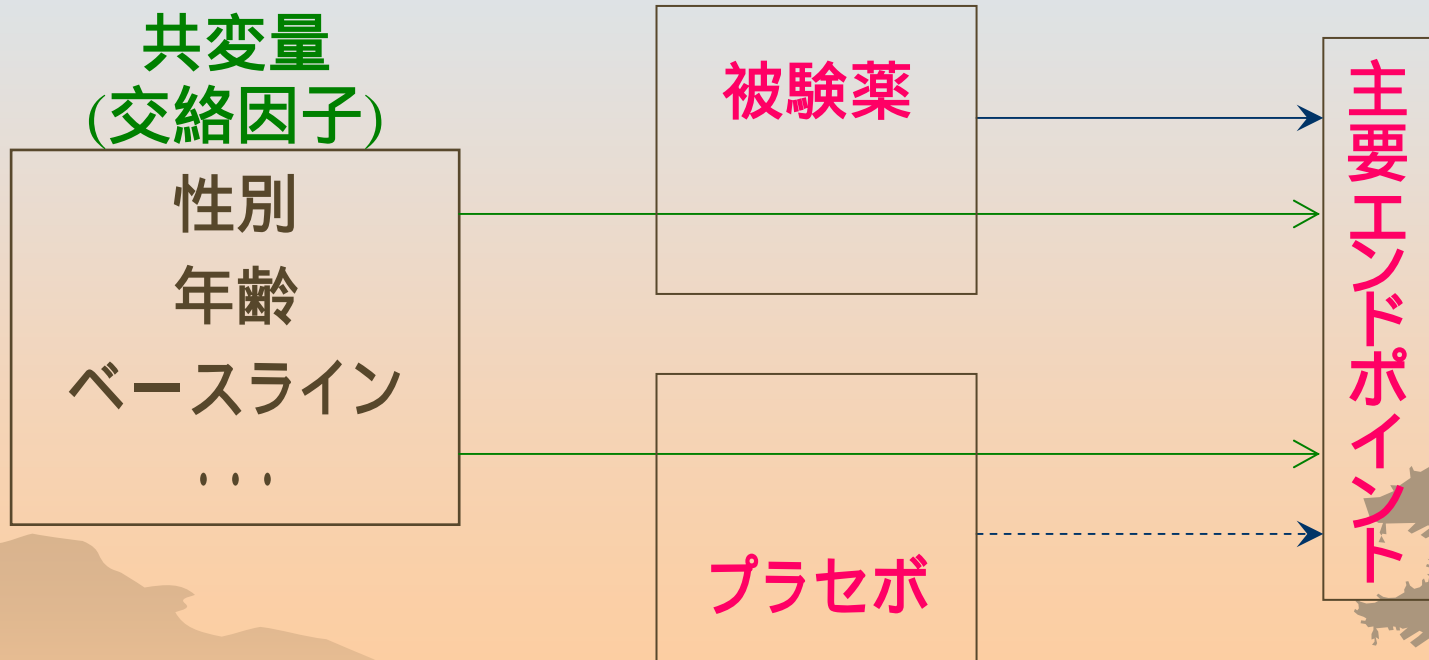
# はじめに

臨床試験で



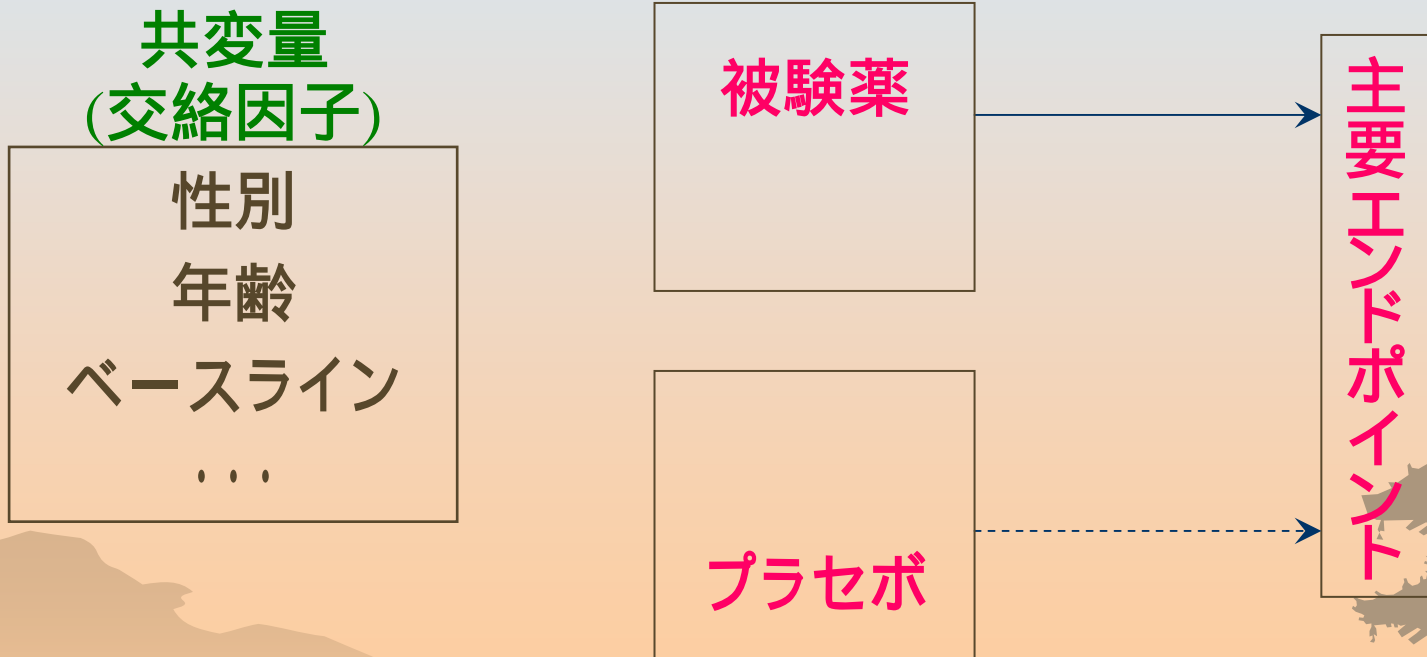
# 対応 : 層別割付け

各群で共変量に関して均一にする



# 対応 : 共変量調整

共変量の効果を統計モデルにより考慮する



# ガイドライン

## ✿ ICH E9

「臨床試験のための統計的原則について」

- 層別因子を解析時に考慮することが適切である

## ✿ CPMP

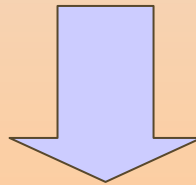
”Point to Consider on Adjustment for Baseline Covariates”

- 主要な解析は層別無作為化の制約を反映すべきであるため、層別因子を共変量として解析へ含めるべきである

どちらも層別割付け後は、  
層別因子を共変量へ含めた解析を推奨!!

# 疑問

- ❁ 層別割付けだけでは不十分？
- ❁ さらに共変量調整を行うことで、十分な検出力が得られる？
- ❁ 共変量調整のみで得られる検出力と違いはある？



シミュレーションと理論による検討

# シミュレーション

1,000回  
繰り返す

## 概要

)層別因子(性別)を生成する

200症例

)完全無作為化法と層別割付け法で症例に被験薬かプラセボを割付ける

)完全無作為化法で  
割付けられたデータ

)層別割付け法で  
割付けられたデータ

)t検定

)共分散分析

)t検定

)共分散分析

×

×

×

層別割付け  
共変量調整

×

# 割付け方法(ブロック無し)

ENTRY	1	2	3	4	5	6	...
性別	男	女	女	男	女	男	...

## 完全無作為化法

割付表

×
×
×
×
×
×
A
A
⋮

割付結果

P	A

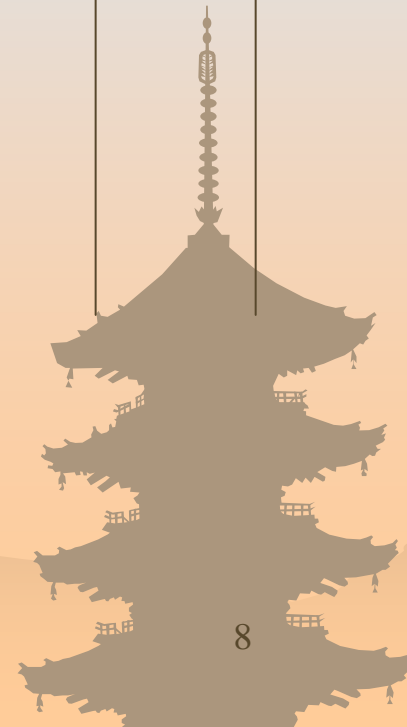
## 層別割付け法

割付表

男	女
×	×
×	×
×	×
×	×
P	P
A	A
P	A
A	P
A	A
⋮	⋮

割付結果

P	A





# 割付け方法(ブロック有り)

ENTRY	1	2	3	4	5	6	...
性別	男	女	女	男	女	男	...

## 完全無作為化法

割付表

ブロック	×
	×
	×
	×
	×
ブロック	×
	×
	A
	P
	⋮

割付結果

P	A

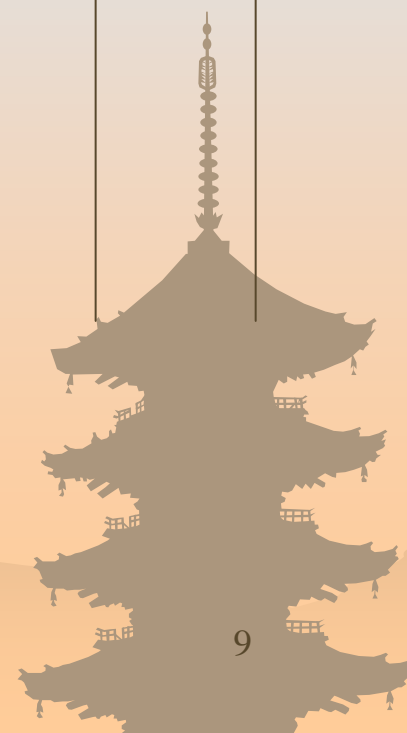
## 層別割付け法

割付表

	男	女
ブロック	<del>×</del>	<del>×</del>
	<del>×</del>	<del>×</del>
	<del>×</del>	<del>×</del>
	A	A
ブロック	A	A
	P	A
	A	P
	P	P
	⋮	⋮

割付結果

P	A



# 男女比が割付け結果へ与える影響

)層別因子(性別)を生成する

1,000回  
繰り返す

)完全無作為化法と層別割付け法で症例に被験薬かプラセボを割付ける

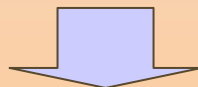
- ❁ 男女比によって、被験薬群とプラセボ群の  
間で男女構成に差が生じる割合は異なる  
のか？

# インバランスは生じなかった

		完全無作為化法 (ブロック無し)	完全無作為化法 (ブロック有り)	層別割付け法 (ブロック無し)	層別割付け法 (ブロック有り)
		割合(%)	割合(%)	割合(%)	割合(%)
男 10%	有意	12.0	10.1	12.3	0.0
女 90%	有意でない	88.0	89.9	87.7	100.0
男 20%	有意	13.6	9.6	10.9	0.0
女 80%	有意でない	86.4	90.4	89.1	100.0
男 50%	有意	12.4	11.7	10.7	0.0
女 50%	有意でない	87.6	88.3	89.3	100.0
男 80%	有意	13.6	11.4	13.2	0.0
女 20%	有意でない	86.4	88.6	86.8	100.0

設定した男女比

Fisherの直接確率計算, 有意水準は0.15



男女比が異なっても,  
割付けへの影響は変わらない

# エンドポイント $y$ のモデル式

**被験薬の効果がある場合**

$$y = 10 + 0.5 \times Drug + 2 \times Sex + \varepsilon, \quad \varepsilon \sim N(0, 1^2)$$

**被験薬の効果がない場合**

$$y = 10 + 0 \times Drug + 2 \times Sex + \varepsilon, \quad \varepsilon \sim N(0, 1^2)$$

**被験薬の効果があり,**

**性別がエンドポイントへ影響を与えない場合**

$$y = 10 + 0.5 \times Drug + 0 \times Sex + \varepsilon, \quad \varepsilon \sim N(0, 1^2)$$

**被験薬の効果があり,**

**未知の因子がエンドポイントへ影響を与える場合**

$$y = 10 + 0.5 \times Drug + 2 \times Sex + 0.01 \times Order + \varepsilon, \quad \varepsilon \sim N(0, 1^2)$$

$$Drug = \begin{cases} 0 & (\text{プラセボ群}) \\ 1 & (\text{被験薬群}) \end{cases} \quad Sex = \begin{cases} 0 & (\text{男}) \\ 1 & (\text{女}) \end{cases}$$

症例の登録順

# 結果

			完全無作為化法 (ブロック無し)	完全無作為化法 (ブロック有り)	層別割付け法 (ブロック無し)	層別割付け法 (ブロック有り)
			割合(%)	割合(%)	割合(%)	割合(%)
t 検定	有意		69.5	68.2	70.3	78.7
	有意でない		30.5	31.8	29.7	21.3
共分散 分析	有意		95.0	94.1	93.4	94.8
	有意でない		5.0	5.9	6.6	5.2
t 検定	有意		4.8	6.1	5.2	0.6
	有意でない		95.2	93.9	94.8	99.4
共分散 分析	有意		4.2	4.7	5.2	5.4
	有意でない		95.8	95.3	94.8	94.6
t 検定	有意		95.1	93.2	94.4	92.7
	有意でない		4.9	6.8	5.6	7.3
共分散 分析	有意		95.0	93.2	94.3	92.7
	有意でない		5.0	6.8	5.7	7.3
t 検定	有意		61.4	62.1	62.7	65.1
	有意でない		38.6	37.9	37.3	34.9
共分散 分析	有意		84.9	88.3	83.4	89.3
	有意でない		15.1	11.7	16.6	10.7

・被験薬の効果があれば,共分散分析を行うことで検出力は上がる 有意水準は0.05

・層別割付けと共分散分析を組み合わせても大きな検出力向上は望めない

## シミュレーション研究から

共分散分析を行う前に、  
層別割付けを行っておく  
意義を見出せなかった

## 理論的な検討

### 共分散分析の役割

- 共変量の偏りの調整
- 推定精度の向上

# 共分散分析の基本モデル(共変量が1つの場合)

$$Y_i = \alpha + \delta z_i + \beta x_i + \varepsilon_i, \quad \varepsilon_i \underset{\text{i.i.d}}{\sim} N(0, \sigma^2)$$

被験薬の効果

$$z_i = \begin{cases} 0 & (\text{プラセボ群} : i = 1, \dots, m) \\ 1 & (\text{被験薬群} : i = m + 1, \dots, n) \end{cases}$$

$$\bar{x}_{(0)} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_i \quad \bar{x}_{(1)} = \frac{1}{n-m} \sum_{i=m+1}^n x_i \quad \bar{Y}_{(0)} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Y_i \quad \bar{Y}_{(1)} = \frac{1}{n-m} \sum_{i=m+1}^n Y_i$$

## 共変量の偏りの調整

共変量調整を

行う場合:  $\hat{\delta} = \bar{Y}_{(1)} - \bar{Y}_{(0)} - \hat{\beta}(\bar{x}_{(1)} - \bar{x}_{(0)})$

行わない場合:  $\tilde{\delta} = \bar{Y}_{(1)} - \bar{Y}_{(0)}$

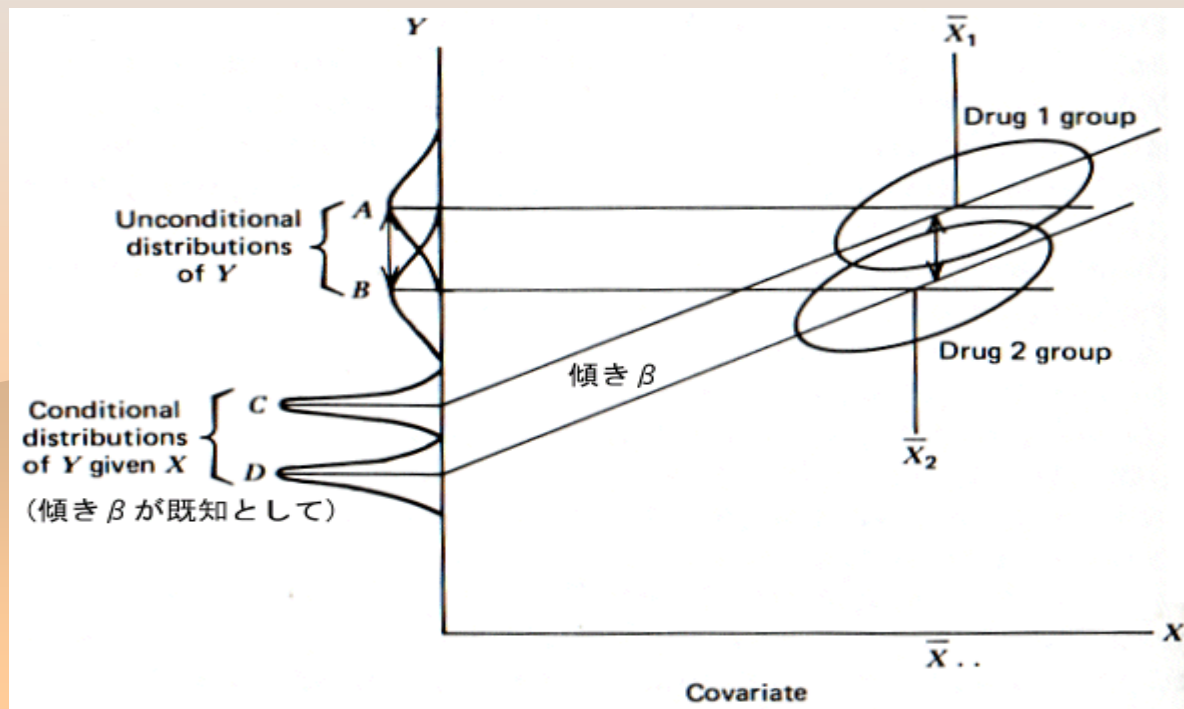
偏りの調整

# 推定精度の向上

が既知で $x_i$ が確率変数であるとした場合(参考文献には)  
共変量調整を

行う場合: 
$$V(\hat{\delta})_{\beta=\frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x^2}} = \left( \frac{1}{n-m} + \frac{1}{m} \right) (1-\rho^2) \sigma_y^2$$

行わない場合: 
$$V(\tilde{\delta}) = \left( \frac{1}{n-m} + \frac{1}{m} \right) \sigma_y^2$$
 推定精度の向上



Huitema, B.E. (1980).  
The Analysis of Covariance and Alternatives.  
John Wiley & Sons.



# 推定精度の向上

が未知で $x_i$ が確定変数であるとした場合(実際には)

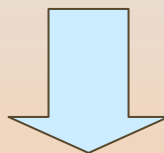
共変量調整を

行う場合: 
$$V(\hat{\delta}) = \left( \frac{1}{n-m} + \frac{1}{m} + \frac{(\bar{x}_{(1)} - \bar{x}_{(0)})^2}{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x}_{(0)})^2 + \sum_{i=m+1}^n (x_i - \bar{x}_{(1)})^2} \right) \sigma^2$$

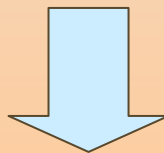
行わない場合: 
$$V(\tilde{\delta}) = \left( \frac{1}{n-m} + \frac{1}{m} \right) \sigma_y^2$$

推定精度が悪くなる

共変量調整を行うことで、  
偏りの調整が行われている



分散のみで推定精度がよいかを決められない



MSE(平均二乗誤差)を用いて比較する

$$\text{MSE} = \text{分散} + (\text{偏り})^2$$

# MSEの比較

共変量調整を

行う場合: 
$$MSE(\hat{\delta}) = \left( \frac{1}{n-m} + \frac{1}{m} + \frac{(\bar{x}_{(1)} - \bar{x}_{(0)})^2}{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x}_{(0)})^2 + \sum_{i=m+1}^n (x_i - \bar{x}_{(1)})^2} \right) \sigma^2$$

行わない場合: 
$$MSE(\tilde{\delta}) = \left( \frac{1}{n-m} + \frac{1}{m} \right) \sigma^2 + \beta^2 (\bar{x}_{(1)} - \bar{x}_{(0)})^2$$

差

$$MSE(\hat{\delta}) - MSE(\tilde{\delta}) = \left( \frac{\sigma^2}{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x}_{(0)})^2 + \sum_{i=m+1}^n (x_i - \bar{x}_{(1)})^2} - \beta^2 \right) (\bar{x}_{(1)} - \bar{x}_{(0)})^2$$

回帰係数が  $V[\hat{\beta}] < \beta^2$  のときに  
共分散分析を行うことで  
MSEは小さくなる

## 共変量調整を行う上で

回帰係数の標準誤差を  
小さくする必要がある

- 各群で共変量を幅広く観測する
- 症例数を増やす

さらに、MSEを小さくするためには

群間で共変量の平均値の差を  
小さくする必要がある



群間で層別因子のバランスを  
とる必要がある



共分散分析を行う前に  
層別割付けを行うことに意義がある



# 結論

## シミュレーション研究から

- ❁ 層別割付けだけでは不十分である
- ❁ さらに共変量調整を行うことで、十分な検出力が得られる
- ❁ 共変量調整のみで得られる検出力と違いはない

## 理論的な検討から

- ❁ MSEを小さくするため、共分散分析を行う前に層別割付けを行うことに意義があった