

臨床試験データにおける 統計モデルによる適切な推定のため の対処法

- JMPによるアプローチ -

大鵬薬品工業(株)
DM部 統計解析室
澤田 克彦

本日の発表概要

- ・解析対象データ概要
- ・統計モデル(ロジスティック回帰モデル)による交互作用の評価
- ・JMPによる問題点の探索
(SASによる補足)
- ・交互作用評価の手順提案

統計解析の関わる局面(臨床)

(承認申請)

治験

- ・プロトコール
実施
- ・総括報告書・申請概要書
申請

局面ごとの柔軟・迅速な対応が必要

(再審査申請)

市販後臨床試験(市販後調査)

- ・プロトコール
実施
- ・総括報告書・再審査申請概要書
再審査申請
- ・規制当局との対応(照会事項、指示事項)

解析対象データ概要

抗悪性腫瘍薬の臨床試験データ (N = 99)

有害事象関連イベント：
副作用による試験終了

副作用による 試験終了	症例数
あり	15
なし	84

計 99

解析対象データ概要

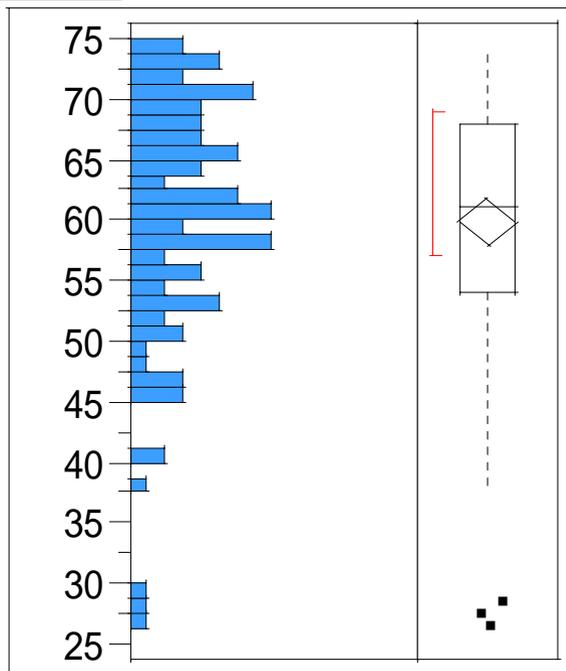
抗悪性腫瘍薬の臨床試験データ (N = 99)

副作用関連因子:

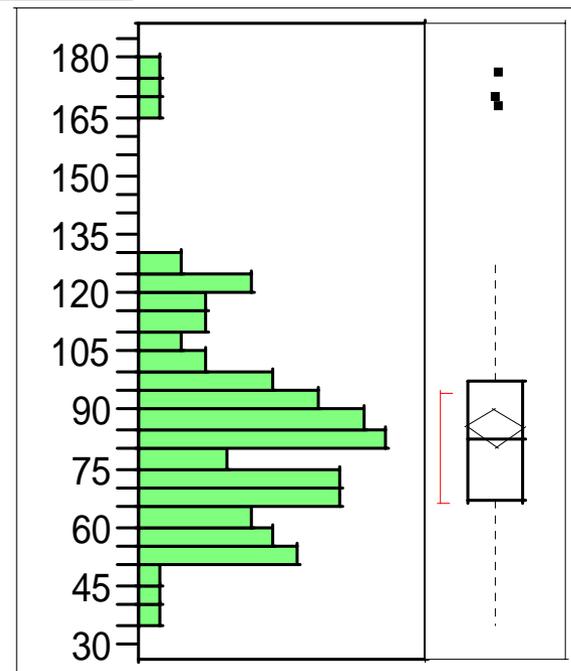
年齢

腎機能(クレアチニン・クリアランス, CCR)

年齢



CCR



クレアチニン・クリアランス

Cockcroft-Gault 式

男

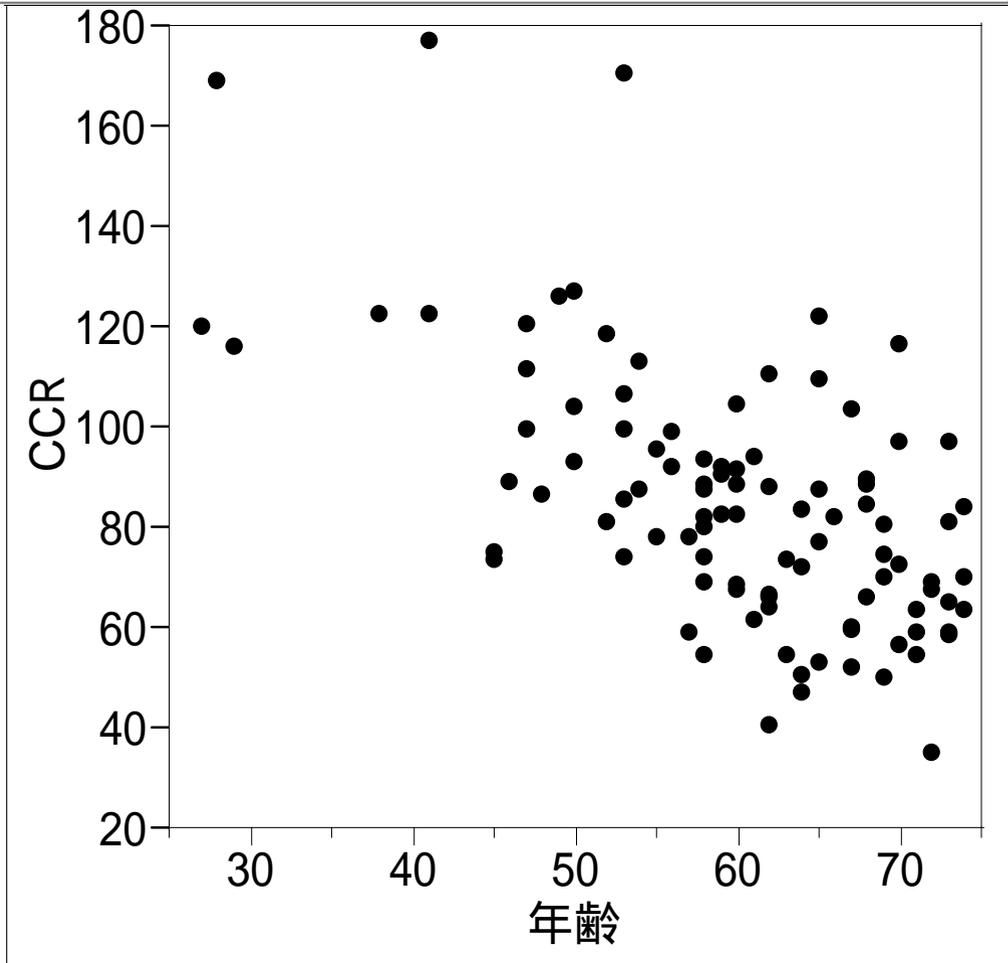
$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/100ml)}}$$

女

$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/100ml)}} \times 0.85$$

解析対象データ概要

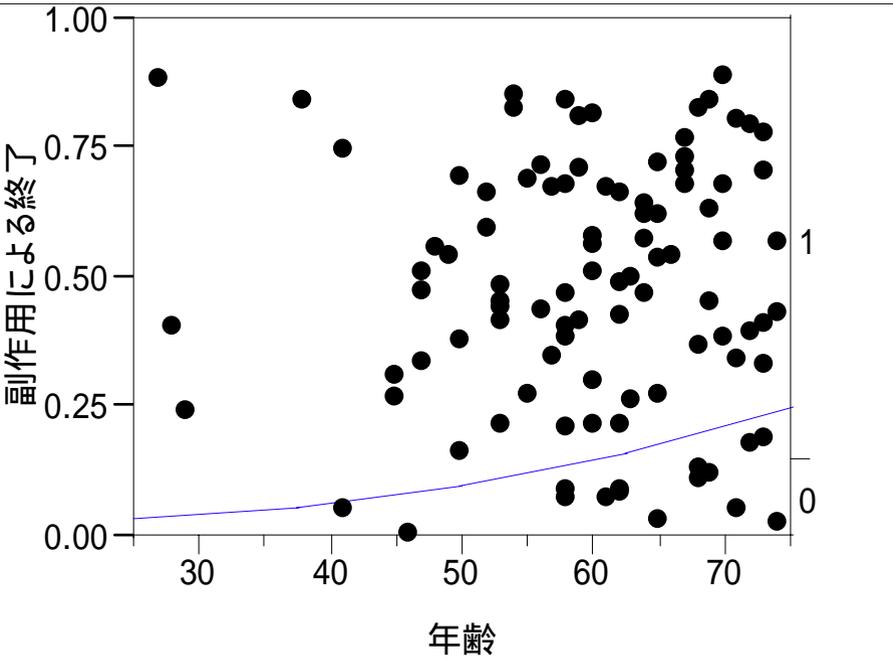
年齢とCCRの二変量の関係



Spearman 順位相関係数
-0.557

ロジスティック回帰モデル(単変量)

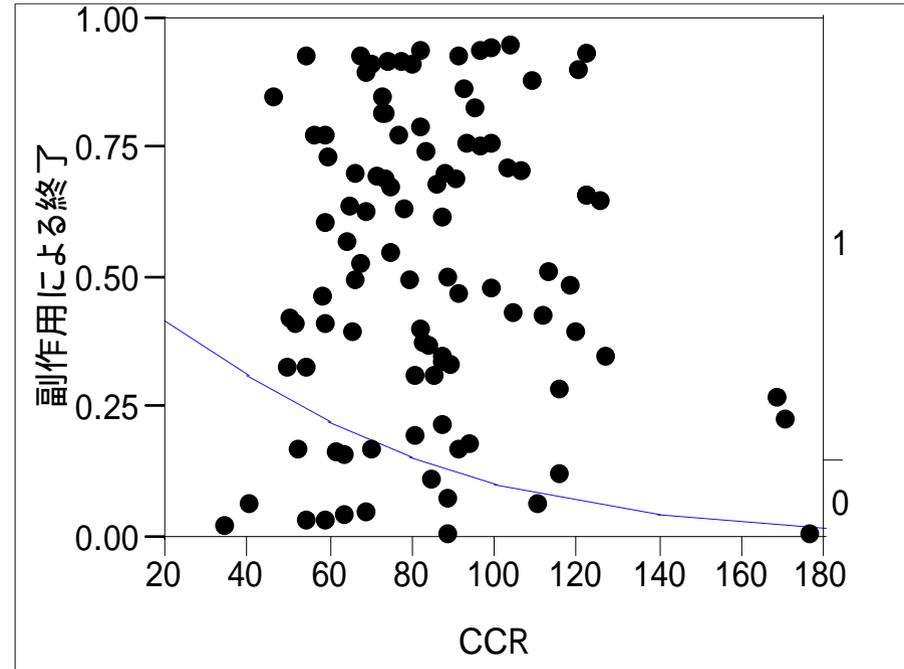
年齢



パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-4.55	2.108	4.66	0.031
年齢	0.046	0.033	1.92	0.166

CCR



パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	0.128	1.088	0.01	0.906
CCR	-0.02	0.014	2.80	0.094

ロジスティック回帰モデル(多変量)

年齢、CCR、交互作用 (N = 99)

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-2.387	3.5164	0.46	0.497
年齢	0.035	0.0414	0.71	0.399
CCR	-0.022	0.0163	1.81	0.178
(年齢-59.8) x (CCR-85.3)	-0.002	0.0008	4.21	0.040

交互作用項は中心化

JMPによる問題点の探索

- ・推定されたモデルの図示(3次元プロット)



JMP 5.0.1J.Ink

- ・症例毎のイベント有無と副作用関連因子の図示
(等高線図)

ロジスティック回帰モデル(多変量)

年齢、CCR、交互作用 (N = 98)

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-0.2419	3.7507	0.00	0.949
年齢	0.0301	0.0497	0.37	0.546
CCR	-0.0445	0.0214	4.34	0.037
(年齢-60.0) x (CCR-84.4)	0.0005	0.0024	0.04	0.846

ロジスティック回帰モデル(多変量)

年齢、CCR (N = 98)

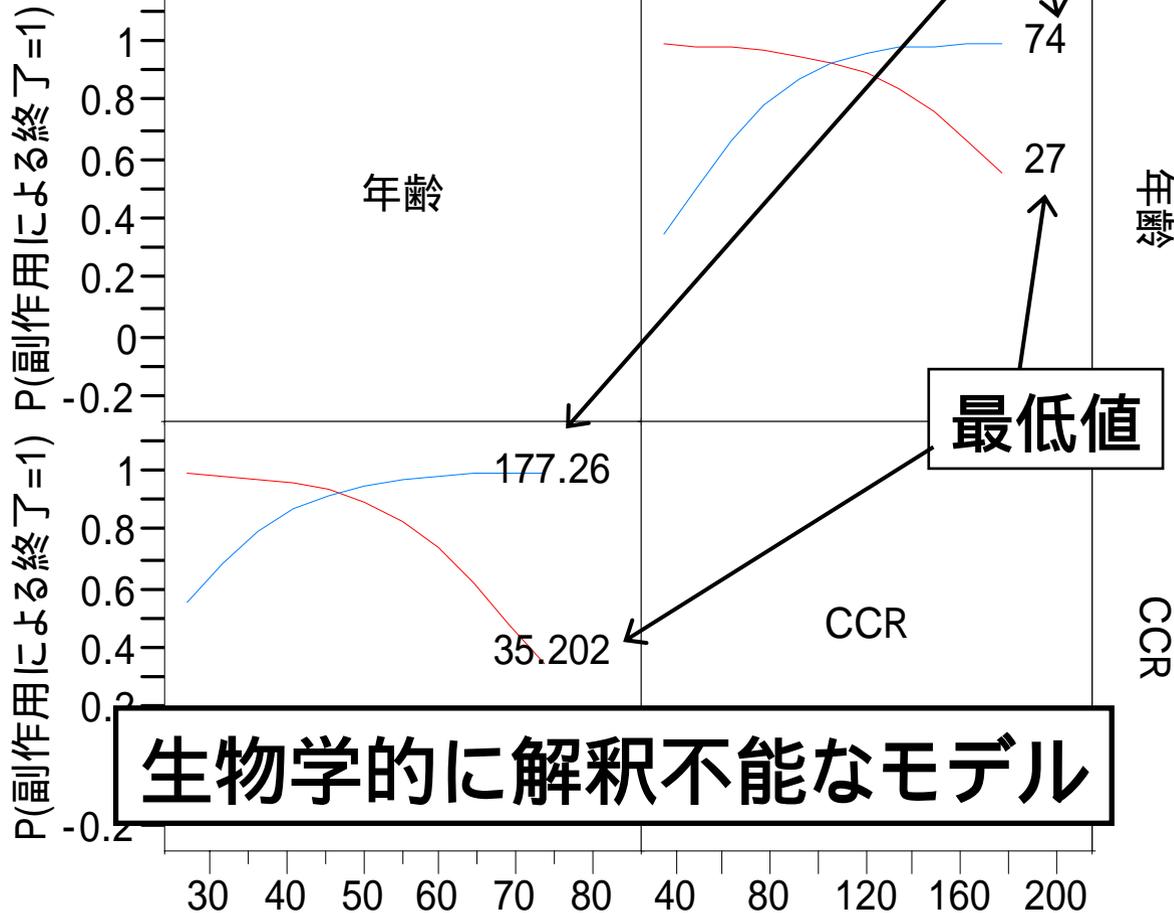
パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-0.205	3.765	0.00	0.957
年齢	0.027	0.046	0.34	0.560
CCR	-0.043	0.020	4.80	0.028

ロジスティック回帰モデル交互作用確認

年齢、CCR、交互作用 (N = 99)

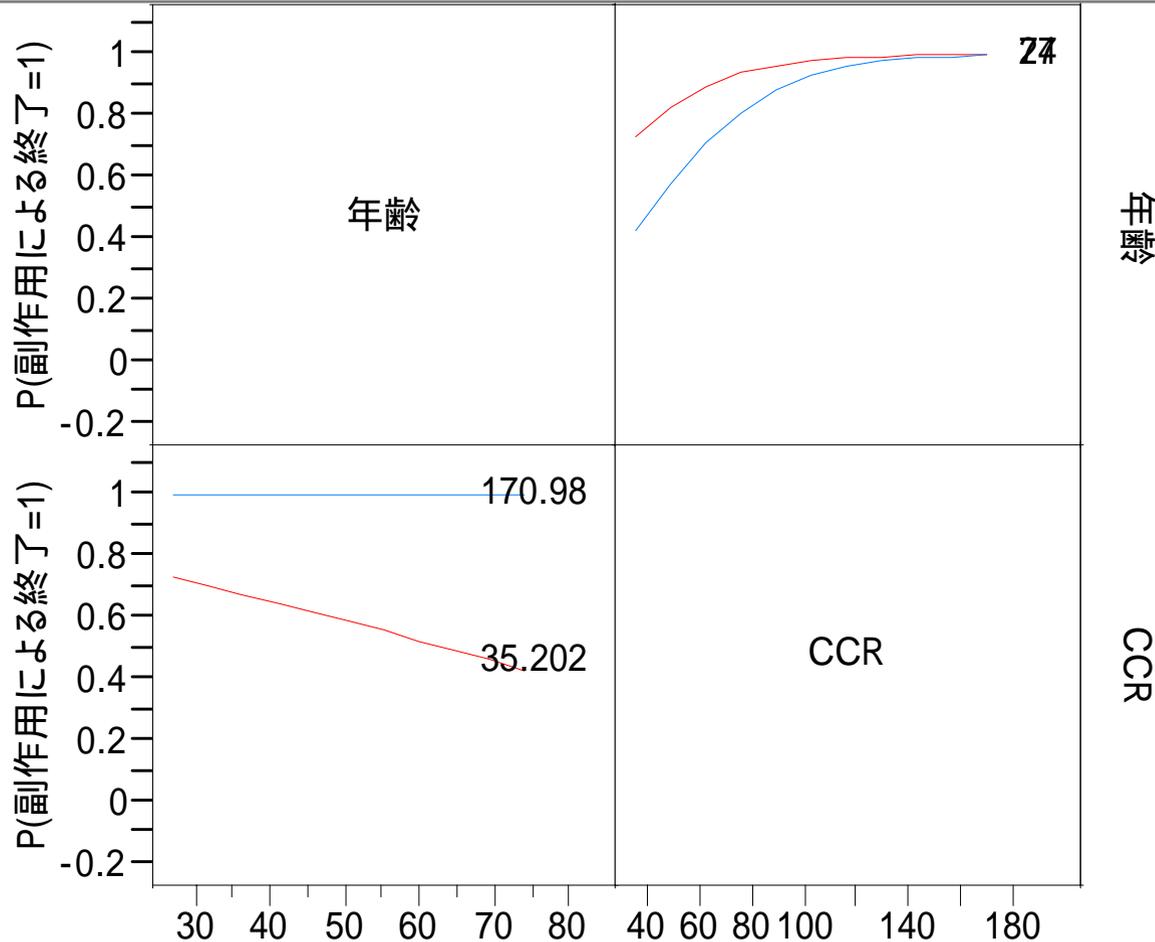
交互作用プロファイル



ロジスティック回帰モデル交互作用確認

年齢、CCR (N = 98)

交互作用プロファイル



回帰診断 (SASによる補足)

DFBETA統計量

観測値を1つ (1例) 除いた時の
パラメータ推定値の変化の大きさを表す指標。

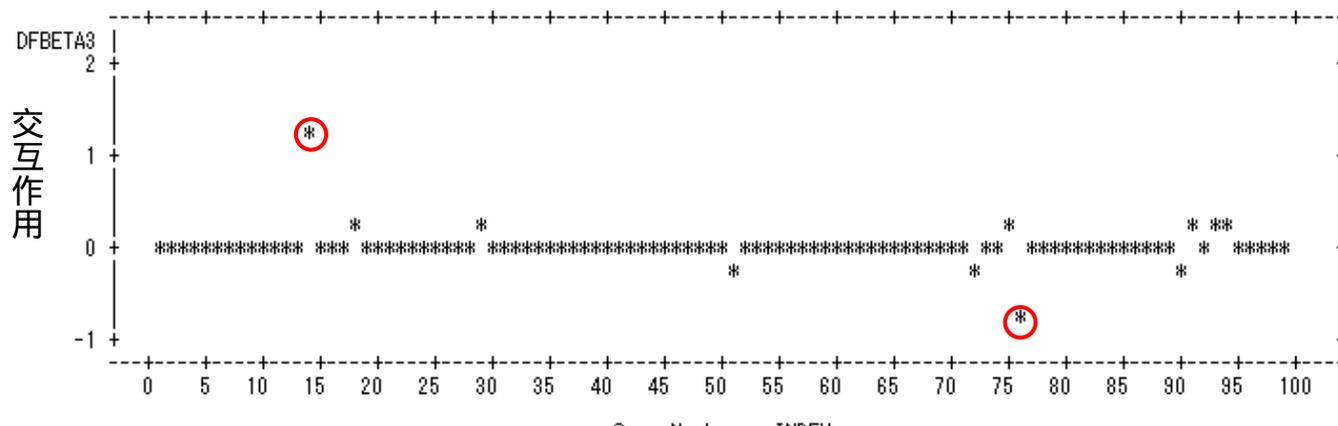
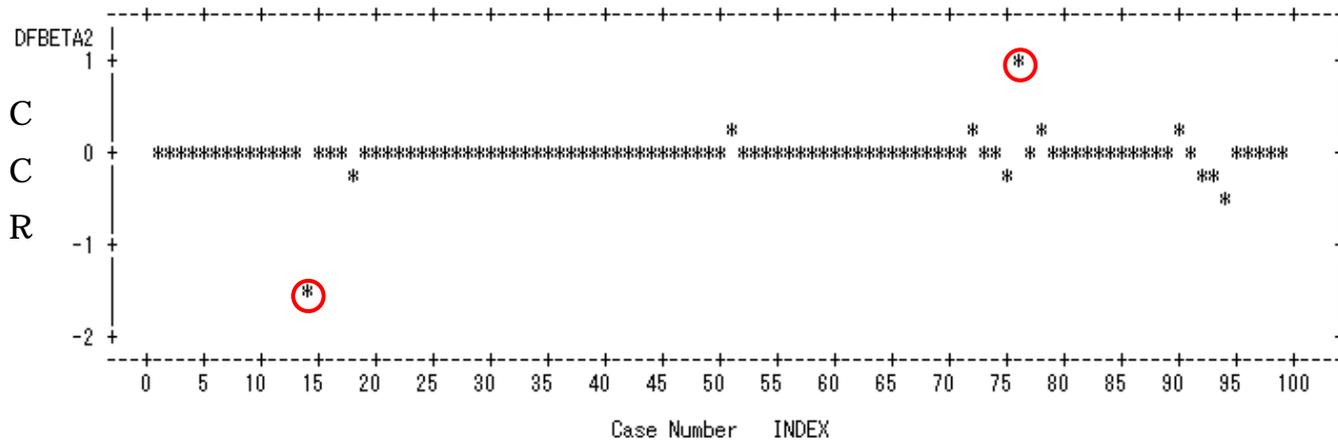
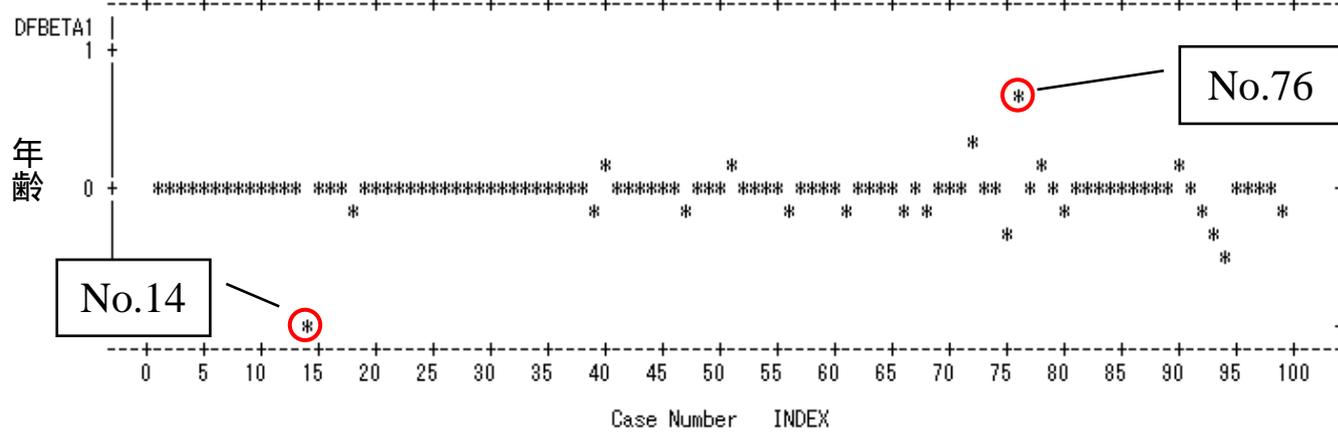
b : 全体でのパラメータ推定値

$b(i)$: i 番目の症例を1例だけ除外した時のパラメータ推定値

$b - b(i)$: パラメータ推定値の変化

DFBETA統計量: $b - b(i)$ の大きさを標準化したもの。

「1例毎のデータが、パラメータの推定値にどのような影響を及ぼしているのか」を視覚的に評価

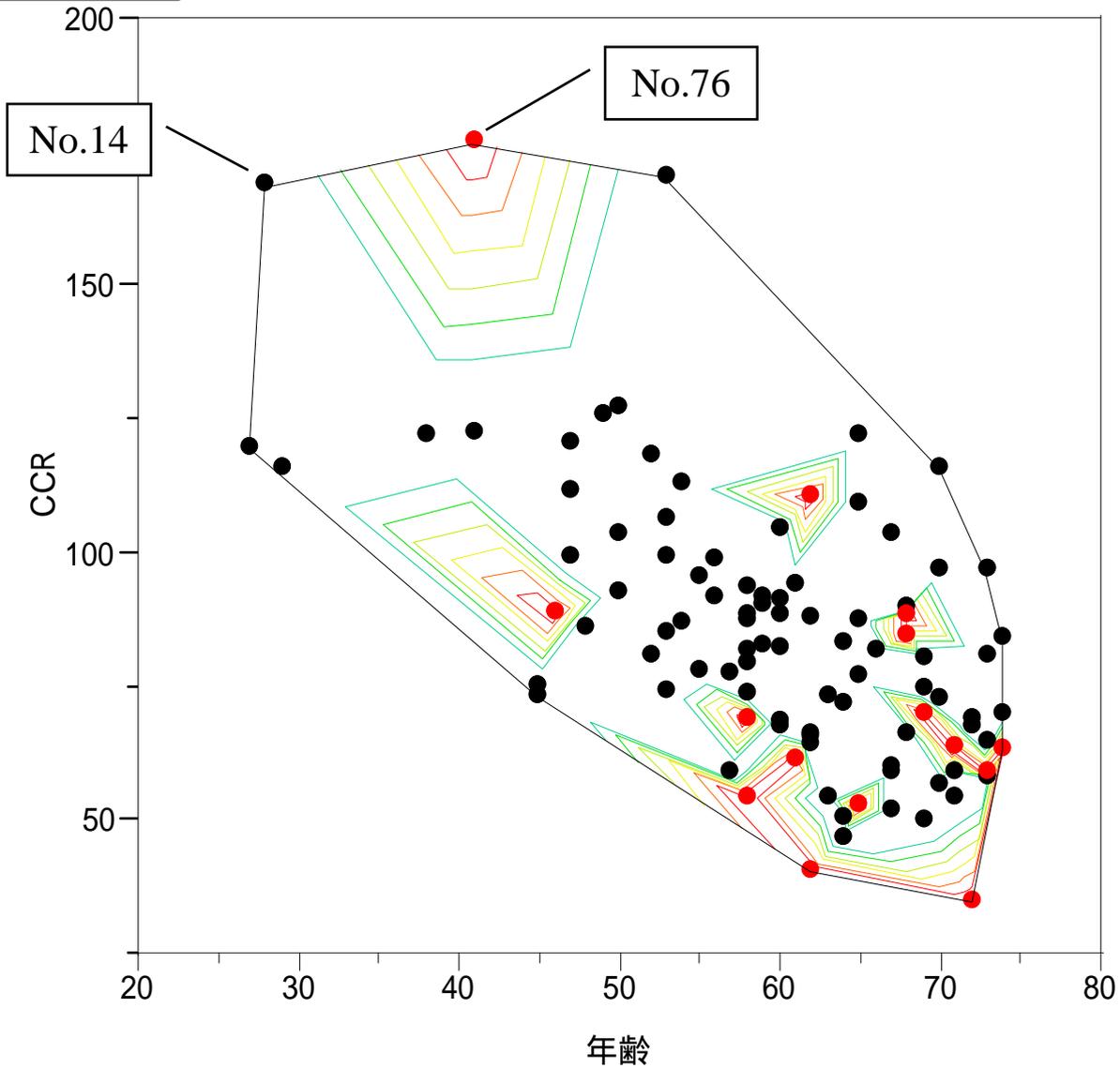


```

proc logistic ;
model
adv = age ccr intr
/ influence iplot ;
run ;

```

等高線図



まとめ

- ・二値応答反応に対する，二つの副作用関連因子の影響について検討した(ロジスティック回帰モデル)。
- ・二つの副作用関連因子に交互作用が認められた。
- ・不適切なモデルが推定されていることを確認した(JMP GUI) 。
- ・原因となっている症例を特定した(JMP GUI、SAS回帰診断)
- ・該当症例を除外し，より適切な推定結果を得た。

提案する手順

交互作用項を含まない回帰モデルのパラメータ推定.

交互作用を視覚的に確認.

の確認結果,ならびに医学的な仮説に基づき,交互作用項を含めた回帰モデルのパラメータ推定.

有意な交互作用が認められた場合,変量間の交互作用を再度視覚的に確認.

交互作用のプロファイルが医学的な仮説と矛盾する場合,推定されたモデルを3次元プロットにより確認する.

交互作用の推定に影響を与えている症例を特定する(必要に応じ,回帰診断も実施).

適切でないパラメータ推定に影響を与えている症例を解析対象から除き,再度解析する

原因について医学的な観点,データマネジメントの観点から再度確認し,安易な症例の除外はしないことが重要

今後の検討課題

提案する手順が有効である状況の検討

CCR値が他の副作用関連因子の関数である
ことがパラメータ推定に与える影響の検討

ご静聴ありがとうございました。