層別多変量マンホイットニー推定量による2種類の治療法の比較

川口　淳
（久留米大学バイオ統計センター）

Gary G. Koch
(Department of Biostatistics, University of North Carolina at Chapel Hill)

Xiaofei Wang
(Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University Medical Center)

2010/5/21
2010年度日本計量生物学会年会
統計数理研究所

Outline

はじめに

方法

- 層別多変量マンホイットニー推定量
- 共変量調整

適用例

まとめと考察

変形性関節症の治療薬に対する臨床試験（Pincus et al., 2001）

- 2 期 2 剤クロスオーバー臨床試験
  - 試験薬 (T) と対照薬 (C) の効果の比較
- 被験者は T:C 群と C:T 群の 2 群に無作為割り付け
- 主要評価項目は VAS（Visual Analogue Scale）
  - 最大の痛みを 100，痛みなしを 0 として指でさしてもらって記録する。
  - 本質的には連続量であるが，偏りがある測定値（順序反応変数）
  - 測定時期は 5 つ
    - スクリーニング期，処置前ベースライン期× 2，処置期× 2
- 4 段階の重症度，年齢が記録されている．

目的

- このような臨床試験における薬効比較のためのノンパラメトリック法を提案する．
- データの特徴
  - 主要評価項目の評価に影響を与え得る層（重症度）がある
  - 主要評価項目が順序変数
    - 1 被験者あたり複数観測値がある．
    - 欠損がある
  - ベースライン測定や共変量（年齢）がある
- 群間の比較 ⇒ 信頼区間の構成
  - 層別多変量マンホイットニー推定量
  - 分散共分散行列の一致推定量の導出
  - 無作為化に基づく共変量調整法の導入

目的

- このような臨床試験における薬効比較のためのノンパラメトリック法を提案する．
- データの特徴
  - 主要評価項目の評価に影響を与え得る層（重症度）がある
  - 主要評価項目が順序変数
    - 1 被験者あたり複数観測値がある．
    - 欠損がある
  - ベースライン測定や共変量（年齢）がある
- 群間の比較 ⇒ 信頼区間の構成
  - 層別多変量マンホイットニー推定量
  - 分散共分散行列の一致推定量の導出
  - 無作為化に基づく共変量調整法の導入

提案法の特徴

- 検証的試験における主要な解析では最小仮定での方法が必要 (LaVange, Durham, and Koch, 2005)
- マンホイットニー (or Wilcoxon) 推定量
  - 順序反応変数の順位に基づく 2 群比較を行う
  - 比例オッズモデルに比べて少ない仮定
- マンホイットニー推定量の重み付き平均により層を調整する
  - 回帰モデルで説明変数として層を組み込む場合より仮定が少なくて済む
- 無作為化に基づく共変量調整法
  - 共変量の群間の平均差が無いという制約を設ける
  - 共変量を説明変数として扱う回帰モデルより仮定が少なくて済む

提案法の特徴

- 検証的試験における主要な解析では最小仮定での方法が必要 (LaVange, Durham, and Koch, 2005)
- マンホイットニー (or Wilcoxon) 推定量
  - 順序反応変数の順位に基づく 2 群比較を行う
  - 比例オッズモデルに比べて少ない仮定
- マンホイットニー推定量の重み付き平均により層を調整する
  - 回帰モデルで説明変数として層を組み込む場合より仮定が少なくて済む
- 無作為化に基づく共変量調整法
  - 共変量の群間の平均差が無いという制約を設ける
  - 共変量を説明変数として扱う回帰モデルより仮定が少なくて済む

提案法の特徴

- 検証的試験における主要な解析では最小仮定での方法が必要 (LaVange, Durham, and Koch, 2005)
- マンホイットニー (or Wilcoxon) 推定量
  - 順序反応変数の順位に基づく 2 群比較を行う
  - 比例オッズモデルに比べて少ない仮定
- マンホイットニー推定量の重み付き平均により層を調整する
  - 回帰モデルで説明変数として層を組み込む場合より仮定が少なくて済む
- 無作為化に基づく共変量調整法
  - 共変量の群間の平均差が無いという制約を設ける
  - 共変量を説明変数として扱う回帰モデルより仮定が少なくて済む

Notation

- $h = 1, 2, \ldots, q$：層を表すインデックス
- $i = 1, 2$：（処置系列）群を表すインデックス
- $k = 1, 2, \ldots, r$：反応変数を表すインデックス
- $\mathbf{Y}_j = (Y_{j1}, \ldots, Y_{jr})'$
  j さんの反応変数ベクトル（欠損も考えられる）
  $\Rightarrow$ 層別の順位に変換
- $m = 1, 2, \ldots, M$：共変量を表すインデックス
- $\mathbf{x}_j = (x_{j1}, \ldots, x_{jM})'$
  j さんの共変量ベクトル（無作為割り付け前に観測）

層別多変量マンホイットニー推定量

- r 個の反応変数
- $\overline{R}_{hik}$
  - h 層 i 群の k 番目の反応変数の観測値の順位平均
  - 和において欠損は無視
- $\widehat{\xi} = (\widehat{\xi}_1, \widehat{\xi}_2, \ldots, \widehat{\xi}_r)'$ ただし

$$\widehat{\xi}_k = \sum_{h=1}^{q} w_{hk}\widehat{\xi}_{hk} / \sum_{h=1}^{q} w_{hk}$$

  - $\widehat{\xi}_{hk} = (\overline{R}_{h1k} - \overline{R}_{h2k})/n_{h*k} + 0.5$
  - $n_{h*k} = n_{h1k} + n_{h2k}$
  - n_{hik}：h 層 i 群における k 番目の反応変数が観測された被験者数
  - $w_{hk} = (n_{h1k}n_{h2k})/(n_{h*k} + 1)$

層別多変量マンホイットニー推定量

- r 個の反応変数
- $\overline{R}_{hik}$
  - h 層 i 群の k 番目の反応変数の観測値の順位平均
  - 和において欠損は無視
- $\widehat{\xi} = (\widehat{\xi}_1, \widehat{\xi}_2, \ldots, \widehat{\xi}_r)'$ ただし

$$\widehat{\xi}_k = \sum_{h=1}^{q} w_{hk} \widehat{\xi}_{hk} / \sum_{h=1}^{q} w_{hk}$$

  - $\widehat{\xi}_{hk} = (\overline{R}_{h1k} - \overline{R}_{h2k})/n_{h*k} + 0.5$
  - $n_{h*k} = n_{h1k} + n_{h2k}$
  - n_{hik} : h 層 i 群における k 番目の反応変数が観測された被験者数
  - $w_{hk} = (n_{h1k} n_{h2k})/(n_{h*k} + 1)$

共変量の群間差に対する推定量

- M 個の共変量（欠損なし）
- $\overline{x}_{him}$ ：h 層 i 群の m 番目の共変量の平均値
- $\mathbf{g} = (g_1, g_2, \ldots, g_M)'$ ただし

$$g_m = \sum_{h=1}^{q} \widetilde{w}_h (\overline{x}_{h1m} - \overline{x}_{h2m}) / \sum_{h=1}^{q} \widetilde{w}_h$$

  - $\widetilde{w}_h = (n_{h1} n_{h2}) / (n_{h1} + n_{h2})$

- $\mathbf{f} = (\widehat{\boldsymbol{\xi}}', \mathbf{g}')'$ とする．
- 分散共分散行列 $\mathbf{V_f}$ は，推定量を多変量 U-統計量の比として表すことにより求められる（予稿集参照）．

共変量の群間差に対する推定量

- M 個の共変量（欠損なし）
- $\overline{x}_{him}$ ：h 層 i 群の m 番目の共変量の平均値
- $\mathbf{g} = (g_1, g_2, \ldots, g_M)'$ ただし

$$g_m = \sum_{h=1}^{q} \widetilde{w}_h(\overline{x}_{h1m} - \overline{x}_{h2m}) / \sum_{h=1}^{q} \widetilde{w}_h$$

  - $\widetilde{w}_h = (n_{h1}n_{h2})/(n_{h1} + n_{h2})$

- $\mathbf{f} = (\widehat{\xi}', \mathbf{g}')'$ とする．
- 分散共分散行列 $\mathbf{V_f}$ は，推定量を多変量 U-統計量の比として表すことにより求められる（予稿集参照）．

共変量調整済み推定量と信頼区間

- $\mathbf{f}^* = (\widehat{\xi'} - 0.5, \mathbf{g}')'$ に対する線形モデル

$$\mathbf{f}^* \mathrel{\hat{=}} \mathbf{P}\mathbf{b}$$

$\mathbf{P}$: $((r+M)\times t)$ デザイン行列（例　$\mathbf{P} = [\mathbf{I}_r, \mathbf{0}_{rM}]'$）
$\mathbf{b}$: 調整済み推定量，"$\hat{=}$" : "is estimated by".

- WLS 推定量 $\mathbf{b}$ とその分散共分散行列 $\mathbf{V}_\mathbf{b}$

$$\mathbf{b} = (\mathbf{P}'\mathbf{V}_\mathbf{f}^{-1}\mathbf{P})^{-1}\mathbf{P}'\mathbf{V}_\mathbf{f}^{-1}\mathbf{f}^*, \quad \mathbf{V}_\mathbf{b} = (\mathbf{P}'\mathbf{V}_\mathbf{f}^{-1}\mathbf{P})^{-1}$$

- 両側 $100(1-2\alpha)\%$ 信頼区間

$$\left(\mathbf{c}'\mathbf{b} \pm z_\alpha\sqrt{\mathbf{c}'\mathbf{V}_\mathbf{b}\mathbf{c}}\right), \quad z_\alpha : N(0,1) \text{ の } 100(1-\alpha)\% \text{ 点}$$

ただし，$\mathbf{c}$ は $(t\times 1)$ のコントラストベクトル

共変量調整済み推定量と信頼区間

- $\mathbf{f}^* = (\widehat{\xi}' - 0.5, \mathbf{g}')'$ に対する線形モデル

$$\mathbf{f}^* \mathrel{\widehat{=}} \mathbf{P}\mathbf{b}$$

$\mathbf{P}$: $((r+M) \times t)$ デザイン行列（例　$\mathbf{P} = [\mathbf{I}_r, \mathbf{0}_{rM}]'$）
$\mathbf{b}$: 調整済み推定量，“$\widehat{=}$” : “is estimated by”.

- WLS 推定量 $\mathbf{b}$ とその分散共分散行列 $\mathbf{V_b}$

$$\mathbf{b} = (\mathbf{P}'\mathbf{V_f}^{-1}\mathbf{P})^{-1}\mathbf{P}'\mathbf{V_f}^{-1}\mathbf{f}^*, \quad \mathbf{V_b} = (\mathbf{P}'\mathbf{V_f}^{-1}\mathbf{P})^{-1}$$

- 両側 $100(1-2\alpha)\%$ 信頼区間

$$\left(\mathbf{c}'\mathbf{b} \pm z_\alpha \sqrt{\mathbf{c}'\mathbf{V_b}\mathbf{c}}\right), \quad z_\alpha : N(0,1) \text{ の } 100(1-\alpha)\% \text{ 点}$$

ただし，$\mathbf{c}$ は $(t \times 1)$ のコントラストベクトル

適用するデータのサンプルサイズ

- **変形性関節症データ**（Pincus et al., 2001）

層	**群**	$\widehat{\xi}_1$	$\widehat{\xi}_2$	$\widehat{\xi}_3$	$\widehat{\xi}_4$	$\widehat{\xi}_5$	g
重症度	**処置群**	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	**年齢**
0	T:C	11	11	10	8	8	11
0	C:T	15	15	15	12	12	15
1	T:C	26	26	26	22	22	26
1	C:T	24	24	22	20	19	24
2	T:C	39	39	37	32	32	39
2	C:T	35	35	34	27	26	35
3	T:C	36	36	33	33	31	36
3	C:T	41	41	41	33	32	41

- Visit 1 ＝ **スクリーニング期**
- Visit 2, 4 ＝ **ベースライン期**
- Visit 3, 5 ＝ **処置期**

層別多変量 MW 推定値とモデル

- データから f と V_f が求まる．

$$
\begin{aligned}
\mathbf{f} &= [\widehat{\xi}_1,\ \widehat{\xi}_2,\ \widehat{\xi}_3,\ \widehat{\xi}_4,\ \widehat{\xi}_5,\ g]' \\
&= [0.5184,\ 0.5943,\ 0.6467,\ 0.6058,\ 0.3302,\ -0.3847]'
\end{aligned}
$$

- 次のようなモデルをファイナルモデルと考える

$$
\begin{array}{c}
\text{スクリーニング期} \\ \text{ベースライン 1} \\ \text{処置期 1} \\ \text{ベースライン 2} \\ \text{処置期 2} \\ \text{共変量 (年齢)}
\end{array}
\begin{bmatrix}
\widehat{\xi}_1 - 0.5 \\
\widehat{\xi}_2 - 0.5 \\
\widehat{\xi}_3 - 0.5 \\
\widehat{\xi}_4 - 0.5 \\
\widehat{\xi}_5 - 0.5 \\
g
\end{bmatrix}
\widehat{=}
\begin{bmatrix}
0 & 0 \\
0 & 0 \\
1 & 0 \\
0 & 0 \\
0 & 1 \\
0 & 0
\end{bmatrix}
\begin{bmatrix}
b_{adj,1} \\
b_{adj,2}
\end{bmatrix}
= \mathbf{P}\mathbf{b}_{adj}
$$

- スクリーニング期と 2 つのベースライン期の測定値と年齢は両群でバランスがとれていると考える．

共変量調整解析の結果

$$\widetilde{\mathbf{P}} = [(0,0,1,0,0,0)', (0,0,0,0,1,0)']'$$

$$\mathbf{b}_{adj} = [0.0906, \ -0.2066]', \quad \mathbf{V}_{\mathbf{b}_{adj}} = \begin{bmatrix} 10.38 & -0.22 \\ -0.22 & 15.93 \end{bmatrix} \times 10^{-4}$$

- T と C の比較

	MW 推定値	95% 信頼区間	p 値
処置期 1	0.5906	(0.526, 0.656)	0.0050
処置期 2	0.7066	(0.628, 0.785)	$<$0.0001
平均	0.6486	(0.598, 0.699)	$<$0.0001

- こうして試験薬と対照薬において VAS の有意差があり，試験薬の方が対照薬より痛みを和らげる効果がある事が示唆された．

まとめと考察

- 複数の観測値や層・共変量がある臨床試験における薬効比較のためのノンパラメトリック法を開発した．
- 信頼区間の構成
  - 層別多変量マンホイットニー推定量 (U 統計量) の漸近分布
  - サンプルサイズが十分でない場合
    $\Rightarrow$ ロジット変換や補正項の導入
    （Kawaguchi and Koch, 2010 JBS）
- クロスオーバー試験のみならず並行群試験にも適用可能