

# 経時的繰り返し測定デザイン

丹後俊郎

2015 年（朝倉書店）

## 1 経時的繰り返し測定デザインとは

本書では、定常性が仮定できるベースライン期間に  $S$  回、定常性が仮定できる治療効果の評価期間（治療期間の一部）に  $T$  回の繰り返し測定を行う「 $S:T$  デザイン」を究極のデザインと考える。

しかし、現実的には  $y_{i0}$  と  $y_{iT}$  だけ用いる「 $1:1$  デザイン」や、 $y_{i0}$  と  $(y_{i1}, \dots, y_{iT})^t$  だけ用いる「 $1:T$  デザイン」が一般的である。

メモ

「 $1:1$  デザイン」では、**LOCF** *last observation carried forward* が生じる。

メモここまで

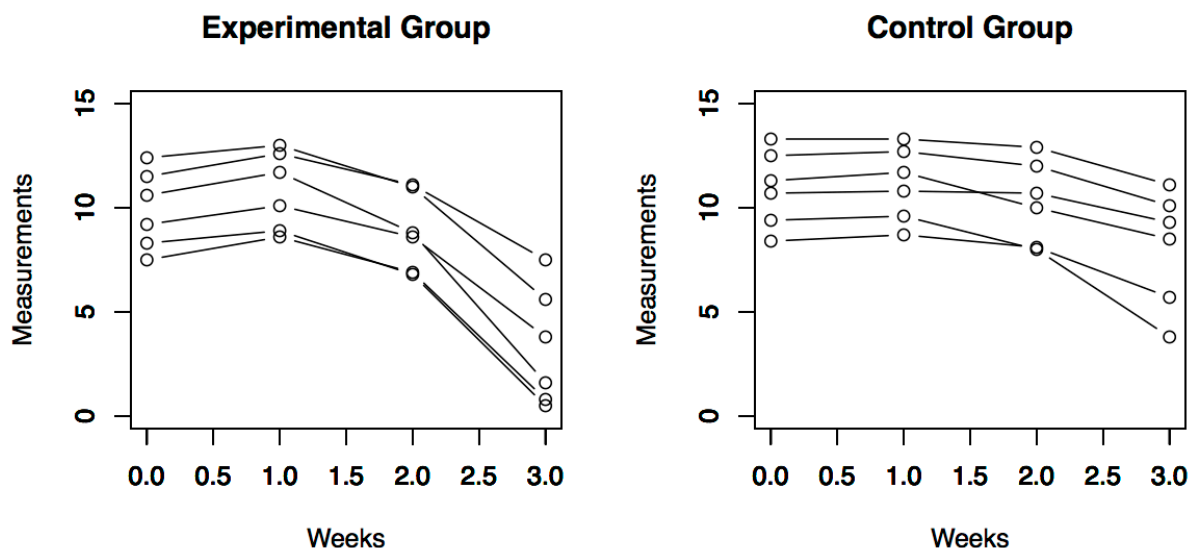
本書では、「 $1:T$  デザイン」をもとに解説を進める。

## 2 動物実験データの解析

以下の 2 種類の薬剤を比較した動物実験の検査データを用いる。

本文の表 2.1 を R で表示させたもの

```
> data2.1 <- read.csv("tab2.1.dat")
> data2.1
  id group  t0  t1  t2  t3
1   1     1  7.5  8.6  6.9  0.8
2   2     1 10.6 11.7  8.8  1.6
3   3     1 12.4 13.0 11.0  5.6
4   4     1 11.5 12.6 11.1  7.5
5   5     1  8.3  8.9  6.8  0.5
6   6     1  9.2 10.1  8.6  3.8
7   7     0 13.3 13.3 12.9 11.1
8   8     0 10.7 10.8 10.7  9.3
9   9     0 12.5 12.7 12.0 10.1
10 10     0  8.4  8.7  8.1  5.7
11 11     0  9.4  9.6  8.0  3.8
12 12     0 11.3 11.7 10.0  8.5
```



## 2.1 解析例 1：時点ごとの 2 群比較

メモ

時点ごとのデータを比較するのは，時点間相関が大きいときは検定力が低くなる。（要チェック）

メモここまで

### R による分析

```
> # 解析例 1：測定時点ごとに t 検定（表 2.2）
> t.test(t0~group, data=data2.1, var.equal=T)
```

Two Sample t-test

```
data: t0 by group
t = 0.93962, df = 10, p-value = 0.3696
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -1.394178  3.427511
sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
    10.933333     9.916667
```

```
> t.test(t1~group, data=data2.1, var.equal=T)
```

Two Sample t-test

```
data: t1 by group
t = 0.29886, df = 10, p-value = 0.7712
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -2.044238  2.677571
```

```

sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
      11.13333      10.81667

> t.test(t2~group, data=data2.1, var.equal=T)

Two Sample t-test

data:  t2 by group
t = 1.2624, df = 10, p-value = 0.2355
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -1.083806  3.917140
sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
      10.28333      8.86667

> t.test(t3~group, data=data2.1, var.equal=T)

Two Sample t-test

data:  t3 by group
t = 2.9475, df = 10, p-value = 0.0146
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
  1.167419  8.399247
sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
      8.083333      3.300000

```

## 2.2 解析例 2 : CFB (change from baseline) を利用

### R による分析

```

> # 解析例 2 : CFB (change from baseline)
> attach(data2.1)
> data2.1$diff01 <- t0-t1
> data2.1$diff02 <- t0-t2
> data2.1$diff03 <- t0-t3
> detach(data2.1)
>
> t.test(diff01~group, data=data2.1, var.equal=T)

Two Sample t-test

data:  diff01 by group
t = 6.0622, df = 10, p-value = 0.0001216
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:

```

```

0.4427167 0.9572833
sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
      -0.2      -0.9

> t.test(diff02~group, data=data2.1, var.equal=T)

Two Sample t-test

data:  diff02 by group
t = -1.2006, df = 10, p-value = 0.2576
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -1.1423415  0.3423415
sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
      0.65      1.05

> t.test(diff03~group, data=data2.1, var.equal=T)

Two Sample t-test

data:  diff03 by group
t = -4.0646, df = 10, p-value = 0.00227
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -5.831489 -1.701845
sample estimates:
mean in group 0 mean in group 1
      2.850000      6.616667

```

## 2.3 解析例 3：ベースライン得点を共変量とした ANCOVA

多施設共同臨床試験では、評価項目のベースラインデータ、施設、ベースライン時点のその他の交絡因子などを共変量として調整する ANCOVA が常套手段となっている。

評価時点のデータ  $y$  をベースラインデータ  $x$  で調整するのと、CFB ( $= y - x$ ) をベースラインデータ  $x$  で調整するのでは、調整された効果の大きさ *adjusted effect size* は同じであることに注意。

### メモ

共変量を  $x$ ，グループ変数を  $z$  とする。

評価時点のデータを用いた

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 z$$

に対して CFB を用いた

$$y - x = \beta_0^* + \beta_1^* x + \beta_2^* z$$

を考えると，

$$y = \beta_0^* + (1 + \beta_1^*)x + \beta_2^* z$$

であるから，

- $\beta_0 = \beta_0^* : x = 0$  のときの統制群 ( $z = 0$ ) の  $E[y]$
- $\beta_2 = \beta_2^* : x = 0$  のときの  $E[y_1] - E[y_0]$  (調整された効果の大きさ)
- $\beta_1 = 1 + \beta_1^* : x$  の 1 増加に対応する  $y$  の増加

となる。

メモここまで

## R による分析

```
> # 解析例 3 : ANCOVA
> fit2.1.01 <- glm(t3~group+t0+group:t0, data=data2.1) # 交互作用あり
> summary(fit2.1.01)
```

Call:

```
glm(formula = t3 ~ group + t0 + group:t0, data = data2.1)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.50792	-0.69923	-0.07727	1.09259	2.32798

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-6.5516	4.5683	-1.434	0.1894
group1	-1.8732	6.0917	-0.307	0.7663
t0	1.3386	0.4130	3.241	0.0119 *
group1:t0	-0.1562	0.5751	-0.272	0.7928

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 2.901406)

Null deviance: 147.649 on 11 degrees of freedom  
 Residual deviance: 23.211 on 8 degrees of freedom  
 AIC: 51.971

Number of Fisher Scoring iterations: 2

```
> fit2.1.02 <- glm(t3~group+t0, data=data2.1) # 有意でない交互作用を外す
> summary(fit2.1.02)
```

Call:

```
glm(formula = t3 ~ group + t0, data = data2.1)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.55964	-0.78068	0.04258	0.95311	2.20815

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
--	----------	------------	---------	----------

```

(Intercept)  -5.6709      3.0484  -1.860  0.09577 .
group1        -3.5044      0.9717  -3.606  0.00569 **
t0            1.2580      0.2722   4.621  0.00125 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 2.602817)

```

Null deviance: 147.649  on 11  degrees of freedom
Residual deviance: 23.425  on 9  degrees of freedom
AIC: 50.081

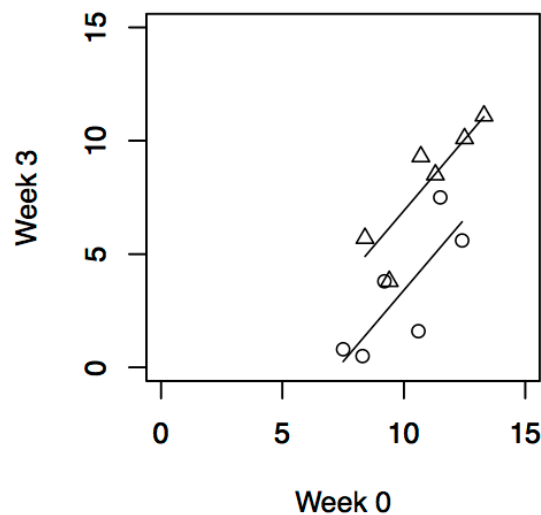
```

Number of Fisher Scoring iterations: 2

```

>
> par(mfrow=c(1,1))
> plot(t3~t0, data=data2.1[1:6,], xlim=c(0,15),ylim=c(0,15), pch=1, xlab="", ylab="")
> par(new=T)
> plot(t3~t0, data=data2.1[7:12,], xlim=c(0,15),ylim=c(0,15), pch=2, xlab="Week 0", ylab="Week 3")
> lines(data2.1$t0[1:6],predict(fit2.1.02)[1:6])
> lines(data2.1$t0[7:12],predict(fit2.1.02)[7:12])

```



### 3 分散分析モデルから治療効果を学ぶ

#### 3.1 分散分析モデル

古典的な *split-plot design* の ANOVA を考える。経時的繰り返し測定デザインのために、

1. 時点間相関を考慮し
2. 欠測データを扱え
3. よりすくない標本サイズ

で実行できるよう混合効果モデルへ拡張することを視野に入れる。

薬剤  $i$  を投与した群の個体  $j$  の時点  $k$  のデータを  $y_{ijk}$  とすると、モデルは

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_k + \gamma_{ik} + \epsilon_{ijk} \quad (3.2)$$

となる。

ただし、識別性のため回帰分析流に

- $\alpha_1 = 0$  (対照群に対する比較とする)
- $\beta_0 = 0$  (ベースライン時点に対する比較とする)
- $\gamma_{1k} = 0$  ( $k = 0, 1, \dots, T$ )
- $\gamma_{i0} = 0$  ( $i = 1, \dots, G$ )

と制約を置く<sup>1</sup>。

このとき、

- $\alpha_i$  : 群の効果 (ベースライン時点  $k = 0$  における対照群に対する群間差)
- $\beta_k$  : 時点の効果 (対照群  $i = 1$  におけるベースライン時点に対する変化の大きさ)
- $\gamma_{ik}$  : 群  $\times$  時点の交互作用 (ベースライン時点に対する変化の大きさが群によって異なる程度)

が固定効果となる。

## 薬剤の効果

交互作用  $\gamma_{ik}$  に関して、自由度  $(G - 1) \times T$  のオムニバス検定 ( $H_0$ : すべての  $(i, k)$  について  $\gamma_{ik} = 0$ ) よりも指向性の強い検定を行うことで、薬剤の効果を検証する必要がある。

そこで、個体  $j$  について、時点 0 に対する時点  $k$  の差 (CFB)

$$CFB_{ijk} = y_{ijk} - y_{ij0}$$

を考える。

$$E[y_{ijk}] = \mu + \alpha_i + \beta_k + \gamma_{ik}$$

$$E[y_{ij0}] = \mu + \alpha_i + \beta_0 + \gamma_{i0}$$

であるから、

$$E[CFB_{ijk}] = E[y_{ijk} - y_{ij0}] = (\beta_k - \beta_0) + (\gamma_{ik} - \gamma_{i0})$$

となる。つまり、時点 0 に対する時点  $k$  の差は、(対照群における時点 0 に対する時点  $k$  の差) に (その差の対照群に対する群間差) を加味したものだ、ということである。

時点  $k$  における CFB の期待値について、実験群 ( $i = m$ ) の対照群 ( $i = 1$ ) に対する差を  $\tau_{m1}^{(k)}$  とすると、

$$\begin{aligned} \tau_{m1}^{(k)} &= E[CFB_{mjk}] - E[CFB_{1jk}] \\ &= \{(\beta_k - \beta_0) + (\gamma_{mk} - \gamma_{m0})\} - \{(\beta_k - \beta_0) + (\gamma_{1k} - \gamma_{10})\} \\ &= (\gamma_{mk} - \gamma_{m0}) - (\gamma_{1k} - \gamma_{10}) \end{aligned}$$

となる。これが、交互作用項から構成される薬剤効果の (時点  $k$  における) 大きさを表す指標となる。

<sup>1</sup>通常、ANOVA では効果の平均を 0 と置くことが多い。

また、評価期間全体を通じた薬剤効果は、

$$\begin{aligned}\tau_{m1} &= \frac{1}{T} \sum_{k=1}^T \tau_{m1}^{(k)} \\ &= \frac{1}{T} \sum_{k=1}^T \{(\gamma_{mk} - \gamma_{m0}) - (\gamma_{1k} - \gamma_{10})\} \\ &= \frac{1}{T} (\underbrace{T, -1, \dots, -1}_{T+1}, \underbrace{-T, 1, \dots, 1}_{T+1}) (\underbrace{\gamma_{10}, \gamma_{11}, \dots, \gamma_{1T}}_{T+1}, \underbrace{\gamma_{m0}, \gamma_{m1}, \dots, \gamma_{mT}}_{T+1})'\end{aligned}$$

と線形対比を用いて表現できる。

#### メモ

交互作用項から構成される  $\tau$  が求めたい薬剤効果であり、それが線形対比で表されるなら、 $\tau$  を  $\epsilon$  の SD で標準化してやれば、標準化対比として効果量に使える。

#### メモここまで

### 一般化線形モデルの場合の解釈

ロジスティック回帰 (対数オッズが連結関数)

- CFB: オッズの対数のベースラインからの差
- $\exp[CFB]$ : ベースライン時点に対するオッズ比

ポアソン回帰 (対数が連結関数)

- CFB: 率の対数のベースライン時点からの差
- $\exp[CFB]$ : ベースラインに対する率比 *rate ratio*

## 3.2 split-plot design

測定値が独立もしくは複合対称で、正規分布に従い、分散の等質性が成り立っていれば、交互作用  $\gamma_{ik}$  に関する検定は 2 要因混合デザインの分散分析によって行える<sup>2</sup>。

一般には時点間相関があるためこの条件は成立せず、有意になりやすくなることが知られている。そこで、Greenhouse-Geisser もしくは Huynh-Feldt による自由度修正項  $\epsilon$  を得、自由度を  $(G-1)T\epsilon$ ,  $(N-G)T\epsilon$  とした  $F$  分布を参照して検定を行う。

R による分析 (関数 `aov()` によるオムニバス検定)

```
> ### 第3章：分散分析モデルから治療効果を学ぶ
> # データのロングフォーマットへの整形
> data2.1 <- read.csv("tab2.1.dat")
> data2.1 <- as.matrix(data2.1)
> data3.5 <- rbind(data2.1[,c(1,2,3)], data2.1[,c(1,2,4)], data2.1[,c(1,2,5)], data2.1[,c(1,2,6)])
> colnames(data3.5) <- c("id", "group", "y")
> data3.5 <- as.data.frame(data3.5)
> data3.5 <- data3.5[order(data3.5[,1]),]
> data3.5$week <- rep(0:3)
> write.csv(data3.5, file="tab3.5.dat", row.names = F, quote = F)
```

<sup>2</sup>ただの群間差  $\alpha_i$  については、時点間相関は無関係。



```

>
> # 分散分析モデルによる分析
> data3.5 <- read.csv("tab3.5.dat")
> head(data3.5)
  id group    y week
1  1     1  7.5   0
2  1     1  8.6   1
3  1     1  6.9   2
4  1     1  0.8   3
5  2     1 10.6   0
6  2     1 11.7   1
> data3.5$id <- as.factor(data3.5$id)
> data3.5$group <- as.factor(data3.5$group)
> data3.5$week <- as.factor(data3.5$week)
> summary(data3.5)
      id      group      y      week
1      : 4    0:24  Min.   : 0.500   0:12
2      : 4    1:24  1st Qu.: 8.075   1:12
3      : 4           Median : 9.500   2:12
4      : 4           Mean   : 9.167   3:12
5      : 4           3rd Qu.:11.350
6      : 4           Max.    :13.300
(Other):24
>
> fit3.5.01 <- aov(y~group*week+Error(id/week), data=data3.5) # 関数 aov() を利用
> summary(fit3.5.01)

Error: id
      Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
group    1  42.56   42.56    2.54  0.142
Residuals 10 167.54   16.75

Error: id:week
      Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
week     3 205.15   68.38  113.66 < 2e-16 ***
group:week 3  35.50   11.83   19.67 3.05e-07 ***
Residuals 30  18.05    0.60
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

**R** による分析 (car パッケージの関数 Anova()) による球面性仮定の検証と自由度調整

```

> library(car) # 関数 Anova() を利用
> data2.1 <- read.csv("tab2.1.dat")
> fit2.1.03 <- Anova(lm(as.matrix(data2.1[,3:6])~group, data=data2.1),
+                   idata=data.frame(week=factor(0:3)),
+                   idesign=~week, type="III")
> summary(fit2.1.03, multivariate=F)

```

Univariate Type III Repeated-Measures ANOVA Assuming Sphericity

```

                SS num Df Error SS den Df          F      Pr(>F)
(Intercept) 2452.28      1   167.54     10 146.3670 2.706e-07 ***
group        42.56       1   167.54     10   2.5404    0.142
week         35.17       3    18.05     30  19.4875 3.337e-07 ***
group:week   35.50       3    18.05     30  19.6676 3.051e-07 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

/\*\*\* 分散分析表の week のところ, aov() の結果と違うのはなぜなのか? \*\*\*/

Mauchly Tests for Sphericity

```

      Test statistic      p-value
week          0.011005 2.6448e-07
group:week     0.011005 2.6448e-07

```

Greenhouse-Geisser and Huynh-Feldt Corrections  
for Departure from Sphericity

```

      GG eps Pr(>F[GG])
week      0.36927 0.0008278 ***
group:week 0.36927 0.0007995 ***

```

```

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

```

      HF eps  Pr(>F[HF])
week      0.3818309 0.0007062995
group:week 0.3818309 0.0006813689

```

### 3.3 分散共分散構造のモデル

複合対称モデル compound symmetry / exchangeable model

$$\Sigma = \sigma_E^2 \mathbf{I} + \sigma_B^2 \mathbf{J} = \sigma^2 \times \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

$$\rho = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_E^2 + \sigma_B^2}$$

1 次自己回帰モデル first-order autoregressive model

$$\Sigma = \sigma^2 \times \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

## 一般自己回帰モデル general autoregressive model

$$\Sigma = \sigma^2 \times \begin{pmatrix} 1 & \rho_1 & \rho_2 \\ \rho_1 & 1 & \rho_1 \\ \rho_2 & \rho_1 & 1 \end{pmatrix}$$

## 無構造モデル unstructured model

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho_1 & \sigma_1\sigma_3\rho_2 \\ \sigma_2\sigma_1\rho_1 & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho_3 \\ \sigma_3\sigma_1\rho_2 & \sigma_3\sigma_1\rho_3 & \sigma_3^2 \end{pmatrix}$$

R による分析 (nlme パッケージにより母数推定, multcomp パッケージにより線形対比を構成)

以下のスクリプトでは, 共分散構造に複合対称性を仮定し,

1. 線形混合モデルによって群と時点の主効果, 交互作用の検定 (関数 lme())
2. 線形対比を利用することで, 実験期間を通じた薬剤の効果を推定 (関数 glht())

という 2 つのプロセスを実行している。

```
> # 混合効果モデルによる分析
> # [参考 URL: https://stats.idre.ucla.edu/r/faq/how-can-i-test-contrasts-in-r/]
> data3.5 <- read.csv("tab3.5.dat")
> head(data3.5)
  id group    y week
1  1     1  7.5    0
2  1     1  8.6    1
3  1     1  6.9    2
4  1     1  0.8    3
5  2     1 10.6    0
6  2     1 11.7    1
> data3.5$id <- as.factor(data3.5$id)
> data3.5$group <- as.factor(data3.5$group)
> data3.5$week <- as.factor(data3.5$week)
>
> library(nlme)
> library(multcomp)
> fit3.5.02 <- lme(y~group*week, data=data3.5, random=~1|id,
+               cor=corCompSymm()) # 複合対称
> summary(fit3.5.02)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: data3.5
      AIC      BIC    logLik
162.7942 181.3719 -70.39709

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept)  Residual
StdDev:    2.009519 0.7756718      ### <- それぞれ, sigma_B と sigma_E

Correlation Structure: Compound symmetry
```

```

Formula: ~1 | id
Parameter estimate(s):
Rho
0
Fixed effects: y ~ group * week
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept)  10.933333 0.8793779 30 12.433031 0.0000
group1       -1.016667 1.2436282 10 -0.817500 0.4327
week1         0.200000 0.4478343 30  0.446594 0.6584
week2        -0.650000 0.4478343 30 -1.451430 0.1570
week3        -2.850000 0.4478343 30 -6.363961 0.0000
group1:week1  0.700000 0.6333333 30  1.105263 0.2778
group1:week2 -0.400000 0.6333333 30 -0.631579 0.5324
group1:week3 -3.766667 0.6333333 30 -5.947368 0.0000
Correlation:
      (Intr) group1 week1  week2  week3  grp1:1 grp1:2
group1      -0.707
week1       -0.255  0.180
week2       -0.255  0.180  0.500
week3       -0.255  0.180  0.500  0.500
group1:week1 0.180 -0.255 -0.707 -0.354 -0.354
group1:week2 0.180 -0.255 -0.354 -0.707 -0.354  0.500
group1:week3 0.180 -0.255 -0.354 -0.354 -0.707  0.500  0.500

Standardized Within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.52875770 -0.31923631 -0.01832677  0.31261219  2.36953609

Number of Observations: 48
Number of Groups: 12

> cont <- matrix(c(0,0,0,0,0,1/3,1/3,1/3),1) # 実験期間を通じた薬剤効果を検証（線形対比）
### 対比は, (Intercept) group1 week1 week2 week3 group1:week1 group1:week2 group1:week3
### について, 最後3つの交互作用項の平均を出す形になっている。

> tau21 <- glht(fit3.5.02, linfct=cont) # 線形対比の推定と検定
> summary(tau21)

Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

Fit: lme.formula(fixed = y ~ group * week, data = data3.5, random = ~1 |
id, correlation = corCompSymm())

Linear Hypotheses:
      Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
1 == 0   -1.1556     0.5171  -2.235   0.0254 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)

```

## 分析結果の解釈

まず、交互作用項の検定結果

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
group1:week1	0.700000	0.6333333	30	1.105263	0.2778
group1:week2	-0.400000	0.6333333	30	-0.631579	0.5324
group1:week3	-3.766667	0.6333333	30	-5.947368	0.0000

から、第3週目（week3）になって実験群（group1）の得点が対照群を有意に下回ったことがわかる。

また、線形対比の検定結果

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
1 == 0	-1.1556	0.5171	-2.235	0.0254 *

から、実験期間3週間を通じて見ても、薬剤効果が有意であることがわかる。

## モデルの比較

複合対称モデルと無構造モデルを比較する。

```
> fit3.5.03 <- lme(y~group*week, data=data3.5, random=~1|id,
+                 weights=varIdent(form=~1|week), cor=corSymm()) # 無構造
> summary(fit3.5.03)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: data3.5
      AIC      BIC    logLik
126.2606 158.3493 -44.13031

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:    1.410171 1.234335

Correlation Structure: General
Formula: ~1 | id
Parameter estimate(s):
Correlation:
  1    2    3
2 0.987
3 0.902 0.896
4 0.810 0.825 0.978
Variance function:
Structure: Different standard deviations per stratum
Formula: ~1 | week
Parameter estimates:
      0      1      2      3
1.0000000 0.9515705 1.0837844 1.9698957
Fixed effects: y ~ group * week
      Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 10.933333 0.7650890 30 14.290276  0.0000
group1      -1.016667 1.0819992 10 -0.939619  0.3696
```

```

week1      0.200000 0.0816497 30  2.449489  0.0204
week2     -0.650000 0.2355842 30 -2.759099  0.0098
week3     -2.850000 0.6552776 30 -4.349302  0.0001
group1:week1 0.700000 0.1154701 30  6.062176  0.0000
group1:week2 -0.400000 0.3331664 30 -1.200601  0.2393
group1:week3 -3.766667 0.9267024 30 -4.064591  0.0003
Correlation:
          (Intr) group1 week1  week2  week3  grp1:1 grp1:2
group1    -0.707
week1     -0.245  0.174
week2     -0.031  0.022  0.087
week3      0.301 -0.213  0.059  0.848
group1:week1 0.174 -0.245 -0.707 -0.061 -0.042
group1:week2 0.022 -0.031 -0.061 -0.707 -0.599  0.087
group1:week3 -0.213  0.301 -0.042 -0.599 -0.707  0.059  0.848

```

Standardized Within-Group Residuals:

	Min	Q1	Med	Q3	Max
	-1.6625586	-0.8749273	0.1630891	0.5917894	1.6357343

Number of Observations: 48

Number of Groups: 12

> anova(fit3.5.02, fit3.5.03) # モデル比較（複合対称と無構造）

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
fit3.5.02	1	11	162.7942	181.3718	-70.39709			
fit3.5.03	2	19	126.2606	158.3493	-44.13031	1 vs 2	52.53356	<.0001

無構造モデルのほうが AIC が小さく、尤度比検定でも有意に当てはまりの良いことがわかる。

メモ

無構造モデルにおいて、`weights=varIdent(form=~ 1|week)` がないと、各時点での分散はすべて共通となる。

メモここまで

### 3.4 分散共分散が薬剤群間で異なる分散分析モデル

R による分析（複合対称と無構造について、非等質分散を許すよう更新）

```

> fit3.5.04 <- update(fit3.5.02, weights=varIdent(form=~1|week*group)) # 非等質分散（複合対称）
> summary(fit3.5.04)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: data3.5
      AIC      BIC    logLik
127.2078 157.6076 -45.60389

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept)  Residual
StdDev:    1.792992 0.5628219

```

Correlation Structure: Compound symmetry

Formula: ~1 | id

Parameter estimate(s):

Rho

0.9318975

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | week \* group

Parameter estimates:

	0*1	1*1	2*1	3*1	0*0	1*0	2*0	3*0
	1.0000000	1.0668706	1.8147248	3.7799262	0.7121732	0.5898116	1.7801219	3.4608610

Fixed effects: y ~ group \* week

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	10.933333	0.7500537	30	14.576735	0.0000
group1	-1.016667	1.0729300	10	-0.947561	0.3657
week1	0.200000	0.0617332	30	3.239747	0.0029
week2	-0.650000	0.2633049	30	-2.468621	0.0195
week3	-2.850000	0.6454479	30	-4.415538	0.0001
group1:week1	0.700000	0.1082536	30	6.466298	0.0000
group1:week2	-0.400000	0.3426703	30	-1.167303	0.2523
group1:week3	-3.766667	0.9229200	30	-4.081249	0.0003

Correlation:

	(Intr)	group1	week1	week2	week3	grp1:1	grp1:2
group1	-0.699						
week1	-0.132	0.092					
week2	0.180	-0.126	-0.283				
week3	0.195	-0.136	-0.370	0.861			
group1:week1	0.075	-0.055	-0.570	0.162	0.211		
group1:week2	-0.138	0.196	0.218	-0.768	-0.661	0.045	
group1:week3	-0.136	0.230	0.258	-0.602	-0.699	-0.020	0.826

Standardized Within-Group Residuals:

	Min	Q1	Med	Q3	Max
	-1.6731737	-0.6711173	0.1788739	0.6740406	1.5735003

Number of Observations: 48

Number of Groups: 12

```
> fit3.5.05 <- update(fit3.5.03, weights=varIdent(form=~1|week*group), # 非等質分散（無構造）
+ control=lmeControl(msMaxIter=100)) ### <- 反復計算の上限を 50 から 100 に
> summary(fit3.5.05)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: data3.5

	AIC	BIC	logLik
	130.1504	168.9947	-42.07521

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 1.41119 1.084442

Correlation Structure: General

Formula: ~1 | id

Parameter estimate(s):

Correlation:

```
1      2      3
2 0.996
3 0.879 0.861
4 0.630 0.633 0.894
```

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | week \* group

Parameter estimates:

```
0*1      1*1      2*1      3*1      0*0      1*0      2*0      3*0
1.000000 0.772480 0.926708 1.793186 1.221182 1.172459 1.251134 2.118754
```

Fixed effects: y ~ group \* week

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	10.933333	0.7900664	30	13.838500	0.0000
group1	-1.016667	1.0733670	10	-0.947175	0.3659
week1	0.200000	0.0546186	30	3.661757	0.0010
week2	-0.650000	0.2689841	30	-2.416500	0.0220
week3	-2.850000	0.7303954	30	-3.901996	0.0005
group1:week1	0.700000	0.1203652	30	5.815636	0.0000
group1:week2	-0.400000	0.3423204	30	-1.168496	0.2518
group1:week3	-3.766667	0.9576432	30	-3.933267	0.0005

Correlation:

	(Intr)	group1	week1	week2	week3	grp1:1	grp1:2
group1	-0.736						
week1	-0.299	0.220					
week2	-0.136	0.100	-0.190				
week3	0.047	-0.035	0.044	0.886			
group1:week1	0.136	-0.450	-0.454	0.086	-0.020		
group1:week2	0.107	-0.177	0.150	-0.786	-0.696	0.087	
group1:week3	-0.036	0.051	-0.034	-0.676	-0.763	-0.021	0.854

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-1.7161427	-0.6796890	0.1311425	0.7679186	1.4878487

Number of Observations: 48

Number of Groups: 12

> anova(fit3.5.04, fit3.5.05) # モデル比較

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
fit3.5.04	1	18	127.2078	157.6076	-45.60389			
fit3.5.05	2	23	130.1504	168.9947	-42.07521	1 vs 2	7.05736	0.2164



## 4 分散分析モデルから混合効果モデルへ

1. 時点間相関とは何か？
2. ベースライン調整として ANCOVA が用いられる理由は？

### 4.1 混合効果モデルの導入

**RM モデル** 経時的測定データ全体を結果変数と考えるモデル (repeated measures model)

個体  $i$  における  $j$  時点での測定データについて,

$$y_{ij} = \begin{cases} \mu + \xi x_{1i} + b_{0i} + \epsilon_{ij}, & \text{for } j = 0 \\ \mu + \xi x_{1i} + \beta_1 + \tau_j x_{1i} + b_{0i} + b_{1i} + \epsilon_{ij}, & \text{for } j \geq 1 \end{cases}$$

と表現する。

ただし,

$$x_{1j} = \begin{cases} 0 & (\text{対照群}) \\ 1 & (\text{処置群}) \end{cases}$$

であり,

- $\xi$ : ベースラインにおける群間差
- $\beta_1$ : ベースライン時点に対する処置期間の効果
- $\tau_j$ : 時点  $j$  における処置効果
- $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_E^2)$
- $(b_{0i}, b_{1i}) \sim N((0, 0), (\sigma_{B0}^2, \sigma_{B1}^2, \rho_B))$
- $(b_{0i}, b_{1i}) \perp \epsilon_{ij}$

である。

このとき,  $y_{i0}$  と  $y_{ij}$  の相関係数  $\rho_{0j}$  は,

$$\begin{aligned} \rho_{0j} &= \frac{\text{Cov}(y_{i0}, y_{ij})}{\sqrt{\text{Var}(y_{i0})} \sqrt{\text{Var}(y_{ij})}} \\ &= \frac{\sigma_{B0}^2 + \rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1}}{\sqrt{\sigma_{B0}^2 + \sigma_E^2} \sqrt{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + 2\rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1} + \sigma_E^2}} \end{aligned}$$

となる。もし  $\sigma_{B1}^2 = 0$  なら,

$$\rho_{0j} = \frac{\sigma_{B0}^2}{\sigma_{B0}^2 + \sigma_E^2} \quad (4.1)$$

である。

- ベースライン時点の個体間差  $\sigma_{B0}^2$  が時点間相関を生み出す原因となっている
- この場合, 共分散行列は複合対称性を持つ

## ANCOVA 型モデル ベースラインデータを共変量として用いるモデル (ANCOVA-type model)

$$y_{ij} = \mu + \theta y_{i0} + \tau_j + b_i + \epsilon_{ij}$$

ただし,

- $\tau_j$ : 時点  $j$  における処置効果
- $b_i$ :  $b_{0i} + b_{1i}$  に相当 ( $b_i \sim N(0, \sigma_B^2)$ ,  $\sigma_B^2 = \sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + \rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1}$ )

である。

はてな？

ANCOVA 型モデルの  $b_i$  が RM モデルの  $b_{0i} + b_{1i}$  に相当する, というのがよくわからない。別に  $b_{0i} + b_{1i}$  そのままでいいような気がするのだが。

RM モデルにおける

- $b_{0i}$ : ベースラインデータの個体差
- $b_{1i}$ : 治療期間に共通の個体差

である。

ANOVA モデルにおける

- $b_i$ : ベースラインデータが同じ値の個体における治療期間に共通の個体差

なのであるから,  $b_i$  にはベースラインデータの個体差は含まれていないはず。むしろ, ベースライン時点での個人差は  $\theta y_{i0}$  に全て持っていかれているのでは？

はてな？ここまで

はてな？

ANCOVA 型モデルの場合, 確率変数  $y_{i0}$  が説明変数に入ってくるが, これを計画行列のようにみなすことで推定上の問題は生じないのだろうか？

はてな？ここまで

## 4.2 治療効果の不偏推定値

### RM モデルの場合

各時点  $j$  における CFB の群間差を用いて,

$$\hat{\tau}_j = \overline{(y_{ij} - y_{0j})_{x_{i0}=1}} - \overline{(y_{ij} - y_{0j})_{x_{i0}=0}} = \overline{d_{ij}}_{(x_{i0}=1)} - \overline{d_{ij}}_{(x_{i0}=0)}$$

と推定すると,  $E(\hat{\tau}_j) = \tau_j$  と不偏推定量になる。その分散は

$$\text{Var}(\hat{\tau}_j) = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} (\sigma_{B1}^2 + 2\sigma_E^2)$$

となる。

一方, 各時点  $j$  における観測値そのものを用いて,

$$\hat{\tau}_j^* = \overline{(y_{ij})_{x_{i0}=1}} - \overline{(y_{ij})_{x_{i0}=0}}$$

とすると,  $E(\hat{\tau}_j^*) = \tau_j + \xi$  となり, RCT のもとでは  $E(\xi) = 0$  であるから不偏推定量となる。この分散は

$$\text{Var}(\hat{\tau}_j^*) = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} (\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + 2\rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1} + \sigma_E^2)$$

となる。複合対称性のもとでは (すなわち  $\sigma_{B1}^2 = 0$ ),  $\text{Var}(\hat{\tau}_j^*) > \text{Var}(\hat{\tau}_j)$  となるのは  $\sigma_{B0}^2 > \sigma_E^2$  すなわち式 (4.1) より  $\rho_{0j} > 1/2$  の場合である。

## ANCOVA 型モデルの場合

まず,

$$\begin{aligned}
 y \mid x &= a + bx \\
 &= (\bar{y} - b\bar{x}) + bx \\
 &= \bar{y} + b(x - \bar{x}) \\
 &= \bar{x} + \rho \sqrt{\frac{V_y}{V_x}} (x - \bar{x})
 \end{aligned}$$

となることを押さえておく。

(1)  $y_{ij}$  を結果変数とした場合 ベースラインデータを所与としたときの治療期間データの条件付き期待値を考えると,

$$\begin{aligned}
 E(y_{ij} \mid y_{i0}) &= E(y_{ij}) + \rho_{0j} \sqrt{\frac{\text{Var}(y_{ij})}{\text{Var}(y_{0j})}} (y_{i0} - E(y_{i0})) \\
 &= \underbrace{\mu + \xi x_{1i} + \beta_1 + \tau_j x_{1i}}_{E(y_{ij})} + \rho_{0j} \sqrt{\frac{\text{Var}(y_{ij})}{\text{Var}(y_{0j})}} (y_{i0} - \underbrace{(\mu + \xi x_{1j})}_{E(y_{i0})}) \\
 &= \beta_1 + (1 - \phi)\mu + \underbrace{(\tau_j + (1 - \phi)\xi)}_{E(\hat{\tau}_j^{\text{ANCOVA}})} x_{1i} + \phi y_{i0}
 \end{aligned}$$

となる<sup>3</sup>。

(2)  $d_{ij}$  を結果変数とした場合 同様に,

$$E(d_{ij} \mid y_{i0}) = \beta_1 + (1 - \phi)\mu + \underbrace{(\tau_j + (1 - \phi)\xi)}_{E(\hat{\tau}_j^{\text{ANCOVA}})} x_{1i} + (\phi - 1)y_{i0}$$

となる。

すなわち,  $y_{ij}$  と  $d_{ij}$  のいずれを結果変数とした場合も, ANCOVA による治療効果の期待値は

$$E(\hat{\tau}_j^{\text{ANCOVA}}) = \tau_j + (1 - \phi)\xi$$

となり, RCT のもとでは  $E(\xi) = 0$  より不偏となる。

ここで,  $\phi$  が既知であれば,

$$\hat{\tau}_j^{\text{ANCOVA}} = \hat{\tau}_j + (1 - \phi)\hat{\xi} = \hat{\tau}_j + (1 - \phi) \underbrace{(\bar{y}_{i0(x_{i0}=1)} - \bar{y}_{i0(x_{i1}=1)})}_{\hat{\xi}}$$

と推定すればよい。すると,

$$\text{Var}(\hat{\tau}_j^{\text{ANCOVA}}) = \text{Var}(\hat{\tau}_j) \left\{ 1 - \frac{(\sigma_E^2 - \rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1})^2}{(\sigma_{B1}^2 + 2\sigma_E^2)(\sigma_{B0}^2 + \sigma_E^2)} \right\} < \text{Var}(\hat{\tau}_j)$$

となる。

すなわち,

- ANCOVA モデルによる治療効果の推定量は, RM モデルによる治療効果の推定量よりも精度が良い。
- 一方で, ベースラインデータが2時点以上ある場合や効果のプロファイルを推定したい場合, また無作為化が機能しなかった場合は RM モデルによる  $\hat{\tau}_j$  を用いた方が良い。

といえる。

<sup>3</sup> $\phi$  は  $\sigma_{B0}^2, \sigma_{B1}^2, \rho_B, \sigma_E^2$  で構成される成分。

## 7 臨床試験への混合効果モデル：正規線形回帰モデル

### 7.1 認知行動療法の効果に関する RCT のデータ

まずは、データの読み込みとロングフォーマットへの整形。ロングフォーマットへの整形は、R の関数 `reshape()` で実行できる。

なお、整形後のデータについては、

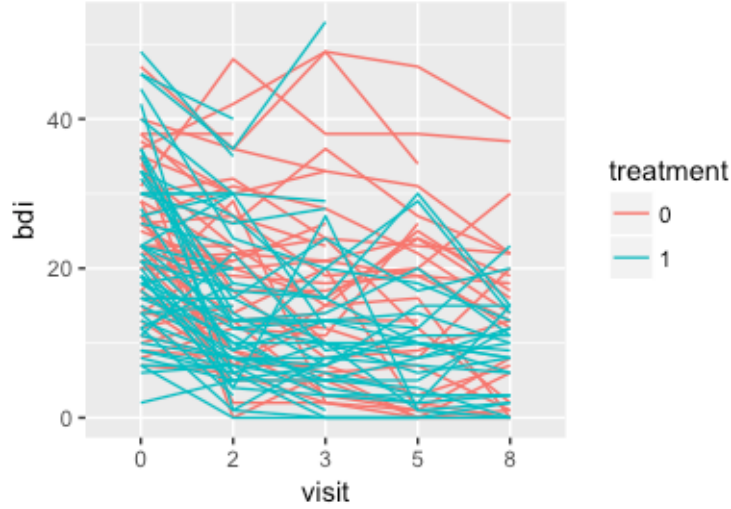
- `subject` : 被験者 id
- `drug` : 抗うつ薬利用の有無（あり=1, なし=0）
- `length` : 治療開始までのうつ病の期間（6ヶ月未満=0, 6ヶ月以上=1）
- `treatment` : 心理療法（認知行動療法=1, 通常の心理療法=0）
- `visit` : 測定時点（月）
- `bdi` : Beck のうつ病評価尺度 II のスコア

が変数である。

```
> ### 第7章：臨床試験への混合効果モデル：正規線形回帰モデル
> # 表7.1のデータ
> data("BtheB", package="HSAUR")
> data7.1 <- BtheB; rm(BtheB)
> head(data7.1)
  drug length treatment bdi.pre bdi.2m bdi.4m bdi.6m bdi.8m
1   No   >6m      TAU     29      2      2     NA     NA
2  Yes   >6m   BtheB     32     16     24     17     20
3  Yes   <6m      TAU     25     20     NA     NA     NA
4   No   >6m   BtheB     21     17     16     10      9
5  Yes   >6m   BtheB     26     23     NA     NA     NA
6  Yes   <6m   BtheB       7      0      0      0      0
>
> # 表7.1のデータを表7.2のロングフォーマットに変換
> data7.1$subject <- as.numeric(row.names(data7.1))
> nobs <- nrow(data7.1)
> data7.2 <- reshape(data7.1, idvar="subject",
+                    varying=c("bdi.pre", "bdi.2m", "bdi.4m", "bdi.6m", "bdi.8m"),
+                    direction="long")
> data7.2$visit <- rep(c(0,2,4,6,8), rep(nobs,5))
> data7.2$drug <- as.numeric(data7.2$drug=="Yes")
> data7.2$length <- as.numeric(data7.2$length==">6m")
> data7.2$treatment <- as.numeric(data7.2$treatment=="BtheB")
> data7.2 <- data7.2[,-5]
> data7.2 <- data7.2[order(x=data7.2$subject),]
> row.names(data7.2) <- seq(1,nobs*5,1)
> head(data7.2, n=10)
  drug length treatment subject bdi visit
1     0      1          0        1  29     0
2     0      1          0        1   2     2
3     0      1          0        1   2     4
```

4	0	1	0	1	NA	6
5	0	1	0	1	NA	8
6	1	1	1	2	32	0
7	1	1	1	2	16	2
8	1	1	1	2	24	4
9	1	1	1	2	17	6
10	1	1	1	2	20	8

以下の図は、各個人の反応プロファイルを群ごとに色分けして示したものの。



## 7.2 オリジナルデータの解析

欠測のメカニズムが MAR である限り、尤度に基づく解析では欠測メカニズムを無視できる。

モデル I : RM モデル（治療効果は時点によって異なり、ベースラインの個体差は考慮）

$$y_{ij}|b_{0i} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

ただし、 $\mathbf{w}_i'$  は共変量ベクトルであり、

$$x_{1i} = \text{treatment (1 or 0)}$$

$$z_{kij} = \begin{cases} 1 & k = j \\ 0 & k \neq j \end{cases}$$

とする。これは、複合対称性を仮定したモデルに他ならない。

モデル II : RM モデル（治療効果は時点によって異なり、ベースラインと治療期間を通じて共通の個体差を考慮）

$$y_{ij}|(b_{0i}, b_{1i}) = \beta_0 + b_{0i} + b_{1i} x_{2ij} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

ただし、

$$x_{2ij} = \begin{cases} 1 & j > 0 \\ 0 & j = 0 \end{cases}$$

とする。

モデル III : RM モデル (治療効果は時点によって異なり, ベースラインと治療時点によって異なる個体差を考慮)

$$y_{ij} | \mathbf{b}_i = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T (\beta_{2k} + b_{1ik}) z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

これは, 明らかに無構造モデルである。

モデル IV : RM モデル (治療効果は期間を通じて一定で, 個体差はベースラインのみ考慮)

$$y_{ij} | b_{0i} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2ij} + \beta_3 x_{1i} x_{2ij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

モデル V : RM モデル (治療効果は期間を通じて一定で, ベースラインの個体差と治療効果の個体差を考慮)

$$y_{ij} | (b_{0i}, b_{1i}) = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + (\beta_2 + b_{1i}) x_{2ij} + \beta_3 x_{1i} x_{2ij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

治療群間で分散共分散が異なるモデル

分散共分散行列

$$\boldsymbol{\Sigma}_i = \sigma_E^2 \mathbf{I} + \mathbf{Z}_i \boldsymbol{\Phi} \mathbf{Z}'_i$$

について,  $\sigma_E^2$ ,  $(\sigma_{B0}^2, \sigma_{B1}^2, \rho_B)$  が群間で異なると設定するモデルもあり。

モデル II.B : ANCOVA モデル (ベースラインと治療期間を通じて一定の個人差を考慮)

$$y_{ij} | b_{i(\text{Ancova})} = \beta_0 + b_{i(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

モデル III.B : ANCOVA モデル (ベースラインと治療時点によって異なる個人差を考慮)

$$y_{ij} | \mathbf{b}_{i(\text{Ancova})} = \beta_0 + b_{0i(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T (\beta_{2k} + b_{ki(\text{Ancova})}) z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

R での分析例 (モデル II とモデル II.B)

```
> # モデル II
> library(nlme)
> library(multcomp)
> data7.2$post <- as.numeric(data7.2$visit!=0)
> head(data7.2)
  drug length treatment subject bdi visit post
1    0      1         0        1  29     0    0
2    0      1         0        1   2     2    1
3    0      1         0        1   2     3    1
4    0      1         0        1  NA     5    1
5    0      1         0        1  NA     8    1
6    1      1         1        2  32     0    0
```

```

> fit7.5II <- lme(bdi~drug+length+treatment*visit, data=data7.2, na.action = na.omit,
+               random=list(subject=pdDiag(~1+post))) # 独立を仮定
> summary(fit7.5II)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: data7.2
      AIC      BIC    logLik
2628.098 2686.72 -1299.049

Random effects:
Formula: ~1 + post | subject
Structure: Diagonal
      (Intercept)      post Residual
StdDev:    8.678929 6.047061 5.141823

Fixed effects: bdi ~ drug + length + treatment * visit
              Value Std.Error   DF   t-value p-value
(Intercept)  21.088261  1.914752 272  11.013575  0.0000
drug          3.921710  2.045169  96   1.917548  0.0581
length        3.754381  1.945105  96   1.930169  0.0565
treatment1    -2.689515  2.100615  96  -1.280346  0.2035
visit2        -4.491750  1.406598 272  -3.193344  0.0016
visit3        -6.107822  1.491920 272  -4.093934  0.0001
visit5        -7.675642  1.573180 272  -4.879062  0.0000
visit8       -10.471545  1.631783 272  -6.417240  0.0000
treatment1:visit2 -3.335173  1.923171 272  -1.734205  0.0840
treatment1:visit3 -3.000558  2.071731 272  -1.448334  0.1487
treatment1:visit5 -2.294237  2.194987 272  -1.045216  0.2969
treatment1:visit8 -0.276918  2.256689 272  -0.122710  0.9024

Correlation:
              (Intr) drug   length trtmn1 visit2 visit3 visit5 visit8 trt1:2 trt1:3 trt1:5
drug          -0.383
length        -0.571  0.136
treatment1    -0.432 -0.275 -0.018
visit2        -0.201  0.008 -0.011  0.184
visit3        -0.184  0.005 -0.020  0.174  0.663
visit5        -0.173  0.002 -0.020  0.166  0.629  0.635
visit8        -0.167  0.002 -0.019  0.160  0.606  0.613  0.609
treatment1:visit2 0.147 -0.006  0.008 -0.260 -0.731 -0.485 -0.460 -0.443
treatment1:visit3 0.134 -0.005  0.013 -0.242 -0.477 -0.720 -0.458 -0.441  0.653
treatment1:visit5 0.125 -0.003  0.013 -0.229 -0.451 -0.455 -0.717 -0.436  0.617  0.625
treatment1:visit8 0.122 -0.003  0.011 -0.222 -0.438 -0.443 -0.440 -0.723  0.600  0.608  0.605

Standardized Within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.45704660 -0.49613860 -0.07318302  0.39930402  3.51956210

Number of Observations: 380
Number of Groups: 100
> cont1 <- matrix(c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,1/4,1/4,1/4,1/4),1)

```

```
> meanCFB <- glht(fit7.5II, linfct=cont1)
> summary(meanCFB)
```

#### Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

```
Fit: lme.formula(fixed = bdi ~ drug + length + treatment * visit,
  data = data7.2, random = list(subject = pdDiag(~1 + post)),
  na.action = na.omit)
```

#### Linear Hypotheses:

```
      Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
1 == 0   -2.227      1.783  -1.249   0.212
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

```
> # モデル II.B
```

```
> # ベースラインを共変量にするため新たな変数として分離
```

```
> data7.5 <- data7.2[data7.2$visit!=0,-7]
```

```
> data7.5$bdi0 <- rep(data7.2[data7.2$visit==0, 5], each=4)
```

```
> head(data7.5)
```

	drug	length	treatment	subject	bdi	visit	bdi0
2	0	1	0	1	2	2	29
3	0	1	0	1	2	3	29
4	0	1	0	1	NA	5	29
5	0	1	0	1	NA	8	29
7	1	1	1	2	16	2	32
8	1	1	1	2	24	3	32

```
> fit7.5II.B <- lme(bdi~drug+length+bdi0+treatment*visit, data=data7.5, na.action=na.omit,
+                   random=~1|subject)
```

```
> summary(fit7.5II.B)
```

#### Linear mixed-effects model fit by REML

Data: data7.5

	AIC	BIC	logLik
	1874.498	1921.229	-924.2489

#### Random effects:

Formula: ~1 | subject

(Intercept) Residual

StdDev: 7.235249 5.035954

#### Fixed effects: bdi ~ drug + length + bdi0 + treatment \* visit

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	4.794906	2.3116064	177	2.074274	0.0395
drug	-2.768131	1.7795471	92	-1.555526	0.1233
length	0.254582	1.6891280	92	0.150718	0.8805
bdi0	0.639741	0.0802142	92	7.975414	0.0000
treatment1	-3.032446	1.8849111	92	-1.608801	0.1111
visit3	-1.590460	1.1684857	177	-1.361130	0.1752
visit5	-3.134647	1.2669005	177	-2.474264	0.0143
visit8	-5.919046	1.3358691	177	-4.430858	0.0000



```

treatment1:visit3 0.323857 1.6342995 177 0.198163 0.8431
treatment1:visit5 0.972302 1.7818248 177 0.545678 0.5860
treatment1:visit8 2.992397 1.8540355 177 1.613991 0.1083
Correlation:
      (Intr) drug  length bdi0  trtmn1 visit3 visit5 visit8 trt1:3 trt1:5
drug      -0.074
length    -0.239  0.158
bdi0       -0.682 -0.236 -0.241
treatment1 -0.425 -0.298 -0.010  0.114
visit3     -0.202 -0.013 -0.041  0.015  0.258
visit5     -0.186 -0.022 -0.044  0.020  0.241  0.447
visit8     -0.173 -0.021 -0.038  0.013  0.229  0.424  0.431
treatment1:visit3 0.147  0.003  0.024 -0.010 -0.341 -0.715 -0.319 -0.303
treatment1:visit5 0.128  0.009  0.024 -0.003 -0.315 -0.317 -0.711 -0.306  0.440
treatment1:visit8 0.124  0.008  0.016 -0.001 -0.302 -0.305 -0.310 -0.720  0.423  0.431

```

Standardized Within-Group Residuals:

```

      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.51845659 -0.48526818 -0.08484032  0.39867171  3.63234421

```

Number of Observations: 280

Number of Groups: 97

```

> cont1 <- matrix(c(0,0,0,0,1,0,0,0,1/4,1/4,1/4),1)
> meanCFB <- glht(fit7.5II.B, linfct=cont1)
> summary(meanCFB)

```

#### Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

```

Fit: lme.formula(fixed = bdi ~ drug + length + bdi0 + treatment *
      visit, data = data7.5, random = ~1 | subject, na.action = na.omit)

```

Linear Hypotheses:

```

      Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
1 == 0    -1.960      1.746  -1.123    0.262
(Adjusted p values reported -- single-step method)

```

メモ

RM モデルと ANCOVA モデルでは、治療効果に相当する母数が異なることに注意。

RM モデルの場合：

- $\beta_3$  すなわち「群 × 時点」の交互作用項
- ベースライン時点に対して結果変数が示す効果の大きさが処置群では対照群に比べてどれくらい大きい

ANCOVA モデルの場合：

- $\beta_1 + \beta_3$  すなわち「群」の主効果 + 「群 × 時点」の交互作用項
- ベースライン時点のデータは共変量になっているので、 $\beta_3$  を「ベースライン時点に対して」と解釈することはできない

- $\beta_1$  は、「ベースライン時点での得点と同じ被験者における群の効果」であり、これは当然処置効果に含まれるべきものである（ただし、全観測期間を通じて共通であることに注意）
- ここに「治療開始時点に対して治療期間の各時点における効果の大きさが処置群では対照群に比べてどれくらい大きいか」を示す  $\beta_3$  が入ってくる
- よって、この2つを合わせたものが「ベースライン時点での得点を統制した場合の対照群に対する処置群の差」を表すものになる
- 当然、 $\beta_1$  はベースライン時点も含めた群の効果であるので、 $\beta_1 + \beta_3$  を処置効果として見た場合、すでに見たようにベースラインにおける群間差  $\xi$  がバイアスとしてかかってくることになる

メモここまで

メモ

RM モデルと ANCOVA モデルでは、線形対比の構成方法が異なることに注意。

治療期間が4時点あるとすると、これを通じた平均的効果の大きさを求めたい場合、

RM モデルでは

$$\frac{1}{4}(\beta_{31} + \beta_{32} + \beta_{33} + \beta_{34})$$

でよいが、

ANCOVA モデルでは  $\beta_1$  を考慮しなくてはいけないのに加え、対比を

$$\beta_1 + \frac{1}{4}(\beta_{32} + \beta_{33} + \beta_{34})$$

とする必要がある（母数が3つだからと言って3で割ってはいけない）

治療期間の時点1における効果  $\beta_{31}$  はベースライン扱いになるため常に0になり出力はされないが、これも本当は足されなければならない。

メモここまで

## 8 臨床試験への混合効果モデル：ロジスティック回帰モデル

### 8.1 データ

```
> ### 第8章：ロジスティック回帰モデル
> # データ
> data("respiratory", package="HSAUR2")
> data8.1 <- respiratory
> data8.1$treatment <- (data8.1$treatment=="treatment")*1
> data8.1$gender <- (data8.1$gender=="male")*1
> data8.1$status <- (data8.1$status=="good")*1
> head(data8.1)
```

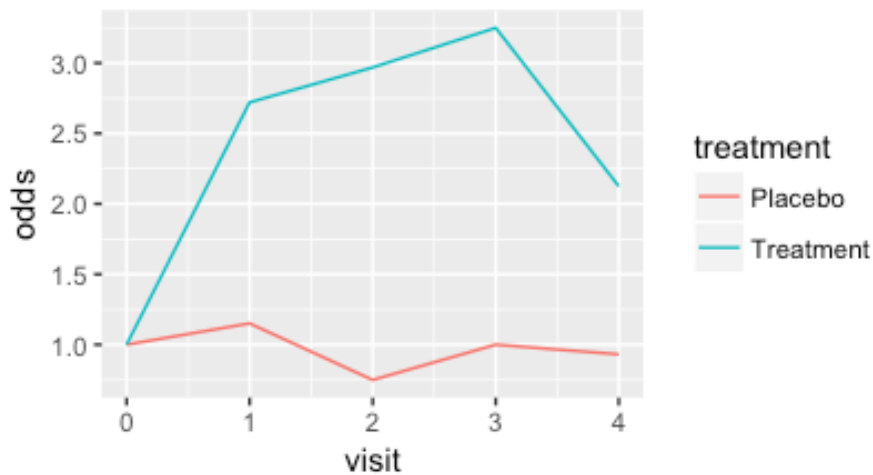
	centre	treatment	gender	age	status	month	subject
1	1	0	0	46	0	0	1
112	1	0	0	46	0	1	1
223	1	0	0	46	0	2	1
334	1	0	0	46	0	3	1
445	1	0	0	46	0	4	1
2	1	0	0	28	0	0	2

```

> # 各時点で status=1 となるオッズ比
> (tab8.1.1 <- xtabs(~status+month, data=data8.1[data8.1$treatment==1,]))
      month
status 0  1  2  3  4
      0 30 17 16 15 20
      1 24 37 38 39 34
> (tab8.1.0 <- xtabs(~status+month, data=data8.1[data8.1$treatment==0,]))
      month
status 0  1  2  3  4
      0 31 29 35 31 32
      1 26 28 22 26 25
> (odds8.1.1 <- apply(tab8.1.1, 2, function(x){return(x[2]/x[1])})) # Treatment
      0      1      2      3      4
0.800000 2.176471 2.375000 2.600000 1.700000
> (odds8.1.0 <- apply(tab8.1.0, 2, function(x){return(x[2]/x[1])})) # Placebo
      0      1      2      3      4
0.8387097 0.9655172 0.6285714 0.8387097 0.7812500

```

ベースライン時点に対するオッズ比を群ごとに示したものが下の図。これは母集団平均モデルの考え方。



## 8.2 治療効果が時点によって変化する RM モデル

モデル I ベースライン時点での個人差  $b_{0i}$  が与えられた下で  $y_{ij} = 1$  となる条件付き確率のロジットをモデル化する。

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | b_{0i}) = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}^t \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

$$b_{0i} \sim N(0, \sigma_{B0}^2)$$

ただし、 $\mathbf{w}_i'$  は共変量ベクトルであり、

$$x_{1i} = \text{treatment (1 or 0)}$$

$$z_{kij} = \begin{cases} 1 & k = j \\ 0 & k \neq j \end{cases}$$

とする。

このとき、共変量が全て同じ値の個人について、

- $\exp(\beta_{2j})$ : プラセボ群における各時点のベースラインに対するオッズ比

- $\exp(\beta_{2j} + \beta_{3j})$ : 新薬群における各時点のベースラインに対するオッズ比である。

**モデル II** 時点にかかわらず治療効果に一定の個人差を認めるモデル。

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | b_{0i}, b_{1i}) = \beta_0 + b_{0i} + b_{1i}x_{2ij} + \beta_1x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k}z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k}x_{1i}z_{kij} + \mathbf{w}^t\boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

$$(b_{0i}, b_{1i}) \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Phi})$$

ただし,

$$x_{2ij} = \begin{cases} 1 & j > 0 \\ 0 & j = 0 \end{cases}$$

とする。

**モデル III** 治療効果への個人差の大きさも時点ごとに変化するモデル。

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | \mathbf{b}_{0i}) = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1x_{1i} + \sum_{k=1}^T (\beta_{2k} + b_{1ik})z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k}x_{1i}z_{kij} + \mathbf{w}^t\boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

$$\mathbf{b}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Phi})$$

## R によるモデル I の推定

- `glmmML()` と `glmer` とともに, カテゴリカルな説明変数については `dummy()` でダミーコード化しないとおかしい結果になる
- `glmmML()` ではガウス・エルミート求積を選択, 求積点を 20 として分析 (テキストに合わせた)
- `glmer()` では推定方法を工夫しても収束しない。
- `glmmML()` では, `glht()` による多重比較が行えない。`glmer()` なら行える。

```
> # モデル I (ベースラインの個人差のみ考慮)
> library(glmmML)
> library(lme4)
> library(multcomp)
> fit8.1 <- glmmML(status~centre+gender+age+treatment*dummy(month),
+                 cluster=subject, data=data8.1,
+                 na.action=na.omit, family=binomial,
+                 method="ghq", n.points=20) # ガウスエルミート求積, 20 ポイント
> summary(fit8.1)
```

```
Call: glmmML(formula = status ~ centre + gender + age + treatment *
dummy(month), family = binomial, data = data8.1, cluster = subject,
na.action = na.omit, method = "ghq", n.points = 20)
```

	coef	se(coef)	z	Pr(> z )
(Intercept)	-2.813e-01	0.86030	-0.3269242	0.744000
centre2	2.029e+00	0.59084	3.4340880	0.000595
gender	-4.157e-01	0.73973	-0.5619094	0.574000
age	-3.024e-02	0.02192	-1.3794655	0.168000
treatment	-1.785e-01	0.73627	-0.2424255	0.808000

dummy(month)1	2.781e-01	0.52785	0.5269232	0.598000
dummy(month)2	-5.593e-01	0.53166	-1.0520373	0.293000
dummy(month)3	-7.339e-05	0.52692	-0.0001393	1.000000
dummy(month)4	-1.390e-01	0.52727	-0.2637116	0.792000
treatment:dummy(month)1	1.718e+00	0.79176	2.1695760	0.030000
treatment:dummy(month)2	2.728e+00	0.80816	3.3760574	0.000735
treatment:dummy(month)3	2.348e+00	0.80803	2.9060745	0.003660
treatment:dummy(month)4	1.641e+00	0.77807	2.1095096	0.034900

Scale parameter in mixing distribution: 2.443 gaussian  
Std. Error: 0.3405

LR p-value for  $H_0$ :  $\sigma = 0$ : 6.793e-30

Residual deviance: 565.9 on 541 degrees of freedom AIC: 593.9

```
> fit8.1 <- glmer(status~centre+gender+age+treatment*dummy(month)+(1|subject), data=data8.1,
+               na.action=na.omit, family=binomial,
+               glmerControl(optimizer = c("bobyqa", "Nelder_Mead")))
警告メッセージ:
checkConv(attr("opt", "derivs"), opt$par, ctrl = control$checkConv,  で:
Model failed to converge with max|grad| = 0.0216601 (tol = 0.001, component 1)
> summary(fit8.1)
Generalized linear mixed model fit by maximum likelihood (Laplace Approximation) ['glmerMod']
Family: binomial ( logit )
Formula: status ~ centre + gender + age + treatment * dummy(month) + (1 | subject)
Data: data8.1
Control: glmerControl(optimizer = c("bobyqa", "Nelder_Mead"))
```

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
599.9	660.4	-286.0	571.9	541

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.2753	-0.3823	0.1482	0.4301	1.9873

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
subject	(Intercept)	5.318	2.306

Number of obs: 555, groups: subject, 111

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-0.27298	0.83097	-0.329	0.742531
centre2	2.03814	0.57267	3.559	0.000372 ***
gender	-0.41470	0.71057	-0.584	0.559484
age	-0.03097	0.02111	-1.467	0.142375
treatment	-0.15097	0.71997	-0.210	0.833909
dummy(month)1	0.27837	0.52341	0.532	0.594839

```

dummy(month)2      -0.54497    0.52890   -1.030  0.302829
dummy(month)3       0.01015    0.52304    0.019  0.984518
dummy(month)4      -0.13015    0.52369   -0.249  0.803723
treatment:dummy(month)1  1.69148    0.78409    2.157  0.030985 *
treatment:dummy(month)2  2.68348    0.80123    3.349  0.000810 ***
treatment:dummy(month)3  2.30317    0.80039    2.878  0.004008 **
treatment:dummy(month)4  1.61315    0.77160    2.091  0.036560 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Correlation matrix not shown by default, as  $p = 13 > 12$ .

Use `print(x, correlation=TRUE)` or  
`vcov(x)` if you need it

convergence code: 0

Model failed to converge with  $\max|\text{grad}| = 0.0216601$  (tol = 0.001, component 1)

```

> cont1 <- matrix(c(0,0,0,0,0,0,0,0,-1,0,0,0,1),1)
> at4m <- glht(fit8.1, linfct=cont1)
> summary(at4m)

```

#### Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

```

Fit: glmer(formula = status ~ centre + gender + age + treatment *
  dummy(month) + (1 | subject), data = data8.1, family = binomial,
  control = glmerControl(optimizer = c("bobyqa", "Nelder_Mead")),
  na.action = na.omit)

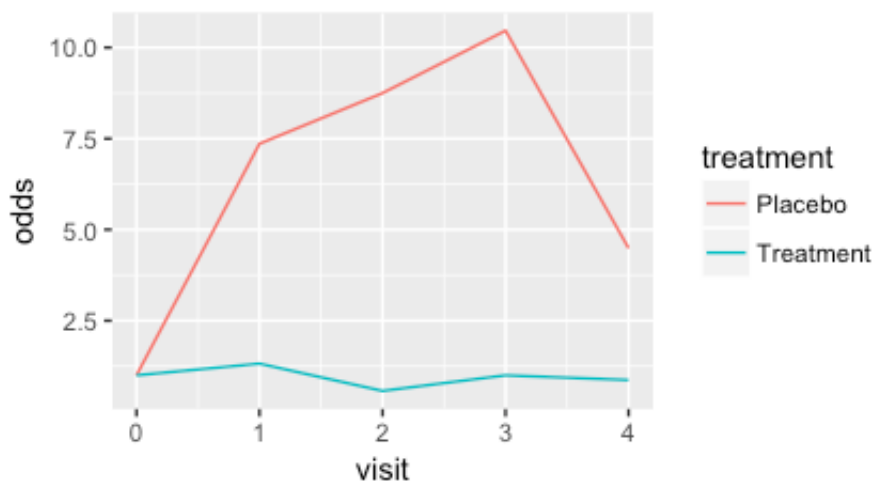
```

#### Linear Hypotheses:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
1 == 0	1.743	1.191	1.463	0.143

(Adjusted p values reported -- single-step method)

以上の結果をもとに、各群ごとにベースラインに対するオッズ比を示したものが以下の図。



ロジスティック回帰モデルにおいて個体間差を考慮した場合（個体特異的モデル），母集団平均モデルと比べてオッズ比 1 からの離れ具合がより極端になる。

この違いは,

母集団平均モデル : 各時点における「 $y_{ij} = \text{good}$  になる」オッズ比は, 各時点におけるオッズをベースライン時点でのオッズと比較したもの (対応のないオッズ比)

	Time 0	Time 1
good	24	37
poor	30	17

だと, Time 1 のオッズ比は,

$$\frac{37/17}{24/30} = 2.72$$

となる。

個体特異的モデル : 各時点における「 $y_{ij} = \text{good}$  になる」オッズ比は, ベースライン時点からその時点にかけて ( $y_{i0} = \text{poor}$ )  $\rightarrow$  ( $y_{ij} = \text{good}$ ) となった個体数を ( $y_{i0} = \text{good}$ )  $\rightarrow$  ( $y_{ij} = \text{poor}$ ) となった個体数と比較したもの (対応のあるオッズ比)

	Time 1 good	Time 1 poor
Time 0 good	24	0
Time 0 poor	13	17

だと, Time 1 のオッズは,

$$\frac{13 + 0.5}{0 + 0.5} = 27$$

となる<sup>4</sup>。

というところから来ている。

はてな？

P.108- 「この対応のあるオッズ比は, Model I における  $b_{0i}$  を局外母数と考え, これに対する十分統計量である反応変数の和  $y_{i+}$  で条件付けした, 条件付き尤度を最大にする治療効果の最尤推定値であり (第 12 章),  $b_{0i}$  のモデル化に依存しない推定値である。」

はてな？ここまで

### 8.3 治療期間中の治療効果一定を仮定する RM モデル

実際の臨床試験では, 治療効果を評価する期間を事前に定め,

- その期間は治療効果を一定と考える。
- あるいは, 大きな変動が期待されない評価期間での平均的な効果に興味がある

ことが多い。

モデル IV : RM モデル (治療効果は期間を通じて一定で, 個体差はベースラインのみ考慮)

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | b_{0i}) = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2ij} + \beta_3 x_{1i} x_{2ij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

<sup>4</sup>度数 0 だと計算できないので 0.5 を足している。

モデル V : RM モデル (治療効果は期間を通じて一定で, ベースラインの個体差と治療効果の個体差を考慮)

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1|b_{0i}) = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + (\beta_2 + b_{1i})x_{2ij} + \beta_3 x_{1i}x_{2ij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

R によるモデル IV の推定

```
> data8.1$post <- as.numeric(data8.1$month!=0)
> head(data8.1)
  centre treatment gender age status month subject post
1      1          0     0  46      0     0        1     0
112    1          0     0  46      0     1        1     1
223    1          0     0  46      0     2        1     1
334    1          0     0  46      0     3        1     1
445    1          0     0  46      0     4        1     1
2      1          0     0  28      0     0        2     0
>
> fit8.4 <- glmer(status~centre+gender+age+treatment*post+(1|subject),
+               data=data8.1, na.action=na.omit, family=binomial)
> summary(fit8.4)
Generalized linear mixed model fit by maximum likelihood (Laplace Approximation) ['glmerMod']
Family: binomial ( logit )
Formula: status ~ centre + gender + age + treatment * post + (1 | subject)
Data: data8.1

    AIC      BIC   logLik deviance df.resid
  592.8   627.3  -288.4   576.8     547

Scaled residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.9707 -0.3756  0.1568  0.4124  2.0754

Random effects:
Groups Name      Variance Std.Dev.
subject (Intercept) 5.111    2.261
Number of obs: 555, groups: subject, 111

Fixed effects:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -0.27564    0.81795  -0.337  0.736121
centre2       2.00688    0.56209   3.570  0.000356 ***
gender       -0.40938    0.69801  -0.586  0.557542
age          -0.03017    0.02073  -1.456  0.145480
treatment    -0.15311    0.71081  -0.215  0.829451
post         -0.10148    0.41117  -0.247  0.805056
treatment:post 2.04577    0.62072   3.296  0.000981 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) centr2 gender age   trtmnt post
centr2  1.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000
gender  0.0000000  1.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000
age     0.0000000  0.0000000  1.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000
treatment 0.0000000  0.0000000  0.0000000  1.0000000  0.0000000  0.0000000
post     0.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000  1.0000000  0.0000000
treatment:post 0.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000  0.0000000  1.0000000
```



```

centre2      -0.152
gender        0.032 -0.156
age          -0.702 -0.213 -0.263
treatment    -0.427 -0.004  0.159 -0.026
post         -0.402 -0.005  0.001  0.003  0.462
tretmnt:pst  0.245  0.086 -0.013 -0.020 -0.642 -0.665

```

本文中で SAS を用いた結果と若干異なっている。(glmML を用いてガウス・エルミート求積, 求積点 20 とテキストと同じ方法でやってもあまり違いはない。)

## 8.4 ベースライン調整の ANCOVA 型モデル

モデル II.B : ANCOVA モデル (ベースラインと治療期間を通じて一定の個人差を考慮)

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | b_{i(\text{Ancova})}) = \beta_0 + b_{i(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

このとき,  $\beta_1 + \beta_{3j}$  が

- 時点  $j$  におけるプラセボ群に対する新薬群の治療効果
- ベースライン時点での得点を統制しているから, 「ベースライン時点での得点と同じ被験者における群の効果」と「治療開始時点に対して各時点における効果の大きさが処置群では対照群に比べてどれくらいおおきいか」の和が「ベースライン時点での得点を統制した場合の対照群に対する処置群の差」
- RM モデルにおける  $\beta_{3j}$  に相当

モデル III.B : ANCOVA モデル (ベースラインと治療時点によって異なる個人差を考慮)

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | b_{i(\text{Ancova})}) = \beta_0 + b_{i1(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T (\beta_{2k} + b_{ki(\text{Ancova})}) z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

モデル V.B : ANCOVA モデル (治療効果も個体間差も一定)  $\beta_{2j} = 0$  であり, 治療効果は  $\beta_1 + \beta_{3j} = \beta_1 + \beta_3$  となるので, これを  $\beta_3$  と書くことにする。

$$\text{logitPr}(y_{ij} = 1 | b_{i(\text{Ancova})}) = \beta_0 + b_{i(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_3 x_{1i} + \mathbf{w}'_i \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

R によるモデル II.B の推定

- ベースラインデータを status0 とするだけだと, month の水準数が 5 のまま変わらない。これで分析するとエラーになってしまうので, 4 水準に直す必要がある (面倒)。
- glmer() では収束しなかった。

```

> # モデル II.B (治療期間を通じて一定の個人差を考慮)
> # ベースラインデータを status0 として整形
> data8.1B <- data8.1[data8.1$post==1,]
> data8.1B$status0 <- rep(data8.1$status[data8.1$post==0], each=4)
> data8.1B$month <- factor(as.numeric(data8.1B$month))
> head(data8.1B)
  centre treatment gender age status month subject post status0
112     1          0     0  46      0     2        1     1       0
223     1          0     0  46      0     3        1     1       0
334     1          0     0  46      0     4        1     1       0

```

```

445      1      0      0 46      0      5      1      1      0
113      1      0      0 28      0      2      2      1      0
224      1      0      0 28      0      3      2      1      0

```

```
>
```

```

> fit8.2B <- glmmML(status~centre+gender+age+status0+treatment*dummy(month),
+                   cluster=subject, data=data8.1B, na.action=na.omit,
+                   family=binomial, method="ghq", n.points=20)
> summary(fit8.2B)

```

```
Call: glmmML(formula = status ~ centre + gender + age + status0 + treatment * dummy(month), fam
```

	coef	se(coef)	z	Pr(> z )
(Intercept)	-1.25564	0.87655	-1.43249	1.52e-01
centre2	1.06463	0.57241	1.85990	6.29e-02
gender	0.20258	0.70367	0.28790	7.73e-01
age	-0.02561	0.02114	-1.21143	2.26e-01
status0	3.10153	0.61669	5.02932	4.92e-07
treatment	1.76666	0.75018	2.35496	1.85e-02
dummy(month)3	-0.88564	0.55172	-1.60524	1.08e-01
dummy(month)4	-0.29213	0.54245	-0.53855	5.90e-01
dummy(month)5	-0.44101	0.54377	-0.81102	4.17e-01
treatment:dummy(month)3	1.06399	0.81423	1.30674	1.91e-01
treatment:dummy(month)4	0.65428	0.81165	0.80611	4.20e-01
treatment:dummy(month)5	-0.06920	0.79860	-0.08665	9.31e-01

```

Scale parameter in mixing distribution: 2.09 gaussian
Std. Error: 0.3461

```

```
LR p-value for H_0: sigma = 0: 8.387e-15
```

```
Residual deviance: 421.1 on 431 degrees of freedom AIC: 447.1
```

## R によるモデル V の推定

```
> # モデル V.B (治療期間を通じて効果も個人差も一定)
```

```

> fit8.5B <- glmer(status~centre+gender+age+status0+treatment+(1|subject),
+                 data=data8.1B, na.action=na.omit, family=binomial,
+                 glmerControl(optimizer = c("bobyqa", "Nelder_Mead")))
> summary(fit8.5B)

```

```

Generalized linear mixed model fit by maximum likelihood (Laplace Approximation) ['glmerMod']
Family: binomial ( logit )
Formula: status ~ centre + gender + age + status0 + treatment + (1 | subject)
Data: data8.1B
Control: glmerControl(optimizer = c("bobyqa", "Nelder_Mead"))

```

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
443.0	471.7	-214.5	429.0	437

```
Scaled residuals:
```

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7832	-0.3652	0.1428	0.3735	2.1801

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
subject	(Intercept)	3.86	1.965

Number of obs: 444, groups: subject, 111

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-1.64315	0.78096	-2.104	0.035378 *
centre2	1.04334	0.54606	1.911	0.056050 .
gender	0.20183	0.67055	0.301	0.763416
age	-0.02539	0.02008	-1.265	0.205943
status0	3.06822	0.60033	5.111	3.21e-07 ***
treatment	2.15614	0.55445	3.889	0.000101 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	centr2	gender	age	stats0
centre2		-0.089			
gender		-0.010	-0.147		
age		-0.714	-0.223	-0.263	
status0		-0.390	-0.151	0.102	0.016
treatment		-0.435	0.058	0.220	-0.050

テキストの SAS による結果とはいくぶん異なる。なお, `glmmML()` を用いるともっと SAS に近い結果になる。

## 9 臨床試験への混合効果モデル：ポアソン回帰モデル

### 9.1 データ

てんかん患者に対する抗てんかん薬のプラセボ対象 RCT のデータ

- ベースライン期間：8 週間
- 治療期間：8 週間（2 週間毎に発作回数を計測）

本文では、ベースライン期間を 2 週間あたりの発作回数にするために 4 で割った値がプロットされている<sup>5</sup>。

```
> ### 第9章：Poisson 回帰モデル
> data("epilepsy", package="HSAUR2")
> data9.1B <- epilepsy # もともとベースラインデータが base として用意されている
> head(data9.1B)
```

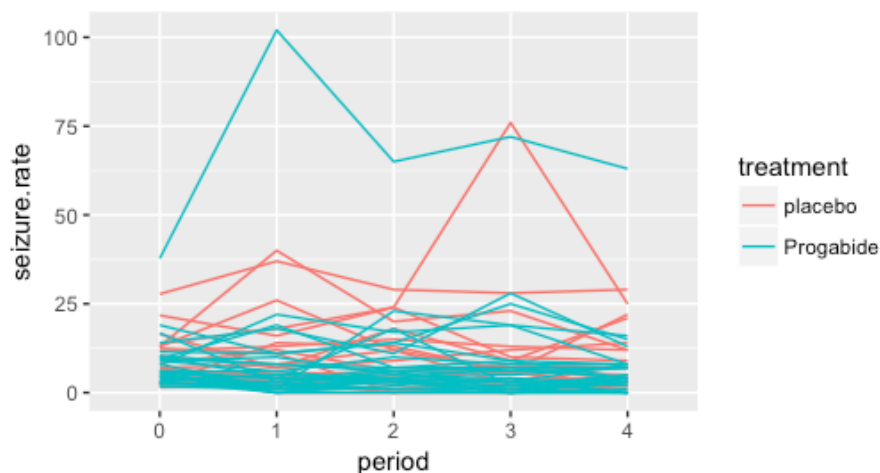
	treatment	base	age	seizure.rate	period	subject
1	placebo	11	31	5	1	1
110	placebo	11	31	3	2	1
112	placebo	11	31	3	3	1
114	placebo	11	31	3	4	1

<sup>5</sup>ただし、分析には発作率ではなく回数がそのまま結果変数として用いられ、期間はオフセット項として処理されている。

```

2      placebo  11 30          3      1      2
210    placebo  11 30          5      2      2
> # ロングフォーマットへの変更
> levels(data9.1$subject)
[1] "1" "2" "3" "4" "5" "6" "7" "8" "9" "10" "11" "12" "13" "14" "15" "16" "17" "18"
[19] "19" "20" "21" "22" "23" "24" "25" "26" "27" "28" "29" "30" "31" "32" "33" "34" "35" "36"
[37] "37" "38" "39" "40" "41" "42" "43" "44" "45" "46" "47" "48" "49" "50" "51" "52" "53" "54"
[55] "55" "56" "57" "58" "59"
> data9.1base <- data9.1B[as.numeric(row.names(data9.1B)) < 60,]
> data9.1base$period <- factor(0)
> data9.1base$seizure <- data9.1base$base
> data9.1B$seizure <- data9.1B$seizure.rate
> data9.1base$seizure.rate <- data9.1base$base/4 # ベースラインは8週, 他は2週
> data9.1base$time <- 8 # ベースライン8週をデータ化
> data9.1B$time <- 2 # 治療期間2週をデータ化
> data9.1 <- rbind(data9.1base, data9.1B)
> data9.1 <- data9.1[order(data9.1$subject),]
> data9.1 <- data9.1[,-2]
> head(data9.1)
  treatment age seizure.rate period subject seizure time
1    placebo 31         2.75      0        1      11     8
116    placebo 31         5.00     1        1       5     2
110    placebo 31         3.00     2        1       3     2
112    placebo 31         3.00     3        1       3     2
114    placebo 31         3.00     4        1       3     2
2    placebo 30         2.75      0        2      11     8
>
> # 反応プロファイルの図示
> library(ggplot2)
> ggplot(data=data9.1)+
+   geom_line(aes(x=period, y=seizure.rate, group=interaction(subject, treatment),
+   colour=treatment), size=0.5)

```



## 9.2 治療効果が時点によって変化する RM モデル

Poisson 回帰モデルでは、発作回数の期待値に対して、加法モデルではなく乗法モデルを仮定する。つまり、発作回数の期待値の対数変換に対して加法モデルを仮定すると考えればよい。

### モデル I

$$\log E(y_{ij}|b_{0i}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}^t \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

$$b_{0i} \sim N(0, \sigma_{B0}^2)$$

ただし、 $\mathbf{w}'_i$  は共変量ベクトルであり、

$$x_{1i} = \text{treatment (1 or 0)}$$

$$z_{kij} = \begin{cases} 1 & k = j \\ 0 & k \neq j \end{cases}$$

とする。

個体間差  $b_{0i}$  が与えられれば  $y_{ij}$  は独立である、と仮定している。

メモ

切片の個人差のみ考慮しているということは、複合対称な分散共分散行列

$$\boldsymbol{\Sigma} = \sigma_E^2 \mathbf{I} + \sigma_B^2 \mathbf{J}$$

を仮定しているということ。このとき、個人内では  $\sigma_B^2$  は無関係であるから、 $y_{ij}$  は独立ということになる。

メモここまで

メモ

仮に、単一事例研究で個人間差でなくセッション間差を考える場面であったとしよう。この場合、 $b_{0i}$  が所与のもとで  $y_{ij}$  が独立であるという仮定はどれくらい妥当なのだろうか？

上記のモデルでは時点を表すダミー変数  $z_{kij}$  も入っているから、正確には  $b_{0i}$  と  $z_{kij}$  (とそれ以外の共変量  $\mathbf{w}$ ) が所与であれば、ということになる。

$b_{0i}$  にはその日の体調や環境など偶然要因が含まれており、観測時点ごとの切り替えは  $z_{kij}$  で (固定効果として) 統制されている。

それでも、前の時点で「その日の体調や環境からは予測できないほどたまたま発作の回数が多かった」ということになれば、その後の時点にも時間とともに少しずつ消滅していくような効果が残るのではないだろうか？ その場合、明らかに  $y_{ij}$  は  $b_{0i}$  が所与でも独立ではない。

メモここまで

### モデル II

$$\log E(y_{ij}|b_{0i}, b_{1i}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{0i} + b_{1i} x_{2ij} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}^t \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

$$(b_{0i}, b_{1i}) \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Phi})$$

ただし、

$$x_{2ij} = \begin{cases} 1 & j > 0 \\ 0 & j = 0 \end{cases}$$

とする。

はてな？

テキストでは、モデル II は複合対称（モデル I）と無構造（モデル III）の間であるとされていた。モデル II では、 $(b_{0i}, b_{1i})$  の相関係数として  $\rho_B = 0$  と  $\rho \neq 0$  の 2 つを試しているが、この 2 者で  $\Sigma$  はどのように変わるのだろうか？

正規モデルでは、 $y_{i0}$  と  $y_{ij}$  の相関係数  $\rho_{0j}$  は、

$$\begin{aligned}\rho_{0j} &= \frac{\text{Cov}(y_{i0}, y_{ij})}{\sqrt{\text{Var}(y_{i0})}\sqrt{\text{Var}(y_{ij})}} \\ &= \frac{\sigma_{B0}^2 + \rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1}}{\sqrt{\sigma_{B0}^2 + \sigma_E^2} \sqrt{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + 2\rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1} + \sigma_E^2}}\end{aligned}$$

であり、治療期間における観測値  $y_{ij_1}$  と  $y_{ij_2}$  の相関は、

$$\rho_{j_1 j_2} = \frac{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + 2\rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1}}{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + 2\rho_B \sigma_{B0} \sigma_{B1} + \sigma_E^2}$$

となっていた（本文 P.36）。

もし  $\rho_B = 0$  なら、それぞれ

$$\begin{aligned}\rho_{0j} &= \frac{\sigma_{B0}^2}{\sqrt{\sigma_{B0}^2 + \sigma_E^2} \sqrt{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + \sigma_E^2}} \\ \rho_{j_1 j_2} &= \frac{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2}{\sigma_{B0}^2 + \sigma_{B1}^2 + \sigma_E^2}\end{aligned}$$

となる。

はてな？ここまで

### モデル III

$$\begin{aligned}\log E(y_{ij} | \mathbf{b}_i) &= \log t_{ij} + \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T (\beta_{2k} + b_{1ik}) z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}^t \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij} \\ \mathbf{b}_i &\sim N(\mathbf{0}, \Phi)\end{aligned}$$

メモ

「 $\text{Cor}(\mathbf{b}_i) = \Sigma$  の相関部分」ではないので注意。（ $\Sigma$  には  $\sigma_E^2$  も入っている。）

ここで、 $\text{Cor}(\mathbf{b}_i)$  は無構造 or 独立の 2 者選択ではないので注意。

テキストでは無構造と独立の 2 パターンしか試していないが、いずれも極端すぎるのではないだろうか？

メモここまで

### R によるモデル I の推定

治療群の統制群に対する、治療最終時点でのベースライン時点に対する、単位時間あたり発作回数の変化を線形対比によって推定。

> # モデル I

```
> fit9.1 <- glmer(seizure~age+treatment*dummy(period)+(1|subject),
+               data=data9.1, offset=log(time), na.action=na.omit,
+               family=poisson,
+               glmerControl(optimizer="bobyqa", optCtrl = list(maxfun=2e4)))
> summary(fit9.1)
```

Generalized linear mixed model fit by maximum likelihood (Laplace Approximation) [‘glmerMod’]  
Family: poisson (log )

```
Formula: seizure ~ age + treatment * dummy(period) + (1 | subject)
Data: data9.1
Offset: log(time)
Control: glmerControl(optimizer = "bobyqa", optCtrl = list(maxfun = 20000))
```

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
2032.1	2076.3	-1004.0	2008.1	283

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-4.8684	-1.0074	-0.1490	0.5667	9.6655

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
subject	(Intercept)	0.5993	0.7741

Number of obs: 295, groups: subject, 59

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	1.48036	0.50400	2.937	0.00331 **
age	-0.01543	0.01657	-0.931	0.35198
treatmentProgabide	-0.04394	0.21012	-0.209	0.83436
dummy(period)1	0.19538	0.07030	2.779	0.00545 **
dummy(period)2	0.07378	0.07370	1.001	0.31683
dummy(period)3	0.13237	0.07203	1.838	0.06611 .
dummy(period)4	0.03421	0.07487	0.457	0.64770
treatmentProgabide:dummy(period)1	-0.11315	0.09843	-1.150	0.25033
treatmentProgabide:dummy(period)2	-0.01051	0.10124	-0.104	0.91728
treatmentProgabide:dummy(period)3	-0.10420	0.10071	-1.035	0.30081
treatmentProgabide:dummy(period)4	-0.19793	0.10673	-1.854	0.06367 .

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	age	trtmnP	dmm()1	dmm()2	dmm()3	dmm()4	tP:()1	tP:()2	tP:()3
age		-0.954								
trtmnPrgbd	-0.315	0.103								
dummy(prd)1	-0.033	0.000	0.078							
dummy(prd)2	-0.031	0.000	0.074	0.222						
dummy(prd)3	-0.032	0.000	0.076	0.227	0.217					
dummy(prd)4	-0.031	0.000	0.073	0.219	0.209	0.214				
trtmnP:()1	0.023	0.000	-0.105	-0.714	-0.159	-0.162	-0.156			
trtmnP:()2	0.023	0.000	-0.102	-0.162	-0.728	-0.158	-0.152	0.217		
trtmnP:()3	0.023	0.000	-0.102	-0.163	-0.155	-0.715	-0.153	0.218	0.212	
trtmnP:()4	0.021	0.000	-0.097	-0.154	-0.146	-0.150	-0.701	0.206	0.200	0.201

```
> cont8w <- matrix(c(0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,1),1)
> at8w <- glht(fit9.1, linfct=cont8w)
> summary(at8w)
```

## Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

```
Fit: glmer(formula = seizure ~ age + treatment * dummy(period) + (1 |
  subject), data = data9.1, family = poisson, control = glmerControl(optimizer = "bobyqa",
  optCtrl = list(maxfun = 20000)), na.action = na.omit, offset = log(time))
```

Linear Hypotheses:

```
      Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
1 == 0 -0.16372    0.07607  -2.152  0.0314 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

**R** によるモデル II の推定 ( $\rho_B = 0$ )

治療群とプラセボ群それぞれのベースラインからの発作率の変化を算出。

```
> # モデル II ( $\rho_B = 0$ )
> data9.1$post <- as.numeric(data9.1$period!=0)
> fit9.2 <- glmer(seizure~age+treatment*dummy(period)+(1+post||subject),
+               data=data9.1, offset=log(time), na.action=na.omit,
+               family=poisson,
+               glmerControl(optimizer="bobyqa",optCtrl = list(maxfun=2e4)))
> summary(fit9.2)
Generalized linear mixed model fit by maximum likelihood (Laplace Approximation) ['glmerMod']
Family: poisson ( log )
Formula: seizure ~ age + treatment * dummy(period) + (1 + post || subject)
Data: data9.1
Offset: log(time)
Control: glmerControl(optimizer = "bobyqa", optCtrl = list(maxfun = 20000))
```

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
1862.3	1910.3	-918.2	1836.3	282

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.2876	-0.6197	-0.0762	0.5009	6.7741

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
subject	(Intercept)	0.5004	0.7074
subject.1	post	0.2400	0.4899

Number of obs: 295, groups: subject, 59

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	1.62964	0.46830	3.480	0.000502 ***
age	-0.01952	0.01541	-1.267	0.205093
treatmentProgabide	0.02707	0.19403	0.139	0.889057
dummy(period)1	0.09664	0.12144	0.796	0.426169



```

dummy(period)2          -0.02497    0.12343  -0.202  0.839688
dummy(period)3           0.03362    0.12244   0.275  0.783621
dummy(period)4          -0.06453    0.12412  -0.520  0.603122
treatmentProgabide:dummy(period)1 -0.31796    0.16942  -1.877  0.060558 .
treatmentProgabide:dummy(period)2 -0.21533    0.17106  -1.259  0.208117
treatmentProgabide:dummy(period)3 -0.30901    0.17075  -1.810  0.070339 .
treatmentProgabide:dummy(period)4 -0.40275    0.17436  -2.310  0.020892 *

```

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

```

          (Intr) age      trtmnP dmm()1 dmm()2 dmm()3 dmm()4 tP:()1 tP:()2 tP:()3
age          -0.954
trtmntPrghd -0.318  0.107
dummy(prd)1 -0.031  0.001  0.070
dummy(prd)2 -0.030  0.001  0.069  0.732
dummy(prd)3 -0.031  0.001  0.069  0.738  0.726
dummy(prd)4 -0.030  0.001  0.068  0.728  0.716  0.722
trtmntP:()1  0.027 -0.007 -0.093 -0.712 -0.521 -0.525 -0.518
trtmntP:()2  0.027 -0.007 -0.092 -0.524 -0.717 -0.520 -0.513  0.732
trtmntP:()3  0.027 -0.007 -0.092 -0.525 -0.517 -0.713 -0.514  0.733  0.726
trtmntP:()4  0.026 -0.006 -0.090 -0.514 -0.506 -0.510 -0.708  0.718  0.711  0.713

```

```

> # プラセボ群の発作率の変化
> cont8w <- matrix(c(0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0),1)
> at8w <- glht(fit9.2, linfct=cont8w)
> summary(at8w)

```

Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

```

Fit: glmer(formula = seizure ~ age + treatment * dummy(period) + (1 +
      post || subject), data = data9.1, family = poisson, control = glmerControl(optimizer = "bobyqa",
      optCtrl = list(maxfun = 20000)), na.action = na.omit, offset = log(time))

```

Linear Hypotheses:

```

          Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
1 == 0 -0.06453    0.12412   -0.52    0.603
(Adjusted p values reported -- single-step method)

```

```

> # 治療群の発作率の変化
> cont8w <- matrix(c(0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,1),1)
> at8w <- glht(fit9.2, linfct=cont8w)
> summary(at8w)

```

Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

```

Fit: glmer(formula = seizure ~ age + treatment * dummy(period) + (1 +
      post || subject), data = data9.1, family = poisson, control = glmerControl(optimizer = "bobyqa",
      optCtrl = list(maxfun = 20000)), na.action = na.omit, offset = log(time))

```

Linear Hypotheses:

```
      Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
1 == 0   -0.4673      0.1232  -3.794 0.000148 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

以上より、治療期間終了時点ではベースライン時点に比べ、それぞれ

- プラセボ群:  $\exp(-0.06453) = 93.75\%$
- 治療群:  $\exp(-0.4673) = 62.67\%$

の割合で単位時間あたり発作率が少なくなったことがわかる。

なお、`treatmentProgabide:dummy(period)4` の欄より、治療群はプラセボ群に対して発作の減少率が  $\exp(-0.40275) = 66.84792$  であり、33%程度の違いがあることになる（統計的に有意）。

モデル II の推定結果は、テキストに掲載の SAS による推定結果と若干異なる。

### 9.3 治療期間中の治療効果一定を仮定する RM モデル

モデル IV

$$\log E(y_{ij}|b_{0i}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2ij} + \beta_3 x_{1i} x_{2ij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

モデル V

$$\log E(y_{ij}|b_{0i}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + (\beta_2 + b_{1i}) x_{2ij} + \beta_3 x_{1i} x_{2ij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

### 9.4 ベースライン調整の ANCOVA 型モデル

モデル II.B

$$\log E(y_{ij}|b_{i(\text{Ancova})}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{i(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T \beta_{2k} z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

モデル III.B

$$\log E(y_{ij}|b_{i(\text{Ancova})}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{i1(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_1 x_{1i} + \sum_{k=1}^T (\beta_{2k} + b_{ki(\text{Ancova})}) z_{kij} + \sum_{k=1}^T \beta_{3k} x_{1i} z_{kij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

モデル V.B

$$\log E(y_{ij}|b_{i(\text{Ancova})}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{i(\text{Ancova})} + \theta y_{i0} + \beta_3 x_{1i} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

## 10 混合効果モデルへのベイジアンアプローチ

### 10.1 ソフトウェア

WinBUGS はすでに開発が終了しているということで、テキストでは OpenBUGS が用いられている。  
また、治療効果を一定とするモデル IV と V を取り上げる。

## 10.2 無情報事前分布と信用区間

位置パラメータで  $-\infty \leq \theta \leq \infty$  :

- $p(\theta) \propto C$
- improper にならないように  $p(\theta) = N(0, 100^2)$  などとすることが多い

尺度パラメータで  $0 < \theta \leq \infty$  :

- $p(\log \theta) \propto C$  すなわち  $p(\theta) \propto 1/\theta$
- improper にならないように  $p(1/\theta) = \text{Gamma}(0.001, 0.001)$  などとすることが多い

$p(\theta) \propto 1/\theta$  とする。このとき,  $\log \theta = \phi$  とすると,  $\theta = \exp \phi$  である。よって,

$$p(\phi) \left| \frac{d\theta}{d\phi} \right| \propto \frac{1}{\exp \phi}$$
$$\Leftrightarrow p(\phi) \exp \phi \propto \frac{1}{\exp \phi}$$

すなわち

$$p(\phi) \propto C$$

である。(see 松原望「ベイズ統計学概説」培風館, P.105)

## 10.3 混合効果正規線形モデル Model V のベジアンモデル

- BtheB データを利用
- 治療期間中の効果は一定
- ベースラインと治療効果の個人差を仮定 (互いに独立)

R の brms パッケージを用いた推定

```
> data7.2$post <- as.numeric(data7.2$visit!=0)
> library(brms)
> set.seed(1234)
> fit7.2brms <- brm(bdi~drug+length+treatment*post+(1+post||subject),
+                   data=data7.2,
+                   warmup=1e3, iter=1e4, chains=4,
+                   control=list(adapt_delta=0.95))
Compiling the C++ model
Start sampling

SAMPLING FOR MODEL 'gaussian(identity) brms-model' NOW (CHAIN 1).

Gradient evaluation took 8.2e-05 seconds
1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.82 seconds.
Adjust your expectations accordingly!

Iteration:    1 / 10000 [ 0%] (Warmup)
```

```

Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 4.06337 seconds (Warm-up)
              27.9731 seconds (Sampling)
              32.0365 seconds (Total)

```

SAMPLING FOR MODEL 'gaussian(identity) brms-model' NOW (CHAIN 2).

Gradient evaluation took 5.9e-05 seconds  
 1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.59 seconds.  
 Adjust your expectations accordingly!

```

Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 3.76127 seconds (Warm-up)
              28.5285 seconds (Sampling)
              32.2898 seconds (Total)

```

SAMPLING FOR MODEL 'gaussian(identity) brms-model' NOW (CHAIN 3).

Gradient evaluation took 9.5e-05 seconds  
 1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.95 seconds.  
 Adjust your expectations accordingly!

```

Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 3.84243 seconds (Warm-up)
              28.917 seconds (Sampling)
              32.7595 seconds (Total)

```

SAMPLING FOR MODEL 'gaussian(identity) brms-model' NOW (CHAIN 4).

Gradient evaluation took 6.2e-05 seconds  
 1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.62 seconds.  
 Adjust your expectations accordingly!

```

Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 3.87251 seconds (Warm-up)
              29.7055 seconds (Sampling)
              33.578 seconds (Total)

```

警告メッセージ:

Rows containing NAs were excluded from the model

```
> summary(fit7.2brms, waic=T)
```

Family: gaussian(identity)

Formula: bdi ~ drug + length + treatment \* post + (1 + post || subject)

Data: data7.2 (Number of observations: 380)

Samples: 4 chains, each with iter = 10000; warmup = 1000; thin = 1;

```
total post-warmup samples = 36000
ICs: LOO = NA; WAIC = 2492.44; R2 = NA
```

Group-Level Effects:

~subject (Number of levels: 100)

	Estimate	Est.Error	1-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
sd(Intercept)	8.73	0.80	7.26	10.43	18554	1.00
sd(post)	6.11	0.90	4.37	7.92	12725	1.00

Population-Level Effects:

	Estimate	Est.Error	1-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
Intercept	21.18	1.96	17.32	25.03	28616	1.00
drug	3.77	2.09	-0.38	7.90	26269	1.00
length	3.62	1.99	-0.26	7.57	26154	1.00
treatment	-2.62	2.14	-6.82	1.57	28632	1.00
post	-6.38	1.31	-8.97	-3.80	36000	1.00
treatment:post	-2.52	1.81	-6.04	1.04	36000	1.00

Family Specific Parameters:

	Estimate	Est.Error	1-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
sigma	5.39	0.28	4.87	5.97	11961	1.00

Samples were drawn using sampling(NUTS). For each parameter, Eff.Sample is a crude measure of effective sample size, and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at convergence, Rhat = 1).

## 10.4 混合効果ロジスティック回帰モデル Model IV のベジアンモデル

- respiratory データを利用
- 治療中の効果は一定、ベースラインの個人差のみ考慮
- family=binomial だとエラーが出るので family=bernoulli() で実行<sup>6</sup>

R の brms パッケージを用いた推定

```
> data8.1$post <- as.numeric(data8.1$month!=0)
> fit8.4brms <- brm(status~centre+gender+age+treatment*post+(1|subject),
+                   data=data8.1, family=bernoulli(),
+                   warmup = 1e3, iter = 1e4, chains = 4,
+                   control = list(adapt_delta=0.95))
```

Compiling the C++ model

Start sampling

SAMPLING FOR MODEL 'bernoulli(logit) brms-model' NOW (CHAIN 1).

Gradient evaluation took 8.8e-05 seconds

1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.88 seconds.

Adjust your expectations accordingly!

<sup>6</sup>確かに結果変数は 1-0 の 2 値だから bernoulli の方がリーズナブルかもしれないが。

```

Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 3.87847 seconds (Warm-up)
              19.4662 seconds (Sampling)
              23.3447 seconds (Total)

```

SAMPLING FOR MODEL 'bernoulli(logit) brms-model' NOW (CHAIN 2).

Gradient evaluation took 7.7e-05 seconds

1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.77 seconds.

Adjust your expectations accordingly!

```

Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 4.70598 seconds (Warm-up)
              19.2472 seconds (Sampling)
              23.9531 seconds (Total)

```

SAMPLING FOR MODEL 'bernoulli(logit) brms-model' NOW (CHAIN 3).

Gradient evaluation took 7.4e-05 seconds

1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.74 seconds.

Adjust your expectations accordingly!

```
Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)
```

```
Elapsed Time: 4.09635 seconds (Warm-up)
              20.965 seconds (Sampling)
              25.0614 seconds (Total)
```

SAMPLING FOR MODEL 'bernoulli(logit) brms-model' NOW (CHAIN 4).

Gradient evaluation took 8.1e-05 seconds

1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.81 seconds.

Adjust your expectations accordingly!

```
Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)
```

```
Elapsed Time: 4.33334 seconds (Warm-up)
              19.2005 seconds (Sampling)
              23.5338 seconds (Total)
```

```
> summary(fit8.4brms, waic=T)
```

```
Family: bernoulli(logit)
```

```
Formula: status ~ centre + gender + age + treatment * post + (1 | subject)
```

```
Data: data8.1 (Number of observations: 555)
```



```
Samples: 4 chains, each with iter = 10000; warmup = 1000; thin = 1;
      total post-warmup samples = 36000
      ICs: LOO = NA; WAIC = 500.97; R2 = NA
```

Group-Level Effects:

```
~subject (Number of levels: 111)
```

	Estimate	Est.Error	1-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
sd(Intercept)	2.73	0.40	2.04	3.58	11648	1.00

Population-Level Effects:

	Estimate	Est.Error	1-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
Intercept	-0.31	0.95	-2.19	1.55	15309	1.00
centre2	2.13	0.66	0.90	3.50	13932	1.00
gender	-0.44	0.82	-2.06	1.17	14007	1.00
age	-0.03	0.02	-0.08	0.02	14251	1.00
treatment	-0.15	0.79	-1.70	1.41	17641	1.00
post	-0.11	0.42	-0.94	0.72	36000	1.00
treatment:post	2.20	0.65	0.93	3.49	36000	1.00

Samples were drawn using sampling(NUTS). For each parameter, Eff.Sample is a crude measure of effective sample size, and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at convergence, Rhat = 1).

## 10.5 混合効果 Poisson 回帰モデル Model V のベイズアンモデル

- epilepsy データを利用
- 治療期間中の効果は一定、ベースラインと効果の個人差を考慮（互いに独立）

R の brms パッケージを用いた推定

```
> data9.1$post <- as.numeric(data9.1$period!=0)
> # モデル V (data9.1)
> fit9.5brms <- brm(seizure~age+treatment*post+(1+post||subject)+offset(log(time)),
+                   data=data9.1, family=poisson(),
+                   warmup = 1e3, iter = 1e4, chains = 4,
+                   control = list(adapt_delta=0.95))
Compiling the C++ model
Start sampling
```

```
SAMPLING FOR MODEL 'poisson(log) brms-model' NOW (CHAIN 1).
```

```
Gradient evaluation took 0.00012 seconds
```

```
1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 1.2 seconds.
```

```
Adjust your expectations accordingly!
```

```
Iteration:    1 / 10000 [ 0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [10%] (Sampling)
```

Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)  
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)  
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)  
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)  
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)  
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)  
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)  
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)  
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

Elapsed Time: 10.9855 seconds (Warm-up)  
49.5231 seconds (Sampling)  
60.5086 seconds (Total)

SAMPLING FOR MODEL 'poisson(log) brms-model' NOW (CHAIN 2).

Gradient evaluation took 9.1e-05 seconds  
1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.91 seconds.  
Adjust your expectations accordingly!

Iteration: 1 / 10000 [ 0%] (Warmup)  
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)  
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)  
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)  
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)  
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)  
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)  
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)  
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)  
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)  
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)  
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

Elapsed Time: 10.5611 seconds (Warm-up)  
48.0834 seconds (Sampling)  
58.6445 seconds (Total)

SAMPLING FOR MODEL 'poisson(log) brms-model' NOW (CHAIN 3).

Gradient evaluation took 9.2e-05 seconds  
1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.92 seconds.  
Adjust your expectations accordingly!

Iteration: 1 / 10000 [ 0%] (Warmup)  
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)

```

Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 10.743 seconds (Warm-up)
              50.9709 seconds (Sampling)
              61.7139 seconds (Total)

```

SAMPLING FOR MODEL 'poisson(log) brms-model' NOW (CHAIN 4).

Gradient evaluation took 9.4e-05 seconds  
 1000 transitions using 10 leapfrog steps per transition would take 0.94 seconds.  
 Adjust your expectations accordingly!

```

Iteration:    1 / 10000 [  0%] (Warmup)
Iteration: 1000 / 10000 [ 10%] (Warmup)
Iteration: 1001 / 10000 [ 10%] (Sampling)
Iteration: 2000 / 10000 [ 20%] (Sampling)
Iteration: 3000 / 10000 [ 30%] (Sampling)
Iteration: 4000 / 10000 [ 40%] (Sampling)
Iteration: 5000 / 10000 [ 50%] (Sampling)
Iteration: 6000 / 10000 [ 60%] (Sampling)
Iteration: 7000 / 10000 [ 70%] (Sampling)
Iteration: 8000 / 10000 [ 80%] (Sampling)
Iteration: 9000 / 10000 [ 90%] (Sampling)
Iteration: 10000 / 10000 [100%] (Sampling)

```

```

Elapsed Time: 11.8627 seconds (Warm-up)
              49.7769 seconds (Sampling)
              61.6396 seconds (Total)

```

```

> summary(fit9.5brms)
Family: poisson(log)
Formula: seizure ~ age + treatment * post + (1 + post || subject) + offset(log(time))
Data: data9.1 (Number of observations: 295)
Samples: 4 chains, each with iter = 10000; warmup = 1000; thin = 1;
         total post-warmup samples = 36000
ICs: LOO = NA; WAIC = NA; R2 = NA

```

Group-Level Effects:

~subject (Number of levels: 59)

	Estimate	Est.Error	l-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
sd(Intercept)	0.75	0.08	0.61	0.91	9818	1.00
sd(post)	0.52	0.07	0.40	0.66	14113	1.00

Population-Level Effects:

	Estimate	Est.Error	l-95% CI	u-95% CI	Eff.Sample	Rhat
Intercept	1.63	0.50	0.63	2.61	6528	1.00
age	-0.02	0.02	-0.05	0.01	6791	1.00
treatmentProgabide	0.03	0.20	-0.37	0.43	5872	1.00
post	0.01	0.11	-0.22	0.24	11939	1.00
treatmentProgabide:post	-0.31	0.16	-0.62	0.00	12646	1.00

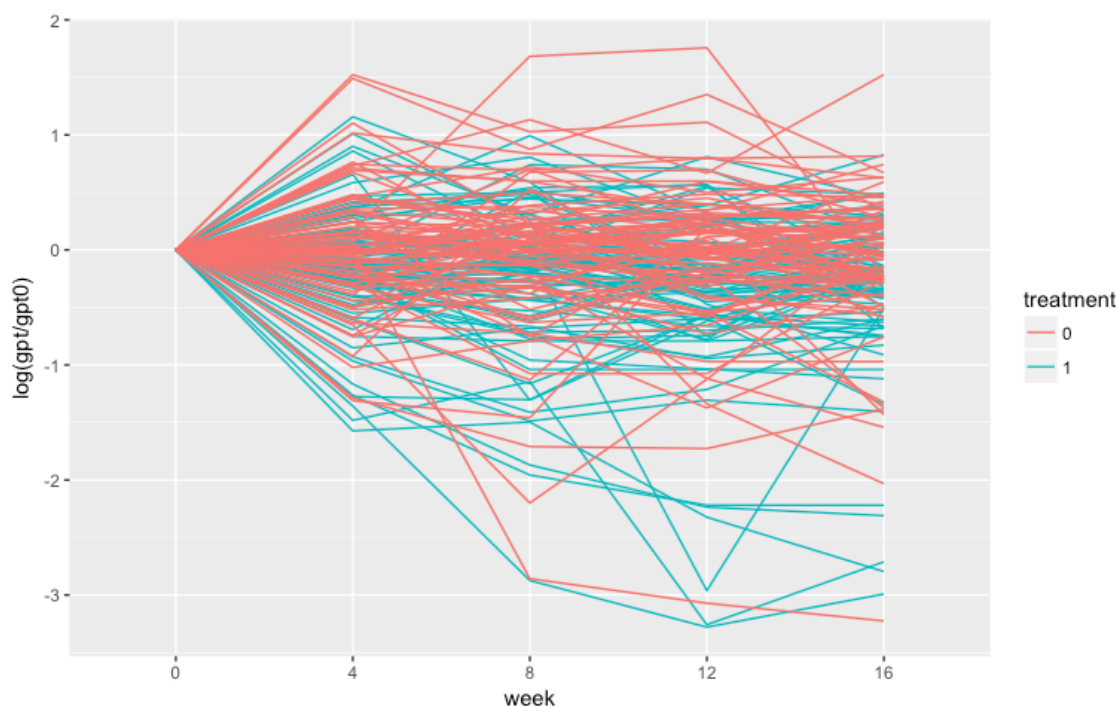
Samples were drawn using sampling(NUTS). For each parameter, Eff.Sample is a crude measure of effective sample size, and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at convergence, Rhat = 1).

## 11 潜在プロファイルモデル

### 11.1 データ

下は、グリチロン錠二号の RCT の結果<sup>7</sup>を図示したもの<sup>8</sup>。

同一群内においても、平均的な反応プロファイルが意味を成さないほど個体差が大きいことがわかる。



反応プロファイルを統計的に分類することは可能だろうか？(潜在プロファイルモデル (潜在クラスモデル))

R によるデータの読み込みと整形

```
> data11 <- read.csv("data11.csv") # 丹後 (1989) に公開されている 164 名分のデータ
> head(data11)
```

<sup>7</sup>丹後 (1989) に公開されている 164 名分の完全データを利用。

<sup>8</sup>ベースラインに対する log GPT の CFB。

```

      id w.0 w.4 w.8 w.12 w.16 treatment
1  1  52  76  81   77   70           1
2  2  51  74  86   66   83           1
3  3  91 138 147   74   90           1
4  4  57  55  70   44   40           1
5  5 286  65  91   11   19           1
6  6 655 204 101   70   65           1
> data11.long <- reshape(data11, idvar = "id",timevar = "week", v.names = "gpt",
+                          varying = c("w.0", "w.4", "w.8", "w.12","w.16"),
+                          times = c(0,4,8,12,16), direction="long")
> data11.long <- data11.long[order(data11.long$id),]
> data11.long$gpt0 <- rep(data11$w.0, each=5)
> data11.long$id <- factor(data11.long$id)
> data11.long$treatment <- factor(data11.long$treatment)
> data11.long$week <- factor(data11.long$week)
> head(data11.long, n=10)
      id treatment week gpt gpt0
1.0    1           1   0  52   52
1.4    1           1   4  76   52
1.8    1           1   8  81   52
1.12   1           1  12  77   52
1.16   1           1  16  70   52
2.0    2           1   0  51   51
2.4    2           1   4  74   51
2.8    2           1   8  86   51
2.12   2           1  12  66   51
2.16   2           1  16  83   51

```

## 11.2 潜在プロファイルモデル

$y_{ij}(t_{ijk})$  : 群  $i$  の患者  $j$  における測定時点  $t_{ijk}$  の得点 ( $i = 1, 2, j = 1, 2, \dots, n_i, t_{ijk} = 0, 1, \dots, K_{ij}$ )  
 ベースラインデータからの差 (CFB)

$$d_{ij}(t) = y_{ij}(t) - y_{ij}(0)$$

について, これが潜在プロファイル  $m (= 1, \dots, M)$  に属するとし,

$$d_{ij}(t)|m = \mu_m(t) + \epsilon_{ijt}$$

$$\epsilon_{ijt} \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma^2)$$

とする。平均関数については,  $R$  次の多項式

$$\mu_m(t) = \sum_{r=1}^R \beta_{mr} t^r$$

が用いられることが多い。

ここで, ある患者の反応プロファイル  $\mathbf{d}_{ij} = (d_{ij}(t_{ij1}), d_{ij}(t_{ij2}), \dots, d_{ij}(t_{ijK_{ij}}))'$  に関する確率密度関数は,

- $p_{im}$  : 群  $i$  の潜在プロファイル  $m$  の混合確率
- $f_m(\mathbf{d}_{ij})$  : 潜在プロファイル  $m$  における反応プロファイル  $\mathbf{d}_{ij}$  の密度関数

とすると,

$$g_i(\mathbf{d}_{ij}|\Phi_1) = \sum_{m=1}^M p_{im} f_m(\mathbf{d}_{ij})$$

という混合分布で表される。ただし、 $\Phi_1$  は、 $p_{im}, \beta_{mr}, \sigma^2$  のパラメータ群を含むベクトル。

#### メモ

要は、各潜在プロファイルにおける各反応プロファイルに対して、潜在プロファイルに所属している確率で重み付き平均を取ったものが、その反応プロファイルの確率密度ということ。

#### メモここまで

パラメータは、対数尤度

$$l = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{n_i} \log \{g_i(\mathbf{d}_{ij}|\Phi_1)\}$$

を利用した最尤法で推定できる。

また、患者  $j$  が  $m$  番目の潜在プロファイルに帰属する確率（相対的帰属確率）は、

$$\hat{Q}_{ij}(m) \frac{\widehat{p_{im}} f_m(\mathbf{d}_{ij})}{g_i(\mathbf{d}_{ij}|\widehat{\Phi}_1)}$$

すなわち、「プロファイル  $m$  でその反応プロファイルが得られる確率」を「その反応プロファイルが得られる確率」で割ったものとして表される。

以下、比例オッズ・潜在プロファイルモデルについては割愛

## 12 経時的繰り返し測定デザインの最適化とサンプルサイズ

### 12.1 サンプルサイズの計算の基本方針

ここでは、2 群比較を想定した Model IV

$$g\{E(y_{ij}|b_{0i})\} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2ij} + \beta_3 x_{1i} x_{2ij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

を主として考える。ただし、 $g(\cdot)$  は連結関数であり、

$$g(\mu) = \begin{cases} \mu, & y|b_{0i} \sim N(\mu, \sigma^2) \\ \log\left(\frac{\mu}{1-\mu}\right), & y|b_{0i} \sim \text{Bernoulli}(\mu) \\ \log \mu, & y|b_{0i} \sim \text{Poisson}(\mu) \end{cases}$$

$$x_{1i} = \begin{cases} 1 & \text{treatment} \\ 0 & \text{placebo} \end{cases}$$

$$x_{2ij} = \begin{cases} 1 & j > 0 \\ 0 & j = 0 \end{cases}$$

である。

- Model IV :  $b_{0i}$  に対する十分統計量が存在し、その条件付き推測が可能となるので、 $b_{0i}$  に関するモデル化に依存しないサンプルサイズの検討が可能となる。
- Model V : 正規線形回帰モデルでは簡単。ロジスティック回帰、ポアソン回帰の場合はモンテカルロシミュレーションで。

## 12.2 正規線形回帰モデル

## 12.3 ロジスティック回帰モデル

## 12.4 Poisson 回帰モデル

モデル IV は

$$\log E(y_{ij}|b_{0i}) = \log t_{ij} + \beta_0 + b_{0i} + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2ij} + \beta_3 x_{1i}x_{2ij} + \mathbf{w}_i' \boldsymbol{\xi} + \epsilon_{ij}$$

$$x_{1i} = \begin{cases} 1 & \text{treatment} \\ 0 & \text{placebo} \end{cases}$$

$$x_{2ij} = \begin{cases} 1 & j > 0 \\ 0 & j = 0 \end{cases}$$

である。

$S:T$  デザインにおいて、対照群/実験群、ベースライン期間/治療期間それぞれにおいて生起回数の期待値を考えると、

	ベースライン期間	治療期間
対照群	$(x_{1i} = x_{2ij} = 0)$ $\exp[\beta_0]$	$(x_{1i} = 0, x_{2ij} = 1)$ $\exp[\beta_0 + \beta_2]$
実験群	$(x_{1i} = 1, x_{2ij} = 0)$ $\exp[\beta_0 + \beta_1]$	$(x_{1i} = x_{2ij} = 1)$ $\exp[\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3]$

となる。

各群、ベースライン期間を 1 として考えれば、それぞれ

	ベースライン期間	治療期間
対照群	1	$\exp[\beta_2]$
実験群	1	$\exp[\beta_2 + \beta_3]$

となる。

これをもとに時点  $-(S-1)$  から時点  $T$  までの事象の生起確率  $\mathbf{p} = (\underbrace{p_{i(-S+1)}, \dots, p_{i0}}_S, \underbrace{p_{i1}, \dots, p_{iT}}_T)'$  を考えると、全体で  $S+T$  時点あるうちの 1 時点における生起確率であるから、

	ベースライン期間	治療期間
対照群	$\frac{1}{S \times 1 + T \times \exp[\beta_2]} = \frac{1}{S + T e^{\beta_2}}$	$\frac{\exp[\beta_2]}{S \times 1 + T \times \exp[\beta_2]} = \frac{e^{\beta_2}}{S + T e^{\beta_2}}$
実験群	$\frac{1}{S \times 1 + T \times \exp[\beta_2 + \beta_3]} = \frac{1}{S + T e^{\beta_2 + \beta_3}}$	$\frac{\exp[\beta_2]}{S \times 1 + T \times \exp[\beta_2 + \beta_3]} = \frac{e^{\beta_2}}{S + T e^{\beta_2 + \beta_3}}$

と求められる。

これを用いて、被験者  $i$  の総生起回数  $y_{i+}$  を所与とした多項分布として、結果変数の分布を

$$\Pr\{y_{i(-S+1)}, \dots, y_{i0}, y_{i1}, \dots, y_{iT} \mid y_{i+}\} = \text{Multinomial}(y_{i+}, \mathbf{p})$$

と表すことができる。

結局、 $\beta_2$  と  $\beta_3$  の最尤推定値は、

- $y_{+0}^{(1)}$ : 対照群のベースライン期間総生起回数
- $y_{+1}^{(1)}$ : 対照群の治療期間総生起回数
- $y_{+0}^{(2)}$ : 治療群のベースライン期間総生起回数
- $y_{+1}^{(2)}$ : 治療群の治療期間総生起回数

とすると,

$$\hat{\beta}_2 = \log \left( \frac{S y_{+1}^{(1)}}{T y_{+0}^{(1)}} \right)$$

$$\hat{\beta}_3 = \log \left( \frac{y_{+1}^{(2)} y_{+0}^{(1)}}{y_{+0}^{(2)} y_{+1}^{(1)}} \right)$$

となる。

つまり,

	ベースライン期間	治療期間	合計
対照群	$y_{+0}^{(1)}$	$y_{+1}^{(1)}$	$s_1$
治療群	$y_{+0}^{(2)}$	$y_{+1}^{(2)}$	$s_2$
合計	$m_0$	$m_1$	$s_+$

とすると,  $e^{\hat{\beta}_3}$  はこの  $2 \times 2$  分割表から計算されるオッズ比に等しい。

また,

$$SE[\hat{\beta}_3] = \sqrt{\frac{1}{y_{+0}^{(1)}} + \frac{1}{y_{+1}^{(1)}} + \frac{1}{y_{+0}^{(2)}} + \frac{1}{y_{+1}^{(2)}}}$$

である<sup>9</sup>。

このとき,  $H_0: \beta_3 = 0$  は,

$$Z = \frac{\sqrt{s_+}(y_{+1}^{(2)} y_{+0}^{(1)} - y_{+0}^{(2)} y_{+1}^{(1)})}{\sqrt{m_0 m_1 s_1 s_2}} \sim N(0, 1)$$

によって検定できる (エフィシエントスコア検定)。

メモ

スコア検定 (Rao's score test) 対数尤度関数の一次導関数をスコア (scores) という。

$$U(\beta) = \frac{\partial l}{\partial \beta}$$

とすると,

$$E[U(\hat{\beta})] = 0$$

$$Var[U(\hat{\beta})] = I(\hat{\beta})^{-1}$$

であり,  $p$  を要素数として

$$\frac{U(\hat{\beta})}{I(\hat{\beta})^{-1}} \sim \chi^2(p)$$

を利用して検定する。

メモここまで

<sup>9</sup>ロジットの SE の一般的性質。