

交叉設計方法(Cross-over design)- 資料分析

副統計分析師 林怡諄、蔡靜雯、尤子芸

一個 T*P 的交叉設計是讓受試者在不同時段(Period)，分別暴露在不同的試驗藥物(Treatment)中，以下將會使用三種統計軟體介紹一個簡單的 2*2 交叉設計例子：

我們使用的例子為 acute bronchitis asthma(急性支氣管氣喘)的藥物試驗，若氣喘患者受到刺激，其支氣管可能會收縮壓擠，導致患者無法呼吸，此試驗欲測試藥物對於氣喘是否有效，投藥方式為當病人發病時給予單一劑量，並測量給藥後病患的肺活量是否會增加，本試驗使用：

- 2 種藥物：A、B
- 2 個時段：P1(第一次發病)、P2(第二次發病)，此試驗使用人造方式使病患發病
- 2 種序列(Sequence)：AB、BA
- 結果變數(Endpoint)：FEV₁(forced expired volume)/sec (用力呼氣一秒量)

	Period	
Subject	P1	P2
1	A	B
2	B	A

接下來，我們將分別以 SAS、R 軟體，以及 i-Clinical 進行分析：

SAS

1. 資料說明與整理

我們將急性支氣管氣喘(acute bronchial asthma)藥品測試資料建立如下，主要可以區分為 subject、sequence、run_in、P1、washout、P2 等六個變數，分別代表受試者編號、藥物次序、受試前的肺活量基準、第一受試時間的肺活量、清除前一時期藥品影響後之肺活量基準、第二受試時間的肺活量。使用 SAS 建立受試者資料，其中 input 指令為建立變數，若是在變數名稱後加上 \$ 符號，則表示為文字格式；若是沒有加上 \$ 符號，則表示該變數為數字格式。在 cards 指令之後，依序輸入 6 個變數之資料，以空格作為區分變數的方式。

【資料輸入之 SAS 程式】

```
data example;
  input subject seq $ run_in P1 washout P2;
  cards;
1 AB 1.09 1.28 1.24 2.33
2 AB 1.38 1.6 1.9 2.21
3 AB 2.27 2.46 2.19 3.43
4 AB 1.34 1.41 1.47 1.81
5 AB 1.31 1.40 0.85 1.85
6 AB 0.96 1.12 1.12 1.2
7 AB 0.66 0.9 0.78 0.9
8 AB 1.69 2.41 1.9 2.79
9 BA 1.74 3.06 1.54 1.38
10 BA 2.41 2.68 2.13 2.10
11 BA 3.05 2.6 2.18 2.32
12 BA 1.2 2.48 1.41 1.3
13 BA 1.7 2.08 2.21 2.34
14 BA 1.89 2.72 2.05 2.48
15 BA 0.89 1.94 0.72 1.11
16 BA 2.41 3.35 2.83 3.23
17 BA 0.96 2.16 1.01 1.25;
run;
```

根據以上程式碼，我們能夠將 17 個受試者的藥品測試資料輸入 SAS，並進行後面之分析。在此，我們先簡述 run_in 與 washout 兩變數之關係，此兩變數分別代表第一時期前與第二時期前的受試者肺活量的基準，若是這兩個變數類似，表示第一時期的藥品效果應該消失，而不會影響第二時期藥品的測試效果，發生延續效果(Carry Over Effect)的機率應可大幅下降。但是延續效果是否確切存在，需要以下進一步分析才能得知。

接下來我們進一步將資料進行整理，透過資料轉置方式(Data Transpose)將 A 和 B 藥品在兩個時期的受試者肺活量情況區分出來，SAS 程式語法與資料格式如下所示。資料轉置語法為 proc transpose，根據 subject 以及 seq 將第一次受試肺活量與第二次受試肺活量進行轉置，而 prefix 副指令為新增變數名稱，此變數為資料轉置後，紀錄受試者各次試驗的肺活量。

【資料轉置之 SAS 程式】

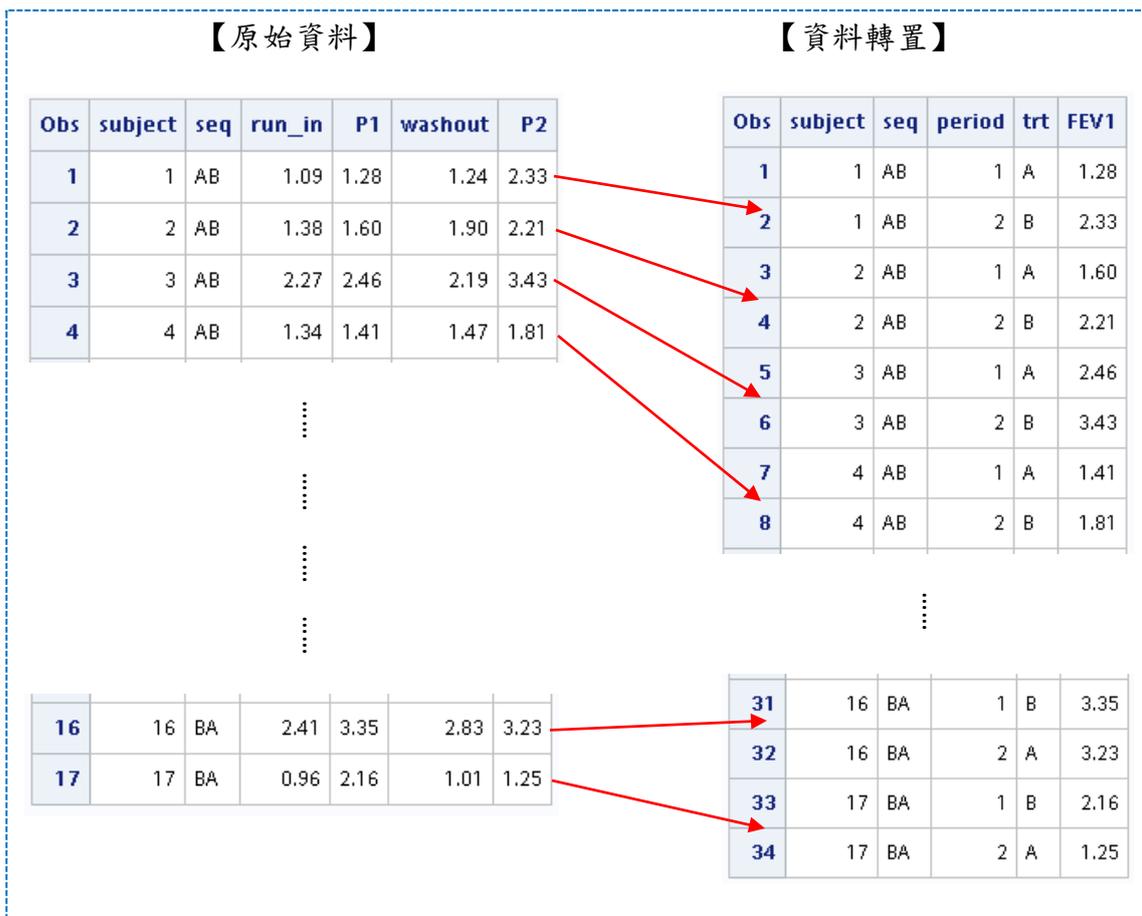
```

proc transpose out=example1 prefix=FEV;
  var P1 P2;
  by subject seq;
run;

data example1;
  set example1;
  if seq='AB' and _name_='P1' then do; period=1; trt='A'; end;
  if seq='AB' and _name_='P2' then do; period=2; trt='B'; end;
  if seq='BA' and _name_='P1' then do; period=1; trt='B'; end;
  if seq='BA' and _name_='P2' then do; period=2; trt='A'; end;
run;

```

【資料轉置之資料呈現】



2. Cross Over 分析前之繪圖分析

我們進行兩種藥品試驗結果之前，需要關心 Carry Over Effect (延續效果) 是否存在，若是 Carry Over Effect 存在的話，我們將無法得知第二期試驗結果是受到何種藥品影響，即是第二期結果受到前期污染而無法使用。因此，在關心 Treatment Effect (處置效果，藥品自身的影響效果) 之前，必須先確定是否存在 Carry Over Effect。

簡單的方式，我們可以先透過繪製兩個 Sequence 在不同兩個時期的受試者肺活量之情況，進行初步的判斷。以下使用 SAS 語法中的 gplot 進行繪製，我們根據 seq 變數作為分群基準 (語法為 by seq)，而 plot 語法後面所接的交乘項 (FEV1*period) 是指縱軸為 FEV1，而橫軸為 period，點出不同 subject (受試者) 於第一時期與第二時期的肺活量之圖形，而 symbol 語法所接續的語法為 i=join，其完整語法為 interpol = join，是將兩個期間點使用線段接續起來。

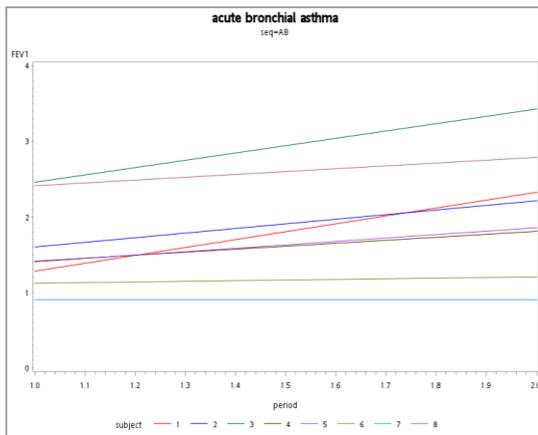
【Cross Over 繪圖分析之 SAS 程式】

```
proc gplot;
  by seq;
  plot FEV1 * period=subject;
  symbol1 i=join ;symbol2 i=join ;symbol3 i=join ;symbol4
i=join ;symbol5 i=join ;symbol6 i=join ;symbol7 i=join ;symbol8
i=join ;symbol9 i=join ;
run;

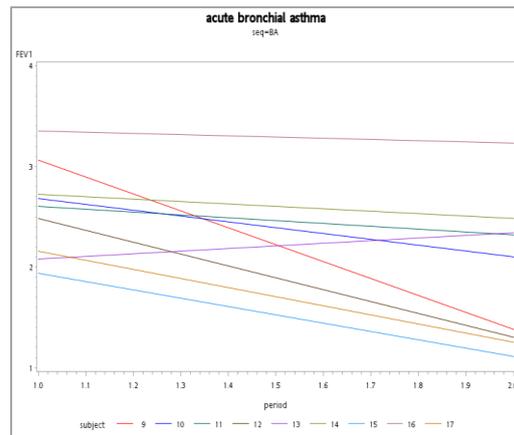
proc gplot;
  plot fev1*period=trt;
  symbol1 i=std1mj c=red;
  symbol2 i=std1mj c=blue;
run;
```

因此，我們已從以下兩張圖形可以得知，Sequence = AB，表示受試者大多數第一期的肺活量會比第二期來得小；而 Sequence = BA，表示受試者大多數第一期的肺活量會比第二期來得大。進一步，我們依據不同的 treatment (不同的藥品)，繪製兩個不同藥品在兩個時期是否趨勢有所差異。

【Sequence = AB】

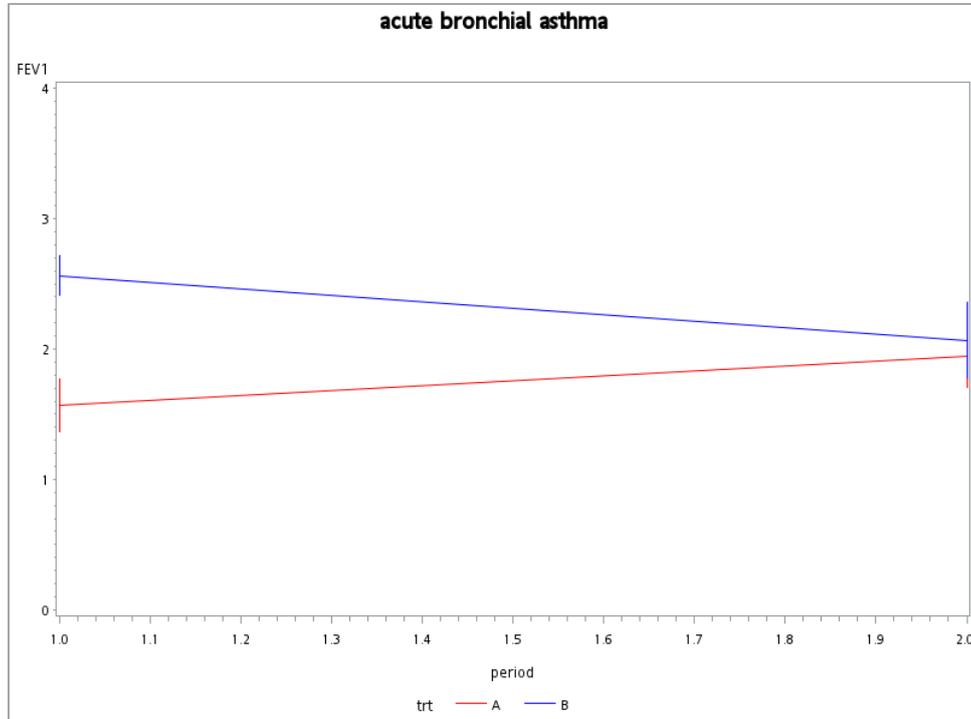


【Sequence = BA】



【Cross Over 的兩個 Sequence 繪圖分析】

我們從下圖可以觀察到，A、B 不同藥品的趨勢有所不同，理論上而言，兩線應該要保持平行狀態，可能是因為隨機誤差所導致，也有可能是 Carry Over Effect 所導致的情況。所以下面小節會進一步使用計量方式與無母數檢定來驗證 Carry Over Effect 是否存在，以及 Treatment Effect 的情況。



【Cross Over 的兩個 Treatment 繪圖分析】

3. 假設資料為常態分配，Carry over effect 與 Treatment effect 之分析

我們假定資料服從常態分配之情況下，我們能夠使用 Generalized Linear Model 或是 Mixed Model 進行 Carry over effect 與 Treatment effect 的檢定。SAS 程式碼與結果如下：

【GLM 之 SAS 程式語法】

```
proc glm;
  class seq subject period trt;
  model fev1=seq subject(seq) period trt;
  lsmeans trt/pdiff;
run;
```

我們使用 proc glm 宣告 GLM 開始估計程序，其中 Class 輸入欲分組的變數，在此，為 seq、subject、period、trt 等四種。而 model 則是建構模型，fev1 為依變項，seq、subject、period、trt 則為自變項，各放置在等號左右。而 lsmeans 則是用來計算組間平均數與檢定其平均數是否存在差異，使用斜線後再加上 pdiff，表示顯示成對平均數之差異檢定的 t 值與 p 值，若是斜線後再加上 stderr，則是顯示標準誤與檢定平均數為 0 的 p 值。

來源	自由度	平方和	均方	F 值	Pr > F
模型	18	15.23153546	0.84619641	6.61	0.0003
誤差	15	1.91985278	0.12799019		
已校正的總計	33	17.15138824			

R 平方	變異係數	根 MSE	FEV1 平均值
0.888064	17.45658	0.357757	2.049412

來源	自由度	類型 I SS	均方	F 值	Pr > F
seq	1	1.60796879	1.60796879	12.56	0.0029
subject(seq)	15	10.93591944	0.72906130	5.70	0.0009
period	1	0.07718824	0.07718824	0.60	0.4495
trt	1	2.61045899	2.61045899	20.40	0.0004

來源	自由度	類型 III SS	均方	F 值	Pr > F
seq	1	1.60796879	1.60796879	12.56	0.0029
subject(seq)	15	10.93591944	0.72906130	5.70	0.0009
period	1	0.03323546	0.03323546	0.26	0.6178
trt	1	2.61045899	2.61045899	20.40	0.0004

使用 類型 I MS (針對 subject(seq)) 作為誤差項的假設檢定

來源	自由度	類型 I SS	均方	F 值	Pr > F
seq	1	1.60796879	1.60796879	2.21	0.1582

【GLM 估計之結果-1】

我們主要觀看類型 III SS 的結果，而類型 III SS (Type III SS) 又為 partial SS，主要是用來計算出在其他變數影響之下，主效應的影響。在此，我們可以發現 period 的 F 值為 0.26，且 P 值為 0.6178，可見時期影響不顯著，故 Carry Over Effect 統計上並不顯著，我們可以使用第二時期(P2)資料進行分析。此外，我們也可以發現到 trt 變數之 F 值為 20.40，且 P 值為 0.0004，故 Treatment Effect 則是顯著存在。而由下圖，我們可以知道使用 A、B 藥物的受試者肺活量之組間平均數，並且透過檢定結果可知，兩者確實存在統計上顯著的差異。

GLM 程序 最小平方平均值		
trt	FEV1 LSMEAN	H0:LSMean1=LSMean2
		Pr > t
A	1.75902778	0.0004
B	2.31416667	

【GLM 估計之結果-2】

我們再使用另一個模型—Mixed Model 進行分析，在此，我們不考慮 sequence 與 subject 的影響，將其放入隨機影響之中，只有考慮 period、trt 等兩個變數進入估計模型。其 Mixed Model 之 SAS 程式碼如下。

【Mixed Model 之 SAS 程式語法】

```
proc mixed;  
  class seq subject period trt;  
  model fev1= period trt;  
  RANDOM SUBJECT(SEQ);  
  LSMEANS TRT / PDIFF CL E;  
run;
```

我們使用 proc mixed 宣告 Mixed Model 開始估計程序，其中 Class 輸入欲分組的變數，在此，為 seq、subject、period、trt 等四種。而 model 則是建構模型，fev1 為依變項，放置於等號左邊，period、trt 則是放置於等號右邊。其餘指令語法說明與上面語法相同。

Mixed Model 估計結果後，SAS 會呈現很多表格，以下我們僅呈現應該關注的表格內容，從「固定效果的第三型檢定」可知，period 不具有統計上的顯著性，此表示沒有 Carry Over Effect，而 Treatment Effect 則是具有統計上的顯著性。

固定效果的第三型檢定				
效果	分子自由度	分母自由度	F 值	Pr > F
period	1	15	0.26	0.6178
trt	1	15	20.40	0.0004

【Mixed Model 估計之結果-1】

最小平方平均值									
效果	trt	估計值	標準 誤差	自由度	t 值	Pr > t	Alpha	下限	上限
trt	A	1.7718	0.1638	15	10.82	<.0001	0.05	1.4227	2.1210
trt	B	2.3270	0.1638	15	14.20	<.0001	0.05	1.9778	2.6761

最小平方平均值的差異										
效果	trt	_trt	估計值	標準 誤差	自由度	t 值	Pr > t	Alpha	下限	上限
trt	A	B	-0.5551	0.1229	15	-4.52	0.0004	0.05	-0.8171	-0.2931

【Mixed Model 估計之結果-2】

根據上圖可知，A、B 藥物均具有顯著的 Treatment Effect，而兩者之組間平均數則是顯著有其差異，B 藥物比較 A 藥物的受試者平均肺活量要來得大。

4. 假設資料不為常態分配，Carry over effect 與 Treatment effect 之分析

若是我們的資料呈現非常態分配，此時，我們可以採用無母數檢定進行分析，這裡會採用的方式為 Mann-Whitney U test 或是 Wilcoxon rank-sum test。為了配合檢定方式，資料方面我們也需要再進行處理。在分析 Period effect (Carry Over Effect)時，將第一個時段與第二個時段肺活量相加後，再進行排序，進而分析兩個時段的肺活量是否有差異。而在分析 Treatment Effect 時，則是將第一個時段與第二個時段肺活量相減後，再進行排序，分析兩種藥品之肺活量是否具有差異。

其 SAS 資料處理語法與資料格式如下所示：

【無母數分析資料處理之 SAS 程式語法】

```

data example3;
  set example;
      Rank_p=sum(p1+p2);
      Rank_t=p1-p2;
run;

proc rank out=e4;
  var rank_p rank_t;
run;
  
```

Obs	subject	seq	run_in	P1	washout	P2	Rank_p	Rank_t
1	1	AB	1.09	1.28	1.24	2.33	7.0	1
2	2	AB	1.38	1.60	1.90	2.21	9.0	3
3	3	AB	2.27	2.46	2.19	3.43	16.0	2
4	4	AB	1.34	1.41	1.47	1.81	4.0	5
5	5	AB	1.31	1.40	0.85	1.85	5.0	4
6	6	AB	0.96	1.12	1.12	1.20	2.0	8
7	7	AB	0.66	0.90	0.78	0.90	1.0	9
8	8	AB	1.69	2.41	1.90	2.79	14.5	6
9	9	BA	1.74	3.06	1.54	1.38	11.0	17
10	10	BA	2.41	2.68	2.13	2.10	12.0	13
11	11	BA	3.05	2.60	2.18	2.32	13.0	12
12	12	BA	1.20	2.48	1.41	1.30	8.0	16
13	13	BA	1.70	2.08	2.21	2.34	10.0	7
14	14	BA	1.89	2.72	2.05	2.48	14.5	11
15	15	BA	0.89	1.94	0.72	1.11	3.0	14
16	16	BA	2.41	3.35	2.83	3.23	17.0	10
17	17	BA	0.96	2.16	1.01	1.25	6.0	15

【無母數分析資料處理後之資料呈現】

我們使用 SAS 語法中的 PROC NPARIWAY 進行無母數分析，其 SAS 程式語法與結果如下所示：

【無母數分析之 SAS 程式語法】

```
proc npar1way wilcoxon data=example3;
  class seq;
  var rank_p rank_t;
run;
```

【Period Effect】

Wilcoxon 計分 (排名總和) 變數 Rank_p 依變數分類 seq					
seq	N	評分 總和	預期值 低於 H0	標準差 低於 H0	平均值 評分
AB	8	58.50	72.0	10.385935	7.31250
BA	9	94.50	81.0	10.385935	10.50000

針對繫結使用平均計分。

Wilcoxon 雙樣本檢定	
統計值	58.5000
常態近似	
Z	-1.2517
單邊 Pr < Z	0.1053
雙邊 Pr > Z	0.2107
t 近似	
單邊 Pr < Z	0.1143
雙邊 Pr > Z	0.2287

Z 包括連續性校正 0.5。

【Treatment Effect】

Wilcoxon 計分 (排名總和) 變數 Rank_t 依變數分類 seq					
seq	N	評分 總和	預期值 低於 H0	標準差 低於 H0	平均值 評分
AB	8	38.0	72.0	10.392305	4.750000
BA	9	115.0	81.0	10.392305	12.777778

Wilcoxon 雙樣本檢定	
統計值	38.0000
常態近似	
Z	-3.2235
單邊 Pr < Z	0.0006
雙邊 Pr > Z	0.0013
t 近似	
單邊 Pr < Z	0.0027
雙邊 Pr > Z	0.0053

Z 包括連續性校正 0.5。

【無母數分析之估計結果】

藉由無母數檢定，我們可以發現 Period Effect 的 P-value 為 0.2287，呈現統計不顯著性，而 Treatment Effect 的 P-value 則為 0.0053，具有顯著性。因此，在沒有 Carry Over Effect 的影響之下，Treatment Effect 是能夠反映不同藥品的真實影響。

R

原始的資料格式如下：

```
> asthma
  subject seq run_in   P1 washout   P2
1       1  AB  1.09 1.28   1.24 2.33
2       2  AB  1.38 1.60   1.90 2.21
3       3  AB  2.27 2.46   2.19 3.43
4       4  AB  1.34 1.41   1.47 1.81
5       5  AB  1.31 1.40   0.85 1.85
6       6  AB  0.96 1.12   1.12 1.20
7       7  AB  0.66 0.90   0.78 0.90
8       8  AB  1.69 2.41   1.90 2.79
9       9  BA  1.74 3.06   1.54 1.38
10      10 BA  2.41 2.68   2.13 2.10
11      11 BA  3.05 2.60   2.18 2.32
12      12 BA  1.20 2.48   1.41 1.30
13      13 BA  1.70 2.08   2.21 2.34
14      14 BA  1.89 2.72   2.05 2.48
15      15 BA  0.89 1.94   0.72 1.11
16      16 BA  2.41 3.35   2.83 3.23
17      17 BA  0.96 2.16   1.01 1.25
```

1. 資料整理

將同一個受試者(subject)的第一期和第二期的用藥分開拆成兩筆 (asthma 原始資料是同一個 subject 其第一期的用藥結果(P1)和第二期的用藥結果(P2)放在同一列)。

```
# 1. 抓出第一期用藥的資料
p1=data.frame(subject=asthma$subject, seq=asthma$seq, period=1, FEV1=asthma$P1)

# 2. 抓出第一期的用藥類型
p1$strt=substr(p1$seq,1,1)

# 3. 重覆 1、2 步驟，抓出第二期的資料
p2=data.frame(subject=asthma$subject, seq=asthma$seq, period=2, FEV1=asthma$P2)
p2$strt=substr(p1$seq,2,2)

# 4. 將新抓出的第一、二期資料縱向合併在一起
asthma_ok=rbind(p1, p2)
```

1. 抓出第一期用藥的資料

```
p1=data.frame( subject=asthma$subject, seq=asthma$seq, FEV1=asthma$P1, period=1 )
```

保留與第一期相關的變數，並將 asthma 中的 P1(第一期用藥後的結果)重新命名為 FEV1，P2(第二期用藥後的結果)重新命名為 FEV1。

給一個新變數 period，period=1 表示為第一期，period=2 表示為第二期。

抓出的第一期用藥資料如下：

```
> p1=data.frame(subject=asthma$subject, seq=asthma$seq, period=1, FEV1=asthma$P1)
> p1
  subject seq period FEV1
1      1  AB      1  1.28
2      2  AB      1  1.60
3      3  AB      1  2.46
4      4  AB      1  1.41
5      5  AB      1  1.40
6      6  AB      1  1.12
7      7  AB      1  0.90
8      8  AB      1  2.41
9      9  BA      1  3.06
10     10  BA      1  2.68
11     11  BA      1  2.60
12     12  BA      1  2.48
13     13  BA      1  2.08
14     14  BA      1  2.72
15     15  BA      1  1.94
16     16  BA      1  3.35
17     17  BA      1  2.16
```

2. 抓出第一期的用藥類型

```
p1$trt=substr( p1$seq,1,1)
```

- 原始 asthma 資料中，seq 為 asthma 用藥順序(AB 或 BA)，要抓出第一期的用藥類型，可用 R 指令 substr 取出 字串 seq 的第一個字母 (第二期用藥類型，就取字串 seq 的第二個字母)。

[基本語法]

```
substr ( x, start, stop )
```

其中，x 指定切割的字串

start 欲取出字串的起始字元位置

stop 欲取出字串的結束字元位置

cross-over design 分析所需變數的第一期 asthma 用藥整理如下：

```
> p1$trt=substr(p1$seq,1,1)
> p1
  subject seq period FEV1 trt
1         1 AB      1 1.28  A
2         2 AB      1 1.60  A
3         3 AB      1 2.46  A
4         4 AB      1 1.41  A
5         5 AB      1 1.40  A
6         6 AB      1 1.12  A
7         7 AB      1 0.90  A
8         8 AB      1 2.41  A
9         9 BA      1 3.06  B
10        10 BA      1 2.68  B
11        11 BA      1 2.60  B
12        12 BA      1 2.48  B
13        13 BA      1 2.08  B
14        14 BA      1 2.72  B
15        15 BA      1 1.94  B
16        16 BA      1 3.35  B
17        17 BA      1 2.16  B
```

3.重覆 1、2 步驟，抓出第二期的資料

```
p2=data.frame(subject=asthma$subject, seq=asthma$seq, period=2, FEV1=asthma$P2)
p2$trt=substr(p1$seq,2,2)
```

cross-over design 分析所需變數的第二期 asthma 用藥整理如下：

```
> p2=data.frame(subject=asthma$subject, seq=asthma$seq, period=2, FEV1=asthma$P2)
> p2$trt=substr(p1$seq,2,2)
> p2
  subject seq period FEV1 trt
1         1 AB      2 2.33  B
2         2 AB      2 2.21  B
3         3 AB      2 3.43  B
4         4 AB      2 1.81  B
5         5 AB      2 1.85  B
6         6 AB      2 1.20  B
7         7 AB      2 0.90  B
8         8 AB      2 2.79  B
9         9 BA      2 1.38  A
10        10 BA      2 2.10  A
11        11 BA      2 2.32  A
12        12 BA      2 1.30  A
13        13 BA      2 2.34  A
14        14 BA      2 2.48  A
15        15 BA      2 1.11  A
16        16 BA      2 3.23  A
17        17 BA      2 1.25  A
```

4.將 cross-over design 分析所需的第一、二期資料縱向合併在一起

```
asthma_ok=rbind(p1, p2)
```

第一、二期資料合併後如下：

其中，相同 subject 號碼代表同一個受試者，seq 為用藥順序，period 為受試期別，FEV1 為該受試期別的用藥反應，trt 為該受試期別的用藥類型

```
> asthma_ok=rbind(p1, p2)
> asthma_ok
  subject seq period FEV1 trt
1      1  AB      1  1.28  A
2      2  AB      1  1.60  A
3      3  AB      1  2.46  A
4      4  AB      1  1.41  A
5      5  AB      1  1.40  A
6      6  AB      1  1.12  A
7      7  AB      1  0.90  A
8      8  AB      1  2.41  A
9      9  BA      1  3.06  B
10     10 BA      1  2.68  B
11     11 BA      1  2.60  B
12     12 BA      1  2.48  B
13     13 BA      1  2.08  B
14     14 BA      1  2.72  B
15     15 BA      1  1.94  B
16     16 BA      1  3.35  B
17     17 BA      1  2.16  B
18      1  AB      2  2.33  B
19      2  AB      2  2.21  B
20      3  AB      2  3.43  B
21      4  AB      2  1.81  B
22      5  AB      2  1.85  B
23      6  AB      2  1.20  B
24      7  AB      2  0.90  B
25      8  AB      2  2.79  B
26      9  BA      2  1.38  A
27     10 BA      2  2.10  A
28     11 BA      2  2.32  A
29     12 BA      2  1.30  A
30     13 BA      2  2.34  A
31     14 BA      2  2.48  A
32     15 BA      2  1.11  A
33     16 BA      2  3.23  A
34     17 BA      2  1.25  A
```

接下來要討論的 i-Clinical 網站之背景程式是使用 R 軟體執行分析，故分析結果的部分將與下方 i-Clinical 合併討論。

i-Clinical

首先準備適當的資料格式，可以使用上述 R 軟體的方式處理資料格式，格式如下圖。

接著進入 i-Clinical 網站(<http://biostat.tmu.edu.tw/iclinical/index.php>)，依照下列步驟進行分析：

#1 點選上傳資料檔，進行資料上傳

I-CLINICAL
臨床試驗設計系統

樣本數計算 Sample Size Estimation 隨機分派計畫 Randomization Plan 分析方法 Analytical Method 上傳資料檔 Upload 相關連結 Links

↓ 上傳資料檔 - Upload Data File

使用中的資料檔 上傳新檔

file
選擇檔案 未選擇任何檔案

header
TRUE

sep
,

na.strings
NA

UPLOAD

#2 確認資料符合分析格式，即每一受試者皆有兩筆資料。

I-CLINICAL
臨床試驗設計系統

樣本數計算 Sample Size Estimation 隨機分派計畫 Randomization Plan 分析方法 Analytical Method 上傳資料檔 Upload 相關連結 Links

↓ 上傳資料檔 - Upload Data File

使用中的資料檔 上傳新檔

最多顯示前30筆資料：

subject	seq	X_NAME_	FEV1	period	trt
1	AB	P1	1.28	1	A
1	AB	P2	2.33	2	B
2	AB	P1	1.60	1	A
2	AB	P2	2.21	2	B
3	AB	P1	2.46	1	A
3	AB	P2	3.43	2	B
4	AB	P1	1.41	1	A
4	AB	P2	1.81	2	B
5	AB	P1	1.40	1	A
5	AB	P2	1.85	2	B

#3 點選分析方法→crossover design 進入分析頁面

I-CLINICAL
臨床試驗設計系統

樣本數計算
Sample Size Estimation

隨機分派計畫
Randomization Plan

**分析方法
Analytical Method**

上傳資料檔
Upload

相關連結
Links

描述統計 Descriptive

摘要統計

檢定方法 Test

- 平均數檢定-獨立雙樣本
- 平均數檢定-成對雙樣本
- 平均數檢定-獨立多樣本
- 中位數檢定-Wilcoxon Rank Sum Test
- 比例檢定-獨立雙樣本

模式建立 Model

- 迴歸模式-迴歸分析
- 存活分析-Cox比例風險模式
- crossover design**

#4 拖曳變數設定參數後，按下 ANALYSIS。

↓ Analytical Method: crossover design

參數設定 輸出結果

變數選擇

所有變數	id
1. subject	<input type="radio"/> subject
2. seq	<input type="radio"/> drug
3. X_NAME_	<input type="radio"/> trt
4. FEV1	<input type="radio"/> response
5. period	<input type="radio"/> sequence
6. trt	<input type="radio"/> period
	<input type="radio"/> period

進階選項

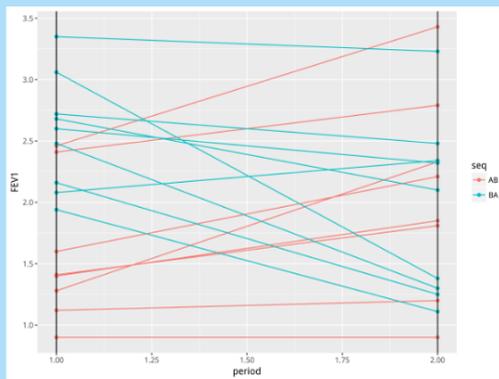
ANALYSIS

#5 輸出結果(此部分的程式語法請參考下方)。

迴歸係數估計：

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	1.6351	0.291	15	5.6193	< 1e-04
period	-0.0626	0.1229	15	-0.5096	0.6178
seqBA	0.4357	0.2934	15	1.4851	0.1582
trtB	0.5551	0.1229	15	4.5162	0.0004

路徑圖：



i-Clinical 分析結果之 R 軟體語法

1. cross-over design 分析 (線性混合效果模型分析)

```
library(nlme)
L1=lme( FEV1 ~ period + seq + trt , random = ~1|subject , data = asthma_ok )
summary(L1)
```

[基本語法]

`lme (fixed , random=~1|subject , data = data)`

其中，fixed 為 fixed-effects 的模型，以 endpoint ~ period + sequence + drug 表示，
 ~左邊放反應變數，~右邊放欲分析的自變數 (period、sequence、drug)
 random 為 ~1|subject，需將隨機效果放在模型中
 data 指定分析的資料集

分析結果如下：

可由下方框框內的 P 值來判斷自變數 (period、seq、trt) 對反應變數 FEV1 是否有影響。

```

> library(nlme)
> L1=lme(FEV1~period+seq+trt,random = ~1|subject,data=asthma_ok)
> summary(L1)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: asthma_ok
      AIC      BIC    logLik
71.49895 79.90614 -29.74948

Random effects:
Formula: ~1 | subject
      (Intercept)  Residual
StdDev:   0.5482112 0.3577572

Fixed effects: FEV1 ~ period + seq + trt
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept)  1.6351389 0.2909887 15   5.619252 0.0000
period       -0.0626389 0.1229226 15  -0.509580 0.6178
seqBA        0.4356944 0.2933764 15   1.485104 0.1582
trtB         0.5551389 0.1229226 15   4.516168 0.0004

Correlation:
      (Intr) period seqBA
period -0.646
seqBA  -0.534  0.000
trtB   -0.248  0.059  0.000

Standardized Within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-1.5014598 -0.3680100 -0.0109784  0.4687606  1.4676554

Number of Observations: 34
Number of Groups: 17

```

2. 路徑圖

```

library(ggtern)
ggplot(asthma_ok, aes(x=period, y=FEV1, colour=seq, group=subject))+ geom_line()

```

[基本語法]

```
ggplot( data , aes( x , y , colour , group )) + geom_line( )
```

其中，data 指定分析的資料集

aes() 外觀設定

x 指定 x 軸

y 指定 y 軸

colour 依照指定的變數，按照不同分類給予不同顏色

group 依照指定的變數分組

geom_line() 在圖中畫線

結果如下：

