

生存時間解析におけるLakatosの 症例数設計法の有用性の評価

○魚住 龍史^{1,*} 水澤 純基² 浜田 知久馬²

¹ 日本化薬株式会社 医薬データセンター

² 東京理科大学 工学部 経営工学科

Evaluation of availability about sample size formula by Lakatos on survival analysis

Ryuji Uozumi,^{1,*} Junki Mizusawa,² and Chikuma Hamada²

¹ Clinical Data Management and Biostatistics, Nippon Kayaku Co., Ltd

² Department of Management Science, Tokyo University of Science

*email : ryuji.uozumi@nipponkayaku.co.jp

発表構成

- 研究の背景
- 研究の目的
- シミュレーション
- 考察
- まとめと今後の課題

発表構成 (1/5)

■ 研究の背景

- 研究の目的
- シミュレーション
- 考察
- まとめと今後の課題

2009/07/31

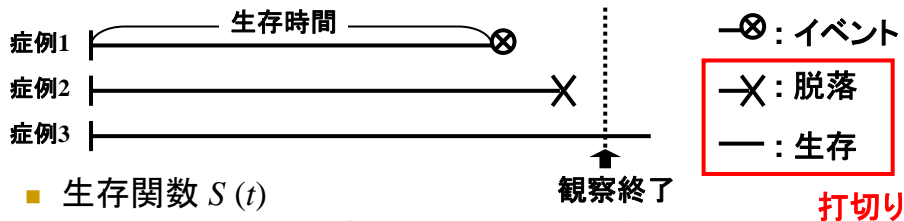
SASユーザー総会 2009

3

生存時間解析 ^{7.}

背景

- 解析対象
 - 基準の時刻から目的の反応 (以降, イベント) が起きるまでの時間
- 打ち切り(脱落, 解析時点で生存) を考慮



- 生存関数 $S(t)$
 - 時点 t までイベントが起きない (生存する) 確率
- ハザード関数 $h(t)$
 - 時点 t の瞬間における死亡率

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

4

生存時間解析の症例数設計に関する先行研究

背景

- 生存時間解析における症例数設計¹¹.
 - Freedmanの方法, Schoenfeldの方法
 浜田, 藤井 (2003)
- POWERプロシジャによる症例数設計¹⁰.
 - Lakatosの方法
 浜田, 安藤 (2005)
- POWERプロシジャを用いた生存時間解析における症例数設定方法の統計学的一考察⁸.
 - Lakatosの方法, Lakatos and Lanの方法
 中西, 五所, 菅波 (2006)

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

5

ソフトウェアに用いられている症例数設計法¹.

背景

ソフトウェア名	症例数設計法	ソフトウェア名	症例数設計法
ART	Barthel <i>et al.</i>	Nsurv	Lachin and Foulkes
cpower	Lachin and Foulkes	POWER	Schoenfeld and Richter
	Schoenfeld	Power&Precision	Schoenfeld
Clinical trials	Freedman		Lakatos
Design program	Rubinstein <i>et al.</i>	PS power	Schoenfeld and Richter
EGRET SIZ	Self <i>et al.</i>	Schoenfeld	Schoenfeld
Ex-sample	Schoenfeld and Richter	SIZE	Lakatos
NCSS PASS	Lachin and Foulkes	Statistica Power analysis	Schoenfeld
nQuery advisor	Lakatos and Lan	UnifyPow	Self <i>et al.</i>

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

6

生存時間解析における症例数設計法

前提条件

- 対照群と薬剤群の2群間比較試験を想定
 - 各群の症例数は等しい
- 解析方法：ログランク検定
 - 帰無仮説：2群間の生存時間分布に差はない

症例数設計法	生存時間分布	症例数設計に必要な情報
Freedmanの方法 ^{2.}	指数分布	最終生存割合
Schoenfeldの方法 ^{6.}		
Lakatosの方法 ^{4.}	区分指数分布	各時点における生存割合

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

7

Freedmanの方法の数理^{2.}

- 帰無仮説 $H_0 : \lambda_1 = \lambda_2$
 - λ_1 : 対照群のハザード λ_2 : 薬剤群のハザード
- 生存時間分布：指数分布を仮定

$$N = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 (HR + 1)^2}{2(HR - 1)^2} \frac{2}{2 - \pi_1 - \pi_2} \quad (1)$$

1群あたりの
イベント数

➢ N : 1群あたりに必要な症例数

➢ π_k : 群 k の最終生存割合

➢ z_c : 標準正規分布の上側 c パーセント点

➢ HR : ハザード比 λ_2 / λ_1

2群を合わせた
イベントの割合
の逆数

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

8

Schoenfeldの方法の数理^{6.}

- 帰無仮説 $H_0 : \log \lambda_1 = \log \lambda_2$
 - λ_1 : 対照群のハザード λ_2 : 薬剤群のハザード
- 生存時間分布: 指数分布を仮定

$$N = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\{\log(HR)\}^2} \frac{2}{2 - \pi_1 - \pi_2} \quad (2)$$

1群あたりの
イベント数

➢ N : 1群あたりに必要な症例数

➢ π_k : 群 k の最終生存割合

➢ z_c : 標準正規分布の上側 c パーセント点

➢ HR : ハザード比 λ_2 / λ_1

2群を合わせた
イベントの割合
の逆数

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

9

生存時間解析における症例数設計法

前提条件

- 対照群と薬剤群の2群間比較試験を想定
 - 各群の症例数は等しい
- 解析方法: ログランク検定
 - 帰無仮説: 2群間の生存時間分布に差はない

症例数設計法	生存時間分布	症例数設計に必要な情報
Freedmanの方法 ^{2.}	指数分布	最終生存割合
Schoenfeldの方法 ^{6.}		
Lakatosの方法 ^{4.}	区分指数分布	各時点における生存割合

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

10

Lakatosの方法の数理^{4.}

- 帰無仮説 $H_0: \lambda_{1i} = \lambda_{2i}$
 - λ_{1i} : 区間 i の対照群のハザード λ_{2i} : 区間 i の薬剤群のハザード
- 生存時間分布: 区分指数分布を仮定

$$N = \left(\frac{z_{\alpha/2} + z_{\beta}}{E^*} \right)^2 / 2 \quad (3)$$

$$E^* = \frac{\sum_{i=1}^M d_i^* \left[\frac{\phi_i HR}{1 + \phi_i HR} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right]}{\sqrt{\sum_{i=1}^M d_i^* \frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2}}}$$

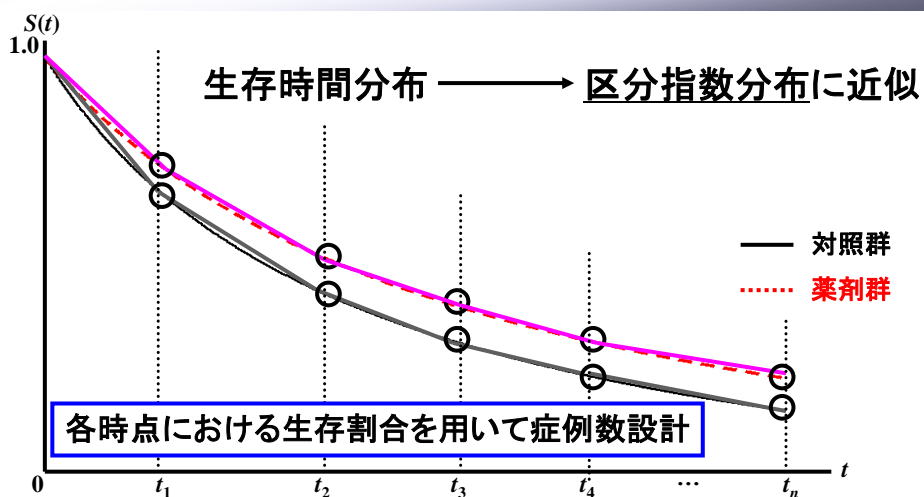
➢ d_i^* : 区間 i の2群を併せた期待イベント数
 ➢ ϕ_i : 区間 i の必要例数比 $N_2(i) / N_1(i)$
 ➢ M : 観察期間(年) \times 12
 ➢ HR_i : 区間 i におけるハザード比 $\lambda_{2i} / \lambda_{1i}$

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

11

Lakatosの方法で区間ごとにイベント数を算出



2009/07/31

SASユーザー総会 2009

12

Freedmanの方法, Schoenfeldの方法, Lakatosの方法 に関する先行研究^{12.}

研究の目的

- 生存時間分布に**比例ハザード性**を想定し, 想定した検出力が保てているか定量的に評価
- どの症例数設計法を使用すべきか指針を提案

研究のまとめ

- 検出力
 - 生存時間分布による傾向の違いはない
 - Freedmanの方法: 名義水準に比べてやや過剰
 - Schoenfeldの方法: ハザード比が1から乖離すると名義水準を保てない
 - Lakatosの方法: 名義水準に最も近い

水澤, 浜田 (2008)

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

13

生存時間解析に用いられる統計モデル^{3.7.}

- 比例ハザードモデル (proportional hazard model)

$$h(t) = h_0(t) \times HR \quad \text{時間の逆数のモデル化}$$

- t : 時点 HR (hazard rate ratio): ハザード比
- $h(t)$: ある患者集団のハザード関数
- $h_0(t)$: 基準患者集団のハザード関数

- 加速モデル (accelerated-failure time model)

$$T = T_0 / A \quad \text{時間に対するモデル化}$$

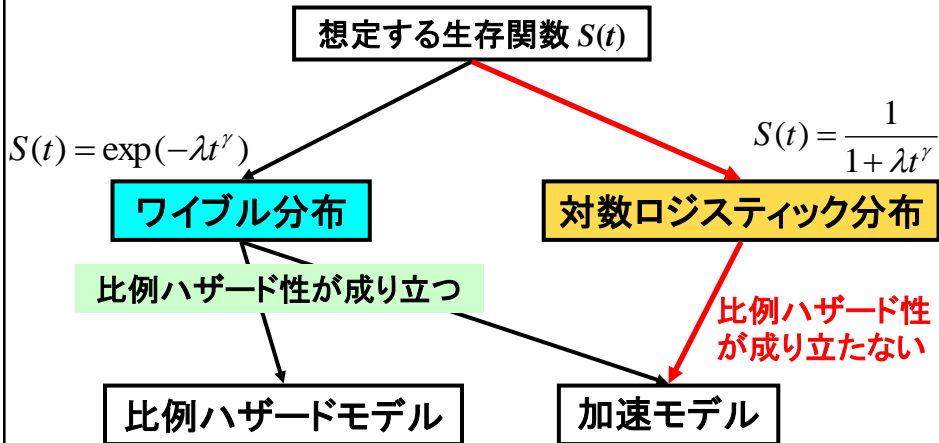
- T : ある患者集団の生存時間分布を表す確率変数
- T_0 : 基準患者集団の生存時間分布を表す確率変数
- A : 生存時間比

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

14

各確率分布とモデルの対応関係 3.7. 背景



2009/07/31

SASユーザー総会 2009

15

発表構成 (2/5)

- 研究の背景
- **研究の目的**
- シミュレーション
- 考察
- まとめと今後の課題

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

16

本研究の目的

先行研究

- 生存時間分布に比例ハザード性が成り立つ確率分布を想定

本研究の目的

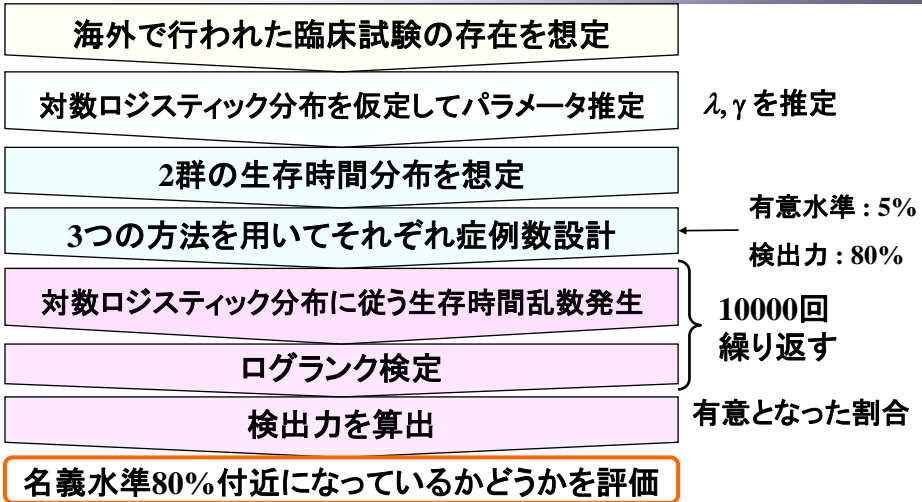
- (海外で行われた臨床試験の結果に基づいて、) 生存時間分布に比例ハザード性が成り立たない確率分布を想定したときの症例数設計法の性能を定量的に評価

発表構成 (3/5)

- 研究の背景
- 研究の目的
- **シミュレーション**
- 考察
- まとめと今後の課題

シミュレーション方法

シミュレーション



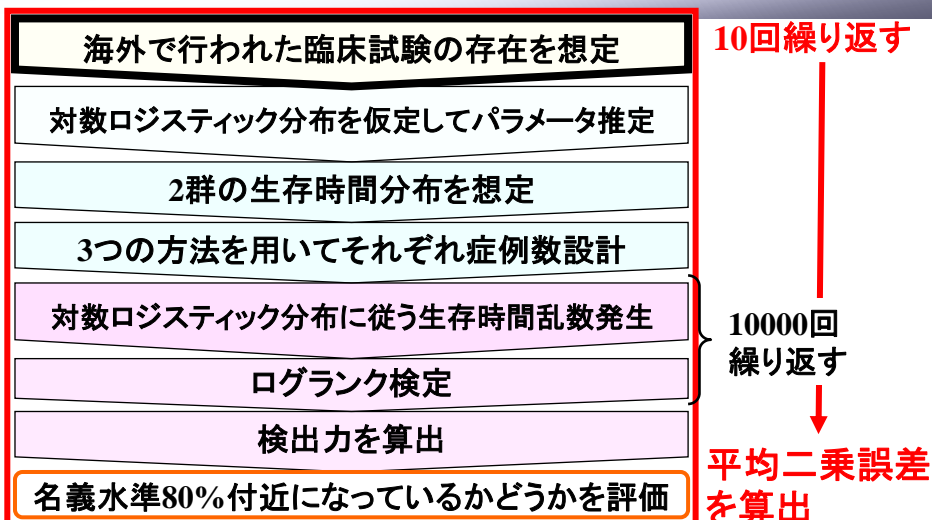
2009/07/31

SASユーザー総会 2009

19

検出力の性能評価方法

シミュレーション



2009/07/31

SASユーザー総会 2009

20

性能を評価する指標

シミュレーション

■ 平均二乗誤差 (mean square error : MSE)

■ 検出力の平均二乗誤差 MSE

$$MSE = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k [(P_i - 0.8)^2]$$

- ▶ $k = 10$: 10000回のシミュレーションを繰り返す回数
- ▶ 検出力の名義水準 : 80%
- ▶ P_i : i 回目に算出した検出力 ($i = 1, 2, \dots, k$)
- ▶ $\Sigma[(P_i - 0.8)^2]$: $(P_i - 0.8)^2$ の和 ($i = 1, 2, \dots, k$)

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

21

シミュレーション方法 (1/5)

シミュレーション

海外で行われた臨床試験の存在を想定

対数ロジスティック分布を仮定してパラメータ推定

2群の生存時間分布を想定

3つの方法を用いてそれぞれ症例数設計

対数ロジスティック分布に従う生存時間乱数発生

ログランク検定

検出力を算出

名義水準80%付近になっているかどうかを評価

10000回
繰り返す

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

22

想定する海外の臨床試験

シミュレーション

■ シミュレーション条件

- 生存時間分布 →
- 対数ロジスティック分布
- 観察期間：5年
- 5年以上生存 ⇒ 打ち切り
- 1群あたりの症例数：100例

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma}$$

- t ：時間
- γ ：形状パラメータ
- λ ：切片パラメータ

■ 変動させたシミュレーション条件：12通り

- 分布の形状パラメータ $\gamma = 0.5, 1.0$ 2通り
- 対照群と薬剤群の生存時間比 $A = 0.75, 0.50$ 2通り
- 対照群の5年生存割合 $\pi_1 = 70\%, 50\%, 30\%$ 3通り

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

23

シミュレーション方法 (2/5)

シミュレーション

海外で行われた臨床試験の存在を想定

対数ロジスティック分布を仮定してパラメータ推定

λ, γ を推定

2群の生存時間分布を想定

3つの方法を用いてそれぞれ症例数設計

対数ロジスティック分布に従う生存時間乱数発生

ログランク検定

検出力を算出

10000回
繰り返す

名義水準80%付近になっているかどうかを評価

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

24

LIFEREGプロシジャを用いた パラメータ推定

シミュレーション

```
proc lifereg data=data;
  model t*censor(0)=dose / dist=logistic;
run;
```

dist=<仮定する生存時間分布>

生存時間分布に対数ロジスティック分布を仮定

LIFEREGプロシジャのアウトプット

シミュレーション

Analysis of Parameter Estimates						
Parameter	DF	Estimate		Standard Error	95% Confidence Limits	
Intercept	1	0.4333	$\hat{\mu}$	0.1875	0.0658	0.8008
dose	1	0.8000		0.2714	0.2680	1.3320
Scale	1	1.0745	$\hat{\sigma}$	0.0790	0.9303	1.2411

$$S(t) = \left(1 + \exp \left[\frac{\log t - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}} \right] \right)^{-1} \quad \begin{matrix} \hat{\gamma} = \frac{1}{\hat{\sigma}} \\ \hat{\lambda} = \exp \left(-\frac{\hat{\mu}}{\hat{\sigma}} \right) \end{matrix} \quad S(t) = \frac{1}{1 + \hat{\lambda} t^{\hat{\gamma}}}$$

シミュレーション方法 (3/5)

シミュレーション

海外で行われた臨床試験の存在を想定

対数ロジスティック分布を仮定してパラメータ推定

λ, γ を推定

2群の生存時間分布を想定

3つの方法を用いてそれぞれ症例数設計

対数ロジスティック分布に従う生存時間乱数発生

ログランク検定

10000回
繰り返す

検出力を算出

名義水準80%付近になっているかどうかを評価

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

27

2群の生存時間分布を想定

シミュレーション

対照群(C)の生存時間分布

薬剤群(D)の生存時間分布

$$S_C(t) = \frac{1}{1 + \hat{\lambda}t^\gamma}$$

$$S_D(t) = \frac{1}{1 + \hat{\lambda}(At)^\gamma}$$

> $S_C(5)$: 5年生存割合

> $S_D(5)$: 5年生存割合

> $S_C(1) \sim S_C(5)$: 1~5年生存割合

> $S_D(1) \sim S_D(5)$: 1~5年の生存割合

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma}$$

> t : 時間

> γ : 形状パラメータ

> λ : 切片パラメータ

症例数設計

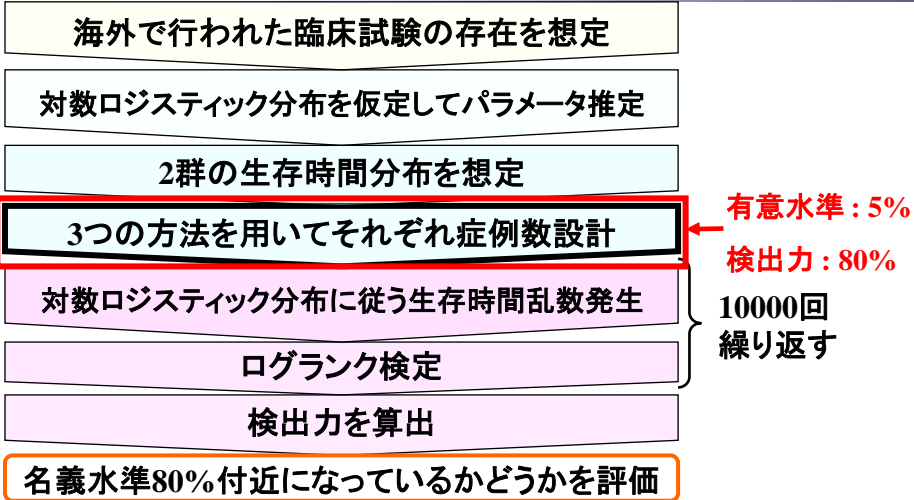
2009/07/31

SASユーザー総会 2009

28

シミュレーション方法 (4/5)

シミュレーション



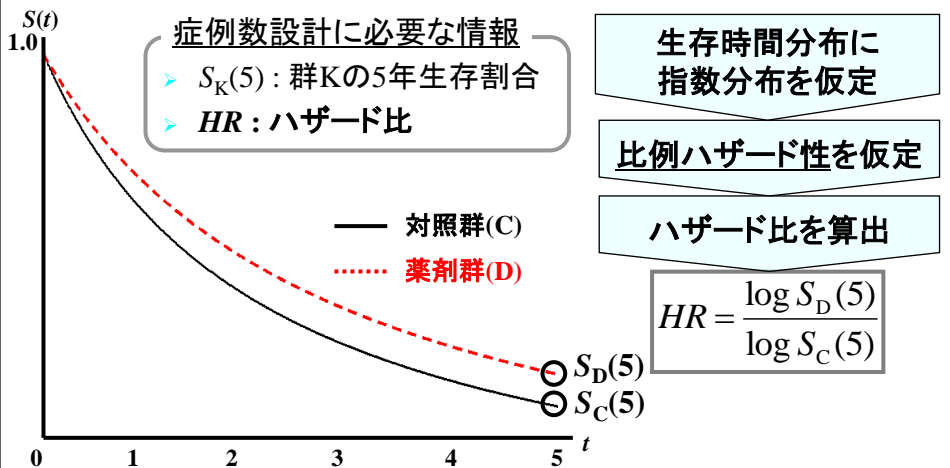
2009/07/31

SASユーザー総会 2009

29

Freedmanの方法とSchoenfeldの方法 を用いた症例数設計¹¹

シミュレーション



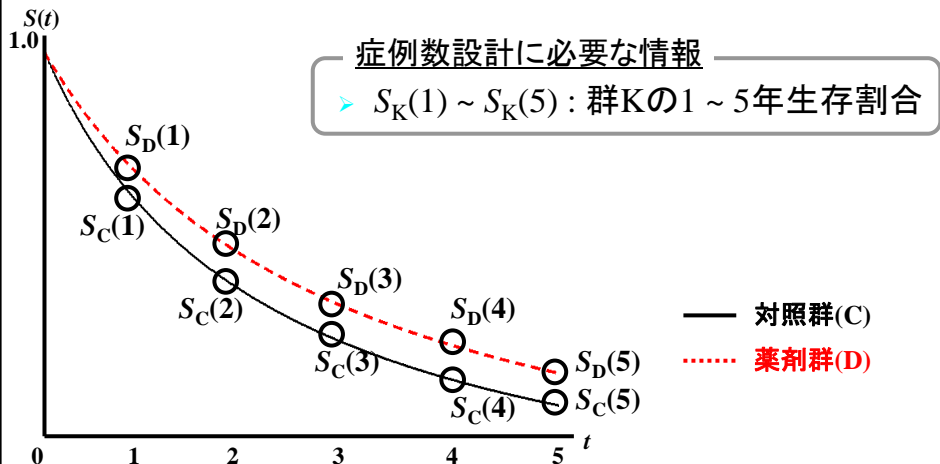
浜田, 藤井 (2003)

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

30

Lakatosの方法を用いた症例数設計 シミュレーション



2009/07/31

SASユーザー総会 2009

31

POWERプロシジャによる症例数設計 10.シミュレーション

`proc power; /*Lakatosの方法を用いた症例数設計*/`

`twosamplesurvival test=logrank`

`curve("control") = (1 to 5):(&Sc1. &Sc2. &Sc3. &Sc4. &Sc5.)`

`curve("drug") = (1 to 5):(&Sd1. &Sd2. &Sd3. &Sd4. &Sd5.)`

`groupsurvival = "control" | "drug"`

`accrualtime = 0.0001`

`totaltime = 5`

`npergroup = .`

`power = 0.80;`

- `curve("label")=(時点):(生存割合)`
- 1~5年生存割合を用いる

CURVEオプション

`run;`

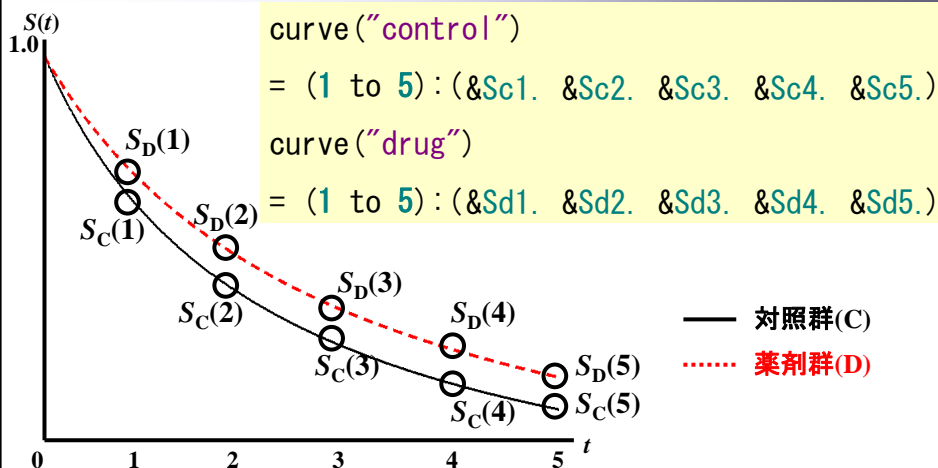
浜田, 安藤 (2005)

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

32

POWERプロシジャにおけるCURVEオプション シミュレーション



2009/07/31

SASユーザー総会 2009

33

1群あたりに必要な症例数

シミュレーション

生存時間比 A		0.75			0.50		
5年生存割合 π_1		70%	50%	30%	70%	50%	30%
$\gamma = 0.5$	Freedman	4068	3402	3786	744	573	655
	Schoenfeld	4060	3398	3782	736	568	651
	Lakatos	3970	3186	3084	725	536	540
$\gamma = 1.0$	Freedman	1064	818	960	236	154	158
	Schoenfeld	1055	813	957	227	148	154
	Lakatos	1043	761	759	230	142	131

γ : 対数ロジスティック分布の形状パラメータ

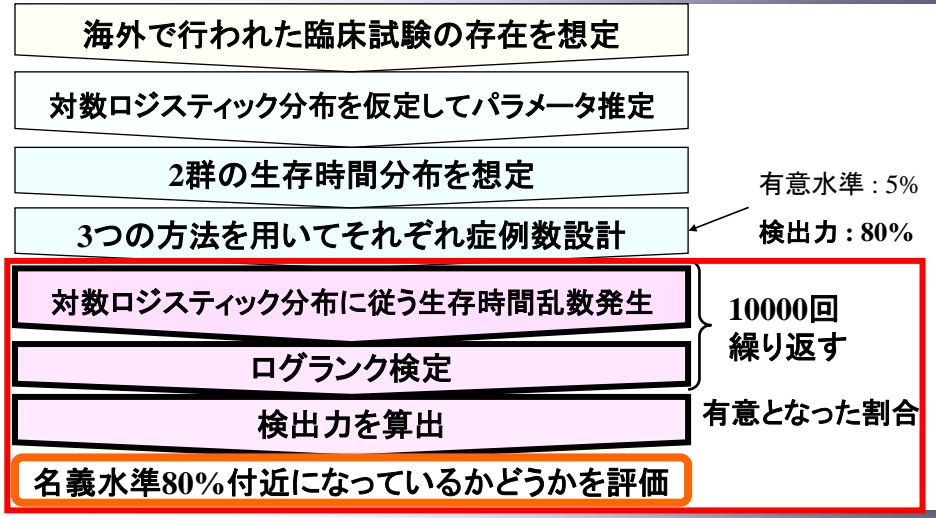
2009/07/31

SASユーザー総会 2009

34

シミュレーション方法 (5/5)

シミュレーション

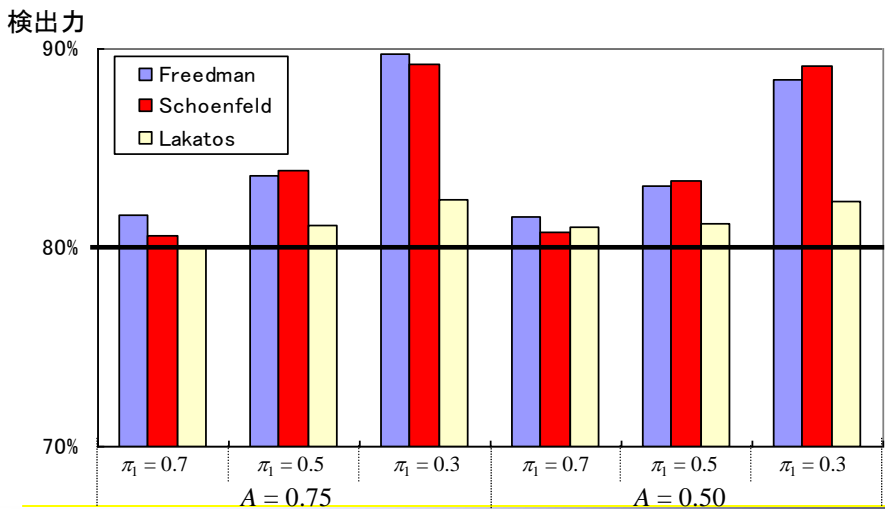


2009/07/31

SASユーザー総会 2009

生存時間分布に対数ロジスティック分布 ($\gamma = 0.5$) を想定した場合の検出力

シミュレーション

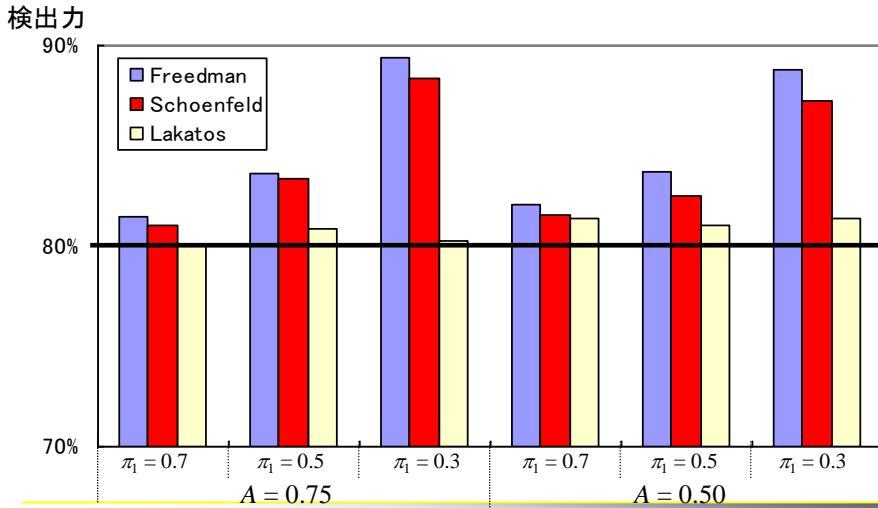


2009/07/31

SASユーザー総会 2009

生存時間分布に対数ロジスティック分布 ($\gamma = 1.0$) を想定した場合の検出力

シミュレーション



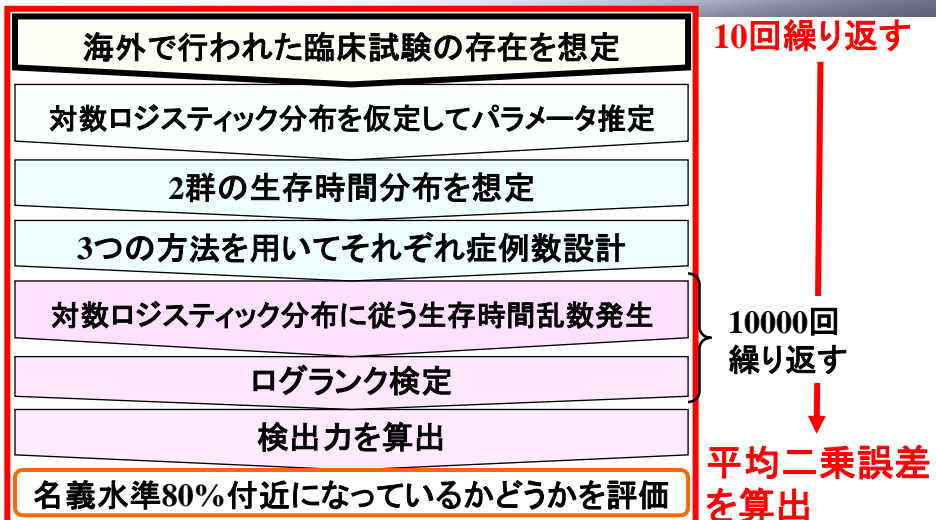
2009/07/31

SASユーザー総会 2009

37

平均二乗誤差による評価

シミュレーション



2009/07/31

SASユーザー総会 2009

38

検出力の $\sqrt{\text{平均二乗誤差}}$

シミュレーション

生存時間比 A		0.75			0.50		
5年生存割合 π_1		70%	50%	30%	70%	50%	30%
$\gamma = 0.5$	Freedman	0.0076	0.0275	0.0735	0.0120	0.0280	0.0732
	Schoenfeld	0.0083	0.0260	0.0740	0.0066	0.0237	0.0719
	Lakatos	0.0088	0.0055	0.0137	0.0061	0.0049	0.0147
$\gamma = 1.0$	Freedman	0.0105	0.0298	0.0689	0.0205	0.0347	0.0656
	Schoenfeld	0.0043	0.0262	0.0680	0.0099	0.0199	0.0564
	Lakatos	0.0071	0.0075	0.0095	0.0092	0.0058	0.0100

γ : 対数ロジスティック分布の形状パラメータ

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

39

発表構成 (4/5)

- 研究の背景
- 研究の目的
- シミュレーション
- **考察**
- まとめと今後の課題

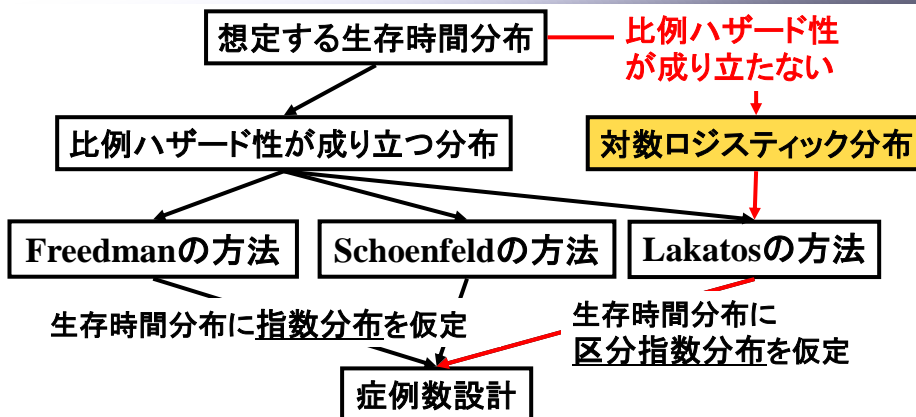
2009/07/31

SASユーザー総会 2009

40

シミュレーション結果に対する考察

考察



比例ハザード性が成り立たないときでもLakatosの方法は有用

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

41

発表構成 (5/5)

- 研究の背景
- 研究の目的
- シミュレーション
- 考察
- **まとめと今後の課題**

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

42

まとめ

- 生存時間分布に対数ロジスティック分布を想定
 - 検出力は名義水準付近に制御できない (**Freedman, Schoenfeld**)
 - 検出力は名義水準付近に制御できる (**Lakatos**)
- ★ 対数ロジスティック分布のように比例ハザード性が成り立たない生存時間分布を仮定するときも **Lakatosの方法**は有用

今後の課題

- 実データに対しての適用
- 登録期間, 途中脱落の考慮

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

43

主要参考文献 (1/2)

1. Barthel, F. M. S. & Royston, P. & Parmar, M. K. B. (2006). Evaluation of sample size power for multi-arm survival trials allowing for non-uniform accrual, non-proportional hazards, loss to follow-up and cross-over. *Statistics in Medicine.*, **25**, 2521–2542.
2. Freedman, L. S. (1982). Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. *Statistics in Medicine.*, **1**, 121–129.
3. Kalbfleisch, J. D. & Prentice, R. L. (1980). *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley and Sons.
4. Lakatos, E. (1988). Sample size based on log-rank statistic in complex trials using the log-rank test. *Biometrics.*, **44**, 229–241.
5. Lakatos, E. & Lan, K. K. G. (1992). A comparison of sample size methods for the log-rank statistic. *Statistics in Medicine.*, **11**, 179–191.
6. Schoenfeld, D. (1981). The asymptotic properties of nonparametric tests for comparing survival distributions. *Biometrika.*, **68**, 316–319.

2009/07/31

SASユーザー総会 2009

44

主要参考文献 (2/2)

7. 大橋靖雄・浜田知久馬 (1995). 生存時間解析 SASによる生物統計. 東京大学出版会.
8. 中西豊支・五所正彦・菅波秀規 (2006). POWERプロシジャを用いた生存時間解析における症例数設定方法の統計学的一考察. *SAS Forum ユーザー会 論文集*, 161-169.
9. 浜田知久馬 (2009). 臨床試験計画書のレビュー. *臨床薬理*, 40, No.2, 11-12.
10. 浜田知久馬・安藤英一 (2005). POWERプロシジャによる症例数設計. *SAS Forum ユーザー会 論文集*, 127-151.
11. 浜田知久馬・藤井陽介 (2003). 生存時間解析における症例数設計. *日本 SAS ユーザー会 論文集*, 73-98.
12. 水澤純基・浜田知久馬 (2008). 生存時間解析における症例数設計方法の性能比較. *SAS ユーザー総会 論文集*, 19-28.

2009/07/31

SAS ユーザー総会 2009

45

ご清聴ありがとうございました