ポアソン分布に従うと仮定された総ケース数が固定された条件の下でのrate ratioの条件付き信頼区間

伊藤要二

（アストラゼネカ株式会社バイオメトリックス部）

Confidence interval of rate ratio conditioning on the total number of cases which follows a Poisson distribution

Yohji Itoh

Biometrics Dept., AstraZeneca K.K.

要旨 :

Rate ratioのexactな条件付きの信頼区間及びそれに対応する統計的検定やサンプルサイズ計算の方法を示す。またそれとは異なるrate ratioの条件付き信頼区間を提案する。

キーワード: 例数設計、Clopper-Pearson信頼区間、Wilsonスコア信頼区間、被覆確率

Rate ratioの推測

Event rate	• 人・年法による推定： 観測された人・年に対するケースの数の比 • ケース数はPoisson分布に従うと仮定されることが多い
Rate ratio	• event rateの比 • 群間比較の指標
Rate ratioの信頼区間	• 「 総ケース数が与えられたという条件の下でのrate ratioのexactな条件付き信頼区間」

本発表の目的	• 「rate ratioのexactな条件付き信頼区間」及びそれに関連する手法をSASで実行する

発表内容

Rate ratioのexactな条件付き信頼区間

- 説明　＋　SASで計算してみよう

それに対応する統計的検定

- 説明　＋　SASで計算してみよう

そのためのサンプルサイズ計算

- 説明　＋　SASで計算してみよう

より優れた信頼区間

- 説明　＋　SASで計算・評価してみよう

2群比較の臨床試験を想定

群	人・年	ケース数	年当たりの発現率	ケース数期待値	総ケース数期待値に占める割合
群1（試験群）	y_1	C_1	λ_1	$\lambda_1 y_1$	$\lambda_1 y_1/(\lambda_1 y_1+\lambda_2 y_2)$
群2（対象群）	y_2	C_2	λ_2	$\lambda_2 y_2$	$\lambda_2 y_2/(\lambda_1 y_1+\lambda_2 y_2)$
計	y_1+y_2	$C_{total}=C_1+C_2$		$\lambda_1 y_1+\lambda_2 y_2$	1

- 各群のケース数は独立にPoisson分布に従うものと仮定

$$P(C_1=c_1 \mid \lambda_1)=\frac{(\lambda_1 y_1)^{c_1} e^{-\lambda_1 y_1}}{c_1!},\ P(C_2=c_2 \mid \lambda_2)=\frac{(\lambda_2 y_2)^{c_2} e^{-\lambda_2 y_2}}{c_2!}$$

- 総ケースが$C_{total}=c_{total}$と与えられた条件の下でのC_1の条件付き分布：

$$P(C_1=c_1 \mid C_{total}=c_{total},\lambda_1,\lambda_2)=\binom{c_{total}}{c_1}\left(\frac{\lambda_1 y_1}{\lambda_1 y_1+\lambda_2 y_2}\right)^{c_1}\left(1-\frac{\lambda_1 y_1}{\lambda_1 y_1+\lambda_2 y_2}\right)^{c_{total}-c_1}$$

（証明略）

- これは正に成功確率$\lambda_1 y_1/(\lambda_1 y_1+\lambda_2 y_2)$、試行回数$c_{total}$の二項分布！

Rate ratioの推定値

- Poisson分布に条件付けして得られた二項分布の成功確率をp_1と表す:

$$p_1 = \frac{\lambda_1 y_1}{\lambda_1 y_1 + \lambda_2 y_2}$$

（総ケース数の期待値に対して
群1のケース数の期待値が占める割合）

- 実際にデータから得られる値:

$$\hat{p}_1 = \frac{c_1}{c_1 + c_2}$$

（総ケース数の観測値に対して
群1のケース数の観測値が占める割合）

$$\rightarrow \quad \frac{c_1}{c_2} = \frac{\hat{p}_1}{1 - \hat{p}_1}$$

- Rate ratioの推定値: $\hat{r} = \frac{c_1 / y_1}{c_2 / y_2} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{c_1}{c_2} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_1}{1 - \hat{p}_1}$

- 割合p_1の信頼区間が得られれば、その信頼限界を上式の$\hat{p}_1$ に代入して、rate ratioの信頼区間を計算することができる

Rate ratioのexactな条件付き信頼区間

(Breslow & Day, 1987, Section 3.4参照)

- Clopper-Pearson信頼区間（二項分布に基づく割合のexactな信頼区間）:

$$\hat{p}_{1,\mathrm{CP,lower}} = \frac{c_1}{c_1 + (c_2+1)F_{1-\alpha/2}(2c_2+2, 2c_1)}$$

$$\hat{p}_{1,\mathrm{CP,upper}} = \frac{(c_1+1)F_{1-\alpha/2}(2c_1+2, 2c_2)}{c_2 + (c_1+1)F_{1-\alpha/2}(2c_1+2, 2c_2)}$$

ここで $F_{1-\alpha/2}(m, n)$ は自由度 m, n のF分布の$(1-\alpha/2)\times 100\%$点

- Rate ratioの推定値 : $\hat{r} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_1}{1-\hat{p}_1}$

- この式の $\hat{p}_1$ の所に上記のClopper-Pearson信頼区間を代入して、rate ratioのexactな条件付き信頼区間は

$$\hat{r}_{\mathrm{lower}} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_{1,\mathrm{CP,lower}}}{1-\hat{p}_{1,\mathrm{CP,lower}}}, \quad \hat{r}_{\mathrm{upper}} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_{1,\mathrm{CP,upper}}}{1-\hat{p}_{1,\mathrm{CP,upper}}}$$

「Rate ratioのexactな条件付き信頼区間」のまとめ

- ケース数はPoisson分布に従うと仮定
- 2群の総ケース数c_{total}が固定されたものと条件付ける
- 1つの群のケース数は二項分布に従う

$$C_1 \sim Bin(p_1, c_{total})$$

p_1 : 総ケース数に占める群1のケースの割合
c_{total}: 総ケース数

- Rate ratio推定値は各群のケース数の総ケース数に占める割合の関数:

$$\hat{r} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_1}{1-\hat{p}_1}$$

- 上式の $\hat{p}_1$ のところに、ケースの割合のClopper-Pearson信頼区間限界値を代入し、Rate ratioのexactな条件付き信頼区間を得る。

数値例

群	人・年	ケース数
群1	$y_1 = 720.2$	$c_1 = 8$
群2	$y_2 = 362.5$	$c_2 = 11$

2:1割付けを想定

数値例読み込み用プログラム

```
data exmpl;
   input y1 c1 y2 c2;
   datalines;
720.2  8  362.5  11
;
run;
```

Rate ratioのexactな条件付き信頼区間のためのプログラム

```
data ex1;
  set exmpl;
  p1=c1/(c1+c2);
  cplower=c1/(c1+(c2+1)*finv(0.975,2*c2+2,2*c1));
  cpupper=(c1+1)*finv(0.975,2*c1+2,2*c2)
          /(c2+(c1+1)*finv(0.975,2*c1+2,2*c2));
  rr    =y2/y1*p1/(1-p1);
  lower=y2/y1*cplower/(1-cplower);
  upper=y2/y1*cpupper/(1-cpupper);
  keep rr lower upper;
run;

proc print noobs;
run;
```

群1のケース数の総ケース数に占める割合

Clopper-Pearson信頼区間

Rate ratioの点推定値

Rate ratioの信頼区間

出力

rr	lower	upper
0.36606	0.12782	0.99916

総ケース数が与えられたという条件下でのExactな検定

群	人・年	ケース数	発現率	帰無仮説 $H_0:\lambda_1=\lambda_2=\lambda$	
				期待ケース数	割合
群1	y_1	C_1	λ_1	λy_1	$y_1/(y_1+y_2)$
群2	y_2	C_2	λ_2	λy_2	$y_2/(y_1+y_2)$
計	y_1+y_2	C_{total}		$\lambda(y_1+y_2)$	1

- 帰無仮説$H_0:\lambda_1=\lambda_2$の下、C_1は確率$y_1/(y_1+y_2)$の二項分布に従う:

$$P(C_1=c_1 \mid C_{\text{total}}=c_{\text{total}}, H_0:\lambda_1=\lambda_2) = \binom{c_{\text{total}}}{c_1}\left(\frac{y_1}{y_1+y_2}\right)^{c_1}\left(1-\frac{y_1}{y_1+y_2}\right)^{c_{\text{total}}-c_1}$$

- **二項検定** (binomial test)が適応可： 帰無仮説の下で、観測された値c_1ないしそれよりも極端な値が得られる確率の合計をp値とする:

$$\text{片側p値} = \sum_{k=0}^{c_1}\binom{c_{\text{total}}}{k}\left(\frac{y_1}{y_1+y_2}\right)^{k}\left(1-\frac{y_1}{y_1+y_2}\right)^{c_{\text{total}}-k}$$

(Chan & Bohidar, 1998)

二項検定のためのSASプログラム

```
data ex2;
  set exmpl;
  one_sided_p = CDF('BINOMIAL', c1, y1/(y1+y2), c1+c2);
keep one_sided_p;
run;

proc print noobs;
run;
```

前出の数値例

群	人・年	ケース数
群1	$y_1 = 720.2$	$c_1 = 8$
群2	$y_2 = 362.5$	$c_2 = 11$

出力

```
one_sided_p
    0.024894
```

帰無仮説、対立仮説の下でのケース数の分布

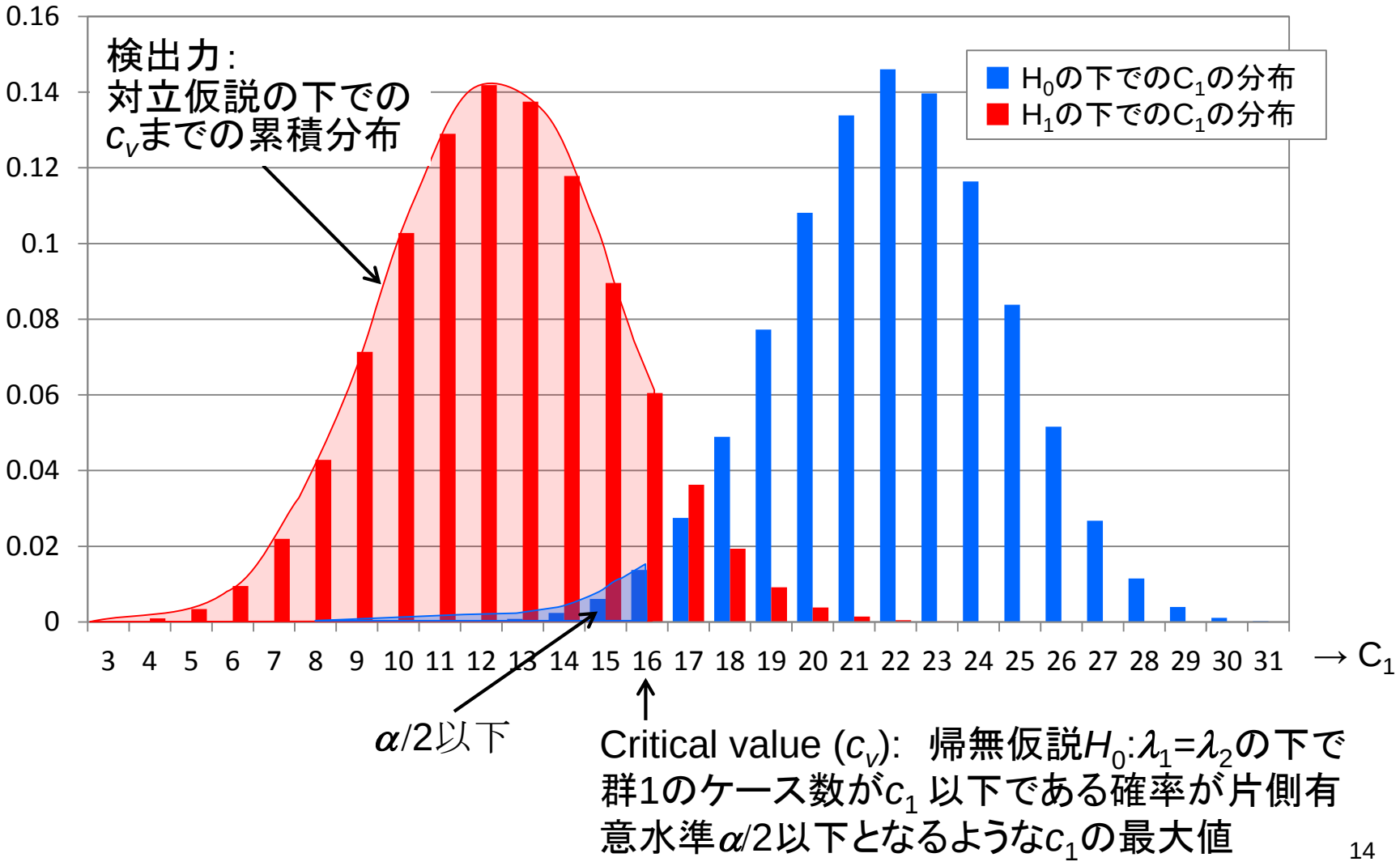
群	割付け被験者数	人・年	ケース数	発現率	帰無仮説$H_0:\lambda_1=\lambda_2=\lambda$の下で		対立仮説$H_1:\lambda_1=r\lambda_2$の下で	
					期待ケース数	割合	期待ケース数	割合
群1	$n_1=\phi n_2$	$y_1=\phi n_2 t$	c_1	λ_1	$\lambda y_1=\lambda\phi n_2 t$	$\phi/(1+\phi)$	$\lambda_1 y_1= r\lambda_2\phi n_2 t$	$\phi r/(1+\phi r)$
群２	n_2	$y_2= n_2 t$	c_2	λ_2	$\lambda y_2=\lambda n_2 t$	$1/(1+\phi)$	$\lambda_2 y_2=\lambda_2 n_2 t$	$1/(1+\phi r)$
計	$(1+\phi)n_2$				$(1+\phi)\lambda n_2 t$	1	$(1+\phi r)\lambda_2 y_2 t$	1

ϕ : 割付け比,
t : 追跡期間（全ての被験者で等しいと仮定）,
r : rate ratio

総ケース数が与えられた条件の下、

- 帰無仮説 $H_0:\lambda_1=\lambda_2$ のもとでは $C_1 \sim Bin(\phi/(1+\phi), c_{total})$
- 対立仮説 $H_1:\lambda_1=r\lambda_2$ のもとでは $C_1 \sim Bin(\phi r/(1+\phi r), c_{total})$

Critical valueと検出力



検出力及びサンプルサイズ計算

(Chan & Bohidar, 1998)

- Critical value (c_v): 帰無仮説H_0:$\lambda_1=\lambda_2$の下で群1のケース数がc_1 以下である確率が片側有意水準$\alpha/2$以下となるようなc_1の最大値

$$c_v = \max\left\{ c_1 \mid \sum_{k=1}^{c_1} \binom{c_{\text{total}}}{k} \left(\frac{\phi}{1+\phi}\right)^k \left(1-\frac{\phi}{1+\phi}\right)^{c_{\text{total}}-k} \le \alpha/2,\ c_1 \in \{0,1,2,\ldots\} \right\}$$

- 対立仮説H_1:$\lambda_1=r\lambda_2$の下での検出力

$$Power(c_{\text{total}}) = \sum_{k=0}^{c_v} \binom{c_{\text{total}}}{k} \left(\frac{\phi r}{1+\phi r}\right)^k \left(1-\frac{\phi r}{1+\phi r}\right)^{c_{\text{total}}-k}$$

- 必要な総ケース数: 検出力が$1-\beta$以上になるようなc_{total}の中の最小値

$$c^*_{\text{total}} = \min\left\{ c_{\text{total}} \mid Power(c_{\text{total}}) \ge 1-\beta,\ \ c_{\text{total}} \in \{1,2,3,\ldots\} \right\}$$

- 必要な総ケース数を得るために必要な割付け被験者数

$$n^*_{\text{total}} = (1+\phi)c^*_{\text{total}} / [(1+\phi r)\lambda_2 t]$$

サンプルサイズ計算のためのプログラム

```
data ex3;
  allocratio=2;                                  ← 割付け比
  rr=0.3;                                        ← rate ratio
  eventrate2=0.06;                               ← 対照群の発現率
  t=1;                                           ← 追跡期間
  p1_0=allocratio/(1+allocratio);                ← 帰無仮説の下での群1のケースの割合
  p1_1=allocratio*rr/(1+allocratio*rr);          ← 対立仮説の下での群1のケースの割合
  do ctotal=1 to 999 until(power>0.9);
    do c1=0 to ctotal until(CDF('BINOMIAL',c1,p1_0,ctotal)>0.025);
    end;                          ↑ 第1種の過誤の確率
    cv=c1-1;                                     ← critical value
    power=CDF('BINOMIAL',cv,p1_1,ctotal);        ← 検出力
  end;
  ntotal=ceil((1+allocratio) *ctotal/(1+allocratio*rr)/eventrate2/t);
  keep cv ntotal ctotal power;
run;

proc print noobs;
run;
```

出力:

ctotal	power	cv	ntotal
33	0.92929	16	1032

Wilsonスコア信頼区間

- 割合の信頼区間
  - ExactなClopper-Pearson信頼区間は保守的
  - より優れたWilsonスコア信頼区間

    被覆確率 (coverage probability)が名義的信頼水準により近い

    (Newcombe,1998 及びAgresti & Coul,1998)

- Wilsonスコア信頼区間の下限及び上限は

$$\hat{p}_{1,\text{Wilson,lower}}, \hat{p}_{1,\text{Wilson,upper}} = \left(2c_{\text{total}}\hat{p}_1 + z^2_{1-\alpha/2} \pm z_{1-\alpha/2}\sqrt{z^2_{1-\alpha/2} + 4c_{\text{total}}\hat{p}_1(1-\hat{p}_1)}\right) / 2(c_{\text{total}} + z^2_{1-\alpha/2})$$

Wilsonスコア信頼区間を用いたrate ratioの信頼区間

- 群1のケースの総ケース数に占める割合p_1の信頼区間として、Clopper-Pearson信頼区間の代りにWilsonスコア信頼区間を用いることにより、より優れたrate ratioの信頼区間が得られるものと考えられる

- Wilsonスコア信頼区間の下限及び上限:

$$\hat{p}_{1,\text{Wilson,lower}}, \hat{p}_{1,\text{Wilson,upper}}$$
$$= \left(2c_{\text{total}}\hat{p}_1 + z^2_{1-\alpha/2} \pm z_{1-\alpha/2}\sqrt{z^2_{1-\alpha/2} + 4c_{\text{total}}\hat{p}_1(1-\hat{p}_1)}\right) / 2(c_{\text{total}} + z^2_{1-\alpha/2})$$

- これを $\hat{r} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_1}{1-\hat{p}_1}$ の $\hat{p}_1$ に代入して、rate ratioの信頼区間は

$$\hat{r}_{\text{Wilson,lower}} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_{1,\text{Wilson,lower}}}{1-\hat{p}_{1,\text{Wilson,lower}}}, \quad \hat{r}_{\text{Wilson,upper}} = \frac{y_2}{y_1} \cdot \frac{\hat{p}_{1,\text{Wilson,upper}}}{1-\hat{p}_{1,\text{Wilson,upper}}}$$

Wilsonスコア信頼区間を用いたrate ratioの信頼区間のためのプログラム

```
data ex4;
  set exmpl;
  p1=c1/(c1+c2);
  ctotal=c1+c2;
  z=probit(0.975);
  wilsonlower =(2*ctotal*p1+z**2-z*sqrt(z**2+4*ctotal*p1*(1-p1)))/2/(ctotal+z**2);
  wilsonupper=(2*ctotal*p1+z**2+z*sqrt(z**2+4*ctotal*p1*(1-p1)))/2/(ctotal+z**2);
  rr      =y2/y1*p1/(1-p1);
  lower=y2/y1*wilsonlower/(1-wilsonlower);
  upper=y2/y1*wilsonupper/(1-wilsonupper);
  keep rr lower upper;
run;
```

数値例を用いた2つの信頼区間の比較

ケースの割合*の信頼区間の計算法	Rate ratio	ケースの割合*の95%信頼区間	Rate ratioの95%信頼区間
Clopper-Pearson	0.366	0.203 - 0.665	0.128 - 0.999
Wilson	0.366	0.231 - 0.637	0.152 - 0.884

*: 群1のケース数の総ケース数に占める割合

被覆確率の比較

- 新たに提案した信頼区間を評価するために被覆確率（coverage probability)を比較
  - 被覆確率とは、信頼区間がパラメタの真値を含む確率
- 比較するrate ratioの信頼区間
  - Clopper-Pearson信頼区間を用いたexactな条件付き信頼区間
  - Wilsonスコア信頼区間を用いた条件付き信頼区間
  - 漸近的なunconditionalな信頼区間（参考）

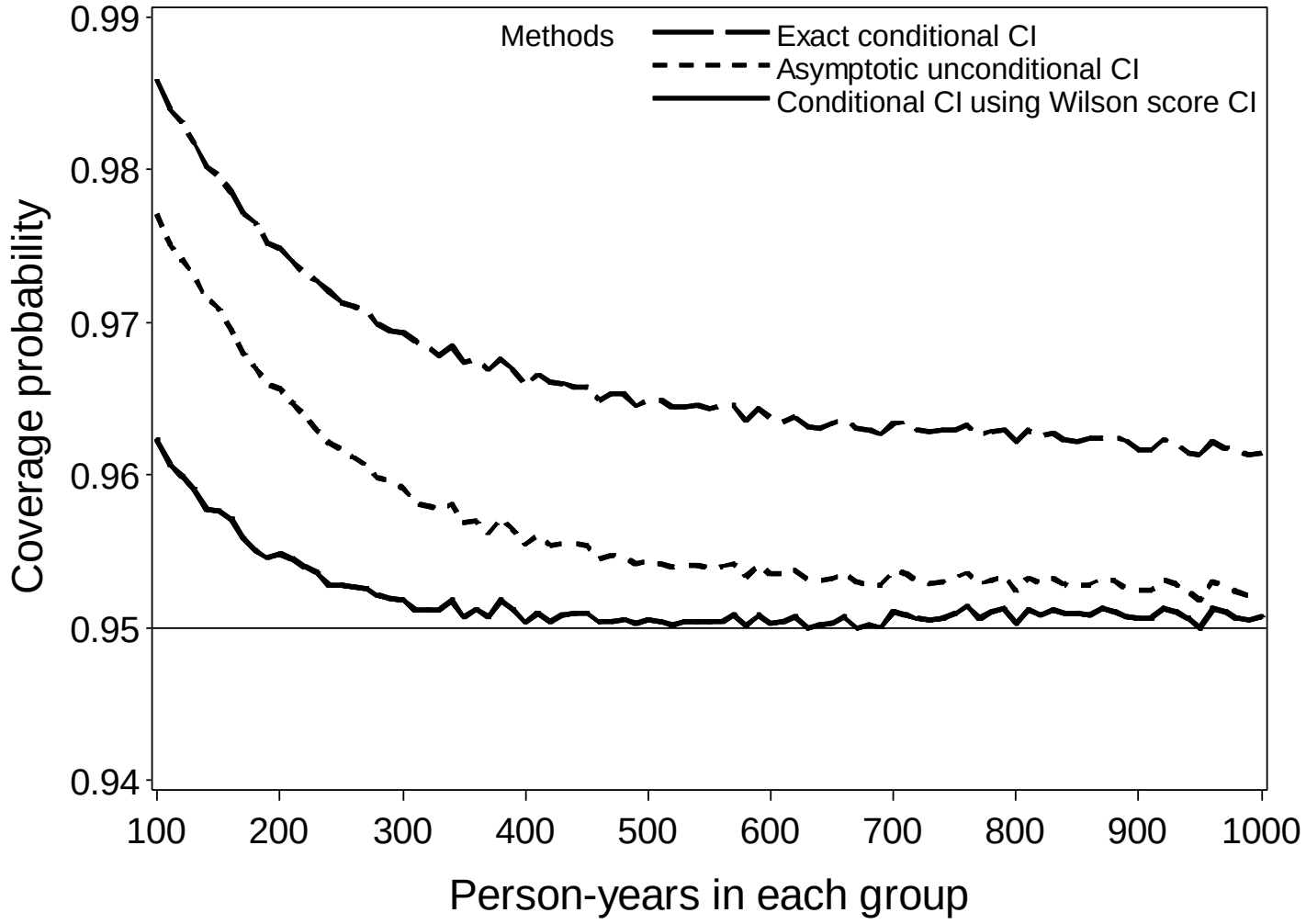
$$\exp\left[\log\left(\frac{c_1 / y_1}{c_2 / y_2}\right) \pm z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{1}{c_1}+\frac{1}{c_2}}\right]$$

（例えば、Rothman & Greenland, 2008, p.295参照)

被覆確率の計算方法

- 設定
  - 2群の人・年の比y_2/y_1を1に固定
  - 各群の人・年を100～1000まで10刻みで変化
  - 2群の平均的な年当たりの発現率を0.05に固定した上で、種々のrate ratio(0.25～4)を想定
- モンテカルロ・シミュレーション
  - 各群独立にケース数をPoisson乱数を発生
  - 各設定ごとに10000回反復、被覆確率（信頼区間が設定した真のrate ratioを含む確率）を計算
- 平均被覆確率
  - Rate ratio=0.25～4の範囲を対数スケール上で40等分し、
  - それら種々のrate ratioについて被覆確率を計算
  - それらについて平均を取り、平均被覆率とした。

Rate ratioの3つの信頼区間の平均被覆確率



平均被覆確率の比較の結果

- Wilsonスコア信頼区間を用いた条件付き信頼区間
  - 常に平均被覆確率は名義的信頼水準95%を下回らない、かつ
  - 常に他の信頼区間の平均被覆確率よりも名義的信頼水準に近い
- Exactな条件付き信頼区間は保守的
- 漸近的なunconditionalな信頼区間はそれらの中間

- Wilsonスコア信頼区間を用いた条件付き信頼区間が平均被覆確率の観点から最も優れている。
- しかし、 この信頼区間に対応する統計的検定やサンプルサイズ計算の方法がない。

まとめ

- Rate ratioのexactな条件付き推測に関わる3つの方法を紹介
  - Exactな条件付き信頼区間
  - Exactな条件付き検定
  - それらための例数計算
- Wilsonスコア信頼区間を用いたRate ratioの条件付き信頼区間を提案
  - 被覆確率の観点から他の2つの信頼区間よりも優れる
- 上記はいずれもSASではサポートされていないが、SASの関数を用いて容易に計算可能

引用文献

- Agresti, A., Coull, B.A., Approximate is better than exact for interval estimation of binomial proportions. The American Statistician, 52: 119-126, 1998.
- Breslow, N. E., Day, N. E., Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. International Agency for Research on Cancer, 1987.
- Chan, I. S. F., Bohidar, N. R., Exact power and sample size for vaccine efficacy studies. Commun. Statist.-Theory Meth., 27: 1305-1322, 1998.
- Newcombe, R. G., Two-sided confidence intervals for the single proportion – comparison of seven methods, Statist. Med., 17: 857-872, 1998.
- Przyborowski, J., Wilenski, H., Homogeneity of Results in Testing Samples from Poisson Series: With an Application to Testing Clover Seed for Dodder, Biometrika 31: 313-323, 1940
- Rothman, K. J, Greenland, S., Lash, T. L., Modern epidemiology. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008.