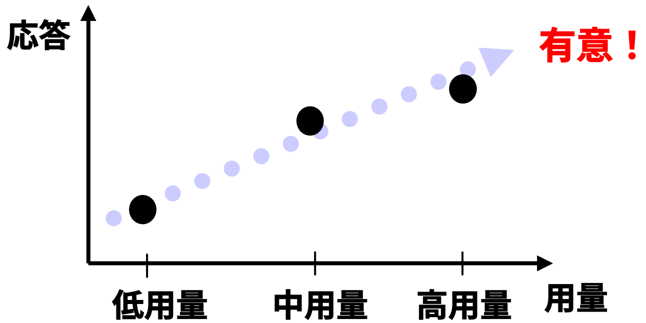
視覚的に満足できる用量反応試験のための必要症例数

塩野義製薬(株)　解析センター
落合 俊充, 松村 智恵子, 渡辺 秀章, 田崎 武信

SAS Forumユーザー会　学術総会2004

想定場面

- 3種の用量群を設けた用量反応試験



興味の対象

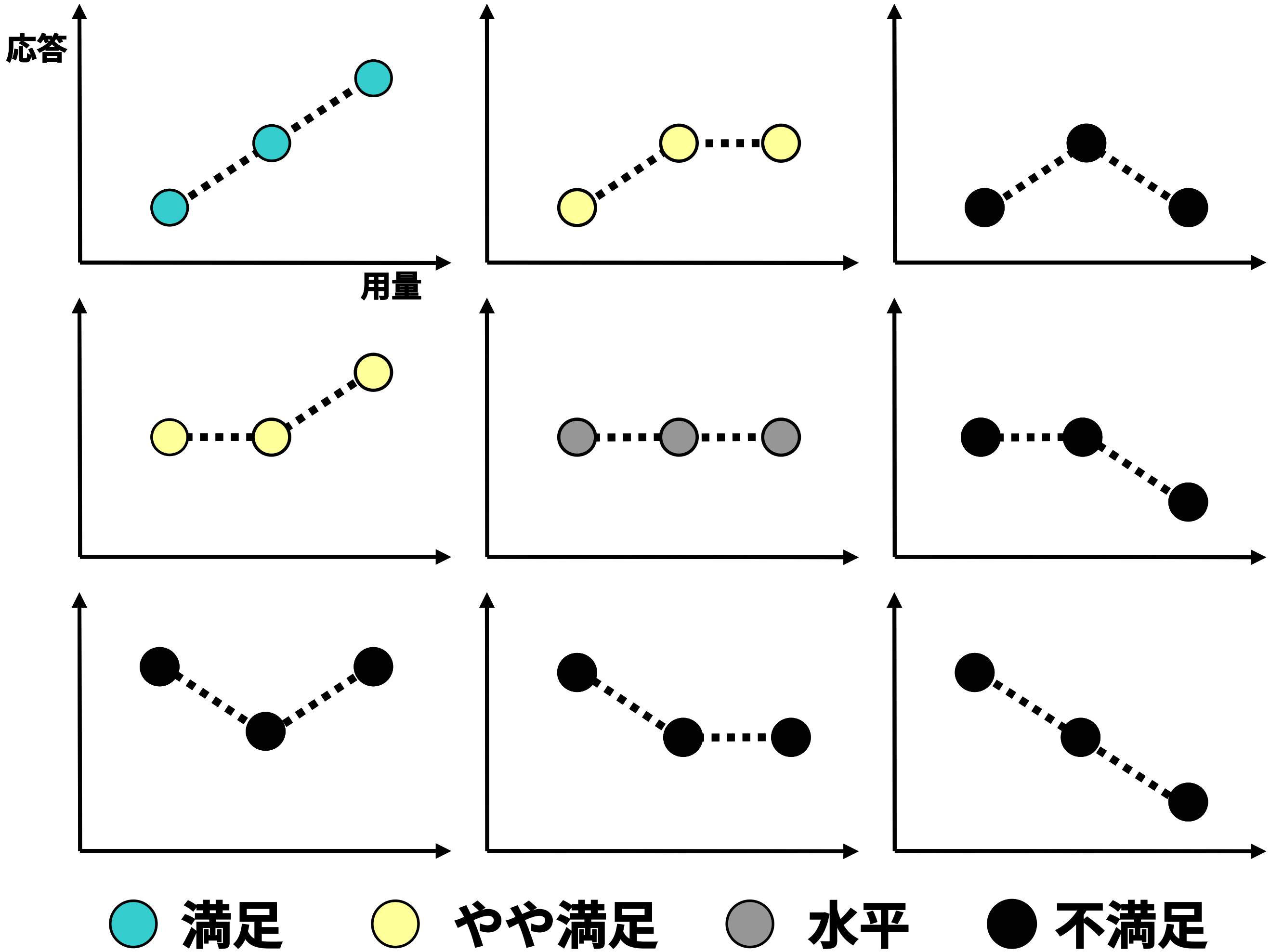
- 有意な傾向性 (線形性) が認められるか否か

＋

- 用量と応答の平均値の関係が**視覚的に満足**できるものであるか否か

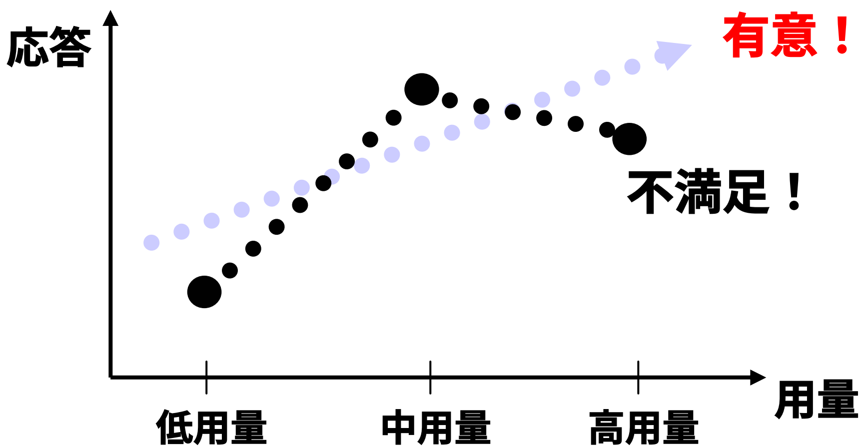
視覚的満足度

用量反応試験の結果として取りうる用量と応答の平均値の関係を9パターンに分類 → 視覚的満足度を4つに大別



なぜ，視覚的満足度を考慮するのか？

視覚的に不満足な場合であっても有意な傾向性が認められることがある



傾向性検定では，応答の平均値の厳密な大小関係を考慮しているわけではない

- この形状が真の状態であるとみなされるかもしれない
- 新薬申請を行う際，訴求力を欠く結果として受け取られる恐れがある

例えば，応答を2値とした場合

Cochran-Armitage検定の結果と視覚的満足度の頻度

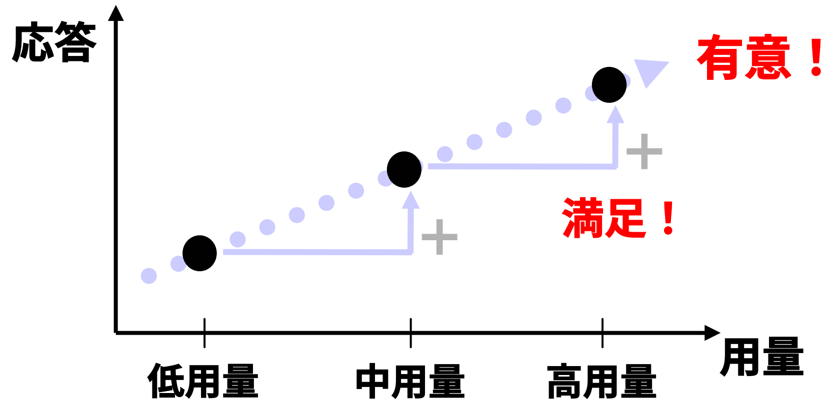
(π_1,π_2,π_3)	n	有意					有意でない					合計
		満足	やや満足	水平	不満足	小計	満足	やや満足	水平	不満足	小計	
(0.4, 0.5, 0.6)	10	1020	198	0	108	1326	1731	2093	216	4634	8674	10000
	20	1785	235	0	198	2218	2367	1419	66	3930	7782	10000
	40	3825	303	0	475	4603	2024	787	20	2566	5397	10000
	80	6306	255	0	588	7149	1421	327	0	1103	2851	10000
	100	7382	235	0	636	8253	924	139	2	682	1747	10000
(0.35,0.50,0.65)	10	2053	349	0	172	2574	1973	1985	128	3340	7426	10000
	20	3795	364	0	352	4511	2129	1125	34	2201	5489	10000
	40	6978	386	0	574	7938	984	304	1	773	2062	10000
	80	9219	146	0	341	9706	188	19	0	87	294	10000
	100	9615	102	0	219	9936	40	5	0	19	64	10000
(0.3, 0.5, 0.7)	10	3464	516	0	255	4235	1929	1596	81	2159	5765	10000
	20	6133	529	0	416	7078	1393	591	6	932	2922	10000
	40	9015	245	0	375	9635	213	47	0	105	365	10000
	80	9892	39	0	67	9998	1	0	0	1	2	10000
	100	9962	11	0	27	10000	0	0	0	0	0	10000

反復数10000回のシミュレーション結果

各用量群の母有効率，用量群は等間隔に設定

着目する望ましい状態

・・・ 傾向性が有意 ＋ 視覚的に満足



本稿での検討内容

2値応答　連続応答

- 視覚的に満足でき，かつ有意な傾向性が認められる確率の導出　理論的
- この確率に基づく症例数の試算　シミュレーション

2値応答の場合

Notation

$d_1, d_2, d_3\ (d_1 < d_2 < d_3)$：3種の用量

X_i：用量群$d_i\ (i=1,2,3)$の有効例数

$X_i \sim B(n, \pi_i), \quad X_1 \perp\!\!\!\perp X_2 \perp\!\!\!\perp X_3$

＊ 傾向性検定では, Cochran-Armitage検定（CA検定）を適用

＊ 有意水準は片側0.025

目的

- 視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率の理論的およびシミュレーションによる導出

視覚的に満足できる確率の導出

有意な傾向性が認められる確率の導出

視覚的に満足できる確率の理論的導出

$\hat{\pi}_i = \dfrac{X_i}{n} : \pi_i (i = 1,2,3)$の推定量

→ 視覚的に満足できる確率は

$X_1 < X_2 < X_3$を満たす (X_1, X_2, X_3) の組合せでの和

$$\begin{aligned}\Pr(\hat{\pi}_1 < \hat{\pi}_2 < \hat{\pi}_3) &= \Pr\left(\frac{X_1}{n} < \frac{X_2}{n} < \frac{X_3}{n}\right) \\ &= \Pr(X_1 < X_2 < X_3) \\ &= \sum_R \Pr(X_1 = x_1)\Pr(X_2 = x_2)\Pr(X_3 = x_3) \\ &= \sum_R \left\{ \prod_{i=1}^{3} \binom{n}{x_i} \pi_i^{x_i} (1-\pi_i)^{n-x_i} \right\}\end{aligned}$$

ここで, $R=\{(x_1, x_2, x_3) \mid x_1 < x_2 < x_3\}$

CA検定で有意な傾向性が認められる確率の理論的導出

CA検定で有意 ⟹ 検定統計量χ_{CA}が標準正規分布の上側2.5%点$z_{0.025}$以上となる場合

$$\chi_{CA}=\frac{\sum_{i=1}^{3}X_i d_i-\hat{p}n\sum_{i=1}^{3}d_i}{\sqrt{\hat{p}(1-\hat{p})n\left\{\sum_{i=1}^{3}d_i^2-\left(\sum_{i=1}^{3}d_i\right)^2/3\right\}}},\quad \hat{p}=\frac{\sum_{i=1}^{3}X_i}{3n}$$

⟹ 用量群と1群の例数を固定すれば，$\chi_{CA}\geqq z_{0.025}$を満たすか否かは$(X_1,\ X_2,X_3)$の組合せに依存

⟹ CA検定で有意な傾向性が認められる確率

$$\sum_{\chi_{CA}\geq z_{0.025}}\Pr(X_1=x_1)\Pr(X_2=x_2)\Pr(X_3=x_3)=\sum_{\chi_{CA}\geq z_{0.025}}\left\{\prod_{i=1}^{3}\binom{n}{x_i}\pi_i^{x_i}(1-\pi_i)^{n-x_i}\right\}$$

視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率の理論的導出

視覚的に満足できる確率：$X_1 < X_2 < X_3$ を満たす (X_1, X_2, X_3) の組合せでの和

CA検定で有意な傾向性が認められる確率：$\chi_{CA} \geqq z_{0.025}$ を満たす (X_1, X_2, X_3) の組合せでの和

視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率

$X_1 < X_2 < X_3$ かつ $\chi_{CA} \geqq z_{0.025}$ を満たす (X_1, X_2, X_3) の組合せでの $\Pr(X_1 = x_1)\Pr(X_2 = x_2)\Pr(X_3 = x_3)$ の和

$$\Pr\left(\hat{\pi}_1 < \hat{\pi}_2 < \hat{\pi}_3, \chi_{CA} \geq z_{0.025}\right) = \sum_{Q} \Pr(X_1 = x_1)\Pr(X_2 = x_2)\Pr(X_3 = x_3)$$

$$= \sum_{Q} \left\{ \prod_{i=1}^{3} \binom{n}{x_i} \pi_i^{x_i} (1-\pi_i)^{n-x_i} \right\}.$$

ここで，$Q = \{(x_1, x_2, x_3) \mid x_1 < x_2 < x_3, \chi_{CA} \geqq z_{0.025}\}$

視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率のシミュレーションによる導出

→ 理論的に導出した確率の妥当性の確認

Step1： 用量d_i (i=1,2,3) と母有効率π_i，1群例数nを定め，用量群ごとにn個の2項乱数を発生させる

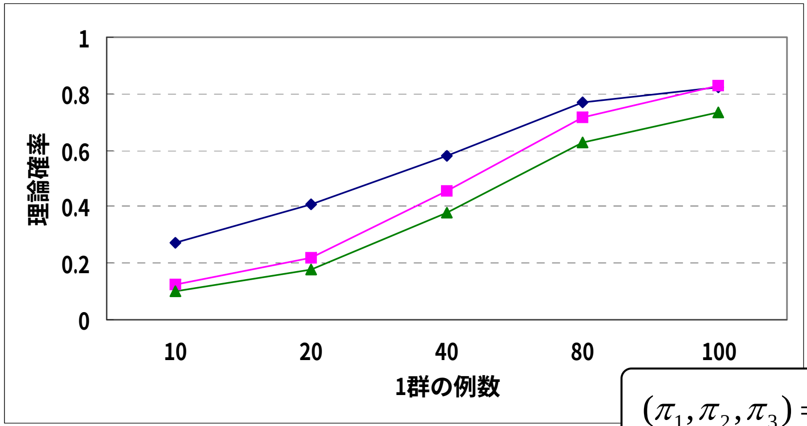
Step2： 用量群ごとに有効率の推定値x_i / n (i=1,2,3) を求める

Step3： Step2で求めた有効率の推定値の大小関係に基づいて視覚的満足度を判定するとともに，CA検定で有意な傾向性が認められるか否かを調べる

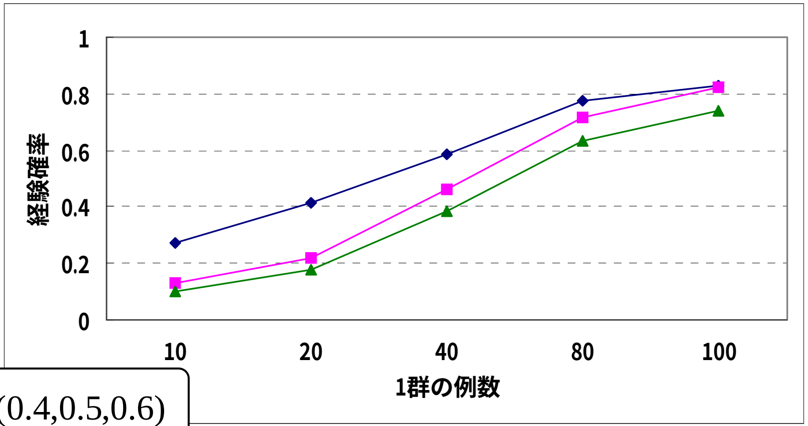
Step4： Step1からStep3までの操作を10000回繰り返し，視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められた割合を求める

理論的およびシミュレーションにより導出した確率

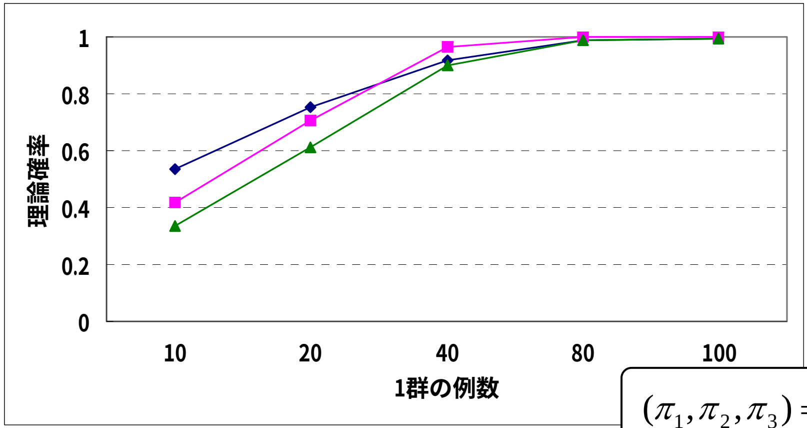
理論的

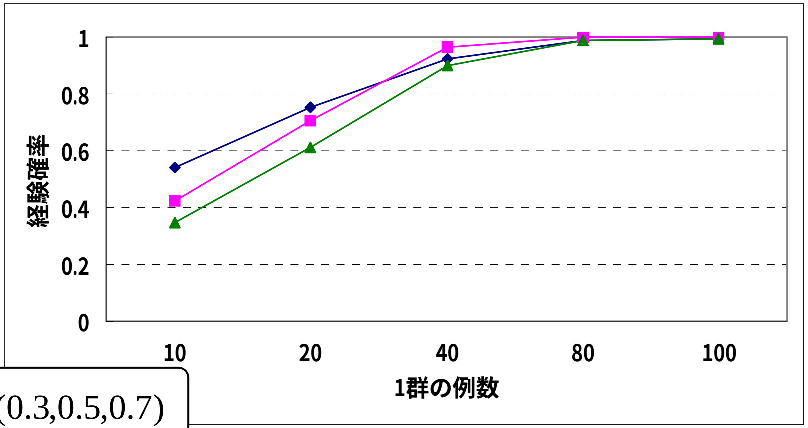


シミュレーション



$(\pi_1, \pi_2, \pi_3) = (0.4, 0.5, 0.6)$





$(\pi_1, \pi_2, \pi_3) = (0.3, 0.5, 0.7)$

用量群は等間隔に設定

-◆-：視覚的に満足，-■-：傾向性が有意，-▲-：満足かつ有意

0.8以上の確率を達成するために必要な1群の症例数

(π_1, π_2, π_3)	(d_1, d_2, d_3)	視覚的に満足	傾向性が有意	満足かつ有意
(0.4 , 0.5 , 0.6)	等間隔	91	97	122
(0.35 , 0.50 , 0.65)	等間隔	42	41	52
(0.3 , 0.5 , 0.7)	等間隔	24	23	30
(0.35 , 0.50 , 0.60)	等間隔	63	60	81
(0.35 , 0.50 , 0.55)	等間隔	165	96	179
(0.6 , 0.7 , 0.8)	等間隔	77	81	101
(0.4 , 0.5 , 0.6)	(20 , 40 , 80)	91	101	124
(0.35 , 0.50 , 0.65)	(20 , 40 , 80)	42	44	55
(0.3 , 0.5 , 0.7)	(20 , 40 , 80)	24	25	31
(0.35 , 0.50 , 0.60)	(20 , 40 , 80)	63	67	83
(0.35 , 0.50 , 0.55)	(20 , 40 , 80)	165	113	182
(0.6 , 0.7 , 0.8)	(20 , 40 , 80)	77	83	103

一般的に参考とされる症例数

視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率が0.8以上となるようにするためには，一般的に見積られる症例数の2.4～8.6割増し！

連続応答の場合

Notation

$d_1, d_2, d_3\ (d_1 < d_2 < d_3)$：3種の用量

X_{ij}：用量群$d_i\ (i=1,2,3)$ の被験者$j(\ j=1,2,\cdots,n)$の応答

$X_{ij} \overset{i.i.d.}{\sim} N(\mu_i, \sigma^2), \quad X_{1j} \perp\!\!\!\perp X_{2j} \perp\!\!\!\perp X_{3j}$　　ただし，σ^2は既知とする

＊ 傾向性検定では，単回帰係数の有意性検定を適用

有意水準は片側0.025

$$Y_k = \beta_0 + \beta_1 d_k + \varepsilon_k, \quad \varepsilon_k \overset{i.i.d.}{\sim} N(0,\sigma^2), \quad k = 1,2,\cdots,3n$$

$$(Y_1,\cdots,Y_{3n})^T = (X_{11},\cdots,X_{1n},X_{21},\cdots,X_{2n},X_{31},\cdots,X_{3n})^T,$$

$$(d_1,\cdots,d_{3n})^T = (d_1,\cdots,d_1,d_2,\cdots,d_2,d_3,\cdots,d_3)^T$$

検定統計量：$Z = Z(\bar{X}_1, \bar{X}_2, \bar{X}_3) \sim N(0,1), \quad \bar{X}_i = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} X_{ij} \sim N\left(\mu_i, \frac{\sigma^2}{n}\right) (i=1,2,3)$

σ^2を既知とするとき，Zは応答の標本平均の関数として表すことができる

視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率の理論的導出

$f_{\overline{X}_1,\overline{X}_2,\overline{X}_3}:\overline{X}_1,\overline{X}_2,\overline{X}_3$の同時密度関数

＊ 視覚的に満足できる確率：$\Pr(\overline{X}_1<\overline{X}_2<\overline{X}_3)$

$-\infty<\overline{x}_1<\overline{x}_2,-\infty<\overline{x}_2<\overline{x}_3,-\infty<\overline{x}_3<\infty$の範囲で$f_{\overline{X}_1,\overline{X}_2,\overline{X}_3}$を積分した値

＊ 単回帰の有意性検定で有意な傾向性が認められる確率：

$f_{\overline{X}_1,\overline{X}_2,\overline{X}_3}\cdot I_A$を$-\infty<\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3<\infty$の範囲で積分した値

$$I_A(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3)=\begin{cases}1, & (\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3)\in A\\ 0, & \text{otherwise}\end{cases},\quad A=\{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3)\mid Z(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3)\geq z_{0.025}\}$$

＊ 視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率：

$f_{\overline{X}_1,\overline{X}_2,\overline{X}_3}\cdot I_A$を$-\infty<\overline{x}_1<\overline{x}_2,-\infty<\overline{x}_2<\overline{x}_3,-\infty<\overline{x}_3<\infty$の範囲で積分した値

$$\int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\overline{x}_3}\int_{-\infty}^{\overline{x}_2} f_{\overline{X}_1,\overline{X}_2,\overline{X}_3}(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3)I_A(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\overline{x}_3)d\overline{x}_1d\overline{x}_2d\overline{x}_3$$

視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率のシミュレーションによる導出

→ 理論的に導出した確率の妥当性の確認

… 理論導出では，重積分を行う必要がある

→ 数値積分の繰り返しにより誤差が増大

Step1： 各用量群の用量d_i (i=1,2,3) と平均μ$_i$，分散σ^2， 1群例数nを定め，用量群ごとにn個の正規乱数を発生させる

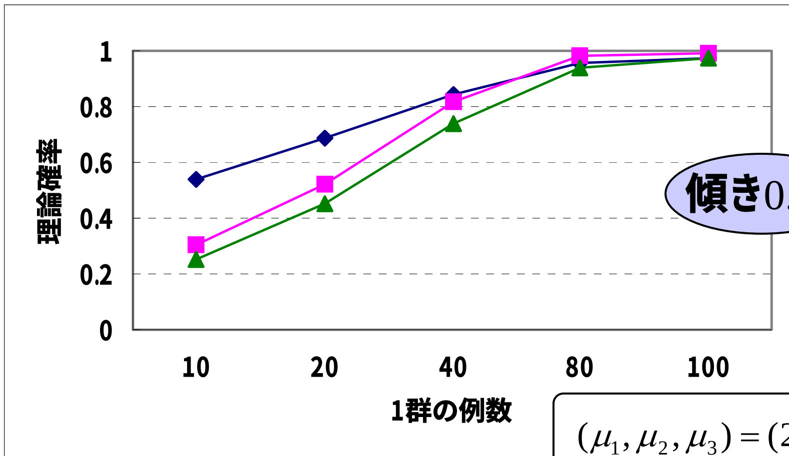
Step2： 用量群ごとに応答の平均を推定する．

Step3： Step2で求めた平均の推定値の大小関係に基づいて視覚的満足度を判定するとともに，単回帰係数の有意性検定で有意な傾向性が認められるか否かを調べる（σ^{2}は既知とする）

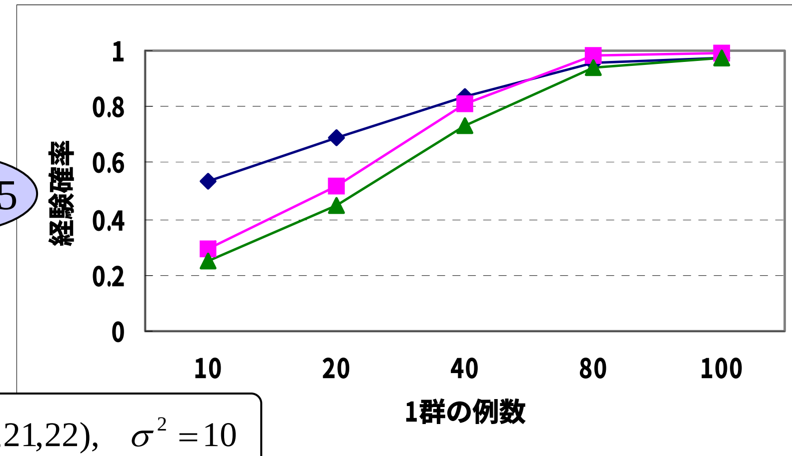
Step4： Step1からStep3までの操作を10000回繰り返し，視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められた割合を求める

理論的およびシミュレーションにより導出した確率

理論的

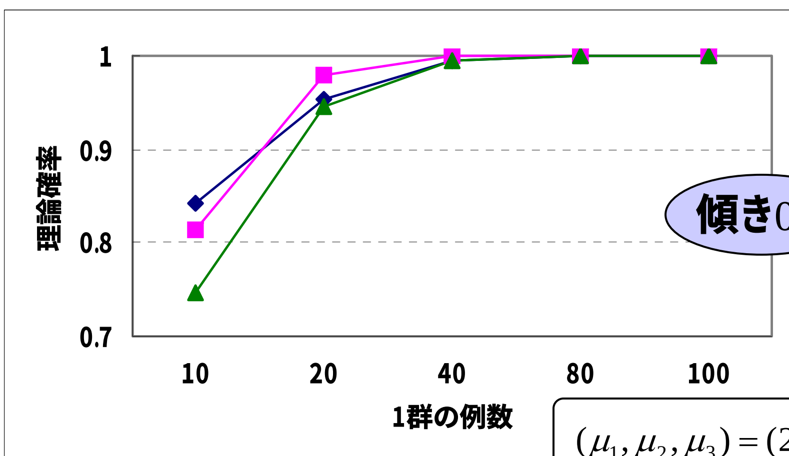


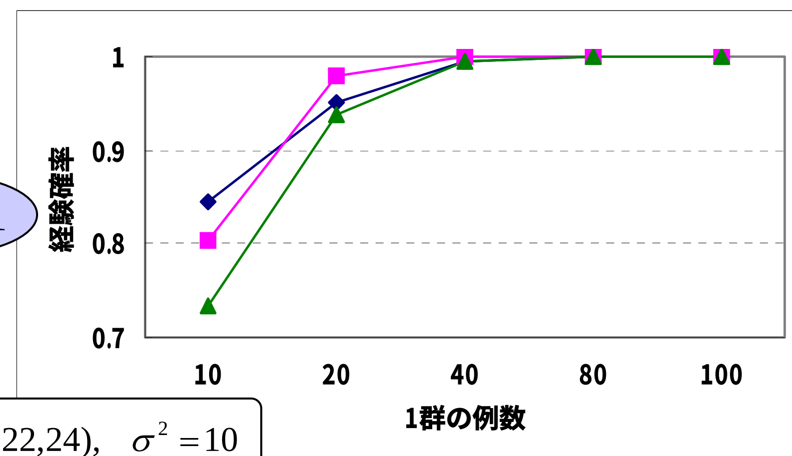
シミュレーション



傾き0.05

$(\mu_1, \mu_2, \mu_3) = (20,21,22), \quad \sigma^2 = 10$





傾き0.1

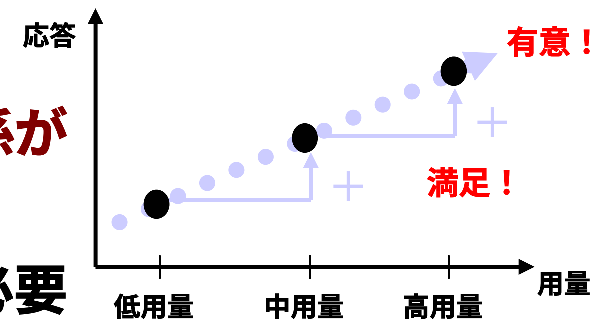
$(\mu_1, \mu_2, \mu_3) = (20,22,24), \quad \sigma^2 = 10$

用量群は (20,40,60)

-◆-:視覚的に満足, -■-:傾向性が有意, -▲-:満足かつ有意

まとめ

- 有意な傾向性が認められることに加え，視覚的満足度を考慮



→ **用量と応答の平均値の関係が単調増加となることを重視**

→ 用量反応関係を示す際に必要

- 2値応答と連続応答のそれぞれの場合で，視覚的に満足かつ有意な傾向性が認められる確率を導出

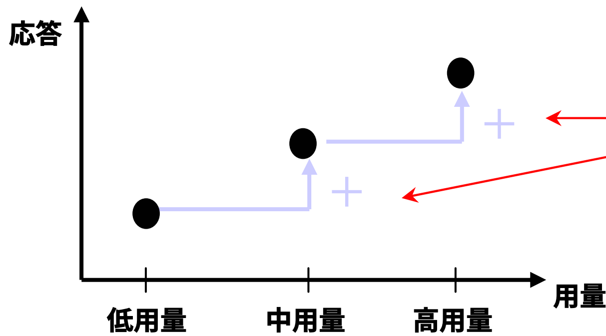
→ Pr (有意)　＞　Pr (満足かつ有意)

→ Pr (満足かつ有意) ≧0.8を満たすためにはより多くの症例数が必要

本検討では，
Pr (有意) ≧0.8となる症例数よりの2.4～8.6割増

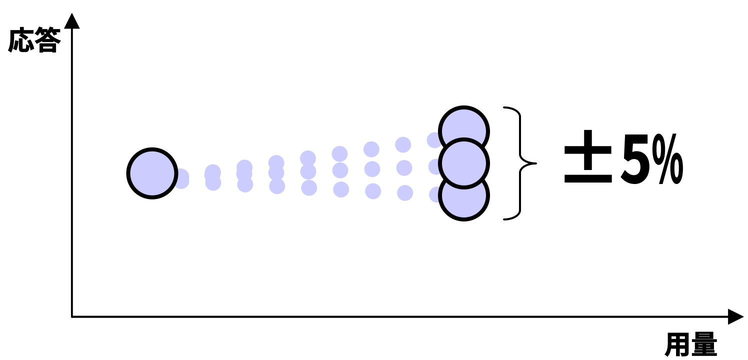
今後の課題

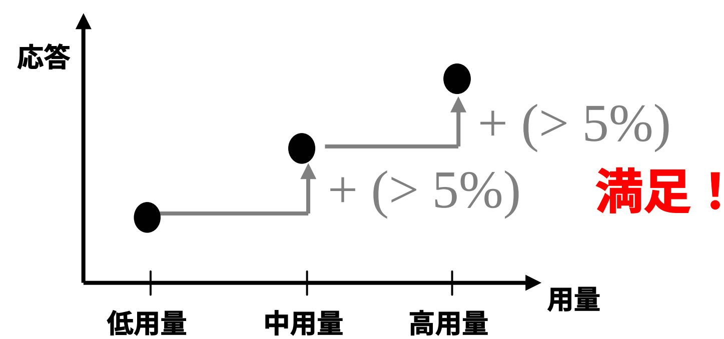
- **視覚的満足度の捉え方**(1)



本稿では，わずかでも増加していれば，視覚的に「満足」と仮定

例えば，5%**程度の変化は水平とみなす**

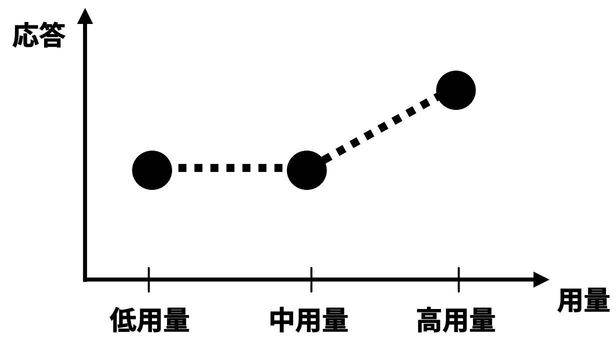


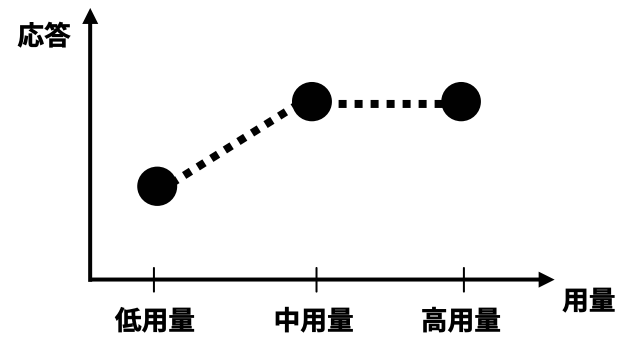


Pr **(満足かつ有意) ↓，必要症例数↑**

- **視覚的満足度の捉え方**(2)

視覚的に「やや満足」の状態は許容できる結果かもしれない





満足とやや満足の状態を「視覚的に満足」と仮定

→ Pr (**満足かつ有意**) **↑, 必要症例数↓**

しかし, 例えば中用量群でプラトーに達することがあらかじめ予想される場合, 傾向性検定を行うことは問題では？

終わり