
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

興和株式会社

中西豊支 五所正彦 菅波秀規

目次

- はじめに
- 目的
- 生存時間解析の症例数設計
- 2つの方法の比較
 - nQueryの採用している方法
 - POWERプロシジャの採用している方法
- 数値実験による比較
- まとめ

はじめに 1/2

- 症例数設定

- 臨床研究を実施する際、研究の計画者は仮説を検証するために十分かつ必要最小限と思われる症例数を設定する必要がある

- 品質管理

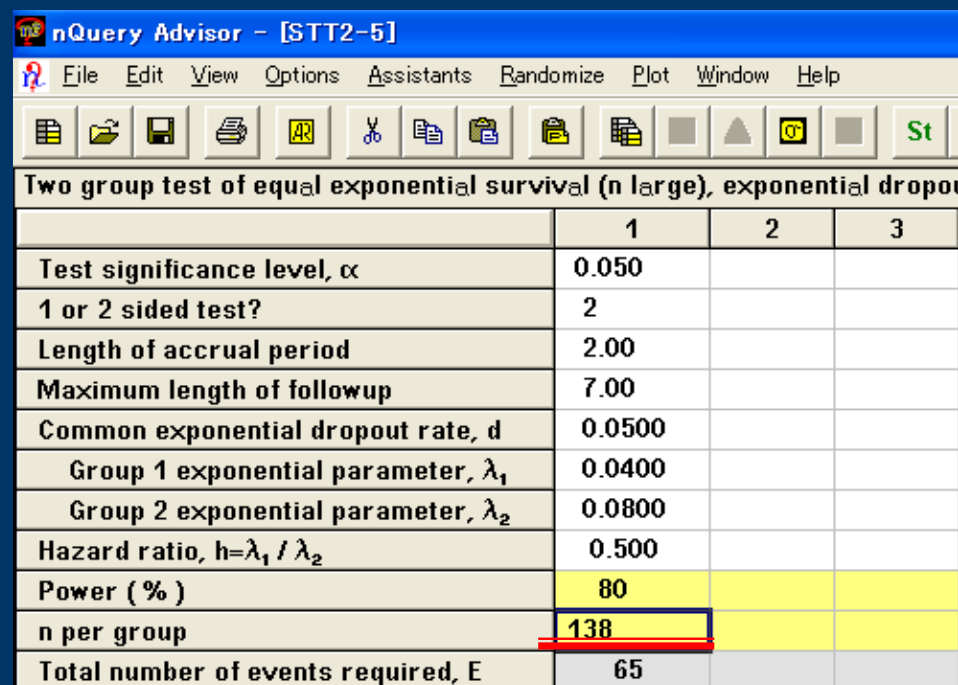
- 症例数設定は重要な仕事であるため、十分な品質管理を実施する必要がある
 - nQueryとDATAステップ
 - nQueryとシミュレーション
 -

はじめに 2/2

- SAS V9 POWERプロシジャ
 - 様々な症例数設定が行えるようになった
 - いくつかnQueryと比較した
- 生存時間解析の症例数設定でnQueryとPOWERプロシジャの結果が異なった！
 - なぜ？？

nQueryとPOWERプロシジャによる症例数設定

同一条件で症例数設定を実行



nQuery Advisor - [STT2-5]

File Edit View Options Assistants Randomize Plot Window Help

Two group test of equal exponential survival (n large), exponential dropout

	1	2	3
Test significance level, α	0.050		
1 or 2 sided test?	2		
Length of accrual period	2.00		
Maximum length of followup	7.00		
Common exponential dropout rate, d	0.0500		
Group 1 exponential parameter, λ_1	0.0400		
Group 2 exponential parameter, λ_2	0.0800		
Hazard ratio, $h=\lambda_1 / \lambda_2$	0.500		
Power (%)	80		
n per group	138		
Total number of events required, E	65		

The POWER Procedure
Log-Rank Test for Two
Survival Curves
Fixed Scenario Elements

Computed N Per Group
Actual N Per
Power Group
0.801 131

必要症例数: 138例



必要症例数: 131例

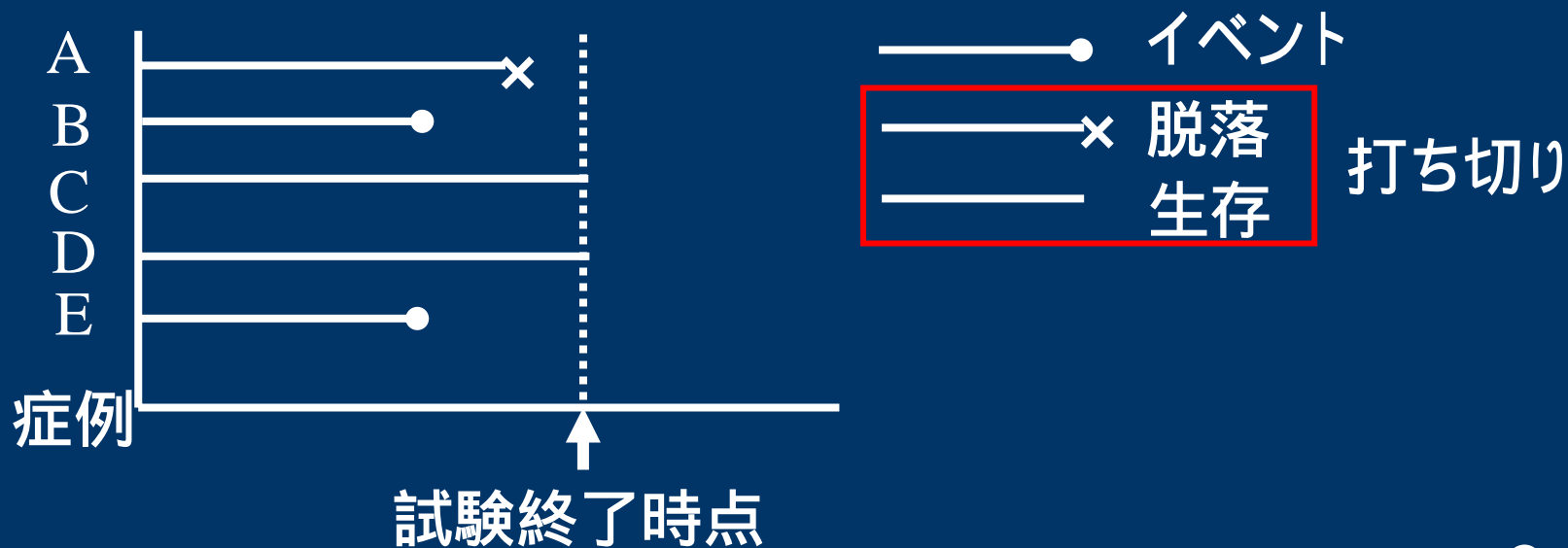
異なる

発表目的

- nQueryとPOWERプロシジャの計算方法の違いの提示
- 数値実験を行い、nQueryとPOWERプロシジャの性質について報告

生存時間解析

- イベント(目的の反応)が起きるまでの時間を解析対象
- 打ち切りを受けたデータを扱う
- 本発表では2群比較に限定する



生存時間解析における症例数設定

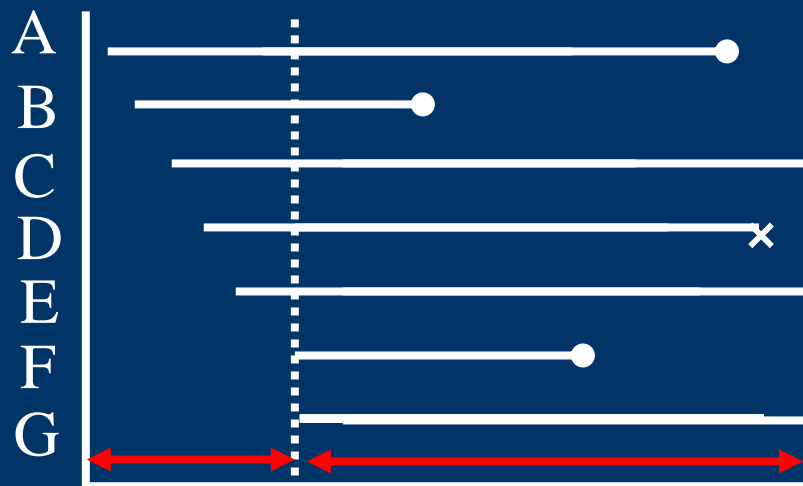
- 解析としてログランク検定を用いる
- イベント発現数に依存
 - 生存時間解析では症例数そのものが推定精度に影響を与えるのではない(2003浜田)
- 必要症例数 (N)

$$N = \frac{\text{必要イベント数}(d)}{\text{イベント発現割合}} \times 2$$

本発表で考えている試験デザイン



症例

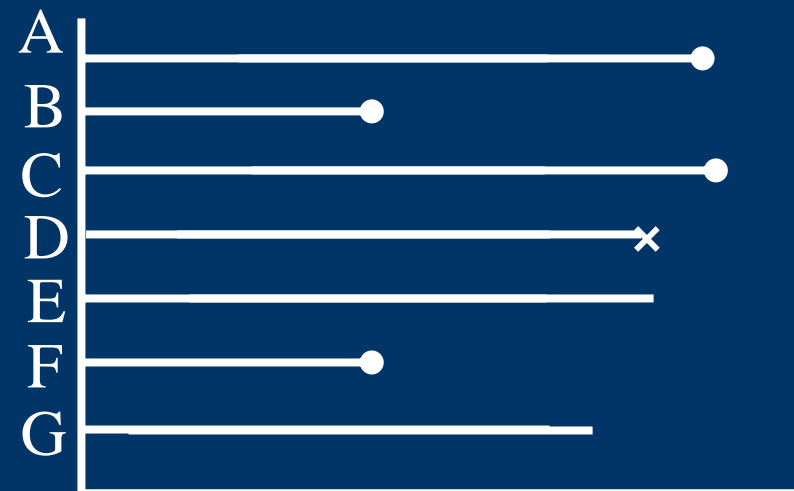


登録期間 追跡期間

(T年) (年)

組み入れ開始からの経過時間

症例



観察開始からの経過時間

2つの方法の比較

- nQueryとPOWERプロシジャで症例数設定

- nQuery

- Lakatos,E. , Lan,K.K.G. (1992),”A comparison of sample size methods for the log-rank statistic”, Statistics in Medicine, 11:179-191

- POWERプロシジャ

- Lakatos,E. (1988), “Sample size based on the log-rank statistic in complex trials using the log-rank test”, Statistics in Medicine, 1:121-129 clinical trials”, Biometrics, 44:229-241

- 両者で採用している論文が異なる

nQueryで採用している方法

- Lakatos (1992)

$$\text{必要症例数 } N = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 \times 2}{(\log \lambda_2 - \log \lambda_1)^2} \times \left[\frac{1}{P_2} + \frac{1}{P_1} \right]$$

必要イベント数 イベント発現割合
Schoenfeld式

ただし、イベント発現割合は

$$P_j = \left[1 - \frac{e^{-\lambda_j^* T} (1 - e^{-\lambda_j^* T})}{\lambda_j^* T} \right] \times \frac{\lambda_j}{\lambda_j^*}$$

λ_j : 群 j のハザード
 L_j : 群 j の脱落ハザード
 $\lambda_j^* = \lambda_j + L_j$

必要イベント数 (Schoenfeld式)

- 生存時間に指数分布を仮定

- 登録期間、脱落は考慮しない

- 帰無仮説

$$\log \lambda_2 - \log \lambda_1 = 0$$

λ_1 : 群1のハザード

λ_2 : 群2のハザード

- Z統計量

$$Z = \frac{\log(h_2) - \log(h_1)}{\sqrt{V[\log(h_2) - \log(h_1)]}}$$

$$\frac{\log(h_2) - \log(h_1)}{\sqrt{\frac{1}{d_2} + \frac{1}{d_1}}}$$

$$\frac{\log(h_2) - \log(h_1)}{\sqrt{\frac{2}{d}}}$$

d_i : 群*i*のイベント数

- 必要イベント数(d)

$$d = \frac{2\{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}\}^2}{\{\log \lambda_2 - \log \lambda_1\}^2}$$

イベント発現割合

- 仮定
 - 生存関数、脱落関数：指数分布
 - 登録期間中のエントリー：一様分布
- イベント発現割合

$$\left[1 - \int_0^T \exp(-\lambda_j(T-t+\tau)) \times \exp(-L_j(T-t+\tau)) \times \frac{1}{T} dt \right] \times \frac{\lambda_j}{\lambda_j + L_j}$$

イベントまたは脱落
を起こす割合

全体 - (イベントを起こしていない割合 かつ 脱落を起こしていない割合)

ノンパラをパラメトリックに

- 解析としてログランク検定を用いる
- Schoenfeld式は指数分布を仮定したパラメトリックに必要イベント数を算出
- 指数分布を仮定した症例数設定はログランク検定の代わりとなる (2003 浜田)

POWERプロシジャの採用している方法 1/6

- Lakatos(1988)
 - ログランク検定に基づく方法

$$\text{必要症例数 } N = \left(\frac{z_{1-\beta} + z_{1-\alpha}}{E^*} \right)^2$$

ただし、

$$E^* = \frac{\sum_{i=0}^{M-1} D_i^* r_i^* \left[\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right]}{\sqrt{\sum_{i=0}^{M-1} D_i^* r_i^{*2} \frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2}}}$$

POWERプロシジャの採用している方法 2/6

- 試験期間をM個に分割 (1年をb個に分割)

0

T年

T+ τ 年

実薬
プラセボ

0	1	...	i	i+1	...	M-2	M-1
---	---	-----	---	-----	-----	-----	-----

- 区間ごとのハザード、脱落ハザードの指定

ここでは実薬群について記載

0	1	...	i	i+1	...	M-2	M-1
---	---	-----	---	-----	-----	-----	-----

ハザード

h_{10} h_{11} ... h_{1i} h_{1i+1} ... h_{1M-2} h_{1M-1}

脱落ハザード

ψ_{10} ψ_{11} ... ψ_{1i} ψ_{1i+1} ... ψ_{1M-2} ψ_{1M-1}

POWERプロシジャの採用している方法 3/6

• リスク集合

実薬	N_{10}	N_{12}	\cdots	N_{1i}	N_{1i+1}	\cdots	N_{1M-2}	N_{1M-1}
プラセボ	N_{20}	N_{22}	\cdots	N_{2i}	N_{2i+1}	\cdots	N_{2M-2}	N_{2M-1}

例) 実薬群

0番目の区間のリスク集合

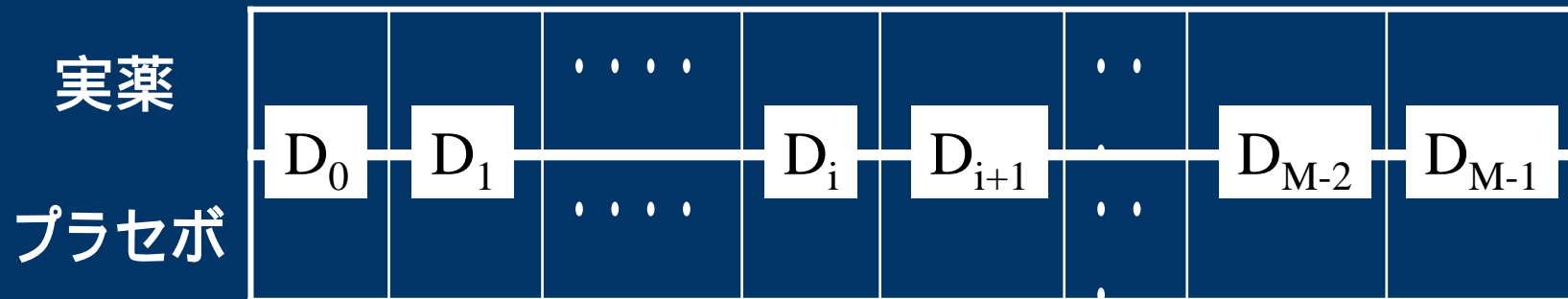
$$N_{10} = N/2$$

i+1番目の区間のリスク集合

$$N_{1i+1} = N_{1i} \left[1 - h_{1i} \left(\frac{1}{b} \right) - \psi_{1i} \left(\frac{1}{b} \right) - \left(\frac{1}{b(T + \tau - t_i)} \right) 1_{(t_i > \tau)} \right]$$

POWERプロシジャの採用している方法 4/6

• 2群合わせたイベント数



i番目の区間のイベント数

$$D_i = \frac{h_{1i}N_{1i} + h_{2i}N_{2i}}{b}$$

• 検定統計量

$$E = \frac{\sum_{i=0}^{M-1} \left(\text{イベント数} - \text{期待イベント数} \right)}{\sqrt{V \left[\sum_{i=0}^{M-1} \left(\text{イベント数} - \text{期待イベント数} \right) \right]}}$$

POWERプロシジャの採用している方法5/6

- 検定統計量

$$E = \frac{\sum_{i=0}^{M-1} D_i \left[\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right]}{\sqrt{\sum_{i=0}^{M-1} D_i \frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2}}}$$
$$= N^{\frac{1}{2}} \times E^*$$
$$= N^{\frac{1}{2}} \times \frac{\sum_{i=0}^{M-1} D_i^* \left[\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right]}{\sqrt{\sum_{i=0}^{M-1} D_i^* \frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2}}}$$

ただし、

$\theta_i : h_2(t_i) / h_1(t_i)$ ハザード比

$\phi_i : N_2(i) / N_1(i)$ リスク集合比

POWERプロシジャの採用している方法 6/6

- Eは近似的に $N(E,1)$ に従う
- 必要症例数 (N)

$$E = N^{\frac{1}{2}} E^* = z_{1-\beta} + z_{1-\alpha}$$

$$\therefore N = \frac{(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2}{E^*}$$

nQueryとPOWERプロシジャの違い

- nQuery (パラメトリック)

生存時間に指数分布を
仮定している、Schoenfeld式

イベントが起きる毎に分割表
を作成して、ログランク検定



登録期間、脱落を考慮した
イベント発現割合

Lacatos (1992)

- POWERプロシジャ (ノンパラメトリック)

Lacatos (1986)



区間を定め、区間ごとに分割表を
作成して、ログランク検定



区間ごとのハザード、
脱落ハザード、登録期間
割合をリスク集合に反映

nQueryとPOWERプロシジャによる症例数設定

- 登録期間(T): 0年、2年

- 追跡期間(τ): 5年

- 生存関数

$$S_1(t) = \exp(-\lambda_1 \times t) \quad S_2(t) = \exp(-0.08 \times t)$$

$$\lambda_1 = \begin{matrix} 0.04 & 0.056 & 0.072 \\ (\text{HR} = 0.5 & 0.7 & 0.9) \end{matrix}$$

- 脱落関数

$$L(t) = \exp(-L \times t) \quad L = 0, 0.05, 0.10$$

- 合計18通り

nQueryとPOWERプロシジャによる症例数設定

- nQueryの入力画面

nQuery Advisor - [STT2-2]

File Edit View Options Assistants Randomize Plot Window Help

Two group test of equal exponential survival (n large), exponential drop

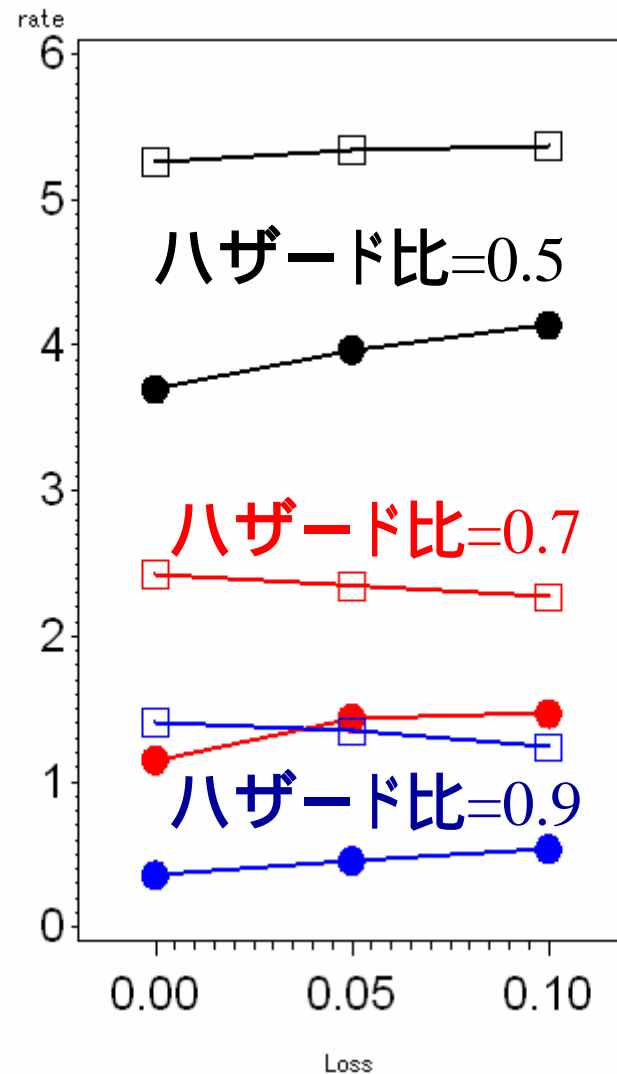
	1	2	3
Test significance level, α			
1 or 2 sided test?			
Length of accrual period			
Maximum length of followup			
Common exponential dropout rate, d			
Group 1 exponential parameter, λ_1			
Group 2 exponential parameter, λ_2			
Hazard ratio, $h = \lambda_1 / \lambda_2$			
Power (%)			
n per group			
Total number of events required, E			

nQueryとPOWERプロシジャによる症例数設計

POWERプロシジャのプログラム例

```
proc power;  
twosamplesurvival test = logrank  
groupsurvexphazards=(0.08 0.04)  
grouplossexphazards=0.05| 0.05  
accrualtime = 2  
followuptime = 5  
npergroup=.  
Power=0.8;Run;
```


症例数設計の結果



登録期間
0年
2年

縦軸=

$$\frac{n\text{Query} - \text{POWER}}{\text{POWER}} \times 100$$

数値実験

1. 症例数

- ・ nQuery、POWERプロシジャのそれぞれ算出された症例数

2. 生存時間、脱落時間

- ・ 症例毎に生存時間、脱落時間を独立に指数分布に従う乱数を発生させる

3. イベント、脱落、打ち切り

- ・ 2.で短い方を採用。(登録期間+追跡期間)より短いときにイベントまたは脱落とし、それ以外は区間打ち切りとする

4. 解析

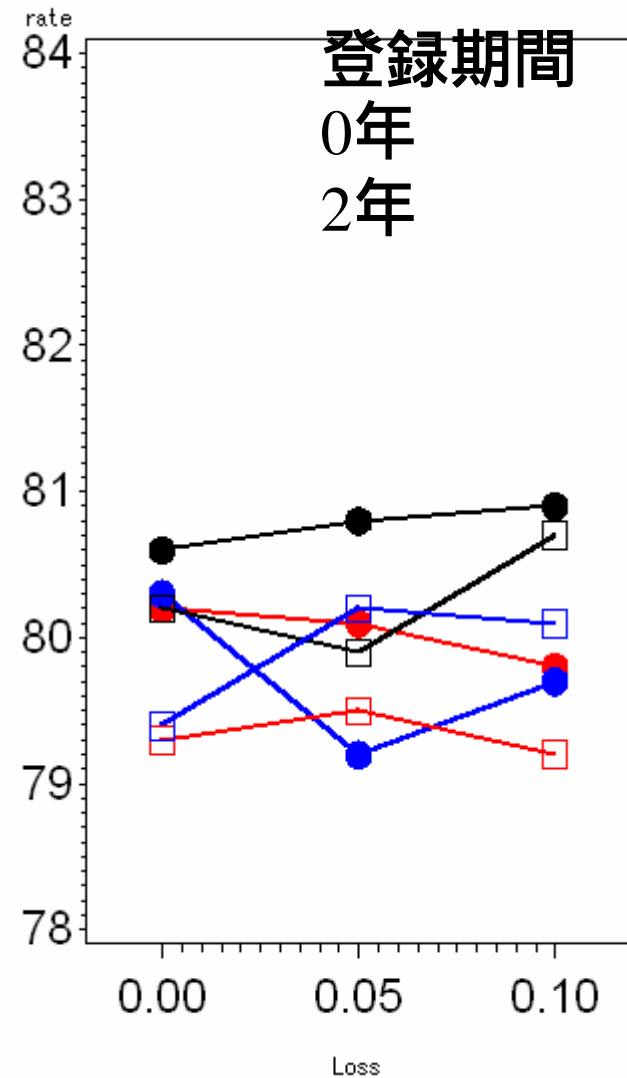
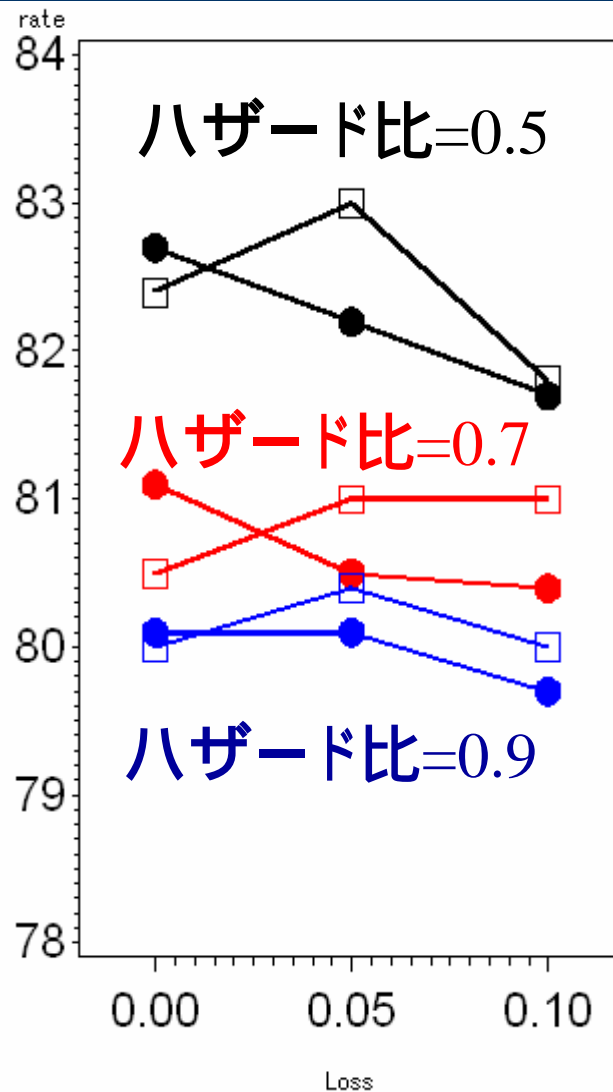
- ・ ログランク検定

5. 2. ~ 4.を10000回繰り返し有意となる割合を検討する

検出力の比較

nQuery

POWERプロシジャ



考察

- ハザード比が1から離れる程、nQueryとPOWERプロシジャの結果が異なる
- ハザード比が1から離れる程、nQueryの結果は実際に必要な症例数より多い
 - Schoenfeld式では2群のイベント数が等しいとしているため帰無仮説の下での分散が小さく評価

まとめ

- nQueryとPOWERプロシジャの結果が異なる原因は症例数設定の構成方法が異なるためであり、ハザード比や登録期間の有無によって影響することを示した。

参考文献

1. 浜田知久馬, 藤井陽介 (2003), ”生存時間解析の症例数設計”, 日本SASユーザー会2003論文集, 73-98
2. 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ユーザー会学術総会2005論文集, 127-151
3. Schoenfeld, D. (1981), ”The asymptotic properties of nonparametric tests for comparing survival distribution”, Biometrika, 68:316-319
4. Freedman, L.S. (1982), ”Tables of the number of patients required in clinical
5. Lakatos, E. (1988), ”Sample size based on the log-rank statistic in complex trials using the log-rank test”, Statistics in Medicine, 1:121-129 clinical trials”, Biometrics, 44:229-241
6. Lakatos, E. , Lan, K.K.G. (1992), ”A comparison of sample size methods for the log-rank statistic”, Statistics in Medicine, 11:179-191
7. <http://ftp.sas.com/techsup/download/stat/power.pdf>
2006/05/16
8. Statistical Solutions Ltd. (2005), nQuery Advisor Version 6.0 Userd's Guide