

区間打ち切りデータを考慮した Window Mean Survival Timeの推定法

飯嶋拓人^{*1}, 安藤宗司^{*2}, 桃崎智隆^{*1}

^{*1} 東京理科大学大学院 創域理工学研究科 情報計算科学専攻

^{*2} 東京理科大学 創域理工学部 情報計算科学科

目次

1. 背景知識
2. 研究目的
3. 数値実験
4. 結果
5. 考察
6. まとめ

Prior

1

背景知識

生存時間データ

- 個人の追跡開始から関心のあるイベント(死亡、病気の進行)が発現するまでの時間(生存時間)の総称

生存時間データ									
	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	time
ID=1					event				5日
ID=2				event					4日
ID=3							event		7日
ID=4						event			6日
ID=5			event						3日
ID=6						event			6日

打ち切り

- 何らかの理由で関心のあるイベントの発現時点を正確に観測できないこと

	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	time	event
ID=1					event				5日	1
ID=2				event					4日	1
ID=3							event		7日	1
ID=4						event			6日	1
ID=5			引っ越し						3日	0
ID=6						観察中止			6日	0
ID=7								観察終了	8日	0
...				
ID=i					...				t_i	Δ_i

(右側)打ち切り

アウトカムの型と統計手法

	連続量	2値	生存時間
アウトカムの例	BMI、血圧、 臨床検査値	奏功割合	全生存期間(OS)、 無増悪生存期間(PFS)
データの要約	ヒストグラム 要約統計量	分割表	Kaplan-Meier曲線、 生存時間中央値、平均生存時間
群間比較(検定)	T検定、 wilcoxon検定	カイ2乗検定、 Fisherの直接確率検定	ログランク検定
モデルのあてはめ	重回帰モデル	ロジスティック回帰モデル	Cox比例ハザードモデル

ICRweb 生存時間解析 <<講師:水澤純基>> より一部改変

生存関数 $S(t)$ を推定するモチベーション

生存時間解析では打ち切りが含まれる不完全なデータを扱うため、標本平均や標本中央値を計算する際、まず累積分布関数の推定が必要になる

被験者がどの程度早く死亡するかより、被験者がどの程度長く生存するかに興味がある

Kaplan-Meier法などで生存関数を推定する

累積分布関数 $F(t)$ と生存関数 $S(t)$

□ 確率変数としての生存時間 T

□ 生存時間が t 以下の確率

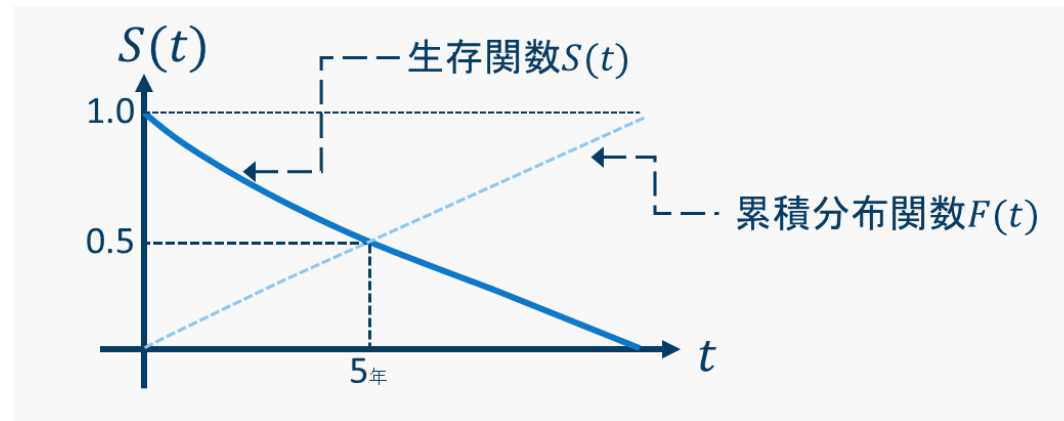
$$F(t) = \Pr(T \leq t)$$

(ただし、 $0 \leq t < \infty$)

□ 少なくとも時点 t で生存している確率

$$S(t) = \Pr(T > t) = 1 - F(t)$$

(ただし、 $0 \leq t < \infty$)



【再掲】打ち切り

- 何らかの理由で関心のあるイベントの発現時点を正確に観測できないこと

	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	time	event
ID=1					event				5日	1
ID=2				event					4日	1
ID=3							event		7日	1
ID=4						event			6日	1
ID=5			引っ越し						3日	0
ID=6						観察中止			6日	0
ID=7								観察終了	8日	0
...				
ID=i					...				t_i	Δ_i

(右側)打ち切り

中途打ち切り

□ 無情報な打ち切り

- 生存関数の推定に偏りを与えない中途打ち切り
- type1打ち切り: 研究計画により観察期間または観察終了日付が事前に（時間打ち切り）規定されているために、生じる中途打ち切り
- type2打ち切り: 研究計画により事前に規定された個数のイベントの発現を（個数打ち切り）確認した時点で試験を終了するために生じる中途打ち切り

□ 情報のある打ち切り

- 無情報な打ち切りとして扱えば推定に偏りをもたらす
- 情報のある打ち切りの例として競合リスク

中途打ち切り機構

- T_i^* : i 番目の個人の真の死亡時間の確率変数($i = 1, \dots, n$)
- C_i : i 番目の個人の真の中途打ち切り時間の確率変数($i = 1, \dots, n$)
- 実際に観測できる生存時間の確率変数 T_i
$$T_i = \min(T_i^*, C_i)$$
- 中途打ち切り指標
$$\Delta_i = \begin{cases} 1, & T_i = T_i^* < C_i & (\text{イベント観測}) \\ 0, & T_i = C_i \leq T_i^* & (\text{中途打ち切り観測}) \end{cases}$$
- 生存時間解析における最も簡単なデータ集合
 $(T_1, \Delta_1), (T_2, \Delta_2), \dots, (T_n, \Delta_n)$
- T_i^* と C_i は互いに独立

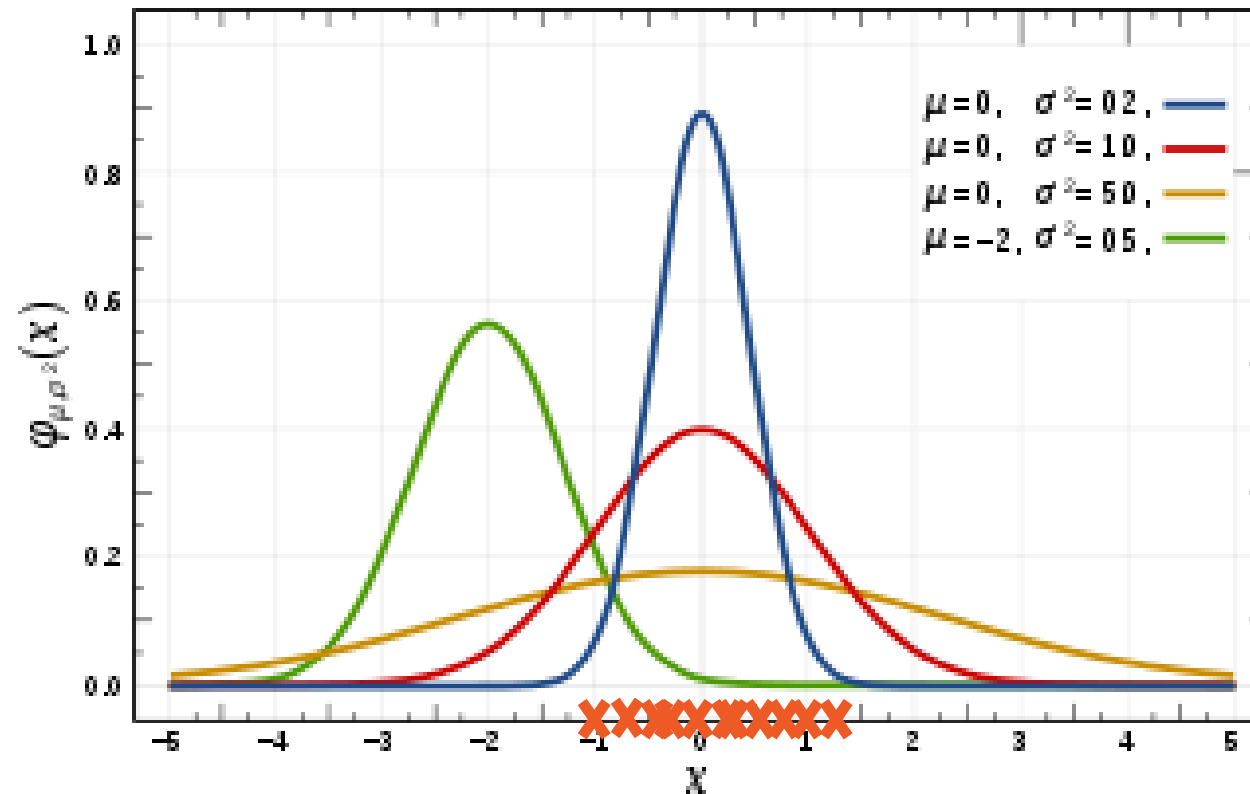
Kaplan-Meier (KM)法

- 時間を t 、イベントの発現時間を昇順に並べたときの j 番目の時間を $t_{(j)}$ 、各時点の生存率推定値を $\hat{S}(t)$ とし $t_{(j)}$ の直前の生存数を n_j 、 $t_{(j)}$ でのイベント数を d_j とすると $\hat{S}(t)$ は以下のようなになる

$$\hat{S}(t) = \begin{cases} 1 & t < t_{(1)} \text{ のとき} \\ \prod_{k=1}^j \left(1 - \frac{d_k}{n_k} \right) & t_{(j)} \leq t < t_{(j+1)} \text{ のとき} \end{cases}$$

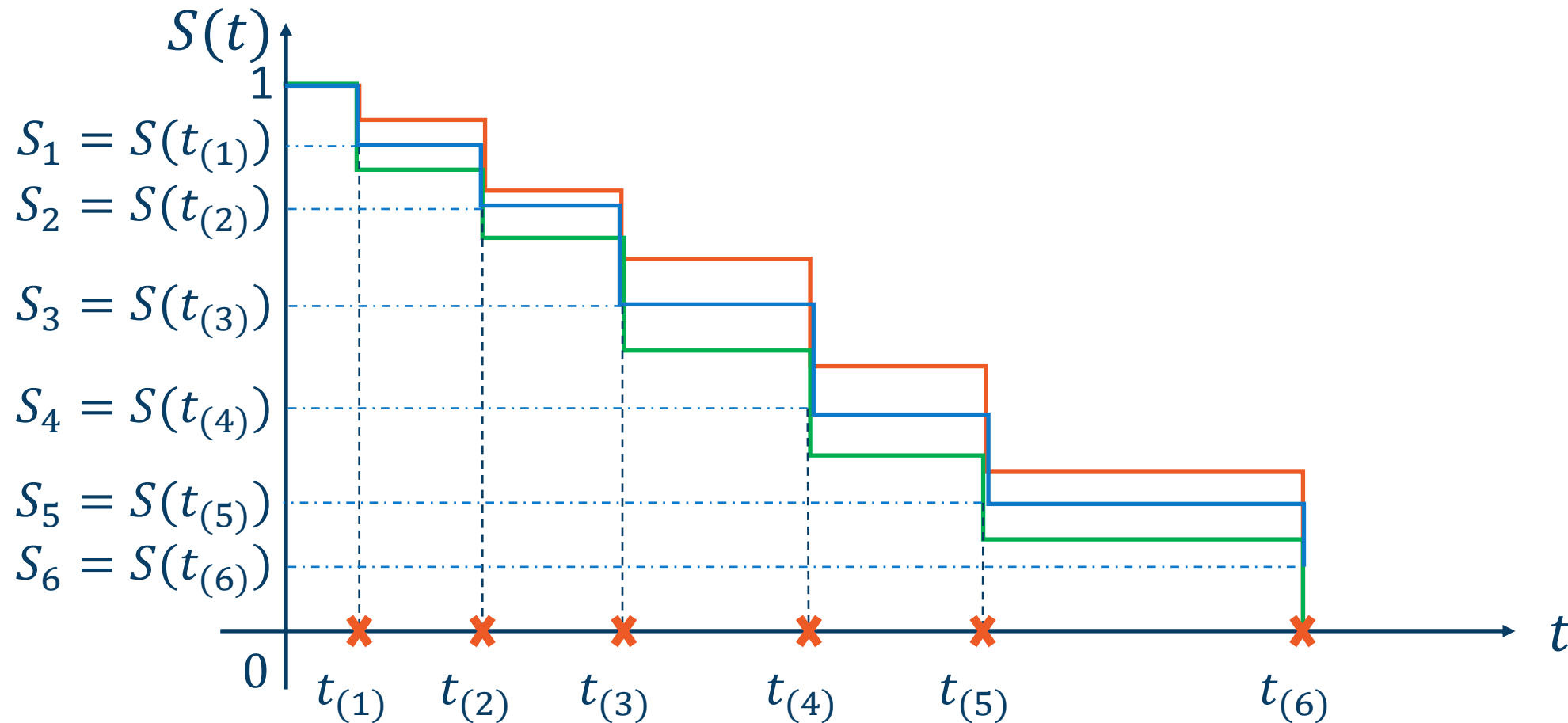
パラメトリック最尤推定 (MLE)

- 特定の分布形状を仮定して推定
- 真の分布形状が分かっているときには強力



ノンパラメトリック最尤推定 (NPMLE)

- 離散生存関数 (パラメータベクトル $S = (S_1, S_2, \dots, S_J)'$) を推定
- 生存時間解析で標準的に使用



生存時間における尤度関数(1)

□ 生存時間解析における推測の基盤は最尤法

- θ : 未知パラメータベクトル
- $(T_i, \Delta_i), i = 1, \dots, n$ の各要素は互いに独立と仮定
- (t_i, δ_i) : 確率変数の組 (T_i, Δ_i) の実現値

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n P(T_i = t_i, \Delta_i = \delta_i; \theta)$$

□ 中途打ち切り指標

$$\Delta_i = \begin{cases} 1, & T_i = T_i^* < C_i & (\text{イベント観測}) \\ 0, & T_i = C_i \leq T_i^* & (\text{中途打ち切り観測}) \end{cases}$$

生存時間における尤度関数(2)

□ 尤度関数 $L(\boldsymbol{\theta})$

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n P(T_i = t_i, \Delta_i = \delta_i; \boldsymbol{\theta})$$

■ $\Delta_i = 1$ (イベント発現) の時

$$P(T_i = t_i, \Delta_i = 1) = P(T_i^* = t_i, C_i > t_i) = P(T_i^* = t_i) S_C(t_i) \\ (\because T_i^* \text{ と } C_i \text{ の独立性})$$

■ $\Delta_i = 0$ (中途打ち切り発現) の時

$$P(T_i = t_i, \Delta_i = 0) = P(T_i^* > t_i, C_i = t_i) = S_i(t_i) P(C_i = t_i) \\ (\because T_i^* \text{ と } C_i \text{ の独立性})$$

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n p_i(T_i; \boldsymbol{\theta})^{\Delta_i} \cdot S_i(T_i; \boldsymbol{\theta})^{1-\Delta_i} \cdot S_C(t)^{\Delta_i} \cdot p_C(t)^{1-\Delta_i}$$

(ただし、中途打ち切り時間 C_i の確率関数 $p_C(t)$ は $\boldsymbol{\theta}$ を含まないとする)

生存時間における尤度関数(3)

□ 尤度関数 $L(\boldsymbol{\theta})$

■ $p_i(t; \boldsymbol{\theta})$: T_i^* の確率関数

■ $S_i(t; \boldsymbol{\theta})$: T_i^* の生存関数

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n p_i(T_i; \boldsymbol{\theta})^{\Delta_i} \cdot S_i(T_i; \boldsymbol{\theta})^{1-\Delta_i} \cdot S_C(t)^{\Delta_i} \cdot p_C(t)^{1-\Delta_i}$$
$$\propto \prod_{i=1}^n p_i(T_i; \boldsymbol{\theta})^{\Delta_i} \cdot S_i(T_i; \boldsymbol{\theta})^{1-\Delta_i} \quad (\because p_C(t) \text{ は } \boldsymbol{\theta} \text{ を項に含まない})$$

記法定義

- n : サンプルサイズ
- J : 観測された死亡時点の数
- t_i : n 人の被験者について観測された生存時間 t_1, \dots, t_J のうち、 i 番目の死亡時点
- $t_{(j)}$: J 個の死亡時点を $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(J)}$ と昇順に並び替えたもののうち、 j 番目の死亡時点
- n_j : $t_{(j)}$ の直前に生存している被験者の数
- d_j : 時点 $t_{(j)}$ で死亡する被験者の数
- $t_{(0)} = 0, t_{(J+1)} = \infty, S(t_{(0)}) = 1$ とする

【離散】生存関数、確率関数、ハザード関数

生存時間 T が離散的に $0 < t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(J)}$ の値をとるとき

□ 各時点において確率関数 $p(t_{(j)})$ を持つとする

$$p(t_{(j)}) = P(T = t_{(j)}), \quad j = 1, 2, \dots, J$$

□ 生存関数 $S(t)$

$$S(t) = P(T > t) = \sum_{k=j}^J p(t_{(k)}), \quad t_{(j-1)} \leq t < t_{(j)}$$

□ 各時点におけるハザード関数 $\lambda(t_{(j)})$

$$\lambda(t_{(j)}) = \frac{P(T = t_{(j)})}{P(T \geq t_{(j)})} = \frac{p(t_{(j)})}{S(t_{(j-1)})}$$

【離散】確率関数とハザード関数の関係

$$\begin{aligned} p(t_{(j)}) &= P(T = t_{(j)}) = P(T = t_{(j)}, T > t_{(j-1)}) \\ &= P(T = t_{(j)} | T > t_{(j-1)}) P(T > t_{(j-1)}) \\ &= P(T = t_{(j)} | T > t_{(j-1)}) P(T > t_{(j-1)}, T > t_{(j-2)}) \\ &= P(T = t_{(j)} | T > t_{(j-1)}) P(T > t_{(j-1)} | T > t_{(j-2)}) P(T > t_{(j-2)}) \\ &= \dots \\ &= P(T = t_{(j)} | T > t_{(j-1)}) \cdots P(T > t_{(1)} | T > 0) P(T > 0) \\ &= \lambda(t_{(j)}) \prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda(t_{(k)})) \\ &\quad \left(\because P(T > t_{(k)} | T > 0) = 1 - P(T = t_{(k)} | T > t_{(k-1)}) \right) \end{aligned}$$

【離散】生存関数とハザード関数の関係

$$\begin{aligned} S(t_{(j)}) &= \frac{p(t_{(j+1)})}{\lambda(t_{(j+1)})} \\ &= \frac{\lambda(t_{(j+1)}) \cdot \prod_{k=1}^j (1 - \lambda(t_{(k)}))}{\lambda(t_{(j+1)})} \\ &= \prod_{k=1}^j (1 - \lambda(t_{(k)})) \end{aligned}$$

よって $t_{(j)} \leq t < t_{(j+1)}$ ($j = 1, \dots, J-1$) のとき

$$S(t) = S(t_{(j)}) = \prod_{k=1}^j (1 - \lambda(t_{(k)}))$$

Kaplan-Meier法導出(1)

- 相異なる J 個の観測生存時間を大きさ順に並べたものを以下とする

$$T_{(1)} < T_{(2)} < \cdots < T_{(J)}$$

- $S(t)$ は各観測時点のハザードから求まるので、以下のパラメータ化

- $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_J)'$ を推定したい

$$\lambda(t) = \begin{cases} \lambda_j, & t = T_{(j)}, & j = 1, \dots, J \\ 0, & t \neq T_{(j)}, & j = 1, \dots, J \end{cases}$$

- これまでのスライドから上記パラメータを用いて

$$S(T_{(j)}) = \prod_{k=1}^j (1 - \lambda_k), \quad p(T_{(j)}) = \lambda_j \prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda_k)$$

Kaplan-Meier法導出(2)

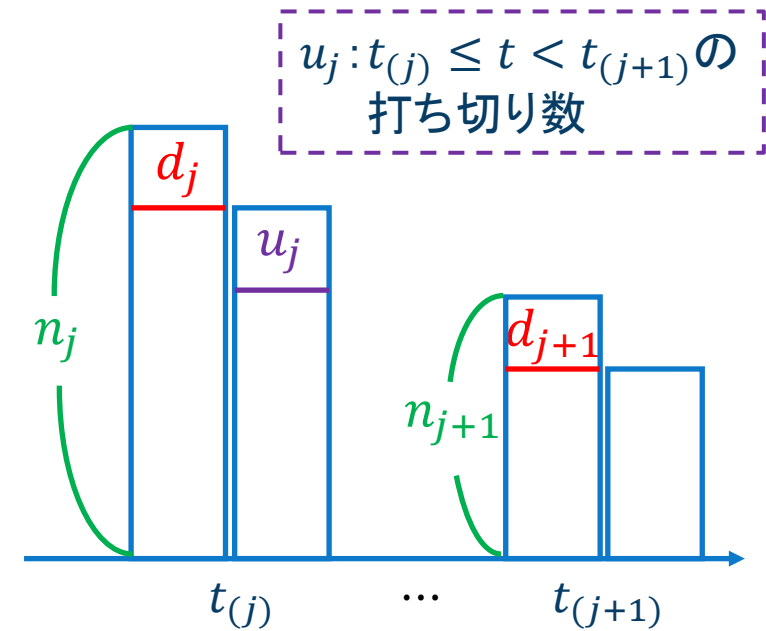
□ 中途打ち切りデータから構築される尤度は以下に比例

$$\prod_{i=1}^n p_i(T_i; \lambda)^{\Delta_i} \cdot S_i(T_i; \lambda)^{1-\Delta_i}$$

□ これまでのスライドから

$$\begin{aligned} L(\lambda) &= \prod_{j=1}^J [\lambda_j S(T_{(j-1)})]^{d_j} S(T_{(j)})^{n_j - n_{j+1} - d_j} \\ &= \prod_{j=1}^J [\lambda_j S(T_{(j-1)})]^{d_j} S(T_{(j)})^{u_j} \end{aligned}$$

($u_j = n_j - n_{j+1} - d_j$ とおく)

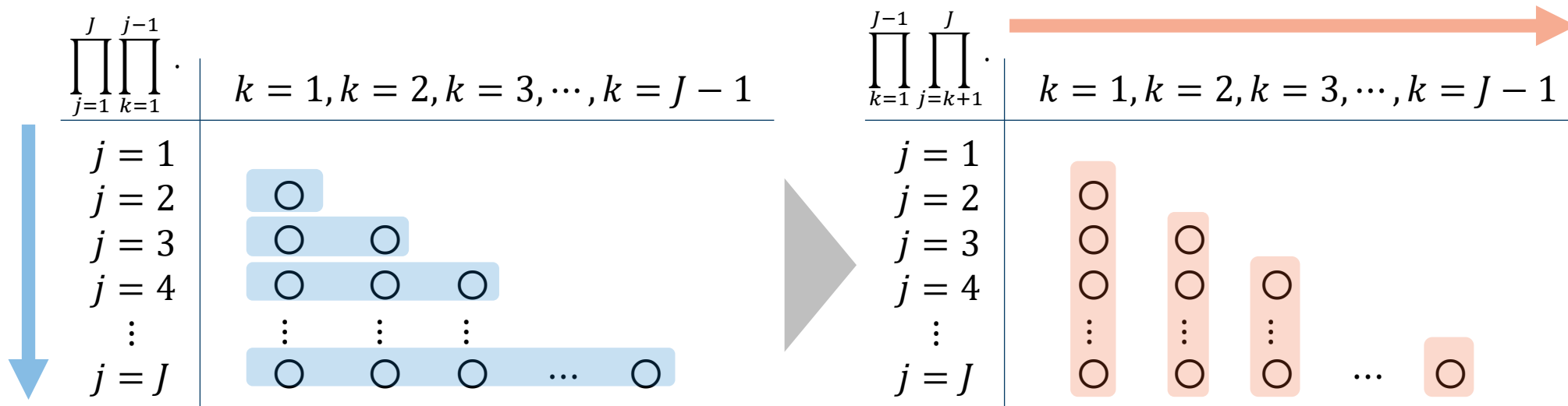


Kaplan-Meier法導出(3)

$$\begin{aligned} L(\lambda) &= \prod_{j=1}^J [\lambda_j S(T_{(j-1)})]^{d_j} S(T_{(j)})^{u_j} \\ &= \prod_{j=1}^J \left[\lambda_j^{d_j} \left(\prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda_k) \right)^{d_j} \left(\prod_{k=1}^j (1 - \lambda_k) \right)^{u_j} \right] \\ &= \prod_{j=1}^J \left[\lambda_j^{d_j} \prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda_k)^{d_j} \prod_{k=1}^j (1 - \lambda_k)^{u_j} \right] \\ &= \prod_{j=1}^J \left[\lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda_k)^{d_j + u_j} \right] \end{aligned}$$

Kaplan-Meier法導出(4)

$$\begin{aligned}
 L(\lambda) &= \prod_{j=1}^J \left[\lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda_k)^{d_j + u_j} \right] \\
 &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \cdot \prod_{j=1}^J \prod_{k=1}^{j-1} (1 - \lambda_k)^{d_j + u_j} \\
 &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \cdot \prod_{k=1}^{J-1} \prod_{j=k+1}^J (1 - \lambda_k)^{d_j + u_j}
 \end{aligned}$$



Kaplan-Meier法導出(5)

$$\begin{aligned}
 L(\lambda) &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \cdot \prod_{k=1}^{J-1} \prod_{j=k+1}^J (1 - \lambda_k)^{d_j + u_j} \\
 &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \cdot \prod_{k=1}^{J-1} (1 - \lambda_k)^{\frac{\sum_{j=k+1}^J (d_j + u_j)}{t_{(k+1)}}} \\
 &\quad \text{\textcolor{blue}{$t_{(k+1)}$ 時点以後の死亡例と打ち切り例の総数}} \\
 &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j} \cdot \prod_{k=1}^{J-1} (1 - \lambda_k)^{\frac{n_k - (d_k + u_k)}{t_{(k+1)}}} \\
 &\quad \text{\textcolor{blue}{$t_{(k+1)}$ 時点直前の生存者数}} \\
 &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{u_j + n_j - (d_j + u_j)} \cdot (1 - \lambda_J)^{\frac{(d_J + u_J) - n_J}{n_J = d_J + u_J}} \\
 &= \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{n_j - d_j}
 \end{aligned}$$

Kaplan-Meier法導出(6)

$$L(\lambda) = \prod_{j=1}^J \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{n_j - d_j}$$

この尤度関数は二項分布の尤度関数であるため、

$$\hat{\lambda}_j = \frac{d_j}{n_j}, \quad j = 1, \dots, J$$

よって、 $t_{(j)} \leq t < t_{(j+1)}$ のとき

$$\hat{S}(t) = \hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{k=1}^j (1 - \hat{\lambda}_k) = \prod_{k=1}^j \left(1 - \frac{d_k}{n_k}\right) = \prod_{k=1}^j \left(\frac{n_k - d_k}{n_k}\right)$$

Kaplan-Meier法

```

1 data surv_prc.km_data;
2 input time cens;
3 datalines;
4 3 1
5 5 1
6 11 1
7 11 1
8 17 1
9 17 0
10 20 1
11 27 1
12 32 0
13 38 1
14 run;
    
```

(t_i, Δ_i)

```

proc lifetest data=surv_prc.km_data plots=(s(atrisk outside cl)) atrisk;
time time*cens(0);
run;
    
```

$\hat{S}(t_{(j)})$

n_j

d_j

LIFETEST プロシジャ

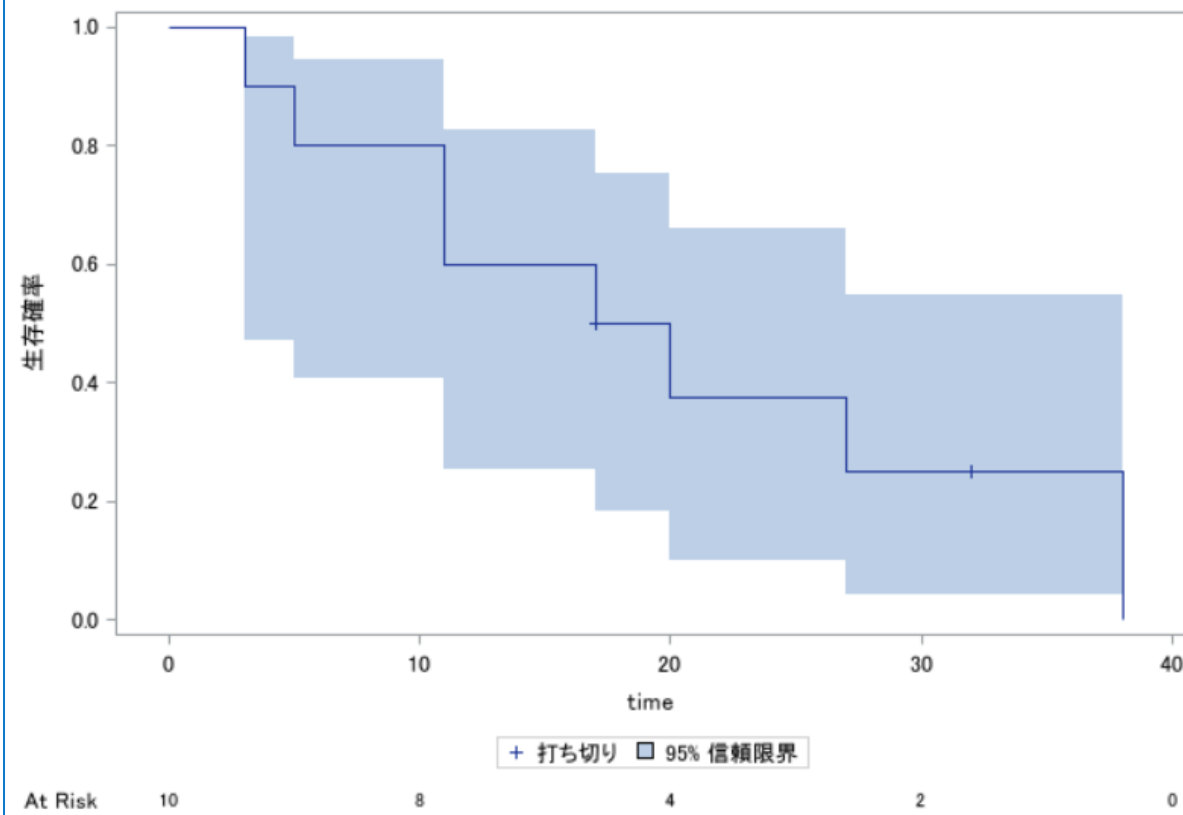
$se(\hat{S}(t_{(j)}))$

積極限法による生存推定

time	リスクのある 対象者数	観測事象数	生存率	死亡率	生存率の標準誤差	死亡数	生存数
0.0000	10	0	1.0000	0	0	0	10
3.0000	10	1	0.9000	0.1000	0.0949	1	9
5.0000	9	1	0.8000	0.2000	0.1265	2	8
11.0000	3	7
11.0000	8	2	0.6000	0.4000	0.1549	4	6
17.0000	6	1	0.5000	0.5000	0.1581	5	5
17.0000	*	0	.	.	.	5	4
20.0000	4	1	0.3750	0.6250	0.1606	6	3
27.0000	3	1	0.2500	0.7500	0.1479	7	2
32.0000	*	0	.	.	.	7	1
38.0000	1	1	0	1.0000	.	8	0

$t_{(j)}$

積極限法による生存推定
リスクのある対象数



生存時間解析手法(三種の神器)

- 生存時間データは打ち切りが含まれるため、主に以下のような打ち切りを適切に考慮した解析手法が用いられる

- カプラン・マイヤー法
...生存関数を推定

- ログランク検定
...生存関数を比較

- Cox比例ハザードモデル
...治療効果(ハザード比)を推測

比例ハザード性
の仮定が必要

ハザード比

$$HR = \frac{h_1(t)}{h_0(t)}$$

$h_1(t)$ は試験群のハザード関数

$h_0(t)$ は対照群のハザード関数

比例ハザード性

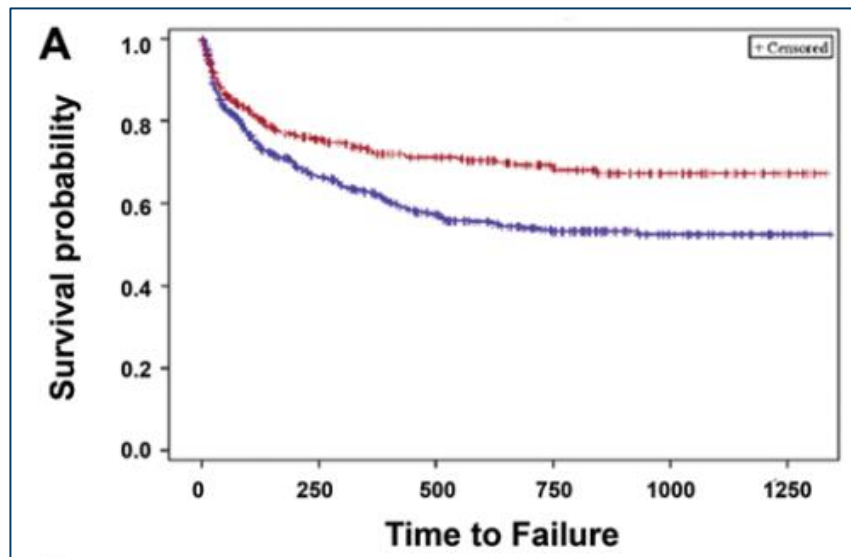
...ハザード比が時間によらず一定

$$HR = \text{定数}$$

比例ハザード性の仮定が成り立たない事例の増加

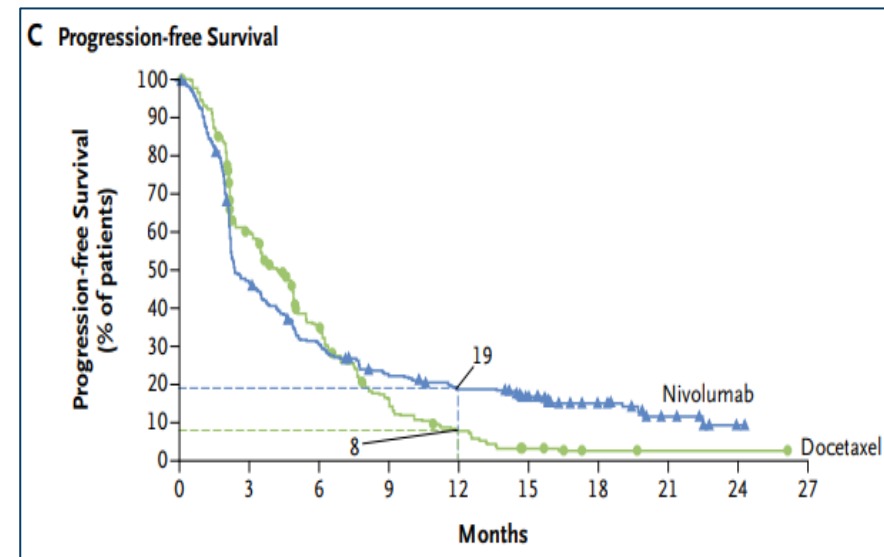
- がん領域では約24%で比例ハザード性が成り立たない
(Trinquart et al, 2016[1])

比例ハザード性が仮定できる事例



Jay Riva-Cambrin et al, 2015[2]

比例ハザード性が仮定できない事例



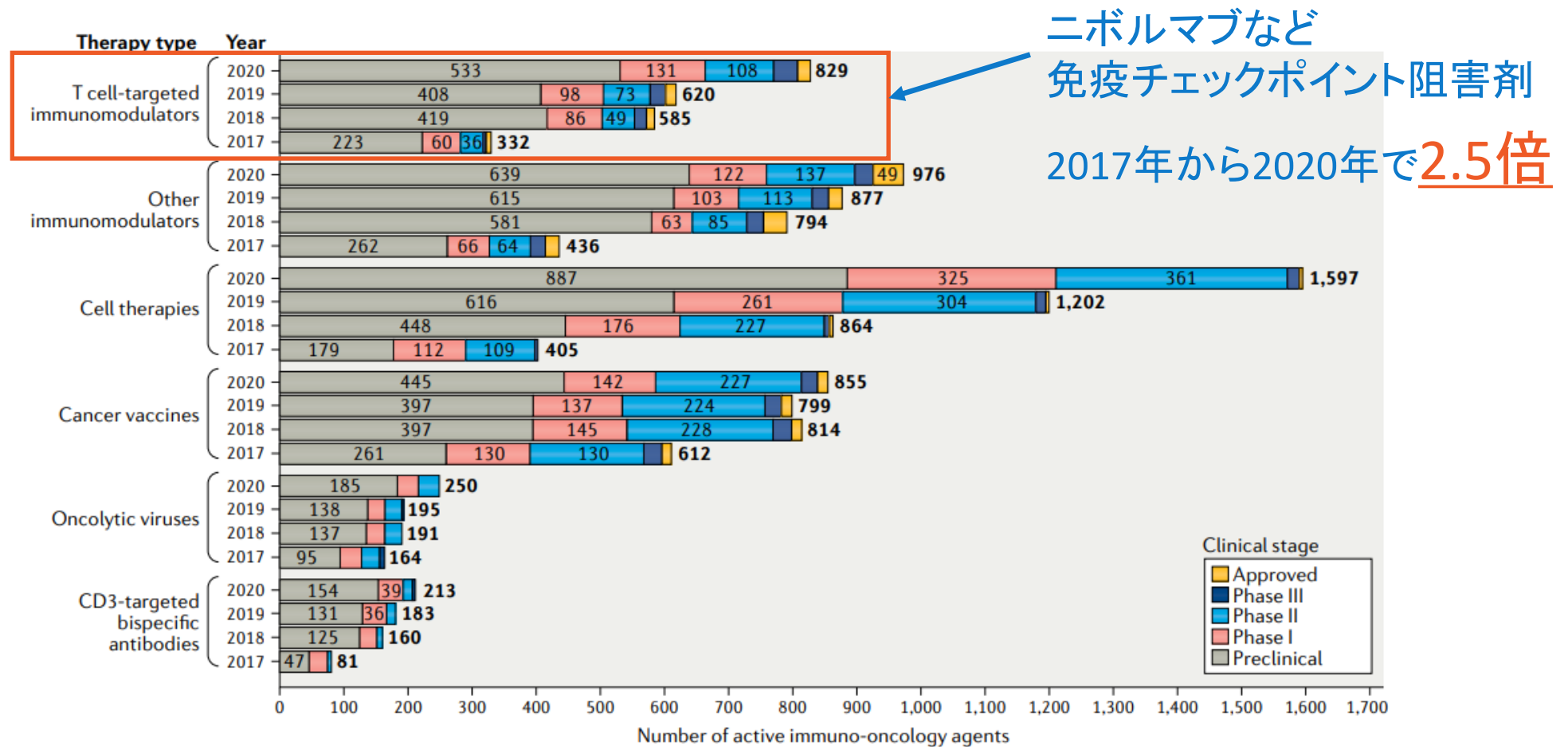
Borghaei et al, 2015[3]

がん免疫療法

- がん免疫療法は免疫を正常に機能させるまでに時間がかかるため、従来の治療法と比べて治療効果が遅く現れる



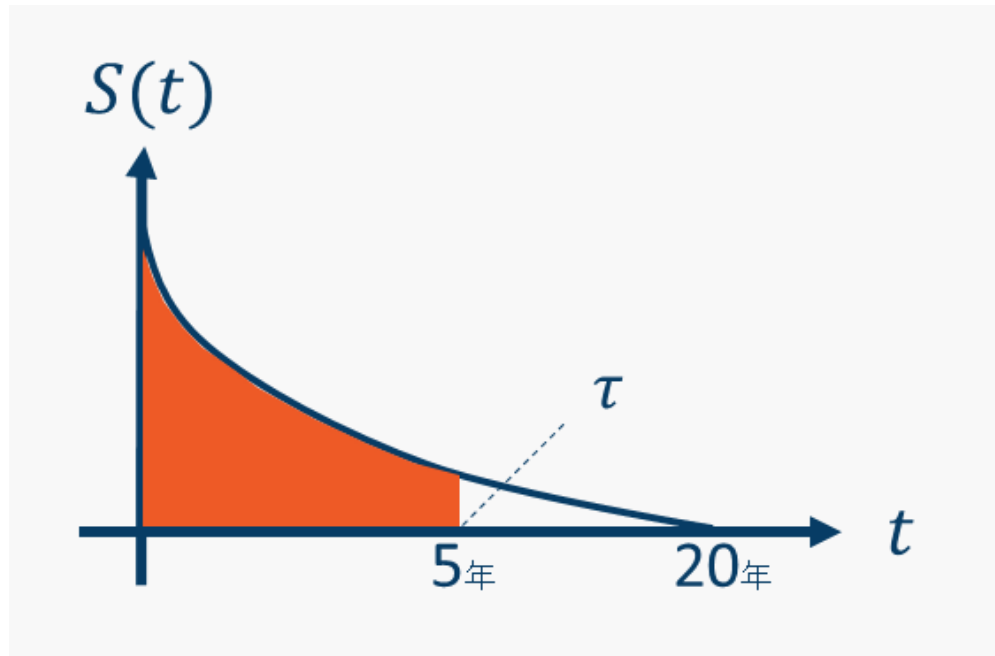
がん免疫療法のパイプライン推移2017-2020



Samik Upadhaya et al 2020[4]

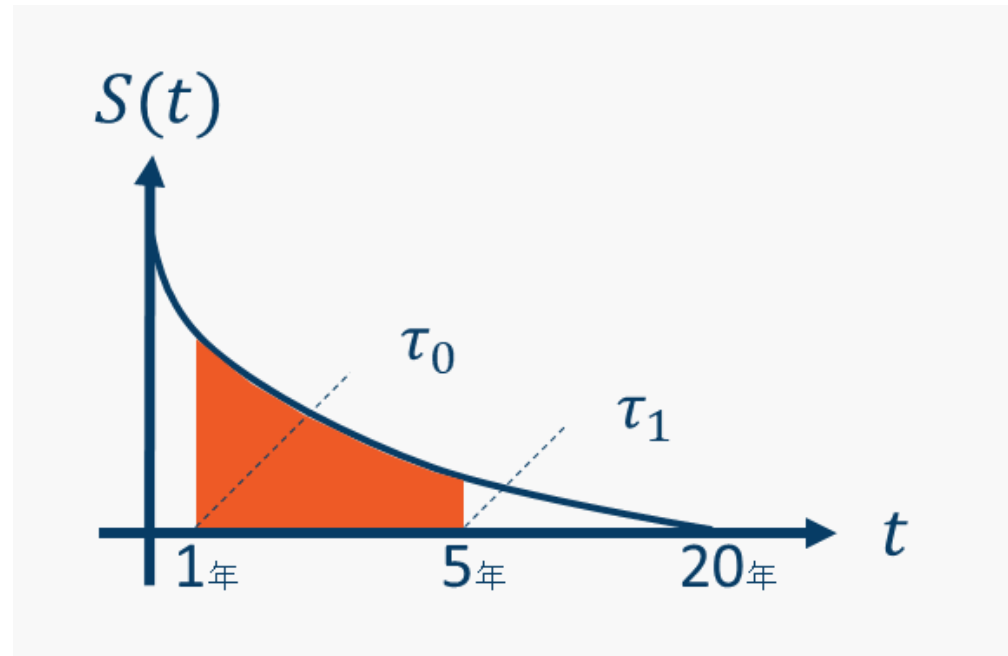
比例ハザード性の仮定を必要としない評価指標

■ Restricted Mean Survival Time (RMST)



$$\mu(\tau) = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

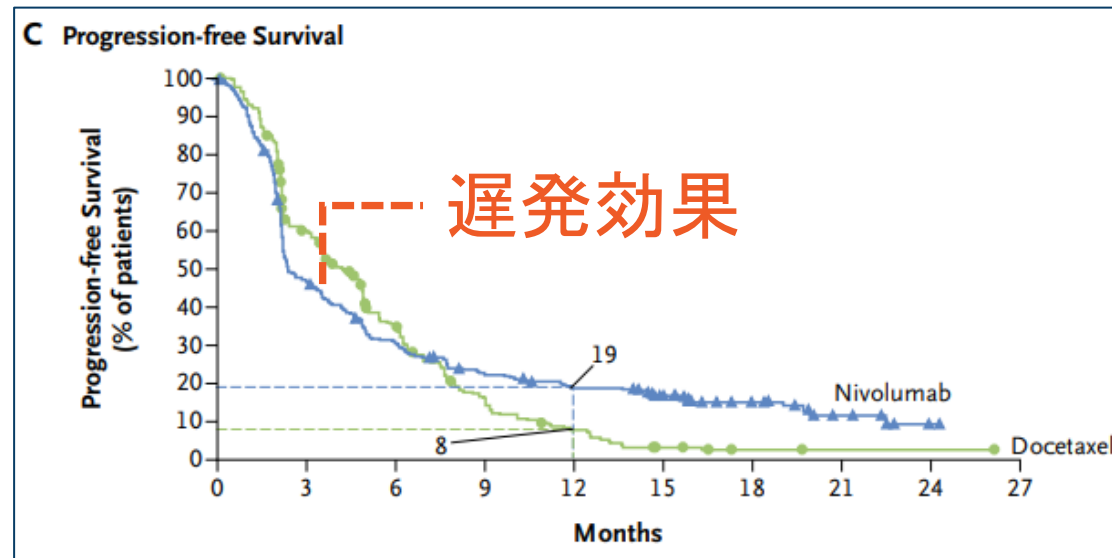
■ Window Mean Survival Time (WMST)



$$\mu(\tau_0, \tau_1) = \int_{\tau_0}^{\tau_1} S(t) dt$$

WMSTの利点

□ Docetaxel(化学療法) VS Nivolumab(免疫療法)



Borghaei et al, 2015

→ 遅発効果がある生存時間データの評価指標としては
試験途中からの平均を求めるWMSTが理に適っている

【再掲】打ち切り

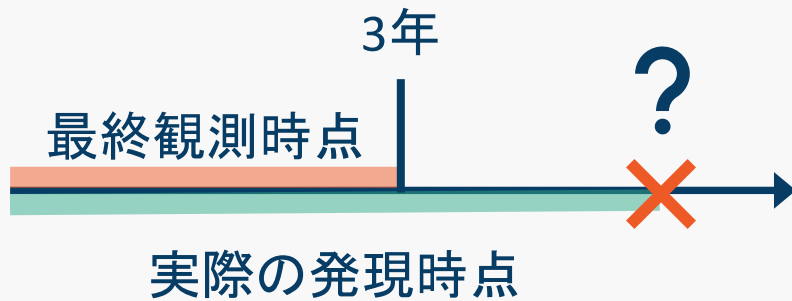
- 何らかの理由で興味のあるイベントが起こった時点を正確に観測できないこと

	1	2	3	4	5	6	7	8	time	event
ID=1				event					4	1
ID=2				event					3	1
ID=3							event		6	1
ID=4						event			5	1
ID=5			引越し						2	0
ID=6						観察中止			5	0
ID=7								観察終了	8	0
...				
ID=i					...				t_i	Δ_i

右側打ち切り

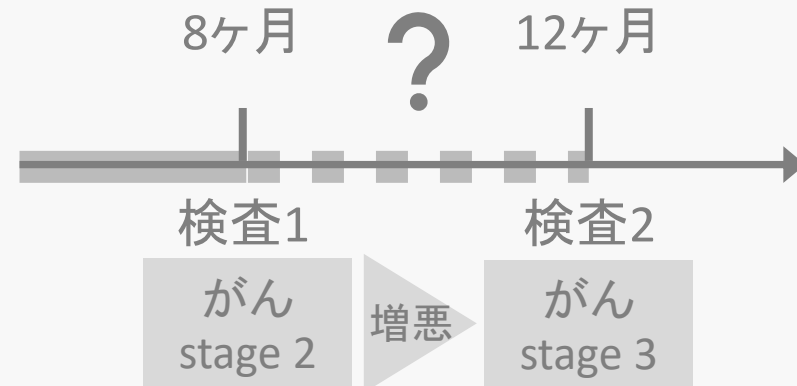
打ち切りの種類（無情報な打ち切り）

□ 右側打ち切り



イベントの発現が最終観測時点以上ということしか分からない

□ 区間打ち切り



ある区間内のいずれかにイベントが発現したという情報のみが観測される

→ 区間内で補完し、
イベント発現データとして扱う

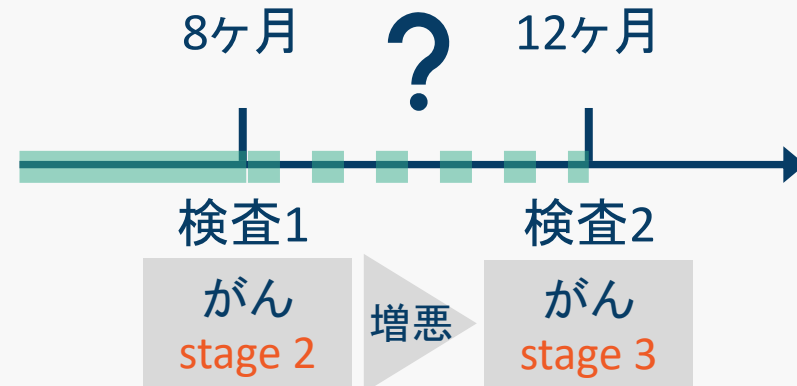
打ち切りの種類（無情報な打ち切り）

□ 右側打ち切り



イベントの発現が最終観測時点以上ということしか分からない

□ 区間打ち切り



ある区間内のいずれかにイベントが発現したという情報のみが観測される

→ 区間内で補完し、
イベント発現データとして扱う

無増悪生存期間(Progression Free Survival; PFS)

□ ランダム化からがんの進行(増悪)または死亡までの期間

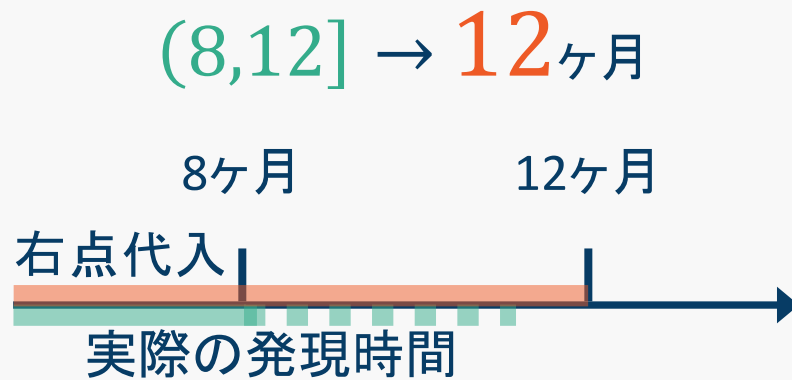
- がん第二相試験で利用が多い
- 増悪の場合は区間打ち切りデータに



検査によってはじめて観測されるため、
がんの真の増悪時点は正確に観測できない

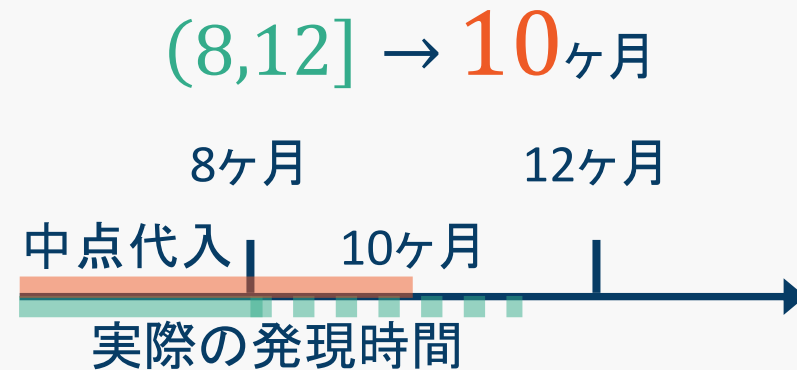
区間打ち切りデータの補完法

□ 右点代入法



- 区間の**右点**を代入してイベント発現時点として扱う
- 応用上、頻用されている
(Nishikawa and Tango, 2003[5])

□ 中点代入法



- 区間の**中点**を代入してイベント発現時点として扱う
- 多くの場合で右点代入法よりも平均二乗誤差を小さくすることが知られている([5])

研究背景

がん治療薬の治験では、現状では完治が難しいものも多いため、
がんの進行を関心のあるイベントとする(PFS)ことも多い

区間打ち切りデータを扱うことも多い

がん免疫療法薬のように従来薬よりも遅れて治療効果が表れる(遅発効果)
治療薬の誕生により従来の評価指標では適さないケースも、、

遅発効果がある場合にもWMSTは理にかなっている

Main

2

研究目的

研究目的

- 区間打ち切りデータの補完法として右点代入法と中点代入法を用いた場合のWMST推定量の性能を数値実験により比較すること

	区間打ち切り なし	区間打ち切り あり
RMST	数多く存在	Zhang C, Wu Y, Yin G. Restricted mean survival time for Interval-censored data. <i>Statistics in Medicine</i> .2020; 39; 3879-3895.
WMST	Mitchell P, Richard C. Window mean survival time. <i>Statistics in Medicine</i> . 2021; 40; 5521-5533.	本研究

Main

3

数値実験

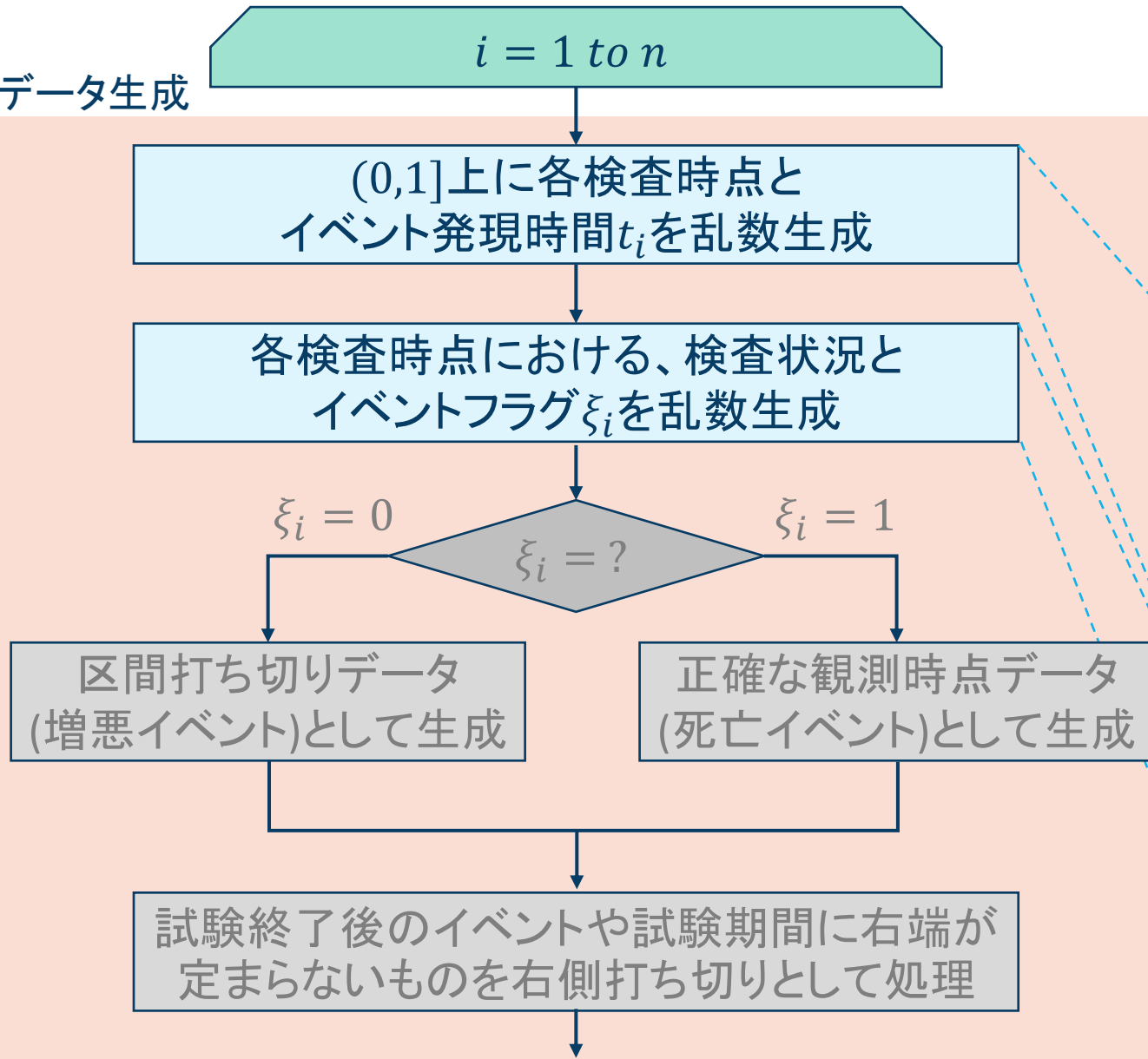
実験内容

□ 以下のパラメータに基づいて生存時間データを生成し、
右点代入法と中点代入法を用いたWMST推定量の性能を比較した

- 生存時間を表す確率変数 T が従う分布
- 参加者が検査を受診しない確率ベクトル $P_{dropout}$
- サンプルサイズ n
- 検査回数 K
- 死亡と増悪の内、死亡がイベントを占める割合 P_{exact}

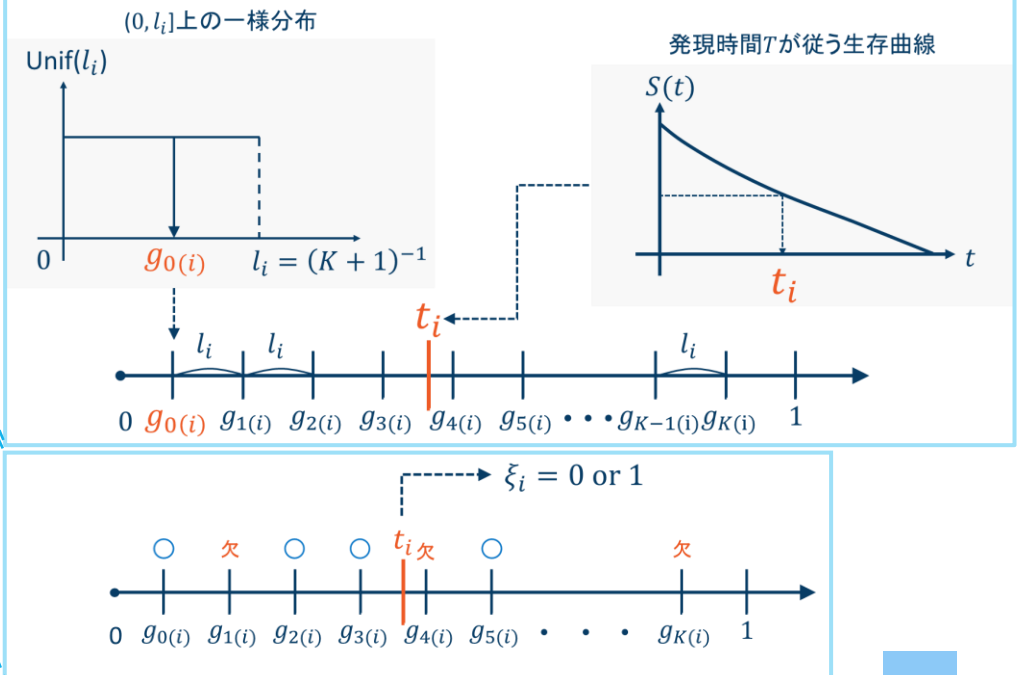
数値実験フローチャート

データ生成



パラメータ

- 発現時間 T
- 各検査時点の欠落確率 $P_{dropout}$
- 被験者数 n
- 検査回数 K
- 正確な生存時間がわかる確率 P_{exact}



数値実験フローチャート

データ生成

$i = 1 \text{ to } n$

(0,1]上に各検査時点と
イベント発現時間 t_i を乱数生成

各検査時点における、検査欠落と
イベントに対して、 ξ_i を乱数生成

$\xi_i = 0$ $\xi_i = 1$
 $\xi_i = ?$

区間打ち切りデータ
(増悪イベント)として生成

正確な観測時点データ
(死亡イベント)として生成

試験終了後のイベントや試験期間に右端が
定まらないものを右側打ち切りとして処理

$g_{0(i)}$	$g_{1(i)}$	$g_{2(i)}$	$g_{3(i)}$	t_i	$g_{4(i)}$	$g_{5(i)}$...	$g_{K(i)}$
○	欠	○	○	$\xi_i = 0$	欠	○	...	欠

$(g_{3(i)}, g_{5(i)})$

$g_{0(i)}$	$g_{1(i)}$	$g_{2(i)}$	$g_{3(i)}$	t_i	$g_{4(i)}$	$g_{5(i)}$...	$g_{K(i)}$
○	欠	○	○	$\xi_i = 1$	欠	○	...	欠

t_i

$g_{0(i)}$	$g_{1(i)}$	$g_{2(i)}$	$g_{3(i)}$	$g_{4(i)}$	$g_{5(i)}$...	$g_{K(i)}$	t_i
○	欠	○	○	欠	○	...	○	$\xi_i = 1$

$g_K +$

$g_{0(i)}$	$g_{1(i)}$	$g_{2(i)}$	$g_{3(i)}$	t_i	$g_{4(i)}$	$g_{5(i)}$...	$g_{K(i)}$
○	欠	○	○	$\xi_i = 0$	欠	欠	...	欠

$g_3 +$

データ補完

区間打ち切りデータを
中点代入法or右点代入法で補完

右点代入法

$(g_{3(i)}, g_{5(i)}) \rightarrow g_{5(i)}$

中点代入法

$(g_{3(i)}, g_{5(i)}) \rightarrow \frac{g_{3(i)} + g_{5(i)}}{2}$

end

推定

$\tau_0 = 0.25, 0.50$

WMSTを推定 ($\hat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1)$)

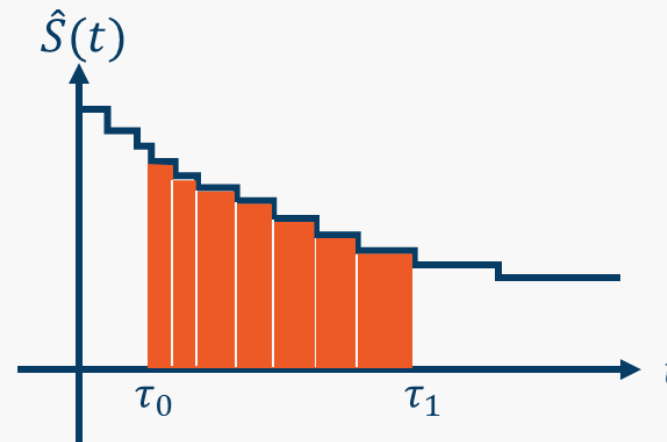
end

比較

シミュレーション5000回
($s = 1, \dots, 5000$)

$\hat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1)$ の平均を算出

相対バイアスと
平均二乗誤差を算出



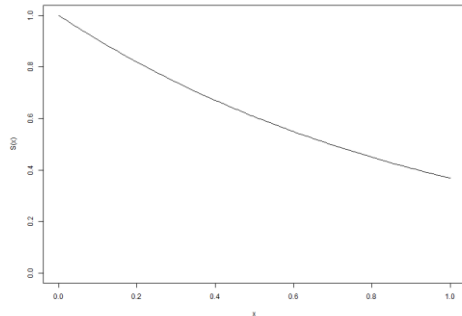
$$\hat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1) = \sum_{t_{(i)} \in \{\tau_0, \tau_1\}} (t_{(i+1)}^* - t_{(i)}^*) \hat{S}(t_{(i)}^*)$$

$$\left(\begin{array}{l} \times t_{(i)} < t_{(i+1)} \quad (i = 0, \dots, q) \\ t_{(i)}^* = \max(t_{(i)}, \tau_0) \\ t_{(i+1)}^* = \min(t_{(i+1)}, \tau_1) \\ \hat{S}(t) \text{はKM法により推定} \end{array} \right)$$

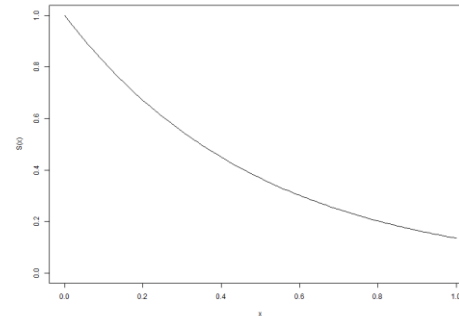
パラメータ設定

□ 発現時間 T が従う生存曲線

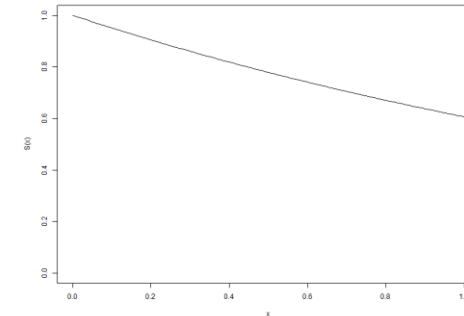
Weibull($p = 1, \lambda = 1$)
: デフォルト設定



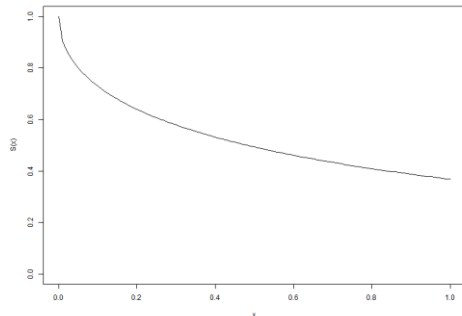
Weibull(1, 0.5)
: イベント発現率高



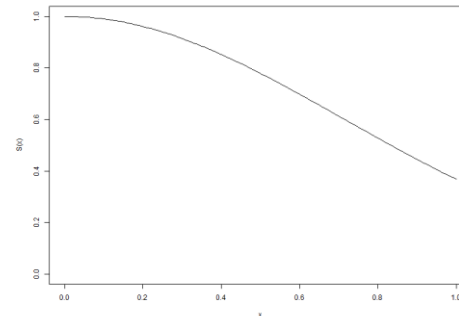
Weibull(1, 2)
: イベント発現率低



Weibull(0.5, 1)
: 前期にイベント多



Weibull(2, 1)
: 後期にイベント多



Weibul分布の密度関数・ハザード関数・生存関数

□ 密度関数

$$f(t; p, \lambda) = p\lambda^p t^{p-1} e^{-(\lambda t)^p} \quad (p: shape, \lambda: scale)$$

□ ハザード関数

$$h(t) = p\lambda^p t^{p-1} \quad (p: shape, \lambda: scale)$$

□ 生存関数

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^p} \quad (p: shape, \lambda: scale)$$

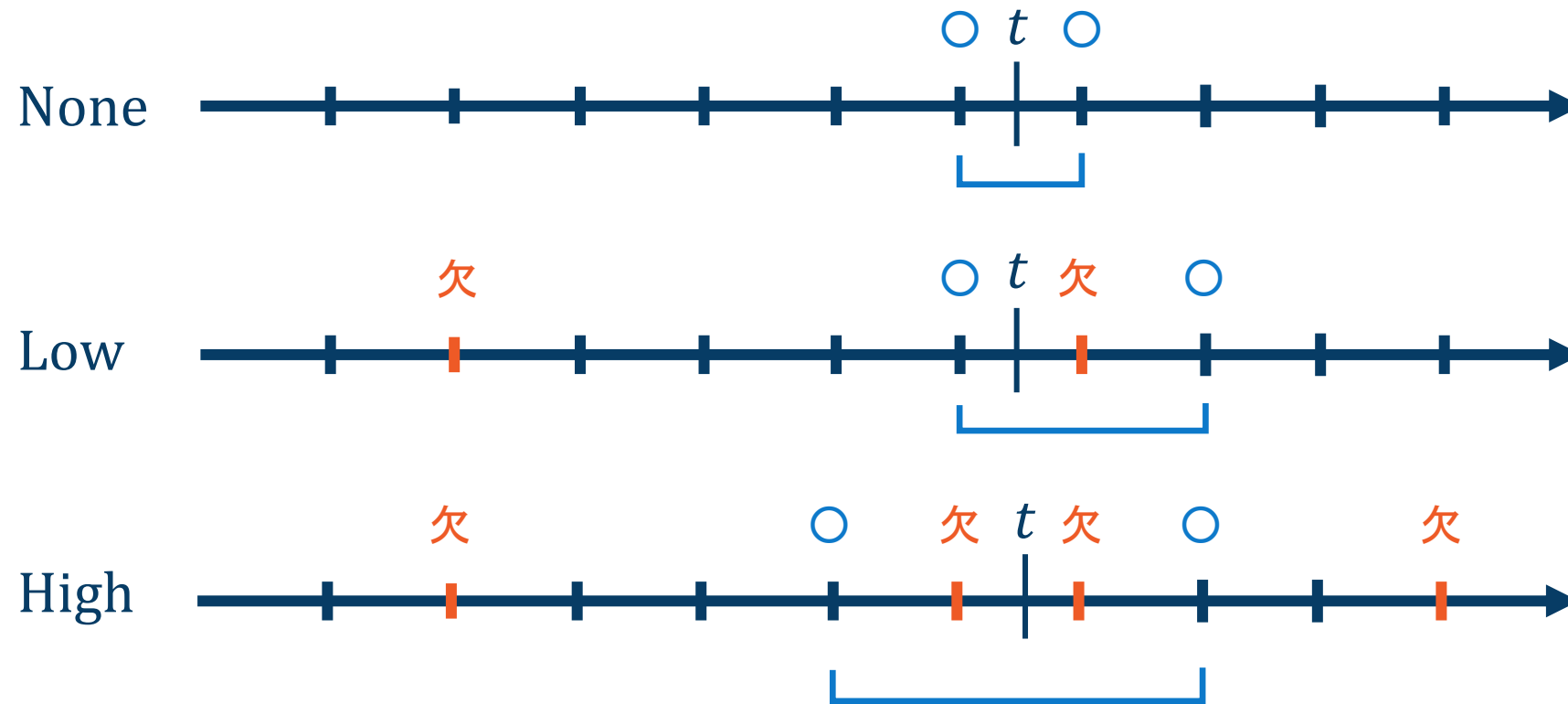
パラメータ設定

- 各検査時点において参加者が検査を受診しない確率 $P_{dropout}$
None: $P_{dropout,k} = 0$ ($k = 1, \dots, K$)
Low: $P_{dropout,k} = 0.1$ ($k = 1, \dots, K - 1$), $P_{dropout,K} = 0.2$
Medium*: $P_{dropout,k} = 0.2$ ($k = 1, \dots, K - 1$), $P_{dropout,K} = 0.4$
High: $P_{dropout,k} = 0.3$ ($k = 1, \dots, K - 1$), $P_{dropout,K} = 0.6$
- サンプルサイズ n
100*, 200, 400
- 検査回数 K
3, 5*, 10, 20
- 死亡と増悪の内、死亡イベントが観察される確率 P_{excat}
0*, 0.2, 0.5, 1.0

※ ここで、*印がついているものを基準とする

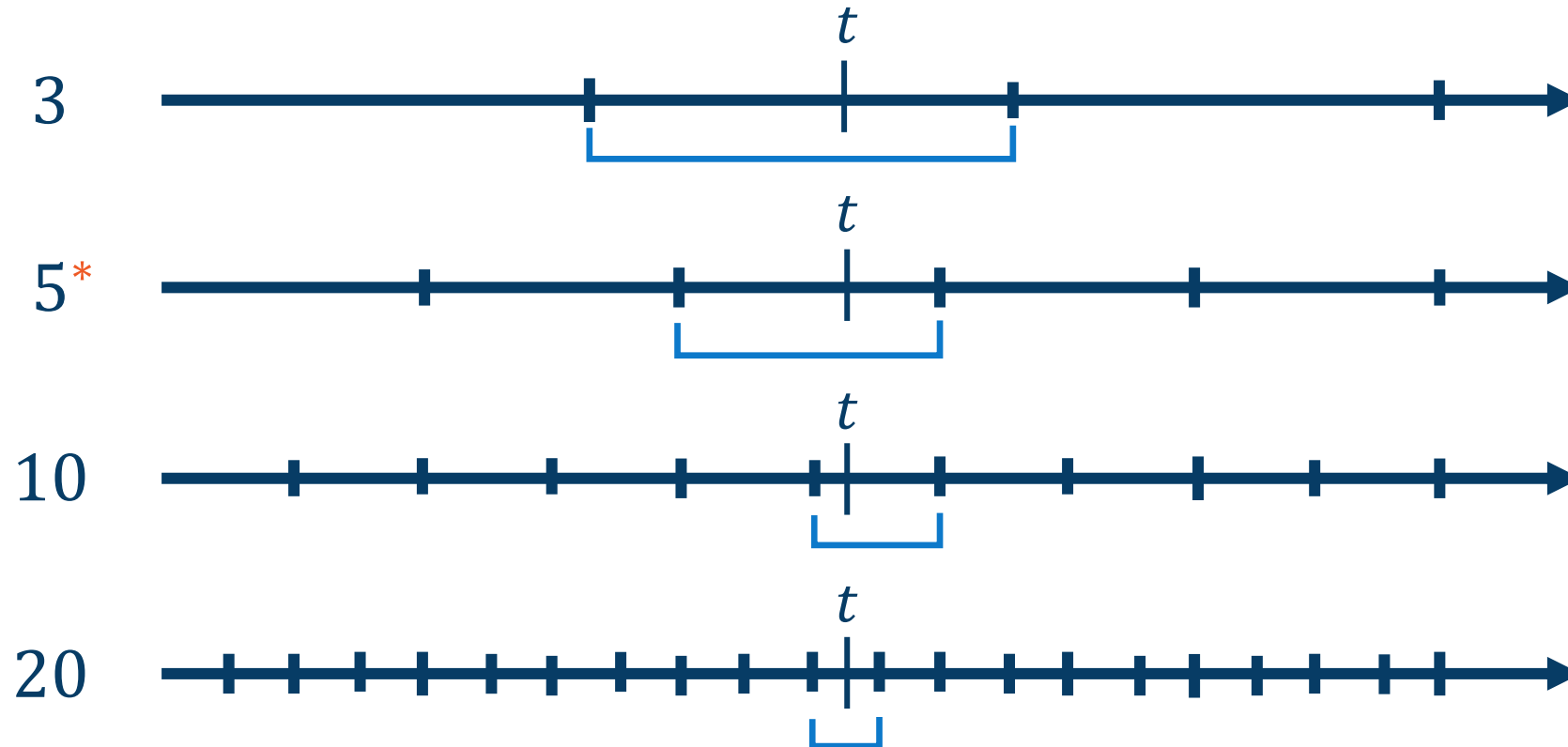
検査を受診しない確率 $P_{dropout}$ [None, Low, Medium*, High]

□ 検査欠落確率が高いほど、区間幅が広くなり、バイアスが生じる



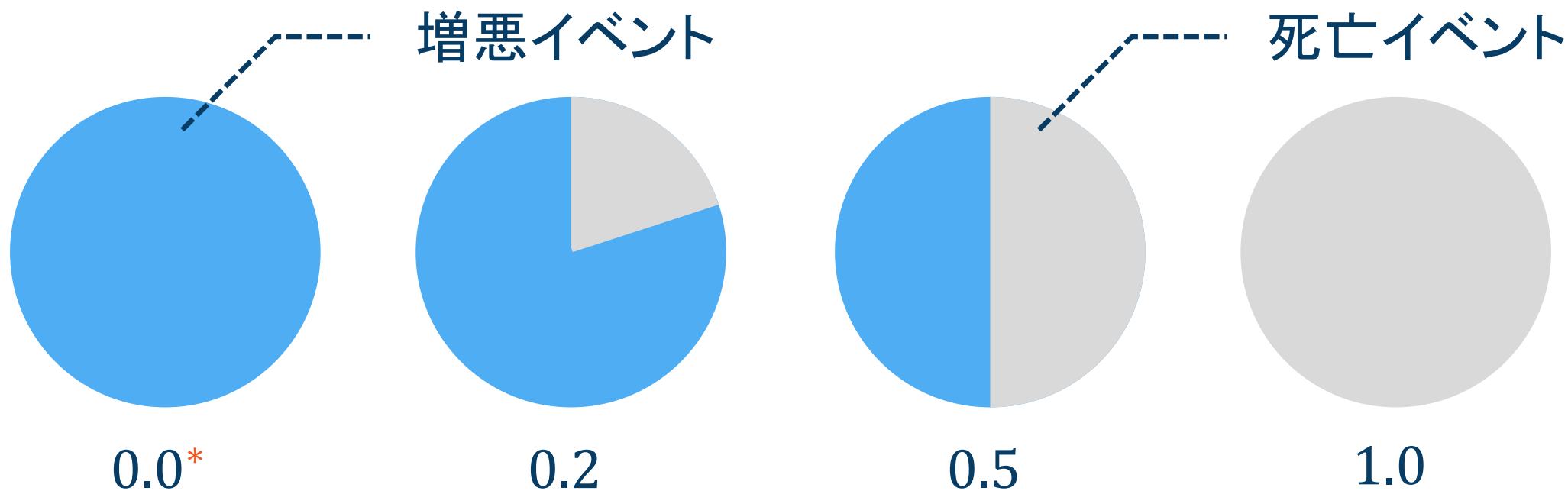
検査回数 $K[3, 5^*, 10, 20]$

□ 検査回数が少ないほど区間幅が広く、バイアスが生じる



死亡イベントの確率 P_{excat} [0.0^{*}, 0.2, 0.5, 1.0]

- 死亡イベント例が減るほど区間打ち切り例が増え、バイアスが生じる



Main

4

結果

評価方法

□ 相対バイアス(rBias)

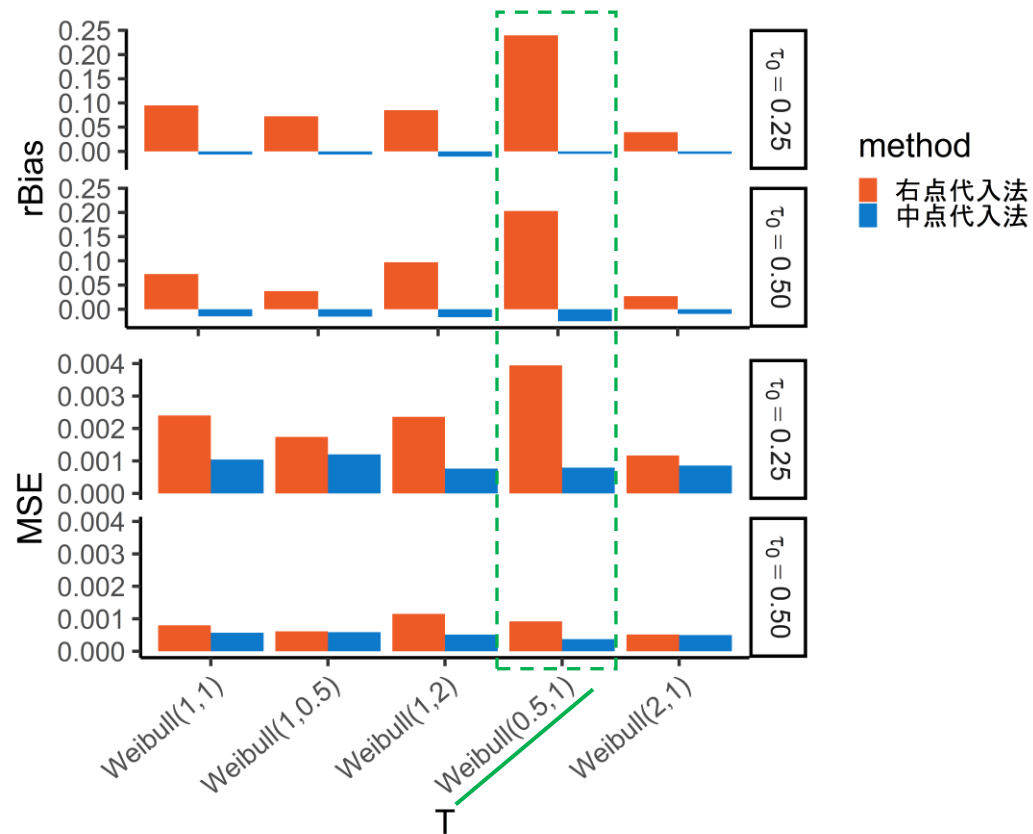
$$\text{rBias} = \frac{E[\widehat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1)] - \mu(\tau_0, \tau_1)}{\mu(\tau_0, \tau_1)}$$

□ 平均二乗誤差(MSE)

$$\text{MSE} = E[(\widehat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1) - \mu(\tau_0, \tau_1))^2]$$

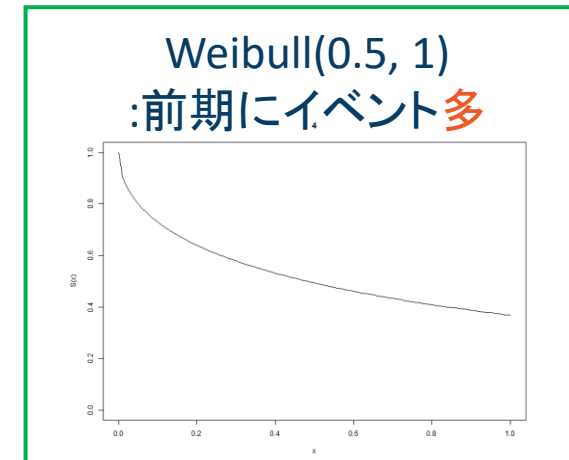
$$\times E[\widehat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1)] = \frac{1}{5000} \sum_{s=1}^{5000} \widehat{\mu}_s(\tau_0, \tau_1)$$

各生存時間分布のWMST推定量を比較

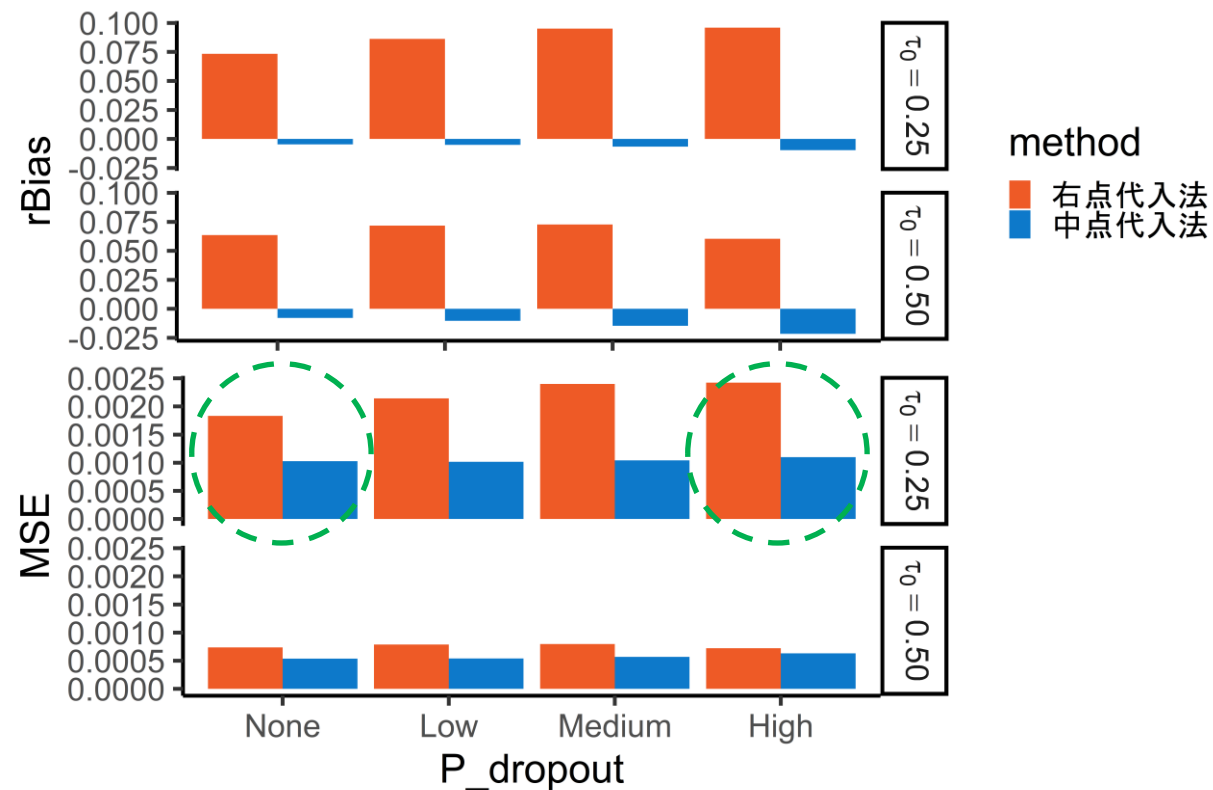


各生存時間分布に対する
WMST推定量のrBiasとMSE

- 右点代入法
 - Weibull(0.5, 1)のrBiasとMSEが大きい
- 中点代入法
 - Weibull(0.5, 1)でもrBiasとMSEが小さい



各 $P_{dropout}$ のWMST推定量を比較

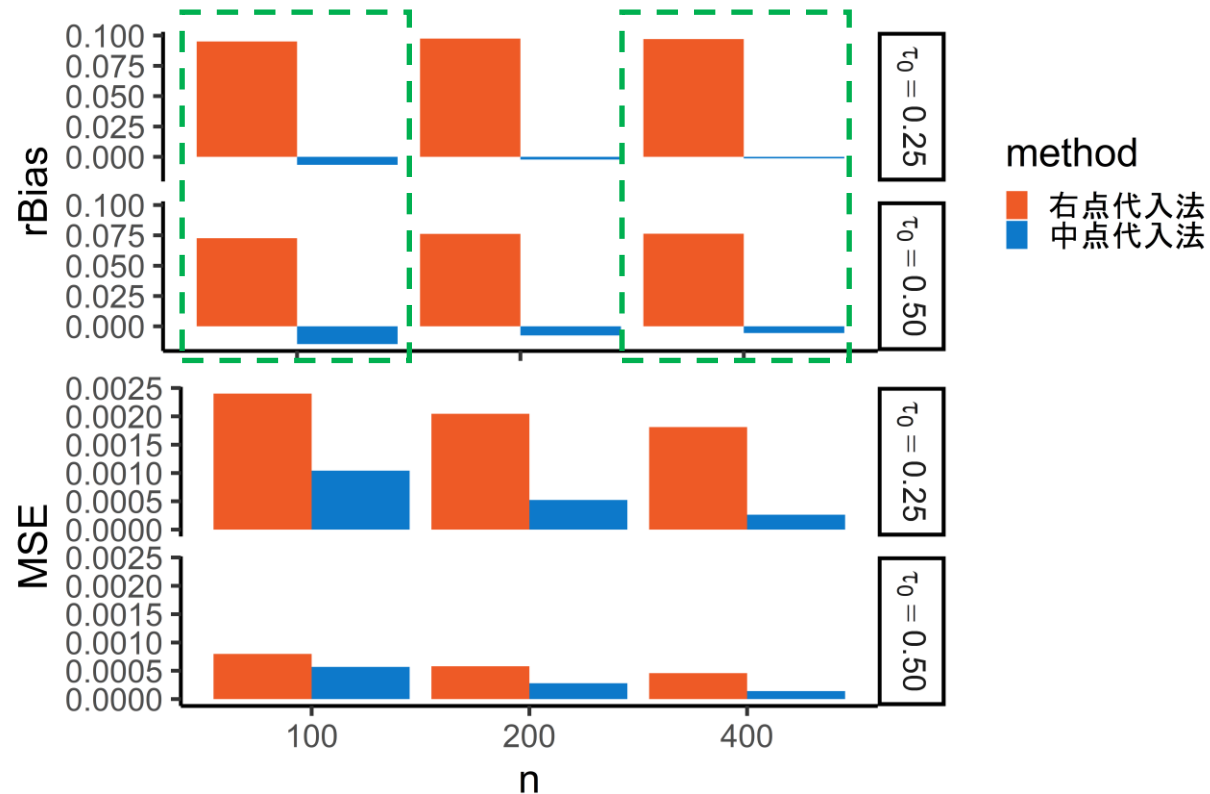


□ 中点代入法

■ $P_{dropout}$ を大きくしても
MSEは変わらなかった

各 $P_{dropout}$ に対する
WMST推定量のrBiasとMSE

各サンプルサイズのWMST推定量を比較



□ 右点代入法

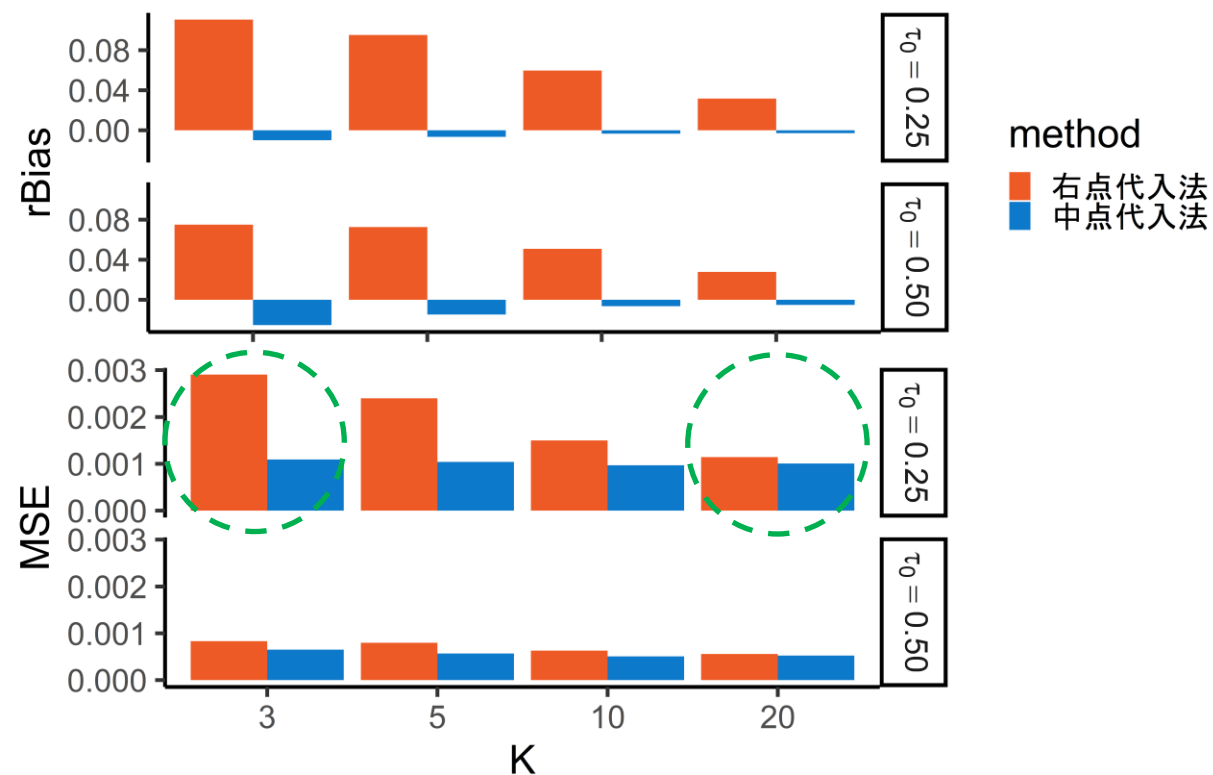
■ n を大きくしてもrBiasの絶対値は小さくならない

□ 中点代入法

■ n を大きくするにつれてrBiasの絶対値が小さくなる

各サンプルサイズに対する
WMST推定量のrBiasとMSE

各検査回数のWMST推定量を比較

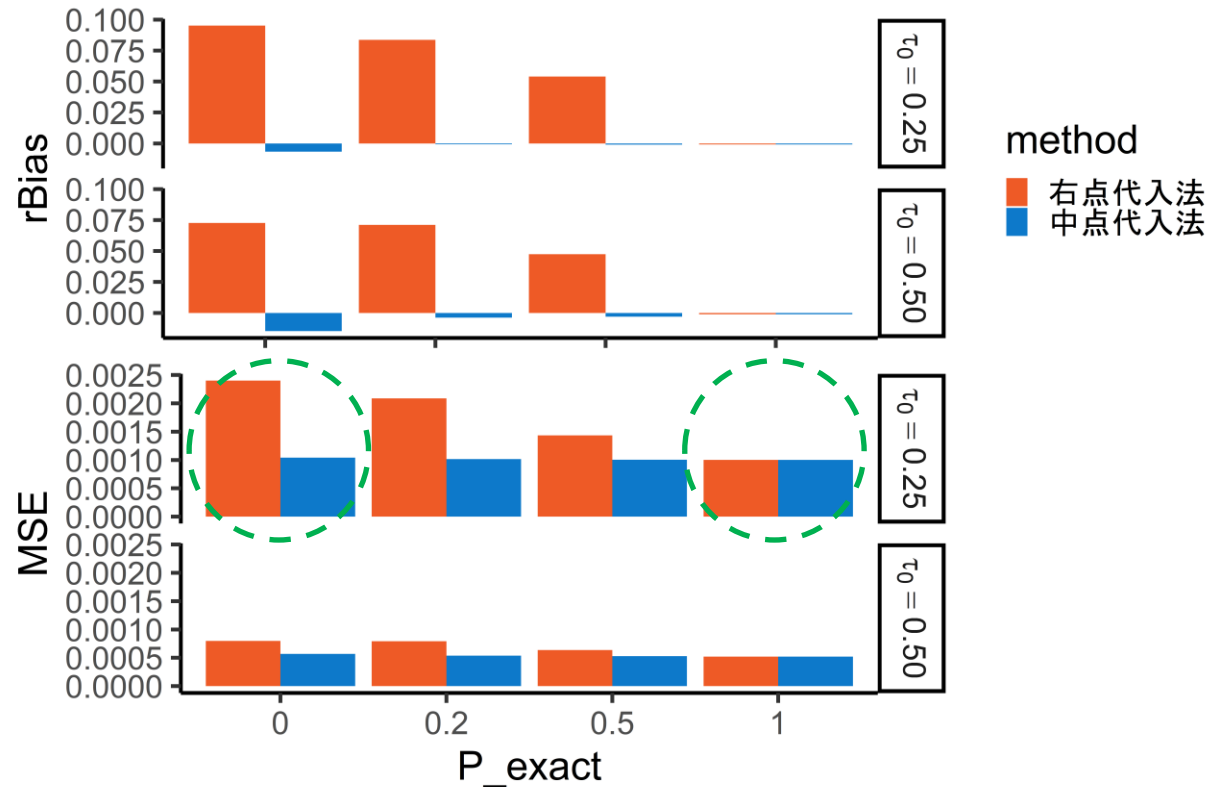


□ 中点代入法

■ K が小さい場合も
MSEは変わらなかった

各検査回数に対する
WMST推定量のrBiasとMSE

各 P_{exact} のWMST推定量を比較



□ 中点代入法

■ P_{exact} が0の場合も
MSEは変わらなかった

各 P_{exact} に対する
WMST推定量のrBiasとMSE

全体を通した結果

□WMST推定量のrBias

- どのパラメータ設定に対しても、右点代入法を用いた場合は**正のバイアス**がある一方で、中点代入法の場合は**小さかった**

□WMST推定量のMSE

- どのパラメータ設定に対しても**中点代入法は右点代入法よりも小さかった**

Main

5

考察

考察

- 今回の実験データでは、中点代入法を用いた場合のWMST推定量は $\tau_0 = 0.25$ で最大約1.1%過小評価し、 $\tau_0 = 0.50$ で最大約2.5%過小評価することが相対バイアスからわかる
- これはWMSTの真値を180日とすると $\tau_0 = 0.25$ の場合には約2日、 $\tau_0 = 0.50$ の場合には約5日となり、臨床的観点から実用上問題ないと考える

Main

6

まとめ

参考文献

- [1] Trinquart L, Jacot J, Conner SC, and Porcher R. Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*.2016; **34**(15): 1813-1819.
- [2] Jay Riva-Cambrin, John R. W. Kestle, Richard Holubkov, Jerry Butler, Abhaya V. Kulkarni, James Drake, et al. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *Journal of Neurosurgery:Pediatrics*.2016; **17**: 382-390.

参考文献

[3] Hossein Borghaei, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R. Spigel, Martin Steins, Neal E. Ready, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of Medicine*. 2015; **373**: 1627-1639.

[4]Samik Upadhaya, Vanessa M, Hubbard-Lucey and Jia Xin Yu. Immuno-oncology drug development forges on despite COVID-19. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020

[5]Nishikawa, M. and Tango, T. Behavior of the Kaplan-Meier Estimator for Deterministic Imputations to Interval-Censored Data and the Turnbull Estimator. *Japanese Journal of Biometrics*. 2003; **24**: 72-94.

参考図書

- 生存時間解析 杉本知之 著
- カプランマイヤー法 西川正子 著
- 統計モデル入門 丹後俊郎 著
- 生存時間解析入門 Hosmer, Lemeshow, May 著 五所正彦 監訳
- エモリー大学クラインバウム教授の生存時間解析 Kleinbaum 著
- 医療統計学特論 安藤宗司 #8,#9

Appendix

8

補足

補完法

□ 一点代入法	左点代入	左端を代入
	<u>中点代入</u>	中点を代入 左点、中点、右点のうち、多くの場合で平均二乗誤差を最小にする
	<u>右点代入</u>	右点を代入 応用上頻用されている
	その他	期待値代入、最頻値代入等 確率的代入手法
□ 多重代入法		

ノンパラメトリックな生存関数の推定法比較

□ カプラン・マイヤー法 (KM法)	<ul style="list-style-type: none">○ 明示的な式として表現できる○ Greenwoodの公式から理論分散を推定できる <p>× 区間打ち切りデータの<u>補完が必要</u>となる</p>
□ ターンブル法	<ul style="list-style-type: none">○ 最尤法を用いて推定できる○ 区間打ち切りデータの<u>補完を必要としない</u> <p>× <u>理論分散を推定できない</u></p>

$$\begin{aligned} & \text{SE}^2 \\ &= \sum_{t_i \in \{\tau_0, \tau_1\}} (t_{i+1}^* - t_i^*)^2 \widehat{\text{var}}[\hat{S}(t_i^*)] \\ &+ \sum_{t_i \in \{\tau_0, \tau_1\}} \sum_{t_j < t_i} (t_{i+1}^* - t_i^*)(t_{j+1}^* - t_j^*) \widehat{\text{cov}}[\hat{S}(t_i^*), \hat{S}(t_j^*)] \end{aligned}$$

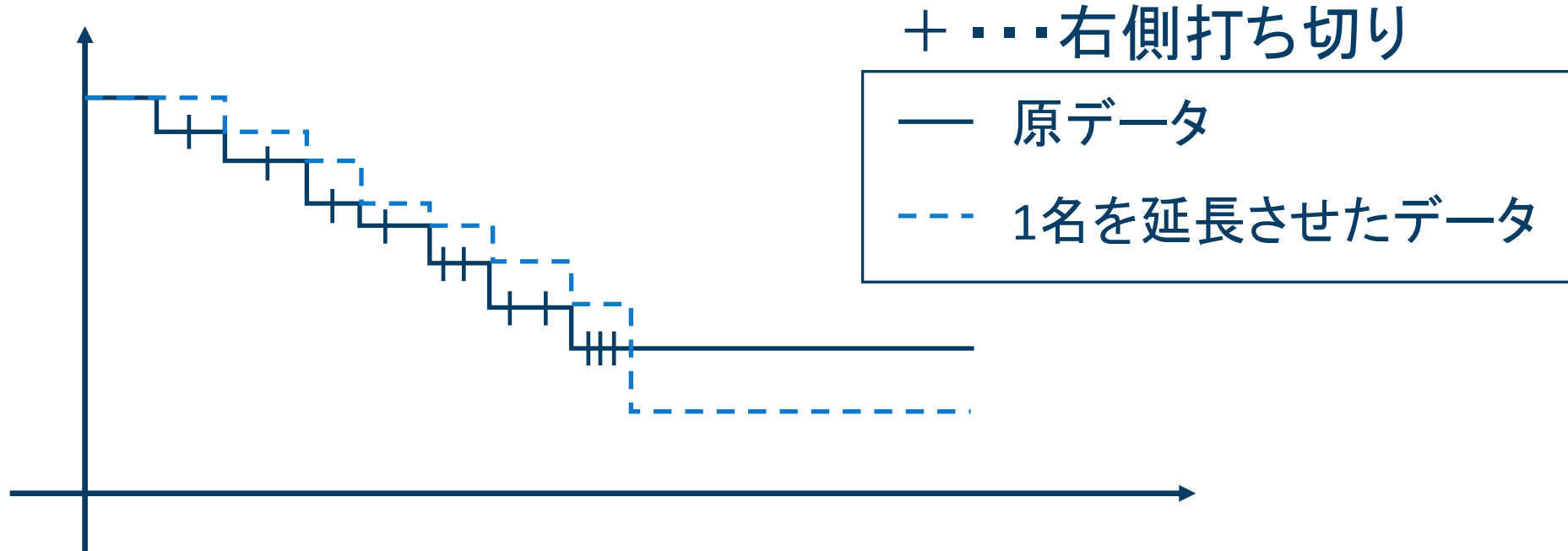
※ここで、 $t_{i+1}^* = \min(t_{i+1}, \tau_1)$, $t_i^* = \max(t_i, \tau_0)$ であり、 $\widehat{\text{var}}[\hat{S}(t_i^*)]$ と $\widehat{\text{cov}}[\hat{S}(t_i^*), \hat{S}(t_j^*)]$ はGreenwoodの公式を用いて次スライドのように求められる。

$$\widehat{\text{var}}[\hat{S}(t_i^*)] \approx \hat{S}^2(t) \sum_{k|t_k < t} \frac{d_k}{r_k(r_k - d_k)}$$

$$\widehat{\text{cov}} [\hat{S}(t_i^*), \hat{S}(t_j^*)] \approx \hat{S}(t_i) \hat{S}(t_j) \sum_{k|t_k < \min(t_i, t_j)} \frac{d_k}{r_k(r_k - d_k)}$$

KM法の生存時間と生存率のパラドックス

- 右側打ち切りデータを含む場合、生存時間が長い人たちの群よりも生存時間が短い人たちの群の生存率がより高い生存率を示すことがある



ハザード、ハザード関数

□ ハザード

・・・時間 $T = t$ まで生存していた個体が、次の瞬間に死亡する条件付き瞬間死亡確率を瞬間時間の長さで除したもの

□ ハザード関数(連続型)

$$h(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$