#------------------------------------------------------------------

# 昭和大学　第8回実践臨床統計学セミナー　Rハンズオン

# サンプルサイズの設計

# 2022年1月24日

#------------------------------------------------------------------

# Rのプログラム作成には、高機能なテキストエディタを使用することをお勧めします。

# 初心者の方向けのソフトとしては、Notepad++をお勧めします（フリーソフトです）。以下のURLからダウンロードすることができます。

#　https://github.com/notepad-plus-plus/notepad-plus-plus/releases/download/v7.9.5/npp.7.9.5.Installer.exe

# 拡張子を「.r」として保存したプログラムのファイルを開くと、基本関数やコメント箇所などが色分けされて表示され、効率的なプログラミングを行うことができます。

# Macユーザーの方は、Rのパッケージのインストールができないことがあるようです。

# RStudioを使えば、特に問題なく、インストールができることが多いようですので、もし支障があるようでしたら、そちらをお試しください（以下のURLからインストールパッケージをDLできます）。

# https://download1.rstudio.org/desktop/macos/RStudio-1.4.1717.dmg

#------------------------------------------------------------------

# 1. ２値アウトカム：カイ二乗検定に基づくサンプルサイズ設計

#------------------------------------------------------------------

power.prop.test(p1=0.231, p2=0.119, sig.level=0.05, power=0.80)

# power.prop.testで、カイ二乗検定に基づくサンプルサイズの設計を行うことができます。

# p1, p2が、群ごとのイベント発生率の見積もり値となります。

# sig.levelが有意水準（通常は、5%に設定します）、powerが達成したい検出力となります。

power.prop.test(p1=0.231, p2=0.175, sig.level=0.05, power=0.80)

# p1とp2の差が、試験治療法の効果の大きさ（effect size）となります。

# Effect sizeが大きいほど（薬剤の実力が大きいほど）、必要なサンプルサイズは小さくなります。

power.prop.test(p1=0.231, p2=0.175, sig.level=0.05, power=0.60)

# 達成したい検出力が低くなると、必要なサンプルサイズは小さくなります。

# 検証的な臨床試験では、80%が目安となりますが、実現可能性の観点から難しい場合には、70%、60%も許容されます。

#------------------------------------------------------------------

# 2. 連続アウトカム：ｔ検定に基づくサンプルサイズ設計

#------------------------------------------------------------------

power.t.test(delta=67.20, sd=170.0, sig.level=0.05, power=0.80)

# power.t.testで、t検定に基づくサンプルサイズの設計を行うことができます。

# deltaが、2つのグループ間の平均値の差の見積もり値となります。

# sdが、2つのグループでのデータの分布の標準偏差（2群で共通と仮定）となります。

# sig.levelが有意水準（通常は、5%に設定します）、powerが達成したい検出力となります。

power.t.test(delta=134.40, sd=170.0, sig.level=0.05, power=0.80)

# delta/sd が、試験治療法の効果の大きさ（effect size）となります。

# Effect sizeが大きいほど（薬剤の実力が大きいほど）、必要なサンプルサイズは小さくなります。

# deltaが大きいほど、必要なサンプルサイズは小さくなります。

power.t.test(delta=67.20, sd=340.0, sig.level=0.05, power=0.80)

# delta/sd が、試験治療法の効果の大きさ（effect size）となります。

# Effect sizeが大きいほど（薬剤の実力が大きいほど）、必要なサンプルサイズは小さくなります。

# sdが大きいほど、必要なサンプルサイズは大きくなります。

#------------------------------------------------------------------

# 3. 生存時間アウトカム：ログランク検定に基づくサンプルサイズ設計

#------------------------------------------------------------------

# Rの標準モジュールには、ログランク検定に基づくサンプルサイズ設計の関数が実装されていないため、

# 以下の関数を、R上に定義して、計算を行います（そのまま、R Consoleにコピーペーストしてください）。

########################################################

# 生存時間解析 ログランク検定に基づくサンプルサイズの設計の関数

# R : 受け入れ期間（accural time）

# F : 追跡期間（follow-up time）

# TIME : 生存率を指定する時点

# A : t=TIMEのもとでの試験治療群の生存率(<1)

# B : t=TIMEのもとでの対照治療群の生存率(<1)

# ALPHA : 有意水準(<1)

# BETA : 検出力（1-BETA）

# S : 例数比(Na/Nb)

########################################################

power.logrank.test <- function(R, F, TIME, A, B, ALPHA=0.05, POWER=0.80, S=1){

BETA <- 1 - POWER

Tr <- R + F

LA <- -log(A)/TIME

LB <- -log(B)/TIME

LBER <- (LA + LB)/2

QA <- 1/(1 + S)

QB <- S/(1 + S)

ZA <- qnorm(1 - ALPHA/2)

ZB <- qnorm(1 - BETA)

P00 <- LBER \* LBER

P01 <- LA \* LA

P02 <- LB \* LB

P10 <- LBER^2/(1 -exp(-LBER\*Tr))

P11 <- LA^2/(1-exp(-LA\*Tr))

P12 <- LB^2/(1-exp(-LB\*Tr))

P20 <- LBER^3\*Tr/(LBER\*Tr-1+exp(-LBER\*Tr))

P21 <- LA^3\*Tr/(LA\*Tr-1+exp(-LA\*Tr))

P22 <- LB^3\*Tr/(LB\*Tr-1+exp(-LB\*Tr))

P30 <- LBER^2\*(1-(exp(-LBER\*(Tr-R))-exp(-LBER\*Tr))/(LBER\*R))^(-1)

P31 <- LA^2\*(1-(exp(-LA\*(Tr-R))-exp(-LA\*Tr))/(LA\*R))^-1

P32 <- LB^2\*(1-(exp(-LB\*(Tr-R))-exp(-LB\*Tr))/(LB\*R))^-1

N <- ceiling(((ZA\*sqrt(P30\*(1/QB+1/QA)) + ZB\*sqrt(P31/QA+P32/QB))/abs(LA-LB))^2/(1+S))

c(S=S, accuraltime=R, followuptime=F, TIME=TIME, "survivalrate(A)"=A, "survivalrate(B)"=B,

ALPHA=ALPHA, POWER=POWER, "N(per group)"=N)

}

power.logrank.test(R=0.92, F=2.08, TIME=1.84, A=0.75, B=0.90, ALPHA=0.05, POWER=0.80)

# power.logrank.testで、ログランク検定に基づくサンプルサイズの設計を行うことができます。

# サンプルサイズ設計に必要な各種パラメータについては、上記の通りです。

# ALPHAが有意水準（通常は、5%に設定します）、POWERが達成したい検出力となります。

power.logrank.test(R=0.46, F=2.54, TIME=1.84, A=0.75, B=0.90, ALPHA=0.05, POWER=0.80)

# 試験期間全体に占める登録期間の割合が小さくなると、試験期間全体で観測できる「person-time」の累積値が大きくなります。

# 生存時間解析の検出力は、「サンプルサイズ」ではなく「イベント数」で決まるので、必要なサンプルサイズは小さくなります。

power.logrank.test(R=0.92, F=2.08, TIME=1.84, A=0.83, B=0.90, ALPHA=0.05, POWER=0.80)

# 2群のイベント発生率 A, B の差が、試験治療法の効果の大きさ（effect size）となります。

# Effect sizeが大きいほど（薬剤の実力が大きいほど）、必要なサンプルサイズは小さくなります。