

腫瘍評価スケジュールを考慮した無増悪生存期間の ハザード比の偏りと計算方法の提案

大鵬薬品工業株式会社 データサイエンス部 棚瀬 貴紀

東京理科大学 工学部

浜田 知久馬

1 はじめに

がん患者を対象とした臨床試験にて、無増悪生存期間は重要な評価項目の一つとして認識されている。無増悪生存期間の解析では、定期的な観測に基づく腫瘍評価データを右側打ち切りとして扱うことが一般的であるが、それが原因によるバイアスの発生が過去の研究にて報告されている。

Tanase ら [1] は、腫瘍増悪が非常に早い患者集団を対象とした比較試験において、Cox 比例ハザードモデルによるハザード比の推定値のバイアスが腫瘍評価スケジュールに依存して発生し、ログランク検定による検出力が低下することを指摘している。検出力の低下は臨床試験の成功又は失敗の判断に重大な影響をもたらす。本発表では、腫瘍評価スケジュールを考慮した無増悪生存期間のハザード比の真の値を計算する手順を示す。さらに、提案法による計算例と症例数設計への適用例を議論する。

2 提案法

二群並行群間比較試験を想定する。治療群を $i = 1$ (対照群), 2 (試験群) とする。腫瘍評価の検査ビジット (日) を $v_j (j = 0, 1, \dots, J)$ とする。腫瘍評価の検査日に許容範囲を仮定するため、規定日を中心とした前後 K 日間を許容範囲とする検査日の離散分布を考え、これを $d_k (k = -K, \dots, K; \sum_k d_k = 1)$ とする。以下に提案する計算手順を示す。

1. 生存時間分布 $S_i(t)$, 腫瘍評価の検査ビジット v_j , 検査日の分布 d_k を決める。
2. 腫瘍評価の検査ビジット間の生存率の差 $S_i(v_{j-1}) - S_i(v_j) (j = 1, \dots, J)$ を計算する。
3. 検査日 $v_j + k (j = 1, \dots, J; k = -K, \dots, K)$ にてイベントとなる確率 $P_{ijk} = d_k(S_i(v_{j-1}) - S_i(v_j))$

を、全ての i, j 及び k について計算する。

4. 検査日 $v_j + k$ にてイベントとなる患者数 $e_{ijk} = NP_{ijk}$ を全ての i, j 及び k について計算し、整数に丸める。 N は十分に大きな数とする。
5. 生存時間を $v_j + k$, イベント数を e_{ijk} とした生存時間データを全ての i, j 及び k について作成する。すべての患者をイベントとする。
6. 治療群 i を共変量とした単変量 Cox 比例ハザードモデルにて治療群間のハザード比を計算する。

3 計算例及び症例数設計への適用

提案法を用いて腫瘍評価スケジュールを考慮した真のハザード比を計算した結果、シミュレーションを用いて計算したハザード比とほぼ一致した。提案法によるハザード比を用いて必要症例数を算出し、シミュレーションにより検出力を計算した結果、症例数設計の名義の検出力とほぼ一致した。

4 結論及び考察

提案法を用いることで、腫瘍評価スケジュールを考慮した無増悪生存期間のハザード比の真値を計算することができ、症例数設計に適用可能であることが分かった。腫瘍増悪が早いがん患者を対象とした比較臨床試験において、本研究は有用であると考えられる。

参考文献

- [1] Tanase T, Hamada C. A decrease of power for progression-free survival in patients with early progressive cancer. Eastern North American Region 2017 Spring Meeting. 12–15 March 2017.

連絡先：棚瀬 貴紀 (t-tanase@taiho.co.jp)