

生存時間解析での境界内平均生存時間(RMST)を用いた Greenwood 標準誤差推定の性能評価

栗國 晴楽^{†1}, 西川 哲夫¹

キーワード : 臨床試験, 生存時間解析, カプラン・マイヤー法, RMST, 被覆確率, バイアス

1. はじめに

臨床試験におけるカプラン・マイヤー法による無増悪生存時間関数の推定[1]において、榎本[2]による先行研究では、生存時間分布のシミュレーションにより、推定標準誤差の信頼度（被覆確率）について、各時点での臨床試験パラメータ(以後パラメータと記す)による影響を調べているが、時系列全体での評価は十分ではなかった。またバイアスと被覆確率との関係についても、十分には議論されていない。

本研究では、カプラン・マイヤー法による無増悪生存時間関数の標準誤差推定のより詳細な評価、及び評価結果に基づく、多様な状況に適した臨床試験デザインの提案を目的とする。そのために、時系列全体での評価方法として近年注目されている RMST[3]に着目し、RMST の信頼区間を推定しその被覆確率とバイアスを求め、それらの間の関係についてのパラメータ依存性を調べた。また、先攻研究で固定した最終検査時点の無増悪生存率や検査回数を変化させたシミュレーションを行い、多様な状況に対応した臨床試験における標準誤差推定の評価を行った。

2. 方法

真の分布をワイブル分布と仮定して、カプラン・マイヤー法による無増悪生存時間のシミュレーションを、1 点代入法を用いて 1 万回実行し、各試行において RMST の計算、及び RMST からの Greenwood の近似式による標準誤差 (GWSE) の推定を行い、その結果から以下の分析を行った。

1) RMST とその GWSE の評価

(1) 108 個のパラメータの組(分布形状, 右側打ち切り割合, 被験者数 N, 区間打ち切りデータの代入法)毎に、RMST の 95%信頼区間の被覆確率のバイアス依存性を求めた。

(2)被覆確率条件:95±1%(条件 1)を満たすパラメータの組の特徴付けを行った。

2) 2 つの臨床試験変数の導入とその影響の評価

(1) 最終検査時点の無増悪生存率 (SRt) と(2)検査回数 (TON) の 2 つの変数を新たに導入し、被覆確率のバイアス依存性に対する影響を調べた。

3. 結果

上記方法で評価を実施した結果、以下のことがわかった。

1) RMST とその GWSE の評価

(1) 被覆確率は、バイアスが 0 付近で約 0.95 の最大値を持ち、バイアスの絶対値が大きいほど小さかった。

(2) 条件 1 を満たすパラメータ数の割合 R1 は、中点代入だけで、N≥50 人で約 0.5 に達したが、左端代入と右端代入では殆ど 0 であった。

2) 2 つの臨床試験変数の導入とその影響の評価

(1) SRt を 0.1~0.9 と変化させ、R1 の特徴を調べた。

- ・中点代入では、SRt=0.4~0.6 で N≥50 人であれば、R1 ≥ 20%であった。

- ・左端代入では、SRt=0.7~0.8 で N=100 人であれば、R1 ≥ 15%であった。

- ・右端代入では、全ての SRt で R1 が殆ど 0%であった。

(2) 検査回数 (TON) を 5~60 回と変化させ、評価した。

- ・先行研究の条件である SRt=0.4, TON=5(検査間隔=12 週)では、中点代入だけが条件 1 を満たすが、TON≥20(検査間隔=3 週)では、左端代入法でも幾つかのパラメータで条件 1 を満たすようになった (図 1)。

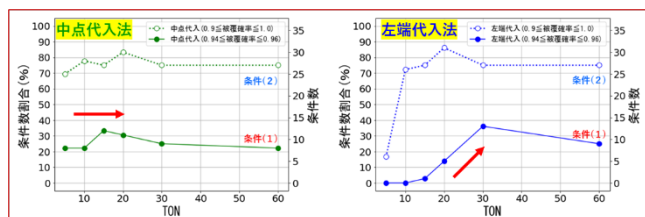


図 1 被覆確率条件を満たす条件数の検査回数(TON)依存性

4. 結論

先行研究では中点代入法のみが十分な推定精度だったが、最終検査時点の生存率が従来より大きな場合や、3 週間以内の検査間隔では、左端代入法の推定精度が向上した。

謝辞

本論文の作成にあたり、東京慈恵会医科大学臨床研究支援センターの西川正子教授に心より感謝いたします。

参考文献

- [1]西川正子. (2019). カプラン・マイヤー法：生存時間解析の基本手法. 共立出版,(統計学 One Point).
- [2]榎本駿平.(2020). 「生存時間解析における Greenwood 式標準誤差推定の性能評価：無増悪生存率の各時点ごとの区間推定」.『武蔵野大学数理工学センター紀要』第 5 号.pp1-26.武蔵野大学数理工学センター紀要.
- [3]製薬協.生存時間型応答の評価指標 (第 2 版) .2019-03

^{†1} 武蔵野大学工学部数理工学科