

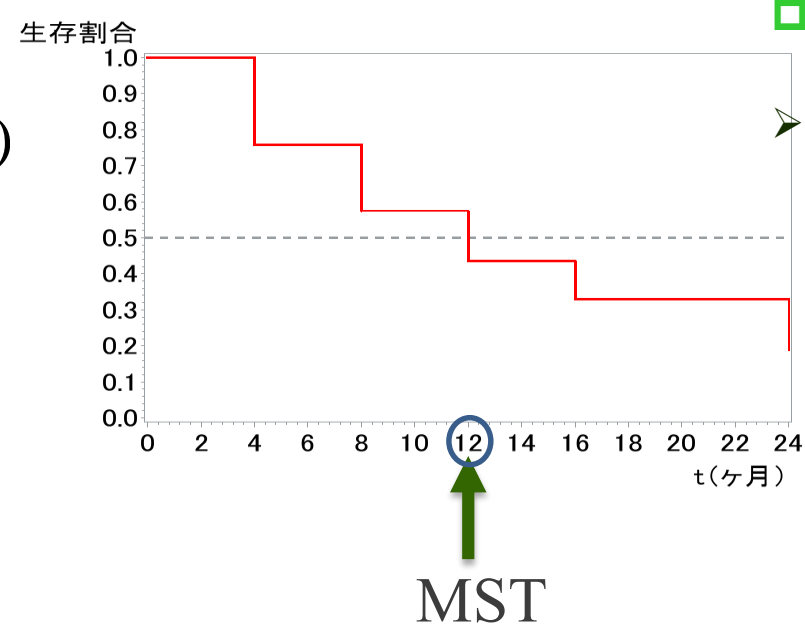
区間打ち切りを考慮したノンパラメトリックな生存関数推定法の推定性能を向上させる診断スケジュールの検討

野村 怜史・寒水 孝司・浜田 知久馬
東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻

研究背景

生存時間解析

- 生存時間解析
 - 試験終了時の患者の生存や追跡不能等の途中脱落を扱う
- 生存関数: $S(t) = \Pr(T \geq t)$
 - ある時点 t までイベント(目的の反応)が起きない確率
- MST(Median Survival Time)
 - 生存時間の評価指標
 - 患者の生存時間の50%点



がん臨床試験における評価項目

- OS(Overall Survival): 全生存期間
 - 死亡するまでの時間
- PFS(Progression-Free Survival): 無増悪生存期間
 - 死亡または増悪のどちらか早いほうをイベントとし、イベント発生までの時間
 - 近年がんの臨床試験の評価項目として用いられる

増悪

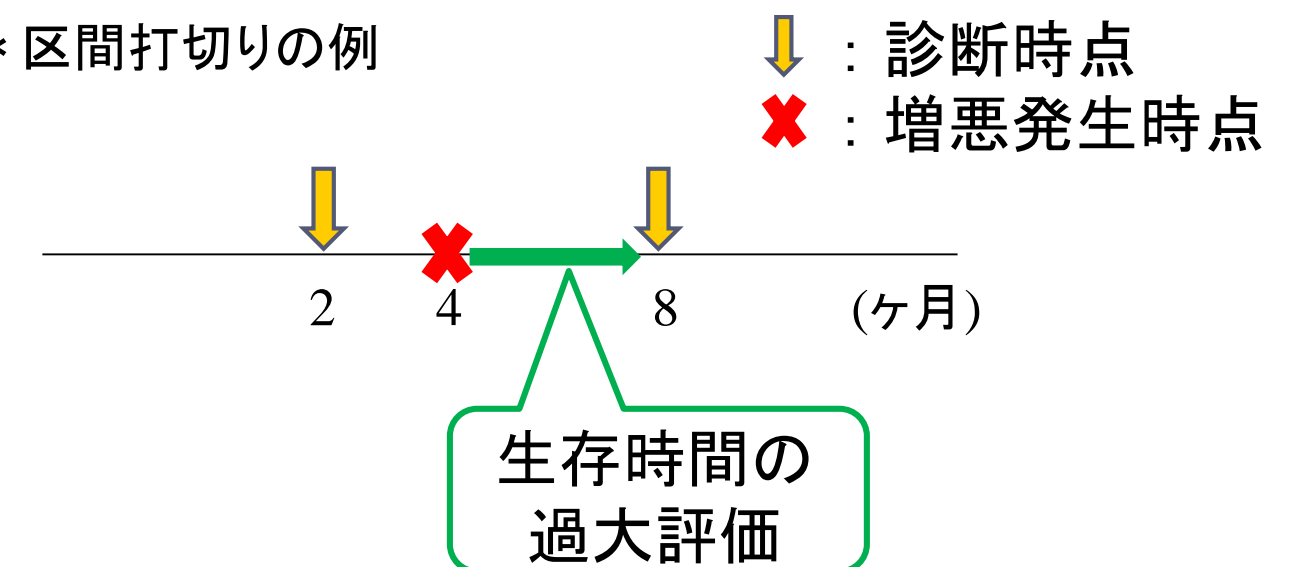
- CTなどの画像診断により判定するため定期的な診断が必要

CT検査は被曝を伴うため必要以上に診断はできない

区間打ち切りデータ

- ある区間内でイベントが起きたことしかわからないデータ
- 定期診断によってイベント発生を確認できる場合に生じる e.g., がんの増悪, 再発
- イベント確認時点をイベント発生時点として解析を行うと生存時間の過大評価

* 区間打ち切りの例



生存関数推定法

カプラン・マイヤー法 (SAS LIFETEST Procedure)

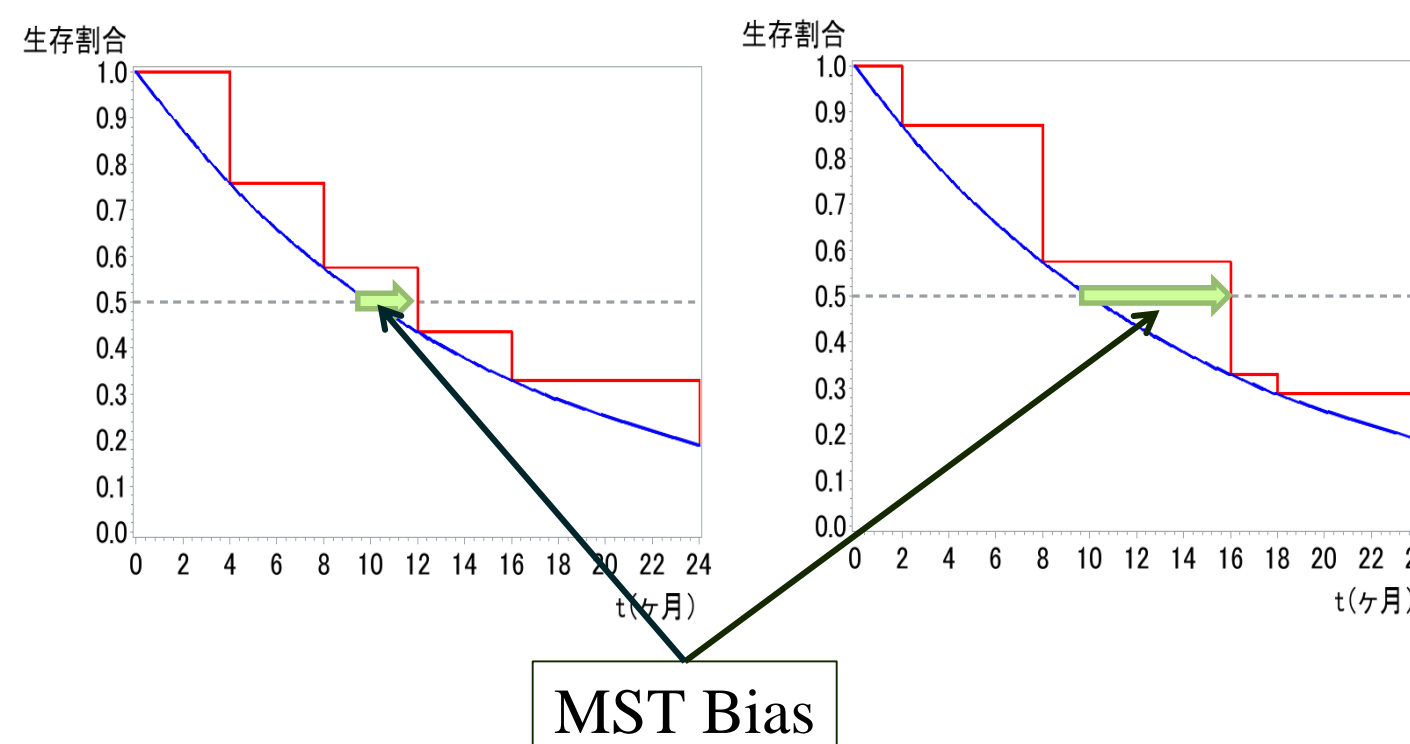
- イベント確認時点をイベント発生時点として生存関数を推定
- 区間打ち切りを考慮しない

区間打ち切りを考慮したノンパラメトリックな最尤推定法^{[1][2]} (SAS ICLIFETEST Procedure)

- 区間打ち切りの影響を考慮して生存関数を推定
- EMICMアルゴリズムを用いた最尤推定法によって生存関数を推定し、特定の収束基準を満たすまで推定値を更新

✓ イベント確認時点のみ生存割合が変化

診断スケジュールによる MST bias



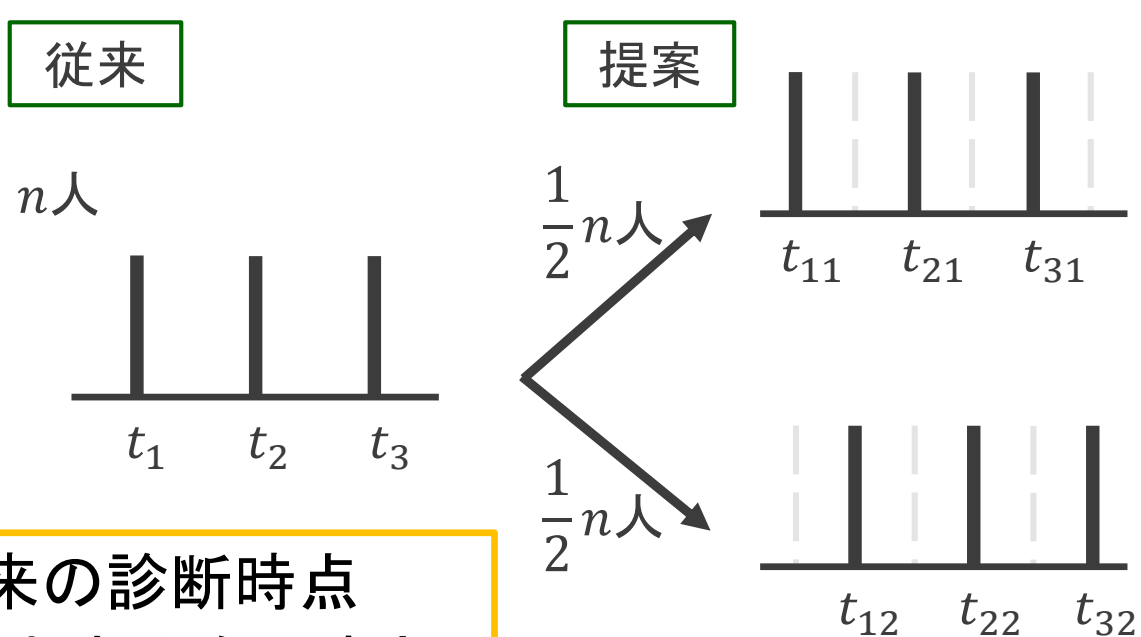
✓ 診断スケジュールにより MST bias は変化する

研究目的

- 無増悪生存期間を評価項目とした際の生存関数推定性能の向上
- 評価指標: 生存関数の代表値の MST に着目
 - MST bias
 - 推定量の期待値の真値からの偏り
 - MSE
 - 推定量の精度と正確度を評価する指標
 - MST95%信頼区間 被覆確率
 - 信頼区間が真値を含む確率

提案手法

- 診断スケジュールを複数用意し、均等に割付



t_j : 従来の診断時点
 t_{js} : 提案する診断時点
 j : 診断回数
 s : 診断スケジュール
 n : 患者数

全体でみた際の診断時点の増加

結果: MSE

単位: (ヶ月²)

解析方法	schedule	10	10.5	11	11.5
カプランマイヤー法	sch1	2.79	3.08	3.23	3.36
	sch2	2.87	2.97	3.22	3.39
	sch1&2	2.68	2.87	2.99	3.37
区間打ち切りを考慮した手法	sch1	2.50	2.81	2.97	3.12
	sch2	2.61	2.73	3.00	3.17
	sch1&2	2.08	2.31	2.48	2.77

シミュレーション条件

- 生存時間分布: 指数分布
- 死亡割合: 0.1
- 患者数 n : 120人
- 診断スケジュール (診断回数: 計12回)
 - sch1: 2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24(ヶ月)
 - sch2: 1,3,5,7, 9,11,13,15,17,19,21,24(ヶ月)
- MST真値: 10, 10.5, 11, 11.5(ヶ月)
- 解析方法
 - カプラン・マイヤー法
 - 区間打ち切りを考慮したノンパラメトリックな最尤推定法
- シミュレーション回数: 10000回

結果: MST95%信頼区間 被覆確率

単位: (ヶ月)

解析方法	schedule	10	10.5	11	11.5
カプランマイヤー法	sch1	0.983	0.950	0.924	0.877
	sch2	0.915	0.860	0.983	0.951
	sch1&2	0.957	0.914	0.965	0.922
区間打ち切りを考慮した手法	sch1	0.965	0.931	0.916	0.896
	sch2	0.906	0.889	0.964	0.936
	sch1&2	0.959	0.934	0.964	0.937

結果: MST Bias

単位: (ヶ月)

解析方法	schedule	10	10.5	11	11.5
カプランマイヤー法	sch1	0.95	0.97	0.99	0.96
	sch2	0.96	0.95	0.96	0.96
	sch1&2	0.97	0.97	0.97	1.02
区間打ち切りを考慮した手法	sch1	0.40	0.45	0.49	0.47
	sch2	0.44	0.44	0.48	0.47
	sch1&2	0.28	0.30	0.29	0.37

まとめ

従来および提案する診断スケジュールにおいて MST 推定性能の評価

- 提案したスケジュール
 - 区間打ち切りを考慮した手法を用いると MST bias, MSE に関して良い
 - MST 95%信頼区間被覆確率は名義水準を保てないが、従来のスケジュールと比較し安定
- ◆ 提案スケジュールを用い区間打ち切りを考慮した手法を使用することを推奨

参考文献

- [1] Peto, R. Experimental Survival Curves for Interval-censored Data. *Applied Statistics*. 1973; 22: 86-91.
- [2] Sun, J. The Statistical Analysis of Interval-censored Failure Time Data. Springer. 2006.