

令和元年6月26日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12400

研究課題名(和文) 臨床試験で競合リスクに相関がある場合の新たな治療効果判定方法の開発

研究課題名(英文) Alternative methods of evaluating treatment effect in case of correlated competing risks in clinical trials

研究代表者

赤澤 宏平 (Akazawa, Kohei)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：10175771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究に得られた成果は以下のとおりである。

(1)複数のがん関連の臨床疫学データを参考に、複数の死因(癌関連死、全身状態の悪化、その他の死因)の発生頻度と再発との関連を統計的に探索した；(2)特定の死因の症例をイベント発生例、他の死因の症例を打ち切り例とした競合リスクが存在する場合でのログランク検定の性能(サイズ、検出力など)をシミュレーションにより評価した；(3)主要評価尺度が複合エンドポイントの場合のログランク検定、比例ハザードモデル解析の問題点の洗い出しとその解決策を理論的に考察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

第相、第相臨床試験を計画する際に、評価尺度の選定はその試験デザインをほぼ決定する。代理評価尺度を主要評価尺度として採用する場合に、真の評価尺度との関連の度合いを定量的に把握できれば、不必要な代理評価尺度を選定せずに済み、臨床試験の質を向上させる可能性がある。逆に、代理評価尺度が真の評価尺度と強い関連を持つのであれば、副次評価尺度として生存期間の長期追跡調査は不要となり、臨床試験期間の短縮、試験費用の軽減、新薬の早期の承認につながる。

研究成果の概要(英文)：The results of this study is following: (1) We estimated the frequencies of cause of death (cancer-related death, progressive failure of physical condition, other causes of death), and investigated a relationship between progression-free survival and overall survival; (2) The properties of logrank test such as size of test and power were evaluated by statistical simulation, in case of the presence of competing risks in cause-specific survival analysis; (3) We found out the statistical problems on applying logrank test and Cox proportional hazards model for multiple endpoints.

研究分野：医療統計学

キーワード：生存時間解析 競合リスク 無再発期間 ログランク検定 比例ハザードモデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特定の死因をイベントとして他の死因は打ち切り例とする競合リスクモデルの場合、複数の死因が互いに独立であるとして有意差検定が行われる。また、比例ハザードモデルなどに基づく尤度関数も死因間の独立性を仮定している。ところが、実際の死因（例：癌死、心疾患死、脳血管疾患死）は互いに独立とは言えない。このように、独立性が成り立たないときの生存率曲線の検定ではサイズが 0.05 に保たれないことがある。したがって、治療効果判定が正しく行われない。同様な問題は複合エンドポイント（複数イベントのうち、最初に発生した Event までの時間を評価尺度とする）でも発生しうる。

がん領域などの無作為化比較試験において、真の評価尺度である生存時間の代理尺度として無再発期間が主要評価尺度として用いられる。一方、実臨床試験の結果では、無再発期間の延長は生存時間の延長につながらないこともある。そこで、正しい治療効果判定を行うために、諸問題の洗い出しとその解決手法を新たに開発する。

(1) 競合リスクモデル下でのログランク検定、多変量解析の統計学的性質の評価

実臨床試験の死因別生存時間解析では、治療群間での死因頻度の違いや複数の死因間で相関が存在する。相関のある競合リスク下での新しい尤度関数の構築とログランク検定や Cox 回帰モデルのサイズ、検出力などを定量的に評価する必要がある。

(2) 複合エンドポイントでのログランク検定、Cox 解析の問題点の抽出とその解決策の検討

対照群と新治療群で複合エンドポイントの個々の Event 発生パターンに違いがある場合、治療効果判定のサイズに関してシミュレーションでその挙動を確認する必要がある。

(3) 無再発期間が真の評価尺度である生存期間の代理評価尺度になりうるか否かの統計学的検討

実臨床試験データに基づき、ふたつの評価尺度の同時確率分布を推定する統計学的モデルを構築する。この同時確率分布モデルにより、評価尺度の代理性を客観的に判定するプロセスを確立する。

2. 研究の目的

臨床試験の評価尺度として、Time-to-Event データ（ある時点から注目するイベントが発生するまでの時間）がしばしば用いられる。また、Time-to-Event データの統計解析では、追跡不能または研究終了によるイベント発生を観察不能の打ち切り例を含む。本研究の目的は、以下の実用上の問題点を生存時間解析の統計理論とモンテカルロ・シミュレーションにより解決することである。

(1) 特定の死因の症例をイベント発生例、他の死因の症例を打ち切り例とした競合リスクが存在する場合でのログランク検定の性能（サイズ（第 1 種の過誤の大きさ）、検出力など）の評価

(2) 主要評価尺度として、複数のイベントのどれかが発生すればイベントありとする複合エンドポイントの場合のログランク検定、比例ハザードモデル解析の問題点の洗い出しとその解決策

(3) 主要評価尺度を無再発期間、副次評価尺度を生存期間に設定した場合、無再発期間が真の評価尺度である生存期間の代理評価尺度になりうるか否かの検討

3. 研究の方法

(1) 学術論文と実臨床試験データ解析から得られる Time-to-Event の性質の発掘

1) 実臨床試験データの詳細な解析による Time-to-Event の性質の発掘

すでに解析結果が公表された臨床試験データを用いて、代理変数、競合リスク、複合リスクの性質を見つける。参画した乳癌、胃癌、大腸癌、前立腺癌、糖尿病などの臨床試験データを再解析する。

2) 学術論文等の調査による Time-to-Event の性質の発掘

臨床試験の文献を綿密に調査して Time-to-Event 解析の問題点を洗い出す。特に、癌と糖尿病に関する臨床試験論文を有力な国際学術雑誌から 50 編程度選択する。また、バイオ統計学の専門雑誌と臨床試験の統計理論の専門書等から、生存時間解析の手法、既存の関連プログラミング手法、解析上の問題点とその解決策について情報を収集する。

(2) 無再発期間が生存期間の代理評価尺度といえるか否かの理論的アプローチとシミュレーションによる検証

無再発期間と生存期間の同時確率分布モデルを構築する。モデル構築に際しては、無再発、再発、死亡の 3 つの状態の相互関係について検討する。相互関係に基づく同時確率分布の理論的な検討は、本研究では実臨床試験データに合わせて症例が不均一な場合を想定したモデルの構築を考える。

1) 状態間での遷移確率をモデル化するために、ハザード関数(瞬間死亡率) $k(t)$ (t は時間、 k は状態の遷移)を用いる。たとえば、再発後に死亡へ遷移する確率を推定するためのハザードモデルとして $k(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta(X, t))$ を仮定する。ただし、 $\lambda_0(t)$ は任意の正值関数、 β は k の遷移リスクの増減を表すパラメータ、 Z は Frailty 項、 X は予後因子ベクトル、 β はその回帰係数、を仮定する。これにより、症例の属性情報や疾患の重症度により無再発期間と生存期間の関連度が変化することも考慮したモデルとなる。また、再発は 3 か月、6 か月おきに診断されることが多いので、時間 t を連続・離散混合データとしたモデルも検討する。

2) ハザード関数を用いて、無再発期間と生存期間との同時確率分布モデルを構築する。それにより、モデル内のパラメータ推定のための尤度関数を作る。 Z はベータ関数に従うことを仮定する。臨床試験の実データを使って同時確率分布のパラメータを推定する。その最尤推定法のアルゴリズムはエキスパートにプログラム作成の助言を仰ぐ。

3) 本研究で開発された 2 つの評価尺度(上述の例では、無再発期間と生存期間)の同時確率分布と相関係数、その他の推定値が、対応する理論値や真値とどれくらい近いのかを調べるためにモンテカルロシミュレーションを行う。2 つの評価尺度の関連の強さから代理変数の実用上の定義を検討する。シミュレーションには高度なプログラミング能力を必要とするので、そのプログラム作成はソフトウェア会社に委託するか、技術に関して高度な知識の提供を受けることとする。シミュレーションで設定する条件は癌や糖尿病等の臨床試験で想定される条件とする。

(3) 競合リスクと複合エンドポイントに対する同時確率分布理論の応用とシミュレーションによる評価

Event 間で相関がある場合の競合リスク下での Time-to-Event の同時確率分布の性質を調べる。

1) 相関のある2つの Event を仮定した競合リスクにおいてその相関係数を変動させて、ログランク検定のサイズと検出力がどのように変化するかをモンテカルロ・シミュレーションにより確認する。また、競合リスクが存在する場合に用いられる Gray の検定との同様な性能評価も行う。これにより、どのような条件下でログランク検定を使ってよいのかが明確になる。

2) 複合エンドポイントに対しても、本研究で得られた理論の適用可能性を検討する。特に、対照群と新治療群で複合エンドポイントの個々の Event 発生率に違いがある場合、治療効果判定にどのような影響があるのか、主にサイズに注目してシミュレーションを行う。

3) これらのシミュレーションによる評価は以下の条件の下で行う: 対照群と新治療群における競合リスク(複合エンドポイント)の個々のイベントの発生率、臨床試験全体でのイベント発生数、打ち切り条件(途中打ち切りの有無、タイプ I センサリング)、サンプル数(1群 50 例から 1,000 例程度まで)。

4. 研究成果

(1) 実臨床データとして、estrogen receptor(+)でHER-2陰性の乳癌患者の無再発期間のデータとラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌患者を対象とした生存時間データの性質を調べた。無再発期間を収集した乳癌データにおいては、再発の競合リスクとして、骨転移、脳転移、その他の転移、癌に伴う全身状態の悪化による死亡、その他の死因による死亡の5つに分類して解析した。そして、治療開始から再発までの期間と再発からの死亡までの期間とのデータを作成して理論的な考察やシミュレーション研究に役立つフォーマットにした。一方、競合リスクモデル、複合評価尺度、無再発期間と生存期間との相関を問題として扱う統計学関係の論文を精査した。

(2) Coxの比例ハザードモデルを仮定して競合リスクモデルが存在する場合の尤度関数に、競合リスク間の相関を考慮に入れた新たな尤度関数の構築を試みた。その尤度関数の性質を吟味しながら、最大尤度推定法を用いて回帰係数のパラメータ推定を行う手法を考察した。

(3) 治療開始から無再発の状態、再発が確認された状態、最終的に死亡という遷移を仮定した統計学的なモデルを検討した。状態間での遷移確率をモデル化するために、ハザード関数(瞬間死亡率) (k, t) (t は時間、 k は状態の遷移)を用いる。たとえば、再発後に死亡へ遷移する確率を推定するためのハザードモデルとして $(k, t) = \lambda_0(t) \times Z \times \exp(\beta(k, t) + f(X, \gamma))$ を仮定する。ただし、 $\lambda_0(t)$ は任意の正值関数、 Z は k の遷移リスクの増減を表すパラメータ、 Z はFrailty項、 X は予後因子ベクトル、 β はその回帰係数、 γ を仮定する。これにより、症例の属性情報や疾患の重症度により無再発期間と生存期間の関連度が変化することも考慮したモデルとした。

(4) 上述の競合リスクモデルや状態遷移モデルを無作為化比較試験の治療効果判定に応用して、より精緻化した治療効果判定を行った。実際には、HER-2陰性の乳癌患者の術前化学療法の有効性評価と進行肝細胞癌の制癌剤治療の第Ⅲ相無作為化比較試験に応用した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, Hino K, Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Akazawa K, Yoshimura KI, Johnson P, Arai Y; SILIUS study group
Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial.
Lancet Gastroenterol Hepatol, 3(6):424-432, 2018

2. Ishikawa T, Akazawa K, Hasegawa Y, Tanino H, Horiguchi J, Miura D, Hayashi M, Kohno N.

Survival outcomes of neoadjuvant chemotherapy with zoledronic acid for HER2-negative breast cancer.

J Surg Res. 2017 Dec;220:46-51.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。