

氏名(本籍)	なか じま み ゆ き 中 嶋 三由紀 (埼 玉 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 2955 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Influence of date handling of censored data on estimation of progression-free survival in cancer clinical trials (がん臨床試験の無増悪生存期間推定における打ち切りデータに対するデータハンドリングの影響)
主査	筑波大学教授 薬学博士 幸田幸直
副査	筑波大学教授 医学博士 吉川裕之
副査	筑波大学講師 理学修士 高橋秀人

論文の内容の要旨

(目的)

無増悪生存期間 (Progression-free survival, PFS) は、がん臨床試験において用いられる time to event のエンドポイントである。その推定について、統計学的な研究は比較的多いが、データ管理に関する研究はほとんどみあたらない。また、欧米の多くの臨床試験グループでは、データの信頼性、データ収集の実施可能性と継続性、管理上の経済性などの観点から、グループ独自のデータ管理方法を採用してきているが、データハンドリングを含めたデータ管理方法については、十分に確立されているとは言い難い。そこで、データ管理とデータハンドリングがPFSの推定結果にどのような影響を与えるか、探索的に検討した。

(対象と方法)

対象は、プライマリーエンドポイントの解析と公表が終了したJapan Clinical Oncology Group (JCOG) のランダム化第Ⅱ相または第Ⅲ相の4試験とした。全試験とも、生存情報は半年ごとに定期的にデータ収集およびデータクリーニングを行ったものである。増悪情報は、3試験 (JCOG9104, 9114, 9505) では生存情報同様のデータ管理方法を採用したが、1試験 (JCOG9205) では定期的なデータ収集とクリーニングが実施できず、最終的に収集されていたデータから抽出せざるを得なかった。本研究では、3種類のデータハンドリング方法 (データの信頼性にかかわらず、得られたデータからできる限りイベントのデータを抽出するMETHOD-A, 信頼できる確実なデータだけを採用する方針で、不確実なデータを捨て確実な時点まで遡るMETHOD-C, その両者を混ぜた中間的な定義のMETHOD-B) を定義した。この3種類のデータハンドリングによってPFS推定がどのように変化するか検討するため、Kaplan-Meier法によって生存曲線を、点推定値としてPFS中央値と0.5, 1年生存率を求めた。群間比較の変化の検討には、PFS推定値の群間差, log-rank検定のp値, ハザード比を用いた。

(結果)

3試験 (JCOG9104, 9114, 9505) では、データハンドリングによって生存曲線, 点推定値の結果は変わらなかった。しかし、定期的なデータ収集とクリーニングを行わなかった1試験 (JCOG9205) では、PFS推定がMETHOD-

Cでのみ大きく異なった。特にJCOG9205では、B群のPFS中央値において、METHOD-CはMETHOD-Bの0.85倍、METHOD-Aの0.97倍であり、PFS生存率ではMETHOD-CはMETHOD-Bと最大12.0%、METHOD-Aと最大9.9%と大きな差があった。0.5, 1年生存率の標準誤差も、特にJCOG9205のMETHOD-Cで大きくなっており、推定精度が悪くなっていた。しかし、群間比較への影響をみると、log-rank検定のp値、バザード比に関しては、全試験ともデータハンドリングによる違いはなかった。また、症例パターンをみると、JCOG9205では原病死にもかかわらず、増悪の情報がない症例が35例(16.7%)と、他の試験に比較して非常に多かった。

(考察)

増悪と無増悪のデータが定期的に収集、クリーニングできた3試験では、データハンドリングによってPFS推定が変わらなかったのに対し、それができなかった1試験(JCOG9205)では、3つのデータハンドリング方法でPFSの推定結果が異なり、特にMETHOD-Cでは他の2つのデータハンドリング方法による結果と大きく違っていた。これはinformative censoringのため、METHOD-AとBではPFSを過大評価したことによると思われる。また、METHOD-Cでは点推定値の標準誤差が最も大きく、これは多くの情報を捨てていることをあらわしている。事実、JCOG9205では減病死にもかかわらず増悪の情報がない症例が最も多く、METHOD-Cは精度が低い。しかし、将来の情報に関係なく取り扱いを決定しているという点でバイアスがないと言える。一方、METHOD-AやBは、精度は高いが、イベントの定義が将来の情報に依存するという点でバイアスを導きやすい。いずれのデータハンドリング方法を採用するかは、その試験の目的や立場によると考えられる。しかし、定期的なデータ収集とクリーニングという適切なデータ管理が行われた、データの質の高い試験では、どのデータハンドリング方法を採用しても、PFSの結果は変わらなかったことから、最も重要なことはデータの質を向上させることであると考えられる。time to eventをエンドポイントした場合、長期追跡調査が必要であるが、実際の臨床試験では脱落の他、転院など様々な理由によって追跡不能が起こる。PFSでは一時期追跡ができなかっただけでも、増悪というイベントデータが欠損したり、本来の発生時期より遅れて判断されることがあるため、データ管理は重要である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

(批評)

がん臨床試験において、無増悪生存期間(PFS)がtime to eventをエンドポイントとして用いられており、その推定に関する統計学的な研究は比較的多いが、データハンドリングを含めたデータ管理に関する研究はほとんどみあたらない。本研究は、データ管理とデータハンドリングが、PFSの推定結果にどのような影響を与えるか、探索的に検討したものである。PFSをエンドポイントとする場合、増悪と無増悪の両方のデータを定期的に収集し、クリーニングすることが重要であり、このようなデータ管理が行われないと、採用するデータハンドリング法によって得られる結果が影響を受けることを示した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。