

## 質調整生存時間の欠測・打ち切りに対する感度解析 —進行膵癌臨床試験データへの適用—

### 緒言

生存時間を効用値で重み付けた指標である質調整生存時間は、生存時間と生活の質 (quality of life; QOL) を総合的に評価する必要のある切除不能進行膵癌に対する治療法を評価する際に有用な指標となりえる。しかし、質調整生存時間の標準的な解析方法は確立しておらず、特に効用値の欠測および追跡の打ち切りに対する解析方法は結果に大きな影響を与える可能性がある。欠測に対しては欠測メカニズムを考慮した解析を行う必要があり、打ち切りに対しては質調整生存時間スケール上での情報のある打ち切りを調整する手法が提案されているが、両者とも実データでは十分検討されていない。以上を踏まえ、本研究では、切除不能進行膵癌患者を対象にした臨床試験データを用い、効用値の欠測および追跡の打ち切りに対する解析方法が結果に与える影響を検討した。

### 方法

本研究の解析対象者は、切除不能進行膵癌に対するゲムシタビン単剤療法 (GEM)、TS-1 単剤療法 (TS-1)、ゲムシタビン+TS-1 併用療法 (GS) を検討した第 3 相ランダム化比較試験である Gemcitabine and TS-1 Trial の参加者のうち、ベースライン効用値が得られた者とした。効用値の測定は EuroQoL 5 Dimension 質問紙票を用い、ベースライン、6 週、12 週、24 週、48 週、72 週、96 週に実施された。

各群の効用値の欠測と打ち切りの発生状況、効用値の経時変化、生存時間を確認するため、各測定時点において、死亡・打ち切り以外による欠測数が追跡対象者数に占める欠測割合、累積打ち切り数、平均効用値を算出すると同時に、生存時間中央値を求めた。

効用値の欠測および追跡の打ち切りに対し表 1 の手法を用い、各方法により 96 週で制限付き制限付き平均質調整生存月 (quality-adjusted life month; QALM) を推定した。方法 F3 を除き、観察または補完された効用値間の効用値は近似的に線型に変化していると仮定し、各対象者の経時効用値の曲線下面積を求めることで制限付き QALM を算出した。missing complete at random (MCAR) は、効用値の欠測はすべてのデータと独立、missing at random (MAR) は効用値の欠測は観察データのみ依存するという仮定である。回帰モデルによる多重補完では、治療群、年齢、性別、進行度、performance status、対数観察生存時間、打ち切りの指示変数からなる共変量と直前までの効用値を説明変数に用いた線型モデルで欠測値を予測した。MCMC 法にもとづく多重補完では、データとして上記共変量と経時効用値を用いた。多重補完の回数は 10 回とした。ナイーブ Kaplan-Meier 推定量は制限付き QALM に関する Kaplan-Meier 曲線の曲線下面積に相当する推定量であり、情報のある打ち切りは考慮しない。inverse probability-of-censoring weighted (IPCW) 推定量は、打ち切られない確率で重み付けた重み付き平均を用いることで、情報のある打ち切りを調整する。population-based アプローチは、無増悪生存状態と増悪後生存状態を仮定し、それぞれの平均効用値および制限付き平均滞在時間の積和で制限付き平均 QALM を推定することで、情報のある打ち切りを調整する。