

## 有害事象グレードの違いを考慮した発現時間を検討するための 多状態モデル (multi-state model) の利用

### Application of a multi-state model considering a grade of adverse events

#### 【背景】

がんの化学療法を継続する上で、有害事象の発現は患者にとっての負担になるばかりでなく、休薬・減薬により期待する治療効果が得られないデメリットもある。例えば化療剤のひとつであるカペシタピンは手足症候群 (hand-foot syndrome) の発現が特に多いという報告があり、その対策のひとつにビタミン B6 の予防投与の有効性が議論されている。現在進行中のある研究者主導臨床試験においてもビタミン B6 の有効性として、手足症候群発現までの時間、手足症候群発現後の軽快・回復までの時間、発現するグレードの違いを総合的に検討したい。通常、有害事象の解析は頻度集計程度しか行われず、グレードの違いを考慮した発現までの日数の解析や、発現後の軽快・回復までの日数に対する解析まで行った例は見かけない。このような有害事象のグレードの違いを考慮した発現時間に対する解析への統計的アプローチに、イベント履歴解析 (event history analysis) のひとつである多状態モデルが考えられる。

#### 【目的】

本抄読会では、マルコフモデルを中心に多状態モデルを紹介する。そして、有害事象データを解析するための多状態モデルの構造を提案し、実データ適用を SAS<sup>®</sup> にて行う。

#### 【方法】

手足症候群のグレードは0から3までであるため、以下の図のような遷移構造をとる多状態モデルを提案する。手足症候群発現、重症化、軽減、回復の4通りの回帰係数をおいた Cox タイプの回帰モデルをあてはめ、ビタミン B6 予防投与の効果を検討する。また回帰係数の構造については何通りか検討する。

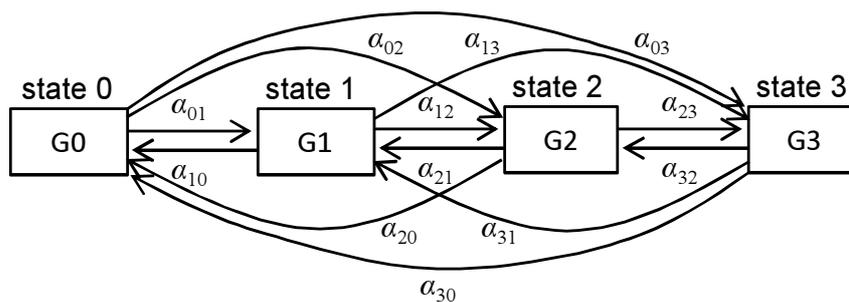


Figure. The multi-state model for hand-foot syndrome as adverse events with 4 states

#### 【結果】

当日の発表にて示すが、現在進行中の試験であるため内容は口外しないようお願いする。

#### 【参考文献】

- Aalen OO, Borgan O, Gjessing HK. *Survival and Event History Analysis*. New York: Springer; 2008.
- Andersen PK, Keiding N. Multi-state models for event history analysis. *Stat Methods Med Res*. 2002; **11**: 91-115.
- Kay R. A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics*. 1986; **42**:855-65.
- Meira-Machado L, de Una-Alvarez J, Cadarso-Suarez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res*. 2009; **18**: 195-222.