

比例ハザード性が成り立たない状況における統計的考察

臨床イベント発現までの時間に興味がある生存時間解析においては、生存関数の記述、生存関数の群間比較、および治療効果の推定が行われる。これら生存時間解析では、群間のハザードの比が時間に依らず一定であるといういわゆる比例ハザード性を前提とした解析手法が一般的である。がんワクチンや免疫系に作用することで治療効果が発現するタイプの薬剤では、治療効果がある一定の期間を経て確認されることが知られている[1]。遅発性の効果発現は統計学的には比例ハザード性が不成立な状況と同値となるため、比例ハザード性を前提とした従来法をそのまま適用することは理論的妥当性がなく、結果の解釈に問題を生じる。しかしながら、実際は群間比較ならびに治療効果の推定とも従来法が用いられ、その結果が審査報告書に記載されている事例も存在する。遅発性の効果発現の場合において、より検出力の高い群間比較の検定手法としては、いわゆる Fleming - Harrington タイプの重み付きログランク検定[2,3]が広く知られており、近年では、比例ハザード性を満たさない場合においても解釈可能な尺度として Restricted mean survival time (RMST)が提案されている[4]が、実際の使用にあたってはいくつか検討すべき項目がある。本抄読会では、比例ハザード性が成り立たない状況における検定と推定について議論する。

参考文献

- 1) The FDA Website. Available at:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM278673.pdf> (accessed 30 June 2016)
- 2) Fleming TR et al. Counting Processes and Survival Analysis. John Wiley & Sons: New York, 1991.
- 3) Hasegawa T. Sample size determination for the weighted log-rank test with the Fleming-Harrington class of weights in cancer vaccine studies. *Pharmaceutical statistics* 2014;13(2): 128-35.
- 4) Uno H, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:2380-5.