

**【日本製薬工業協会シンポジウム】**  
**生存時間解析の評価指標に関する最近の展開**  
—RMST (restricted mean survival time) を理解する—

**4. RMSTの参照値の見積もり方**



2018年6月13日  
医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース4  
生存時間解析チーム

MSD株式会社 若菜 明

- 本発表は、先日公開された「生存時間型応答の評価指標 -RMST(restricted mean survival)を理解する-」について、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会タスクフォース4 生存時間解析チームが本シンポジウムの趣旨を踏まえ、再構成したものである

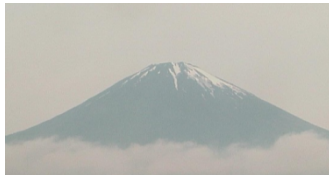
# 実薬群及び対照薬群のRMSTを見積もる方法

- モデルを仮定して計算  
(例: 指数分布・区分指数モデルなど)
- 類薬等の試験の各被験者のデータから計算
- 公表されている論文の生存曲線から見積もる

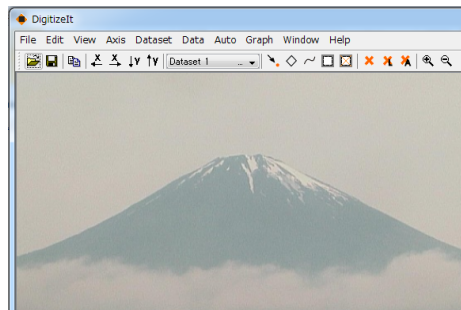
# 公表されている論文の生存曲線から見積もる

## DigitizeIt というソフトウェア

### 画像を読み込み、X-Y座標のデータを取り出す



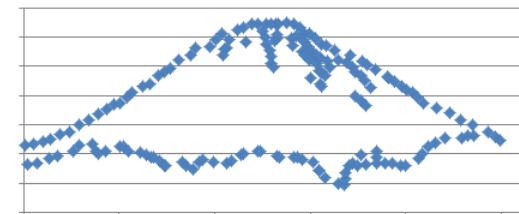
画像



DigitizeItに読み込み

	A	B
1	X	Y
2	0.35	23.15
3	1.94	23.49
4	4.05	24.16
5	5.63	25.17
6	7.57	26.85
7	9.51	27.52
8	11.62	30.20
9	13.56	31.54
10	15.49	33.56
11	17.43	35.23
12	18.84	36.91
13	20.07	37.58
14	21.65	39.60
15	22.71	41.28
16	25.00	43.29
17	26.41	43.96
18	28.17	46.64

X-Y座標



X-Y座標をプロット

# オンコロジーの第III相試験のKaplan-Meier plot

Robert C, *et.al.* N Engl J Med. 2015; **372**: 320–330  
P325 Fig 1Aの図を参照.

# デモンストレーション

# 座標のデータにobservation番号を付与し テキストファイルとして保存

	A	B
1	0.008	1
2	0.059	0.99
3	0.696	0.988
4	0.83	0.977
5	0.964	0.97
6	1.17	0.966
7	1.4	0.966
8	1.42	0.963
9	1.87	0.949
10	1.87	0.937
11	2.12	0.935
12	2.16	0.93

	A	B	C
1	1	0.008	1
2	2	0.059	0.99
3	3	0.696	0.988
4	4	0.83	0.977
5	5	0.964	0.97
6	6	1.17	0.966
7	7	1.4	0.946
8	8	1.42	0.963
9	9	1.87	0.949
10	10	1.87	0.937
11	11	2.12	0.935
12	12	2.16	0.93
13	13	2.31	0.93
14	14	2.31	0.915
15	15	2.59	0.916
16	16	2.68	0.908
17	17	2.89	0.89
18	18	2.91	0.908
19	19	3.11	0.89
20	20	3.13	0.873

1列目にobservation番号を付ける

# 各時点のリスクセットの大きさを表わす テキストファイルを作成

Robert C, *et.al.* N Engl J Med. 2015; **372**: 320-330  
P325 Fig 1Aの図を参照

各期間の初めの値  
例: 「0」: 0~3カ月

順番 ↓ リスクセットの大きさ

	A	B	C	D	E
1	1	0	1	18	208
2	2	3	19	37	177
3	3	6	38	50	123
4	4	9	51	69	82
5	5	12	70	81	22
6	6	15	82	85	3

例: 1行目

0~3カ月の範囲にある  
Observation番号の最小と最大  
例では1~18番目のobservation

	A	B	C
1	1	0.008	1
2	2	0.059	0.99
3	3	0.696	0.988
4	4	0.83	0.977
5	5	0.964	0.97
6	6	1.17	0.966
7	7	1.4	0.946
8	8	1.42	0.963
9	9	1.87	0.949
10	10	1.87	0.937
11	11	2.12	0.935
12	12	2.16	0.93
13	13	2.31	0.93
14	14	2.31	0.915
15	15	2.59	0.916
16	16	2.68	0.908
17	17	2.89	0.89
18	18	2.91	0.908
19	19	3.11	0.89
20	20	3.13	0.873



# 各被験者の生存期間を再構築

- Guyot P, et.al. BMC Med Res Methodol. 2012; 12:9.

## 各被験者の生存期間を再構築するRのプログラム

Guyot P, et.al. BMC Med Res Methodol. 2012; 12:9.のRのプログラムを参照

作成したファイルとRプログラムを用いて各被験者の生存期間を再構築

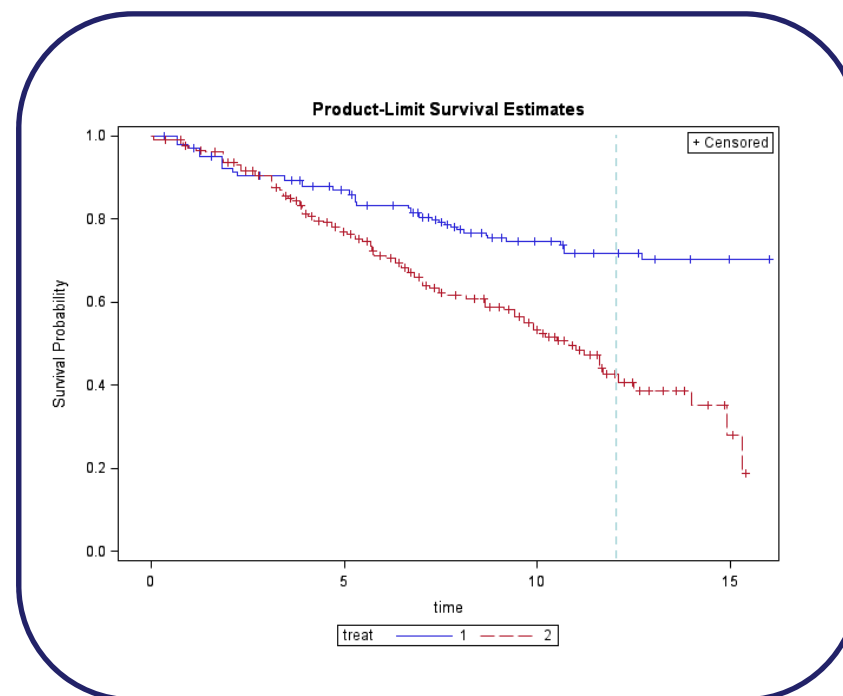
# PROC LIFETEST

使用前

Robert C, *et.al.* N Engl J Med. 2015; **372**: 320-330  
P325 Fig 1Aの図を参照



使用后



$\tau = 12M$ : RMST (標準誤差)  
8.7(0.28)及び10.1(0.25)

# まとめ

公表されている論文の生存曲線から、  
各被験者の生存期間データを再構築し、  
RMST(標準誤差)を見積もる方法を紹介した

もっと精度を高くデータを再構築したい方へ

報告書の7.4.5項

Kaplan-Meier曲線を数値化する際の秘訣 もご覧下さいませ