

【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—

5. RMSTの群間差に対する統計的推測の情報量



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

塩野義製薬(株) 長谷川 貴大

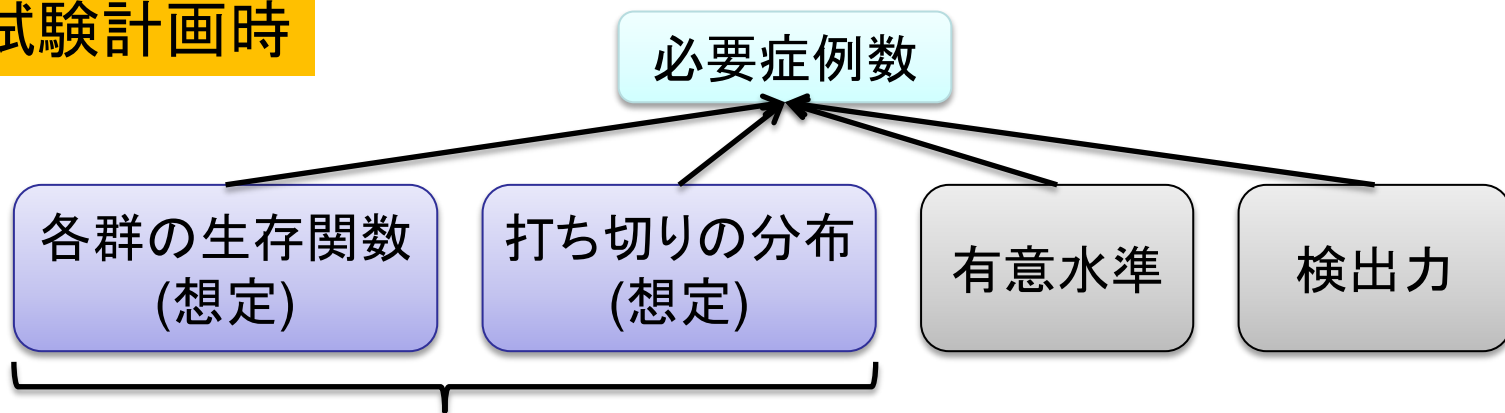
- 本発表は、先日公開された「生存時間型応答の評価指標 -RMST(restricted mean survival)を理解する-」について、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会タスクフォース4 生存時間解析チームが本シンポジウムの趣旨を踏まえ、再構成したものである

1. はじめに
2. 記号の定義
3. 情報時間
 - log-rank検定を用いる場合
 - RMSTの群間差を評価する場合
4. 適用例
5. まとめ

1. はじめに

はじめに

試験計画時



実際には、想定通りとならない場合がある

実際の観測

- 事前に規定した検出したい差を与えた下で、
検出力を確保できるように、試験期間を調整し、
最終解析の時期を決定する場合がある

	log-rank検定, Cox比例ハザードモデル	RMSTの群間差
情報時間	必要イベント数に比例	?

2. 記号の定義

記号の定義

➤ イベントが発現した時点 T_j での被験者の内訳 ($j = 1, \dots, D$)

	イベント	生存	リスク集合
対照薬群	d_{0j}	$n_{0j} - d_{0j}$	n_{0j}
実薬群	d_{1j}	$n_{1j} - d_{1j}$	n_{1j}
合計	d_j	$n_j - d_j$	n_j

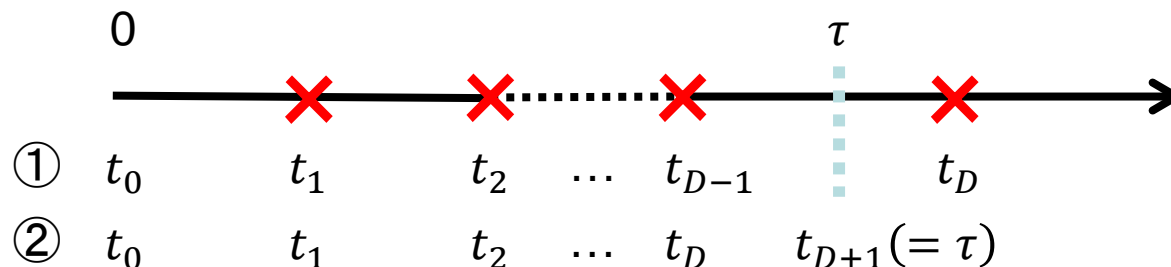
➤ 対象となるイベント発現時点

① log-rank検定

□ イベントが発現した全ての時点

② RMSTの群間差

□ 境界時間 τ 内でイベントが発現した時点



➤ log-rank検定

$$\frac{\sum_{j=1}^D (d_{0j} - E[d_{0j}])}{\sqrt{\sum_{j=1}^D \text{Var}[d_{0j}]}}$$

$$E[d_{0j}] = n_{0j} \frac{d_j}{n_j}, \text{Var}[d_{0j}] = \frac{n_{0j} n_{1j} d_j (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}$$

➤ RMSTの群間差

$$\frac{\hat{\mu}_1(\tau) - \hat{\mu}_0(\tau)}{\sqrt{\text{Var}[\hat{\mu}_1(\tau)] + \text{Var}[\hat{\mu}_0(\tau)]}}$$

$$\hat{\mu}_g(\tau) = \sum_{j=1}^D (t_{j+1} - t_j) \hat{S}_g(t_j), \text{Var}[\hat{\mu}_g(\tau)] = \sum_{j=1}^D \left[\sum_{k=j}^D (t_{k+1} - t_k) \hat{S}_g(t_k) \right]^2 \frac{d_{gj}}{n_{gj} (n_{gj} - d_{gj})}$$

$$\hat{S}_g(t_j) = \prod_{k=1}^j \frac{n_{gk} - d_{gk}}{n_{gk}}, \quad g = 0, 1$$

3. 情報時間

一般的な統計的推測の情報量

➤ 「パラメータ推定値の分散の逆数」として定義される

- 両側有意水準 α で臨床的に意味のある差 Δ を

検出力 $1 - \beta$ で検出したい場合

$$\frac{\Delta^2}{\text{Var}[\Delta]} = (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2$$

z_{α} は標準正規分布の上側 $100\alpha\%$ 点

$$\frac{1}{\text{Var}[\Delta]} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\Delta^2}$$

この情報量を満たせるように
最終解析の時期を決定する

➤ 情報時間

中間で観測された情報量
最終解析に必要な情報量

- 情報時間が1に達すると、必要な情報量を満たしたことになる

➤ log-rank検定に対する情報量

- 近似的に対数ハザード比の情報量,
すなわち標準化されたlog-rank検定統計量の分母
に従うことが知られている (Jennison and Turnbull, 2000)

$$\begin{aligned}\sum_{j=1}^D \text{Var}[d_{0j}] &= \sum_{j=1}^D \frac{n_{0j}n_{1j}d_j(n_j - d_j)}{n_j^2(n_j - 1)} \\ &= w_0w_1 \sum_{j=1}^D d_j, \quad (\because n_j - d_j \approx n_j - 1, n_{0j} \approx w_0n_j, n_{1j} \approx w_1n_j)\end{aligned}$$

試験全体のイベント数の比で
情報時間が定義される

$w_g (g = 0, 1)$: 各群の例数割合

log-rank検定に対する情報時間 = $\frac{\text{中間で観測されたイベント数}}{\text{最終解析に必要なイベント数}}$

RMSTの群間差を評価する場合

➤ 「RMSTの群間差の分散の逆数」

として、情報量が定義される

■ 帰無仮説下における群 g ($g = 0, 1$)のRMSTの分散

(Murray and Tsiatis, 1999)

$$\text{Var} \left[\int_0^\tau \hat{S}_g(t) dt \right] = \frac{1}{nw_g} \int_0^\tau \frac{\left\{ \int_u^\tau \tilde{S}(u) du \right\}^2}{\tilde{S}(t) \hat{G}_g(t) \tilde{Y}(t)} d\tilde{N}(t)$$

□ n : 試験全体の例数

□ w_g ($g = 0, 1$): 各群の例数割合

□ $\tilde{S}(t)$: 併合群のKaplan-Meier法による生存関数

□ $\hat{G}_g(t)$: 群 g の打ち切りをイベントとする生存関数

✓ 打ち切りの発生は割付けとは独立と仮定することが多く,
盲検下であっても, $\hat{G}_g(t) = \tilde{G}(t)$ として推定できる

□ $\tilde{N}(t)$: 時点 t で併合群において観測されたイベント数

□ $\tilde{Y}(t)$: 時点 t における併合群のリスク集合の大きさ

■ RMSTの群間差に対する統計量は、独立増分性が成立し、

α 消費関数を用いた群逐次検定へ適用可能

RMSTの分散の直感的な対応関係

➤ スティルチェス積分による表現

$$\frac{1}{nw_g} \int_0^\tau \frac{\left\{ \int_u^\tau \tilde{S}(u) du \right\}^2}{\tilde{S}(t) \hat{G}_g(t) \tilde{Y}(t)} d\tilde{N}(t) = \int_0^\tau \frac{\left\{ \int_u^\tau \tilde{S}(u) du \right\}^2}{w_g \tilde{Y}(t) w_g n \tilde{S}(t) \hat{G}_g(t)} w_g d\tilde{N}(t)$$

➤ 実際の推定で用いる式

$$\sum_{j=1}^D \left[\sum_{k=j}^D (t_{k+1} - t_k) \hat{S}_g(t_k) \right]^2 \frac{d_{gj}}{n_{gj}(n_{gj} - d_{gj})}$$

帰無仮説の下で

$$\sum_{j=1}^D \left[\sum_{k=j}^D (t_{k+1} - t_k) \tilde{S}(t_k) \right]^2 \frac{w_g d_j}{w_g n_j w_g (n_j - d_j)} = \frac{1}{w_g} \sum_{j=1}^D \left[\sum_{k=j}^D (t_{k+1} - t_k) \tilde{S}(t_k) \right]^2 \frac{d_j}{n_j (n_j - d_j)}$$

➤ 計画時

■ 最終解析に必要な情報量

$$\frac{1}{\text{Var}\left[\int_0^\tau S_1(t)dt - \int_0^\tau S_0(t)dt\right]} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2}{\left\{\int_0^\tau S_1(t)dt - \int_0^\tau S_0(t)dt\right\}^2}$$

必要症例数算出時の想定を用いて算出

➤ 中間時 (試験実施中)

■ 中間で観測された情報量を算出

$$\left\{ \sum_{g=0}^1 \frac{1}{w_g} \sum_{j=1}^D \left[\sum_{k=j}^D (t_{k+1} - t_k) \tilde{S}(t_k) \right]^2 \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \right\}^{-1} = \left\{ \frac{1}{w_0 w_1} \sum_{j=1}^D \left[\sum_{k=j}^D (t_{k+1} - t_k) \tilde{S}(t_k) \right]^2 \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \right\}^{-1}$$

併合群データのRMSTの分散を用いて算出

RMSTの群間差に対する情報時間 = $\frac{\text{中間で観測された情報量}}{\text{最終解析に必要な情報量}}$

4. 適用例

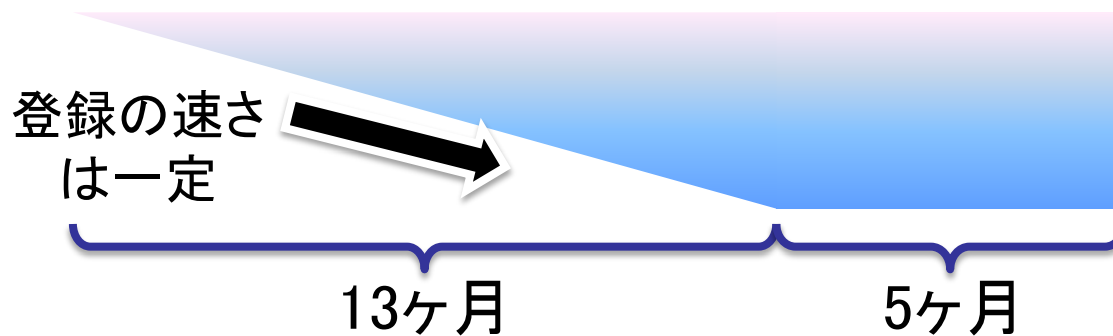
- 免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験
 - 全生存期間を群間で比較

Robert et al. (2015) の
Figure 1A Overall Survival
を参照

遅発効果

長期生存例の存在

想定する試験



➤ RMSTによる群間差: 1.6ヶ月

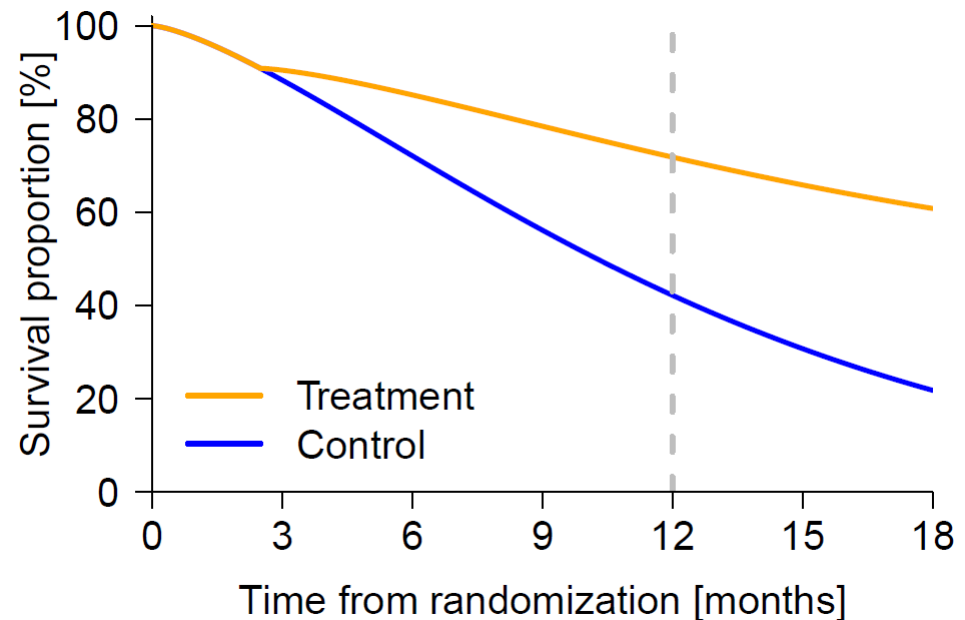
- 境界時間 τ は12ヶ月
- 実薬群: 10.2ヶ月
- 対照薬群: 8.7ヶ月

➤ 有意水準: 両側5%

➤ 検出力: 90%

➤ 各群119例

- Royston and Parmar (2013)の方法を利用



➤ 対照薬群

$$S_0(t) = \kappa_0 + (1 - \kappa_0)\exp[-(\lambda t)^k]$$

➤ 実薬群

$$S_1(t) = \begin{cases} \kappa_0 + (1 - \kappa_0)\exp[-(\lambda t)^k], & 0 \leq t < \varepsilon \\ \kappa_1 + c'\exp[-\{\psi\lambda(t - \varepsilon)\}^k], & \varepsilon \leq t \end{cases}$$

$$c' = \kappa_0 - \kappa_1 + (1 - \kappa_0)\exp[-(\lambda\varepsilon)^k]$$

パラメータ設定値

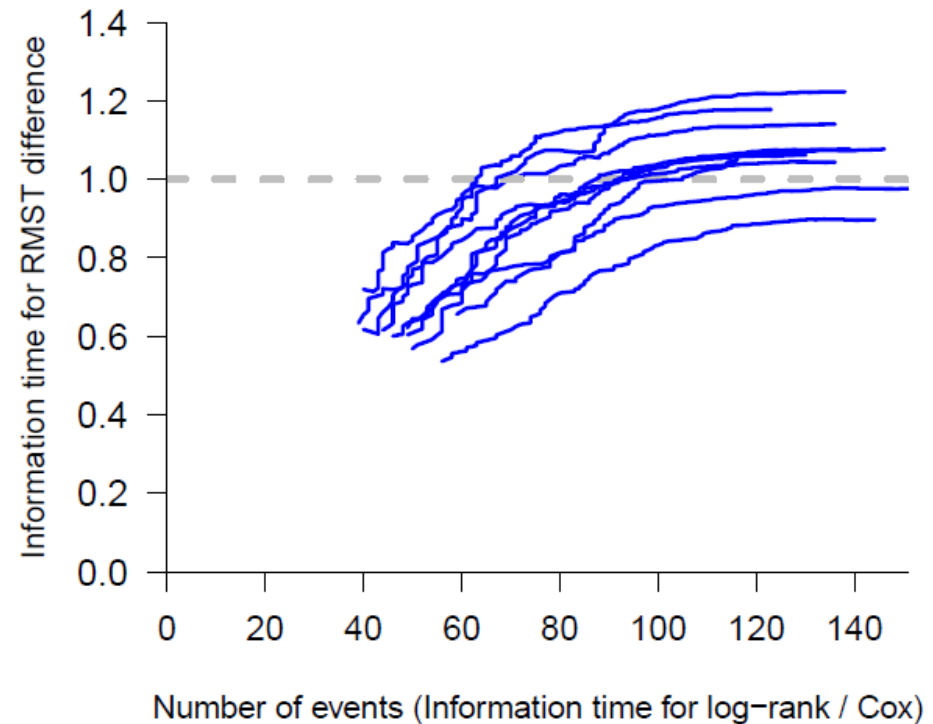
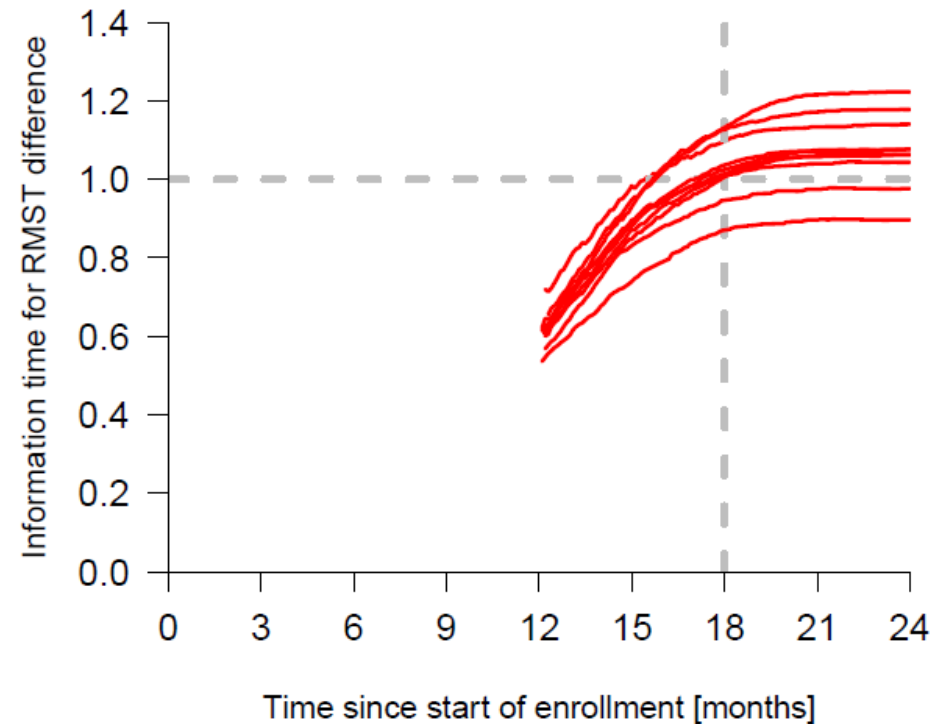
$$\kappa_0 = 0.0, \kappa_1 = 0.45, \varepsilon = 2.5, \lambda = 0.075, \psi = 0.9, k = 1.4$$

κ_0 : 対照薬群の長期生存割合, κ_1 : 実薬群の長期生存割合,
 ε : 効果発現時点, λ : 対照薬群のリスク集団におけるハザード,
 ψ : 実薬群のリスク集団における効果発現時点以降のハザード比,
 k : Weibull分布の形状パラメータ

情報時間の比較

➤ 最終解析に必要な情報量: 4.35

➤ 10回のシミュレーションデータにおける
情報時間の推移



検出力の確保へ向けて

計画した
最終解析時点

情報時間が
1超である

はい

いいえ

最終解析の実施

境界時間 τ
に達していない
追跡中の被験者が
存在する

はい

いいえ

試験を継続し、
情報時間が
1に達した時点で
最終解析を実施

被験者を
追加しない限り、
情報時間は
増えない

5. まとめ

➤ RMSTの群間差を評価する試験

- 併合群データを用いて、情報時間を算出可能
 - 最大追跡期間が、境界時間 τ を超えている必要がある

- 情報時間が1を超えた時点で最終解析を実施
 - 予定していた最終解析時点で、情報時間が1未満の際
 - ✓ 境界時間 τ よりも追跡時間が短い被験者がいる場合には
追跡期間を延ばすことで検出力を担保する
 - ✓ そうでなければ、検出力担保のためには、被験者の追加が必要となる

- RMSTの群間差に対する統計量は、独立増分性が成立
- α 消費関数を用いた群逐次検定を適用可能
 - Murray and Tsiatis (1999)

補足: RMSTの群間差を評価する中間解析の留意点

➤ α 消費関数を用いた群逐次検定を適用可能

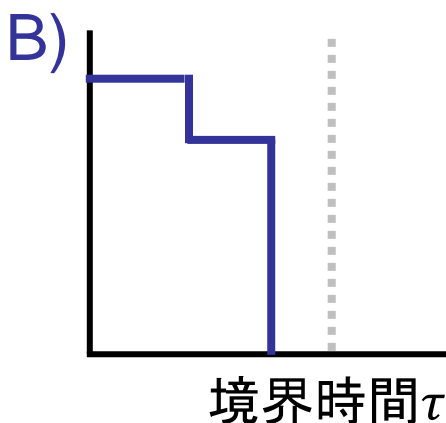
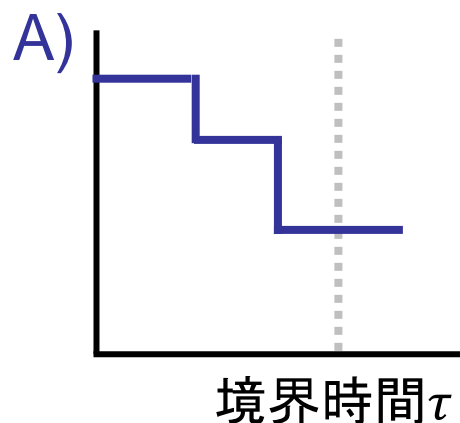
ただし

➤ 中間解析時点で, RMSTの群間差を
算出できる必要がある

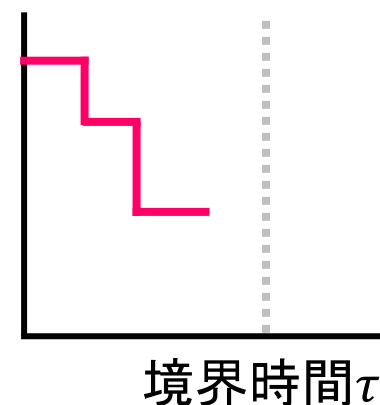
■ 両群共に, 以下のどちらかを満たしている

A) 最大追跡期間が, 境界時間 τ を超えている

B) 最長追跡例でイベントが発現している



RMSTを算出できない



- Hasegawa T. Group sequential monitoring based on the weighted log-rank test statistic with the Fleming-Harrington class of weights in cancer vaccine studies. *Pharmaceutical Statistics* 2016; 15:412-419.
- Jennison C, Turnbull BW. *Group sequential methods with applications to clinical trials*. Chapman & Hall/CRC, 2000.
- Murray S, Tsiatis AA. Sequential methods for comparing years of life saved in the two-sample censored data problem. *Biometrics* 1999; 55:1085-1092.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372:320-330.
- Royston P, Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Medical Research Methodology* 2013; 13:152.