

【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—

8. RMSTの意味, 境界時間 τ の意義付け, 境界時間 τ の設定方法



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

杏林製薬株式会社 飯森 孝行*

日本化薬株式会社 三澤 早織

- 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

<前半>

1. RMSTの考え方
2. RMSTは何を評価しているのか
3. RMST(差)とハザード比

<後半>

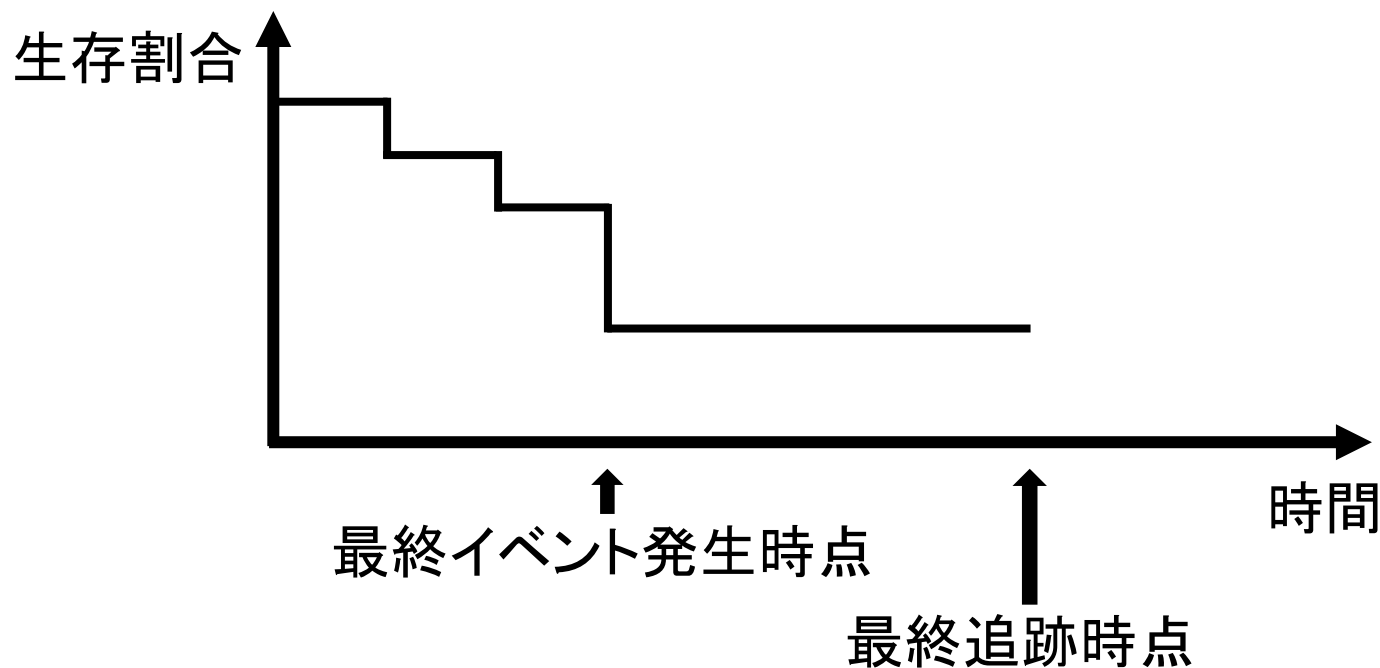
4. 境界時間 τ を設定する際の留意点
5. 境界時間 τ 設定のフローチャート

1. RMSTの考え方

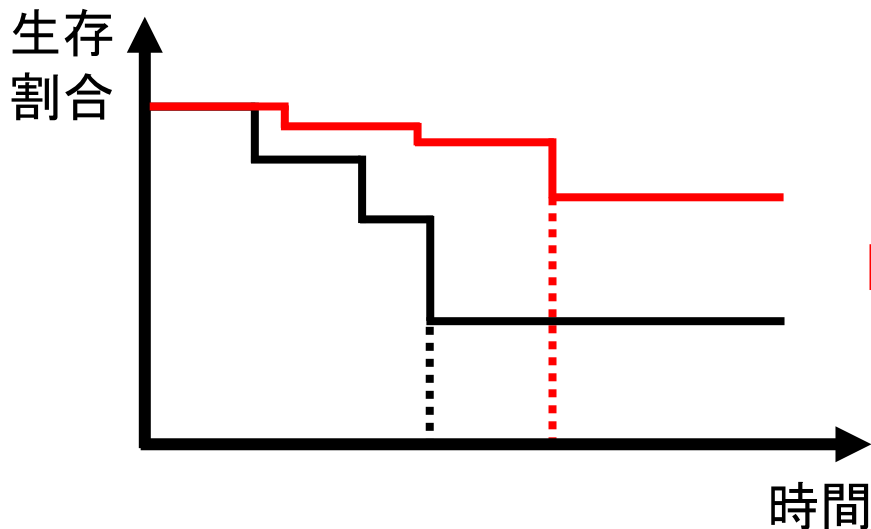
➤ 平均生存時間の問題点

最長の生存時間データが打ち切りの場合、生存関数が閉じないため、**生存曲線下面積が計算できず、平均生存時間が定義できない**

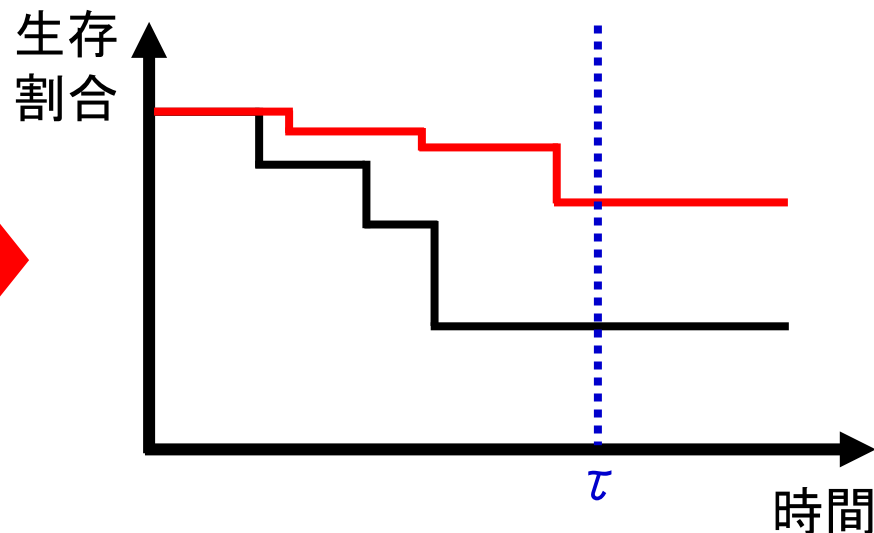
(対処法: 最終イベント発生時点 or 最終追跡時点までで計算するなど)



1. RMSTの考え方



仮に、最終イベント発生時点で計算すると、平均生存時間の値はデータに依存してしまう



事前に境界時間 τ を設定する

RMSTは、事前に境界時間 τ 内という条件を付けることで、平均生存時間に比べ、公平な群間比較が行える

また、 τ が同じであれば、他の試験結果とも比較が可能

2. RMSTは何を評価しているのか

RMSTを実施する際は、「RMSTを用いて何を評価するか」を明確にする必要がある

本セクションでは、RMSTの使用目的（RMSTが使用される場面）として、以下の2つを説明する

RMSTを用いて、

- ①「臨床的に意味のある時点までの平均生存時間」を評価する
- ②「全期間の平均生存時間の近似（代替指標）」を評価する

2. RMSTは何を評価しているのか

①「臨床的に意味のある時点までの平均生存時間」を評価する

境界時間 τ の考え方

境界時間 τ 以降のデータを取得せずとも、薬剤の効果・特性を十分に評価・解釈できる時点

境界時間 τ を変化させる解析

RMSTの値の頑健性を評価する感度分析とはならない
(知りたいことがかわるので、補足的解析の位置づけになる)

②「全期間の平均生存時間の近似(代替指標)」を評価する

境界時間 τ の考え方

全ての被験者のイベントが観察された場合の平均生存時間の近似(代替指標)となる時点

境界時間 τ を変化させる解析

全期間の平均生存時間の頑健性を評価する感度分析になる
(主解析の安定性をみるための解析になる)

3. RMST(差)とハザード比

RMST(差)

境界時間 τ 内の治療効果
(期間)

イベント発現までの期間を
平均的にどれほど延長するか

境界時間 τ が決まる
比例ハザード性が成り立つ
必要なし

推定値が境界時間 τ に
依存する

評価
するもの

解釈

使用が
適している
状況

推定値と
観察期間
の関係

ハザード比

試験期間を通しての治療効果
(リスク)

リスクをどれほど抑えるか

比例ハザード性が成り立つ
見込みがある

推定値は観察期間に依存しない
(比例ハザード性が成り立っ
ている場合)

RMST(差)とハザード比のどちらを使うかは
臨床メンバーと議論が必要

3. RMST(差)とハザード比

臨床メンバーに提供する情報：評価指標のメリット・デメリット

RMST(差)

境界内平均生存期間が
どれほど延長するか

評価
するもの

ハザード比

リスクがどれほど減るか

比例ハザード性が成り立たない
状況でも使える

臨床的に解釈しやすい
(説明しやすい)

メリット

比例ハザード性が成り立って
いれば検出力が高い

得られた全てのデータを使える

境界時間 τ の明確な根拠が必要

デメリット

比例ハザード性が成り立たなかつ
た場合、解釈に注意が必要

3. RMST(差)とハザード比

臨床メンバーに提供する情報：実施上のメリット・デメリット

RMST(差)

検出力はイベント数とリスク集合の大きさによって決まる

(境界時間 τ が決まっているため
基本的には症例数追加で対応)

ただし、情報時間算出時に、一部の被験者の追跡期間が τ より短い場合は、試験を継続することで対応

ハザード比

検出力
の担保

検出力はイベント数によって決まる
(イベント数が足りない場合は試験期間の延長又は症例数追加で対応)

境界時間 τ に達した時点

各被験者の試験期間を固定するため、DBLが被験者単位で可能

ただし、副次評価項目等でハザード比等の評価指標を観察する場合は、境界時間 τ 以降も観察が必要

DBLの
タイミング

必要イベントに達した時点

本発表の前半部分では、以下の点を説明した

1. RMSTの考え方
 2. RMSTは何を評価しているのか
 3. RMST(差)とハザード比
- 試験を計画する際は、RMST(差)とハザード比のメリット・デメリット等を検討し、臨床メンバーと協力しながら、最適な手法を選択する必要がある
 - RMSTを実施する際は、「RMSTの使用目的」を明確にする必要がある

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点

RMSTでは、境界時間 τ の設定に伴い、結果が変わることから、境界時間 τ の設定には注意が必要である

本セクションでは、主に①「臨床的に意味のある時点までの平均生存時間」を評価することを想定して、以下の点を説明する

➤境界時間 τ を設定する際の留意点

- 「臨床的に意味のある時点」が明確なとき
- 「臨床的に意味のある時点」が明確でないとき
- 境界時間 τ を決定するタイミング
- 境界時間 τ を試験途中で変更することの是非
- その他

➤境界時間 τ 設定のフローチャート

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点

「臨床的に意味のある時点」が明確なとき

試験目的に対応する「臨床的に意味のある時点」が存在する

- 同領域において、RMSTを用いた類似の試験がある
- 時点評価(時点生存割合など)に一定のコンセンサスが得られている
- 複数の臨床家から推奨される評価時点がある



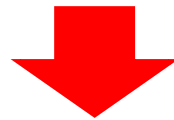
上記の情報に基づき、境界時間 τ を設定する

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点

「臨床的に意味のある時点」が明確でないとき

試験目的に対応する「臨床的に意味のある時点」が存在しない

- 「臨床的に意味のある時点」の情報が全くない
- 臨床家の間で意見が異なり, 「臨床的に意味のある時点」が定められない



平均生存時間の近似となるように
十分に長い期間を τ として設定する

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点

境界時間 τ を決定するタイミング

- 境界時間 τ は、「主要評価項目の評価指標の設定時」に決定する
- 境界時間 τ は、「症例数設計よりも前」に決定する
(目標症例数を鑑みながら、後付けで τ を決定することは推奨されない)

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点

境界時間 τ を試験途中で変更することの是非

境界時間 τ の変更は、「**主要評価項目の評価指標を変更すること**」と同等である

よって、境界時間 τ 決定後(試験途中)に、 τ を変更することは**一般的には薦められない**

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点

その他

境界時間 τ の設定は、主要評価項目の評価指標、症例数設計などの多くの要素に影響を与える

必要に応じて、試験開始前に規制当局と相談・合意しておくことも一案である

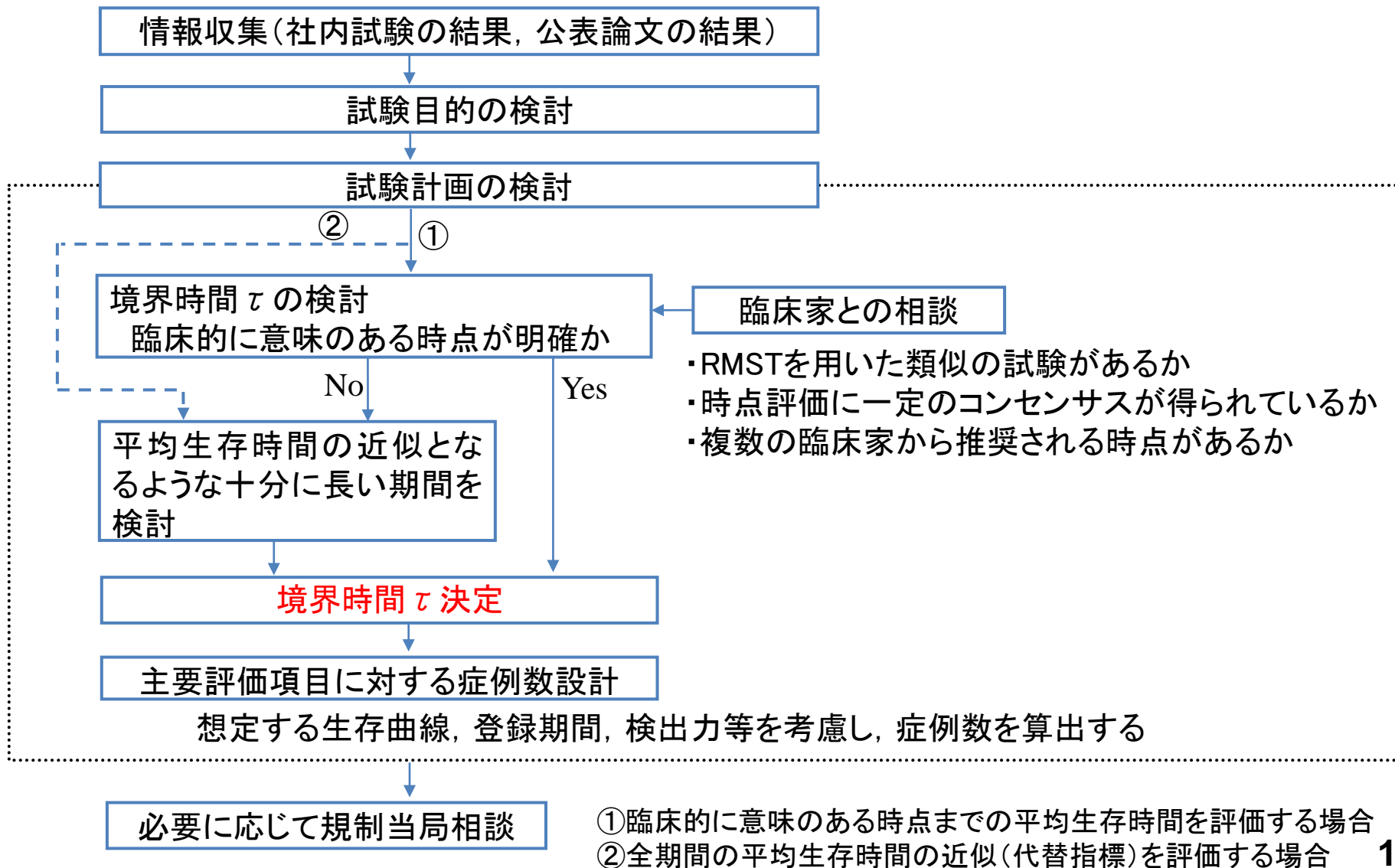
5. 境界時間 τ 設定のフローチャート

前スライドまでの留意点を考慮し、どのような流れで τ を設定すればよいかを明確にする目的で、「 τ 設定のフローチャート」を作成した

< 注意点 >

- 本フローチャートは、あくまで一例を示したものである
- 本フローの詳細は、各社の状況に応じて適宜変更頂きたい
- ②全期間の平均生存時間の近似(代替指標)を評価する場合は、点線矢印に進んで頂きたい

5. 境界時間 τ 設定のフローチャート



本発表の後半部分では、以下の点を説明した

4. 境界時間 τ を設定する際の留意点
 5. 境界時間 τ 設定のフローチャート
- RMSTにおいては、「境界時間 τ の設定」は大変重要であり、「境界時間 τ の設定」には、臨床家の協力が不可欠である
 - 本発表の留意点やフローチャートが、 τ 設定のきっかけになれば幸いである