

「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—」を開催

2018年6月13日、日本教育会館(東京都千代田区)にて、製薬協医薬品評価委員会データサイエンス部会主催によるシンポジウム「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—」を開催しました。当日は、製薬企業やCROの生物統計担当者を中心に産官学から約200名が参加し、活発な意見交換を行いました。



会場の様子

シンポジウムの背景

死亡や特定の有害事象の発現等、イベントが発現するまでの時間を評価する臨床試験では、生存関数を評価するのが一般的です。生存関数の評価指標には、ハザード比に加え、生存時間の中央値、ある時点の生存割合、規定した特定時点までの平均生存時間等があり、それぞれ異なった特徴があります。一方、実業務では、想定される生存関数やその群間差がどのような状況であっても、「Kaplan-Meier法で生存関数を図示し、log-rank検定で生存関数の群間比較を行い、Cox比例ハザードモデルで評価指標であるハザード比を推定し治療効果の大きさを議論する」という定型的な解析が行われていることが多い現状です。

近年、免疫チェックポイント阻害剤やがんワクチン等のがん免疫療法の臨床試験成績が多数報告されています。これらの薬剤は、効果発現までに一定の期間を要する可能性があり、対照群と試験薬群の生存曲線が治療開始してから重なったまま推移し、一定の時期以降に生存曲線の差が開く状況が考えられ、実際の臨床試験でもこのような結果が報告されています。また、生存関数が交差するとの報告もあります。すなわち、比例ハザード性という仮定が成り立たないと想定され、一般的に報告されるハザード比の解釈が困難となる可能性がある状況です。

そのような背景を受けて、近年、生存時間解析での評価指標に注目が集まっています。2016年に公表された「がん免疫療法開発のガイダンス 後期臨床試験の考え方」では、規定した特定の時点までの生存曲線下の面積(restricted mean

survival time、RMST)を群間比較する手法が解析方法の一つとして紹介されています。また、国内だけでなく、Journal of clinical oncology等海外の著名な雑誌でも、RMSTの利用について近年議論がされています。

このようにRMSTへ世界的な関心が集まっている一方で、RMSTを中心にまとめた成書はありません。実適用のためにはその性質について実務的な検討が必要であると考え、製薬協医薬品評価委員会データサイエンス(DS)部会2017年度タスクフォース4(TF4)で検討し、2018年5月に製薬協ウェブサイトで報告書を公開しました(<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/rmst.html>)。今般、本報告書の内容紹介に加え、総合討論により議論を深め、さらなる理解を図るために本シンポジウムを開催いたしました。

シンポジウムでの講演

本シンポジウムは、大きく2つのセッションで構成しました。

表1 シンポジウムのプログラム

開会挨拶	製薬協 DS部会 部会長 小宮山 靖
はじめに	DS部会 推進委員 菅波 秀規
セッション1. 製薬協報告書の紹介(1) ・生存時間型応答の評価指標 ・RMSTの定義と統計的推測 ・RMSTの必要症例数計算	司会 DS部会 推進委員 菅波 秀規 DS部会 TF4委員 仲川 慎太郎 DS部会 TF4委員 田中 慎一 DS部会 TF4委員 棚瀬 貴紀
セッション1. 製薬協報告書の紹介(2) ・RMSTの参照値の見積り ・RMSTの群間差に対する統計的推測の情報量 ・RMSTの差／比とハザード比の経験的な比較、RMSTとハザード比に基づく検定の比較 ・RMSTの性能評価シミュレーション ・RMSTの意味、 τ の意義付け、境界時間 τ の設定方法	司会 DS部会 副部会長 土屋 悟 DS部会 TF4委員 若菜 明 DS部会 TF4委員 長谷川 貴大 DS部会 TF4委員 鶴飼 裕之 DS部会 TF4委員 淀 康秀 DS部会 TF4委員 飯森 孝行、三澤 早織
セッション2. 総合討論・質疑応答	司会 DS部会 副部会長 土屋 悟 DS部会 推進委員 菅波 秀規 DS部会 TF4委員 長谷川 貴大、鶴飼 裕之、棚瀬 貴紀
閉会挨拶	DS部会 副部会長 土屋 悟

セッション1では、本年5月に公開した製薬協報告書をベースにした内容を紹介しました。

はじめに、イベントが発現するまでの時間(生存時間型応答)の評価指標を整理しました。次に、近年注目されているRMSTについて、その定義や理論的な側面を紹介しました。統計的な側面として、RMSTを用いた場合の必要症例数の算出方法や、試験実施時に必要となる情報量の算出方法等も説明し、さらに統計解析ソフトウェアであるSASを用いた解析方法を紹介しました。公表論文の生存曲線からRMSTを算出するためのツールや、本TFが作成したSASプログラムも紹介することで、生物統計担当者が最新の統計手法であるRMSTを実装するための環境づくりに大いに役立ったと考えます。

次に、RMSTを実際に使用する場合の留意点も紹介しました。ハザード比とRMSTの差／比を比較した論文を紹介するとともに、本TFによるシミュレーションでの性能評価を報告しました。RMSTを用いる意味は、(1)臨床的に意味のある時点までの平均生存時間の評価、(2)全期間の平均生存時間の近似(代替指標)としての評価、と大きく2つあるという本TFの考えを発表しました。

総合討論では、RMSTが使える可能性がある状況、RMSTの結果を臨床的にどのように捉えるのか、検出力に影響する情報量が達成できない場合の対処等、実務的な内容について活発に意見交換されました。また、生存関数が交差する状況下での適切な評価指標についても議論が行われました。

最後には会場にいられたRMSTをアカデミアで研究されているKyongsun Pak氏(2017年にJAMA OncologyでRMSTに関する論文を公表)から、評価指標の特徴を捉えて要約することの重要性、なにが臨床的に解釈しやすいのか、ハザード比を使っても良いのか今後も議論してほしい、とコメントがありました。

なお、当日使用したスライドは、製薬協のウェブサイト (<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/>) に掲載されています。



DS部会 TF4生存時間解析チームメンバー



総合討論の様子

終わりに

本シンポジウム後のアンケートでは参加者のみなさんから「レポートだけでなく、講演を聞くことで内容を良く理解できた」「総合討論が有益であった」等、好意的なフィードバックがありました。多くの参加者の理解が深まったと思います。また、総合討論でも議論されたように、重要な点は、新しい評価指標や解析方法を単に用いるのではなく、複数ある評価指標の各特徴を踏まえたうえで臨時的・統計的に適切な解釈を与えられる評価指標を選択していくことです。そのためにも、臨床試験にかかわる生物統計担当者が適切に理解し、関係者と適切なコミュニケーションをとることが今まで以上に大切になると考えます。

(医薬品評価委員会 土屋 悟、菅波 秀規、富金原 悟)