

第6回データサイエンスラウンドテーブル会議

# 生存時間型応答の評価指標

【ディスカッション結果】

Bグループ

# 議題1

## ■想定されるKM曲線の形状に応じた主要評価項目の選択方法

いくつかの対象疾患を念頭に置き、想定される生存曲線の形をイメージしながら、その生存曲線の要約として妥当な主要評価項目及び主たる解析方法をどのように設定すればよいか、各評価指標のpros/consを踏まえ議論する

# 議題1:

- 各生存時間型応答の評価指標の使用経験について
  - ある時点での生存割合は, 臨床的に意味のあることが明確な場合に用いる
  - 平均生存時間は, 観察研究でパラメトリックモデル(ワイブル分布)を当てはめたときに用いた経験がある
  - RMSTは副作用の発現を検討する際に用いたことがある
  - 生存時間中央値や25%点, 75%点はKM曲線を作る際は提示するが, 検定までは行わない(参考値としてのみ)

# 議題1:

- 比例ハザード性が成り立つ場合
  - 検定はLog-rank, 治療効果はCoxの比例ハザードモデルのハザード比を用いる
- 比例ハザード性が成り立たない場合
  - 実際の試験では, 検定はLog-rankで, 副次的解析で重み付きLog-rankやハミルトン・フレミングでパラメータを動かす等をしている
  - 治療効果もCoxの比例ハザードモデルのハザード比で要約することが多い
  - KM曲線に交差する場合は, 結果論であり, 計画時点で交差することを想定することはないのではないか
- がん以外の適用事例について
  - 必ずしも生存時間解析を適用するのではなく, 発現割合を確認することも多い
  - 2型糖尿病の心疾患イベントの発症等は, あくまで副次的な解析で, イベントも少ないため, ハザード比を出して検討等を行うことは少ない
  - 骨粗しょう症の骨折や, ALSのイベント発現までの期間は, 市販後等で大規模臨床試験で用いることが多く, 生存時間解析手法を色々駆使して検討することは少ない

# 議題2

■RMSTを実務で適用する場合の課題と解決策の整理  
議題1を踏まえ、RMSTを主要評価項目に設定した場合  
における、実務上あるいは承認申請上の注意点、問題  
点やその解決方法を議論する

## 論点

1. 境界時間  $\tau$  の設定方法
2. 追跡期間の考え方
3. 打ち切りに対する感度解析の方法論、結果の解釈

# 議題2:

## 1. $\tau$ の設定: 臨床的に意味のある時点が明確でない場合

- $\tau$ の設定はRMST特有の問題ではなく、時点生存割合にも生じる問題でもある
- 試験期間の途中の $\tau$ で区切るよりも、試験期間いっぱいの $\tau$ を設定した方が情報が落ちなくて良い。ただ、検出力の問題があるかもしれない。
- 検出力が保てる情報量が集まった時間を $\tau$ と設定することも一つ。ただし中途半端な時点(3.2年等)となった場合、解釈や他試験との比較が難しい
- 他の類似試験を参考するのが良いかもしれない
- 特定の $\tau$ までのRMSTを求めたとしても条件付き承認等で $\tau$ 以降の観察も必要になるかもしれない

# 議題2:

## 2. 追跡期間の考え方

- 全員 $\tau$ まで観察する場合, 脱落等で検出力が足りない場合に被験者数を追加するしかないという問題がある
- 一部の被験者で $\tau$ まで追跡しない場合には, 検出力が足りない場合に, 試験期間継続等で対処ができる
- いずれの場合も安全性等の別の観点から,  $\tau$ 以降も観察が必要になるだろう

## 議題2:

### 3. 打ち切りに対する感度解析の方法論、結果の解釈

- 区間打ち切りの問題は, KM曲線にバイアスが生じるのであれば, RMSTにもバイアスが生じる
- 群間比較の観点でいうと, 両群に同様にバイアスが入るのであれば問題ないのでは. ただしバイアスが片群にのみある場合には補正が必要かもしれないが, 事後的な解析になる