

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】

D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: 生存時間解析の経験

- 主要評価項目をORRからOSを後から追加、指数分布を仮定。結果はクロス(最初是对照・複数の治療から選択が上にいった)。次治療の違いが影響したかもしれない。時点生存率の違いも時点によって異なった
- 試験期間が長く治療環境が大きく変わり、イベントがなかなかでず当初の想定から大きく変わってしまった。試験中に新薬の承認とか
- 脳卒中でイベントがなかなか起こらないケース。追跡期間を延ばすプロトコルを改定した
- がんワクチン、治療効果が遅れて出てくるから重み付きログランク検定を使うかが議論になった
- 比例ハザード性が成り立っているのか？部分集団間でベースラインハザードが同じかという問題

# 議題1: どのような指標がよいか

- ログランク検定の仮定、どこまでが比例ハザード性成り立っているか。仮定フリーな平均のほうが分かりやすいと思った。RMSTだとどのような問題が起こるのか？
- 試験の追跡時間、境界時間はどう違うのか？どのように考えるのか？時点生存割合でも同じ問題
- メディアンは、医師が患者さんに説明しやすい
- イベントがなかなかできない状況で、メディアンに到達しない。その場合、観察期間を延ばすのか、一定の期間で評価可能なのか
- いい薬であるほど分布を十分に要約しきれなくなる(メディアンに到達しないなど)ことが出てくるのでは
- メディアンの役割はあくまで分布の要約でよいのでは
- 時点生存割合はprimaryとしてどんな場合に使えるか？
- なにをprimaryにおくかは場合による。比較的短い期間で評価したい場合、評価間隔の影響が気になる

# 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: RMST

- 境界時間と追跡時間の設定
  - 追跡時間と境界時間を同じ場合は検出力が落ちるので、企業側としては避けたい。境界時間以上の追跡期間を設定するには、薬効評価としてRMSTが有用、という主張が必要。
- 試験期間の変更。Tの変更は受け入れられるのか？
  - 本来は全体の観察期間。代替指標として境界時間。
- RMSTは解釈しやすいか？
  - ある時点での平均とは？
  - ハザード比よりはわかりやすい、時間割合よりはわかりにくい。
  - 比較対照があれば、理解しやすいが、単一では理解しにくい。
  - 比は単位がない(相対指標)ので、扱いやすい。RMSTの差は単位があって理解しにくいのでは？
  - 境界時点の説明は難しい。
  - 推定、探索的にSAPに入れている(海外主導試験、何点か)。比例ハザード性に不安がある場合。副次的評価項目として導入し、経験を増やしていく。
- 境界時間の設定
  - 年単位で複数設定することが多いのでは(1年、2年・・・)
  - OS以外の場合は、評価間隔のずれを気をつけないと、結果が変わってしまうこともある。

# 議題2: RMST

- 薬効評価(要約指標)として受け入れられるのか？
  - RMSTが延長することが意味があるのか？抵抗はないかもしれない。
  - 必要な期間を観察できているのかは、
  - 個人の治療効果ではなく、集団としての治療効果の情報提供。
  - 審査と治療の状況は異なる。
  - 医療経済評価に直結する指標。
- 加速モデルの利用
  - 生存時間解析の分野はパラメトリック
  - Cox回帰が主流になってしまった？
  - アウトカムは説明しやすい
  - 盲検化レビューで対応可能ではないか。例数が変わってしまうのではないか。試験途中の変更は難しい。