

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

2019年3月11日

ファシリテータ

中外製薬 仲川慎太郎

日本化薬 三澤早織

北海道大学 横田勲

PMDA 岩田知子

# タイムテーブル

【議題1】10:20-11:15(55分)

## 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2】11:15-12:15(60分)

## RMSTを実務で適用する場合の課題と解決策の整理

- 課題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

【グループ発表・質疑応答】12:15-12:45(30分)

# ディスカッション内容

【議題1】10:20-11:15(55分)

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2】11:15-12:15(60分)

RMSTを実務で適用する場合の課題と解決策の整理

- 課題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

【グループ発表・質疑応答】12:15-12:45(30分)

# 議題1

- 自身の生存時間解析の経験を共有
  - ・ 主要評価項目、主たる解析について悩んだ経験等があれば議論

# 議題1の論点

- 生存時間型応答の評価指標の例
  - ある時点での生存割合
  - 平均生存時間
  - 境界内平均生存時間 (RMST)
  - 生存時間中央値 (median survival time)
  - ハザード
- 各評価指標のpros/consは？

# 議題1の論点

## ➤ 想定される生存曲線の状況と疾患例

- 比例ハザード性が成り立つ場合
- 比例ハザード性が成り立たない場合
  - 遅発効果がある場合: 例) がん治療ワクチン
  - ロケーションシフトに興味がある場合: 例) インフルエンザのようにいずれイベント(解熱)は起こるけれどその期間を早められるか
  - KM曲線に交差がある場合
  - 途中で差があり、最後に差がなくなる場合
- がん以外の適用事例
  - 2型糖尿病における心血管イベントの発症抑制
  - 腎臓病における心血管イベント・腎臓関連イベント

# ディスカッション内容

【議題1】10:20-11:15(60分)

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2】11:15-12:15(60分)

RMSTを実務で適用する場合の課題と解決策の整理

- 課題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

【グループ発表・質疑応答】12:15-12:45(30分)

# 議題2の論点

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

# 論点1

## ➤境界時間 $\tau$ の設定方法

- RMSTの利用目的:
  - 臨床的に意味のある時点までの平均生存時間
  - 全期間の平均生存期間の近似、もしくは代替指標
- 「臨床的に意味のある時点までの平均生存時間」が明確でない場合、境界時間  $\tau$  をどのように設定するか

# 論点2

## ➤ 追跡期間の考え方

- 全員境界時間  $\tau$  まで追跡する必要があるか、 $\tau$  まで追跡したら追跡終了としてよいか

## ■ 全員 $\tau$ まで追跡する

- $\tau$  時点でのイベントの有無を全被験者について観察されたデータを用いて解析
- $\tau$  以前に打ち切りはないが、追跡不能による打ち切りが発生する可能性はある

## ■ 追跡終了とする(一部の被験者で $\tau$ まで追跡しない)

- $\tau$  到達前に観察途中の時点で打ち切りとする被験者を含んだ解析になる
- 全員  $\tau$  まで追跡する場合より、試験期間が短くなる

# 論点3

## ➤ 打ち切りに対する感度解析の方法論、結果の解釈

- 予後が短い癌腫のように早期にほとんどの被験者でイベントが発現している場合で、かつPFSのような区間打ち切りデータだとKM自体が過大評価のバイアスを含む可能性が高い
- RMSTも過大評価のバイアスが入るのか
- 何か補正は可能か

# ディスカッション内容

【議題1】10:20-11:15(55分)

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2】11:15-12:15(60分)

RMSTを実務で適用する場合の課題と解決策の整理

- 課題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

【グループ発表・質疑応答】12:15-12:45(30分)