

delayed effect の下で効果発現時期を探索する手法のレビュー

がん免疫療法の検証的試験では、延命効果が遅れて認められる delayed effect と呼ばれる現象がしばしば確認される。具体的には、生存曲線がある時点までは一致、それ以降で離れていくような形状（以降、delayed effect と呼ぶ）をとることが多い。delayed effect の下ではログランク検定よりも他の検定手法（例えば、重み付きログランク検定や制限付き平均生存期間の差に対する検定）の方が、検出力が高くなる場面が少なからずある。この点から、実際の臨床試験への活用に向けて代替手法を用いる場合のサンプルサイズ設定や群逐次デザインに関する方法論研究が進められているが、近年提案される手法の多くは効果発現のタイミング（以降、change-point と呼ぶ）を臨床試験の計画段階から決め打ちにするものが多い。change-point の推定は、計画段階で仮定した値が妥当であったかや計画段階に既存データから change-point を推定するという観点からも重要である。

本発表では単群の臨床試験を考え、そこで推定される Kaplan-Meier 曲線の change-point を推定する既存手法を取り上げる。現在、複数の既存文献を読み進めているが、その中から Matthews and Farewell (1982) による提案（以降、MF 法と呼ぶ）を紹介する。MF 法は単群臨床試験の生存時間が 2 区間からなる区分指数分布にしたがうと仮定し、最尤法ベースで change-point を推定する方法である。論文では、実際の白血病患者のデータへ適用したときの結果も示されている。また、発表者が MF 法の統計的性質について調べるために実施したシミュレーション実験の結果を示す。

【参考文献】

1. Barlow, R. E., Bartholomew, K. J., Bremner, J. M. and Brunk, H. D. (1972). Statistical Inference under Order Restrictions. New York: Wiley.
2. David E. Matthews and Vernon T. Farewell. (1982). On Testing for a Constant Hazard against a ChangePoint Alternative. BIOMETRICS 38, 463-468.
3. Farewell, V. T. and Prentice, R. L. (1977). A study of distributional shape in life testing. Technometrics 19, 69-75.
4. Prentice, R. L. (1974). A log gamma model and its maximum likelihood estimation. Biometrika 61, 539-544.
5. Proschan, F. and Pyke, R. (1967). Tests for monotone failure rate. Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. III, L. LeCam

and Neyman(eds), 293-312. Berkley: University of California Press. [6] Rosenbrock, H. H. (1960). An automatic method for finding the greatest or least value of a function. *Computer Journal* 3, 175-184.

6. Ray S. Lin *et al.* (2020). Alternative Analysis Methods for Time to Event Endpoints Under Nonproportional Hazards: A Comparative Analysis. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. Vol 12, 187-198.