

効果遅発の型特定に伴う不確実性を考慮したデザイン・解析の提案

免疫チェックポイント阻害剤 (immune-checkpoint inhibitors; ICI) に代表されるがん免疫療法の臨床試験では、Kaplan-Meier 曲線の乖離が一定期間後に認められる、いわゆる効果遅発がしばしば確認される。がん領域の検証的試験は、ログランク検定・ハザード比を主解析とするのが定石だが、効果遅発の下で比例ハザード性が崩れる場合 (non-proportionality of hazards ; NPH) には、デザイン通りに解析しても検出力が目標水準に保持されない問題が生じる (注: ここでは詳しく言及しないが、それ以外にもデザイン・解析・結果解釈の場面で悩ましい問題が生じる)。

近年、ログランク検定・ハザード比の代替として、 $G^{p,y}$ 族の重み付きログランク検定 ($G^{p,y}$ 検定) や複数の $G^{p,y}$ 検定統計量の最大値を用いる MaxCombo 検定に注目が集まっている。これらは NPH の多くの状況下でログランク検定よりも検出力が高いとされるが、サンプルサイズ設定では計画段階で効果遅発の型 (ハザード比の変化点と変化点前後のハザード比) を正しく特定しなければならない。現状、型の特定には一定の不確実性が伴うため、多くの適用場面で型の誤特定が生じると考えるのが自然である。

計画段階で型を誤特定すると、ログランク検定・ハザード比の代替手法を用いても検出力が目標水準に保持されない問題が起こる。そこで本研究は、型の誤特定のリスクを軽減するため、これから実施する臨床試験の対象や治療法が似通っている臨床論文の Kaplan-Meier 曲線を読み取って再構築した個人レベルデータを利用するデザイン・解析手法の考案を試みた。再構築データは、「(1) これから実施する臨床試験の計画段階で再構築データを型の推測に利用する」、「(2) 計画段階で型を誤特定しても検出力が低下しづらくなるよう解析段階で再構築データを利用する」といった用途が考えられる。本抄読会では、NPH を想定したサンプルサイズ設定の代表的論文を紹介し、型を誤特定した場合の帰結について簡易な数値例を示す。その後、発表者が考案した Bayesian model-averaged change-point inference (B-MACH) 法について紹介する。