

### 複数の過去データの heterogeneity を考慮した change-point の推定

抗悪性腫瘍薬の開発においては、生存時間アウトカムを primary endpoint として、主たる解析には log-rank 検定が頻用されている。これは、比例ハザード性の仮定のもとで log-rank 検定が最強力検定となる統計的特性に起因すると考えられる。

近年のがん臨床試験では、免疫チェックポイント阻害薬の有効性・安全性を評価することを目的とした検証的な試験が盛んに計画されるようになってきているが、この種の臨床試験では、遅延型の治療効果 (delayed treatment effect; DTE) が観察されることがある[1,2]。DTE の存在下では、比例ハザード性を仮定できないため log-rank 検定による解析を想定した必要解析対象者数の設計を行うと目標検出力に達しない可能性がある。この問題に対処するため、DTE を考慮した検定手法の利用とそれに対応した必要解析対象者数の設計法が提案されている[3-5]。これら手法を用いた必要解析対象者数の計算には、治療効果の発現時点 (以降、change-point) や change-point 前後におけるハザード比の情報を指定することが必要であるが、一般にそれらの情報を試験の計画段階で得ることは困難である。

よって、本研究では、免疫チェックポイント阻害薬を評価する目的で新規に試験を計画する状況で、当該試験と使用薬剤や対象集団が一致、または類似している複数の過去試験データの heterogeneity を考慮して用いることで [6]、change-point やその前後でのハザード比を推定するベイズ流接近法の開発を行う。

### 参考文献

1. Goldman J, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jan 1;22(1):51-65.
2. Spigel D, Vicente D, Ciuleanu T, Gettinger S, Peters S, Horn L, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Annals of Oncology*. 2021 May 1;32(5):631-41.

3. Xu Z, Zhen B, Park Y, et al. Designing therapeutic cancer vaccine trials with delayed treatment effect. *Statistics in Medicine*. 2017 Feb 20;36(4):592-605.
4. Xu Z, Park Y, Zhen B, et al. Designing cancer immunotherapy trials with random treatment time-lag effect. *Statistics in Medicine*. 2018 Dec 30;37(30):4589-4609.
5. Yu C, Huang X, Nian H, et al. A weighted log-rank test and associated effect estimator for cancer trials with delayed treatment effect. *Pharmaceutical Statistics*. 2021 May; 20(3):528-550.
6. Schmidli, H., Gsteiger, S., Roychoudhury, S., O'Hagan, A., Spiegelhalter, D., and Neuenschwander, B. Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*. 2014;70, 1023-1032.