

## 過去の複数の臨床試験の異質性を考慮した change-point 推定のためのベイズ流接近法の開発

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している。近年のがん臨床試験では、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; ICI) 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多い[1,2]。DTE が存在する状況では比例ハザード性を仮定できないため、log-rank 検定による解析に基づいた必要解析対象者数の設計を行うと目的とする検出力に達しない可能性がある。DTE の存在を想定して重み付き log-rank 検定に代表される log-rank 検定に代替する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が[3-5]、これら手法においては治療効果の発現時点である change-point とその前後のハザード比 (hazard ratio; HR) を指定する必要がある。しかし、一般にそれらを計画段階で正確に知ることは困難であり、専門家らの意見を参考に決め打ちされているのが現状である。

近年は過去に行われた臨床試験の個人レベルデータが利用可能な状況が増えており、これから計画される ICI を評価する臨床試験と使用薬剤や対象集団が同一ないし類似している複数の過去の臨床試験のデータを change-point の推定に利用することで、決め打ちすることによる change-point の不確実性の対処に役立つと思われる。しかし、複数の過去データは試験ごとにサンプルサイズが異なっている、change-point が異なっている、change-point 以降の HR が異なっているなど不均一である状況が多いため、単純に統合しては異質性の大きいデータに推定の結果が過分に影響を受けてしまう。そこで、本研究では、ICI の有効性・安全性の評価を目的として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同一または類似している複数の過去試験データの異質性を考慮して活用度合いを調整することで[6]、change-point やその前後の HR を推定するベイズ流接近法を開発することを目指す。

本抄読会では、2段階で change-point とその前後の HR を推定するベイズ流の提案法について概説し、提案法の統計学的性能を評価するためのシミュレーションの結果とその考察を示す。

## 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.