

## 遅延型治療効果の検出と定量化のためのベイズ的モデル選択とパラメータ推定の統合的手法の提案

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; ICI) やがんワクチンなど、免疫応答の誘導を介して治療効果が発現する薬剤の臨床試験では、初期の生存曲線が重なり、ある時点を境に乖離が始まる遅延型治療効果 (delayed treatment effect; DTE) がしばしば観察されることが知られている<sup>[1]</sup>。比例ハザード性が成立する場合、log-rank 検定は局所最強検定としての統計的特性を有するため、従来の抗悪性腫瘍薬の開発ではこの手法が広く用いられてきた。しかし、DTE が予期される臨床試験では比例ハザード性の仮定が成立しない可能性があり、従来と同様に log-rank 検定を前提として必要解析対象者数を設計すると、目標検出力に達しないリスクが生じる。この問題に対処するため、近年では DTE を考慮した検定手法およびそれに対応する必要解析対象者数の設計法が提案されている<sup>[2-4]</sup>。しかし、これらの手法の多くは DTE の発現時期 (変化点) や遅延前後のハザード比 (hazard ratio; HR) を既知または正確に仮定できることを前提としており、真の変化点と設計上の仮定がずれた場合には検出力が著しく低下することが報告されている<sup>[5]</sup>。さらに、ICI を評価するすべての試験で DTE が必ずしも観測されるわけではなく、適切な主解析手法の選択や必要解析対象者数の設定のためには、遅延構造の不確実性を定量的に評価することが試験デザインの質の向上に資する重要な課題である。

本研究では、ICI を含む新規臨床試験の計画段階において、薬剤特性や対象集団が類似する過去の臨床試験から得られた個人レベルデータを用いて、DTE の有無、変化点、およびその前後における HR をベイズ的枠組みのもとで同時に推定する統計学的手法を提案する。具体的には、DTE の存在を確率的に扱うため、変化点の個数を確率変数として扱い、モデル間の遷移を可能にする Reversible Jump Markov Chain Monte Carlo (RJ-MCMC) 法<sup>[6]</sup>を導入する。RJ-MCMC 法は、(変化点 0 個、1 個、2 個…に対応する) 複数のモデル空間を可逆的に移動しながらサンプリングを行い、モデル選択とパラメータ推定を統一的に実現する手法である。また、対数ハザード比の更新には、勾配情報を活用して効率的なサンプリングを行う Metropolis-Adjusted Langevin Algorithm (MALA)<sup>[7,8]</sup>を併用することで、収束性が課題である RJ-MCMC 法に対応しつつ、推定精度の向上を図る。

本提案手法により、過去試験における遅延構造を単に記述するにとどまらず、推定された変化点位置および HR の事後分布を、新規臨床試験の設計段階における事前情報として定量的に活用することが可能となる。これにより、DTE を考慮した検定手法に基づく必要解析対象者数の設計や検出力評価の際に、遅延構造の不確実性に起因する設計上のノイズを低減し、よりロバストな試験デザインを構築することが期待される。本抄読会では、提案手法の概要を紹介するとともに、統計学的評価のために実施したシミュレーション実験の結果とその考察を報告する。

## 参考文献

1. Oh DY, Martinez-Marin D, Papadimitrakopoulou V, Paz-Ares L, Ready N, Reck M, et al. Delayed separation of Kaplan–Meier curves is commonly observed in studies of advanced/metastatic solid tumors treated with anti-PD-(L)1 therapy: systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2024;12(7).
2. 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.
3. 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.
4. Hasegawa T. Sample size determination for the weighted log-rank test with the Fleming–Harrington class of weights in cancer vaccine studies. *Pharm Stat*. 2014;13(2):128–135.
5. 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.
6. Reversible jump Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. *Biometrika*. 1995;82(4):711–732.
7. Exponential convergence of Langevin distributions and their discrete approximations. *Bernoulli*. 1996;2(4):341–363.
8. Optimal scaling of discrete approximations to Langevin diffusions. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 1998;60(1):255–268.

