

論文要旨

効果遅発の型選択を伴う アダプティブ重み付きログランク検定の提案

生物統計情報学コース

49-226603

梅木 結希乃

近年、がん分野の医薬品開発において免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の開発が盛んになっている。ICIは投与開始から免疫応答の獲得までに時間を要する等を理由に、延命効果が遅れて確認される効果遅発と呼ばれる現象が確認されうる。ただし、実際の臨床開発では効果遅発に至るかどうかが予見できないまま臨床試験を計画せざるを得ない場面が多い。従来のがん臨床試験は、慣例的に比例ハザード性を仮定し、この仮定の下で検出力が最大になるログランク検定が頻用されてきた。ただし、ログランク検定を前提とする試験計画は、効果遅発が生じると比例ハザード性の仮定が崩れ、検出力不足に陥ってしまう。近年、効果遅発の下でログランク検定よりも検出力が優る $G^{0.1}$ 検定や MaxCombo 検定といった代替検定法に注目が集まっている。しかし、ログランク検定の代替検定法に対しては、効果遅発が確認されない場合にはログランク検定と比べて検出力が大幅に劣る問題や、効果遅発の起こり方を正確に予測できないと検出力の目標値に達し得ない場合がある問題が指摘されている。

以上の問題を踏まえ、本研究は割付群を明らかにした中途データで効果遅発の有無を判定し、効果遅発ありの場合は $G^{0.1}$ 検定を、なしの場合はログランク検定を選択するアダプティブ重み付きログランク検定とそれに対応した試験計画の枠組みを考案する。効果遅発有無の判定として、二項割合に基づく時点生存割合差による方法、Kaplan-Meier 推定量に基づく時点生存割合差による方法、RMST 差に基づく方法の3つを提案する。

ログランク検定・ $G^{0.1}$ 検定・MaxCombo 検定を比較対照とし、アダプティブ重み付きログランク検定の統計的性質を数理・数値実験の両面で評価した結果、アダプティブ重み付きログランク検定はどの状況においても最も検出力の高い結果ではなかったものの、多くの状況下で比較的高い検出力を保った。提案法に関しては、中途データに基づく目標登録数や解析時期の見直しなど、さらなる改良が可能であり、ICI 開発を目的とした臨床試験のデザイン・解析に役立つ可能性が示唆された。