

G-推定による、全生存期間に対する試験治療の効果推定

- 大腸がんの肝転移患者を対象とした臨床試験データの解析 -

がんの臨床試験において、試験の長期化や試験治療以外の治療の介入の問題が全生存期間の評価項目としての問題として挙げられる。代わりとして無増悪生存期間(PFS)や無再発生存期間(DFS)が主要評価項目として用いられるが、真の評価項目である全生存期間に対する試験治療の効果は臨床的に重要な関心事となる。大腸がん肝転移患者を対象とした化学療法の有効性を評価する臨床試験においても PFS や DFS が主要評価項目として一般的に用いられるが、PFS や DFS の代替エンドポイントとしての妥当性を評価する上でも試験治療の全生存期間に対する効果を正確に把握する必要がある。

「大腸癌肝転移に対する肝切除後に、経口ロイコボリン+UFT を用いた補助化学療法の付加が経過観察のみに比し、再発を抑制するのに有効かを検討する多施設共同ランダム化並行群間比較研究」は、主要評価項目は無再発生存期間で、副次評価項目が全生存期間と設定された第Ⅲ相試験である。主要評価項目である無再発生存期間に対して試験治療は有意な効果を示したが、全生存期間に対して治療効果は示されなかった。対象試験では、試験治療が転移部位や転移個数という再発の状態に影響している。再発が確認された患者において試験治療は中止され、再発の状態に応じて転移部位の切除と種々の化学療法、又は種々の化学療法や放射線治療による治療を受ける。また、後治療の効果が全生存期間に対する結果に影響を与えており、試験治療の全生存期間に対する効果を推定するためには、後治療の効果を考慮して治療効果の推定が必要となる。

このような過去の治療が生存のリスク因子に影響を及ぼし、リスク因子がその後に割り付けられる治療に影響するという時間依存性交絡因子が存在する際の治療効果の推定法として構造ネストモデルを用いた G-推定が行われる。G-推定は疫学研究において適用例が多く、臨床試験の解析では治療の不遵守の影響を考慮した治療効果を推定法として主に用いられている。アウトカムが生存時間である場合、生存時間に対して治療変数を加速モデルによりモデル化した構造ネスト加速モデルが多く用いられる。各患者についてある時点での治療を受けなかった際の反事実的な生存時間を定義し、反事実的な生存時間と割り付けられる治療は、その治療が割り付けられる時点までに観測された治療・共変量歴で条件づけたもとでは独立となるという性質を利用して治療効果を推定する。

本研究では、大腸癌肝転移患者を対象とした試験データに構造ネスト加速モデルを適用し、全生存期間に対する試験治療・後治療の効果を推定する。

参考文献

1. Robins JM. Estimation of the time-dependent accelerated failure time model in the presence of confounding factors. *Biometrika* 1992; **79**:321–32.
2. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods* 1991; **20**:2609-31.
3. Witteman JCM, D'Agostino RB, Stijnen T, Kannel WB, Cobb JC, de Ridder MAJ, et al. G-estimation of causal effects: isolated systolic hypertension and cardiovascular death in the framingham heart study. *American Journal of Epidemiology* 1998; **148**:390-401.
4. Mark SD, Robins JM. Estimating the causal effect of smoking cessation in the presence of confounding factors using a rank preserving structural failure time model. *Statistics in Medicine* 1993; **12**:1605–28.
5. Hernán MA, Cole SR, Margolick J, Cohen M, Robins JM. Structural accelerated failure time models for survival analysis in studies with time-varying treatments. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; **14**:477-91.
6. Robins JM, Greenland S. Adjusting for differential rates of prophylaxis therapy for PCP in high- versus lowdose AZT treatment arms in an AIDS randomized trial. *Journal of the American Statistical Association* 1994; **89**:737–49.