

## 治療のクロスオーバーと第三の治療の両方を伴う ランダム化比較試験に適した因果推論手法の開発に向けた論点整理

【背景】ランダム化比較試験に参加した患者は、必ずしも割り付けられた被験治療または対照治療のみを受けるとは限らない。割り付けられた被験治療もしくは対照治療からもう一方の治療へクロスオーバーすることや、被験治療と対照治療以外の第三の治療を受けることがある。第三の治療効果はモデル化しないものの第三の治療は考慮しつつ、治療のクロスオーバーを補正した治療効果を推定する試みは報告されていない。

【方法】新規手法の開発を目指すきっかけになった転移・再発乳癌患者を対象にしたランダム化比較試験に関する事項を整理した。整理された内容にもとづき、新規手法が目指すべき方向性を検討した。新規手法の開発へ向けた論点を整理するために、より単純な状況での因果推論手法の理解から始めて、治療のクロスオーバーと第三の治療の両方を伴う状況に対して応用可能性のある因果推論手法を考察した。

【結果】当該臨床試験では、多くの患者が治療のクロスオーバーを経験していた。当該臨床試験で観察された第三の治療は、多岐にわたっていた。第三の治療の分布は、群間でバランスが取れていなかった。治療のクロスオーバーは補正しつつ、第三の治療の実施内容が群間で等しかったときの割り付け治療の効果が、目指すべき *estimand* の候補のと考えられた。この *estimand* は、周辺構造モデルを用いた直接効果の推定方法を援用しつつ、構造ネストモデルを用いて治療のクロスオーバーを補正することで推定できる可能性が示唆された。

【考察】そもそも、「第三の治療の実施内容が群間で等しかったとき」の治療効果に焦点を当てた研究が *point-treatment* の文脈でも見つからなかった。「第三の治療の実施内容が群間で等しかったとき」の治療効果と *controlled* 直接効果の関係性が明らかになると、より新規手法の開発にむけて弾みがつくと考えられる。

### 【主要文献】

VanderWeele TJ. Marginal structural models for the estimation of direct and indirect effects. *Epidemiology*. 2009; **20**: 18-26.

Hernán MA, Cole SR, Margolick J, et al. Structural accelerated failure time models for survival analysis in studies with time-varying treatments. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; **14**: 477-91.