

Estimation of Modified Effectiveness Estimands in Randomized Active-controlled Trials Using Dynamic Regime Marginal Structural Models

【背景】 進行癌のように追跡中に治療変更を伴うランダム化比較試験において、estimandを明示することは試験の計画から結果の解釈に至るまで一貫して重要となる。これまでランダム化比較試験で用いられてきた代表的 estimand は、試験内での治療方針に従った場合の群間比較に相当する ITT estimand やランダム化された治療を仮想的に遵守した場合の群間比較に相当する efficacy estimand である。しかし、治療に関して適切な意思決定を行うためには、この2つの estimand だけでは不十分である。

【方法】 新たな estimand として modified effectiveness estimand を提案する。modified effectiveness estimand は、おおよそ「2次治療の開始は試験内の治療方針通りに許容される一方、2次治療内容は割り付け治療群に依存しないメカニズムで制御されている場合の群間比較」に相当するが、正確には集団全体がある条件を満たす異なる動的治療レジメに従った場合の比較として定義される。modified effectiveness estimand の推定法として、既存の動的レジメ周辺構造モデルの IPW 推定法を応用した推定法を提案する。提案法の性能を、進行癌を対象にしたランダム化比較試験を想定したシミュレーション実験により評価した。提案法を転移・再発乳癌を対象にしたランダム化比較第3相試験に適用し、2次治療が試験結果に与える影響を探索的に解析した。

【結果】 シミュレーション実験により、提案法は識別仮定のもとでバイアスなく modified effectiveness estimand を推定し、名目水準を保った信頼区間を構成することが示唆された。提案法を転移・再発乳癌を対象にしたランダム化比較試験に適用した結果は、抄読会当日に示す。

【考察】 提案した modified effectiveness estimand は、試験結果を解釈するうえで有益な新たな estimand である。提案した推定法は識別仮定にもとづく。識別仮定はデータから検証不能である。

主要文献

1. Murphy SA, van der Laan MJ, Robins JM. Marginal mean models for dynamic regimes. *J Am Stat Assoc.* 2001;**96**:1410-23
2. Orellana L, Rotnitzky A, Robins JM. Dynamic regime marginal structural mean models for estimation of optimal treatment regimes, part I: main content. *Int J Biostat.* 2010;**6**:Article 8.
3. Young JG, Cain LE, Robins JM, Reilly EJ, Hernán MJ. Comparative effectiveness of dynamic treatment regimes: an application of the parametric g-formula. *Stat Biosci.* 2011;**3**:119-43.