

がんの臨床試験における、再発事象の代替エンドポイント性能の評価

- 二次治療の影響を考慮した構造モデルによる解析 -

介入研究において、臨床的関心がある真のエンドポイントに代わり治療効果の判定に用いる評価項目を代替エンドポイントという。がんの臨床試験では、薬剤の開発に要する費用・期間を縮小し、有効な新薬を早期に承認させる必要性から、全生存期間に代わり無病生存期間や無増悪生存期間が代替エンドポイントとして用いられる。

代替エンドポイントの性能を評価する際、治療のアウトカム・代替エンドポイントへの効果を推定する。代替エンドポイントの観測後に二次治療が行われる場合には治療効果を一時治療による効果と二次治療による効果に識別し推定する必要があるが、二次治療の効果を推定して評価が行われることは一般的ではない。二次治療の影響を考慮することでより正確な代替性の評価が可能となる。

代替エンドポイントの評価法として、Prentice による代替性の基準の提案以降、複数の方法が考案されている。主に単独の試験内で評価を行う方法と複数の試験結果を併合して評価を行うメタアナリシスによる方法の二つがある。一試験の結果から評価を行う方法としては Proportion of treatment effect などの古典的方法に加えて直接効果・間接効果に基づく方法や Principal stratification を用いた方法が提案されている。直接効果・間接効果に基づく方法では、治療からアウトカムへの効果を、中間変数を介した間接効果と介さない直接効果に分離し、総効果に占める間接効果の比率を代替性の評価に用いる。

Principal stratification は、患者は治療と中間変数の組合せにより定義される反事実的な層に属していると考え、層内での治療効果の推定により因果効果を求める手法であり、Farangakis らにより独自の代替性の評価指標が提案された。

二次治療の影響を考慮する解析方法としては構造ネストモデルと周辺構造モデルが用いられ、過去の治療歴がある時間依存性共変量に影響し、その時間依存性共変量の値が二次治療に影響するという時間依存性交絡因子が存在する状況下で時間により変化する治療の因果効果の推定を行う。

生存時間データでは構造ネストモデルは、未測定の変数因子が存在しないという条件下で潜在的な生存時間と二次治療の割り付けが独立となることを利用した G 推定によりパラメータを推定する。周辺構造モデルは、反応変数と治療変数間に反事実的な周辺モデルを仮定する。一次治療と共変量を与えたもとで各患者の二次治療歴が得られる確率を算出し、その逆数で重みづけ推定する、Inverse probability of treatment(IPTW)法により効果を推定する。

本抄読会では使用予定である大腸がんの肝切除患者を対象としたランダム化試験においてみられる代替エンドポイントと生存期間との関係の問題、各種の代替エンドポイント評価方法、二次治療の影響を考慮した構造モデルによる解析方法について、それぞれ説明する。

参考文献

1. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. *The evaluation of surrogate endpoints*. Springer: New York, 2005
2. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistics in Medicine* 1989; **8**:431–40.
3. Frangakis CE, Rubin DB. Principal Stratification in Causal Inference. *Biometrics* 2002; **58**:21-29.
4. Robins JM. Structural nested failure time models. *Encyclopedia of Biostatistics*. Wiley: Chichester, 1998; 4372–89.
5. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000; **11**:561–70.
6. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Statistics in medicine* 2006; **25**:183-203.
7. Pearl J. Direct and indirect effects. In *Proceedings of the Seventeenth conference on Uncertainty in artificial intelligence*. Morgan Kaufmann, San Francisco. 2001;411-20.
8. Yamaguchi T, Ohashi Y. Adjusting for differential proportions of second-line treatment in cancer clinical trials. Part I: Structural nested models and marginal structural models to test and estimate treatment arm effects. *Statistics in medicine* 2004; **23**:1991-2003.