

がん臨床試験における動的周辺構造モデルを用いた Modified Effectiveness Estimand の推定  
Estimation of Modified Effectiveness Estimands  
Using Dynamic Marginal Structural Models in Cancer Clinical Trials

がん臨床試験において、再発や増悪後に割付治療以外の2次治療を実施することが許容されることは一般的である。2次治療の実施は割付治療による全生存期間の延長効果を評価する過程を複雑化させる。割付治療群間で2次治療の傾向が異なった場合は、intention to treat (ITT) 解析による ITT estimand の推定結果は割付治療の効果と2次治療の効果が混合した結果である一方、inverse probability of censoring weighted 推定法や g 推定法が推定する2次治療が仮想的に実施されなかった場合の efficacy estimand は、プラグマティックながん臨床試験の試験目的に合致しない。本研究ではプラグマティックながん臨床試験に適切な estimand として、modified effectiveness estimand (MEE) を動的治療レジメンの比較として定義し、MEE の識別条件を示したうえで、動的周辺構造モデルの inverse probability weighted 推定法を応用した MEE の推定法を提案した。シミュレーション実験により、提案法は治療効果と2次治療に関する全9シナリオにおいて、識別仮定のもとで MEE をバイアスなく推定することが確認された。同時に、ITT 解析では  $\alpha$  エラーの上昇が認められたシナリオや検出力が 50%以下に低下するシナリオにおいても、提案法は名目水準以下の  $\alpha$  エラーと 70%程度の検出力を保つことが確認された。提案法を [redacted] 患者を対象にした [redacted] 試験に適用した。その結果、主要な MEE と定義した [redacted] を1次治療とする動的治療レジメンに対する [redacted] を1次治療とする動的治療レジメンの推定因果ハザード比は [redacted] (95%信頼区間 [redacted]) となった。この結果は [redacted] [redacted]。シミュレーション実験と実データへの適用結果から、本研究が提案した MEE およびその推定法は、プラグマティックながん臨床試験における適切な estimand とその解析方法の選択肢となりうることが示された。

### 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. Young JG, Hernán MA, Robins JM. Identification, estimation and approximation of risk under interventions that depend on the natural value of treatment using observational data. *Epidemiol Method.* 2014;**3**:1-19.
3. Lokhnygina Y, Helterbrand JD. Cox regression methods for two-stage randomization designs. *Bimetrics.* 2007;**63**:422-8.