

動的治療レジメンにもとづく臨床試験のエスティマンド

【背景】臨床試験のエスティマンドを動的治療レジメンで定義してデータ解析を行った事例を紹介する。HER2 陰性ホルモン療法抵抗性転移・再発乳がん患者を対象とした臨床試験を事例として取り上げる。この臨床試験では、割付治療後の後治療が全生存期間に与える影響が懸念された。この疾患領域では後治療は日常診療でも実施される一方で、試験内の後治療実施状況は必ずしも日常診療を反映せず、施設や時代によってもかわりうる。そのため、試験内とは別の後治療実施状況（たとえば特定の後治療がより多く実施される状況）のもとでの割付治療の比較に関心が持たれた。

【方法】発表者らは、この問題を解決するために、二段階ランダム化デザインと確率的動的治療レジメンを応用した統計解析手法を提案した。具体的に提案手法で行うことは、(1) 後治療を伴う臨床試験を、後治療がランダム化されていないという意味で二段階セミランダム化デザインとみなし、(2) 関心のある割付治療の比較を、各後治療内容の実施割合を感度パラメータとした確率的動的治療レジメンの比較と定義し、(3) 動的レジメン周辺構造モデルの逆治療確率重み付け推定法を適用し割付治療を比較する。

【結果】提案手法を事例として取り上げる臨床試験に適用した結果、後治療実施状況によって割付治療を比較したハザード比は 0.77 から 1.28 の間で変動した。さらに割付治療による後治療の効果修飾の発生が示唆された。一定の感度パラメータの範囲内では、主解析と同様にハザード比の 95%信頼上限は非劣性マージンを下回った。

【今後の展望】中間事象を伴う臨床試験でエスティマンドを設定する際の動的治療レジメンの役割について議論したい。

【文献】

Hagiwara Y, Shinozaki T, Mukai H, Matsuyama Y. Sensitivity analysis for subsequent treatments in confirmatory oncology clinical trials: A two-stage stochastic dynamic treatment regime approach. *Biometrics*. 2020. doi: 10.1111/biom.13296.