

外部対照データを利用する際の治療方針の違いによる影響の補正

Pocock (1976)は、臨床試験において外部対照データの利用を考える際に検討すべき事項として、外部対照データが満たすべき 6 つの条件を挙げている。しかし、全ての条件を満たすデータが存在する状況は稀であり、一部の条件が満たされていない状況でも利用できる有効な方法が求められている。一つの条件として、外部対照データが“詳細に定義された、新規試験の対照治療群と同じ治療を受けている”ことが挙げられているが、割付治療後に実施される後治療も含めた試験間の治療方針の違いも検討されるべきである。特に、多くのがん臨床試験では、病気の進行・増悪が認められた場合に治療のクロスオーバーもしくは後治療が許容されているが、治療方針の変更に伴い、新規試験データと外部対照データとの間に乖離が生じる可能性がある。

全生存期間に対する後治療の影響を補正する既存の因果推論手法として、IPW 法による Cox 周辺構造モデルを用いた方法が提案されており、後治療が所定の方針に従って実施された仮想的状況での比較を対象とする方法も提案されている (Hagiwara et al., 2020)。上記の方法を応用すれば、外部対照データが新規試験対照群と同じ治療方針に従っていた仮想的状況における新規試験試験治療群と統合した対照群（新規試験対照群+外部対照群）との比較が可能となる。しかし、外部対照を用いる場合、治療方針の違いによる影響以外にも様々なバイアスが想定され、バイアスの程度が大きい場合に外部対照の利用程度を割り引くことができる動的利用法は、過度なバイアスや第一種の過誤の増大を軽減できる方法として有用と考えられる。

本抄読会では、割付治療後の後治療に関する治療方針の違いが新規試験と外部対照データの乖離につながりかねないような状況を想定し、治療方針の違いによる影響を補正しつつデータの類似度に応じた動的利用を行う方法として IPW 法による Cox 周辺構造モデルのモデル平均化への拡張を提案する。当日は、拡張した方法について紹介し、シミュレーション実験の結果及び今後の方針について示す。

参考文献

1. Pocock, S. J. (1976). The combination of randomized and historical controls in clinical trials. *Journal of Chronic Diseases*, 29(3), 175–188. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(76\)90044-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(76)90044-8)
2. Hagiwara, Y., Shinozaki, T., Mukai, H., & Matsuyama, Y. (2021). Sensitivity analysis for subsequent treatments in confirmatory oncology clinical trials: A two-stage stochastic dynamic treatment regime approach. *Biometrics*, 77(2), 702–714. <https://doi.org/10.1111/biom.13296>
3. Du, J., Zhang, Z., & Xie, T. (2018). Model averaging for M-estimation. *Statistics*, 52(6), 1417–1432. <https://doi.org/10.1080/02331888.2018.1527842>