

医療技術評価における治療スイッチングの補正解析  
Relaxing constant treatment effect assumption of RPSFTM

がん臨床試験では、対照群に割り付けられた患者が、試験期間中に試験治療へと変更する、治療スイッチングがしばしば許容される。スイッチングは、ランダム化比較試験で対照群に割り付けられる倫理的・実務的課題への対処として発生する現象である。主な状況として、無増悪生存期間(Progression Free Survival; PFS)を主要評価項目とするがん臨床試験において、中間解析で PFS 上での試験治療の優位性が明らかになる場合が挙げられる。この場合、対照群の患者が疾患増悪した後もランダム化された群を維持する動機は薄いため、倫理的配慮から試験治療へのスイッチが施されることがある。また、有望な治療機会を求めて試験に参加する患者も多いことから、対照群の患者にも新治療の治療機会が認められる試験の方が患者の同意を得やすいという実務上の観点もある。

スイッチング存在下で通常の ITT 解析を実施する場合、対照治療群にも試験治療の効果が上乗せされるため、全生存期間(Overall Survival; OS)に対する治療効果は過小評価されることになる。

ここで医療技術評価の文脈に照らし合わせると、主たる関心は「新治療が臨床現場にまだない状況」と「新治療が臨床現場に確立された状況」の比較にあり、これら2つの状況のもと、治療ベネフィットを生涯にわたる長さで(OSの指標上で)評価することが求められる。対照治療から試験治療へのスイッチはどちらの状況にも適さない現象であり、ITT解析による治療効果の推定は不適切になる。そのため、スイッチングが発生する臨床試験に対しては、スイッチングがOSに与える影響を補正した解析が必要になる。

こうした背景から、スイッチングを考慮した解析方法がいくつか提案されている。その一つに Rank preserving structural failure time model(RPSFTM)を用いたランダム化に基づく g 推定がある。RPSFTM はスイッチングのような時間依存的な治療に対して、「未測定の変動因子がない」という仮定を置かず治療効果を推定できる点で利点がある。しかし一方で、標準的な1パラメータのモデルでは、すべての被験者で時点によらず「治療効果が一定(Constant treatment effect)である」という強い仮定を置いており、疾患増悪後にスイッチングが認められる場合、この仮定が臨床的に妥当でない可能性は高い。Constant treatment effect の仮定を緩めるべく、標準的な1パラメータのモデルを複数パラメータへ拡張する試みがあったが、これまでに解釈可能な点推定・区間推定を与える結果は得られていない。

本抄読会ではスイッチングの補正解析の一手法である RPSFTM を用いた g-推定についてはじめに紹介し、Constant treatment effect の仮定を緩める試みとその課題、最後に今後の展望について述べる。

#### 参考文献

1. Latimer NR, Abrams KR. *NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); July 2014.
2. White IR, Babiker AG, Walker S, Darbyshire JH. Randomization-based methods for correcting for treatment changes: examples from the Concorde trial. *Stat Med*. 1999;18(19):2617-2634. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19991015)18:19<2617::aid-

sim187>3.0.co;2-e