

中間事象を伴う臨床試験における複合ストラテジーの検討

検証的な臨床試験では、対象患者を試験治療あるいは対照治療に割り当てるランダム化比較試験が実施される。ランダム化の最大の利点は群間の割付時点での比較可能性が担保される点にあるが、多くの臨床試験において、一部の対象者は有効性の欠如あるいは有害事象の発生などの理由で試験治療を中止し、その結果、無視できない割合でアウトカムの欠測が生じうる。このような試験開始後の事象は、ICH-E9 (R1) においては中間事象と呼ばれており、それらに対処するための5つのストラテジーに関する記述がある。

本研究は、そのうちの複合ストラテジーに注目する。複合ストラテジーの典型的な例としては、特定のカットオフ値を指定して連続量のアウトカムを2値化することが挙げられる。対象者のアウトカムがカットオフ値より良い場合は「反応例 (Responder)」、カットオフ値よりも悪いか、中間事象により脱落した場合は「不応例 (Non-responder)」に分類される。このような反応例解析 (Responder analysis; Kunz, 2014) は、欠測メカニズムに MAR (Missing at random) などの強い仮定を置いた欠測データ解析を不要とする点で優れているが、一方でアウトカムの2値化により情報のロスが生じるという欠点も存在する。本研究では、このような問題を軽減するための複合ストラテジーについて検討する。具体的には、累積分布関数の部分曲線下面積 (Partial area under the curve; pAUC) を estimand として用いることを提案する。pAUC は、特定のカットオフ値の範囲に渡る反応例割合の平均に比例するという有用な解釈ができ、反応例解析と比較すると検出力の増大が期待される。提案した方法を、通常の反応例解析やトリム平均 (Permutt and Li, 2017) を含む他の複合ストラテジーと比較した結果を報告する。また、統計的因果推論の枠組みを用いて、提案手法を含む複合ストラテジーとその他のストラテジーとの関係を説明する。

参考文献

- Kunz, M. (2014). On responder analyses in the framework of within subject comparisons - considerations and two case studies. *Statistics in Medicine*, **33**, 2939–2352.
- Permutt, T., and Li, F. (2017). Trimmed means for symptom trials with dropouts. *Pharmaceutical Statistics*, **16**, 20–28.
- Taguri, M., and Hayashi, K. (2025). Partial areas under the curve of the cumulative distribution function as a new composite estimand for randomized clinical trials. *Statistical Methods in Medical Research*, accepted.