

臨床試験における中間事象と principal stratification

京都大学大学院医学研究科臨床統計学 田中司朗

ICH E9 (R1)の中心的話題である中間事象 (intercurrent event) について, 主要層ストラテジー (principal stratification) を中心に議論する[1]. ランダム化臨床試験において, 中間事象により層別して群間比較を行うと, 事後層別によるバイアスが生じる. Principal stratificationの本質は, 事後層別の問題を避けることであり, 治療不遵守, 死亡による欠測, 代替エンドポイントといった応用事例がある[2, 3]. これまで提案された治療不遵守を扱う因果モデルには, 主に principal stratification[2]と構造平均モデル[4]がある. 臨床試験では, 治療不遵守以外に, 代替治療の使用, 治療の中止, 治療の切り替えなどがあり得るが, 状況によってはこれらの因果モデルを応用することもできる[5]. この二つはいずれもランダム化に基づく推測が可能であり, パラメトリックモデルに比べ緩い仮定が満たされれば, 帰無仮説の下で検定は妥当である. これは, モデルに基づく推測 (データ生成モデルの正しい特定・MCAR または MAR が前提) にはない魅力である. 別の問題として死亡による欠測がある. このとき, principal strata はどちらの群に割り付けられても生存する患者集団として定義され, そのサブグループにおける因果効果によって治療の有効性を判定することになる. 一方, 集団全体における有効性に関心があれば, 混合モデルや複合指標 (QALY など) といった別の手法を用いることになる. このように, 中間事象へのストラテジーは多岐にわたる. 主要層ストラテジーといっても, 中間事象の特徴 (治療不遵守, 死亡による欠測, 代替エンドポイント) により, モデル・仮定は異なる. 実際的な見方をすると, 主要層ストラテジーの魅力は, 仮定が満たされればランダム化に基づく推測が可能という点にある. 特に, 治療不遵守のため提案された因果モデルを用いることで, 検定の妥当性を保ったまま, intention-to-treat 解析に比べて検出力の改善が期待できる[5].

参考文献

- [1] ICH E9 (R1) 「臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験における estimand と感度分析」 [guidelines on the Internet]. 医薬品規制調和国際会議; 2018 [updated 2017 September 13]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>
- [2] Frangakis CE, Rubin DB. Principal stratification in causal inference. *Biometrics* 2002;58:21-9.
- [3] Tanaka S, Matsuyama Y, Ohashi Y. Validation of surrogate endpoints in cancer clinical trials via principal stratification with an application to a prostate cancer trial. *Stat Med* 2017;36(19):2963-77.
- [4] Robins JM. Correcting for non-compliance in randomized trials using structural nested mean models. *Commun Statist Theory Meth* 1994;23:2379-412.
- [5] Matsuyama Y. A comparison of the results of intent-to-treat, per-protocol, and g-estimation in the presence of non-random treatment changes in a time-to-event non-inferiority trial. *Stat Med* 2010;29(20):2107-16.