

Doubly Robust Risk Estimation in Longitudinal Studies with Dropout

経時的にデータを測定する臨床試験では、一部の対象者が試験途中で脱落することがあり、以降のデータが欠測する。通常、研究者にとって興味があるのは欠測がなかった場合の完全データの分布である一方、欠測が含まれる観察データに基づく推測をする際は脱落を考慮に入れた解析を行う必要がある。ベースライン共変量を X 、最終時点におけるアウトカムを Y (0:生存、1:死亡) とし、完全データの分布における Y の平均値 $\mu = E(Y)$ 、すなわち欠測がなかった場合の死亡リスクの平均値を知りたいとする。観察確率をモデリングし、その推定値の逆数で各対象者を重みづける IP(C)W 法を用いると、欠測メカニズムが MAR の下で、かつモデルが正しいときに μ の一致推定量を得ることができる。しかし、モデルが間違っていると一致性は担保されず、また脱落数が多いときには効率が悪くなる場合があることが指摘されている。

一方、MAR の下では観察データから尤度に基づいた推測を行うことができるので、条件付き期待値 $E(Y|X)$ に何らかのパラメトリックモデル $g(X; \beta)$ を想定することが考えられる。このアウトカムモデルが正しい限りでは、バイアスなく μ を推定できるが、間違っているとバイアスを生じる。IPW 法の効率を改善する方法として、アウトカムモデルを IPW 推定方程式に修正項として投入する AIPW 推定量が提案された。これは、観察確率のモデル、アウトカムモデルの両方が正しいならば AIPW 推定量のクラスでセミパラメトリック効率限界を達成する。さらに、AIPW 推定量は、いずれか一方のモデルが正しいならば μ の一致推定量であるという”doubly robust”(DR) の性質をもつことが分かっている。

DR 推定量の欠点として、両方のモデルが間違っているときにはかなり大きなバイアスを生ずる状況があること、観察確率が非常に小さい対象者がいると不安定であることが指摘されている。これに対して近年、観察確率のモデルが正しいと仮定した下で、アウトカムモデルの正誤に関わらず漸近分散が最小となるような DR 推定量が提案されているが、その性能評価は十分ではない。修士論文では、経時的にデータを測定するランダム化臨床試験を想定して、シミュレーション実験、実データの解析を通して、リスク比の DR 推定量を IPW 推定量などと比較検討したいと考えている。

参考文献

- Bang H, Robins JM. Doubly robust estimation in missing data and causal inference models. *Biometrics* 2005. **61**:962-972.
- Kang JD, Schafer JL. Demystifying double robustness: a comparison of alternative strategies for estimating a population mean from incomplete data. *Statistical Science* 2007; **22**:523-539.
- Stitelman OM, Gruttola VD, van der Laan MJ. A general implementation of tmle for longitudinal

data applied to causal inference in survival analysis. *The International Journal of Biostatistics* 2012; **8**:1-37.

- Cao W, Tsiatis AA, Davidian M. Improved efficiency and robustness of the doubly robust estimator for a population mean with incomplete data. *Biometrika* 2009; **96**:723-734.
- Tsiatis AA, Davidian M, Cao W. Improved doubly robust estimation when data are monotonely coarsened, with application to longitudinal studies with dropout. *Biometrics* 2011; **67**:536-545.