

死亡による欠測を考慮した尤度に基づく解析法

非小細胞肺癌に伴う食欲不振/悪液質を対象とした臨床試験を考える。この試験では、切除不能のステージ III/IV 期の非小細胞肺癌で Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) が定めるパフォーマンスステータス (患者の活動および健康状態を評価) が 0 ~ 2 および悪液質 (6 か月以内に 5% 以上の体重減少を認める、もしくは BMI が $20\text{kg}/\text{m}^2$ 未満) の患者を対象とし、3 週間おき 12 週間にわたり除脂肪体重 (Lean Body Mass:LBM) を測定、その経時的な推移に興味があるとする。こうしたがんのエンドステージを対象とした臨床試験では脱落が頻繁におき、そのうち死亡による脱落例も多い。この場合、脱落による欠測を考慮した解析がもとめられるが、その際考慮すべきは、(a) 欠測過程は解析上無視可能であるか、(b) 推定対象 (estimand) をどのように定義するか、の 2 点である。

欠測のある経時データの解析で頻繁に用いられる線型混合モデルは、(a) に関して MAR (missing at random) であることを仮定する。データからは MAR と NMAR (not missing at random) は識別不能であり、MAR の仮定が疑わしい場合には感度解析が推奨される。一方、(b) に関しては、通常アウトカムの周辺分布のパラメータを推定していることになる。すなわち対象者全員が生存して仮に欠測がなかったとして得られたであろうアウトカムの分布のパラメータを推定している。こうした estimand は、死亡による脱落が少ない場合、死亡による脱落が結果変数と関連していない場合には適切となりうるが、上記の臨床試験のように死亡がアウトカムと関連があると考えられ、死亡例に LBM データがそもそも定義されない場合、線型混合モデルのように死亡例にデータを implicit に補完する解析は解釈が難しい。これは IPCW 法や、データを explicit に補完する Multiple Imputation などについても同様のことが言える。

死亡による欠測に対するアプローチには、Frangakis and Rubin(2002) らによる Principal Stratification があげられる。これは、Survivor Average Causal Effect(SACE) を推定対象とし、いずれの治療を受けていたとしても生存する対象者において比較を行うことで post-treatment selection bias (治療後選択バイアス) を回避する。一方、生存時間と結果変数の同時分布を pattern-mixture モデルの枠組みで分解する手法もあげられる。脱落であっても、死亡例と生存例で区別して分布を考えるのは自然であり、臨床上の解釈の助けになりうる。

本抄読会では、この pattern-mixture モデルについてとりあげる。まずはじめに、欠測の基本事項について確認した上で、pattern-mixture モデルの説明を行う。その後、この枠組みで提案されてきた推定対象について説明し、今後の展望を考える。

参考文献

- [1] Rubin D.B. (1976). Inference and missing data. *Biometrika*.63;581-92.
- [2] Little R.J.A. (1994). A Class of Pattern-Mixture Models for Normal Incomplete Data.81;3.471-83.
- [3] Molenberghs G., Fitzmaurice G., Kenward M. G., et al. (2014). *Handbook of Missing Data Methodology*. Capman Hall.
- [4] Kenward M.G., Molenberghs G., Thijs H. (2003). Pattern-mixture models with proper time dependence. *Biometrika*.90;53-7

- [5] Kurland B.F., Heagerty P.J. (2005). Directly parameterized regression conditioning on being alive: analysis of longitudinal data truncated by deaths. *Biostatistics*.6;2,241-58.
- [6] Kurland B.F., Johnson L.L., Egleston B.L., et al. (2009). Longitudinal Data with Follow-up Truncated by Death: Match the Analysis Method to Research Aims. *Statistical Science*.24;2,211-22.