

臨床試験の有用性評価を目的とした多重補完に基づく感度解析の性能評価

症例の脱落によるデータの欠測は、アウトカムを経時的に測定するほぼ全ての臨床試験で問題となる。2010年にNRCより発行された、欠測の予防と欠測データの取り扱いに関するレポートでは、“estimand”を明確にしておくことと、感度解析が重要であるという点について強調されている。そして、estimandの明確化にあたり、割り付け治療を中断したことによる脱落と、追跡不能による脱落とを区別するよう述べられている。

有効性の評価を主な目的とした臨床試験における解析には、MMRM (mixed models for repeated measures) などが広く用いられるが、推定される効果は、治療中断による脱落例に対しても仮に治療を継続していた、と想定して期待される効果である。そのため、効果不十分や有害事象により割り付け治療を中断した脱落例が多い場合には、そうした治療のマイナスの側面を考慮しておらず、非現実的であるとの指摘を避けられない。

NRCレポートでは、有効性を評価する臨床試験においても治療中断後のデータを取得し、有用性についても評価するよう述べられている。しかし、治療中止後のデータは有効性の評価には一般に不要であり、データの収集にコストもかかることから、データの収集は常に現実的とはいえない。

そうした中、治療中断後受けていた治療の効果が減弱すると想定し、多重補完により脱落後の値を補完する controlled imputation を2013年にCarpenterらが提案した。この手法は、実薬群、プラセボ群の両群の欠測値の補完にレファレンス群 (実薬群かプラセボ群) のデータを用いてあてはめた補完モデルを用いる。例えば、レファレンス群にプラセボ群を用いると実薬群の治療中断後のデータはプラセボ群のデータをあてはめた補完モデルによって補完されることになり、実薬群の治療中断後の効果の減弱を考慮した代替的な有用性の算出が可能となる。

治療中断後のアウトカムの推移には、中断後速やかに効果がなくなる場合と、効果が残存する場合の2通りを考えることができる。前者は、慢性疼痛に対するオピオイド製剤や、予防的治療として喘息に対する β_2 刺激薬など、疾患に対する根本的な治療ではなく、症状を一時的に抑える治療 (症候改善治療) が該当すると考えられる。一方、後者は、自己免疫疾患である関節リウマチに対する生物学的製剤、多発性硬化症に対するインターフェロン β 製剤など、炎症や痛みを抑える作用が主たる目的ではなく、疾患の病理学的変化の進行抑制を目的とした根本治療 (疾患修飾性治療) が該当すると考えられる。

Controlled Imputationは、用いる状況に対して適切な補完モデルを用いる必要がある。本研究では、症候改善治療、疾患修飾性治療それぞれで、有効性を評価する臨床試験を想定し、代替的な有用性の算出にどういったControlled Imputationが適切か、複数の状況を

想定したシミュレーションを行い検討する。本抄読会では、症候改善治療についてモチベーションスタディを紹介し、それを参考としたシミュレーション設定を示す。

参考文献

1. National Research Council (US). Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. *The prevention and treatment of missing data in clinical trials*. National Academies Press, 2010.
2. ICH Steering Committee. Final Concept Paper E9(R1): Addendum to statistical principles for clinical trials on choosing appropriate estimands and defining sensitivity analyses in clinical trials. 2014.
3. Mallinckrodt, C. H., et al. "A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials." *Pharmaceutical statistics* 11.6 (2012): 456-461.
4. Carpenter, James R., James H. Roger, and Michael G. Kenward. "Analysis of longitudinal trials with protocol deviation: a framework for relevant, accessible assumptions, and inference via multiple imputation." *Journal of biopharmaceutical statistics* 23.6 (2013): 1352-1371.