

多重補完に基づく Controlled Imputation アプローチの性能評価

被験者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より欠測の予防と欠測データの取り扱いに関するレポートが出されて以来、欠測データの解釈および適切なエスティマンドの選択について活発な議論がなされている。

臨床試験ではエスティマンドとして efficacy (有効性) と effectiveness (有用性) の評価を話題する。こうしたエスティマンドの選択には、プロトコールに規定された割り付け治療から逸脱した treatment dropout と呼ばれる脱落の適切な取り扱いが重要になる。NRCなどは、あらゆる臨床試験において、treatment dropout 後のアウトカムデータを取得し effectiveness の評価を可能にするべきであるとする一方、シンプトマティック試験では必ずしもその通りではないとする意見もあり、シンプトマティック試験における treatment dropout の取り扱いおよび、適切なエスティマンドについてコンセンサスは得られていない。

NRC レポートでは、エスティマンドとして5つの例を挙げており、エスティマンド1が effectiveness にあたり、エスティマンド3が efficacy にあたる。ここにさらにエスティマンド6が Mallinckrodt らにより提唱され、エスティマンド6の推定が可能な Controlled Imputation アプローチとともにその有用性に注目が集まっている。

Controlled Imputation アプローチは little and Yau らによって提案された多重補完に基づく手法で、その後 Carpenter らが発展させ、ここ最近臨床試験でも使用事例が増えてきている。通常多重補完では、割り付け群ごとに別々に構成した補完モデルに基づき、それぞれの群の欠測値の補完を行うが、この手法は、対照群 (プラセボ群など) のデータに基づき構成された補完モデルを用いて全ての割り付け群の欠測値を補完する。シンプトマティック試験は、多くの場合、介入治療は対象疾患の原因に直接作用し根治を促すものではなく、症状を一時的に緩和させるものである。そうした治療は、治療を中断した場合効果は時間の経過とともに消失してしまうと考えられるため、介入群において、割り付け治療 (実薬) を中断した後、プラセボ群のデータに基づき構成された補完モデルを用いて実薬の効果消失させた値を補完することは臨床的に合理的であり、effectiveness の代替的なエスティマンドとして解釈可能であるとされる。また、過去の先行研究では、Controlled Imputation アプローチによって推定される推定量は efficacy の適当な下限を与えており、適当な最悪ケースシナリオとなっているとされ、副次的な解析として有用であるとの見方を強めている。

過去の先行研究では、エスティマンド6と efficacy との比較がなされてきたが、effectiveness との比較はなされていない。そこで本研究では、シミュレーション実験により、treatment drop 後のデータを取得し effectiveness を評価可能な試験を再現し、Controlled Imputation アプローチにより推定される推定量が effectiveness の代替的なエスティマンドになりうるか検討を行う。本抄読会では、現状行ったシミュレーション実験の結果を提示する。

主要論文

- National Research Council. The Prevention and Treatment Clinical Trials. Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. Committee on National Statistics, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
- Mallinckrodt CH, Lin Q, Lipkovich I, Molenberghs G. A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials. *Pharm Stat.* 2012;11(6):456-461.
- Little RJA, Yau L. Intent-to-treat analysis for longitudinal studies with drop-outs. *Biometrics.* 1996;52:471-483.
- Carpenter JR, Roger JH, Kenward MG. Analysis of Longitudinal Trials with Protocol Deviation: A Framework for Relevant, Accessible Assumptions, and Inference via Multiple Imputation. *J Biopharm Stat.* 2013;23(6):1352-1371.
- Mallinckrodt C, Roger J, Chuang-Stein C, et al. Recent Developments in the Prevention and Treatment of Missing Data. *Ther Innov Regul Sci.* 2014;48(1):68-80.