

がん臨床試験における死亡打ち切りを受ける HRQOL データの解析

がん臨床試験では、死亡などのイベントが主要な関心であると同時に、QOLなどの副次評価項目にも興味がある。死亡後に測定不可能となる副次評価項目は”死亡例では定義されない”と考え、単に未測定であっただけの欠測とは区別されるべきである。このような状況は、Truncation by deathが存在していると表現される(Zhang and Rubin(2003))。Truncation by deathが存在するとき、たとえ治療がランダム化されていても治療と共変量が共に生死と副次評価項目に影響を及ぼす場合には、生存例の観察結果のみに基づいた比較は選択バイアス(衝突バイアス)を引き起こすことが知られている。

2010年に発表された National Research Council によるレポート”The prevention and treatment of missing data in clinical trials”では、Truncation by deathが取り上げられ、解決方法の一つとして Principal Stratification の利用が紹介された。Frangakis, Rubin(2002)らが定式化した Principal Stratification は、比較する治療法それぞれの治療後変数を潜在変数と捉え、潜在変数の同時分布により患者を分類する方法である。潜在変数に生死を用いて、どちらの治療法を受けたとしても生存している部分集団(Always Survivor)における平均的な因果効果として、Survivor Average Causal Effect(SACE)が提唱されている(Rubin(1998,2000))。死亡後の QOL のように測定値自体が定義されない集団が存在する場合、副次評価項目の測定が定義されている集団での推測となる SACE は、自然な Estimand であると考えられる。また同時に、前述の選択バイアスを回避することができる。ただし、潜在的な生死は測定不可能な結果であるため、推定にはなんらかの識別仮定を用いることが必要となる。また、現実の試験では死亡以外の欠測も発生するため、2つの種類の欠測を適切に考慮した解析が必要となる。

本抄読会では、がん臨床試験の HRQOL データに対し、SACE 推定には Hayden ら(2005)が提案した識別条件を用い、死亡以外の欠測については多重補完法を用いて解析した。当日は、シミュレーション結果ならびに実データへの適用結果を報告する。

References

- Frangakis CE, Rubin DB(2002), Principal stratification in causal inference. *Biometrics*, 58: 21-9
- Hayden D, Pauler DK and Shoenfeld D(2005), An estimator for treatment comparison among survivors in randomized trials. *Biometrics*, 61: 305-310
- National Research Council (2010), The prevention and Treatment of Missing Data in 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.
- Rubin (2006), Causal inference through potential outcomes and principal stratification: Application to studies with "censoring" due to death. *Statistical Science*, 21: 299-399
- Zhang and Rubin (2003), Estimation of causal effects via principal stratification when some outcomes are truncated by "death". *Journal of educational and behavioral statistics*, 28: 353-68