

## 治療の discontinuation による estimand の整理

今、2 型糖尿病患者を対象に、インスリンの吸入型製剤と注射型製剤の併用療法の注射型製剤単独療法に対する efficacy および safety の評価を目的とした第 3 相 RCT(parallel arm) を考える。主要評価項目は、服用開始から 24 週間経過後の HbA1c のベースライン時との差の平均値である。仮に治療の discontinuation がなく、またデータの欠測がなかった場合には、ITT の原則に則り、効果  $\delta$  の推定値は以下のようにそれぞれの群での変化量の標本平均の差で表すことができ、estimand にあいまいさはない。

$$\hat{\delta} = \bar{y}_{\text{併用}} - \bar{y}_{\text{単独}}$$

しかし、実際には、効果がみられなかったり有害事象の発生などを理由に治療の discontinuation が起きる。NRC(National Research Council) レポートでは、これを”treatment dropouts” と呼び、単にアウトカムデータが測定されず解析に用いることができない”analysis dropouts” と区別している [1]。臨床試験によっては、治療の discontinuation が起きると、その後その症例を追跡せず、アウトカムデータを収集しない場合があるが、その場合には、”treatment dropouts” は、”analysis dropouts” となる。両者を特に区別せず、欠測データとして混合モデルによる解析を行うとしても、データを (この場合 implicit に) impute して算出される効果の推定値の効果とは何であるか、明快ではない。

本抄読会では、Frangakis and Rubin(2002) らによる Principal Stratification の考え方にに基づき、discontinuation を潜在的な共変量として principal strata に分けることで estimand を整理した Little ら (2015) の論文をとりあげ、NRC の estimand についての言及 (NRC レポート中の Recommendation 1 [1]) について考察を行う。また、NRC は、discontinuation 後のデータも取得するように述べているが、想定する estimand にマッチした imputation model を用いることで discontinuation 後のデータを補おうとする MI(multiple imputation) による手法も提案されており、種々の estimand と合わせてその手法の紹介を行う。一方、データを取得した場合にそのデータをどのように利用できるのか (とくに efficacy に関心がある臨床試験において) についても触れたい。

## 参考文献

- [1] National Research Council. *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. The National Academies Press: Washington, DC, 2010.
- [2] Little RJ, Kang S. Intention-to-treat analysis with treatment discontinuation and missing data in clinical trials. *Statistics in Medicine* 2015; 34:2381-90.
- [3] Carpenter JR, Roger JH, Kenward MG. Analysis of longitudinal trials with protocol deviation: a framework for relevant, accessible assumptions, and inference via multiple imputation. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2013; 23(6):1352-71.
- [4] Teshome B, Lipkovich I, Molenberghs G, Mallinckrodt C. A multiple-imputation-based approach to sensitivity analyses and effectiveness assessments in longitudinal clinical trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2014;24:211-28.