

Evaluation of bias reduction in parameter estimation using surrogate endpoints as auxiliary variables under NMAR missingness

サノフィ・統計解析・プログラミング部 高木義治
大阪大・基礎工 狩野 裕

臨床試験では被験者の試験中止などにより評価項目が観測されず欠測 (e.g., 脱落) となることがしばしばある。欠測が薬効評価を行ううえでバイアスを生じ得る代表的な原因であることはかねてより認識されていたところである (ICH E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」1997) が、近年 O'Neill and Temple (2012) 及びそこで引用されている The National Academy of Science (NAS) report により、欠測をより積極的に考慮することで Intent-to-Treat (ITT) の原則に沿った解析を行う動きが活発化している。

欠測の起こり方は大きく分けて、欠測が試験で収集された全ての変数と独立である missing completely at random (MCAR)、欠測が観測された測定値にのみ依存し欠測値には依存しない missing at random (MAR)、欠測が MCAR でも MAR でもない not missing at random (NMAR) に分類される (Rubin 1976)。欠測が MCAR の場合、欠測を考慮せず観測された被験者のみを含める解析 (complete case analysis) は、情報を十分に活用していないもののバイアスのない推定結果が得られる。欠測が MAR の場合、例えば観測データの直接尤度 (direct likelihood, observed likelihood) に基づく推測により一致推定量が得られる。しかし、被験者の試験中止は効果不十分や有害事象発現など試験治療の影響を受けている可能性があるため、MCAR や MAR は一般には現実的な仮定とは言い難い。

NMAR の場合、欠測メカニズムを含む完全尤度は一致推定量を構成するが、一般には欠測メカニズムのモデル化自体に非常な困難を伴う。そのため観測データの直接尤度に基づく推測が好まれるが、MAR の仮定を逸脱した NMAR の場合はバイアスを生じうる。このような場合にバイアスを縮小する方法として、欠測により失われた情報を補うことを意図して別の変数 (補助変数 [auxiliary variable] と呼ばれる) を追加して解析する補助変数法が提案されている (Ibrahim, et al. 2001; O'Neill and Temple 2012)。例えば臨床試験では、被験者の利益を直接評価するのに適切な真のエンドポイントの他に、効果の間接的な測定値を示す変数であるサロゲートエンドポイント (Prentice 1989) も併せて測定して薬効評価を行う場合が考えられる。補助変数法によるバイアス縮小の程度に関する検討はなされているが、いずれもシミュレーションによるものである。本発表では補助変数をモデルに導入した場合のバイアス縮小について理論的に検討した結果を報告する。

Ibrahim, Lipsitz and Horton(2001). Using auxiliary data for parameter estimation with non-ignorably missing outcomes. *Appl. Statist.*, 50, 361-373.

O'Neill and Temple (2012). The prevention and treatment of missing data in clinical trials: an FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(3), 550-554.

Prentice (1989). Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistics in Medicine*, 8, 431-440.

厚生省医薬安全局審査管理課 (1998). 臨床試験のための統計的原則. 医薬審発第 1047 号.