【企画セッション】欠測のあるデータにおける主解析の検討

(4) Vansteelandt の方法による Doubly Robust な 推定量を用いた連続量経時データの解析

<u>土居正明1)2) 駒嵜弘1)3)</u>横山雄一1)4) 鵜飼裕之1)5) 藤原正和1)6)

- 1)日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース4 欠測のあるデータの解析検討チーム
 - 2) 東レ株式会社, 3) マルホ株式会社, 4) 持田製薬株式会社,
 - 5) 日本ベーリンガーインゲルハイム 株式会社, 6) 塩野義製薬株式会社

[Planning session] Study to the candidates for the primary analysis for the longitudinal data with missing observations.

Continuous longitudinal data analysis by Vasteelandt *et al.* method for doubly robust estimation

Masaaki Doi¹⁾²⁾, Hiroshi Komazaki¹⁾³⁾, Yuichi Yokoyama¹⁾⁴⁾, Hiroyuki Ugai¹⁾⁵⁾, Masakazu Fujiwara¹⁾⁶⁾

- The team for statistical analysis of data analysis with missing data, task force 4, data science expert committee, drug evaluation committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association,
 - 2) Toray Industries, Inc., 3) Maruho Co, Ltd., 4) Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., 5) Nippon Boehringer Ingelheim, Co., Ltd., 6) Shionogi & Co., Ltd.

要旨:

wGEE法をはじめとしたIPW法は、応答変数モデルに対する仮定は 少ないものの、観測確率モデルが誤特定された場合に推定量の一 致性が保証されない、という性質を持つ. 現実的に、観測確率モデ ルが正しく特定できることは稀であると考えられるため、IPW法の使 用には注意が必要となる. IPW法の改良として提案された Augmented IPW法はDoubly Robustな推定量であり、応答変数モデ ルが正しく特定された上で、観測確率モデルと補完モデル(応答変 数の条件付き期待値のモデル)のどちらか一方が正しく特定されて いれば、一致性が保証される. そのため、IPW法の改良としてより広 範に使用できる可能性があることが指摘されている. 本発表では, Vansteeland et al. (2010)で提案されたAugmented IPW法に基づく Doubly robustな推定量を経時データに拡張した推定量に対して, missingdata.org.ukで公開されたマクロプログラムの使用法を紹介す ると共に、シミュレーションデータの解析を行い、他の手法と比較し、 性能評価を行う.

キーワード: Doubly Robustな推定, IPW, Vansteelandtの方法, MAR

発表構成

- 1. 背景
- 2. DRの理論の概説
- 3. dbrobustマクロの解説
- 4. 過去に検討したシミュレーションデータの再解析
- 5. まとめと今後の展望

1. 背景

wGEE法の検討結果(駒嵜ら, 2015)

【これまでの検討結果】

- ◎観測確率モデルが正しいとき → MMRM・MIと同程度
- ◎観測確率モデルが誤特定されたとき

が示唆された.

★ 観測確率モデルが正しいかどうかは 観測データからは判断できない ⇒ wGEE法の使用には十分な注意が必要.

仮定の比較(MMRM vs wGEE法)

	MMRM	wGEE
応答変数モデル	正しい特定が必要	最低1次までのモーメントが 正しく特定できればよい (より弱い仮定)
観測確率モデル	全く特定しなくてよい	正しい特定が必要 (より強い仮定)

MMRMより弱い仮定で十分な部分と 強い仮定が必要な部分がある

⇒ 仮定が少ない方法を検討する



Doubly Robust (DR) な方法を検討

※実行には missingdata.org.uk で公開されているマクロ使用

2. DRの理論の概説

本発表の前提

- MAR
- パラメータは分離
- ・ 単調な欠測
- 計画された最終時点におけるEfficacyの評価

Doubly Robustな(DR)推定量:はじめに

- ・ 推定量の分類
 - 導出方法による分類: 最尤推定量・最小二乗推定量...etc
 - 性質による分類:不偏推定量・一致推定量...etc
- 今回の方法(Vansteelandtの方法)
 - 導出方法による分類: Augmented IPW法
 - 性質による分類: Doubly Robustな推定量

3種類のモデル

※用語はO'Kelly and Ratitch(2014)に基づく

- 補完モデル: $E[\mathbf{Y}_i | \mathbf{X}_i]$
- 観測確率モデル: $\pi_{ij} = Pr(R_{ij} = 1 | \mathbf{Y}_i, \mathbf{X}_i)$
- 最終解析モデル

◎ Doubly Robustな推定量

・補完モデルと観測確率モデルのどちらか一方が 正しく特定されていれば、パラメータの一致推定量となる.

Augmented IPW (AIPW)法

1症例1時点の場合

Vansteelandt et al. (2010)

$$Y_i = \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta} + \epsilon_i \quad (i = 1, \dots, N)$$

$$E[Y_i \mid \mathbf{X}_i] = \mu_i = \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}$$

$$\sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_i (Y_i - \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0}$$

$$\sum_{i=1}^{N} \frac{R_i}{\widehat{\pi}_i} \cdot \mathbf{X}_i (Y_i - \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0} \qquad \pi_i = Pr(R_i = 1 \mid \mathbf{X}_i, Y_i)$$

$$\pi_i = Pr(R_i = 1 \mid \mathbf{X}_i, Y_i)$$

Augmented IPW法
$$\sum_{i=1}^{N} \left[\frac{R_i}{\widehat{\pi}_i} \cdot \mathbf{X}_i (Y_i - \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) - \left(\frac{R_i}{\widehat{\pi}_i} - 1 \right) \widehat{E}[\mathbf{X}_i (Y_i - \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \mid \mathbf{X}_i] \right] = \mathbf{0}$$

Augmented term

⇒ ここのおかげで robust に. 11

Augmented IPW (AIPW)法

経時データに拡張

$$\mathbf{Y}_{i} = \mathbf{X}_{i}'\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}_{i} \quad (i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, n)$$

$$E[\mathbf{Y}_{i} | \mathbf{X}_{i}] = \boldsymbol{\mu}_{i} = \mathbf{X}_{i}'\boldsymbol{\beta}$$

完全データの
推定方程式
$$\sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i(\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i'oldsymbol{eta}) = \mathbf{0}$$

IPW法の 推定方程式

$$\sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_i \mathbf{W}_i (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i' \boldsymbol{eta}) = \mathbf{0}$$

$$\mathbf{W}_{i} = \begin{pmatrix} \frac{R_{i1}}{\widehat{\pi}_{i1}} & 0 & \cdots & 0\\ 0 & \frac{R_{i2}}{\widehat{\pi}_{i2}} & \cdots & 0\\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots\\ 0 & 0 & \cdots & \frac{R_{in}}{\widehat{\pi}_{in}} \end{pmatrix}$$

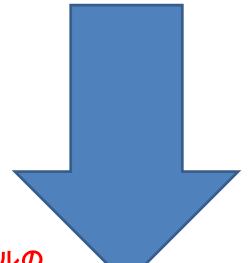
Augmented IPW法 (Doubly Robust) の推定方程式

$$\sum_{i=1}^{N} \left[\mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} (\mathbf{Y}_{i} - \mathbf{X}_{i}' \boldsymbol{\beta}) - \mathbf{X}_{i} (\mathbf{W}_{i} - I_{n}) \left(\widehat{E} [\mathbf{Y}_{i} | \mathbf{X}_{i}] - \mathbf{X}_{i}' \boldsymbol{\beta} \right) \right] = \mathbf{0}$$

Augmented term (詳細は次スライド)

Vansteelandtの方法 (AIPW法に基づくDRな推定)

$$\sum_{i=1}^{N} \left[\mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} (\mathbf{Y}_{i} - \mathbf{X}_{i}'\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{X}_{i} (\mathbf{W}_{i} - I_{n}) \underline{(\widehat{E}[\mathbf{Y}_{i} | \mathbf{X}_{i}] - \mathbf{X}_{i}'\boldsymbol{\beta})} \right] = \mathbf{0}$$



ここが未特定.

$$E[\mathbf{Y}_i \,|\, \mathbf{X}_i] = \boldsymbol{\mu}_i = \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}$$



 $\widehat{E}[\mathbf{Y}_i \,|\, \mathbf{X}_i] = \widehat{\boldsymbol{\mu}}_i^{IPW} = \mathbf{X}_i' \widehat{\boldsymbol{\beta}}^{IPW}$

これを代入.

IPW法で 推定

最終解析モデルの 推定方程式

データを $\widehat{m{\mu}}_i^{IPW}$ にした ⇒ Proc MIXED で解析できる

重みの計算

missingdata.org.ukで公開されているマクロでは、観測確 率モデルはロジスティックモデルのみ使用可能.

$$\lambda_{ij} = Pr(R_{ij} = 1 | R_{i,j-1} = 1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) \qquad (2 \le j \le n-1)$$

$$\lambda_{i1} = Pr(R_{i1} = 1 | \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)$$

$$\operatorname{logit}(\lambda_{ij}) = \mathbf{Z}'_{ij} \gamma_j$$
 時点 j ごとに別々にロジスティック回帰 $\mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i$ の一部を使用.

- ロジスティックモデルは「選択肢の1つ」理論上絶対的なものでは ない

Vansteelandtの方法の実行手順(マクロの手順)

1. ロジスティックモデルで推定した λ_{ik} $(k=1,\cdots,j)$ をもとに、下記確率を求める.

$$\widehat{\pi}_{ij} = \widehat{Pr}(R_{ij} = 1 \mid \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) = \widehat{\lambda}_{ij} \cdots \widehat{\lambda}_{i1}$$
 Proc LOGISTIC + ກັ-ຊຸຊຸກຸນປີ

- 1.で推定した $\hat{\pi}_{ij}$ を用いて<u>重み行列</u> \mathbf{W}_i を求める.
- 以下の $\underline{IPW法}$ の推定方程式を解き, $\widehat{\mu}_i^{IPW} = \mathbf{X}_i'\widehat{\boldsymbol{\beta}}^{IPW}$ を求める.

$$\mathbf{IPW}$$
モデルの $\sum_{i=1}^{N}\mathbf{X}_{i}\mathbf{W}_{i}(\mathbf{Y}_{i}-\mathbf{X}_{i}'\widehat{\boldsymbol{eta}}^{IPW})=\mathbf{0}$ Proc MIXED (WEIGHT ステートメント)

4. 以下の推定方程式を解き、 $DRな推定量 \hat{\beta}^{DR}$ を求める. なお、 $\widehat{\boldsymbol{\mu}}_i^{IPW}$ は 3.で求めた数値を代入.

$$\sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_i \left(\widehat{oldsymbol{\mu}}_i^{IPW} - \mathbf{X}_i' \widehat{oldsymbol{eta}}^{DR}
ight) = \mathbf{0}$$
 Proc MIXED

Vansteelandtの方法の \hat{eta}^{DR} の分散推定

- マクロはbootstrap
 - 計算時間がかかる.

- 理論的性質(AIPW推定量の一般論)
 - AIPW推定量の漸近分散は、観測確率モデルと補完モデルの両方が正しい場合にIPW法より小さく、セミパラメトリック漸近有効(逸見,2014).

理論のまとめ

- Doubly Robustな推定量
 - 補完モデル $E[\mathbf{Y}_i | \mathbf{X}_i]$ か、観測確率モデル $\pi_{ij} = Pr(R_{ij} = 1 | \mathbf{Y}_i, \mathbf{X}_i)$ のどちらかが正しく特定できてい れば、最終解析モデルのパラメータの一致推定量となる.
- Vansteelandtの方法
 - Augment IPW法: $\sum_{i=1}^{N} \left[\mathbf{X}_i \mathbf{W}_i (\mathbf{Y}_i \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \mathbf{X}_i (\mathbf{W}_i I_n) (\widehat{E}[\mathbf{Y}_i \mid \mathbf{X}_i] \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \right] = \mathbf{0}$
 - $-\widehat{E}[\mathbf{Y}_i \mid \mathbf{X}_i] = \widehat{\boldsymbol{\mu}}_i^{IPW} = \mathbf{X}_i'\widehat{\boldsymbol{\beta}}^{IPW}$ を用いる。
 - 最終的な推定方程式は $\sum_{i=1}^{N}\mathbf{X}_{i}\left(\widehat{\boldsymbol{\mu}}_{i}^{IPW}-\mathbf{X}_{i}'\widehat{\boldsymbol{\beta}}^{DR}\right)=\mathbf{0}$.
 - 最終解析はProc MIXEDで解析可能.

Vansteelandtの方法に対する期待

- wGEE法のシミュレーションの際, 慢性疼痛データ(観 測確率モデルが誤特定)に対して生じた下記を期待.
 - αエラーのインフレを防ぐ
 - バイアスの減少

3. DBROBUSTマクロの解説

マクロの入手方法など

• 入手方法

2015年5月時点

- www.missingdata.org.uk のトップページから
 - ➤ DIA working group > Inclusive modeling approach > Vansteelandt's Doubly Robust Estimation Method からzipファイルをダウンロード可能(ファイル名:dbrobust.zip).
 - ▶ サンプルデータは DIA working group > Exapmle Datasets > Example1(以下略)からダウンロード可能.

• dbrobust.zipの内容

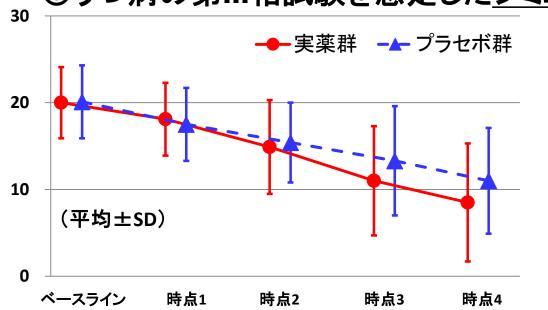
- Vansteelandt_method.sas:計算実行マクロ
- VansteelandtUtilityMacros.sas:補助プログラム(bootstrapなど)
- QVans_macro_Lilly for DIA.sas:サンプルデータの解析プログラム
- Vansteelandt_User_Guidelines_v1_2_20130522.docx:解説
 - ※本サイトの「サンプルデータ」は、本スライド中の「テストデータ」とは別物.

%vansteelandt_method マクロ

- 観測確率モデル
 - ロジスティック回帰のみ
 - 時点ごとに別々のロジスティック回帰を行う
 - 変数Aとランダム化後の変数Bとの交互作用はA*Bでは説明変数に入れられない
 - デフォルトでは、「過去の応答変数全て」が説明変数に入る
 - 「過去の応答変数」を示す変数は、マクロが自動で作ってくれる
- 最終解析モデル
 - 分散の推定はbootstrap

テストデータの解析 (土居ら, 2014)

◎うつ病の第Ⅲ相試験を想定したシミュレーションデータ



- ●主要評価項目:HAM-D
 - → スコア低下:改善 (解析には変化量使用)
- ●<u>実薬群 vs プラセボ群</u>
 -1群100例(ベースライン時)

◎単調な欠測のみ

	ベースライン		時点1		時点2		時点3		時点4	
	例数	平均	例数	平均	例数	平均	例数	平均	例数	平均
	プリ女人	(SD)	プリ女人	(SD)	リグリ女人	(SD)	り」女人	(SD)	リグリ女人	(SD)
実薬群	100	20.0	20.0 (4.1) 93	18.1	89	14.9	84	11.0	83	8.5
大米杆		(4.1)		(4.2)	(5.4)	04	(6.3)	65	(6.8)	
プラセボ群	100	20.1	90 17.5 (4.2)	17.5	07	15.4	0E	13.3	80	11.0
ノフセハ杆	100 (4	(4.2)		87	(4.6)	85	(6.3)	80	(6.1)	

テストデータセットの構造

id	trt	time	x0	val
2012	2	0	18.6475	0.0000
2012	2	1	18.6475	-8.6753
2012	2	2	18.6475	-5.4942
2012	2	3	18.6475	-12.2940
2012	2	4	18.6475	-16.6925
2013	2	0	21.3235	0.0000
2013	2	1	21.3235	-6.3808
2013	2	2	21.3235	-6.2828
2013	2	3	21.3235	-10.3360
2013	2	4	21.3235	
2014	2	0	20.9010	0.0000
2014	2	1	20.9010	-3.9355
2014	2	2	20.9010	
2014	2	3	20.9010	
2014	2	4	20.9010	

•id:被験者番号

•trt: 投与群(1=実薬, 2=プラセボ)

•time: 時点(0~4)

•x0:HAM-Dスコアの投与前値

•val: HAM-Dスコアの 投与前値からの変化量

◎過去の応答変数は,マクロ内で作成してくれる→ val_1, val_2, val_3

データセット作成上の注意とlimitation

- ① 1被験者の1時点に対して1 observation. 応答変数が欠測の場合も、共変量のデータは保持
- ② visit変数は数値で保持. ベースラインは時点0
- ③ treatment変数は数値で保持. 2群のみ対応
- ④ ベースライン共変量は、その被験者の全てのobservationに 必要
- ⑤ カテゴリカル共変量は2値か順序カテゴリカル変数. 属性は 数値
- ⑥ 変数名は任意
- -Limitation-
- ① 欠測してよい変数は応答変数のみ
- ② 単調な欠測のみ

解析モデル

観測確率モデル(時点ごとにあてはめる)

モデル:ロジスティックモデル

説明変数:

投与群,ベースライン値,1時点前の応答変数の変化量, (投与群と1時点前の応答変数の変化量の交互作用は指定できない)

IPWモデル

Doubly Robust

説明変数:

◎Bootstrap:200回 投与群, 時点(カテゴリ値), ベースライン値,

投与群と時点(カテゴリ値)の交互作用

重み:OS ← SSは指定できない

最終解析モデル

線形モデル

説明変数:

投与群, 時点(カテゴリ値), ベースライン値,

投与群と時点(カテゴリ値)の交互作用

サンプルプログラム

```
%vansteelandt method(
  datain=dat1, trtname=trt, subjname=id, visname=time, poolsite=,
  basecont=%str(x0), baseclass=%str(trt), postcont=%str(), postclass=%str(),
                                                                                 IPWモデル
                                                                                E[\mathbf{Y}_i \,|\, \mathbf{X}_i]
  seed=1192296, nboot=200,
  visit baseclass 1=%str(trt), visit postclass 1=%str(),
   visit basecont 1=%str(x0), visit postcont 1=%str(),
                                                                 観測確率モデル
                                                                     \pi_{ij}
  visit baseclass 2=%str(trt), visit postclass 2=%str(),
   visit basecont 2=%str(x0), visit postcont 2=%str(val 1),
  visit baseclass 3=%str(trt), visit postclass 3=%str(),
   visit basecont 3=%str(x0), visit postcont 3=%str(val_2),
  visit baseclass 4=%str(trt), visit postclass 4=%str(),
   visit_basecont_4=%str(x0), visit_postcont_4=%str(val_3),
  primaryname=val, analcovarcont=%str(x0), analcovarclass=%str(), trtref=2,
  dataout=%str(dataout), resout=%str(resout)
                                                              最終解析モデル
 );
```

サンプルプログラム:変数の解説

datain(必須):入力データセット

trtname(必須):投与群

subjname(必須):被験者番号

visname(必須):測定時点

poolsite:施設

seed:boostrapのシード

nboot:bootstrap回数

dataout:全bootstrapデータセット

resout:解析結果

<IPWモデル>

basecont:ベースライン共変量(連続値)

baselcass:ベースライン共変量

(カテゴリ値)

postcont: 投与後共変量(連続値)

postclass: 投与後共変量(カテゴリ値)

<観測確率モデル>

visit basecont 1~4:

ベースライン共変量(連続値)

visit baseclass 1~4:

ベースライン共変量(カテゴリ値)

visit_postcont_1~4:

投与後共変量(連続値)

visit_postclass_1~4:

投与後共変量(カテゴリ値)

く応答変数モデル>

primaryname(必須):応答変数

analcovarcont:共変量(連続値)

analcovarclass:共変量(カテゴリ値)

trtref: 投与群のうち基準となる群

(デフォルト0)

テストデータ解析結果:ログ

NOBS IS 168

WARNING:(for Vansteelandt_method) Although the minimum 200 bootstrap samples converged, out of 400 bootstrap samples tried \(168 \) samples did not converge for data set boot datasets out in PROC LOGISTIC Only the converging samples were Analysis could be biased if proportion of omitted used in the analysis bootstrap samples is high, and/or if the omission is informative.

- ◎bootstrap:200回指定したのに400回実施
 - → ロジスティック回帰が正常終了しなかったときの対策 (完全分離・準完全分離の結果は除外). 倍の400回実行して、正常終了した最初の200回を取る.
 - → Proc LOGISTIC の計算時間が指定の倍かかる.
 - ※Proc LOGISTIC は時点ごとに実行(計算時間・失敗確率:増).
 - ◎400回中168回収束に失敗
 - → かなり大きい割合で失敗!

テストデータ解析結果

Doubly Robust Estimators of trt Effect at each visit

群間差 SE ← 95%CI p値

Visit	Treatment	LSMEAN Change from Baseline	SE Change from Baseline	Lower CL Change from Baseline	Upper CL Change from Baseline	LSmean Difference	SE Difference	Lower CL Difference	Upper CL Difference	P - value Difference
1	1	-2.218	0.4684	-3.137	-1.298	0.4350	0.6637	8678	1.7379	0.5123
	2	-2.653	0.5522	-3.737	-1.569		-	-	-	
2	1	-5.306	0.5414	-6.369	-4.243	-1.066	0.7937	-2.624	0.4917	0.1795
	2	-4.239	0.5845	-5.387	-3.092	,	,			,
3	1	-9.122	0.7015	-10.50	-7.745	-2.480	0.8899	-4.227	7334	0.0054
	2	-6.642	0.7020	-8.020	-5.264	,	,	,	,	,
4	1	-11.54	0.7284	-12.97	-10.11	-3.454	0.9997	-5.416	-1.491	0.0006
	2	-8.091	0.7475	-9.558	-6.624					,

テストデータ解析結果:モデル

```
\mathbf{Y}_i (val)ではなく,\widehat{oldsymbol{\mu}}_i^{IPW}
  最終解析モデル
Final Analysis Model: valc=trt time trt*time x0
Weighted IPW Model: valc = trt time x0 trt*time lpwモデル
        LOGISTIC MODEL for visit 1: r_1= trt x0
PROC LOGISTIC MODEL for visit 2: r_2= trt x0 val_1
PROC LOGISTIC MODEL for visit 3: r 3= trt x0 val 2
PROC LOGISTIC MODEL for visit 4: r_4= trt x0 val_3
```

観測確率モデル

4.過去に検討した シミュレーションデータの再解析

シミュレーションデータ

- 2種類のシミュレーションデータの検討. 共に応答 変数は連続値.
 - うつ病データ
 - SASユーザー総会 2014の土居ら(2014)で検討.
 - 慢性疼痛データ
 - 日本製薬工業協会シンポジウム「臨床試験の欠測データの取り扱いに関する最近の展開と今後の課題について 一統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理一」の横山ら(2015)で検討。

解析モデル(うつ病データ)

観測確率モデル(時点ごとにあてはめる)

モデル:ロジスティックモデル

説明変数:

投与群,ベースライン値,1時点前の応答変数の変化量, (投与群と1時点前の応答変数の変化量の交互作用は指定できない)

Doubly Robust

IPWモデル

説明変数:

◎Bootstrap:20回 投与群, 時点(カテゴリ値), ベースライン値, 投与群と時点(カテゴリ値)の交互作用

重み:OS ← SSは指定できない

最終解析モデル

線形モデル

説明変数:

投与群, 時点(カテゴリ値), ベースライン値, 投与群と時点(カテゴリ値)の交互作用

解析結果(うつ病データ)

	エラーなしで 収束した回数	αエラー(%)	推定値の平均 (真値:0.000)	推定値のSD	MSE
MAR	8686	3.79	-0.002	0.971	0.942
MNAR	8408	3.52	0.004	0.948	0.898
	エラーなしで 収束した回数	検出力(%)	推定値の平均 (真値:-3.000)	推定値のSD	MSE
MAR	8158	86.79	-2.997	0.968	0.937
MNAR	7562	87.04	-2.949	0.941	0.889

※エラーなく収束した結果をもとに計算

◎収束回数がかなり少ない(75~86%)

以前の解析の結果(うつ病データ)

	MAR	αエラー(%)	検出力(%)	群間差の 推定値の平均	群間差に対する MSE
	MMRM	4.79	90.40	-2.9988	0.8250
	MI	4.80	89.19	-2.9984	0.8397
1	wGEE(OS)	5.36	89.85	-2.9961	0.8606
	LOCF	4.78	83.42	-2.8162	0.9293

駒嵜ら(2015)(直前の演題)の結果

	MNAR	αエラー(%)	検出力(%)	群間差の 推定値の平均	群間差に対する MSE
	MMRM	4.84	90.53	-2.9688	0.8055
,	MI	4.7	89.16	-2.9654	0.8250
	wGEE(OS)	5.23	89.83	-2.9446	0.8303
	LOCF	4.76	86.33	-2.8562	0.8731

シミュレーション結果(うつ病データ)

- 収束状況
 - 75~85%強. 収束しないことがwGEE法と比べてもかなり多い.
- αエラー
 - 4%未満. wGEE法同様コントロールされている.
- 検出力
 - 86~87%. wGEE法・MMRMよりやや劣る.
- MSE
 - MMRM・MI・wGEE法よりやや大きい.
- ・バイアス
 - 他の手法同様ほとんどない.
 - ※MARの場合は、観測確率モデル・補完モデル共に正しく特定

解析モデル(慢性疼痛データ)

観測確率モデル(時点ごとにあてはめる)

モデル:ロジスティックモデル

説明変数:

投与群,ベースライン値,1時点前の応答変数の変化量, (投与群と1時点前の応答変数の変化量の交互作用は指定できない)

Doubly Robust

IPWモデル

説明変数:

投与群, 時点(カテゴリ値), ベースライン値, [◎]Bootstrap: 20回 投与群と時点(カテゴリ値)の交互作用

重み:OS ← SSは指定できない

最終解析モデル

線形モデル

説明変数:

投与群, 時点(カテゴリ値), ベースライン値, 投与群と時点(カテゴリ値)の交互作用

解析結果(慢性疼痛データ)

	エラーなしで 収束した回数	αエラー (%)	推定値の平均 (真値:0.000)	推定値の中央値 (真値:0.000)	推定値の SD	MSE
MCAR & MAR	9823	3.93	-0.033	-0.033	0.377	0.143
MCAR & MNAR	9841	3.57	-0.004	-0.005	0.365	0.133
	エラーなしで 収束した回数	検出力 (%)	推定値の平均 (真値:-1.000)	推定値の中央値 (真値:-1.000)	推定値の SD	MSE
MCAR & MAR	9826	76.66	-1.031	-1.031	0.386	0.150
MCAR & MNAR	9848	75.31	-0.982	-0.984	0.378	0.143

※エラーなく収束した結果をもとに計算

◎収束しないのは2%弱

以前の解析の結果(慢性疼痛データ)

	MCAR + MAR	αエラー(%)	検出力(%)	推定値の平均 (真値:-1.00)	推定値のSD	MSE
	MMRM	4.98	81.99	-1.0168	0.3526	0.1246
	MI	4.36	77.67	-1.0032	0.3580	0.1282
	wGEE(OS)	6.31	74.51	-0.9534	0.3754	0.1431
,	LOCF ANCOVA	17.86	97.08	-1.1634	0.3010	0.1173
	OC ANCOVA	4.90	74.00	-0.9314	0.3532	0.1295

駒嵜ら(2015)(直前の演題)の結果

	MCAR + MNAR	αエラー(%)	検出力(%)	推定値の平均 (真値:-1.00)	推定値のSD	MSE
	MMRM	4.96	79.37	-0.9696	0.3488	0.1226
1	MI	4.31	74.88	-0.9536	0.3537	0.1273
	wGEE(OS)	6.04	73.01	-0.9216	0.3665	0.1412
	LOCF ANCOVA	16.97	96.87	-1.1294	0.2929	0.1025
	OC ANCOVA	5.25	71.92	-0.9031	0.3526	0.1337

シミュレーション結果(慢性疼痛データ)

• 収束状況

- 98%以上. wGEE法より収束しないことが多いが, 絶対数は多くはない.

αエラー

- 4%未満. wGEE法でのインフレがコントロールされた.

検出力

- 75~77%弱. wGEE法より2~3%大きい. MIとほぼ同等. MMRMより3~4%劣る.

MSE

- MMRM・MI・wGEE法よりやや大きい.

・バイアス

- wGEE法と比べて格段に小さい.

※補完モデルは正しく特定. 観測確率モデルは誤特定. 40

シミュレーション結果に対する考察1

・ 収束失敗が多い

- 完全分離・準完全分離の大量発生. ロジスティック回帰を時点ごとに当てはめるので, リスク増.
- bootstrapデータでうまくいかないことも多い.
 - Proc LOGISTIC の Firth の補正等の利用で緩和できるか.
 - ロジスティック回帰を時点ごとに別々に推定せず、時点を共変量として一括で推定すれば、緩和できるか。

αエラーは保守的

- 全て4%未満.
- 駒嵜ら(2015)でwGEE法の懸念点のインフレはcontrolできた.
 - バイアスが減少した影響か。
 - 統計量のばらつきが大きいのは, bootstrapの回数が少ないことが影響しているか.

シミュレーション結果に対する考察2

- ・バイアス
 - 慢性疼痛データ(観測確率モデル誤特定)に対して、 wGEE法で発生していたバイアスがかなり緩和された.
 - Doubly Robustの理論通りの結果.
- 検出力
 - うつ病データ: wGEE法 MMRMより微減
 - Bootstrap回数の影響は要検討.
 - 慢性疼痛データ: wGEE法より微増(≓MI)< MMRM
- Bootstrap回数の影響は要検討
 - 今回は時間の都合で20回

シミュレーション結果に対する考察3

- うつ病データ
 - 補完モデル・観測モデル共に正しく特定されているが、 wGEE法より検出力が下がっている.
 - 時点間相関の考慮の有無が影響か?

5. まとめと今後の展望

DRの理論

- 観測確率モデル・補完モデルのどちらか一方でも正しく特定されていれば、一致推定量となる.
- Vansteelandt の方法は
 - AIPW法
 - 補完モデルにIPW法を使用
 - 最終解析モデルは線形モデル
 - 応答変数のみ欠測してよい. その場合でも, 共変量は全 て必要

マクロの難点と改善案

- ロジスティック回帰を時点ごとに当てはめる
 - 完全分離・準完全分離の確率増.
 - Proc Logisticの当てはめの部分を加工できるか?
 - Firthの補正等, Proc Logistic のオプションは使用できるのでは?
- 分散の推定がbootstrap
 - 準完全分離等の対策のため、bootstrapは指定回数の倍 実行 → 計算時間がかかる
 - 理論値の使用ができれば、利便性が大きく上がる。

今後の検討課題

- 各条件のより詳細な特定
 - より詳細なシミュレーション
 - 実データによる検討
- 観測確率モデル・補完モデルの両方が誤特定 されているときの影響
- ・ 非単調な欠測の取り扱い

◎JPMAで引き続き検討中

参考文献

- 1. 土居正明, 大浦智紀, 大江基貴, 駒嵜弘, 髙橋文博, 縄田成毅, 藤原正和, 横溝孝明, 横山雄一. (2014). 欠測のあるデータに対する総合的な感度分析と主解析の選択. SASユーザー総会論文集.
- 2. 逸見昌之. (2014). 欠測データに対するセミパラメトリックな解析法. 統計数理, 62(1), 103-122.
- 3. 駒嵜弘, 土居正明, 横山雄一, 鵜飼裕之, 藤原正和. (2015). 【企画セッション】欠測のあるデータにおける主解析の検討 (3)Proc GEEによるwGEE法を用いた連続量経時データの解析. SASユーザー総会論文集.
- 4. O'Kelly, M., & Ratitch, B. (2014). *Clinical Trials with Missing Data: A Guide for Practitioners*. John Wiley & Sons.
- 5. 横山雄一,横溝孝明,大浦智紀,大江基貴. (2015). 【日本製薬工業協会シンポジウム】臨床試験の欠測データの取り扱いに関する最近の展開と今後の課題について ー統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理ー (7)架空の事例2 (主解析の選択・例数設計・データの発生方法) http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/pdf/20150212/20150212_7.pdf
- 6. Vansteelandt, S., Carpenter, J., & Kenward, M. G. (2010). Analysis of incomplete data using inverse probability weighting and doubly robust estimators. *Methodology: European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*, **6**(1), 37.

APPENDIX

Appendix A Vasteelandtの方法の推定方程式の導出

$$\sum_{i=1}^{N} \left[\mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} (\mathbf{Y}_{i} - \mathbf{X}_{i}'\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{X}_{i} (\mathbf{W}_{i} - I_{n}) \left(\widehat{E} [\mathbf{Y}_{i} | \mathbf{X}_{i}] - \mathbf{X}_{i}'\boldsymbol{\beta} \right) \right] = \mathbf{0}$$

$$\sum_{i=1}^{N} \left[\mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} \mathbf{Y}_{i} - \mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} \mathbf{X}_{i}' \boldsymbol{\beta} - \mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} \widehat{E} \left[\mathbf{Y}_{i} \mid \mathbf{X}_{i} \right] + \mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} \mathbf{X}_{i}' \boldsymbol{\beta} + \mathbf{X}_{i} \widehat{E} \left[\mathbf{Y}_{i} \mid \mathbf{X}_{i} \right] - \mathbf{X}_{i} \mathbf{X}_{i}' \boldsymbol{\beta} \right] = \mathbf{0}$$

$$\sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_{i} \mathbf{W}_{i} \left(\mathbf{Y}_{i} - \widehat{E}[\mathbf{Y}_{i} \mid \mathbf{X}_{i}] \right) + \sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_{i} \left(\widehat{E}[\mathbf{Y}_{i} \mid \mathbf{X}_{i}] - \mathbf{X}_{i}' \boldsymbol{\beta} \right) = \mathbf{0}$$

=0 のときIPWの推定方程式. $\widehat{E}[\mathbf{Y}_i\,|\,\mathbf{X}_i] = \widehat{m{\mu}}_i^{IPW} = \mathbf{X}_i'\widehat{m{eta}}^{IPW}$ を代入すると

$$\sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_i \left(\widehat{oldsymbol{\mu}}_i^{IPW} - \mathbf{X}_i' oldsymbol{eta}
ight) = \mathbf{0}$$