

【企画セッション】欠測のあるデータの解析のためのSASプログラムの紹介

～データ発生・DIAマクロとプロシジャの進展～

(1) セッションの概要

土居正明^{1,2}

(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)

【Planning session】 Introduction of the SAS programs to analyze the missing data

(1) Introduction of the session

Masaaki Doi^{1,2}

(¹ 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.)

要旨：

欠測のあるデータの解析に対する背景と、これまでにSASユーザー総会で行った製薬協 欠測チームの企画セッションの内容を概説した上で、本セッションの課題と概要を説明する。

キーワード：欠測のあるデータの解析，シミュレーション，DIAマクロ，Proc MI，SM，PMM

本セッションの背景 (欠測のあるデータ解析の歴史)

◎ ICH E9 (1998) ◎ 臨床試験データの欠測は以前から重要な問題

- 欠測値は、臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因
- 欠測値を扱う方法が適切で、特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には、試験は妥当であるとみなすことができる
- 残念ながら、欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる方法はない
- 欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを、欠測の数が多い場合には特に、検討すべきである

➡ 現在でも重要

◎NRC (2010)

➡ 当時と今では何が違う？

◎EMA ガイドライン(2010)

◎ICH E9(R1) (2014～検討中)

➡ 理論・計算環境の進化・経験の蓄積

本セッションの背景

(日本製薬工業協会(JPMA)のタスクフォース(TF)活動)

2016年度TF4欠測チーム

(2013年度TF2から継続)

旭化成ファーマ	高本 幹大
アステラス製薬	竹ノ内 一雅
大塚製薬工場	大江 基貴
興和	中西 豊支
サノフィ	渡邊 大丞
参天製薬	宮崎 優
塩野義製薬	藤原 正和
ゼリア新薬工業	土川 克
武田薬品工業	黒田 晋吾
田辺三菱製薬	高橋 文博
東レ	土居 正明
富山化学工業	立石 正平
日本イーライリリー	大浦 智紀
日本化薬	吉田 早織
マルホ	駒寄 弘
持田製薬	横山 雄一

ICH E9(R1) 2014~

Expert Working Group(JPMA):

- ・ 土屋悟(大日本住友)
- ・ 菅波秀規(興和)
- ・ 富金原悟(小野薬品)

2013~2016年度TF推進委員

© Estimand, 感度分析について検討中

本セッションの背景 (JPMAの最近の成果物)

<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/statistics.html>

本文: **理論**

Appendix 1: DIA **マクロ**の解説

- ・ マクロはwww.missingdata.org.ukからダウンロード可能
- ・ **MNAR**を仮定した様々な解析が実行可能

Appendix 2: **事例**紹介

2016年4月 Ver2.0

欠測のある連続量経時データに対する
統計手法について

Ver2.0

2016年4月

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

2013年度 タスクフォース2

2014年度 タスクフォース4

欠測のあるデータの解析チーム

以下, **JPMA (2016)** と記載

本セッションの背景

(過去のSASユーザー総会での発表)

日本製薬工業協会(JPMA) 医薬品評価委員会
データサイエンス部会 TF4 欠測のあるデータの解析チーム

これまでの企画セッション

【2014年度】欠測のあるデータに対する**各種解析手法**と
欠測メカニズムに対する**感度分析**

⇒ 主解析の候補・感度分析の**理論の概説**.
DIAマクロの実行例

優秀賞受賞

【2015年度】欠測のあるデータにおける**主解析**の検討

⇒ 主解析の候補の**詳細(方法論・SASでの指定)**の検討

現在の状況と本セッションの課題

- 欠測データの影響や各手法の特性評価のため、目的に合わせて、計画段階でシミュレーション等による検討を行うべき

① ◎欠測のあるデータの発生方法が分かりにくい

- JPMA欠測チームでは、DIAマクロを使用した成果物が多い
 - Q1. どうすればマクロのバリデーションが取れる？

② A1. まずは, マクロの中身を理解することが重要では？

- Q2. SASプロシジャで同じことはできない？

③ A2. プロシジャは進化し続けています!!

本セッションの内容

1. セッションの概要 (土居)

2. シミュレーションデータ発生 (横山)

- 文献データからデータ発生プログラムへ

① 欠測のあるデータの発生

計画

3. SM (黒田)

- IMLによる尤度の構成と数値積分

4. PMM1 (大浦)

- Delta-adjusted, Tipping Point Analysis

5. PMM2 (藤原)

- Placebo Multiple Imputationなど

② DIAマクロプログラムの 内容の解説

- 解析手法
- マクロの留意事項・制約・前提

計画・解析

6. Proc MIで実行可能なPMM・MI (渡邊)

- Proc MI の MNAR ステートメント

③ SASプロシジャの新機能 の解説

計画・解析

7. セッションのまとめと質疑応答 (大江)

本セッションの前提

- 応答変数：**連続量**
- 評価時点：プロトコルで**計画された最終時点**
- (特に断らなければ) **欠測は単調**
- **主解析・感度分析**で使用できる手法を紹介
- その他前提とする知識：基本的用語
 - 欠測メカニズム
 - MAR・MNAR
 - 単調な欠測・非単調な欠測
...etc.

DIAマクロとは

- missingdata.org.uk (<http://missingdata.org.uk/>) で公開されている, DIA working groupが作成したマクロ
- 対象となっているモデル・解析手法は,
 - Direct Likelihood(MMRM)
 - **Selection Model**
 - **Pattern Mixture Model, Multiple Imputation** } 本セッションの対象
 - wGEE
 - Shared Parameter Model
 - ... etc

参考文献

- European Medicines Agency (2010). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials
- ICH Steering Committee (2014). Final Concept Paper E9(R1): Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials dated 22 October 2014.
- JPMA(2016).欠測のある連続量経時データに対する統計手法について (Ver2.0).
<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/statistics.html>
- 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.
- National Research Council. (2010). *The prevention and treatment of missing data in clinical trials*. National Academy Press.