

【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～

## (4) Pattern Mixture ModelとMultiple Imputationに基づく解析1 (Delta adjustmentとTipping point analysis)

大浦 智紀<sup>1, 2</sup>

(<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>日本イーライリリー株式会社)

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

(4) Analysis based on pattern mixture models and multiple  
imputation 1 (Delta adjustment and tipping point analysis)

Tomonori Oura<sup>1, 2</sup>

(<sup>1</sup> 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,

<sup>2</sup> Eli Lilly Japan K.K.)

## 要旨:

Delta adjustmentおよびTipping point analysisを行うためのDIAマクロである%delta\_pmmおよび%delta\_and\_tip(PMM Delta Tipping Point and CBI macros に含まれる)の背景となる考え方およびマクロのパラメータの設定について解説を行う。またシミュレーションデータへの適用結果も示す。

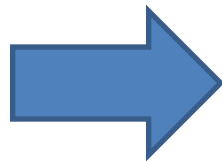
キーワード: 欠測のあるデータの解析, シミュレーションデータ, DIAマクロ, PMM, MI, Placebo Multiple Imputation

## 発表構成

- PMMによる感度分析の枠組み
- %delta\_pmmで実施可能な2つの感度分析
- Delta adjustmentの解説
  - 感度パラメータ ( $\Delta$ )の入る時点
  - 感度パラメータ ( $\Delta$ )の入れ方
  - 2種類の補完方法
- シミュレーションデータの解析
- まとめ

## PMMによる感度分析の動機

- MMRMなどの混合効果モデルの限界
- 解析の仮定(MAR)がくずれている場合
  - 例)脱落後の疾患の進行による悪化
- 解析の仮定が成り立っているかどうかは検証できない



PMMの枠組みによる  
感度分析

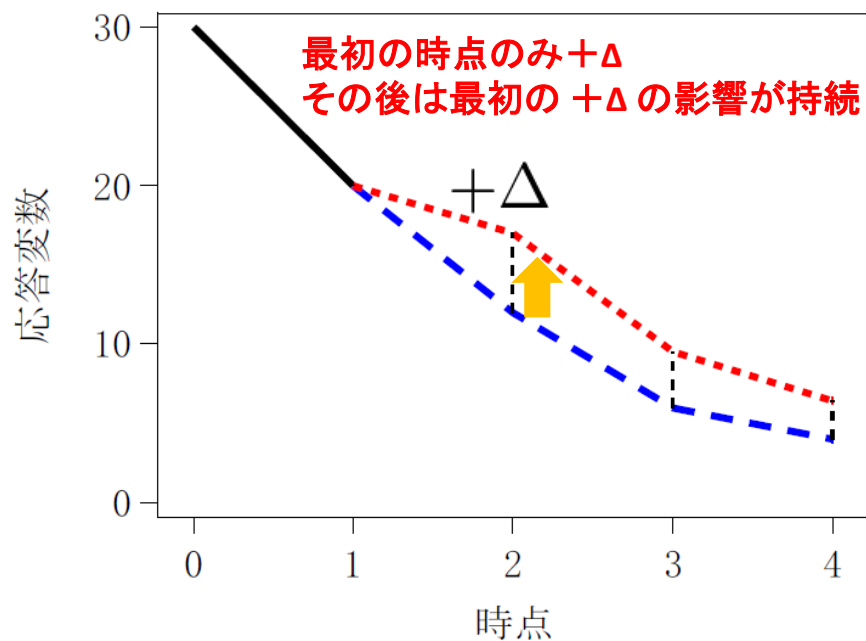
Ratitch et al., (2013)

## %delta\_pmmで実施可能な 2つの感度分析の手法

- Delta adjustment
  - 脱落後の応答変数が共変量や観測された応答変数から予測される補完値
    - MARを仮定、制約条件ACMVにもとづく補完
  - ACMVにもとづく補完値よりも  $\Delta$  分悪化(感度パラメータ)
- Tipping point analysis
  - どの程度の  $\Delta$  により主解析の結論が変わるか

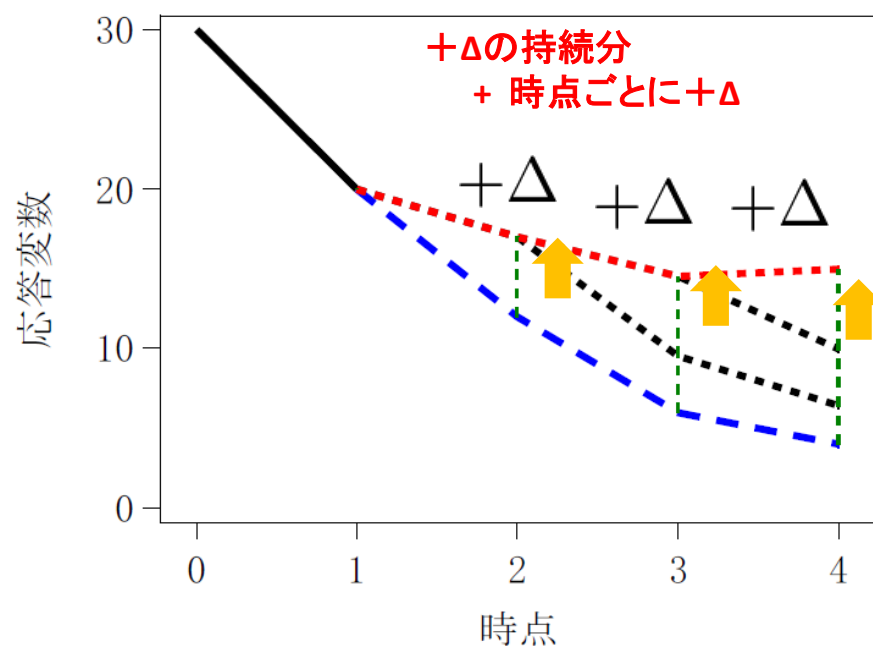
## 感度パラメータ( $\Delta$ )が入る時点

方法1: 最初の欠測時点のみ



deltavis=%str(first)

方法2: 欠測以降すべての時点



deltavis=%str(all)

— 観測値

- - - ACMVで補完される値

..... 実際に補完される値 (ACMV +  $\Delta$ )

詳細は土居、高橋(2015)を参照

## 感度パラメータ( $\Delta$ )の入れ方

$$- \underbrace{Y_s}_{\text{ACMV}} + \Delta$$

$Y_{s-1}, Y_s$  : 時点s, s-1においてACMVの場合に補完される値

$\Delta$  : 観測値と欠測値の違い(絶対値)

+ 観測値と欠測値の差  $\delta$  : 観測と欠測値の違い(割合)

`deltacontmethod=%str(meanabs)`

$$- \underbrace{Y_s}_{\text{ACMV}} \times (1 + \delta)$$

※応答変数が小さい方が「有効」

× 観測値と欠測値の違い(割合)

`deltacontmethod=%str(meanper)`

$$- \underbrace{Y_{s-1}}_{\text{1時点前}} + \underbrace{(Y_s - Y_{s-1})}_{\text{ACMVの1時点前からの改善分}} \times (1 - \delta)$$

× 観測値と欠測値の違い(割合)

`deltacontmethod=%str(slopeper)`



## %delta\_pmmで用いられる 2種類の補完方法

- 非単調な欠測を補完し単調な欠測のみをもつデータとする
  - マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法により補完
  - proc MIのMCMCステートメント
  - 多変量正規分布を仮定する
- 単調な欠測をベイズ回帰法により補完
  - パラメータの事後分布からのサンプリング、欠測値のサンプリングにより補完



## 非単調な欠測の補完

$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$
○	×	○	×
○	○	×	○
×	○	×	×
○	×	○	×



MCMC法により非単調な欠測を補完

$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$
○	○	○	×
○	○	○	○
○	○	×	×
○	○	○	×

単調な欠測のみとなった

## 単調な欠測の補完

$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$
○	○	○	×
○	○	○	○
○	○	×	×
○	○	○	×



Proc MIのmonotone regression approachを用いて欠測データを補完

$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$
○	○	○	○
○	○	○	○
○	○	○	○
○	○	○	○

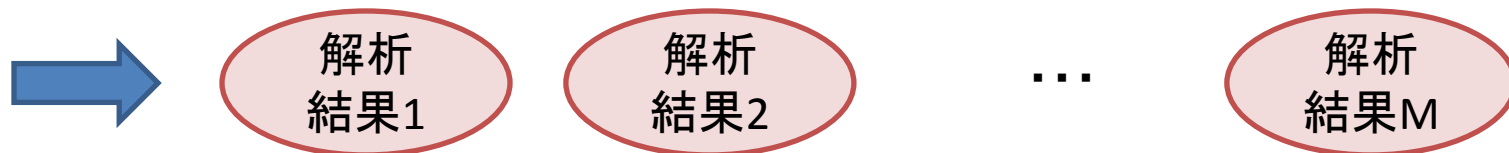
すべての時点の欠測が補完された

## %delta\_pmmによるDelta adjustmentの手順

- 解析対象データに欠測値の補完 (Proc MI) および感度パラメータ ( $\Delta$ ) の適用を時点ごとに行う



- 解析 (ANCOVA or MMRM): Proc MIXED

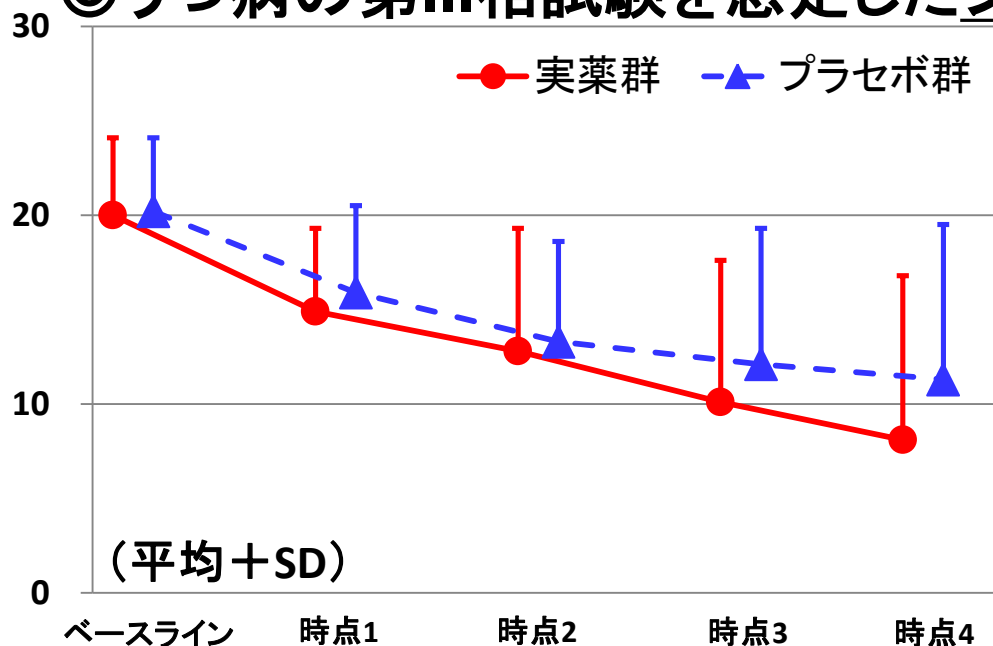


- Rubinのルールにより統合: Proc MIANALYZE



## 解析対象データ

### ◎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**

● 実薬群 vs プラセボ群  
・1群120例(ベースライン)

	ベースライン		時点1		時点2		時点3		時点4	
	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)
実薬群	120	20.0 (4.1)	100	14.9 (4.4)	92	12.8 (6.5)	86	10.1 (7.5)	83	8.1 (8.7)
プラセボ群	120	20.2 (3.9)	106	15.9 (4.6)	100	13.3 (5.3)	94	12.1 (7.2)	88	11.3 (8.2)

## シミュレーションデータの解析結果(時点4)

手法	群	調整平均値 (SE)	群間差(SE)	95%CI	P値
MMRM	プラセボ	-8.288 (0.823)			
	実薬	-11.160(0.851)	-2.872 (1.183)	[-5.207, -0.538]	0.0162

解析モデル: ベースラインを共変量、投与群、時点および投与群と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM

## delta\_pmm実行例

```

%delta_pmm (
    datain=data0s, trtname=trt, subjname=id, 入力データセット
    visname=visit,
    basecont=%str(v0),
    postcont=%str(val),
    seed=%str(3512), nimp=100,
    deltavis=%str(first),
    deltacont=%str(1.0),
    deltacontarm=%str(1),
    deltacontmethod=%str(meanabs),
    favorcont=%str(low),
    primaryname=val,
    analcovarcont=%str(v0),
    analmethod=mrm,
    repstr=%str(un),
    trtref=0,
    dataout=data0imputed1,
    resout=pmmresults1
);

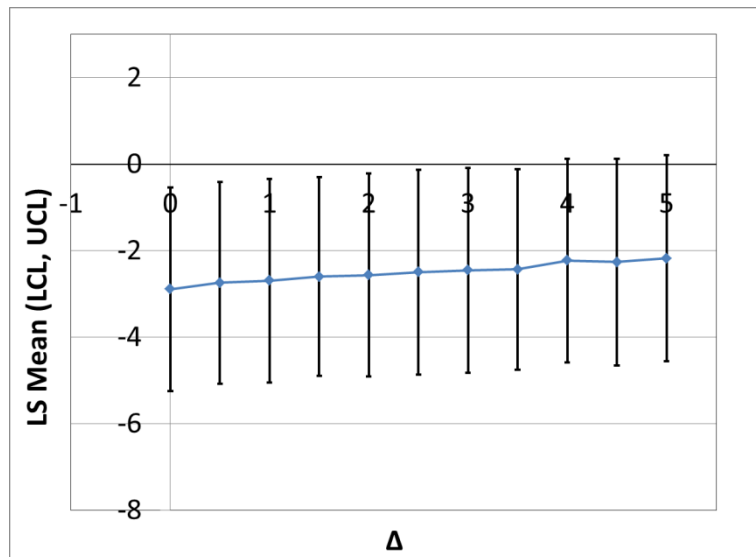
```

} 時点、ベースライン共変量、投与後の変数  
 } 乱数のシード、補完回数  
 } 感度パラメータ( $\Delta$ )の指定、入れ方  
    $\Delta$ が入る時点: 最初の時点のみ(first)  
    $\Delta$ の値: 1  
    $\Delta$ を入れる群: 実薬群(1)  
    $\Delta$ を入れる方法: 観測値と欠測値の差を指定  
 } 解析方法の指定  
 } 補完されたデータセットおよび  
   解析結果の格納データセット

※各変数の意味は back-up参照

## delta\_pmmによる解析結果(1)

deltavis=%str(first)



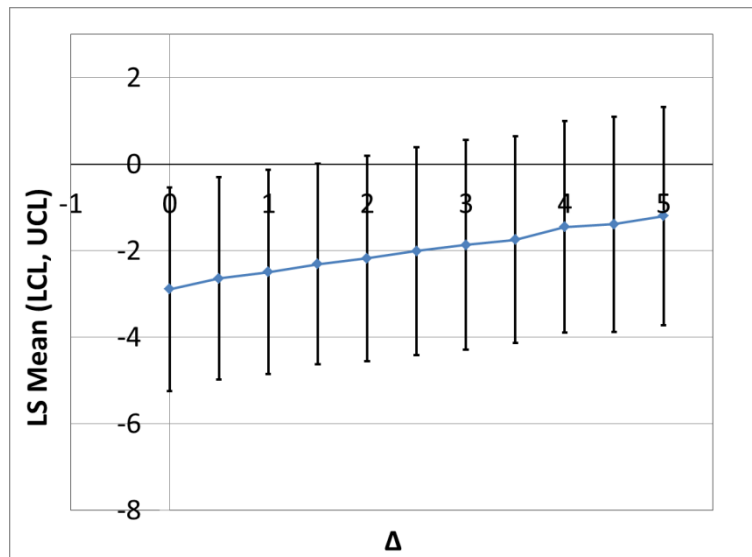
Δ	群間差(SE)	95%CI	P値
0.0	-2.893(1.198)	[-5.242, -0.544]	0.016*
0.5	-2.742(1.191)	[-5.076, -0.407]	0.021*
1.0	-2.691(1.200)	[-5.043, -0.338]	0.025*
1.5	-2.601(1.171)	[-4.897, -0.305]	0.026*
2.0	-2.566(1.196)	[-4.911, -0.222]	0.032*
2.5	-2.498(1.206)	[-4.862, -0.134]	0.038*
3.0	-2.455(1.207)	[-4.821, -0.088]	0.042*
3.5	-2.433(1.184)	[-4.754, -0.113]	0.040*
4.0	-2.231(1.201)	[-4.585, 0.124]	0.063
4.5	-2.266(1.216)	[-4.650, 0.118]	0.062
5.0	-2.177(1.217)	[-4.563, 0.210]	0.074

横軸にΔ、縦軸に群間差(95%信頼区間)をプロットした。Δが4.0 (Tipping Point)以上の範囲で統計学的に有意ではなくなる。マクロではΔの指定は正の値のみ可能で、favorcont=lowを指定した。



## delta\_pmmによる解析結果(2)

deltavis=%str(all)



Δ	群間差(SE)	95%CI	P値
0.0	-2.893(1.198)	[-5.242, -0.544]	0.016*
0.5	-2.644(1.193)	[-4.983, -0.305]	0.027*
1.0	-2.496(1.206)	[-4.859, -0.132]	0.039*
1.5	-2.310(1.182)	[-4.627, 0.007]	0.051
2.0	-2.176(1.211)	[-4.550, 0.199]	0.073
2.5	-2.011(1.227)	[-4.417, 0.395]	0.101
3.0	-1.869(1.235)	[-4.291, 0.552]	0.130
3.5	-1.748(1.221)	[-4.141, 0.645]	0.152
4.0	-1.451(1.248)	[-3.898, 0.996]	0.245
4.5	-1.390(1.270)	[-3.879, 1.100]	0.274
5.0	-1.199(1.285)	[-3.719, 1.320]	0.351

横軸にΔ、縦軸に群間差(95%信頼区間)をプロットした。Δが1.5 (Tipping Point)以上の範囲で統計学的に有意ではなくなる。マクロではΔの指定は正の値のみ可能で、favorcont=lowを指定した。

## Tipping Point Analysis

- Delta-adjustment 法を $\Delta$ を変えながら繰り返し適用する
- 解析の結論が変わるまで(統計学的有意がなくなるまで) $\Delta$ を変えていく
- delta\_and\_tipにより実行可能
  - 実際にはdelta\_pmmを繰り返し実行している

## delta\_and\_tip実行例

```
%delta_and_tip (  
  datain=data0s, trtname=trt, subjname=id,  
  visname=visit, basecont=%str(v0),  
  postcont=%str(val),  
  seed=%str(3512), nimp=100,  
  deltavis=%str(first), deltacont=%str(0.5),  
  deltacontarm=%str(1),  
  deltacontmethod=%str(meanabs),  
  favorcont=%str(low), primaryname=val,  
  analcovarcont=%str(v0), analmethod=mrm,  
  repstr=%str(un), trtref=0,  
  dataout=data0imputed1, resout=pmmresults1  
  tipstepcont=%str(0.5),  
  tiparm=1,  
  tipalpha=0.05,  
  tipmaxiter=10  
);
```

%delta\_pmmと  
共通

%delta\_and\_tip特有のパラメータ指定  
Δを0.5刻みで動かしながら10回まで  
繰り返し実行する

※各変数の意味は back-up参照

## まとめ

- PMMによる感度分析の枠組み
- %delta\_pmmで実施可能な2つの感度分析
- Delta adjustmentの解説
  - 感度パラメータ ( $\Delta$ )の入る時点
  - 感度パラメータ ( $\Delta$ )の入れ方
  - 2種類の補完方法
- シミュレーションデータの解析
- まとめ

## 参考文献

- Ratitch, B., O'Kelly, M. & Tosiello, R. (2013). Missing data in clinical trials: from clinical assumptions to statistical analysis using pattern mixture models. *Pharmaceutical statistics*. **12**(6), 337-347.
- 計量生物セミナー 臨床試験におけるEstimandと感度分析、欠測のあるデータに対する解析手法の基礎 ～ (3)MNARを仮定したPMMの解析～ (2015)土居、高橋
- 高橋文博. (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 —統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理— (3)Pattern-Mixture Modelの解説.



Back up  
公開用

## マクロプログラムの紹介

- PMMUtilityMacros.sas
  - delta\_pmm.sasおよびdelta\_and\_tip.sasから呼び出されるマクロが格納
- PMMUtilityMacros\_3.sas
  - PMMUtilityMacros.sasをSAS 9.4で動作するように修正
- delta\_pmm.sas
  - Delta adjustmentの解析を行うためのマクロ
- delta\_and\_tip.sas
  - Tipping point analysisを行うためのマクロ
- Delta\_and\_Tip\_Run.sas
  - サンプルデータを使ってdelta\_pmm.sasおよびdelta\_and\_tip.sasを実行可能なコードが記載



## delta\_pmmマクロの主なパラメータ(1)

パラメータ	機能	デフォルト
basecont	共変量の変数のリスト。ベースラインの連続値。補完モデルで使用される。	Optional
baseclass	共変量の変数名のリスト。補完モデルで使用されるベースラインのカテゴリカル変数。解析モデルに含まれる変数も、ここで指定する。	Optional
postcont	投与後の変数。補完モデルで使用される共変量。プライマリエンドポイントを必ず含む。解析モデルに含まれる変数も、ここで指定する。	Required
postclass	投与後の変数。補完モデルで使用される変数。解析モデルに含まれる変数も、ここで指定する。	Optional
primaryname	主要エンドポイントの変数名。	Required
analcovarcont	解析モデルの共変量(連続値)	Optional
analcovarclass	解析モデルの共変量(カテゴリ値)	Optional

補完モデルと解析モデルに使用される変数の指定。

## delta\_pmm マクロの主なパラメータ (2)

パラメータ	機能	デフォルト
deltavis	Delta adjustment を欠測した最初のvisit のみで行うか, 欠測したvisit から後のすべてのvisit で行うかを指定。all またはfirst を指定可能。例) deltavis=%str(all)	First
deltacont	postcont で指定した変数に対するdelta パラメータのリスト。スペースで区切る。指定しない場合は, MAR にもとづく多重補完を行う。指定した値を加えるか引くかは, favorcont オプションにより指定される。Mean delta adjustment (deltacontmethod=meanabs) の場合: delta パラメータを数値で指定する。割合によるMean delta adjustment (deltacontmethod=meanper): 0 から1 の間の数値で指定する。MAR で補完される値の割合。傾き (deltacontmethod=slopeper) の場合: 0 から1 の間の数値で1指定する。前のvisit からの変化。例) deltacont=%str(1 0. 1)	Optional
deltacontmethod	Delta adjustment の手法を指定するキーワードのリスト。Postcont で指定した変数のそれぞれについて指定する。項目はスペースで区切る。使用可能なキーワードは, meanabs, meanper, slopeper の3 個。例) deltacontmethod=%str(meanabs slopeper)	Optional

感度パラメータの入れ方の指定。

## delta\_pmm マクロの主なパラメータ (3)

パラメータ	機能	デフォルト
nimp	補完の回数。	100
seed	乱数のシード。	345354
analmethod	Impute されたデータの解析手法。ancova または mmrm を指定可能。 例) <code>analmethod=%str(mmrm)</code>	ancova
repstr	共分散構造の指定。解析モデルが <code>analmethod=mmrm</code> の場合に指定する。 <code>type=un</code> のときは、 <code>DDFM=KR</code> が使用される。例) <code>repstr=un</code>	任意

## delta\_and\_tipマクロの主なパラメータ

パラメータ	機能	デフォルト
tipstepcont	Deltacontで指定された連続値変数についての感度パラメータのステップ。Deltacont=0, tipstepcont=2の場合は、2, 4, 6, ... のように感度パラメータを変更しながら解析を行う。 例) tipstepcont=%str(2), tipstepcont=%str(2 2)	Optional
tipstepclass	Deltaclassで指定されたカテゴリカル変数についての感度パラメータのステップ。Deltaclass=0, tipstepclass=0.1の場合は、0.1, 0.2, 0.3, ... のように感度パラメータを変更しながら解析を行う。 例) tipstepclass=%str(0), tipstepclass=%str(0.1 0.1)	Optional
tiparm	Tiparmで指定された群とrefarmで指定された群の比較を行う。1つの群のみ指定可能。	1
tipalpha	tiparmとrefarmの群間差の検定の有意水準。	0.05
tipmaxiter	繰り返し回数の最大値。	25