

【企画セッション】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

(2)解析手法の解説1 (SM, MMRM)

大江基貴¹⁾²⁾ 土居正明¹⁾³⁾ 縄田成毅¹⁾⁴⁾

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

欠測のあるデータに対する解析方法論・SASプログラム検討チーム

2) 株式会社大塚製薬工場 3) 東レ株式会社 4) 杏林製薬株式会社

The review of analytical approach 1
(SM, MMRM)

Motoki Oe¹⁾²⁾, Masaaki Doi¹⁾³⁾, Shigeki Nawata¹⁾⁴⁾

1) The team for statistical methodologies and SAS programming of data analysis with missing data, task force 4, data science expert committee, drug evaluation committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association.

2) Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. 3) Toray industries, Inc.

4) Kyorin Pharmaceutical CO., LTD.

要旨：解析手法の解説1

Selection Model(以下, SM)及びMixed effect Models for Repeated Measures(以下, MMRM)を概説し, 解析例を示す.

キーワード: LMM, MAR, Mixed effect model, MMRM, MNAR, Repeated measure, Selection model

Contents

- 尤度を用いた方法
- Selection Model (SM)
 - MARの場合
 - MNARの場合
- MMRM (Mixed effect Models for Repeated Measures)
 - モデルの概要
 - 用語の混乱について
 - 特定が必要なもの
- シミュレーション・データの解析
 - マクロの紹介
 - 解析結果

尤度を用いた方法

- 欠測を伴うデータの尤度

- 応答変数 $\mathbf{Y}_i = (\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m)^T$
 - 欠測識別変数 \mathbf{R}_i
- } 両方の尤度の寄与を考えなくてはならない

- 完全データの尤度 (Full Data Likelihood)

$$L^*(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) \propto \prod_{i=1}^N f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi})$$

- 完全データの尤度は、欠測データ \mathbf{Y}_i^m も含む.

- 観測データの尤度 (Observed Data Likelihood)

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) &= \prod_{i=1}^N f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{R}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) \\ &= \prod_{i=1}^N \int f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \mathbf{R}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) d\mathbf{Y}_i^m \end{aligned}$$

- 尤度を用いた方法では、観測データの尤度に基づいて推測を行う.

SM (Selection Model)

- SM (Selection Model) とは
 - 完全データの尤度が、以下のように分解されることを想定.

$$\begin{aligned} f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) &= f(\mathbf{Y}_i | \boldsymbol{\theta}) \cdot f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i, \boldsymbol{\psi}) \\ &= \underbrace{f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \boldsymbol{\theta})}_{\text{Type (i) の仮定}} \cdot \underbrace{f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \boldsymbol{\psi})}_{\text{Type (i) の仮定}} \end{aligned}$$

応答変数の分布の
パラメータ

- 第2項が、「観測された集団」または「欠測した集団」への個人の選択をモデル化していると解釈できるため、“Selection Model”と呼ばれる.
- SMにおける観測データの尤度

$$L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) = \prod_{i=1}^N \int f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \boldsymbol{\theta}) \cdot f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \boldsymbol{\psi}) d\mathbf{Y}_i^m$$

MARの場合のSM

- 観測データの尤度

$$\begin{aligned} L(\theta, \psi) &= \prod_{i=1}^N \int f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \theta) \cdot f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \psi) d\mathbf{Y}_i^m \\ &= \prod_{i=1}^N \int f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \theta) \cdot f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \psi) d\mathbf{Y}_i^m \\ &= \prod_{i=1}^N \{f(\mathbf{Y}_i^o | \theta) \cdot f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \psi)\} \end{aligned}$$

MARの定義

$$f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i, \psi) = f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \psi)$$

- 観測データの対数尤度

$$l(\theta, \psi) = \sum_{i=1}^N \log f(\mathbf{Y}_i^o | \theta) + \sum_{i=1}^N \log f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \psi)$$

θ の推定に必要な部分

MARの場合のSM

- Ignorability

- 尤度の枠組みで推測を行うことを前提として,

MARのもとでは, θ に関する推測を,
欠測過程を含めない尤度 $f(\mathbf{Y}^o|\theta)$ に基づいて行うことができる.

直接尤度 (Direct Likelihood: DL) と呼ばれる

- 欠測データを「無視」という意味ではないことに注意.

- 他の接近法でのIgnorability

- Bayes流接近法でも同様に成り立つ.
- 頻度流の接近法(最小2乗法, GEEなど)では, MCARの場合でないと成り立たない(Verbeke & Molenberghs, 1997).

MNARの場合のSM

- 観測データの対数尤度

$$l(\theta, \psi) = \sum_{i=1}^N \log \left(\underbrace{\int f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \theta) \cdot f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \psi) d\mathbf{Y}_i^m}_{\text{Integral}} \right)$$

θ を推定するためには、積分計算が必要



測定過程に関する尤度

$$f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \theta)$$

欠測過程に関する尤度

$$f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \psi)$$

Ignorableではない！

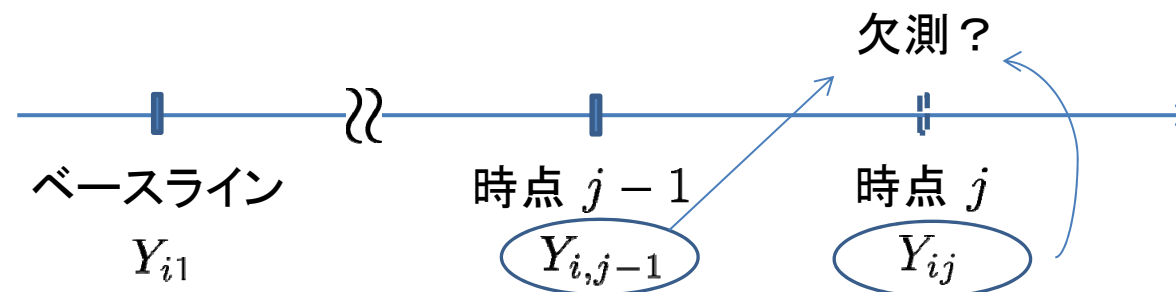
両方をモデル化しなくてはならない

MNARの場合のSM

- 欠測過程のモデル化 (Type(i)の仮定)
 - ここでは, Diggle & Kenward (1994) のモデルを紹介する.
 - 単調な欠測, ベースライン測定値は欠測がないことを仮定.

$$\begin{aligned} \text{logit}\{ \Pr(R_{ij} = 0 | R_{i1} = 1, \dots, R_{i,j-1} = 1, \mathbf{Y}_i, \boldsymbol{\psi}) \} \\ = \psi_0 + \psi_1 Y_{i,j-1} + \psi_2 Y_{ij} \end{aligned}$$

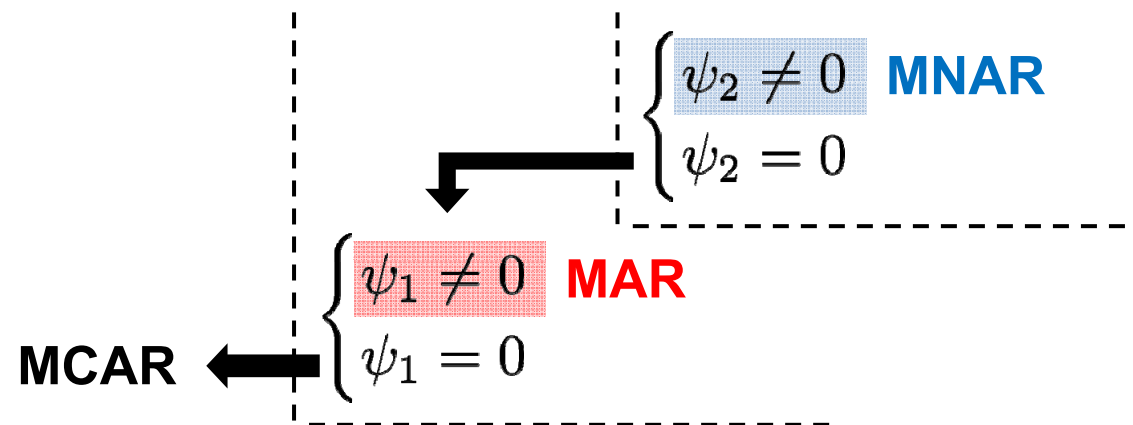
- 時点 j における測定値が欠測であるか否かが, その1時点前の測定値とその時点の測定値に依存して決まるモデル



MNARの場合のSM

- モデルの解釈

$$\begin{aligned} \text{logit}\{ \Pr(R_{ij} = 0 | R_{i1} = 1, \dots, R_{i,j-1} = 1, \mathbf{Y}_i, \psi) \} \\ = \psi_0 + \psi_1 Y_{i,j-1} + \psi_2 Y_{ij} \end{aligned}$$



- 感度分析との関係

- モデルを信じる立場 : ψ_0, ψ_1, ψ_2 を推定
- Type(i)の仮定であることを強調 : ψ_2 は解析者が設定

MMRMの位置づけ

- SMの一つの形式
 - MARを仮定したもとの、DLに基づいて推測を行うことができる。
- SMの中での位置づけ

$$f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i | \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) = f(\mathbf{Y}_i | \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\theta}) \underbrace{f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i, \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\psi})}$$

欠測過程を含まない
観測データの尤度(DL)

最大化により、 $\boldsymbol{\theta}$ の一致
推定値を得ることができる。

$$f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\theta})$$

LMMを想定する

$$\left\{ \begin{array}{ll} \text{MCAR} & = f(\mathbf{R}_i | \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\psi}) \\ \text{MAR} & = f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\psi}) \\ \text{MNARの場合} & \text{は、そのまま} \end{array} \right.$$

MMRM

LMM (Linear Mixed Model)

- LMM (Linear Mixed Model) (Laird & Ware, 1982)

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad i: \text{被験者を表す添え字}$$

- ここに, $\mathbf{b}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D})$, $\boldsymbol{\epsilon}_i \sim N(\mathbf{0}, \Sigma_i)$
- \mathbf{D} は, 変量効果間の共分散行列
- Σ_i は, 被験者 i の誤差の共分散行列

- 一般的な欠測を伴うデータ (n_i 個の繰り返し測定) の解析では...

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{1}_{n_i}b_i + \boldsymbol{\epsilon}_i$$

- ここに, $b_i \sim N(0, \nu^2)$, $\boldsymbol{\epsilon}_i \sim N(0, \sigma^2\mathbf{I}_{n_i})$
 - 変量効果は1変量(被験者)のみ
 - 誤差は被験者間で共通かつ, 測定値間で独立と想定

MMRMの位置づけ

- LMMの周辺モデル

$$\mathbf{Y}_i \sim N(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}, \mathbf{V}), \quad \mathbf{V} = \mathbf{Z}_i\mathbf{D}\mathbf{Z}_i^T + \Sigma_i$$

- 周辺モデルから示唆される重要な特徴
 - 変量効果のバラつきを、周辺分散 \mathbf{V} の一部と解釈することができる
 - \mathbf{V} の構造としてまとめてパラメータ化すれば、**変量効果を明示的にモデリングせずともよい**.
 - 周辺モデルでは、多変量正規分布が想定される.
- Mallinckrodt et al.(2001)は、上記のように解釈したLMMを“MMRM”と呼んだ.

一般的なSMとMMRMの違い

- 簡単のため, balancedデータで $n_i = 3$ とする.

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{1}_3 b_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad b_i \sim N(0, \nu^2), \quad \boldsymbol{\epsilon} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_3)$$

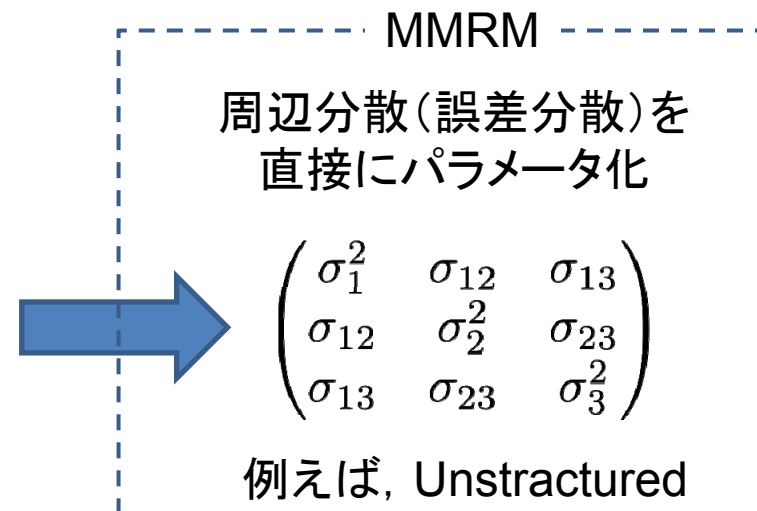
- 周辺分散 \mathbf{V}

$$\mathbf{V} = \mathbf{1}_3 \nu^2 \mathbf{1}_3^T + \sigma^2 \mathbf{I}_3$$

$$= \nu^2 \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} + \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \nu^2 + \sigma^2 & \nu^2 & \nu^2 \\ \nu^2 & \nu^2 + \sigma^2 & \nu^2 \\ \nu^2 & \nu^2 & \nu^2 + \sigma^2 \end{pmatrix}$$

Compound Symmetry



用語の混乱

- “Mixed Model”という言葉を含んでいるが・・・
 - 変量効果(変量切片)を明示的に指定しない.
 - SASによる実装で, 一般にRANDOM STATEMENTは使わない.
 - ただし, 他のCluster(ex. region)は変量効果として組み込むことができる.
- どこからどこまでが“MMRM”か？
 - 額面どおりに用語を解釈すると, “MMRM”とは解析モデルの大きなクラスの一つと考えることができる.
 - Mallickrodt et al. (2001)が示したモデルは“MMRM”のひとつに過ぎず, さらに言うとこれは解析方法を示すものではない.
 - 実務的には, より詳細な仕様の特定が必要

特定が必要なもの：平均構造

- 応答と固定効果の関係
 - 欠測を伴うかどうかに関わらず、一般の回帰モデルで明示的に特定される。
 - 一般的には、以下のような想定が多い(と思われる)

$$\text{応答} = \text{ベースライン} + \text{治療} + \text{時点} + \text{治療} \times \text{時点}$$

- ベースライン × 時点を組み込むかどうかなど、領域によってはさらなる議論がある(Dinh & Yang, 2011)
- 感度分析の立場
 - Restrictive Model : 試験デザインに関する因子のみ(＋重要な共変量)
 - Inclusive Model : 脱落に関連する多くの共変量(補助変数)を含める

Inclusive Model

- Inclusive Model: 補助変数を組み込んだモデル
 - 欠測がMNARであっても、適切な補助変数をモデルに組み込めば、解析上、欠測はMARに近づく。
 - Randomize後の変数は、補助変数として有用な情報をもつことが多いが、治療と交絡するおそれがあるため、一般に解析モデルに組み込むことは出来ない(ICH E9)
- 感度分析としての利用
 - 解析モデルには組み込めないが、MI (Multiple Imputation) やwGEE (weighted GEE) ならば、以下で利用できる。
 - MI : 補完モデル
 - wGEE : IPW (Inverse Probability Weighting) モデル
 - 解析モデルは、Restrictive Model
 - MARかどうかの感度分析に有用な情報を与える可能性がある。

特定が必要なもの：周辺モデルの分散共分散構造

- 様々な構造を選択することができる.
 - CS, AR(1), Toeplitz, UNなど
- 誤特定の問題
 - MARのもとでのDLに基づく推測の妥当性には関わらないが...
 - 共分散構造を誤って特定すると、一般に推定量の一致性が失われる.
- 誤特定に対する処方
 - サンドウィッチ分散(ロバスト分散)の利用
 - 漸近不偏な分散推定量だが、欠測がMCARでない限りパラメータの点推定値はバイアスをもつことがある(Lu & Mehrotra, 2009).
 - SASでは、併用可能な自由度の計算法に限られる.
 - UN: 無構造(Unstructured)を指定する.
 - (多少)推定効率を犠牲にし、収束に問題を抱えることがある.

特定が必要なもの：周辺モデルの分散共分散構造

- UNを指定した場合に収束しなかったら
 - Newton-Raphson法の初期値を, Fisher's score法で与える.
 - 「初期値」である点に注意. Fisher's score法で推定を行ってはならない.
 - 欠測を伴う場合, 期待情報量からは分散の一致推定量が導かれない(Verbeke & Molenberghs, 1997).
 - 別の推定アルゴリズムを利用する.
 - 逐次単回帰法(Lu & Mehrotra, 2009)
- それでも収束しなかったら
 - 共分散構造を少しずつ特定する.
 - 特定の順序(例えば, Toeplitz \Rightarrow HCS \Rightarrow AR(1) \Rightarrow CS \Rightarrow VC)は, 事前に決めておく.

収束に失敗した際のこれらの処方は, あらかじめ取り決めておくことが推奨される.

特定が必要なもの：自由度の計算法

- 自由度の計算の必要性
 - 欠測を伴い、データがUnbalancedの場合は、検定統計量(F統計量)の分母の自由度が一意に定まらない.
 - SASでは、いくつかの計算方法を選択することができる.
 - 文献で多く適用が見られるのは、SATTERTHWAITE と KENWARDROGER
- KENWARDROGER:KR法(Kenward & Roger, 1997)
 - パラメータのモデル分散(漸近分散)は、それ自体に分散共分散行列の推定量を含むため、その推定に伴うバラつきを考慮しない場合にバイアスをもつことが知られている.
 - KR法では、このバイアスを調整したモデル分散を利用して SATTERTHWAITEの近似法を利用し、分母の自由度を計算する.

MMRMで特定が必要なもの：まとめ

- 平均構造
 - 変量効果を組み込むかどうかも含む
- 推定方法：制限付き最尤法(REML)が第一選択
- (周辺モデルの)分散共分散構造
 - 収束しなかった場合の対応(構造の特定順など)
- 自由度の計算方法

これらは、統計解析計画書に事前明記することが望ましい

SASによる実装

- MMRM

- PROC MIXEDを利用して、簡単に実装することができる.
- プログラム例

```
PROC MIXED DATA = インプットDS名;  
  CLASS      治療 時点 被験者ID;  
  MODEL      応答 = ベースライン 治療 時点 治療*時点 / DDFM=KR;  
  LSMEANS    治療*時点;  
  REPEATED   時点 / SUBJECT=被験者ID TYPE=UN;  
RUN;
```

- SM

- MNARの場合のSMを実装するためのマクロが、DIA working groupにより公開されている.
- 欠測過程のType(i)仮定の感度分析に使用するマクロを紹介する.

マクロの紹介 (SM, Type(i)の仮定の感度分析)

- 欠測過程のモデル

- Diggle & Kenward (1994) のモデルを利用

- 群ごとに異なるパラメータを設定

実薬群 : $\text{logit}\{\text{Pr}(\text{missing})\} = \psi_1 + \psi_3 Y_{i,j-1} + \psi_5 Y_{ij}$

プラセボ群 : $\text{logit}\{\text{Pr}(\text{missing})\} = \psi_2 + \psi_4 Y_{i,j-1} + \psi_6 Y_{ij}$

- 欠測メカニズムに応じて、モデルを選択する仕様

- MCAR, MAR, MNARに加えて、“MNARS”を選択できる.
- モデルはMNARと同じで、 ψ_5, ψ_6 のみ固定値を割り当てることができる.

“MNARS”
DIAマクロ中の
固有の名称.
“S”は、“Special
case”を表す.

- 解析モデル

感度パラメータ

- 平均構造は、MMRMと同じ指定とする.

- 非線形最適化により、数値的に最尤推定値を得る.

- パラメータの初期値には、MMRMの推定値を利用

マクロの紹介 (SM, Type(i)の仮定の感度分析)

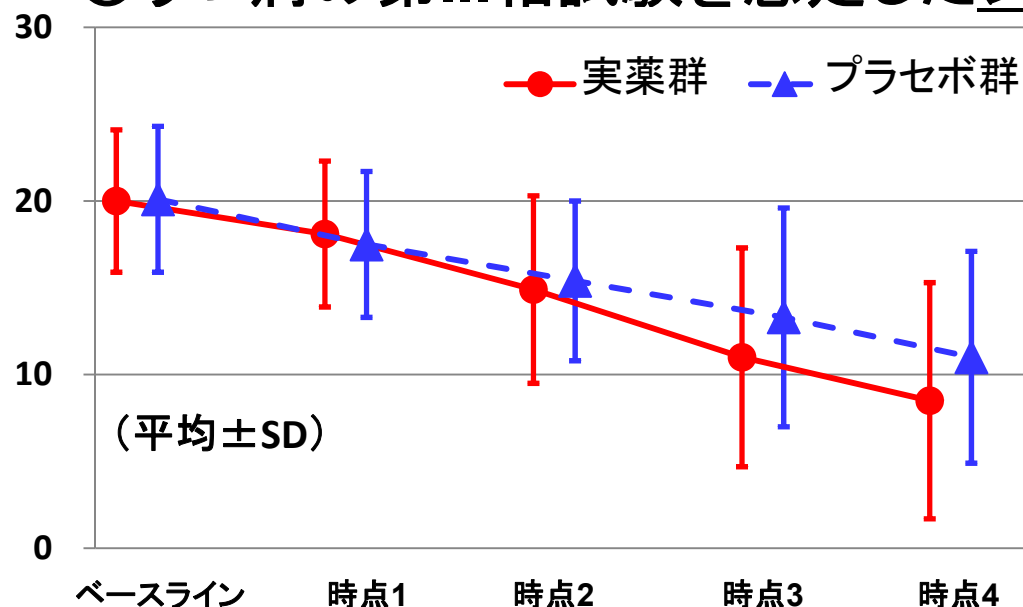
```
%macro SM_GridSearch(  
  psi5grid          = 1番目のdrugの感度パラメータの指定 (-1~1の範囲)  
  psi6grid          = 2番目のdrugの感度パラメータの指定 (-1~1の範囲)  
  INPUTDS           = インプットDS名,  
  COVTYPE            = 共分散構造 (UN, TOEP, TOEPH, ARH, AR, CSH, CS)  
  response           = 応答変数,  
  MODL              = 平均構造の指定 (MMRMの指定と合わせる),  
  CLASVAR            = カテゴリカル変数,  
  mech               = MNARS,  
  const              = 数値積分の積分範囲に関する値 (3~8),  
  derivative         = 数値計算に関するフラグ (0, 1),  
  method             = 非線形最適化の方法  
                      (NR: Newton Raphson ridge, QN: 準ニュートン法),  
  out1               = アウトプットDS名 (パラメータの推定値),  
  out2               = アウトプットDS名 (差のLSMEAN),  
  out3               = アウトプットDS名 (LSMEAN),  
  DEBUG              = 0  
);
```

マクロの紹介 (SM, すべてのパラメータを推定)

```
%Selection_Model2(  
  INPUTDS      = インプットDS名,  
  COVTYPE      = 共分散構造 (UN, TOEP, TOEPH, ARH, AR, CSH, CS)  
  response     = 応答変数,  
  MODL         = 平均構造の指定 (MMRMの指定と合わせる),  
  CLASVAR      = カテゴリカル変数,  
  mech         = 欠測メカニズム (MCAR, MAR, MNAR)  
  const        = 数値積分の積分範囲に関する値 (3~8),  
  derivative   = 数値計算に関するフラグ (0, 1),  
  method       = 非線形最適化の方法  
                  (NR: Newton Raphson ridge, QN: 準ニュートン法),  
  out1         = アウトプットDS名 (パラメータの推定値),  
  out2         = アウトプットDS名 (差のLSMEAN),  
  out3         = アウトプットDS名 (LSMEAN),  
  DEBUG        = 0  
);
```

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
(解析には変化量使用)

● 実薬群 vs プラセボ群

・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 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)
実薬群	100	20.0 (4.1)	93	18.1 (4.2)	89	14.9 (5.4)	84	11.0 (6.3)	83	8.5 (6.8)
プラセボ群	100	20.1 (4.2)	90	17.5 (4.2)	87	15.4 (4.6)	85	13.3 (6.3)	80	11.0 (6.1)

解析結果1

$\text{psi5grid} = \psi_5$
 $\text{psi6grid} = \psi_6$

- マクロ "SM_GridSearch" での解析結果
 - ここでは, $\Delta = \text{psi5grid} = \text{psi6grid} = 0$ を指定 (MARを仮定)

時点4の推定値 (mean (SE))		群間差	群間差のSE	p 値
実薬群	プラセボ群			
-11.22(0.69)	-8.96(0.70)	-2.26	0.98	0.022

- MMRMでの解析結果
 - PROC MIXEDによる実装, 解析モデルは"SM_GridSearch"と同じ

時点4の推定値 (mean (SE))		群間差	群間差のSE	p 値
実薬群	プラセボ群			
-11.22(0.69)	-8.97(0.70)	-2.26	0.99	0.024

- 感度パラメータ = 0 のSMの解析結果とほぼ一致

解析結果2

- マクロ“Selection_Model2”での解析結果
 - 感度パラメータも含めて、すべて推定
 - MNAR(Diggle & Kenwardの欠測過程モデル)を仮定して解析

時点4の推定値(mean (SE))		群間差	群間差のSE	p 値
実薬群	プラセボ群			
-11.37(0.70)	-9.25(0.70)	-2.12	1.01	0.037

- 感度パラメータの推定値
 - 実薬群 : $\text{psi5grid} = -0.13$
 - プラセボ群 : $\text{psi6grid} = -0.16$
- 感度分析
 - MARを仮定した解析との違いは？
 - 感度パラメータを動かすと、解析結果はどう変わる？

参考文献 1

- Diggle, P. & Kenward, M. G. (1994). Informative drop-out in longitudinal data analysis. *Applied Statistics*, **43**(1), 49-93.
- Dinh, P. & Yang, P. (2011). Handling baselines in repeated measures analysis with missing data at random. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **21**, 326-341.
- Fitzmaurice, G., Davian, M., Verbeke, G. & Molenberghs, G. (2008). *Longitudinal Data Analysis*. Chapman & Hall/CRC.
- Kenward, M. G. & Roger, J. H. (1997). Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*, **53**, 983-997.
- Laird, N. M. & Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, **38**(4), 963-974.
- Little, R. J. A. & Rubin, D. B. (1987). *Statistical analysis with missing data*. John Wiley & Sons. New York.
- Lu K. & Mehrotra D. V. (2009). Specification of covariance structure in longitudinal data analysis for randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*, **29**, 474-488.

参考文献 2

- Mallinckrodt C. H., Clark W. S. & David S. R. (2001). Accounting for dropout bias using mixed-effects models. *Journal Biopharmaceutical Statistics*, **11**, 9-21.
- Mallinckrodt, C. H., Lane, P. W., Schnell, D., Peng, Y. & Maucuso, J. P. (2008). Recommendations for the primary analysis of continuous endpoints in longitudinal clinical trials. *Drug Information Journal*, **42**, 303-319.
- Mallinckrodt, C. H. (2013). *Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials*. Cambridge University press.
- National Research Council (2010). *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Verbeke, G. & Molenberghs, G. (1997). *Linear mixed models in practice: a SAS oriented approach*, New York : Springer-Verlag.

ご清聴ありがとうございました

