

【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

(1)セッションの概要と基本事項の整理

土居正明¹⁾²⁾ 藤原正和¹⁾³⁾ 横山雄一¹⁾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) 東レ株式会社 3) 塩野義製薬株式会社 4) 持田製薬株式会社

The overview of the session and the
introduction to data analysis with missing data.

Masaaki Doi¹⁾²⁾, Masakazu Fujiwara¹⁾³⁾, Yuichi Yokoyama¹⁾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) Toray industries, Inc. 3) Shionogi & Co., Ltd.

4) Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

要旨:

欠測のあるデータの解析の基本的な用語を整理しつつ、企画セッション全体の概説を行う。

特に、欠測メカニズム、LOCFの使用に対する検討、MMRMの導入、感度分析の大まかな枠組み等について述べる。

キーワード: 欠測メカニズム, 感度分析, LOCF, MMRM, 選択モデル, パターン混合モデル, 共有パラメータモデル

発表内容

1. セッションの概要
2. 記号の整理と状況設定
3. 欠測メカニズムの解説
4. 解析に用いるデータ・プログラムの紹介
5. 主解析について(LOCF・MMRM・その他)
6. 感度分析の概要
7. まとめ

1. セッションの概要

セッションの概要：背景

欠測のあるデータの解析の現状とよくある疑問
(経時データを扱う臨床試験を想定)

①LOCFは使ってはダメ？

- どういう状況でも使えない？
- 主解析としてはダメ？

②主解析にMMRMも使われるようになってきた.

- MMRM の厳密な定義は？
- MAR であることの妥当性は？
- 他の解析方法は？

③感度分析は何をすればよい？

- そもそも「何に対する」感度を検討すべき？

④SASで容易に実行可能？

- 自分で膨大なプログラミングが必要？

セッションの概要：本セッションの目的

National Research Council (2010) "The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials." (通称**NAS**レポート)

→ 考え方・試験計画・主解析・感度分析に対する提言

本セッションでは、NRC (2010) をベースに、

- ・欠測のあるデータに関する基本的事項を整理する
- ・主解析となる解析やその他の解析方法を整理する
- ・欠測メカニズムに対する感度分析の方法を紹介する

◎理論の理解とSASでの実行方法をみる.

セッションの概要：セッションの構成

- (1) セッションの概要と基本事項の整理(本発表)
- (2) 解析手法の解説1(選択モデル・MMRM)
- (3) 解析手法の解説2
(パターン混合モデル・共有パラメータモデル)
- (4) 欠測メカニズムに対する感度分析
- (5) まとめと質疑応答

2. 記号の整理と状況設定

略語一覧

(欠測メカニズム)

- MCAR: Missing Completely At Random
- MAR: Missing At Random
- MNAR: Missing Not At Random

(解析方法の名称)

- SM: Selection Model (選択モデル)
- PMM: Pattern Mixture Model (パターン混合モデル)
- SPM: Shared Parameter Model (共有パラメータモデル)
- MMRM: Mixed effect Models for Repeated Measures
- MI: Multiple Imputation
- IPW: Inverse Probability Weighting

注意点：用語・記号が紛らわしい

- MAR：文献ごとに定義が異なる
- 感度分析？感度解析？
- MMARMの厳密な定義は？
- 欠測識別変数は R_{ij} ？ M_{ij} ？欠測のときに 0？ 1？

欠測のパターン

単調な欠測: 1回欠測した後は、全て欠測.

→ 中止など

→ **本セッションでは、単調な欠測を仮定**

非単調な欠測: 1回欠測した後に、再度観測データあり.

→ ある時点の来院の不備など

	時点1	時点2	時点3	時点4
症例1	○	○	×	×
症例2	○	○	○	×
症例3	○	○	×	○

○: 観測
×: 欠測

} **単調な欠測**

非単調な欠測

記号の定義

対象となるデータ：経時データ（連続値）

$$\mathbf{Y}_i = \begin{pmatrix} Y_{i1} \\ \vdots \\ Y_{in_i} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{Y}_i^o \\ \mathbf{Y}_i^m \end{pmatrix}$$

$(i = 1, \dots, N)$

n_i : 被験者 i の（計画された）測定時点

N : 被験者数

\mathbf{Y}_i^o : 観測データ

\mathbf{Y}_i^m : 欠測データ

欠測識別変数

$$R_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{被験者 } i \text{ の } j \text{ 時点でのデータが観測された} \\ 0 & \text{被験者 } i \text{ の } j \text{ 時点でのデータが欠測} \end{cases}$$

$$\mathbf{R}_i = \begin{pmatrix} R_{i1} \\ \vdots \\ R_{in_i} \end{pmatrix}$$

$$D_i = \sum_{j=1}^{n_i} R_{ij} + 1 \rightarrow \begin{array}{l} \text{単調な欠測の場合,} \\ \text{被験者 } i \text{ は時点 } D_i \text{ で脱落,} \\ \text{完了例は } D_i = n_i + 1, \end{array}$$

データの種類と尤度

- ・ 完全データ (Full data)

$$(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i) = (\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \mathbf{R}_i) \quad \textcircled{\text{C}} \quad \mathbf{Y}_i^m \text{は手に入らない}$$

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

- ・ 観測データ (Observed data)

$$(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{R}_i) \quad \textcircled{\text{C}} \text{手に入る}$$

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

3. 欠測メカニズムの解説

欠測メカニズム



MCAR (Missing Completely At Random)

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

MAR (Missing At Random)

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

MNAR (Missing Not At Random)

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

扱いやすい

一般的

欠測メカニズムの例(脱落確率のモデル)

◎2時点 (Y_{i1}, Y_{i2}) . ベースライン (Y_{i1}) は常に観測される.

$$\boxed{\text{MCAR}} \quad f(R_{i2} = 0 | Y_{i1}, Y_{i2}, \psi) = \psi$$

※全て単調な欠測を仮定

$$\boxed{\text{MAR}} \quad f(R_{i2} = 0 | Y_{i1}, Y_{i2}, \psi_0, \psi_1) = \frac{\exp(\psi_0 + \psi_1 Y_{i1})}{1 + \exp(\psi_0 + \psi_1 Y_{i1})}$$

 $\boxed{\text{MNAR}}$

$$f(R_{i2} = 0 | Y_{i1}, Y_{i2}, \psi_0, \psi_1, \psi_2) = \frac{\exp(\psi_0 + \psi_1 Y_{i1} + \psi_2 \boxed{Y_{i2}})}{1 + \exp(\psi_0 + \psi_1 Y_{i1} + \psi_2 \boxed{Y_{i2}})}$$

 $R_{i2} = 0$ のとき欠測 $(\psi_2 \neq 0)$ 16

SASによる欠測のあるデータの発生方法(例)

1. 応答変数のデータ Y_i を発生させる.
2. 欠測識別変数 R_i を発生させる.
 - ・脱落確率のモデル + Bernoulli乱数
3. 欠測識別変数の値が 0 となったデータを欠測にすることで、観測データ Y_i^o を作成する.

欠測メカニズムの注意点

◎定義が文献によって異なる

- 共変量を考慮する？
 - 共変量をデザイン変数と補助変数に分ける？
 - 変量効果を考慮する？
-
- “MAR”という表現では不正確 (Seaman, 2013)
 - realised MAR
 - everywhere MAR

※本セッションでは扱わない

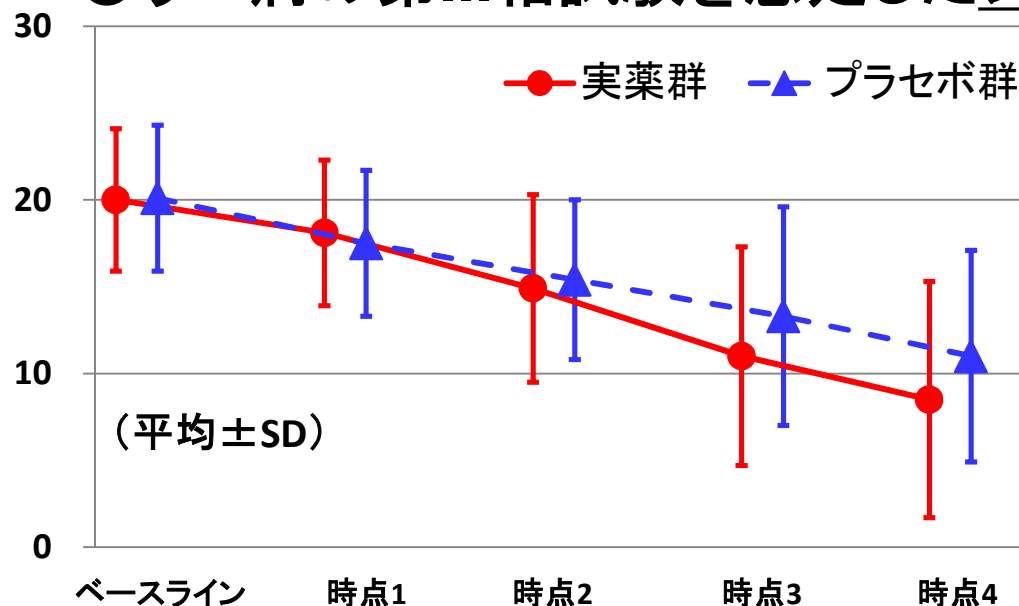
欠測メカニズムの注意点

- ◎多くの場合MCARは非現実的
- ◎MARかMNARは観測データからは区別できない
- ◎欠測理由の調査が重要
 - ・転居による脱落ならMCAR?
 - ・原疾患の悪化や有害事象ならMAR, MNAR?
 - 症例毎にMCAR, MAR, MNARが異なる
 - 理論的には, MNARの症例が1例でも存在すれば全体としてMNAR
- ◎試験デザインも重要
 - ・原疾患の悪化による中止の場合
 - ・応答変数の測定を頻繁に行う → MAR?
 - ・応答変数の測定が稀 → MNAR?

4. 解析対象データ・プログラムの紹介

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)

使用するプログラム

MNARの解析には, Missingdata.org.uk の
DIA working group の公開マクロを使用

<Missingdata.org.uk>

<http://missingdata.org.uk/>

<マクロ>

http://missingdata.lshtm.ac.uk/index.php?view=category&id=61%3Amnar-methods&option=com_content&Itemid=137

<窓口>

Jonathan Bartlett, James Carpenter, Mike Kenward

5. 主解析について

LOCFに対する検討

- 単一の値による補完方法は欠測データに対する主要なアプローチとして現在でも広く使用されている
 - 実行が容易
- NRC (2010)とEMAガイドライン(2010)で**共通して**指摘されている問題点
 - 中止後に値が変わらないという強い仮定を置いており、その仮定が妥当でない場合はバイアスが生じる.
 - MCAR, MAR, 及びMNARの条件だけで、LOCFの適合の可否は判断すべきでない.
 - バイアスの方向は必ずしも保守的とは限らない.
 - 単一の値による補完であるため、不確実性を無視することで標準誤差が過小評価される可能性がある.

LOCFに対する検討

- **LOCF使用上の注意**

- NRC (2010)

- 仮定が正当化できない限り，主要解析として使用すべきではない.

- EMAガイドライン(2010)

- 明らかに保守的な場合，説得力のあるエビデンスとなり得る.

- 日本においては，EMAガイドラインのように欠測データの取り扱いに関する規制当局の考え方を示したガイドラインは存在しない.

主解析の全般的な傾向

- ・欠測メカニズム

- ・ **MAR** を仮定することが多い.
 - ・ MARを仮定することは正当化できるか？

- ・解析手法

- ・ MMRMを使うことが増えてきた.
 - ・ MMRMの厳密な定義は？
- ・ 他の解析方法は？
 - (2) 解析手法の解説1 (SM・MMRM)
 - (3) 解析手法の解説2 (PMM・SPM)

MMRM (Mixed effect Models for Repeated Measures)

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

- 厳密にどういうモデル？
 - 共変量にベースラインは入れる？
ベースラインと時点の交互作用は？
 - 相関構造は？
 - 変量効果は？
 - "MMRM"という言葉を使うことに対する批判も
(Mallinckrodt, 2013).

→ (2) 解析手法の解説1 (SM・MMRM)

MMRM以外の解析方法は？

◎ MMRMは色々仮定したもとで妥当

- ・応答変数の正規性
- ・欠測がMAR

→ 他のモデル・解析方法は？

◎ 選択モデル (Selection Model, SM)

◎ Multiple Imputation (MI)

◎ パターン混合モデル (Pattern-Mixture Model, PMM)

◎ 共有パラメータモデル (Shared Parameter Model, SPM)

- (2) 解析手法の解説1 (SM, MMRM)
- (3) 解析手法の解説2 (PMM, SPM)

6. 感度分析

感度分析

- ・欠測のあるデータに対する解析は仮定が多い.
 - 仮定の妥当性を検討したい
 - 「何の仮定に対する感度を見ているか」が重要

・NRC(2010) Chapter 5 の記載. 感度分析には
(a) 完全データの分布に対する感度
(b) 外れ値・外れた症例に対する感度
(c) 欠測メカニズムに対する感度
などが考えられるが, (c)に注目.

- ◎ Type (i) 検証不能な仮定 ◎ 感度パラメータ (sensitivity parameter)
- Type (ii) 検証可能な仮定

→ (4) 欠測メカニズムに対する感度分析

Type (i) の仮定と Type (ii) の仮定

仮定には観測データから「検証できる仮定」と「検証できない仮定」がある。以下、用語は NRC (2010) 参照。

- 例) ・観測されたデータの分布に正規分布を仮定
 - 観測データから妥当性が確認できる
 - Type (ii) の仮定
- ・欠測したデータの分布に正規分布を仮定
 - 観測データからは妥当性が確認できない
 - Type (i) の仮定

◎「どういう仮定をしているか？」によって、
「どういう感度分析が必要か？」が変わる

→ (4) 欠測メカニズムに対する感度分析

7. まとめ

本セッションの目標

欠測のあるデータの解析の

- ① 考え方の理解
- ② SASでの実行方法の理解
 - (a) SM, MMARM, MI, PMM, SPM
 - (b) 欠測メカニズムに対する感度分析

セッションの構成

- (1) セッションの概要と基本事項の整理(本発表)
- (2) 解析手法の解説1(選択モデル・MMRM)
- (3) 解析手法の解説2
(パターン混合モデル・共有パラメータモデル)
- (4) 欠測メカニズムに対する感度分析
- (5) まとめと質疑応答

参考文献

1. European Medicines Agency (2010). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf
2. Mallinckrodt, C. H. (2013). *Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials*. Cambridge Press.
3. National Research Council. (2010). *The Preventing and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. National Academies Press.
4. Seaman, S., Galati, J., Jackson, D., and Carlin, J. (2013). What Is Meant by “Missing at Random”? *Statistical Science*, **2**, 257-268.