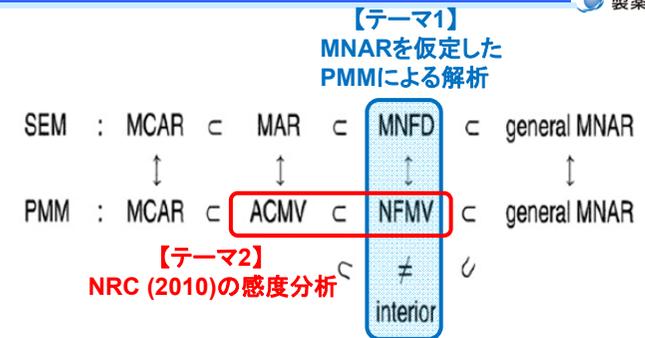


欠測のあるデータに対する解析手法の基礎 ～ (3)MNAR を仮定した PMM の解析～



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TF4
欠測のあるデータの解析チーム(IPMA 欠測チーム)
東レ株式会社 土居正明
田辺三菱製薬株式会社 高橋文博

本発表のテーマ



※ SEM: 選択モデル

MNFD: 本発表ではNFD (Non Future Dependence)と記載

※Molenberghs and Kenward (2007)より

発表内容



1. PMM の基礎

- ① 制約条件 CCMV, NCMV, ACMV
- ② MI を用いた PMM の実装1: ACMV

2. NFD と NFMV

- ① 欠測メカニズム NFD と制約条件 NFMV

3. NRC (2010)の PMM の感度分析とその応用

- ① MI を用いた PMM の実装2: NFMV
- ② Tipping Point Analysis

発表内容



1. PMM の基礎

- ① 制約条件 CCMV, NCMV, ACMV
- ② MI を用いた PMM の実装1: ACMV

2. NFD と NFMV

3. NRC (2010)の PMM の感度分析とその応用

PMMの記号

SMの文献とは違いが多い

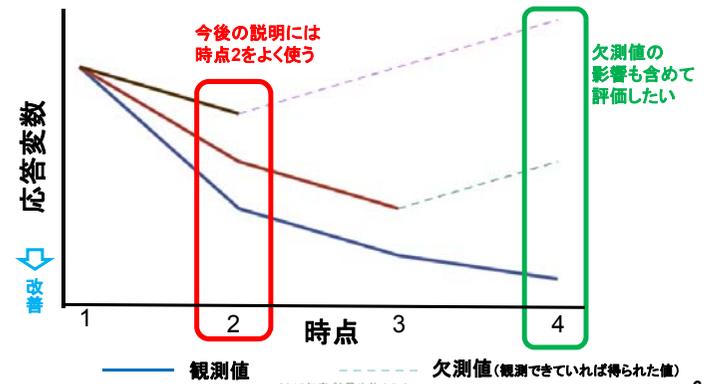
- R は最終観測時点を示す確率変数
 - 欠測識別変数ベクトル R_i (欠測: 0, 観測: 1を並べたベクトル)は使わない
- 被験者番号, 投与群は略す
- 計画された評価時点は, 時点 T (全員共通)
 - 具体例では「時点4」を評価時点とする
- MARはMNARの一部
 - **注意: 「MNARである」は「MARでない」を意味しない**

本セミナーでの仮定

- 基本的に単調な欠測を仮定
 - ただし, 単調性が重要な仮定となって成り立つ部分も多いため, 適宜「単調な欠測のみの場合」と記載する
 - 非単調な場合, MARを仮定したMIで非単調な部分を補完し, 単調な欠測とした後に, 本稿の手法を用いることは可能。

PMMの対象となるデータ

中止時点ごとに応答変数の分布が異なる 評価時点



やりたいこと

欠測値(×)の影響も考慮した 最終時点の群間差の評価

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

○: 観測
×: 欠測

×の(条件付き)分布を○の(条件付き)分布で表現したい

⇒ 制約条件をつけることで実行

⇒ CCMV, NCMV, ACMV

応答変数の(条件付き)分布の式

$$f(Y_2 | Y_1, R=1)$$

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

$$f(Y_2 | Y_1, R=2)$$

観測時点 最終観測時点
↑ 大小関係が重要

PMMとは

製薬協

θ : 応答変数モデルのパラメータ
 ψ : 観測確率モデルのパラメータ

欠測パターンによって応答変数の分布が変わってよい

$$f(Y_1, \dots, Y_T, R = t | \theta, \psi) = f(Y_1, \dots, Y_T | R = t, \theta) \cdot P(R = t | \psi)$$

時点1 ~ tまで観測

$$= f(Y_1, \dots, Y_t | R = t, \theta) \times f(Y_{t+1}, \dots, Y_T | Y_1, \dots, Y_t, R = t, \theta)$$

観測(O) 欠測(x) 観測(O)

データから識別可能 このままではデータから識別不可能

$\times P(R = t | \psi)$ ⇒ 「制約条件」をつけて、識別可能にする

※O:観測, x:欠測

2015年度 計量生物セミナー 9

CCMV (Complete Case Missing Value)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4	
パターン1	○	×	×	×	R = 1
パターン2	○	○	×	×	R = 2
パターン3	○	○	○	×	R = 3
パターン4	○	○	○	○	R = 4

Complete Case
 (投与完了したパターンのみと対応づける)

$$f(Y_2 | Y_1, R = 1, \theta) = f(Y_2 | Y_1, R = 4, \theta)$$

× (欠測データ)の分布 ○ (観測データ)の分布

2015年度 計量生物セミナー 10

NCMV (Neighboring Case Missing Value)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4	
パターン1	○	×	×	×	R = 1
パターン2	○	○	×	×	R = 2
パターン3	○	○	○	×	R = 3
パターン4	○	○	○	○	R = 4

Neighboring Case
 (注目する欠測データのパターンに最も近いパターンのみと対応づける)

$$f(Y_2 | Y_1, R = 1, \theta) = f(Y_2 | Y_1, R = 2, \theta)$$

× (欠測データ)の分布 ○ (観測データ)の分布

2015年度 計量生物セミナー 11

ACMV (Available Case Missing Value)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4	
パターン1	○	×	×	×	R = 1
パターン2	○	○	×	×	R = 2
パターン3	○	○	○	×	R = 3
パターン4	○	○	○	○	R = 4

Available Case
 (利用可能なデータのパターン全てと対応づける)

$$f(Y_2 | Y_1, R = 1, \theta) = f(Y_2 | Y_1, R \geq 2, \theta)$$

× (欠測データ)の分布 ○ (観測データ)の分布

2015年度 計量生物セミナー 12

CCMV, NCMV, ACMV と MAR, MNAR

製薬協

➤ **定理1 (Molenberghs, et al., 1998)**
単調な欠測のみの場合,
ACMV ⇔ MAR

単調な欠測のみの場合,

◎「必要十分条件」より、「ACMV でなければ MAR でない」
 ⇒ (一部を除いて)CCMV, NCMV は MAR ではない

◎MAR を仮定した MI は, ACMV を仮定した PMM の1つ

※SASでは, missingdata.org.uk の
 マクロ %patternmixture で実行可能(高橋, 2015)

※CCMV, NCMV, ACMV を含む一般的な枠組み
 "interior family" については Thijs et al. (2002), 高橋(2015) 参照

2015年度 計量生物セミナー

13

発表内容

製薬協

1. PMM の基礎

- ① 制約条件 CCMV, NCMV, ACMV
- ② MI を用いた PMM の実装1: ACMV
2. NFD と NFMV
3. NRC (2010) の PMM の感度分析とその応用

2015年度 計量生物セミナー

14

MI を用いたPMMの実装 ACMV (Step1)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

両方観測
⇒ 補完モデル構築

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	○	×	×
パターン2	○	○	○	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

共変量

$$f(Y_2 | Y_1, R \geq 2) \stackrel{\text{ACMV}}{=} f(Y_2 | Y_1, R = 1)$$

◎以下, sequential modeling method を紹介する。
 別の方法: join modeling approach, full conditional specification は
 「主解析」の発表, O'Kelly and Ratitch (2014), Carpenter and Kenward (2013),
 Van Buuren (2013) など参照 2015年度 計量生物セミナー

15

MI を用いたPMMの実装 ACMV (Step2)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

全て観測
⇒ 補完モデル構築

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	○	×	×
パターン2	○	○	○	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

共変量

$$f(Y_3 | Y_1, Y_2, R \geq 3) \stackrel{\text{ACMV}}{=} f(Y_3 | Y_1, Y_2, R = 1)$$

$$= f(Y_3 | Y_1, Y_2, R = 2)$$

2015年度 計量生物セミナー

16

MI を用いたPMMの実装 ACMV (Step3)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

共変量

前のステップで補完

補完

ACMV

全て観測
⇒ 補完モデル構築

$$f(Y_4 | Y_1, Y_2, Y_3, R = 4) = f(Y_1 | Y_1, Y_2, Y_3, R = 1)$$

$$= f(Y_1 | Y_1, Y_2, Y_3, R = 2)$$

$$= f(Y_1 | Y_1, Y_2, Y_3, R = 3)$$

2015年度 計量生物セミナー 17

MI を用いたPMMの実装 ACMV (Step4)

製薬協

- 補完された完全データをもとに、解析を実施
 - 解析モデルは別途指定
 - ANCOVA, MMRM...etc
- 補完・解析のステップを繰り返す
 - 補完1回ごとに1つの解析結果
- 解析結果を1つに統合

◎「主解析」の発表のMIと同様の手順

※CCMV, NCMV の場合は Appendix 参照

2015年度 計量生物セミナー 18

発表内容

製薬協

- PMM の基礎
- NFD と NFMV
 - 欠測メカニズム NFD と制約条件 NFMV
- NRC (2010)の PMM の感度分析とその応用

2015年度 計量生物セミナー 19

NFMVとは

製薬協

- 制約条件の1つ
 - CCMV, NCMV, ACMVの仲間
 - ただし、制約条件としては不十分
- MNARのうち、比較的現実的な状況を示す
 - 単調な欠測のみの場合、NFD と同値
- 注意) NFMV, NCMV, NFD は全て異なる用語
 - NFMV: Non-Future Missing Value
 - NCMV: Neighboring Case Missing Value
 - NFD: Non-Future Dependence → SM

} PMM

2015年度 計量生物セミナー 20

ACMV と NFMV

製薬協

	ACMV				NFMV				
	時点1	時点2	時点3	時点4	時点1	時点2	時点3	時点4	
パターン1	○	x	x	x	○	x	x	x	R = 1
パターン2	○	○	x	x	○	○	x	x	R = 2
パターン3	○	○	○	x	○	○	○	x	R = 3
パターン4	○	○	○	○	○	○	○	○	R = 4

x が ○ から特定可能

x を特定するのに x の情報が必要

➡ 追加の(制約)条件が必要

2015年度 計量生物セミナー 21

NFD と NFMV (欠測メカニズム NFD)

製薬協

➤ **NFD (Non Future Dependence)**とは? (Kenward, et al., 2003)

$$P(R = t | Y_1, \dots, Y_T, \psi) = P(R = t | Y_1, \dots, Y_t, Y_{t+1}, \psi)$$

最終観測時点が t 観測
 = $(t + 1)$ 時点から欠測 これが欠測する確率

過去 現在
 ◎ Y_{t+1} が欠測する確率は Y_1, \dots, Y_t, Y_{t+1} には依存するが, Y_{t+2}, \dots, Y_T には依存しない。
自分 (Y_{t+1}) より後のデータ(未来)

例) Diggle and Kenward. (1994)

$$\text{logit}(P(R = t | Y_1, \dots, Y_T, \psi)) = \psi_0 + \psi_1 Y_t + \psi_2 Y_{t+1}$$

◎ $\psi_2 = 0 \iff \text{MAR}$ 最終観測 最初の欠測

2015年度 計量生物セミナー 22

欠測メカニズム: NFD の位置づけ

製薬協

MCAR 最終観測時点が時点 t
 = 時点 $(t + 1)$ で最初の欠測が起こる確率

$$P(R = t | Y_1, \dots, Y_T, \psi) = P(R = t | \psi)$$

MAR

$$P(R = t | Y_1, \dots, Y_T, \psi) = P(R = t | Y_1, \dots, Y_t, \psi)$$

既知

MNAR (MARを含む)

$$P(R = t | Y_1, \dots, Y_T, \psi) \neq P(R = t | Y_1, \dots, Y_t, \psi)$$

でもよい(MARでもよい).

重要な一例
◎ **NFD**

$$P(R = t | Y_1, \dots, Y_T, \psi) = P(R = t | Y_1, \dots, Y_t, Y_{t+1}, \psi)$$

◎ 欠測確率が、応答変数に影響を与える 既知 未知 (最初の欠測値)

2015年度 計量生物セミナー 23

NFD と NFMV (制約条件 NFMV)

製薬協

➤ **NFMV (Non-Future Missing Value)**とは?

■ やや不足のある制約条件(Kenward et al., 2003; Lu et al., 2015)

$\forall s \geq 3, \forall t \leq s - 2$ のとき,
 時点3から s は t より2以上大きい 最終観測時点 $(s - 1)$ 以降
→ 時点 s で欠測した症例含む

$$f(Y_s | Y_1, \dots, Y_{s-1}, R = t, \theta) = f(Y_s | Y_1, \dots, Y_{s-1}, R \geq s - 1, \theta)$$

↑ s は t より2以上大きい 時点 $t + 1$ から欠測
↓ 観測データだけでは特定しきれない

$s = 3, t = 1$ のとき

	時点1	時点2	時点3	時点4	
パターン1	○	x	x	x	R = 1
パターン2	○	○	x	x	R = 2
パターン3	○	○	○	x	R = 3
パターン4	○	○	○	○	R = 4

欠測し始めて2時点目以降 欠測し始めて2時点目
 最初の欠測時点は特定していない 欠測データも使って特定

2015年度 計量生物セミナー 24

NFD と NFMV (制約条件 NFMV)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4	NFMV
パターン1	○	×	×	×	$R = 1$
パターン2	○	○	×	×	$R = 2$
パターン3	○	○	○	×	$R = 3$
パターン4	○	○	○	○	$R = 4$

× : NFMVでは特定されない
× : × が特定されなければ特定されない

→ 制約条件を追加

◎簡単に思いつくのはCCMV, NCMV, ACMV
 → missingdata.org.ukのマクロ %patternmixture で (CCMV, NCMVは) 実行可能 (高橋, 2015)

2015年度 計量生物セミナー 25

NFD と NFMVの関係

製薬協

• **定理2 (Kenward, et al., 2003)**
 単調な欠測のみの場合,
 $NFMV \Leftrightarrow NFD$

◎NFDは自然な仮定
 ⇒ 定理2より, (単調な欠測のみの場合)
 NFMVも自然な仮定

2015年度 計量生物セミナー 26

制約条件のまとめ1

CCMV, NCMV, ACMV と NFMV

製薬協

- CCMV, NCMV, ACMV
 - 全ての(応答変数の)分布が特定できる
- NFMV
 - 単調な欠測のみの場合, SMで用いる欠測メカニズム NFD と同値
 - 特定しきれない分布が残る
 - 追加の制約条件(最初の欠測データの分布)が必要
 - NFMV + CCMV
 - NFMV + NCMV
 - NFMV + ACMV (⇒ 全体としてACMV)

	時点1	時点2	時点3	時点4	NFMV
パターン1	○	×	×	×	$R = 1$
パターン2	○	○	×	×	$R = 2$
パターン3	○	○	○	×	$R = 3$
パターン4	○	○	○	○	$R = 4$

× : NFMVだけでは特定できない
 ⇒ CCMV, NCMV, ACMV追加

missingdata.org.ukのマクロ %patternmixtureでNFMV+CCMV, NFMV+NCMVは実行可能(高橋, 2015)

2015年度 計量生物セミナー 27

制約条件のまとめ2

CCMV と NFMV + CCMV の違い

製薬協

CCMV				NFMV + CCMV						
	時点1	時点2	時点3	時点4		時点1	時点2	時点3	時点4	NFMV
パターン1	○	×	×	×	パターン1	○	×	×	×	$R = 1$
パターン2	○	○	×	×	パターン2	○	○	×	×	$R = 2$
パターン3	○	○	○	×	パターン3	○	○	○	×	$R = 3$
パターン4	○	○	○	○	パターン4	○	○	○	○	$R = 4$

× 全体に対してCCMV
× に対してCCMV
× に対してはNFMV

2015年度 計量生物セミナー 28

制約条件のまとめ3

ACMV と NFMV + ACMV ($NFMV + ACMV = ACMV$)

製薬協

	ACMV				NFMV + ACMV				
	時点1	時点2	時点3	時点4	時点1	時点2	時点3	時点4	
パターン1	○	x	⊗	x	パターン1	○	x	⊗	$R = 1$
パターン2	○	○	⊗	x	パターン2	○	○	⊗	$R = 2$
パターン3	○	○	○	x	パターン3	○	○	○	$R = 3$
パターン4	○	○	○	○	パターン4	○	○	○	$R = 4$

⊗ にACMVを追加
全体としてACMV

◎NFMV + ACMV を実装したいとき
⇒ ACMV を実装すればよい
⇒ 単調な欠測のみならば, MAR を仮定した MI は実装法の1つ

2015年度 計量生物セミナー 29

発表内容

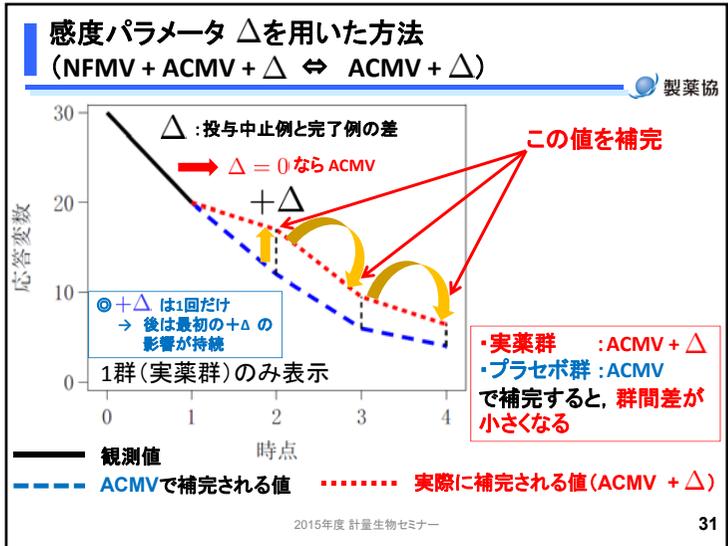
製薬協

1. PMM の基礎
2. NFD と NFMV

3. NRC (2010)の PMM の感度分析とその応用

- ① MI を用いた PMM の実装2: NFMV
- ② Tipping Point Analysis

2015年度 計量生物セミナー 30



感度分析 (PMM・MI を用いた方法)

製薬協

利点

- 感度パラメータの解釈が明瞭 (NRC, 2010)
 - ただし, パラメータの妥当な範囲の設定などは難しい
- 観測データのモデル診断が容易に行える (NRC, 2010)
- 補完モデルに柔軟性を持たせられる (Lu *et al.*, 2015)
- 欠測データの分布と観測データの分布の関係が明瞭 (Lu *et al.*, 2015)
- SASでの実行が可能
 - missingdata.org.uk のマクロ (高橋, 2015), Proc MI (伊藤・西本, 2014)

欠点

- 補助的な情報を組み込む際に, モデルの再構築等が必要で面倒 (NRC, 2010)
- 測定時点が多い場合, 多くの仮定を追加しなければ, 重み付き和 (群全体の有効性の平均) が複雑になる (NRC, 2010)
 - 色々な仮定が必要になるが, データから検証することは難しいものも多い

◎PMM・MIを用いた感度分析の事例が出始めている

★「事例紹介」

2015年度 計量生物セミナー 32

NRC (2010)の感度分析のまとめかた

製薬協

■ 科学的にコンセンサスの得られた方法はないが、たとえば以下のような方法が考えられる

□ Δ の範囲を事前に設定し、推定値の最大値・最小値を示す

✓ 本節の方法

✓ 範囲は計画書で指定

□ MARを仮定した解析の結論が覆る Δ の値を示す

✓ 次節の方法: Tipping Point Analysis

✓ 検定の有意差が消える

✓ 群間差の推定値が極端に小さくなる

□ Δ ごとに、得られた推定値を要約する

2015年度 計量生物セミナー

33

NRC (2010)の感度分析

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4	NFMV
パターン1	○	×	×	×	R = 1
パターン2	○	○	×	×	R = 2
パターン3	○	○	○	×	R = 3
パターン4	○	○	○	○	R = 4

■ : NFMVでは決まらない部分

時点1	$E[Y_1] = \mu_1$	+	Δ	Δ は最初の欠測時点のみに入る
時点2	$E[Y_2 Y_1, R \geq 2] = \mu_2 + Y_1 \beta_2$	→		$E[Y_2 Y_1, R = 1] = \Delta_{\mu_2} + \mu_2 + Y_1 \beta_2$
時点3	$E[Y_3 Y_2, R \geq 3] = \mu_3 + Y_2' \beta_3$	→		$E[Y_3 Y_2, R = 2] = \Delta_{\mu_3} + \mu_3 + Y_2' \beta_3$
時点4	$E[Y_4 Y_3, R = 4] = \mu_4 + Y_3' \beta_4$	→		$E[Y_4 Y_3, R = 3] = \Delta_{\mu_4} + \mu_4 + Y_3' \beta_4$

◎ Δ が全て0ならACMV (\Leftrightarrow MAR) (Kenward et al., 2003)

2015年度 計量生物セミナー

34

計画時の Δ の範囲の設定方法(案)

製薬協

➢ Lu et al. (2015)での提案

■ $\sqrt{V[Y_s | Y_{s-1}]}$ の(過去の推定値の)定数倍

■ 投与群内での $E[Y_s - Y_0]$ の(過去の推定値の)定数倍

□例) 評価時点の PANSS total score のベースラインからの変化量は大体30以下. その40%を取って,

$$30 \times 0.4 = 12$$

くらいが妥当では?

➡ $0 \leq \Delta \leq 12$ と設定

◎「40%」の妥当性の根拠は不明

※以下, Δ は全時点共通とする

(群ごとに別々の Δ とすることもある)

2015年度 計量生物セミナー

35

MIを用いたPMMの実装

NFMV + ACMV + Δ (Step1: ACMV + Δ 部分)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4		時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×	説明変数 応答変数	○	○	×	×
パターン2	○	○	×	×		○	○	○	×
パターン3	○	○	○	×		○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○		○	○	○	○

説明変数 応答変数

両方観測
⇒ 補完モデル構築

$$f(Y_2 | Y_1, R \geq 2) \stackrel{\text{ACMV}}{=} f(Y_2 | Y_1, R = 1)$$

補完 ($Y_2 + \Delta$)

ACMV + Δ

2015年度 計量生物セミナー

36

MI を用いたPMMの実装 NFMV + ACMV + Δ (Step2: ACMV + Δ 部分)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

全て観測
⇒ 補完モデル構築

ACMV

補完($Y_3 + \Delta$)

ACMV + Δ

$$f(Y_3 | Y_1, Y_2, R \geq 3) = f(Y_1, Y_2, R = 2)$$

2015年度 計量生物セミナー 37

MI を用いたPMMの実装 NFMV + ACMV + Δ (Step3: ACMV + Δ 部分)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

全て観測
⇒ 補完モデル構築

ACMV

補完($Y_4 + \Delta$)

ACMV + Δ

$$f(Y_4 | Y_1, Y_2, Y_3, R = 4) = f(Y_1, Y_2, Y_3, R = 3)$$

2015年度 計量生物セミナー 38

MI を用いたPMMの実装 NFMV + ACMV + Δ (Step4: NFMV部分)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

両方観測
⇒ 補完モデル構築

NFMV

前のステップで補完

補完(Y_3)

↑ +Δしない

↑ Δの影響あり

$$f(Y_3 | Y_1, Y_2, R \geq 2) = f(Y_1, Y_2, R = 1)$$

2015年度 計量生物セミナー 39

MI を用いたPMMの実装 NFMV + ACMV + Δ (Step5: NFMV部分)

製薬協

	時点1	時点2	時点3	時点4
パターン1	○	×	×	×
パターン2	○	○	×	×
パターン3	○	○	○	×
パターン4	○	○	○	○

説明変数 応答変数

全て観測
⇒ 補完モデル構築

NFMV

前のステップで補完

補完(Y_4)

↑ +Δしない

↑ Δの影響あり

$$f(Y_4 | Y_1, Y_2, Y_3, R \geq 3) = f(Y_1, Y_2, Y_3, R = 1)$$

$$= f(Y_1, Y_2, R = 2)$$

2015年度 計量生物セミナー 40

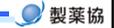
MI を用いたPMMの実装 NFMV + ACMV + Δ (Step6: 解析)



- 補完された完全データをもとに、解析を実施
 - 解析モデルは別途指定
 - ANCOVA, MMRM...etc
- 補完・解析のステップを繰り返す
 - 補完1回ごとに1つの解析結果
- 解析結果を1つに統合

◎「主解析」の発表のMIと同様の手順

マクロ %delta_pmm: 感度パラメータの入れ方1



➢ 感度パラメータの入れ方 Y_{s-1}, Y_s : ACMV の場合に補完される値

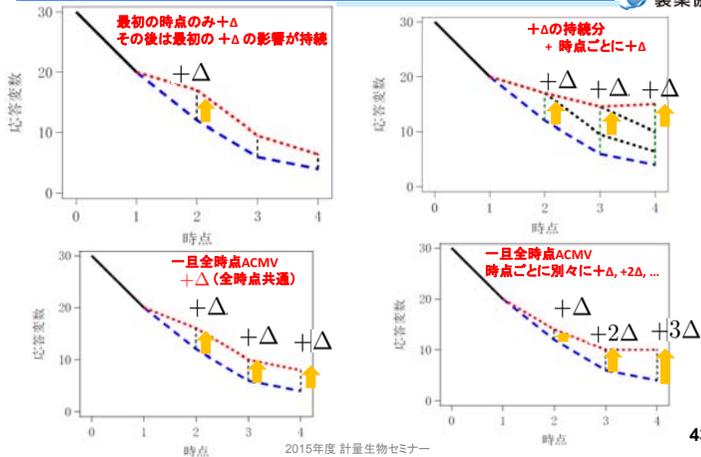
$$\underbrace{Y_s}_{\text{ACMV}} + \Delta \quad \begin{array}{l} \Delta : \text{観測値と欠測値の違い(絶対値)} \\ \delta : \text{観測と欠測値の違い(割合)} \end{array}$$

+ 観測値と欠測値の差

$$\underbrace{Y_s}_{\text{ACMV}} \times (1 + \delta) \quad \begin{array}{l} \times \text{観測値と欠測値の違い(割合)} \\ \text{※応答変数が小さい方が「有効」} \end{array}$$

$$\underbrace{Y_{s-1}}_{\text{1時点前}} + \underbrace{(Y_s - Y_{s-1})}_{\text{ACMVの1時点前からの改善分}} \times (1 - \delta) \quad \begin{array}{l} \times \text{観測値と} \\ \text{欠測値の違い} \\ \text{(割合)} \end{array}$$

マクロ %delta_pmm: 感度パラメータの入れ方2



発表内容

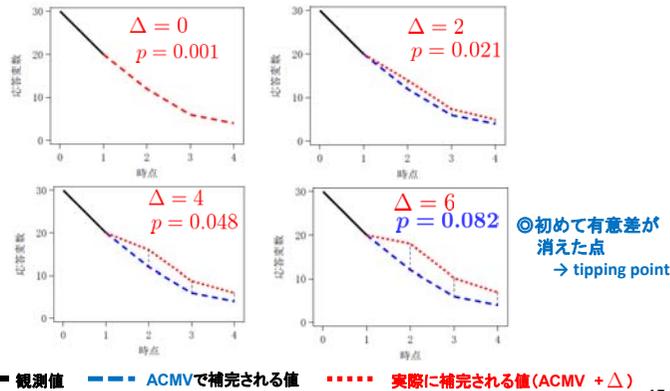


1. PMM の基礎
2. NFD と NFMV
3. NRC (2010)の PMM の感度分析とその応用
 - ① 感度パラメータを用いた PMM の感度分析の基礎
 - ② Tipping Point Analysis

Tipping Point Analysis



※実薬群: ACMV + Δ で補完。プラセボ群: ACMV で補完(架空の例)。実薬群のみプロット



2015年度 計量生物セミナー

45

Tipping Point Analysis



➤ 感度パラメータ Δ を動かす

■ 有意差が消える Δ の値: Tipping Point

- MAR を仮定した解析で有意差ありが前提
- どのくらい Δ を動かせば有意差が消えるか？
 - ✓ MAR を仮定した解析(検定)の結果がどの程度安定しているか？

■ マクロ: %delta_and_tip

- Δ の値が決まった後は %delta_pmm を呼び出して実行
 - ✓ %delta_pmm のオプションは使用可能

2015年度 計量生物セミナー

46

missingdata.org.uk のマクロ(タイトル要検討)



➤ CCMV, NCMV, ACMV

- CCMV, NCMV: %patternmixture
- ACMV (\Leftrightarrow MAR): %MI_inclusive

➤ NFMV+CCMV, NFMV+NCMV, NFMV+ACMV

- NFMV+CCMV, NFMV+NCMV: %patternmixture
- NFMV + ACMV (\Leftrightarrow ACMV \Leftrightarrow MAR): %MI_inclusive

➤ NRC (2010) の感度分析

- NFMV + ACMV + Δ : %delta_pmm
- Tipping Point Analysis: %delta_and_tip

※単調な欠測のみを仮定

2015年度 計量生物セミナー

47

本発表のまとめ



➤ MNAR を仮定した PMM の基礎

- 単調な欠測のみのとき, MAR \Leftrightarrow ACMV

➤ NFD と NFMV

- 単調な欠測のみのとき, NFD \Leftrightarrow NFMV

- MNAR の中で比較的自然的な仮定

- NFMV + ACMV = ACMV

➤ NRC (2010) の感度分析

- NFMV + (ACMV + Δ)
- ACMV (単調な欠測のみの場合 MAR) からのずれをみる
 - 単調な欠測のみの場合 $\Delta = 0$ なら MAR
 - マクロ %delta_pmm
- Tipping Point Analysis: 有意差が消えるまで Δ を動かす
 - マクロ %delta_and_tip

2015年度 計量生物セミナー

48

参考文献



- Carpenter, J., & Kenward, M. (2012). *Multiple imputation and its application*. John Wiley & Sons.
- Diggle, P., & Kenward, M. G. (1994). Informative drop-out in longitudinal data analysis. *Applied statistics*, 49-93.
- Kenward, M. G., Molenberghs, G., & Thijs, H. (2003). Pattern-mixture models with proper time dependence. *Biometrika*, 90(1), 53-71.
- Little, R. J., & Rubin, D. B. (2012). *Statistical analysis with missing data*. John Wiley & Sons.
- Lu, K., Chen, C., and Li, D. (2015). A pattern-mixture model with nonfuture dependence and shift in current missing values. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 25; 548-569.
- Molenberghs, G., Michiels, B., Kenward, M. G., & Diggle, P. J. (1998). Monotone missing data and pattern-mixture models. *Statistica Neerlandica*, 52(2), 153-161.
- Molenberghs, G., & Kenward, M. (2007). *Missing data in clinical studies* (Vol. 61). John Wiley & Sons.
- National Research Council. (2010). *The prevention and treatment of missing data in clinical trials*. National Academy Press.
- O'Kelly, M., & Ratitch, B. (2014). *Clinical trials with missing data: A guide for practitioners*. John Wiley & Sons.
- 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.
- Thijs, H., Molenberghs, G., Michiels, B., Verbeke, G., & Curran, D. (2002). Strategies to fit pattern-mixture models. *Biostatistics*, 3(2), 245-265.
- Van Buuren, S. (2012). *Flexible imputation of missing data*. CRC press.