

欠測のあるデータに対する解析手法の基礎 ～ (4) placebo Multiple Imputation ～



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)

株式会社大塚製薬工場 大江基貴

Contents



- Introduction
 - “Efficacy” と “Effectiveness”
 - 感度分析: Estimand6に対応する解析
- pMI(placebo Multiple Imputation)
 - 概念
 - 諸種の方法
- シミュレーション・データへの適用
- まとめ

Estimandの分類



- Efficacy : 計画通りに投与された薬剤の効果
 - Per-protocol (de jure) Estimand
- Effectiveness : 実際に投与された薬剤(もしくは治療方針)の効果
 - ITT (de facto) Estimand

- NRC(2010)
 - ⇒ 5種類
- Mallinckrodt *et al.* (2012), Mallinckrodt(2013)
 - ⇒ NRC+1=6種類
- Mallinckrodt *et al.* (2014)
 - ⇒ Mallinckrodt *et al.* (2012)から3種類 pick up (Estimand 1, 3, 6)

NRC(2010)とMallinckrodt(2013)の記載 6種類のEstimand(慢性疾患の第III相試験を想定)



Estimand	仮説	推測の対象	被験者	評価時点	Rescue Medication後のデータ
1	Effectiveness	割り付け群(治療方針) 最初に	全被験者	計画された時点	主解析に含める
2	Efficacy	割り付けられた治療 最初に	最初の治療に耐えられた被験者のみ	計画された時点	主解析に含めない
3	Efficacy	割り付けられた治療 最初に	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
4	Effectiveness	割り付けられた治療 最初に	全被験者	未定義	主解析に含めない
5	Effectiveness	割り付けられた治療 最初に	全被験者	未定義	主解析に含めない
6	Effectiveness	割り付けられた治療 最初に	全被験者	計画された時点	補完することが望ましい

NRC(2010)とMallinckrodt(2013)の記載 6種類のEstimand: Estimand 6

製薬協

- 計画された時点での、最初に割り付けられた治療による応答変数の変化の群間差
 - 仮説: Effectiveness
 - 推測の対象: 最初に割り付けられた治療
 - 対象集団: ランダム化された全症例
 - 評価時点: 計画された時点
- 投与中止後のデータ
 - Rescue Medicationなしの時点は利用
 - Rescue Medication使用後は使用せず、補完
 - 「投与中止後は無治療」を想定 ⇒ 「最初に割り付けられた治療」の評価

選択肢の一つが, placebo
Multiple Imputation (pMI)

(特徴)
例えば「中止後ベースライン値に戻る」ような薬剤に対して、中止症例の影響を合わせて評価

(注意点)
補完方法によって結果が変わる ⇒ 補完モデルの候補が多いのでその妥当性の検討が必要

※ 完了例と中止例で経時推移が大きく異なる場合、「全体の平均」の解釈には注意が必要

2015年度 計量生物セミナー 5

投与中止後データの補完 (Estimand 6)

製薬協

試験中止までに、

- Rescueなし Follow Upなし
- Rescueなし Follow Upあり
- Rescueあり Follow Upあり

本発表では、簡単のためパターン①を想定する

2015年度 計量生物セミナー 6

placebo Multiple Imputation (pMI) の概念

製薬協

- MARを仮定したMultiple Imputation
 - Efficacyの評価
 - 投与中止後も、薬剤投与が続いていることを想定した、薬効の評価
 - 投与中止した被験者の群のデータから補完
 - 主解析としてのMI (MARを想定)
- placebo Multiple Imputation
 - Effectivenessの評価
 - 投与中止後、疾患及び薬剤の特性に応じて推移が変化することを想定した、投与中止も含めたうえで他治療の影響を除いた最初に割り付けられた治療の評価
 - 参照群 (Placebo群) のデータから補完
 - 感度分析としての位置づけもある

脱落被験者 (実薬群) の推移

投与中止

時点1 時点2 時点3 時点4

2015年度 計量生物セミナー 7

諸種のpMI・その他のMI

製薬協

- 投与中止後の推移は、疾患及び薬剤の特性に応じて変わる。
 - 特性に応じた適切な補完モデルが必要
- Carpenter *et al.* (2013)
 - Jump to Reference (J2R)
 - Last mean carried forward (LMCF)
 - Copy increments in reference (CIR)
 - Copy reference (CR)
- DIA マクロ (missingdata.org.uk)
 - Average last mean carried forward (ALMCF)
 - Own last mean carried forward (OLMCF)

脱落被験者 (実薬群) の推移の例

時点1 時点2 時点3 時点4

2015年度 計量生物セミナー 8

pMIによる解析結果の解釈 (Ayele et al., 2014)



➤ Effectivenessの立場

- 疾患及び薬剤の特性に応じて適切に補完モデルを選択することで、Effectivenessに対する妥当な推定量を与える

➤ Efficacyの立場

- 補完モデルによっては、一貫してEfficacyに対する保守的な推定量を与えることがある
 - これまでLOCF, BOCFに期待されていた役割を果たす可能性がある
 - Ayele et al. (2014)は、J2Rがこの役割を担うことを示唆している
- この意味で、MNARの一つの特別な形式に対応する解析、すなわち感度分析と捉えることもできる

補完の一般的な流れ (Carpenter et al., 2013)



➤ pMIの説明のために、Joint Modelingに基づくアプローチ (Schafer, 1997)を想定

1. 群ごとに、(MARを想定したも)すべての被験者の観測データを利用し、パラメータ推定モデル(ここでは分散共分散行列にUNを指定したMMRMを想定)をMCMCにより適合させ、平均ベクトル及び分散共分散行列の事後分布を得る(Priorはともに対応する無情報事前分布)
2. 1.の事後分布から各パラメータをサンプリングする。
3. 2.のパラメータに基づいて、被験者ごとに観測データと欠測データの同時分布を特定し、観測データで条件つけた欠測データの条件付き分布から、欠測データをサンプリングし、完全データを生成する
4. ステップ1~3をM回繰り返し、M個の補完された完全データセットを作成する
5. 完全データセットごとに、関心のあるモデルを適合させ、得られるパラメータをRubinの規則に従って統合し、統計的推測を行う

ステップ3. は、pMIの種類によって内容が異なる

場面の特定



➤ 経時データを扱う無作為化臨床試験

- 2群(実薬群, プラセボ群)
- 計画された観測時点は、ベースラインを除いて、 J 時点
- 応答変数は連続量で、多変量正規分布に従うことを仮定
 - 観測データと欠測データは、同じ分布に従うとする(Type Iの仮定)
 - ✓ 「(多変量)正規分布」という意味で同分布であり、分散共分散構造は異なってもよい
- 簡単のため、ベースライン測定値以外の共変量は考慮しない
- 欠測には、単調な欠測を想定する

➤ 以降では、実薬群の被験者が投与中止となった際の、各pMIによる補完プロセスについて説明を行う

- 参照(プラセボ)群の被験者が投与中止となった際の補完は、いずれのpMIでも、通常のMI(MAR)による補完プロセスと同じとする

表記法の整理



- $i = 1, \dots, N$: 被験者を表す指示変数
- $j = 0, \dots, J$: 時点を表す指示変数 ($j = 0$ はベースライン)
- $D_i \in (0, \dots, J)$: (投与中止前の)最終観測時点(ベースラインは必ず観測されるとする)
- $Y_i = \begin{pmatrix} Y_i^o \\ Y_i^m \end{pmatrix}$: 応答変数ベクトル

ここに、 $Y_i^o = (Y_{i0}, Y_{i1}, \dots, Y_{iD_i})^T$, $Y_i^m = (Y_{i(D_i+1)}, \dots, Y_{iJ})^T$

- $\mu_{a,j}, \mu_{r,j}$: それぞれ実薬群, 参照群の時点 j の平均パラメータ
- $\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix}$: 時点 D_i で分割した実薬群(上), 参照群(下)の分散共分散行列
- つまり左上から、ブロック行列のサイズは
 $(D_i + 1) \times (D_i + 1)$, $(D_i + 1) \times (J - D_i)$
 $(J - D_i) \times (D_i + 1)$, $(J - D_i) \times (J - D_i)$

J2R (Jump to Reference)

投与中止後の欠測データの分布は、参照群(プラセボ群)の分布にジャンプする

観測データと欠測データの同時分布

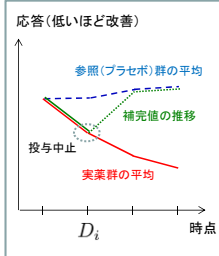
- 平均ベクトル $(\mu_{a,0}, \dots, \mu_{a,D_i}, \mu_{r,D_i+1}, \dots, \mu_{r,J})^T$
ここから先は、プラセボ群の平均

分散共分散行列

$$\begin{bmatrix} A_{11} & A_{11}R_{11}^{-1}R_{12} \\ R_{21}R_{11}^{-1}A_{11} & R_{22} - R_{21}R_{11}^{-1}(R_{11} - A_{11})R_{11}^{-1}R_{12} \end{bmatrix}$$

観測データで条件つけた欠測データの条件付き分布

- 平均ベクトル $\mu_{r,i}^m + R_{21}R_{11}^{-1}(Y_i^o - \mu_{a,i}^o)$
- 分散共分散行列 $R_{22} - R_{21}R_{11}^{-1}R_{12}$
- ここに $\mu_{a,i}^o = (\mu_{a,0}, \dots, \mu_{a,D_i})^T$, $\mu_{r,i}^m = (\mu_{r,D_i+1}, \dots, \mu_{r,J})^T$



CIR (Copy Increments in Reference)

投与中止後の欠測データの推移は、参照群(プラセボ群)の推移と平行となる

観測データと欠測データの同時分布

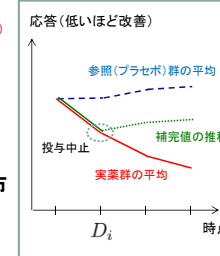
- 平均ベクトル $(\mu_{a,0}, \dots, \mu_{a,D_i}, \mu_{a,D_i} + (\mu_{r,D_i+1} - \mu_{r,D_i}), \dots, \mu_{a,D_i} + (\mu_{r,J} - \mu_{r,D_i}))^T$
脱落時点以降はプラセボ群の推移(時点ごとに異なる)

分散共分散行列

$$\begin{bmatrix} A_{11} & A_{11}R_{11}^{-1}R_{12} \\ R_{21}R_{11}^{-1}A_{11} & R_{22} - R_{21}R_{11}^{-1}(R_{11} - A_{11})R_{11}^{-1}R_{12} \end{bmatrix}$$

観測データで条件つけた欠測データの条件付き分布

- 平均ベクトル $(\mu_{a,D_i} - \mu_{r,D_i})\mathbf{1}_i + \mu_{r,i}^m + R_{21}R_{11}^{-1}(Y_i^o - \mu_{a,i}^o)$
- 分散共分散行列 $R_{22} - R_{21}R_{11}^{-1}R_{12}$
- ここに $\mathbf{1}_i = (1, \dots, 1)^T$ ($(J - D_i) \times 1$ ベクトル)



CR (Copy Reference)

投与中止の被験者は、観測データ、欠測データともに、参照群(プラセボ群)の分布となる

観測データと欠測データの同時分布

- 平均ベクトル $(\mu_{r,0}, \dots, \mu_{r,D_i}, \mu_{r,D_i+1}, \dots, \mu_{r,J})^T$
最初からプラセボ群の平均

分散共分散行列

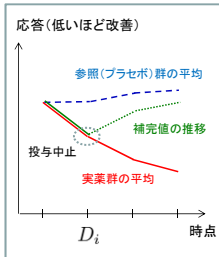
$$\begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} \\ R_{21} & R_{22} \end{bmatrix}$$

観測データで条件つけた欠測データの条件付き分布

- 平均ベクトル $\mu_{r,i}^m + R_{21}R_{11}^{-1}(Y_i^o - \mu_{a,i}^o)$
- 分散共分散行列 $R_{22} - R_{21}R_{11}^{-1}R_{12}$
- ここに $\mu_{a,i}^o = (\mu_{r,0}, \dots, \mu_{r,D_i})^T$

J2Rとの違いは、条件付き平均の残差の部分

- この違いにより、実薬群にCRを適用すると、J2Rとは大きく異なる推移を示すことがある



参考: MARを仮定したMI

投与中止後の欠測データの分布は、自身の群の分布 → 投与が続いていると仮定

観測データと欠測データの同時分布

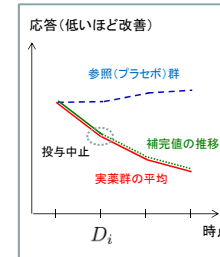
- 平均ベクトル $(\mu_{a,0}, \dots, \mu_{a,D_i}, \mu_{a,D_i+1}, \dots, \mu_{a,J})^T$
- 分散共分散行列 $\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix}$

観測データを条件とした欠測データの条件付き分布

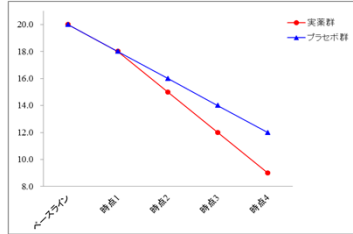
- 平均ベクトル $\mu_{a,i}^m + A_{21}A_{11}^{-1}(Y_i^o - \mu_{a,i}^o)$
- 分散共分散行列 $A_{22} - A_{21}A_{11}^{-1}A_{12}$

Proc MIの単調回帰(REG)

- Fully Conditional Specification (FCS)に基づくアプローチ (van Buuren et al., 2006)
- MCMCによる反復を回避することができる
- 単調な欠測にのみ適用可能



うつ病データ(土居ら, 2014)への適用



- 投与群: 2群 g
($g = 1$: 実薬群, $g = 2$: プラセボ群)
- 被験者数: 100例/群
- 時点数: ベースライン + 4時点
(時点4が主要評価時点)

主要評価項目は時点4の
ベースラインからの変化量の群間差

相関構造(両群同じ)

各時点の平均(SD)

測定値の 平均値	ベース ライン	時点 1	時点 2	時点 3	時点 4
実薬群	20.0 (4.0)	18.0 (5.0)	15.0 (5.0)	12.0 (6.0)	9.0 (6.0)
プラセボ群	20.0 (4.0)	18.0 (5.0)	16.0 (5.0)	14.0 (6.0)	12.0 (6.0)

	ベース ライン	時点 1	時点 2	時点 3	時点 4
ベース ライン	1	0.3	0.3	0.2	0.1
時点1	-	1	0.6	0.55	0.5
時点2	-	-	1	0.6	0.55
時点3	-	-	-	1	0.6
時点4	-	-	-	-	1

うつ病データ(土居ら, 2014)への適用

欠測確率の生成: ロジスティック回帰モデル(MAR)

y_i ($i = 0, 1, 2, 3, 4$): 時点 i の測定値

【時点ごとの累積欠測確率の目標値】

y_i ($i = 1, 2, 3, 4$) が欠測する確率は
以下の通り(両群共通)

時点1	時点2	時点3	時点4
5%	10%	13%	15%

$$p_i = 1 - \frac{1}{1 + \exp(-5.70 + 0.14y_{i-1})}$$

※単調な欠測のみ

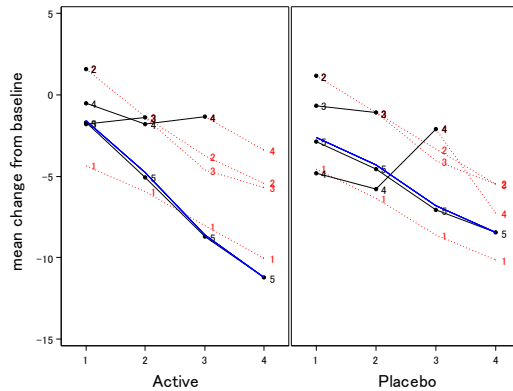
欠測パターン(O:観測, x:欠測)

今回の解析データでは、
以下の割合であった

	ベース ライン	時点1	時点2	時点3	時点4	実薬	プラセボ
パターン1	○	×	×	×	×	5	11
パターン2	○	○	×	×	×	4	3
パターン3	○	○	○	×	×	7	7
パターン4	○	○	○	○	×	1	4
パターン5	○	○	○	○	○	83	75

J2R(DIAマクロ)

※補完回数100回



黒の実線は、
欠測パターンごとの
観測データの平均値

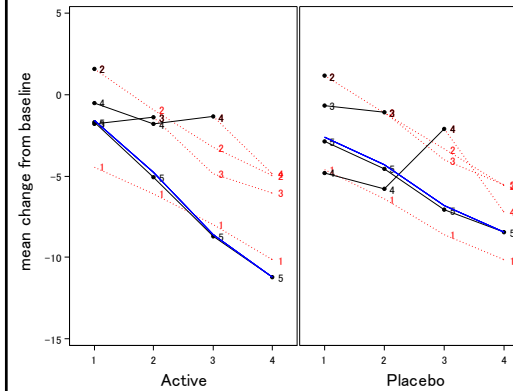
赤の点線は、
欠測パターンごとの
補完データの平均値

青の実線は、
観測データの全体の
平均値

図中の数値は、
欠測パターンを示す

CR(DIAマクロ)

※補完回数100回



黒の実線は、
欠測パターンごとの
観測データの平均値

赤の点線は、
欠測パターンごとの
補完データの平均値

青の実線は、
観測データの全体の
平均値

図中の数値は、
欠測パターンを示す

CIR (DIAマクロ)

製薬協

➤ DIAマクロの実行で、エラーが出力された

- 実行ログとプログラム・ソースを見る限り、パターン1が想定されていないプログラムになっていると考えられる

	ベースライン	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	○	○	○	○	×
パターン5	○	○	○	○	○

ベースライン以外のすべての規定時点で欠測

- DIAマクロにあるExample plotを見ても、パターン1は示されていない
- ただし、CIRの定義上は、パターン1でも補充可能

DIAマクロでCIRを実行する際は、注意が必要

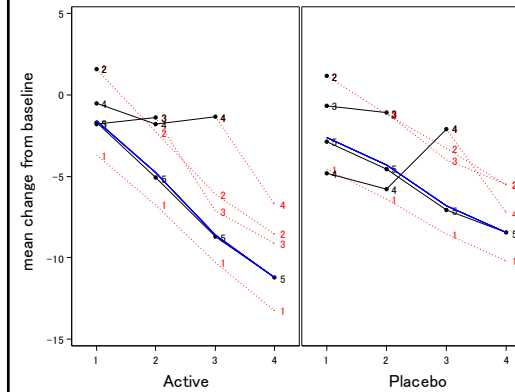
2015年度 計量生物セミナー

21

MAR (MCMC, DIAマクロ)

※補充回数100回

製薬協



黒の実線は、
欠測パターンごとの
観測データの平均値

赤の点線は、
欠測パターンごとの
補充データの平均値

青の実線は、
観測データの全体の
平均値

図中の数値は、
欠測パターンを示す

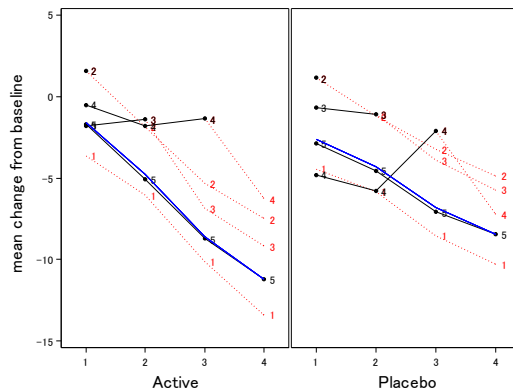
2015年度 計量生物セミナー

22

MAR (REG, 群ごとの単調回帰)

※補充回数100回

製薬協



黒の実線は、
欠測パターンごとの
観測データの平均値

赤の点線は、
欠測パターンごとの
補充データの平均値

青の実線は、
観測データの全体の
平均値

図中の数値は、
欠測パターンを示す

2015年度 計量生物セミナー

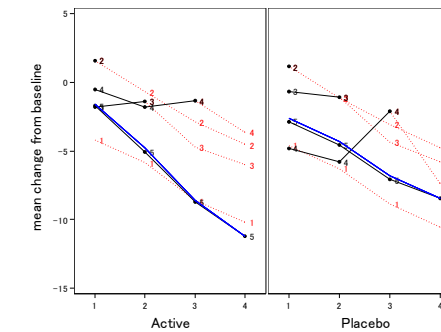
23

参考: Sequential Modeling (Ayele et al., 2014) ※補充回数100回

製薬協

➤ 時点ごとに、逐次的にBayesian回帰モデルを適用して欠測データを補充

- SASのProc MIにおけるREGステートメントでpMI (J2R)を実装することができる
- 投与中止までのActiveの観測値はそのまま利用してBayesian回帰モデル(補充モデル)を推定



黒の実線は、
欠測パターンごとの
観測データの平均値

赤の点線は、
欠測パターンごとの
補充データの平均値

青の実線は、
観測データの全体の
平均値

図中の数値は、
欠測パターンを示す

24

解析結果

主要評価項目は時点4の
ベースラインからの変化量の群間差



➤ 解析モデル: ベースラインを共変量とした共分散分析

方法	推定値 (群間差)	SE	95% CI		t値	p値
			LCL	UCL		
J2R	-2.82	1.06	-4.89	-0.75	2.67	0.0077
CR	-2.84	1.05	-4.90	-0.78	2.71	0.0068
CIR	DIAマクロエラーのため実施できず					
MAR (MCMC)	-3.37	1.05	-5.43	-1.32	3.22	0.0013
MAR (REG)	-3.35	1.06	-5.42	-1.28	3.18	0.0015
Sequential Modeling (J2R)	-2.79	1.17	-5.08	-0.50	2.39	0.0172

- pMI (J2R, CR) は、MARを仮定したMIよりも保守的な結果
- 今回のケースでは、J2RとCRの解析結果はほとんど同じであった
 - プラセボ群でも時間に対して傾向が認められるデータのため

2015年度 計量生物セミナー

25

まとめ



➤ placebo Multiple Imputation (pMI)

- Estimand 6 (Effectiveness) の評価のために用いられる方法の一つ
- 疾患及び薬剤の特性に応じて、諸種の補完方法が提案されている
 - Jump to Reference (J2R)
 - Copy Increments in Reference (CIR) } 本発表で紹介した方法
 - Copy Reference (CR)
- 補完モデルが正しく特定されれば、Effectivenessの妥当な推定値を与える
- 補完モデルによっては一貫してEfficacyの保守的な結果を与えることがあり、MNARの特殊な1ケースとして、感度分析に用いることもできる

➤ Sequential Modeling (Ayele et al., 2014)

- 時点ごとに、逐次的にBayesian回帰モデルを適用して欠測データを補完
- 例えば中止理由ごとに、柔軟なpMIをモデリングすることができる

➤ シミュレーション・データ(うつ病データ)への適用

- pMIは、MARを仮定したMIによる解析よりも保守的な結果を与えた
- J2RとCRの結果はほとんど同じであった

2015年度 計量生物セミナー

26

参考文献



- Ayele, B. T., Lipkovich, I., Molenberghs, G. & Mallinckrodt, C. H. (2014). A multiple-imputation-based approach to sensitivity analysis and effectiveness assessments in longitudinal clinical trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 24, 211-228.
- Carpenter, J. R., Roger, J. H. & Kenward, M. G. (2013). Analysis of longitudinal trials with protocol deviation: A framework for relevant, accessible assumption, and inference via multiple imputation. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 23, 1352-1371.
- Mallinckrodt, C. H. (2013). *Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials*. Cambridge Press.
- Mallinckrodt, C. H., Chuang-Stein, C., Molenberghs, G., O'Kelly, M., Ratitch, B., Janssens, M., & Bunouf, P. (2014). Recent development in the prevention and treatment of missing data, *Therapeutic Innovation & regulatory Science* . 48, 68-80.
- Mallinckrodt, C. H., Lin, Q., Lipkovich, I., and Molenberghs, G. (2012). A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials, *Pharmaceutical Statistics*, 11, 456-461.
- National Research Council. (2010). *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. The National Academies Press.
- Van Buuren, S., Brand, J. P. L., Groothuis-Oudshoorn, C. G. M. & Rubin, D. B. (2006). Fully conditional specification in multiple imputation. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 76, 1049-1064.

2015年度 計量生物セミナー

27

参考文献



- Schafer, J. L. (1997). *Analysis of incomplete multivariate data*. New York: Chapman and Hall.
- 土居正明, 大浦智紀, 大江基貴, 駒着弘, 高橋文博, 網田成毅, 藤原正和, 横溝孝明, 横山雄一. (2014). 欠測のあるデータに対する総合的な感度分析と主解析の選択. SASユーザー総会論文集.
- 横山雄一, 横溝孝明, 大浦智紀, 大江基貴. (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— (7)架空の事例2 (主解析の選択・例数設計・データの発生方法)

2015年度 計量生物セミナー

28