

【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—

(4) Shared Parameter Modelの解説

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

塩野義製薬株式会社 藤原 正和

持田製薬株式会社 横山雄一

発表構成

- Shared Parameter Model
 - Shared Parameter Modelとは
 - 位置づけ
 - SASマクロの紹介
 - シミュレーションデータを用いた解析例

Shared Parameter Model

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

被験者

$$\mathbf{b}_i = (b_{i1}, \dots, b_{iq}) \quad \mathbf{b}_i \stackrel{iid}{\sim} N(\mathbf{0}, \Sigma)$$

- 測定過程に対するモデル, 及び脱落過程に対するモデルの両方に影響する潜在変数 (変量効果) を考える.
- 変量効果の条件付きで, 測定過程と脱落過程を表す密度関数は分離できると仮定する.

定義



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

Shared Parameter Model

$$f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i, \mathbf{b}_i) = \underbrace{f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{b}_i)}_{\text{Measurement Model}} \underbrace{f(\mathbf{Y}_i^m | \mathbf{b}_i)}_{\text{Dropout Model}} f(\mathbf{R}_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i)$$

- ある時点における脱落が、応答変数ではなく、応答変数にも関連する個々人の潜在的な特性の影響を受けると考える. (Little, 1995)
- 共通の変量効果が測定過程モデルと脱落過程モデルに含まれると考える場合、欠測メカニズムがMNARの場合に対応する.
- SM (Selection Model)との違い

$$f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i) = \underbrace{f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m)}_{\text{Measurement Model}} \underbrace{f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m)}_{\text{Dropout Model}}$$

観測データの尤度

$$\begin{aligned} f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{R}_i) &= \int_{\mathbf{y}^m} \int_{\mathbf{b}} f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m, \mathbf{R}_i, \mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i d\mathbf{Y}_i^m \\ &= \int_{\mathbf{y}^m} \int_{\mathbf{b}} f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \mathbf{R}_i, \mathbf{b}_i) f(\mathbf{R}_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i d\mathbf{Y}_i^m \\ &= \int_{\mathbf{y}^m} \int_{\mathbf{b}} f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{Y}_i^m | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{R}_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i d\mathbf{Y}_i^m \\ &= \int_{\mathbf{b}} f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{R}_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) \left(\int_{\mathbf{y}^m} f(\mathbf{Y}_i^m | \mathbf{b}_i) d\mathbf{Y}_i^m \right) d\mathbf{b}_i \\ &= \int_{\mathbf{b}} f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{R}_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i) d\mathbf{b}_i \end{aligned}$$

SAS のNLMIXED プロシジャを用いることで実装可能である。

Shared Parameter Modelの位置づけ

- 感度分析としてのSPM

- 欠測がMNARの場合において, Selection Model, 及びPattern Mixture Modelと並ぶ感度分析の方法である.

- 応答変数の測定誤差が大きく, 脱落するかどうかに応答変数の値が依存すると考えるより, 症状や病態の進行度合いのような個々人の潜在的な効果が関係していると思われる状況で, 有用なアプローチと考えられる. (Little, 1995)

SPM

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

SM

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

PMM

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

マクロ:%shared_parameter

- DIA working group公開マクロを参考にして作成

%shared_parameter(

INPUTDS = temp_sim1,

SUBJVAR = id,

TRTVAR = Drug,

TIME = time,

インプットデータ

被験者

薬剤

時点

MODL = %STR(val = x0 Drug time Drug*time),

測定過程に対するモデル
に含まれる固定効果

LINK=%STR(CLOGLOG)

脱落過程に対するモデル

RANDOM_SLOPE =%STR(LINEAR)

変量効果の選択

);

マクロの仕様

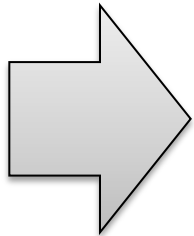
- マクロでは4パターンのモデルが表現可能

モデル1

測定過程のモデルに含めた
変量効果を，脱落過程モデル
は含まない

モデル2

測定過程のモデルに含
めた変量効果を，脱落過
程モデルも含む



各モデルに対して..

`RANDOM_SLOPE =%STR(NONE)`

変量効果は切片しか含まない

`RANDOM_SLOPE =%STR(LINEAR)`

変量効果は，切片，及び時点に対する効果も含む

マクロ:%shared_parameter

- 測定過程に対するモデル

RANDOM_SLOPE =%STR(NONE)

変量効果は切片しか含まない

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Time_{ij} + \beta_2 Group_i + \beta_3 Time_{ij} \times Group_i + \underline{b_{i0}} + e_{ij}$$

RANDOM_SLOPE =%STR(LINEAR)

変量効果は、切片、及び時点に対する効果も含む

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Time_{ij} + \beta_2 Group_i + \beta_3 Time_{ij} \times Group_i + \underline{b_{i0} + b_{i1} Time_{ij}} + e_{ij}$$

マクロ:%shared_parameter

- 脱落過程に対するモデル
 - Complementary log-log linkモデル

RANDOM_SLOPE =%STR(NONE)

変量効果は切片しか含まない

$$Pr(D_i \leq j) = 1 - \exp(-\exp(\alpha_{0j} + \gamma_1 b_{i0}))$$

RANDOM_SLOPE =%STR(LINEAR)

変量効果は、切片、及び時点に対する効果も含む

$$Pr(D_i \leq j) = 1 - \exp(-\exp(\alpha_{0j} + \gamma_1 b_{i0} + \gamma_2 b_{i1}))$$

- ロジットモデルも使用可能

$$D_i = \sum_{j=1}^n R_{ij} + 1$$

単調な欠測の場合、
被験者 i は時点 D_i で脱落、
完了例は $D_i = n + 1$,

シミュレーションデータを用いた解析例 (1)

Parameter	No Linkage			Intercept linkage (do not vary by treatment)		
	ML est	std error	p-value	ML est	std error	p-value
b0	14.205	1.693	<.001	14.185	1.685	<.001
bDrug	1.532	0.887	.086	1.519	0.888	.089
bDrugtime	-1.050	0.251	<.001	-1.043	0.251	<.001
btime	-2.150	0.178	<.001	-2.133	0.179	<.001
bx0	-0.726	0.078	<.001	-0.725	0.078	<.001
aDrug	-0.015	0.447	.972	-0.010	0.452	.982
aInt				0.112	0.073	.129
aDint						
endpoint trt diff	-2.667	0.761	<.001	-2.652	0.762	<.001
endpoint trt diff (Mixed Model)	-2.668	0.761	<.001			

} β

} γ

モデル1

モデル2

Mixed Model

`RANDOM_SLOPE =%STR(NONE)`

変量効果は切片しか含まない

シミュレーションデータを用いた解析例 (2)

Parameter	No Linkage			Intercept and Linear slope linkage (do not vary by treatment)		
	ML est	std error	p-value	ML est	std error	p-value
b0	13.764	1.489	<.001	12.147	1.488	<.001
bDrug	1.491	0.695	.033	0.943	0.688	.172
bDrugtime	-1.022	0.281	<.001	-0.875	0.291	.003
btime	-2.135	0.200	<.001	-2.167	0.207	<.001
bx0	-0.705	0.070	<.001	-0.616	0.070	<.001
aDrug	-0.015	0.447	.973	-2.080	3.004	.490
aInt				-14.117	7.039	.046
aSlp				22.368	10.085	.028
aDint						
aDslp						
endpoint trt diff	-2.596	0.939	.006	-2.559	0.976	.009
endpoint trt diff (Mixed Model)	-2.596	0.939	.006			

β
 γ

モデル1

モデル2

Mixed Model

RANDOM_SLOPE =%STR(LINEAR)

変量効果は, 切片, 及び時点に対する効果も含む

最後に

- 欠測がMNARの場合における，感度分析の手法として，SPMを取り上げた
- 発表した方法を整理すると以下のとおりである

$$\text{SPM} \quad f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i, \mathbf{b}_i) = f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{Y}_i^m | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{R}_i | \mathbf{b}_i) f(\mathbf{b}_i)$$

$$\text{SM} \quad f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i) = f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m) f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m)$$

$$\text{PMM} \quad f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i) = f(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{Y}_i^m | \mathbf{R}_i) f(\mathbf{R}_i)$$

参考文献

- Creemers, A., Hens, N., Aerts, M., Molenberghs, G., Verbeke, G., and Kenward, M. G. (2010). A Sensitivity Analysis for Shared-Parameter Models for Incomplete Longitudinal Outcomes. *Biometrical Journal*, 52(1), 111-125.
- Follmann, D., and Wu, M. (1995). An approximate generalized linear model with random effects for informative missing data. *Biometrics*, 151-168.
- Gao, S. (2004). A shared random effect parameter approach for longitudinal dementia data with non-ignorable missing data. *Statistics in Medicine*, 23(2), 211-219.
- Little, R. J. (1995). Modeling the drop-out mechanism in repeated-measures studies. *Journal of the American Statistical Association*, 90(431), 1112-1121.
- Mallinckrodt, C. H., Lin, Q., and Molenberghs, M. (2013). A structured framework for assessing sensitivity to missing data assumptions in longitudinal clinical trials. *Pharmaceutical statistics*, 12(1), 1-6.
- McCulloch, C. E. (1997). Maximum likelihood algorithms for generalized linear mixed models. *Journal of the American statistical Association*, 92(437), 162-170.
- Pinheiro, J. C., and Bates, D. M. (1995). Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model. *Journal of computational and Graphical Statistics*, 4(1), 12-35.
- Wu, M. C., and Carroll, R. J. (1988). Estimation and comparison of changes in the presence of informative right censoring by modeling the censoring process. *Biometrics*, 175-188.