【日本製薬工業協会シンポジウム】
臨床試験の estimand に対する最近の議論と,
欠測のあるデータに対する基本的解析手法について

1. 背景及び基本事項と本シンポジウムの概説

2017年2月23日
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
欠測のあるデータの解析検討チーム

参天製薬株式会社　宮﨑　優

本シンポジウムの目的

製薬協

1. 欠測のあるデータに対する統計手法の基本的理論と実装方法を整理する
2. Estimandに対する基本的な考え方と最近の文献の論点を整理する

<u>シンポジウムの流れ</u>

- 欠測について考える意義，及びEstimandとの関連を整理する
- 統計手法の理解を深める（レポート※の4～9章を理解する）

※製薬協(2016)　欠測のある連続量経時データに対する統計手法について.

- Estimandについての最近の話題について理解する
- 質疑応答の時間で疑問を解消する

本日のタイムテーブル

タイムテーブル

製薬協

※下線部は運営メンバー

- **セッション1：基本事項の整理**
  - 10:00～10:10　開会の挨拶
  - 10:10～10:50　1. 背景及び基本事項と本シンポジウムの概説（宮崎）
  - 10:50～11:20　2. 欠測メカニズム（中西）
  - 11:20～11:50　質疑応答
- 昼休み（11:50～12:50）

タイムテーブル

※下線部は運営メンバー

- **セッション2：欠測のあるデータの解析手法と適用事例の紹介**
  - **12:50～15:40　統計手法の解説**
    - 12:50～13:30　3. MMRM・SM（竹ノ内）
    - 13:30～13:55　4. PMM・MI（立石）
    - 13:55～14:25　5. 感度分析1（NFMV, Delta adjustment）（高橋）
    - 14:25～14:35　休憩
    - 14:35～15:05　6. 感度分析2（pMI）（藤原）
    - 15:05～15:40　7. 事例紹介（渡邊, 黒田）
  - **15:40～16:10　質疑応答**
  - **16:10～16:20　休憩**

- **セッション3：estimandに関する話題及びパネルディスカッション**
  - **16:20～17:00　8. Estimand についての最近の話題（土居）**
  - **17:00～17:40　パネルディスカッション**
  - **17:40～17:45　閉会の挨拶**

発表構成

製薬協

1. 背景
2. 欠測のあるデータの基本事項
3. Estimand
4. Complete case解析, LOCF, BOCFに対する論説

1. 背景

なぜ欠測について考えるのか？

製薬協

臨床試験の計画，実施，解析及び
解釈において問題になりうる

Why?

<u>欠測のあるデータ</u>

- データ量の減少　→　推定の精度を下げる
- 欠測のある被験者を除外　→　Biasの原因になりうる

解析結果の妥当性･信頼性を損なう可能性がある

欠測は以前から問題視されていた

製薬協

➢ 臨床試験のための統計的原則（1998）

5.3 欠測値と外れ値

欠測値は，臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である．したがって，データ収集及びデータマネジメントに関しては，治験実施計画書が要求する事項について，すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである．しかし，実際には，ほとんど常に欠測値がいくつか存在するであろう．そうであったとしても，欠測値を扱う方法が適切で，特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には，試験は妥当であるとみなすことができる．この観点から盲検下レヴューの間に統計解析計画書を見直すことにより，欠測値を扱う方法が洗練されるであろう．残念ながら，欠測値に対処する方法で，普遍的に適用可能と薦められる方法はない．欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを，欠測の数が多い場合には特に，検討すべきである．

欠測を防ぐことが，そもそも重要

欠測は以前から問題視されていた

製薬協

➢ 臨床試験のための統計的原則（1998）

5.3 欠測値と外れ値

欠測値は，臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である．したがって，データ収集及びデータマネジメントに関しては，治験実施計画書が要求する事項について，すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである．**しかし，実際には，ほとんど常に欠測値がいくつか存在するであろう**．そうであったとしても，欠測値を扱う方法が適切で，特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には，試験は妥当であるとみなすことができる．この観点から盲検下レヴューの間に統計解析計画書を見直すことにより，欠測値を扱う方法が洗練されるであろう．残念ながら，欠測値に対処する方法で，普遍的に適用可能と薦められる方法はない．欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを，欠測の数が多い場合には特に，検討すべきである．

現実的には，完全に防ぐのは難しいため，
欠測をどう取り扱うかが議論になる

LOCFの隆盛

製薬協

- LOCF（Last Observation Carried Forward)の多用

  - 欠測値に対して，欠測する直前に観測された値で補完する（手法が簡便）
  - 「応答変数が被験者の試験中止後に変化しない」という強い仮定が成立

⇨ Biasのない推定が可能とされる

※上記の仮定が成立しない場合は？

⇨ 多くの場合に保守的な結果を与えると認識されていた？

実際には，疾患領域，薬剤の特徴や臨床現場の実情等と
合致しているかについての十分な考察が必要

手法が簡便であることもあり，
実際には仮定の妥当性について
精査されないまま広く利用されていた？

LOCFの使用に対する批判

製薬協

- **National Research Council (2010)** *ガイドラインではない

”The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials.”（通称NASレポート*．以下，NRC (2010)）

⇨ 前提となる仮定の科学的妥当性が明らかでない限り，主要な解析手法として用いるべきでない．

- **European Medicines Agency (2010). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.（以下，EMAガイドライン）**

⇨ 例えば**進行性の疾患（例：Alzheimer’s disease）**においては，optimisticな結果を誘導することになりやすい．
しかし，ある状況（**例えばDepressionのような，症状が時間経過とともに改善することが期待される疾患**）においては，LOCFは保守的な補完手法になりうる．

MMRMの隆盛

製薬協

- MMRM：Mixed effect Models for Repeated Measures
  - 線形（混合）モデルにおける，尤度に基づく解析の一種
  - 「計画された時点に対して，全症例が治療を継続したと想定したときの有効性評価」に使われることが多い
  - MAR（Missing At Random）の下で，一致推定量を得ることが可能
    ※高井ら(2016)
  - Statistical Methodology や Software の発展もあり，主解析として頻繁に用いられるようになった　※Mallinckrodt et al (2008)
  - ※しかし，MMRMも複数の仮定を前提としている
    - 誤差の分布に正規性を仮定
    - 欠測のメカニズムにMARを仮定（妥当性 → 検証不可能）

→ 詳細については，「3. MMRM・SM」で解説

承認の可否に影響を与えた例

製薬協

- Dry Powder Mannitol 審査事例
  - 嚢胞性線維症を対象とした，二重盲検並行群間比較試験

FDA

実薬群において、既知の副作用による中止割合が大きい

→ MMRMによる解析は適していない

∴ 設定した閾値をもとに被験者を治療成功／失敗に分類し、レスポンダー解析

*中止した被験者は「治療失敗」に分類

→ 主解析と異なる結論

⇩

非承認

EMA

初期の中止割合が大きい

→ MMRMは治療効果を過大評価する

∴ 欠測値を、LOCF/BOCFを含む様々な手法で補完し、解析

→ 解析結果に依らず結論は安定

⇩

承認

【参考】審査資料で欠測データが議論された事例（製薬協; 2014）

http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/symposium/pdf/20150213/20150213_2.pdf

欠測に対する，万能な対処法はない

製薬協

➢ 臨床試験のための統計的原則（1998）

5.3 欠測値と外れ値

欠測値は，臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である．したがって，データ収集及びデータマネジメントに関しては，治験実施計画書が要求する事項について，すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである．しかし，実際には，ほとんど常に欠測値がいくつか存在するであろう．そうであったとしても，欠測値を扱う方法が適切で，特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には，試験は妥当であるとみなすことができる．この観点から盲検下レヴューの間に統計解析計画書を見直すことにより，欠測値を扱う方法が洗練されるであろう．**残念ながら，欠測値に対処する方法で，普遍的に適用可能と薦められる方法はない．**欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを，欠測の数が多い場合には特に，検討すべきである．

- 欠測メカニズムをはじめとした様々な仮定によって，用いるべき解析手法が異なる
- これらの仮定は，その正否について検証不能であることが主であるため，**結果の安定性を示すことが重要**

感度分析の必要性

製薬協

- NRC (2010)

Recommendation 15:
感度分析は臨床試験の主要な報告の一部であるべきである．特に欠測のメカニズムの仮定に対する感度分析は必須である．

- EMA ガイドライン (2010)

7. Sensitivity Analyses

欠測データが無視できないほど発生する場合，感度分析を主要な解析のサポートとして提示するべきである．

感度分析の意義と現状の乖離

製薬協

- **ICH-E9 (R1) Final Concept Paper (2014)**

現状:
感度分析の計画，実施及び結果の解釈に関するフレームワークが存在しない

⇩

推測や意思決定において，規制当局内，当局間，スポンサーと当局間で不一致が生じる可能性がある

感度分析の**意義についての共通理解を誘導**し，
感度分析を実施する**目的を明確にしていく**必要がある

ICH-E9 (R1) における重要な論点の1つ

→ 詳細については，以下の演題で解説
- 「5. 感度分析1」
- 「6. 感度分析2」
- 「7. 事例紹介」

問題は「欠測」だけなのか…

製薬協

- Anoro Elliptaの例
  - 慢性閉塞性呼吸器疾患の治療薬
  - Not disease-modifying therapy（治療を中止した場合、数日で治療効果が消失する）

【P3試験】

- 主要評価項目：24週時点での，FEV1（強制肺気量の1秒量）のベースラインからの変化量
- 試験・投与群毎に異なるが，15~33%の試験中止割合*

*本試験では、試験治療中止＝試験中止

- 主解析として、MMRMを使用して推定値を算出

問題は「欠測」だけなのか…（続き）

製薬協

➢ Anoro Elliptaの例

- 推定したいものが (1) hypothetical effectiveness of the assigned treatment if all patients could tolerate and adhere to the combination product” ならば，真値に対する「信頼できる推定値」となっている.
- 推定したいものが (2) the effectiveness of the assigned treatment in all randomized participants, at real world achievable adherence and tolerability” ならば，真値に対する「信頼できる推定値ではない」

「何を推定したいか」で，1つの解析結果でも妥当性が変わる
→ 事前に適切に決め，企業と規制当局で合意しておきたい

【参考】Anoro Ellipta: Statistical Review
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203975Orig1s000StatR.pdf

※「何を推定したいか」によって、実際に観測されたデータも「欠測」として取り扱う必要があるケースも考えられる．例えば中止後のデータが観測されていた場合でも、(1) を推定したい場合には解析に用いられないため、「欠測」扱いとなる.

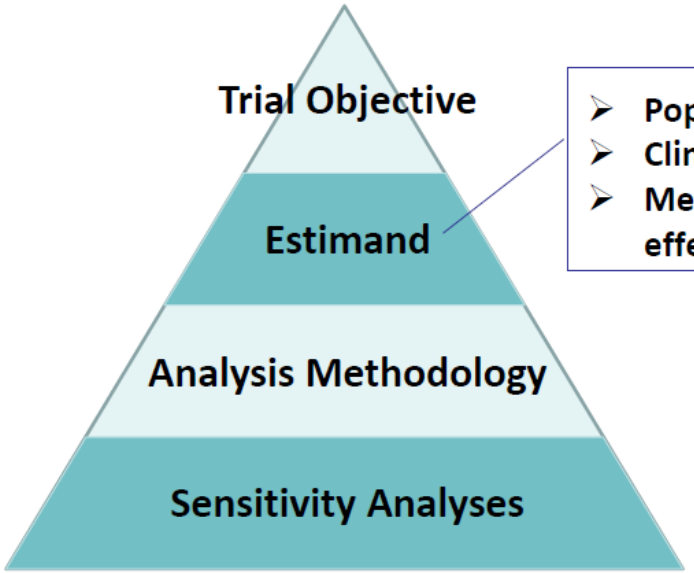
Estimand

Estimand：“What is being estimated”　　*Mallinckrodt(2013)

- 試験の目的を達成するために，推定したいもの
  （どんな集団の，どの時点の，何を比較・評価したいか）
- NRC (2010) から，注目され始める

➢ **Framework under discussion (ICH-E9 (R1))**

※ICH 即時報告会(2014/12/11)資料より抜粋
http://www.jpma.or.jp/information/ich/sokuji/pdf/07_ich141211.pdf



- Population of interest
- Clinical outcome of interest
- Measure of intervention effect

Estimandの要素

- Estimand
  - Population
  - Variable
  - Intervention effect of interest
    - 発現の可能性のある「ランダム化後の事象」をどのように興味のある科学的な疑問に反映するか
  - Summary measure

※ICH 即時報告会(2016/12/14)資料より抜粋
http://www.jpma.or.jp/information/ich/conference/pdf/08_ich161214.pdf

背景;まとめ

製薬協

Trial Objective	治験の目的を明確にする
Estimand	治験の目的に基づき，推定したいもの（Estimand）を明確にする
Analysis Methodology	Estimandに合致した解析手法（欠測の取り扱いを含む）を選択する
Sensitivity Analysis	選択された解析手法から導かれる結論の安定性を評価するために，前提となりうる複数の仮定に適応した複数の解析を実施する（感度分析）

2. 欠測のあるデータの基本事項

欠測のパターン

※「2. 欠測メカニズム」で詳説

製薬協

単調な欠測：1回欠測した後は，全て欠測

→ 中止など

→ **JPMAレポートでは単調な欠測のみ扱った**

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	○	○	×	○

単調な欠測

非単調な欠測

○：観測
×：欠測

記号の定義

※「2. 欠測メカニズム」で詳説

製薬協

対象となるデータ：経時データ（連続値）

$$\mathbf{Y}_i = \begin{pmatrix} Y_{i1} \\ \vdots \\ Y_{in} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{Y}_i^o \\ \mathbf{Y}_i^m \end{pmatrix} \quad (i = 1, \cdots, N)$$

n ：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

$$R_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{被験者 } i \text{ の} j \text{ 時点でのデータが観測} \\ 0 & \text{被験者 } i \text{ の} j \text{ 時点でのデータが欠測} \end{cases} \qquad \mathbf{R}_i = \begin{pmatrix} R_{i1} \\ \vdots \\ R_{in} \end{pmatrix}$$

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

単調な欠測の場合，
被験者 i は時点 D_i で試験中止，
完了例は $D_i = n + 1$ ，

データの種類と尤度

※「2. 欠測メカニズム」で詳説

製薬協

・完全データ (Full data)

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

◎ $\mathbf{Y}_i^m$は手に入らない

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

$\boldsymbol{\theta}$: 応答変数の分布のパラメータ

$\boldsymbol{\psi}$: 欠測識別変数の分布のパラメータ

・観測データ (Observed data)

$$(\mathbf{Y}_i^o, \mathbf{R}_i)$$

◎手に入る

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

※「完全データ」は complete data（欠測のないデータ）
の訳語として使われることもあるが，本発表では上記の定義とする.

欠測メカニズム

※「2. 欠測メカニズム」で詳説

製薬協

- **Little and Rubin (2002) の定義**

扱いやすい

MCAR (Missing Completely At Random)

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

MAR (Missing At Random)

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

MNAR (Missing Not At Random)

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

一般的（現実的）

※MNARはMARを含む，としている文献もある．

欠測メカニズムの注意点

製薬協

- 定義が文献によって異なる
  - 例：

Little (2008)

  - 変量効果を含むモデルを考える？

NRC (2010)

  - 共変量を含むモデルを考える？
  - 共変量をデザイン変数と補助変数に分ける？

- Y^o のみからの欠測メカニズムの区別は困難
- 試験治療を中止した症例（中止後のデータはなし）で，Y^mとは何か？

- 全症例治療を完了したと想定した群間差の評価がしたい
  → 投与を継続したと仮定した値

- 最初に割り付けられた治療の群間差の評価がしたい
  → 最初に割り付けられた治療を中止した後は無治療（又はプラセボ治療）と仮定した値

Estimand（何を評価したいか）が重要

3. ESTIMAND

Estimand（再掲）

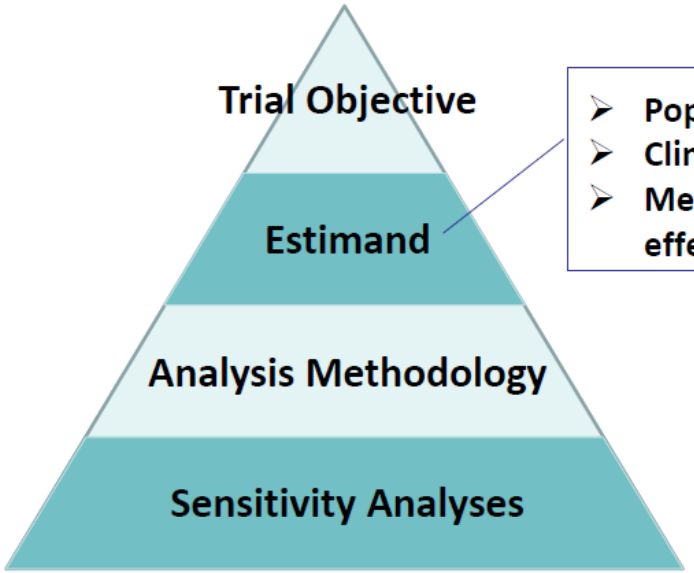
製薬協

Estimand：“What is being estimated”　　*Mallinckrodt(2013)

- 試験の目的を達成するために，推定したいもの
  （どんな集団の，どの時点の，何を比較・評価したいか）
- NRC (2010) から，注目され始める

➢ **Framework under discussion (ICH-E9 (R1))**

※ICH 即時報告会(2014/12/11)資料より抜粋
http://www.jpma.or.jp/information/ich/sokuji/pdf/07_ich141211.pdf



- Population of interest
- Clinical outcome of interest
- Measure of intervention effect

Estimandの要素

- Estimand
  - Population
  - Variable
  - Intervention effect of interest
    - 発現の可能性のある「ランダム化後の事象」をどのように興味のある科学的な疑問に反映するか
  - Summary measure

※ICH 即時報告会(2016/12/14)資料より抜粋
http://www.jpma.or.jp/information/ich/conference/pdf/08_ich161214.pdf

Estimandの種類

製薬協

➢ De jure estimand と de facto estimand

De jure estimand : 意図された通りに行われた介入の結果

- 有効性においては, Efficacy
- Per-protocol estimand とも呼ばれる

De facto estimand: 実際に行われた介入の結果

- 有効性においては, Effectiveness
- ITT estimand (intention-to-treatment estimand) とも呼ばれる

※人によって, 微妙に表現が異なる(上記はJPMAレポート　3章に則る)

→ 詳細については,「8.　estimand に関する最近の話題」で解説

Estimandの種類

製薬協

- Mallinckrodt (2013) による分類　※JPMAで日本語訳（JPMAレポート　第3章）

Estimand	有効性の指標	推測の対象	被験者	評価時点	rescue medication 後のデータを主解析に含めるか
1	effectiveness	割り付け群（治療方針）	全被験者	計画された時点	含める
2	efficacy	最初に割り付けられた治療	最初に耐えられた被験者のみ	計画された時点	含めない
3	efficacy	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	含めない
4	effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	含めない
5	effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	含めない
6	effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	補完することが望ましい

※レスキュー治療（rescue medication）：治験薬の効果不十分や，それに伴う原疾患の悪化が確認された被験者に対し治験期間中に使用する，標準治療

3. 具体例からの検討：慢性疼痛

製薬協

➢ 慢性疼痛の治療薬の治験

- 薬剤を規定通りに使った際の，薬剤の有効性が知りたい
  - Estimand 3
- （臨床現場に近い）治療方針の有効性が知りたい
  - Estimand 1
- 最初に投与された薬剤の有効性が知りたい
  - 中止後にRescue Medicationがない状態（無治療もしくはベース治療のみ）での計画された評価時点での有効性
  - Estimand 6
- 実薬の投与に耐えられる症例に対する薬剤の有効性が知りたい
  - Estimand 2

※　投与中止は「慢性疾患の治療」としては失敗と考え，有効な症例の割合を評価したい

- Responder rate

欠測との関連

製薬協

➢ **ICH-E9 (R1) Final Concept Paper (2014)**

- 誤った Estimand を選択する
- Estimand の定義が明確でない

⇩

- 試験計画，試験の実施及び解析における問題を引き起こす
- 結果の解釈と意思決定において不一致を生じさせる可能性がある

*歴史的経緯としては・・・

欠測の取り扱いを考える中で，問題が浮き彫りに

Estimand の議論を抜きにして，
欠測の取り扱いについて議論することはできない．

※ICH-E9 (R1) で引き続き検討中

4. COMPLETE CASE解析, LOCF, BOCFに対する論説

Complete Case解析

製薬協

規定された全評価時点の測定値が観測された被験者のみのデータセット（完備データセット）に対して解析を行う

⇩

- データ量が減少 → 精度の低下

- 実薬群は有害事象による中止割合が高い
- プラセボ群は効果不十分による中止割合が高い

→ 比較の妥当性の低下

※ MCARのもとでは偏りのない推測を与えることがあるかもしれないが，その場合でも精度低下の問題は残る

但し，Estimandの設定等を抜きにしてこれらの議論を厳密に行うことは難しい

LOCFに対する検討

製薬協

- 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 (2010)で**共通して**指摘されている問題点
  - 「応答変数が被験者の試験中止後に変化しない」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

※日本の状況についてはTanaka et al. (2014)参照

LOCFと欠測メカニズム

製薬協

- NRC (2010) に基づく議論
  - 「LOCFはMCARかMARのもとで妥当である」という誤解

※ $\mathbf{Y}^o = (Y_1, ..., Y_{n-1})$

MARの仮定は以下と同値：

$$P(Y_n|\mathbf{X}, \mathbf{Y}^o, R = 1) = P(Y_n|\mathbf{X}, \mathbf{Y}^o, R = 0)$$

*R: Y_n に対する欠測識別変数

LOCF補完時の、欠測データ(Y_n)に対する仮定：

$$P(Y_n = Y_{n-1}|\mathbf{X}, \mathbf{Y}^o) = 1$$

実際にデータが観測された場合（R=1の条件において），LOCFの仮定が成立するケースは考えにくい

$$\therefore \; P(Y_n|\mathbf{X}, \mathbf{Y}^o, R = 0) \neq P(Y_n|\mathbf{X}, \mathbf{Y}^o, R = 1)$$

LOCFの仮定は，MARにおける仮定と異なる

本発表のまとめ

製薬協

- 欠測は，解析結果の妥当性・信頼性を揺るがす要因である
  - →そもそも欠測を発生させないような試験計画，及び実施が重要であるが，発生した欠測に対しては適切な取り扱いが必要
- 欠測に対する万能な対処法は存在せず，どんな解析結果も妥当と言い切るのは難しい
  - →様々な仮定を前提とした複数の解析を実施し，結論の安定性を確認することが重要
- 治験の目的に基づき設定されるべきestimandにより，欠測のあるデータに対する適切な取り扱いが異なる
  - →Estimand の議論を抜きにして，欠測の取り扱いについて議論することはできない

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., Lane, P. W., Schnell, D., Peng, Y. & Maucuso, J. P. (2008). Recommendations for the primary analysis of continuous endpoints in longitudinal clinical trials. Durg Information Journal, 42, 303-319.
3. National Research Council. (2010). The Preventing and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. National Academies Press.
4. Akacha, M., Bretz, F., & Ruberg, S. (2016). Estimands in clinical trials-broadening the perspective. Statistics in Medicine.
5. Mallinckrodt, C. H. (2013). Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials. Cambridge Press.
6. ICH Steering Committee (2014). Final Concept Paper E9(R1): Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials dated 22 October 2014.
7. Tanaka, S., Fukinbara, S., Tsuchiya, S., Suganami, H., and Ito, Y. M. (2014). Current Practice in Japan for the Prevention and Treatment of Missing Data in Confirmatory Clinical Trials A Survey of Japanese and Foreign Pharmaceutical Manufacturers. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2168479014530974.
8. 高井啓二, 星野崇宏, 野間久史. (2016). 欠測データの統計科学. 岩波書店
9. 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 (2016). 欠測のある連続量経時データに対する統計手法について. http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/statistics01.pdf *最終アクセス日：2016年12月16日