

# テーマ1

## LOCF (Last Observation Carried Forward) の 妥当性と代替手法の検討

ファシリテーター

日本化薬株式会社 平井隆幸

持田製薬株式会社 横山雄一

ラウンドテーブルディスカッションを行った結果については  
何らかの形で成果物として公表させて頂く事を御了承ください。

# 本日のタイムテーブル

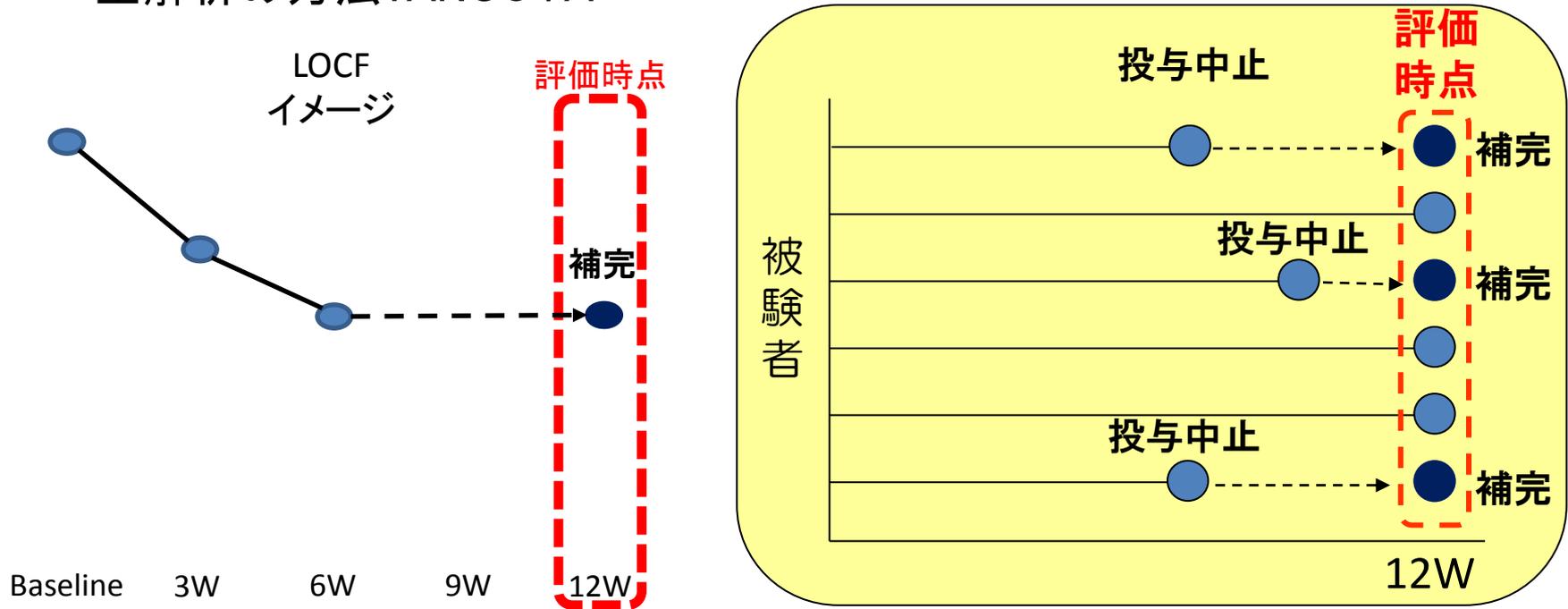
| タイムライン      | 時間  | 内容  |
|-------------|-----|---|
| 13:30～13:40 | 10分 | 本日の論点整理                                   |
| 13:40～14:10 | 30分 | 論点1(資料作成も含む)                              |
| 14:10～14:15 | 5分  | 休憩  |
| 14:15～14:55 | 40分 | 論点2(資料作成も含む)                              |
| 14:55～15:05 | 10分 | 休憩  |
| 15:05～15:45 | 40分 | 論点3(資料作成も含む)                              |
| 15:45～15:50 | 5分  | 休憩  |
| 15:50～16:10 | 20分 | プレゼンテーション資料まとめ                            |
| 16:10～16:20 | 10分 | 休憩  |
| 16:20～17:20 | 60分 | 各テーブルのディスカッション結果<br>のプレゼンテーション(質疑応答含め15分) |

# 議論の前に

LOCF (Last Observation Carried Forward) とは？

最後に観測された値で補完する方法で、単一補完法の1種である。

- 試験) ・12週投与. 12週で評価
- ・欠測補完の方法: **LOCFで補完**
- ・主解析の方法: ANCOVA



# 議論の目標

LOCFの基本的な性質，推定が妥当になる状況を整理した上で

1. どういう状況で使用が適切／不適切か考え理解を深める
2. 不適切な状況で、どういった代替手法が考えられるか検討し共有する
3. 代替手法を導入する際、社内の説得・SAPの記載等、注意点を共有する

# 現状の共有

これまでLOCFを用いる際に、どういう動機で用いていましたか？

# 背景の整理

- 欠測データの取り扱い検討状況

1998: ICH:E9 ガイドライン

2010: EMAガイドライン 発出

FDAが全米研究評議会に作成を依頼したNASレポート公開

2014: ICH:E9(R1)

- 欠測データの取り扱い検討状況(日本)

2013: 日本計量生物学会年会

日本薬理学会年会

2014: 第1回データサイエンスラウンドテーブル会議

JPMA DS部会レポート臨床試験の欠測データの取り扱い公開

2015: JPMA DS部会シンポジウム 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開催

日本において、規制当局の考えを示すガイドラインは存在しないものの日本薬理学会年会(2013)やJPMA DS部会シンポジウム(2015)等、レギュレーションの立場から個人的な見解としては述べられてはいる。

# LOCF の使用上の注意

## – NASレポート (2010)

LOCFやBOCFのような単一補完法 (single imputation method)は、前提となっている仮定が科学的に妥当でない限り、欠測データに対する主要な方法として使うべきではない

### Recommendation 10:

Single imputation methods like last observation carried forward and baseline observation carried forward should not be used as the primary approach to the treatment of missing data unless the assumptions that underlie them are scientifically justified. 《NASレポート抜粋》

## – 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。

### 6.3.1 Imputation Methods

Only under certain restrictive assumptions does LOCF produce an unbiased estimate of the treatment effect. Moreover, in some situations, LOCF does not produce conservative estimates. However, this approach can still provide a conservative estimate of the treatment effect in some circumstances.

...

Establishing a treatment effect based on a primary analysis which is clearly conservative represents compelling evidence of efficacy from a regulatory perspective. 《ガイドライン抜粋》

# 論点1

## LOCFはどのような状況で使用が適切／不適切か？

- LOCFの基本的な性質の整理
  - LOCFの仮定？
  - 統計的性質？
- 使用が適切/不適切な状況は？
  - 仮定が妥当な場合とは？
  - 仮定が妥当でない場合とは？
  - 保守的な場合とは？
  - 欠測の発生が少なそうならば、問題ない？

## 論点2

LOCFが不適切な状況では  
どういう代替手法が考えられるか？

- どういう代替手法が考えられるか？
- 代替手法の前提となる仮定は？

## 論点3

代替手法を導入する場合，社内の説得・SAPの記載等において，  
どういう点に注意をすればよいか？

- 欠測データの影響の予測と取り扱い等の事前明記. 臨床家にもわかるように.  
– NASレポート (2010)

### Recommendation 6:

Study sponsors should explicitly anticipate potential problems of missing data. In particular, the trial protocol should contain a section that addresses missing data issues, including the anticipated amount of missing data, and steps taken in trial design and trial conduct to monitor and limit the impact of missing data.

《NASレポート抜粋》

### Recommendation 9:

Statistical methods for handling missing data should be specified by clinical trial sponsors in study protocols, and their associated assumptions stated in a way that can be understood by clinicians.

《NASレポート抜粋》

### – EMAガイドライン(2010)

#### 5.2 Design of the study and relevance of predefinition

It is very important when designing the study and specifying the statistical methods to be used, to anticipate the proportion of missing values likely to be observed in the trial.

...

To avoid concerns over data-driven selection of methods, it is essential to pre-specify the selected methods in the statistical section of the study protocol or analysis plan and to pre-specify which method will be used for the primary analysis.

《ガイドライン抜粋》

## 論点3

代替手法を導入する場合, 社内の説得・SAPの記載等において,  
どういう点に注意をすればよいか?

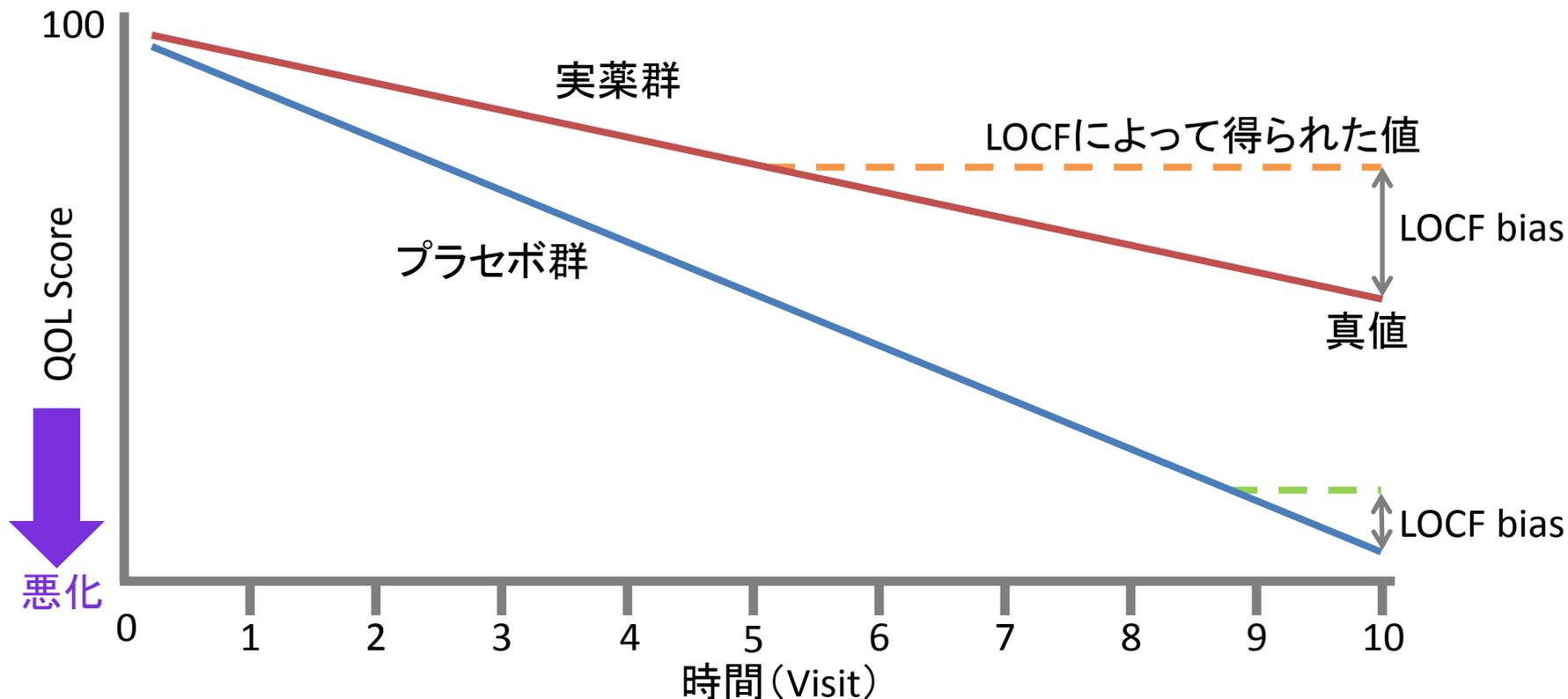
- 社内の説得(経営陣や他部署の意向)
  - 既存の試験もLOCFを利用. 今まで通りのLOCFを用いてはいけないのか?
  - LOCFが, シンプルで解りやすい. なぜ複雑な方法を取る必要性があるのか?
- 解析計画書(SAP: Statistical Analysis Plan)への記載
  - 今まで(LOCFを用いていたとき)  
欠測値の取り扱いに「LOCF法(直前値で補完する)を用いる」等, 記載のみ. これでよいのか?
  - MMRMの場合は?
  - pMIの場合は?

# Back Up

論点1用

# LOCFの前提となる仮定の妥当性

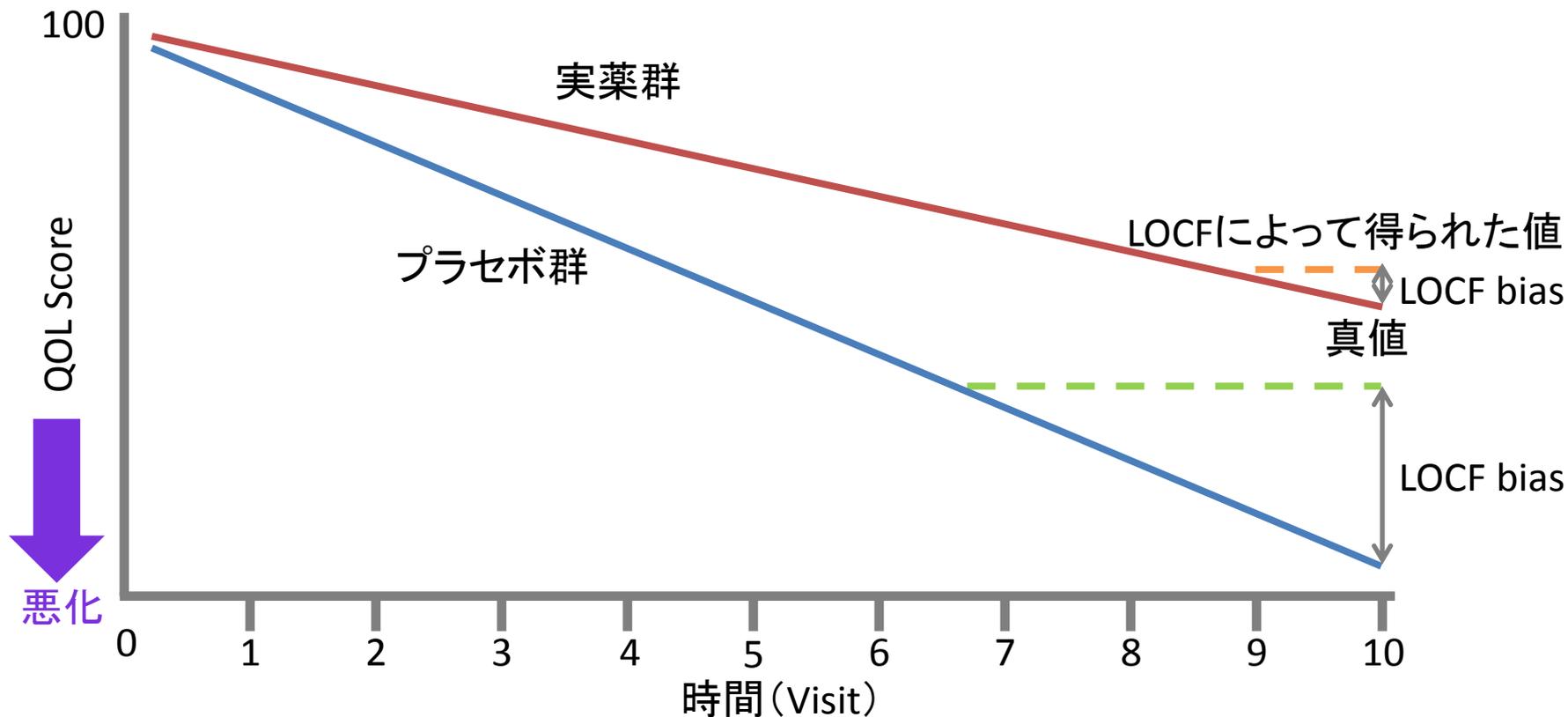
最終観測時点での測定値から、値が変わらないと仮定



アルツハイマー病などの自然悪化を伴う疾患に対する薬剤の治療目的は、悪化をできる限り遅らせることになるが、**実薬**が**プラセボ**と比較して早期に脱落が起こるとすると、LOCFでは薬剤の方が**プラセボ**よりも、結果が良くなるというバイアスが入る。

# LOCFの前提となる仮定の妥当性

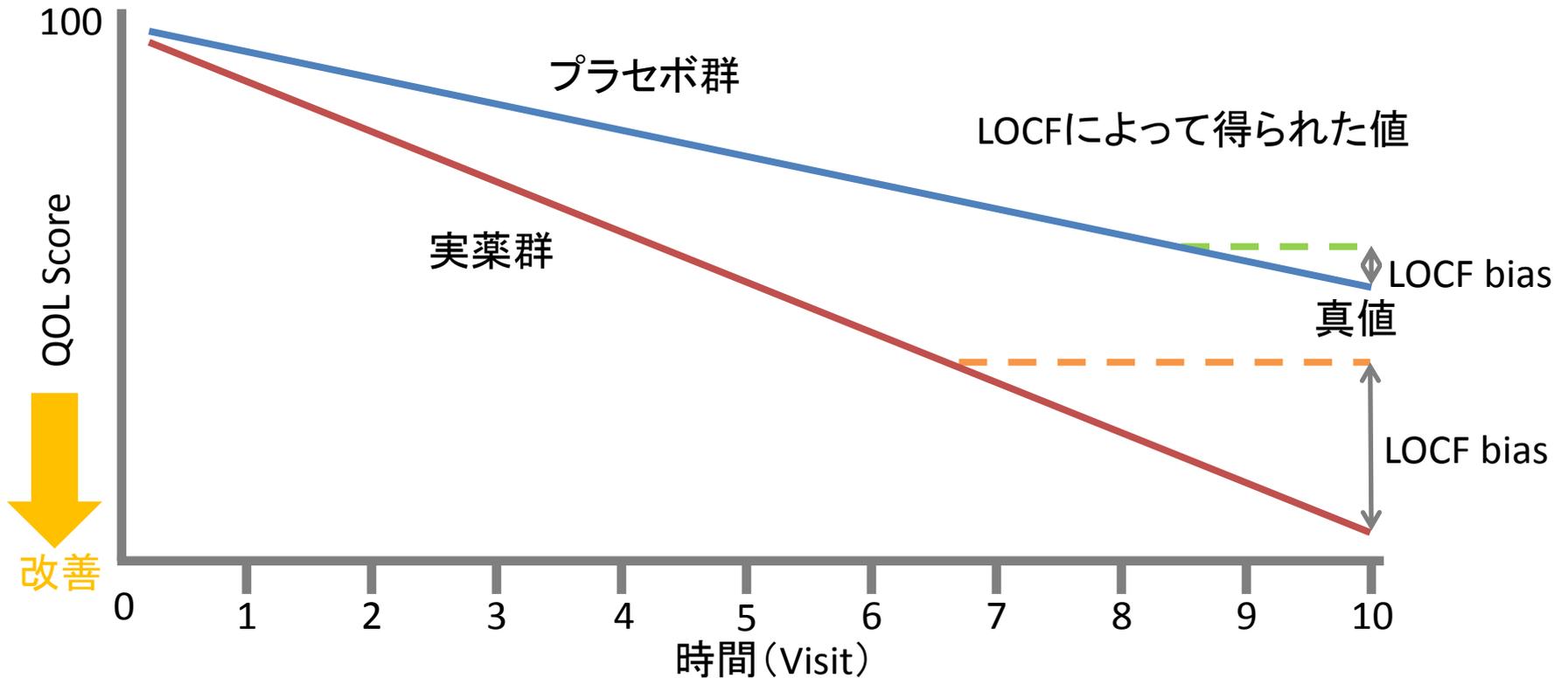
最終観測時点での測定値から、値が変わらないと仮定



アルツハイマー病などの自然悪化を伴う疾患に対する薬剤の治療目的は、悪化をできる限り遅らせることになるが、**逆にプラセボが実薬と比較して早期に脱落が起こるとすると、LOCFではプラセボの方が薬剤よりも、結果が良くなるというバイアスが入る。**

# LOCFの前提となる仮定の妥当性

最終観測時点での測定値から、値が変わらないと仮定



保守的状況？

そもそもデータが定常状態に達するようなケースは存在するのか？

# 単一の値による補完である為 不確実性を無視することで標準誤差が過小評価

- 欠測値に対して、「本当は観測されるはずだった値」を100%予測できれば、完全データを再現でき、過小評価にはならないが・・・
- まずありえないので「補完値の不確実性」が生じると考えるのが妥当。
- 補完値の不確実性は、推定値の不確実性(分散)にも影響するはず

## 欠測に伴う不確実性の考慮

$$Var(\hat{\theta}_{MI}) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Var(\hat{\theta}_i) + \left(1 + \frac{1}{m}\right) \frac{\sum_{i=1}^m (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{MI})^2}{m-1}$$

完全データの  
推定量の分散

欠測値の予測の不確実性によって生じる  
付加的なばらつきを表す項

※ LOCFに限らず、単一補完法の分散の推定量は、第1項しか考慮していない。

# Back Up

論点2用

# 代替手法(1)

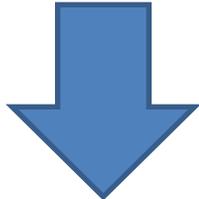
- 審査報告書等を調べるとLOCF-ANCOVAが主解析の時に感度解析として, MMRMという手法が, 用いられている. またMMRMが主解析の場合もある.
- MMRM ( Mixed effect Models for Repeated Measures ) とは?
  - LMM (Linear Mixed Model) による解析方法
  - 欠測補完はしない
  - MMRMの前提となる仮定
    - 応答変数の正規性
    - 欠測のメカニズムがMAR (Missing at Random)

# 代替手法の検討

## MMRM

- SM (Selection Model) の一つの形式
  - MARを仮定したもとの、DLに基づいて推測を行うことができる。
- SMの中での位置づけ

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


$$\left\{ \begin{array}{l} \text{MCAR} = f(\mathbf{R}_i | \mathbf{X}_i, \psi) \\ \text{MAR} = f(\mathbf{R}_i | \mathbf{Y}_i^o, \mathbf{X}_i, \psi) \\ \text{MNARの場合、そのまま} \end{array} \right.$$

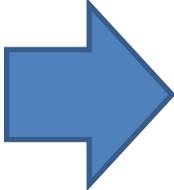
欠測過程を含まない  
観測データの尤度 (DL)


$$f(\mathbf{Y}_i^o | \mathbf{X}_i, \theta)$$

最大化により、 $\theta$  の一致  
推定値を得ることができる。



LMMを想定する



MMRM

# 欠測メカニズム

## MCAR (Missing Completely At Random)

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

- すべての欠測は完全にランダムに起こると仮定する
- 脱落や追跡不能が起こる場合、「何の理由もなくランダムに」という都合のよい仮定はまずあり得ない

## MAR (Missing At Random)

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

- 欠測のメカニズムは、観測されている変数ですべて完全に説明することができる  
例) 患者のQOLが前回改善していた為、今回欠測  
MMRM (Mixed effect Models for Repeated Measures)

## MNAR (Missing Not At Random)

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

- 欠測のメカニズムは、観測されている変数では完全に説明することができない  
例) 患者のQOLが今回悪化した為、今回欠測  
SM (Selection Model) PMM (Pattern Mixture model)  
SPM (Shared parameter model)

扱いやすい



一般的  
(現実的)



# SASによるMMRMの実装方法

```
PROC MIXED DATA = データセット名;  
CLASS 治療 時点 被験者ID;  
MODEL 応答 = ベースライン 治療 時点 治療*時点 / DDFM=自由度計算方法;  
LSMEANS 治療*時点;  
REPEATED 時点 / SUBJECT=被験者ID TYPE=分散共分散構造;  
RUN;
```

前提となる仮定(応答変数の正規性と欠測メカニズム:MAR)

- 欠測メカニズム:MNARの場合は, 実装方法はDIA working groupにより公開されているマクロを用いる.
  - [http://missingdata.lshtm.ac.uk/index.php?view=category&id=61%3Amnar-methods&option=com\\_content&Itemid=137](http://missingdata.lshtm.ac.uk/index.php?view=category&id=61%3Amnar-methods&option=com_content&Itemid=137)(公開先)
  - <http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/>  
(日本語におけるマクロの紹介)

# 代替手法の検討

## MMRM

### MMRMを用いる場合、特定が必要なもの

欠測を伴うかどうかに関わらず、一般の回帰モデルで明示的に特定される。

- 平均構造

$$\text{応答} = \text{ベースライン} + \text{治療} + \text{時点} + \text{治療} \times \text{時点}$$

- 推定方法: 制限付き最尤法 (REML)
- (周辺モデルの) 分散共分散構造
  - UN: 無構造 (Unstructured)
  - 収束しなかった場合の対応 (構造の特定順など)
- 自由度の計算方法
  - Kenward-Roger法

# 代替手法の使用上の注意

## – NASレポート (2010)

パラメトリックモデル, 特に変量効果モデルは, 設定している仮定についてすべて説明し, 正当化した上で注意して用いるべきである. パラメトリックな仮定に基づくモデルを使うときは, モデルの適合度を検討すべきである.

### **Recommendation 11:**

Parametric models in general, and random effects models in particular, should be used with caution, with all their assumptions clearly spelled out and justified. Models relying on parametric assumptions should be accompanied by goodness-of-fit procedures.      《NASレポート抜粋》

## – EMAガイドライン(2010)

MMRMのような尤度に基づく方法は, MARの仮定の下で, すべての被験者が完全に治療を続けた場合に観察される治療効果の推定値をバイアスなく推定するが, そのような推定値はcomplete case解析による推定値と同様になる可能性があり, 試験治療に有利なバイアスが入るかもしれない.

### **6.3.1 Imputation Methods**

Only under certain restrictive assumptions does LOCF produce an unbiased estimate of the treatment effect. Moreover, in some situations, LOCF does not produce conservative estimates. Establishing a treatment effect based on a primary analysis which is clearly conservative represents compelling evidence of efficacy from a regulatory perspective.      《ガイドライン抜粋》

## 代替手法(2)

(慢性疼痛など, 中止後のデータはベースライン時に戻ると考えられる場合)

- MMRM

前提となる仮定

- 応答変数の正規性
- 欠測のメカニズムがMAR (Missing at Random)

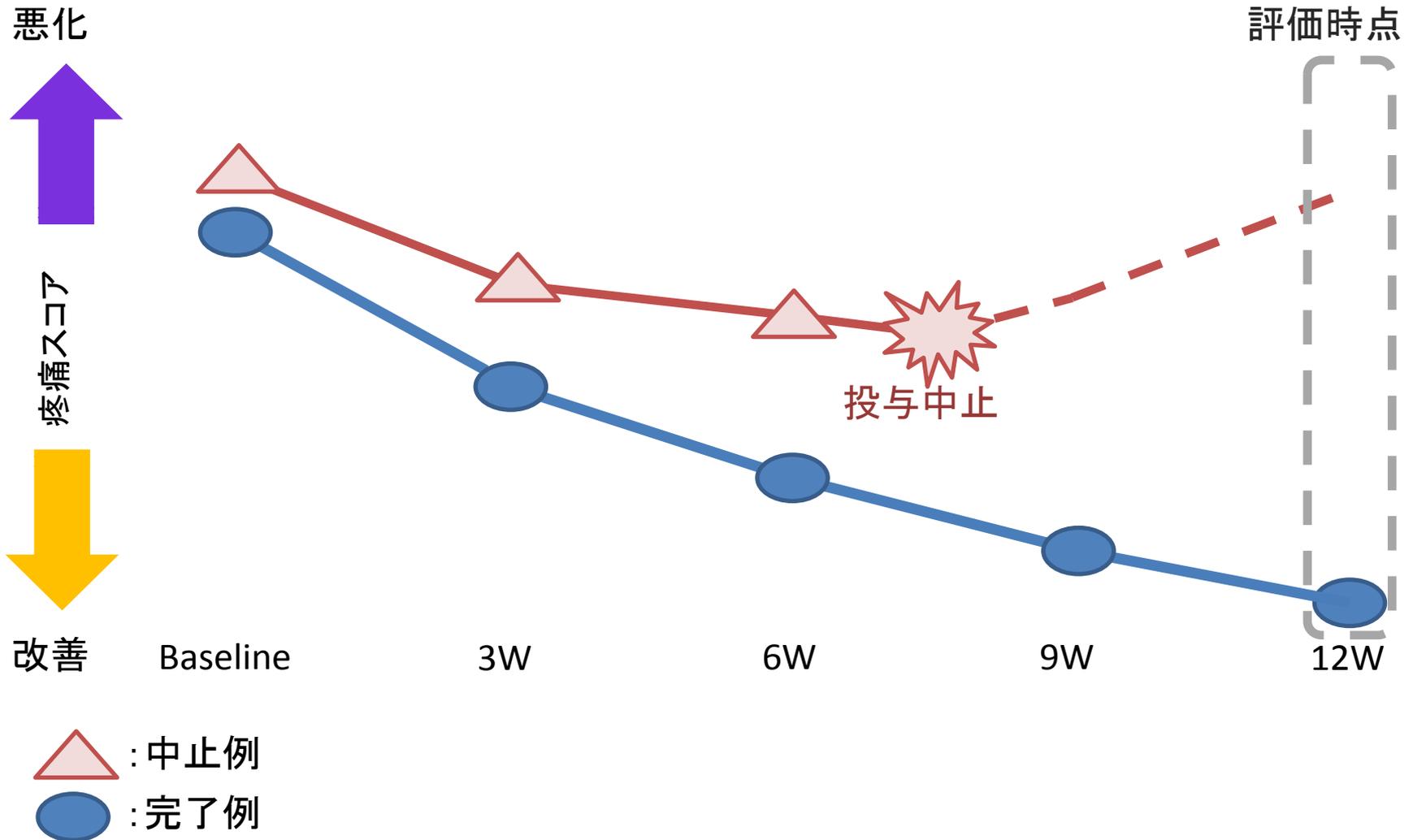
欠点

- 投与中止症例の投与中止後のデータの影響は考慮しない.

- 慢性疼痛などのように投与中止後, 通常 of 痛みに戻るような場合のケースは, 投与中止後のデータの影響の考慮が必要. どういった方法が取れるか?

# 慢性疼痛等の痛みのイメージ

(中止後ベースライン時に戻ると臨床的には考えられる)

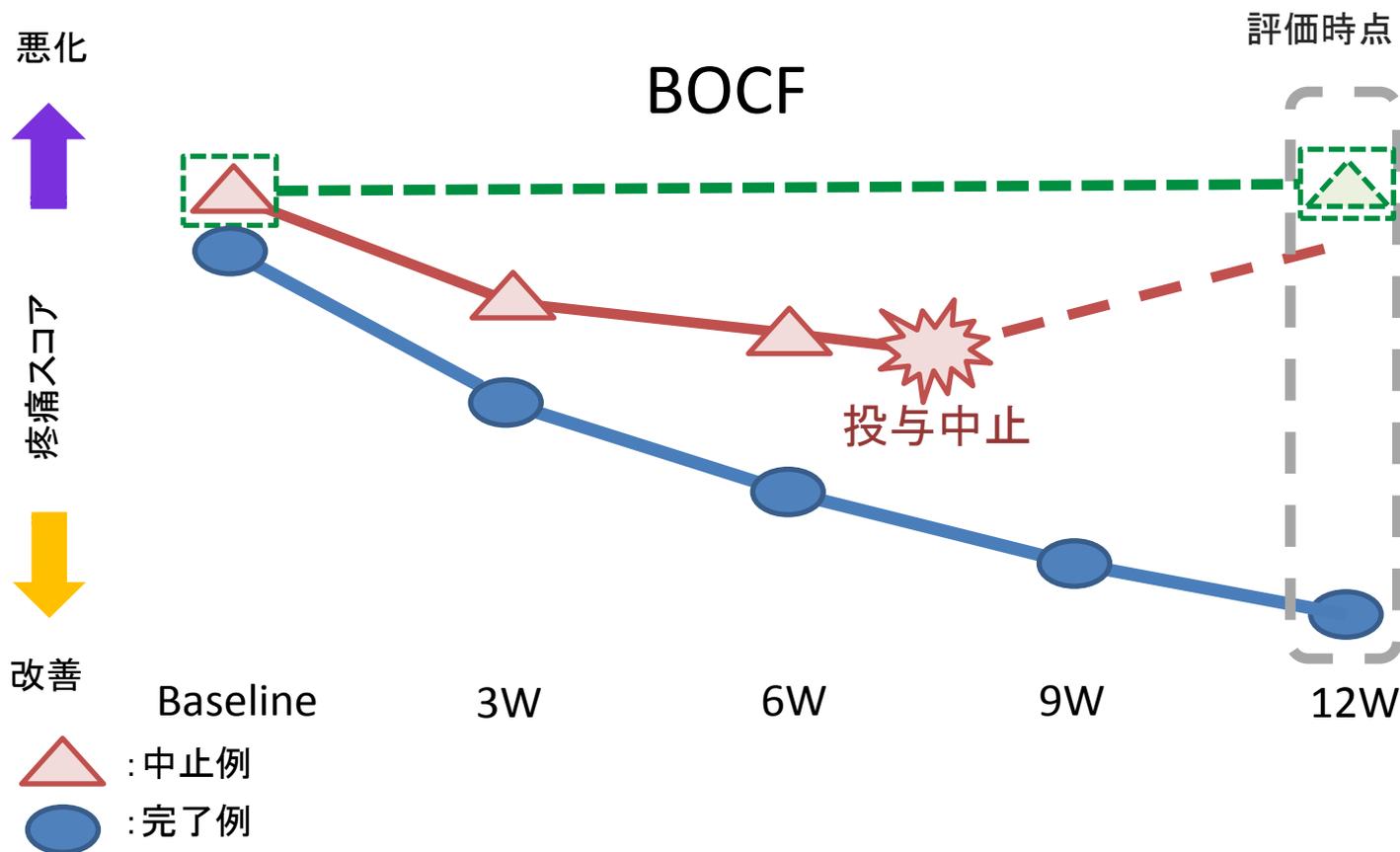


## 2. NAS (2010)とMallinckrodt (2013)の記載 6種類のEstimand (Mallinckrodt, 2013)

| 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) | 全被験者             | 計画された時点 | 主解析に含める                 |
| 2        | Efficacy      | 最初に割り付けられた治療 | 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      | 最初に割り付けられた治療 | 全被験者             | 計画された時点 | 主解析に含めない                |
| 4        | Effectiveness | 最初に割り付けられた治療 | 全被験者             | 未定義     | 主解析に含めない                |
| 5        | Effectiveness | 最初に割り付けられた治療 | 全被験者             | 未定義     | 主解析に含めない                |
| 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             |

## LOCFを不適切と判断した状況(2)

- BOCF (Baseline Observation Carried Forward)
  - 投与前の値で補完する方法. LOCF同様, 単一補完法である為, 分散の過小評価は生じる.
  - 中止後, ベースライン時に戻る場合は保守的な方法として推奨される.
- pMI (placebo Multiple Imputation)
  - Control-Based Pattern ImputationやCopy Differences from Control (CDC) 等表現は様々
    - [http://www.biostatistikansseura.org/kenward\\_pmm\\_talk.pdf](http://www.biostatistikansseura.org/kenward_pmm_talk.pdf)
  - 「rescue medication前のデータ」+「rescue medication後はプラセボ群データを使用し補完」
  - MNARを仮定する.
  - 実行手段
    - MI (Multiple Imputation) プロシジャにSAS9.4 でMNARステートメントが追加された
      - SAS/STAT(R) 13.1 User's Guide Example 61.15 Creating Control-Based Pattern Imputation in Sensitivity Analysis
    - DIA working group の公開マクロ (※p値は出ない) <Missingdata.org.uk. >
      - <http://missingdata.org.uk/>
      - [http://missingdata.lshhtm.ac.uk/index.php?view=category&id=61%3Aamnar-methods&option=com\\_content&Itemid=137](http://missingdata.lshhtm.ac.uk/index.php?view=category&id=61%3Aamnar-methods&option=com_content&Itemid=137)



### EMAガイドライン(2010)

慢性疼痛の試験等では、投与中止例は中止後も長期的に治療効果があったとみなすことができず、疼痛レベルはベースライン時に戻ると臨床的には考えられる。保守的な欠測データの補完方法として、BOCFは推奨される。

#### 6.3.1 Imputation Methods

《ガイドライン一部分抜粋》

Baseline Observation Carried Forward (BOCF) is another single imputation approach that is sometimes used. The use of BOCF may be appropriate in, for example, a chronic pain trial where when a patient withdraws from treatment it may be reasonable to assume that pain return to its baseline level and that the patient does not, in the long-term, derive benefit from treatment.

悪化



PMI

評価時点

疼痛スコア



改善

Baseline

3W

6W

9W

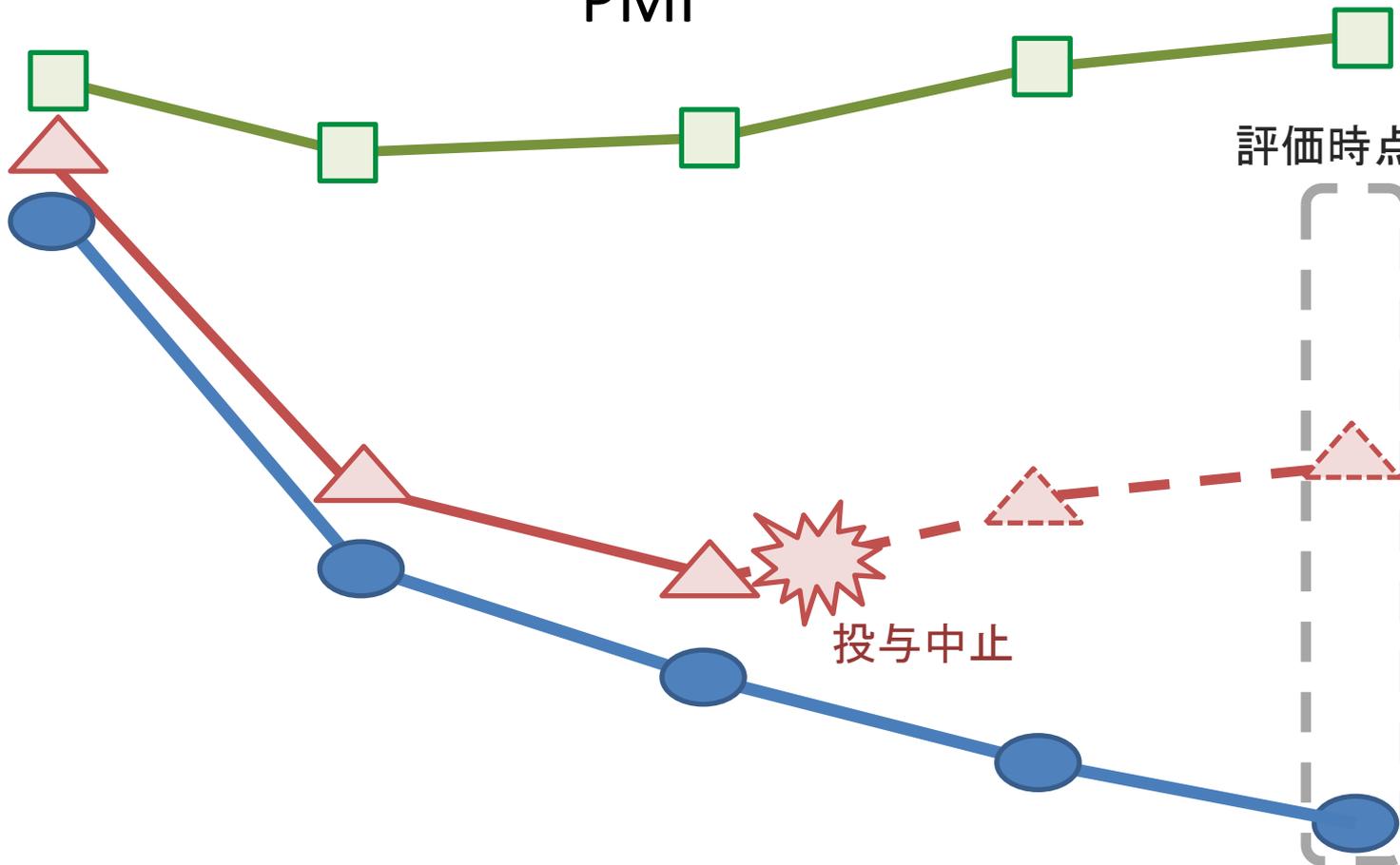
12W

□ : Placebo

△ : 中止例

● : 完了例

2015/3/04



# pMI実施手順(例)

## (MIとMIANALYZEプロシジャを用いて実施する)

Step1. MIにより代入された複数のデータセットを作成

```
proc mi data=mono1 seed=14823
nimpute=10 out=out1;
class Trt;
monotone reg(y1);
  mnar model( y1 / modelobs=(Trt='0'));
var y0 y1;
run;
```

- ・nimpute: 発生させるデータセット数.
- ・欠損がある変数y1に欠損発生モデルを指定
- ・MNARステートメントのModelオプション内 modelobs によって、どの対象者を用いて補完するかを指定
- ・Varステートメントで補完に用いる変数を指定

Step2. データセット毎に分析の実行

```
proc reg data=out1;
model y1=Trt y0;
by _Imputation_;
ods output parameterestimates=Parm1;
run;
```

M個の補完されたデータセット毎の回帰結果が Param1に出力される。

Step3. MIANALYZEで複数の結果を1つに統合

```
proc mianalyze parms=parm1;
modeleffects Trt;
run;
```

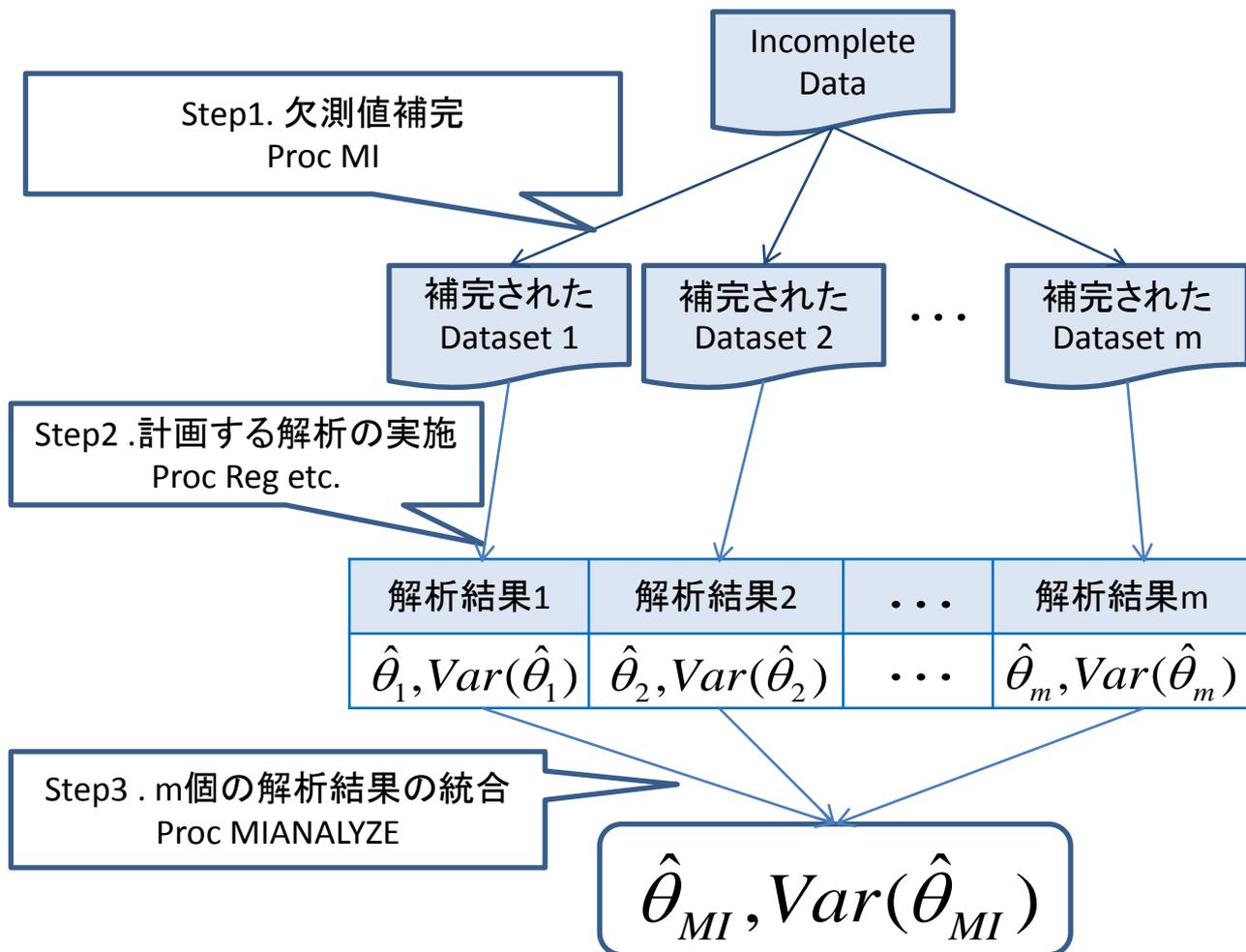
Param1の結果を統合することで、1つの推計結果を得ることができる。

# 解析イメージ図

## 完全データにおける解析



## Multiple Imputationを用いて解析



## Step3. m個の解析結果の統合

MIANALYZEプロシジャによって下記の計算は実施可能

$$\text{MIによるパラメータの推定値: } \hat{\theta}_{MI} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \hat{\theta}_i$$

$$\text{MIによるパラメータの推定値の分散: } \text{Var}(\hat{\theta}_{MI}) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \text{Var}(\hat{\theta}_i) + \left(1 + \frac{1}{m}\right) \frac{\sum_{i=1}^m (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{MI})^2}{m-1}$$

補完Dataset内の分散  
(Complete Dataの推定量の分散)

補完Dataset間の分散  
(推定間のばらつき)

$$\text{MIによるパラメータの推定値の検定: } H_0 : \hat{\theta}_{MI} = \theta_0 \quad \text{検定統計量: } \frac{\hat{\theta}_{MI} - \theta_0}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\theta}_{MI})}}$$

Back up

論点3用

## LOCFの場合 例)

仮定の妥当性の説明もしくは、保守的状況になる説明の追記が必要ではないか

## MMRMの場合 例)

|          |   |
|----------|---|
| Estimand | Estimand 3(efficacy): 計画している最終時点での群間差(全症例完了を想定) |
| 欠測メカニズム  | MAR   |
| モデル      | MMRM  |
| 説明変数     | ベースラインのスコア, 治験薬, 時点, 治験薬×時点                     |
| 分散共分散構造  | Unstructured                                    |
| 有意水準     | 両側5%  |
| 推定法      | REML  |
| 自由度調整方法  | Kenward Roger                                   |

## pMIの場合 例)

|          |  |
|----------|--|
| Estimand | Estimand6 (effectiveness): 計画している最終時点での群間差(全症例完了を想定) |
| 欠測メカニズム  | MNAR   |
| 補完モデル    | 単調回帰   |
| 補完回数     | 100回   |
| 説明変数     | ベースラインのスコア, 治験薬                                      |
| 解析モデル    | 回帰   |
| 有意水準     | 両側5%   |

# 予習資料

- 伊藤 陽一 西本尚樹. (2014). 多重補完法におけるPattern-Mixtureモデルに基づく感度分析. SASユーザー総会論文集.
- 大江基貴, 土居正明, 縄田成毅. (2014). 【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.解析手法の解説1(SM, MMRM). SASユーザー総会論文集.
- 製薬協 医薬品評価委員会のシンポジウム「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ー統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理ー」  
(2)SM・MMRMの解説 (3)PMM・MIの解説

# 参考文献/参考資料

- 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf)
- Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982;38(4):963-974.
- Mallinckrodt C. H., Clark W. S. & David S. R. (2001). Accounting for dropout bias using mixed-effects models. *Journal Biopharmaceutical Statistics*, 11, 9-21.
- Mallinckrodt, C. H. (2013). *Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials*. Cambridge Press.
- National Research Council. (2010). *The Preventing and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. National Academies Press.
- O'Neill, R. T., Temple, R. (2012). The prevention and treatment of missing data in clinical trials: an FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91: 550-554.
- 製薬協 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2 (2014) 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
- 土居正明 藤原正和 横山雄一. (2014). 【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. SASユーザー総会論文集.
- 土居正明. (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.
- 野間久史. (2014). 臨床試験における欠測データの取り扱いと解析方法 [www.ism.ac.jp/~noma/Missing15July2014.pdf](http://www.ism.ac.jp/~noma/Missing15July2014.pdf)
- 臨床薬理2014.45(4)p125-146