

欠測のあるデータに対する解析手法の基礎 ～ (1) 背景・基本事項 の整理と発表の概要～



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(JPMA 欠測チーム)
持田製薬株式会社 横山雄一
東レ株式会社 土居正明

発表内容



1. estimand・感度分析の背景と基本事項
 - ① estimand についての背景と基本事項
 - ② 感度分析についての背景と基本事項
2. 欠測のあるデータの解析における基本事項とJPMA 欠測チームの発表の概要
 - ① JPMA 欠測チーム活動紹介
 - ② 欠測のあるデータの解析における基本事項
 - ③ JPMA 欠測チームの発表の概要

本セミナーの背景: estimand と感度分析



- ◎ “estimand” の背景
 - ・数理統計学: Lehmann and Casella(1998)など
- ◎ 臨床試験における estimand と感度分析に対する注目
 - ・NRC (2010)
 - ・Mallinckrodt (2013)

ICH E9 (R1) で現在検討中

Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate **Estimands** and Defining **Sensitivity Analyses** in Clinical Trials.

**estimand: the property that is to be estimated
in the context of a scientific question of interest**

臨床試験の estimand・感度分析 (+欠測のあるデータの解析) に関する最重要文献 (ICH E9 ～)



- ICH (1998)
 - E9: 臨床試験のための統計的原則
 - 5.3 欠測値と外れ値
- EMA (2010)
 - Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.
- NRC (2010)
 - The prevention and treatment of missing data in clinical trials.
- Mallinckrodt (2013)
 - Preventing and treating missing data in longitudinal clinical trials: a practical guide.
- ICH (2014)
 - E9 (R1) Final concept paper : Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials.

規制当局の見解

- PMDA
 - 安藤 (2015) ← JPMA シンポジウム (2015/2/13)
- FDA
 - LaVange (2014, 2015)
 - O'Neill and Temple (2012)
 - Soon (2009)
 - Permutt (2015)
- BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices, ドイツ)
 - Leuchs *et al.* (2015)

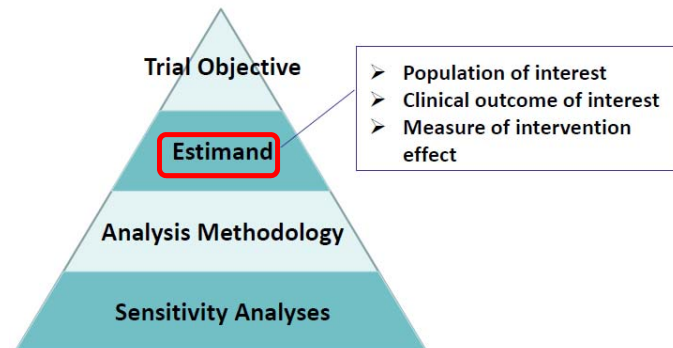
※「第2回データサイエンス・ラウンドテーブル会議」でPMDA・日本のアカデミア・日本企業の統計家が議論を行った。議論のまとめ資料は下記サイトで公開中。
<https://www.pmda.go.jp/files/000206099.pdf>

発表内容

1. estimand・感度分析の背景と基本事項

- ① estimand についての背景と基本事項
 - ② 感度分析についての背景と基本事項
2. 欠測のあるデータの解析における基本事項と JPMA 欠測チームの発表の概要

Estimandの位置づけ (ICH E9 (R1)で検討中)



第31回ICH即時報告会(2014/12/11)資料(ICH E9 (R1))より
(http://www.jpma.or.jp/information/ich/sokuj/pdf/07_ich141211.pdf)

Estimandの重要性と ICH E9 (R1)の課題

➢ ICH E9 (R1) final concept paper (2014)

- estimand を正しく選択できていない、もしくはestimandの定義が不明瞭であると、試験デザイン・実施・解析に関する問題が生じ、推測と判断の間に不整合(inconsistency)が生じることがありうる

Estimandの区分: efficacy と effectiveness



Efficacy: 計画通りに投与された薬剤の効果

→ per-protocol estimand (de jure)

Effectiveness: 実際に投与された薬剤 (もしくは治療方針) の効果

→ ITT estimand (de facto)

Mallinckrodt (2013)

2. Mallinckrodt (2013)の6種類の estimand



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	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

※symptom relief trial の第III相試験を想定

※1~5 は NRC (2010)ともほぼ共通

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載 6種類のEstimand: Estimand 1



➤ 計画された時点での、ランダム化された全被験者の応答変数の改善の群間差

- ◎仮説: Effectiveness ◎推測の対象: 割り付け群 (治療方針)
- ◎対象集団: ランダム化された全被験者 ◎評価時点: 計画された時点

★ 投与中止後 or Rescue medication 後のデータ

→ 必ずデータを取るデザインが必要

★ follow-upデータの欠測

→ Rescue medication の使用有無別に"reference group"を作り、controlled imputation により補完することも考えられる (Mallinckrodt, 2013)

(特徴)

- ・実臨床に近いプロトコルが組めれば、臨床現場に近い結果が得られる

(注意点)

- ・評価対象が薬剤ではなく、治療方針
→ 試験で本当に知りたいこと?
- ・群間差が小さくなることも多いため、コストがかかる

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載 6種類のEstimand: Estimand 3



➤ 計画された時点での、「全被験者が治療を完了した」と仮定した場合の応答変数の改善の群間差

- ◎仮説: Efficacy ◎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被験者 ◎評価時点: 計画された時点

★ 全ての症例がプロトコル通り投与を完了したと想定

★ 投与中止後のデータは不使用

(特徴)

- ・最後まで使用・耐えられた被験者の評価ができる。
→ 薬剤の有効性(efficacy)の評価ができる。患者の興味はこの estimand ?

(注意点)

- ・投与中止症例の影響が入らない。
→ 「投与中止後ベースラインに戻る」ような疾患・薬剤の場合、有効性を過大評価してしまう可能性あり
- ・全被験者がプロトコル通り投与完了していない場合は Imaginary

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載
6種類のEstimand: Estimand 3



- NRC (2010)では「ほとんど使われない」と記載
 - 治療を継続させるような補助療法・支持療法が使用されることが前提
- Mallinckrodt (2013)では具体例の章(14章)で primary estimandとして使用
 - 薬剤の efficacy を見ることが重要、と主張
 - ただし、Imaginary なパラメータなので、常に effectiveness の評価を合わせて行うことも重要、と記載

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



- 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被験者 ◎評価時点: 計画された時点
 - ★ 投与中止後のデータ
 - rescue medication なしの時点は使用.
 - rescue medication 使用後は不使用. 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

(特徴)
・「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(モデル)の妥当性の検討が必要.
・完了例と中止例で振る舞いが異なる場合、「全体の平均をとる」ことにごとまで意味があるか不明

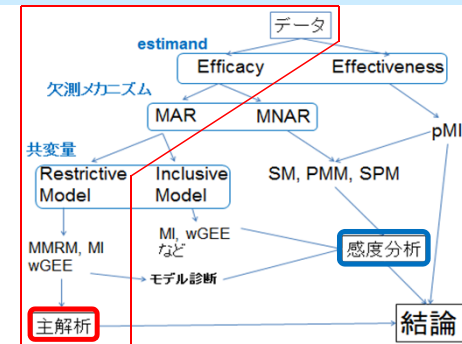
発表内容



1. estimand・感度分析の背景と基本事項

- ① estimand についての背景と基本事項
 - ② 感度分析についての背景と基本事項
2. 欠測のあるデータの解析における基本事項と JPMA 欠測チームの発表の概要

Analytic Road Map



Primary: Efficacy, Secondary: Effectiveness のときの、解析の全体像. Mallinckrodt (2013)を一部改変.

感度分析(sensitivity analysis)

製薬協

➤ 欠測のあるデータの解析では、「必要とされる仮定が正しかった場合により性能」となる手法が多い

■ NRC (2010) Ch5

□ Type (i)の仮定: 観測データから妥当性が検証できない

- ✓ 例. 欠測メカニズムがMARかMNARか. 欠測データの分布...etc
- ✓ 色々なモデルを当てはめて, 結果の変動をみる

□ Type (ii)の仮定: 観測データから妥当性が検証できる

- ✓ 例. 観測データの分布...etc
- ✓ モデル診断の手法で仮定の正しさを検討する

感度分析の種類として, 以下の3つを例示

- 完全データの分布の仮定に対する検討
- 外れたデータ, 影響の大きいデータの検討
- 欠測メカニズムに対する検討

◎ 複数の estimand の検討は「感度分析」?

- ICH E9(R1) Final concept paper(2014) → supportive analysis
- Leuche et al. (2015) → 感度分析に含める

17

2015年度 計量生物セミナー

感度分析(sensitivity analysis)

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**として記載されるべき. 欠測メカニズムの仮定に対する感度分析は, 報告書の**必須項目**とすべき

➤ EMA (2010)

- 欠測の量が無視できない場合, 主要な解析を補足する感度分析を行うべき(7章)
- 感度分析は事前に特定されているべき(5.2節)

➤ ICH E9 (R1) Final concept paper (2014)

- 感度分析の計画, 実施, 解釈に関する枠組みがなければ, 規制当局内もしくは規制当局間で**推測と判断の間に不整合(inconsistency)**を生むかもしれない(Statement of the Perceived Problem)
- 最低限, **計画された感度分析全てのリスト**を, その**設定根拠**とともに明確に示すべき(issued to be Resolved)

18

2015年度 計量生物セミナー

発表内容

製薬協

1. estimand・感度分析の背景と基本事項

2. 欠測のあるデータの解析における基本事項とJPMA 欠測チームの発表の概要

- JPMA 欠測チーム活動紹介
- 欠測のあるデータの解析における基本事項
- JPMA 欠測チームの発表の概要

2015年度 計量生物セミナー

19

JPMA DS部会TF4

欠測のあるデータの解析チーム(2013年度TF2, 2014・2015年度TF4)

製薬協

2013~2014年度メンバー

➤ 推進委員

- 小野薬品工業(株)
- 興和(株)
- 大日本住友製薬(株)

- 富金原悟
- 菅波秀規
- 土屋悟

➤ 欠測のあるデータの解析

~方法論・SASチーム~

- (株)大塚製薬工場
- 杏林製薬(株)
- 塩野義製薬(株)
- 大正製薬(株)
- 田辺三菱製薬(株)
- 東レ(株)
- 日本イーライリリー(株)
- マルホ(株)
- 持田製薬(株)

- 大江基貴
- 楠田成毅
- 藤原正和
- 横溝孝明
- 高橋文博
- 土居正明
- 大浦智紀
- 駒崎弘
- 横山雄一

2015年度メンバー

ICH E9 (R1) EWG

➤ 推進委員

- 小野薬品工業(株)
- 興和(株)
- 大日本住友製薬(株)

- 富金原悟
- 菅波秀規
- 土屋悟

➤ 欠測のあるデータの解析チーム

- アステラス製薬(株)
- (株)大塚製薬工場
- 興和(株)
- サノフィ(株)
- (株)三和化学
- 塩野義製薬(株)
- 武田薬品工業(株)
- 田辺三菱製薬(株)
- 東レ(株)
- 日本イーライリリー(株)
- 日本化薬(株)
- 日本BI(株)
- マルホ(株)
- 持田製薬(株)

- 竹ノ内一雅
- 大江基貴
- 棚橋昌也
- 渡邊大丞
- 野村真功*)
- 藤原正和
- 黒田晋吾
- 高橋文博
- 土居正明
- 大浦智紀
- 吉田早織
- 鶴飼裕之
- 駒崎弘
- 横山雄一

*)2015年9月まで

2015年度 計量生物セミナー

20

- **SASユーザー総会2014 (2014/7)**
 - 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」
 - 優秀賞受賞
 - 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
- **製薬協シンポジウム (2015/2)**
 - 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
- **第2回データサイエンス・ラウンドテーブル会議 (2015/3)**
 - 午後のテーマ「欠測値の処理」
- **SASユーザー総会2015 (2015/8)**
 - 企画セッション「欠測のあるデータにおける主解析の検討」
- **製薬協レポート (2016/1?)**
 - 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

- **2013～2014年度 欠測のあるデータの解析**
 - 事例調査チーム (リーダー: 松岡伸篤, 他5名)
 - NASチーム (リーダー: 竹ノ内一雅, 他4名)
- **活動内容**
 - **日本製薬工業協会レポート(2014/7)**
 - 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
 - NASレポート, EMAガイドライン, estimandと解析方法の概説–
 - 付録 審査資料で欠測データが議論された事例
 - **日本製薬工業協会シンポジウム(2015/2)**
 - 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
 - NASレポート, EMAガイドライン, estimandと解析方法の概説–
 - **日本科学技術連盟 医薬関連 特別臨時セミナー(2015/10)**
 - –ICHの動向を踏まえた医薬品の開発と承認申請–
 - 第一部 臨床試験の欠測値とその取扱い

1. estimand・感度分析の背景と基本事項
2. 欠測のあるデータの解析における基本事項とJPMA 欠測チームの発表の概要
 - ① JPMA 欠測チーム活動紹介
 - ② 欠測のあるデータの解析における基本事項
 - ③ JPMA 欠測チームの発表の概要

- **欠測メカニズム(missing data mechanism)**
 - MCAR: Missing Completely At Random
 - MAR: Missing At Random
 - MNAR: Missing Not At Random
 - NFD: Non-Future Dependence
- **SM, SEM: 選択モデル (Selection Model)**
 - MMRM: Mixed effect Models for Repeated Measures
- **PMM: パターン混合モデル(Pattern-Mixture Model)**
 - CCMV: Complete Case Missing Value
 - NCMV: Neighboring Case Missing Value
 - ACMV: Available Case Missing Value
 - NFMV: Non-Future Missing Value
- **MI: 多重補完(Multiple Imputation)**
 - pMI: placebo Multiple Imputation

状況設定

製薬協

- 本セミナーでは、特に断らなければ以下を仮定
 - 慢性疾患の試験を対象
 - 有効性データとその解析が対象
 - 特に JPMA の発表では応答変数は連続量
 - カテゴリカルデータ, Time to event 型のデータは対象としない
 - 評価時点はプロトコルで規定された1時点
 - データの欠測は応答変数に起こる
 - 欠測は単調
 - 注目する estimand は1, 3, 6
 - 特に JPMA の発表では主に estimand 3, 6 に注目

中止の種類と estimand・欠測データ

製薬協

試験薬投与中止

- estimand1によっては、投与中止後の有効性データを収集することもある

試験中止

- データの収集は原則これ以降行われない



estimand によって、解析に必要なデータが変わる

例. primary: estimand 3, secondary estimand 6のとき、②のデータは取っていても primaryな解析には使用しない(secondaryな解析では使用)

中止時点に基づく欠測のパターン

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	○	○	○	○
パターン5	○	○	×	○
パターン6	○	×	○	×
⋮				

○: 観測
×: 欠測

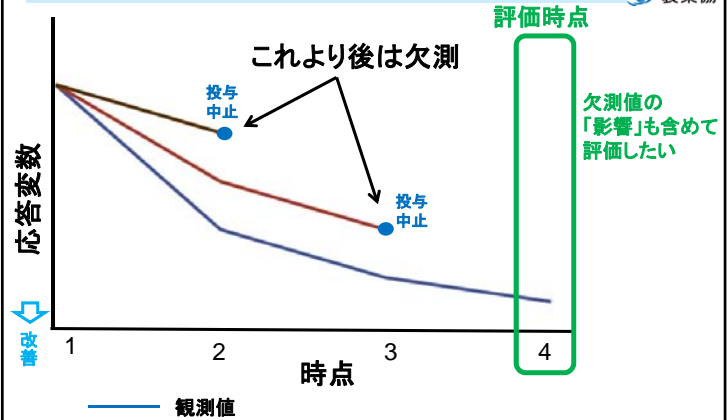
パターン1-4: 単調な欠測
パターン5-6: 非単調な欠測

◎単調な欠測しかない場合、PMMとSMにきれいな対応がつく

- ⇒ 非単調な場合は、①まず非単調な部分を補完
- ②単調になったデータに対して、SMと対応させることも可能。

データのイメージと解析の目的(主解析)

製薬協



発表内容

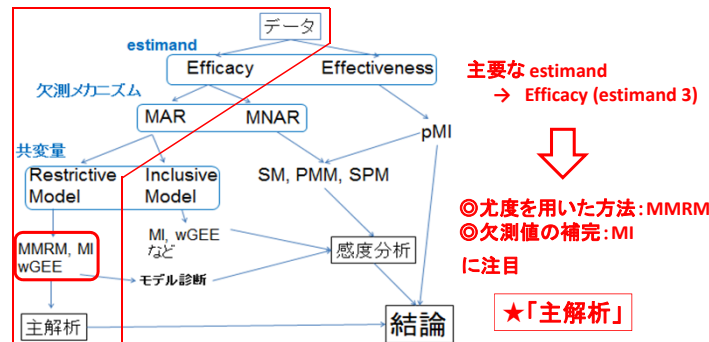
1. estimand・感度分析の背景と基本事項
2. 欠測のあるデータの解析における基本事項とJPMA 欠測チームの発表の概要

- ① JPMA 欠測チーム活動紹介
- ② 欠測のあるデータの解析における基本事項
- ③ JPMA 欠測チームの発表の概要

JPMA 欠測チームの発表の概要

- (1) 導入(本発表)
 - estimand, 感度分析の概略
- (2) 主解析 → estimand 3
 - MMRM, MAR を仮定した MI
- (3) MNAR を仮定した PMM → estimand 3
 - CCMV, ACMV, NCMV
 - NFMV, NRC (2010) の感度分析, Tipping Point Analysis
- (4) pMI → estimand 6, 3, 1(?)
 - J2R, CR, CIR
- (5) 事例紹介
 - Rexulti® (Brexipiprazole)
 - 中止理由別の補完モデル. MIで補完. Tipping Point Analysis
 - Ofev® (Nintedanib)
 - 死亡有無別の補完モデル. MIで評価時点のデータのみ補完. ランダム係数モデルで解析

主解析



感度分析 (PMM・MIを用いた方法)

- 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間の関係が明瞭 (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
- ★「MNAR を仮定した PMM の解析」事例紹介

感度分析 (PMM・MIを用いた方法:補完モデルの精密化)

製薬協

➤ 中止時点ごとのパターンを、さらに詳細に検討

■ (投与)中止時点・中止理由ごとに平均が異なるモデル

- AEによる中止は MNAR, それ以外は MAR
- AE・LOE (Lack Of Efficacy)による中止は MNAR, それ以外は MAR.
...etc

	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	○	○	○	○

→ 同じ「パターン1」でも、
中止理由によって、その後の
推移が変わるのでは？

→ 理由ごとに異なる補完モデル構築

→ MIで理由ごとに補完

★「事例紹介」

2015年度 計量生物セミナー

33

pMI (placebo Multiple Imputation)

製薬協

➤ 実薬群の Rescue medication 使用后 or 試験中止後のデータを、プラセボ群のデータを元に補完

■ Estimand

- Effectiveness の評価 (estimand 6)
- Efficacy の保守的な評価 (estimand 3)

■ 種類

- 疾患、薬剤の特性などによって使い分けが必要
 - ✓ J2R (Jump to Reference)
 - ✓ CR (Copy Reference)
 - ✓ CIR (Copy Increment Reference)
 - ... etc

★「pMI」

2015年度 計量生物セミナー

34

本発表のまとめ

製薬協

➤ Estimand の基礎

- Efficacy, effectiveness と Mallinckrodt (2013) の6種類の estimand
- Estimand によって、どのデータが欠測と扱うか、が変わる
 - 本セミナーでは estimand 1, 3, 6に注目
 - ✓ Primary : efficacy. Secondary : effectiveness

➤ 感度分析の基礎

- 欠測メカニズムに対する感度分析は重要
- 本セミナーでは、PMM・MIを用いた感度分析に注目

➤ pMI

- Effectiveness の評価と efficacy に対する保守的な評価

2015年度 計量生物セミナー

35

JPMA 欠測チームの発表の概要

製薬協

➤ (1) 導入 (本発表)

- estimand, 感度分析の概略

➤ (2) 主解析 ⇨ estimand 3

- MMRM, MAR を仮定した MI

➤ (3) MNAR を仮定した PMM ⇨ estimand 3

- CCMV, ACMV, NCMV
- NFMV, NRC (2010) の感度分析, Tipping Point Analysis

➤ (4) pMI ⇨ estimand 6, 3, 1(?)

- J2R, CR, CIR

➤ (5) 事例紹介

- Rexulti® (Brexipiprazole)
 - 中止理由別の補完モデル. MIで補完. Tipping Point Analysis
- Ofev® (Nintedanib)
 - 死亡有無別の補完モデル. MIで評価時点のデータのみ補完. ランダム係数モデルで解析

2015年度 計量生物セミナー

36

参考文献



- 安藤友紀. (2015). PMDAにおける経験、現状と将来展望. 日本製薬工業協会 データサイエンス部会シンポジウム. 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について—NASレポート、EMAガイドライン、estimandと解析方法の概説— (http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/pdf/20150213/20150213_4.pdf).
- European Medicines Agency (2010). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.
- ICH (1998). E9 Statistical Principles for Clinical Trials. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf).
- ICH (2014). E9 final concept paper: Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9_R1_Final_Concept_Paper_October_23_2014.pdf).
- 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. 553-558.
- Kenward, M. G., Molenberghs, G., & Thijs, H. (2003). Pattern-mixture models with proper time dependence. *Biometrika*, **90**(1), 53-71.
- 厚生省医薬安全局審査管理課長. (1998). 臨床試験の統計的原則 E9.
- LaVange, L. M. (2014). The role of statistics in regulatory decision making. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, **48**(1), 10-19.
- Lehmann, E. L., & Casella, G. (1998). *Theory of point estimation*. Springer.

37

2015年度 計量生物セミナー

参考文献



- Leuchs, A. K., Zinserling, J., Brandt, A., Wirtz, D., & Benda, N. (2015). Choosing Appropriate Estimands in Clinical Trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, **2**168479014567317.
- 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.
- Mallinckrodt, C. H. (2013). *Preventing and treating missing data in longitudinal clinical trials: a practical guide*. Cambridge University Press.
- 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'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**(3), 550-554.
- Permutt, T. (2015). Sensitivity analysis for missing data in regulatory submissions. *Statistics in Medicine*.
- Soon, G. G. (2009). Minimizing missing data in clinical trials: Design, operation, and regulatory considerations. *Drug Information Journal*, **43**(4), 485-492.
- 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.

38

2015年度 計量生物セミナー