

## NCNP-TMC 第5回CRT実践講座ワークショップ

# 欠測データの対処法

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野  
国立精神・神経医療研究センター 情報管理・解析部 生物統計アドバイザー  
柏原 康佑

2016.1.22

# データの欠測は何が問題か？

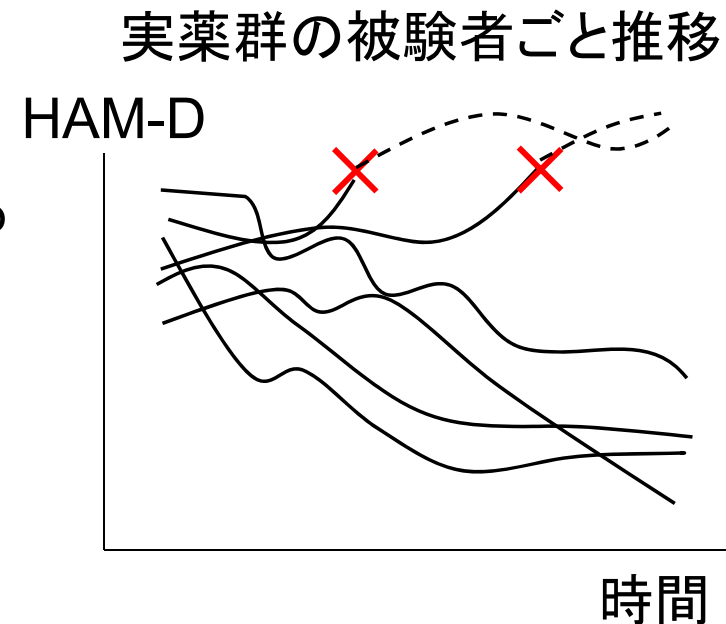
---

- バイアス
- 精度の低下
  - 標準誤差の増大、必要症例数の増大

## 縦断研究における欠測例: 脱落

### バイアスの例

- 単群の平均値推移に**バイアス**
- 2群比較に**バイアス**
  - 2群とも完遂例は状態良好
  - 群間差が生じにくい
  - 本来あるべき差が隠されえる
- バラツキの**過小評価**
  - **P値が過小・不当な有意差**



## 欠測データの解析というとは？

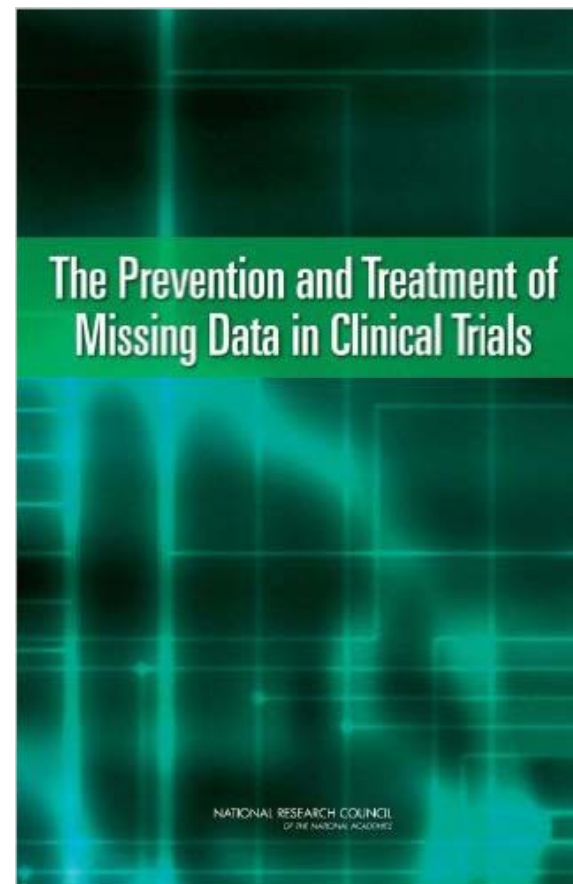
- いかにも解析によって欠測を回復できる、あるいはバイアスを取り除くことができるように思えるが
  - バイアスを除去できるのは特別な場合だけ
  - 一般にはバイアスを軽減できる保証すらない
- 欠測データ解析の“gold standard”は存在しない
  - これからも出現することはない
    - 「できないものはできない」というレベルの話
- 欠測は臨床研究の「病気」
  - 完治は望めない
- **欠測の予防が最も大事**

## NRC (National Research Council) レポート

- 米国食品局 (FDA) の要請によるプロジェクト
  - FDAが米国の医薬品の承認申請に係る欠測データのガイドラインを新たに作成するための参考資料として専門家に現状と提言をまとめることを要請
- レポートは2010年に本として出版
  - The National Academic Press から無償で入手可能
- 治験 (特に第3相試験) を対象
  - しかし、一般的な臨床研究でも参考
- 欠測の予防を強調

# NRC (National Research Council) レポート

---



## レポートの要約

---

- *NEJM* 2012; 367: 1355-60
  - 欠測の予防策の一部が簡潔にまとめられている
  - *NEJM* 2012; 367: 1353-4 に commentary
- *Stat Med* 2012; 31: 3433-3443
  - 欠測の予防策がすべてまとめられている

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL REPORT

## The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials

Roderick J. Little, Ph.D., Ralph D'Agostino, Ph.D., Michael L. Cohen, Ph.D., Kay Dickersin, Ph.D., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., John T. Farrar, M.D., Ph.D., Constantine Frangakis, Ph.D., Joseph W. Hogan, Sc.D., Geert Molenberghs, Ph.D., Susan A. Murphy, Ph.D., James D. Neaton, Ph.D., Andrea Rotnitzky, Ph.D., Daniel Scharfstein, Sc.D., Weichung J. Shih, Ph.D., Jay P. Siegel, M.D., and Hal Stern, Ph.D.

### BACKGROUND

Missing data have seriously compromised inferences from clinical trials, yet the topic has received little attention in the clinical-trial community.<sup>1</sup> Existing regulatory guidances<sup>2-4</sup> on the design, conduct, and analysis of clinical trials have little specific advice on how to address the problem of missing data. A recent National Research Council (NRC) report<sup>5</sup> on the topic seeks to address this gap, and this article summarizes some of the main findings and recommendations of that report. The authors of this article served on the panel that prepared the report.

some medical devices, for which the bar of scientific rigor is set high. The use of randomized study-group assignments predominates in such studies, since this design feature ensures comparability of study groups and allows assessment of causation. However, many of the recommendations are applicable to early-phase randomized trials and epidemiologic studies in general.

Missing data are defined as values that are not available and that would be meaningful for analysis if they were observed. For example, measures of quality of life are usually not meaningful for patients who have died and hence would not be considered as missing data under



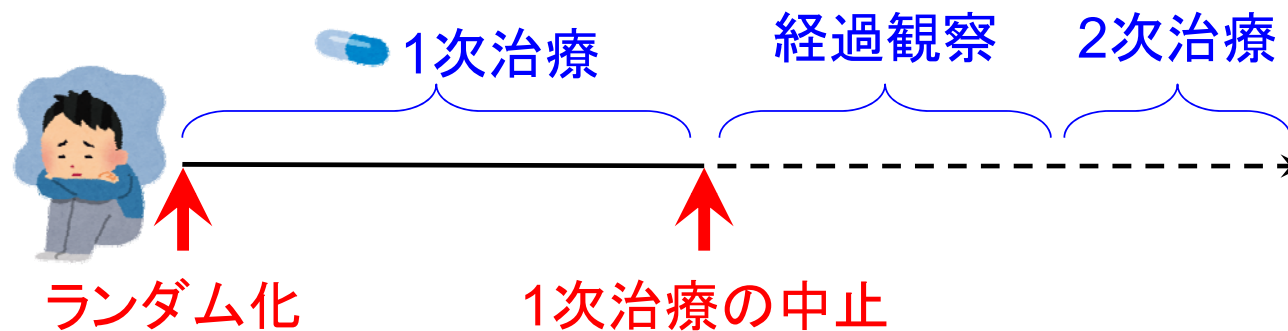
# NRCLレポート: 欠測の予防策

---

- 研究デザインによる予防
  - 特に、治療中止後もアウトカムを測定することを強く主張
- 研究実施における予防
  - 研究主導者・管理者による予防
  - 医療機関従事者による予防

# 治療中止後のアウトカム測定

- 一般的な考え方
  - 1次治療の効果を知りたいのだから治療を中止したら以降のアウトカム測定は必要ない
- NRCLレポート(2010)の主張
  - 治療中止と追跡中止を区別すべき
    - 治療を中止してもアウトカム測定はできる
    - 追跡が中止されたら治療も中止、アウトカム測定も不可能



# 臨床試験の目的は何か？

---

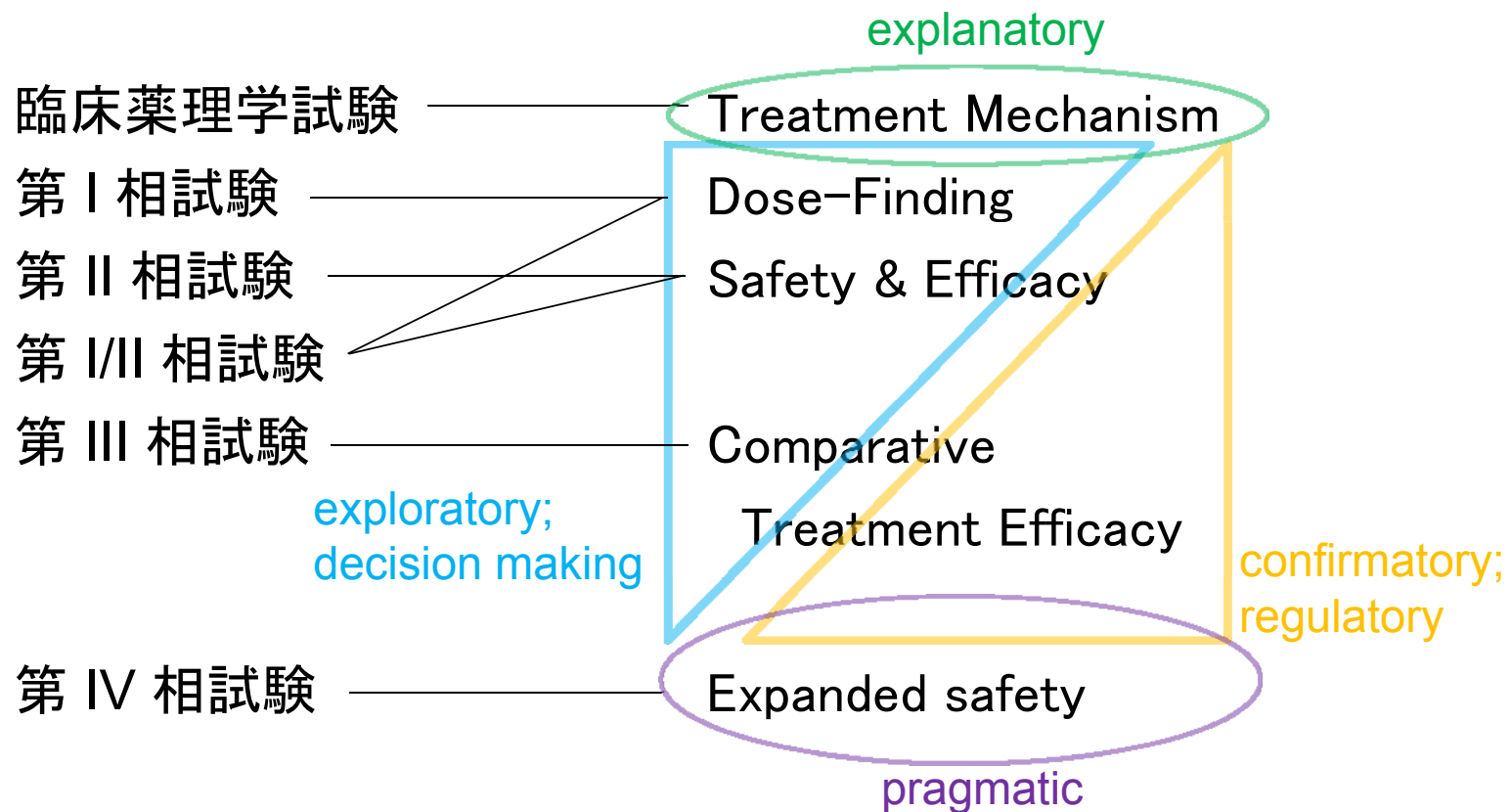
- 試験治療の純粋な治療効果
  - 有効性 (efficacy)
  - 説明的 (explanatory) な臨床試験
  - 治療中止後のアウトカム測定は必要ない
- 治療レジメ (regime) ・治療方針 (policy) の効果
  - 有用性 (effectiveness)
  - 実践的 (pragmatic) な臨床試験
  - 治療中止後の2次治療まで含めた上での治療効果
  - 治療中止後のアウトカム測定が必要

## 欠測の予防策は試験の目的次第

---

- 臨床試験の目的を明示することがやはり重要
  - PICO + T
- その上で
  - 治療中止後のアウトカム測定の必要性を決定
  - さらにその他の欠測の予防方法・解析方法を検討

# 治療の開発過程



## 欠測の原因

---

- 治療の忍容性の欠如(安全性の欠如)
- 治療の効果が不十分(有効性の欠如)
- その他の理由によるアウトカム測定不能

# 研究デザインによる予防

---

1. Run-in period の活用
2. 柔軟な治療強度
3. 標準治療で効果不十分な患者を対象
4. 上乗せ試験
5. 対象者の追跡期間の短縮
6. 1次治療中止後のレスキュー治療
7. 欠測が発生しにくいエンドポイント選択
8. ランダム化中止試験

NRCLレポート (2010)

# 1. Run-in period の活用



- Run-in period に全対象者に試験治療を実施
  - 忍容性と治療の遵守状況を確認する
  - Run-in period を完遂できた対象者のみをランダム化
- 試験治療を継続できる患者集団に対する治療効果を検討
  - 対象者の限定により試験の一般化可能性は制限



## 2. 柔軟な治療強度

---

- 例えば、薬剤の用量を変更可能にする
  - 特定の有害事象が発現した場合に用量低下・休薬
- プロトコルにルールを明記
  - どのような場合に用量変更を行うかの判断基準
  - 変更を行う場合の用量選択
- 治療中止を減らすことができる
- 用量変更を含めた治療レジメの効果を検討
  - 特定の用量の治療効果は不明

### 3. 現在の治療では不十分な患者を対象

---

- すでに標準治療に満足している患者
  - 臨床試験からの脱落のリスクが大きい可能性
- 標準治療で満足していない患者に限定
  - 臨床試験の治療を継続するインセンティブ
- 倫理的には問題があるかもしれない
  - すでに標準治療に満足している患者集団は試験治療へのアクセスが制限されてしまう

## 4. 上乗せ試験 add-on design

---

- いずれの群も標準治療を実施
  - 試験治療を標準治療に上乗せ (add-on)
  - 試験治療 + 標準治療 vs. (プラセボ +) 標準治療
- 併用治療としての試験治療を検討
  - 試験治療単独の治療効果は不明
- 有用な場面 (ICH-E10)
  - 利用可能な治療が死亡や回復不能の障害を減少させることが知られている場合
  - 新治療と標準治療が異なった薬理的作用機序を持つ場合

## 5. 対象者の追跡期間の短縮

---

- 追跡期間が長いほど患者の負担増
- 試験の目的に対して必要十分な追跡期間

## 6. 1次治療中止後のレスキュー治療

---

- レスキュー治療を含めた治療レジメの効果の検討
  - 試験・対照治療(1次治療)の純粹な治療効果は不明

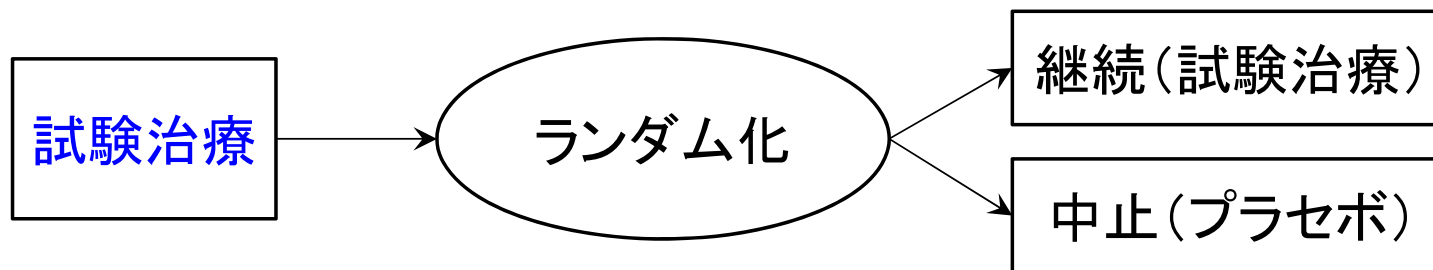
## 7. 欠測が発生しにくいエンドポイント選択

- 理由を問わない死亡(全死亡; OS)
  - がん・循環器領域では標準的
- Responder analysis
  - 治療が完遂できかつ一定のアウトカム基準を満たした患者のみ「response あり」と定義
  - 治療中止例は「response なし」
- 結果の解釈が難しい場合も
  - 有効性と忍容性の効果が混合
  - 原因の違いに対して統計学的に言及しにくい
  - 複合(composite)エンドポイントの一般的な問題

OS: overall survival

## 8. ランダム化中止試験

randomized withdrawal design



- 試験治療の継続性を検討
- 有用な場面 (ICH-E10)
  - 再発性の疾患の症状を軽減する薬剤(例えば抗うつ薬)
  - 症候や徴候(慢性の痛み、高血圧、狭心症等)を抑えるような薬剤で長期のプラセボ対照試験が困難な場合
  - ある治療をどの程度の期間続けるべきかの決定(例えば、心筋梗塞発作後の $\beta$ 遮断薬による治療)

## 研究実施における予防: 研究主導者・管理者による予防

研究主導者・管理者が各医療機関従事者に対して  
できること

1. 欠測割合の目標値と上限値をプロトコルに規定
  - 効果安全性評価委員会(DSMB)によるモニタリング
2. 対象者の負担を減らすデータ収集
3. 試験終了後も有効な治療へのアクセス権
4. 登録・追跡の実績に基づく参加医療機関選定
5. 医療機関従事者に対するトレーニング
6. 追跡完遂に対する金銭的謝礼
7. 欠測状況の逐次的なモニタリング



# 1. 欠測割合の目標値と上限値

- 疾患や標準治療の種類などケース・バイ・ケース
  - 統計的・数学的に導かれるものではない
- 決定方法の例
  - 過去の類似試験などの精査によって決定
    - 過去の試験の実績がすべて許容範囲内とは限らない
  - 過去の類似試験のデータの再解析によって決定
    - 過去のデータに意図的に欠測を発生させて許容範囲を探索
- 試験開始後は目標値と実績を比較
  - 効果安全性評価委員会(第三者委員会)に実績を報告
  - 乖離が著しいならば対策を検討
    - しかし、欠測を制御する責任は研究主導者にある

## 2. 対象者の負担を減らすデータ収集

---

- 必要な来院時点・測定時点を最小限に
- 各時点に必要な情報のみ収集
- 使いやすい調査票を用いること
- 可能ならば来院なしに測定を行うこと
- 来院時点の許容幅を広くとること

### 3. 試験終了後も有効な治療へのアクセス権

---

- 試験であれば追跡終了後から薬の承認までの期間も試験治療を提供する

## 5. 医療機関従事者に対するトレーニング

---

- 医療機関従事者の理解を深める
  - 治療中止後もデータ収集を継続することの重要性
  - 治療中止と追跡中止は異なることの強調
- 同意説明の機会の活用を促す
  - 治療中止後のデータ収集の重要性を対象者にも理解
  - ただし、同意撤回は対象者自身の判断でいつでも可能であることも同時に理解

## 6. 追跡完遂に対する金銭的謝礼

---

- 医療機関従事者に対する謝礼
  - 登録数のみに比例した謝礼は避けるべき
  - 追跡の長さに応じた謝礼・追跡完遂に対する謝礼を検討
- ただし、過度のインセンティブにならないよう配慮
  - 治療中止すべき対象者に無理に治療を継続させる危険性
- 倫理的なリスクが最小限にした上で実施

## 7. 欠測状況の逐次的なモニタリング

- 研究主導者・管理者もアクセス可能な欠測状況に対してモニタリング
  - 割付の情報を必要としないモニタリング
- 各医療機関に対するアクション
  - 各医療機関の登録数・追跡状況を共有
    - 研究のウェブサイトやメーリングリストの活用
  - 実績に問題がみられる医療機関に対する対策
    - 必要に応じて追加のトレーニング

## 研究実施における予防: 医療機関従事者による予防

---

各医療機関従事者が対象者に対してできること

1. 同意説明における追跡完遂の重要性の説明
2. 追跡期間に応じた謝礼
3. 治療中止しそうな対象者についての情報共有
4. 対象者に対する情報提供
5. 交通費・育児料などの提供
6. 対象者の連絡先の更新

## 2. 追跡期間に応じた謝礼

---

- 金銭的謝礼は強制力が生じないように
- 非金銭的謝礼
  - グッズの提供



### 3. 治療中止しそうな対象者についての 情報共有

---

- 共有すべき情報
  - 治療を中止しそうな対象者がいるか
  - いるとしてなぜか
- 治療中止に影響を与えると考えられる要因
  - 来院の時期・長さ
  - 交通あるいは育児に対する補助の必要性
  - 来院に対するリマインドの必要性
  - 医療機関のスタッフとのトラブルの有無
  - 採決などの測定プロセスに対する問題の有無
  - 有害事象・副作用
  - 治療効果に対する認知

## 4. 対象者に対する情報提供

---

- 追跡を継続することによって研究に寄与することの意義を理解していただく
- 情報提供の方法
  - 研究に関するニュースレターの発行
  - 研究のウェブサイトを随時更新
  - 研究結果の中間報告を対象者にも還元

## NRCLレポート: 欠測の予防策

---

- 研究デザインによる予防
  - 特に、治療中止後もアウトカムを測定することを強く主張
- 研究実施における予防
  - 研究主導者・管理者による予防
  - 医療機関従事者による予防

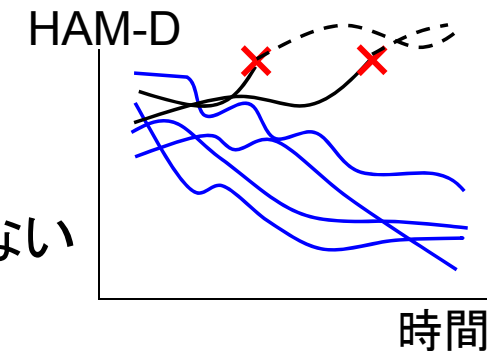
# 欠測データの解析方法1

---

- 欠測がない被験者のみの解析 complete-case analysis
- 測定データを全て利用する解析 available data analysis
- 単一補完 single imputation
  - 平均値補完 mean imputation
  - 回帰補完 regression imputation
  - 確率的補完 stochastic imputation
  - ホットデッキ補完 hot deck imputation
  - 代用 substitution
  - コールドデッキ補完 cold deck imputation
  - Last observation carry forward (LOCF)

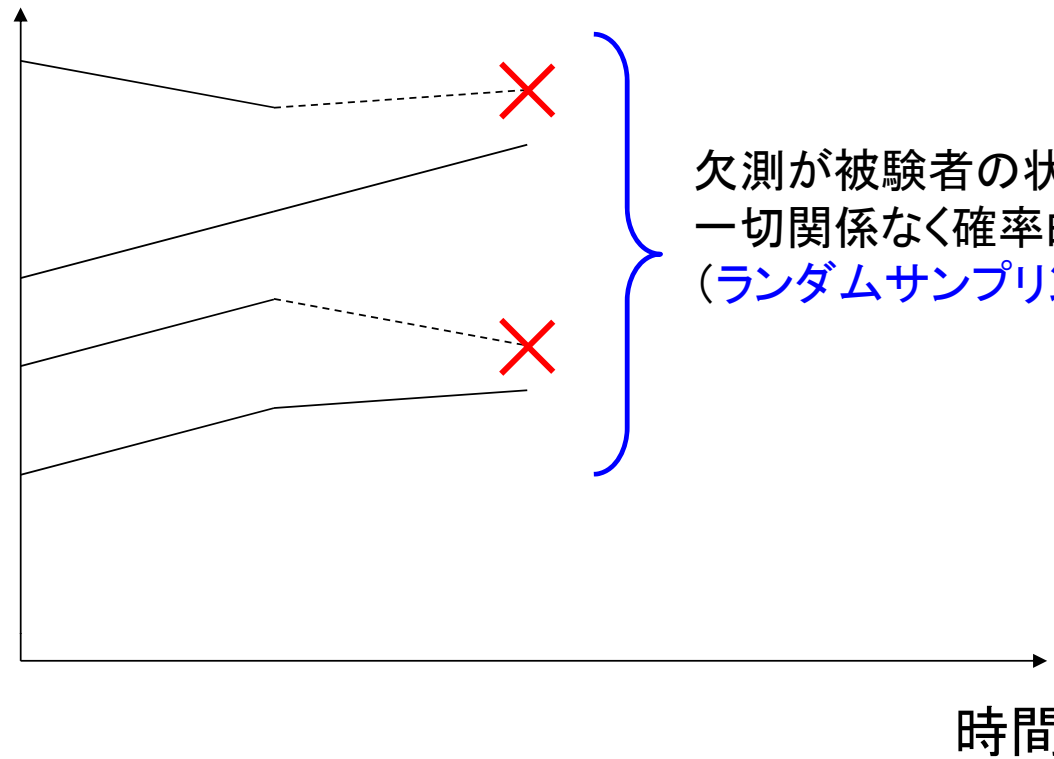
# Complete case解析

- 1時点も欠測なく測定された被験者のみ解析
  - 1時点でも欠測があれば解析から除外
- 良い点
  - 解析が簡単
  - 除外例が少なければ大きな問題にならない
- しかし、一般に良い方法ではない
  - バイアスがない推測のためには強い仮定が必要
    - 解析対象は研究対象者からのランダムサンプリング
  - バイアスがないとしても除外例が多いと検出力が低下（信頼区間幅が広がる）



## Missing completely at random; MCAR

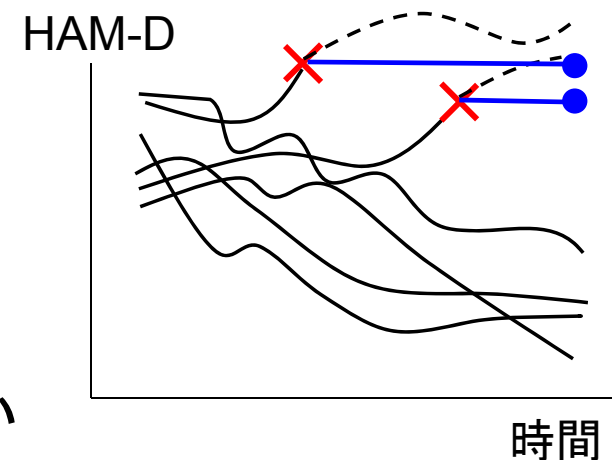
HAM-D



欠測が被験者の状態と  
一切関係なく確率的に生じる状態  
(ランダムサンプリング)

## Last observation carry forward; LOCF

- アウトカムが欠測した被験者について、その被験者の欠測していない最も新しいアウトカムを最終アウトカムとして代用する
  - 単一補完の代表格
- 良い点
  - 補完実行・補完後解析が簡単
  - MCARの仮定は不要
  - 解析過程が明示的で分かりやすい
- 難点
  - 被験者の状態が欠測以降に不変という強い仮定
  - 群間比較において保守的とは限らない
    - 保守的: 実薬が不利になりえるが有利にはなりえない



## 単一補完法に共通の欠点

- あたかも欠測が回復したかのように思えてしまう
  - データが欠測しても問題なかったという間違った安心感
- 標準的な解析方法では標準誤差が過小
  - P値が不当に小さくなる / 信頼区間は不当に狭くなる
- 適切な解析
  - ブートストラップなどによる適切な信頼区間の算出
    - しかし、補完法自体 (e.g. LOCF) が妥当であることが前提
  - あるいは多重補完法を用いる



## しかし

---

- MCAR(欠測はランダムサンプリング)の仮定は現実にはほとんど成立しない
  - MCARの下で正当化される解析方法は役に立たない
- もう少し使いやすい解析は...

## 欠測メカニズム

---

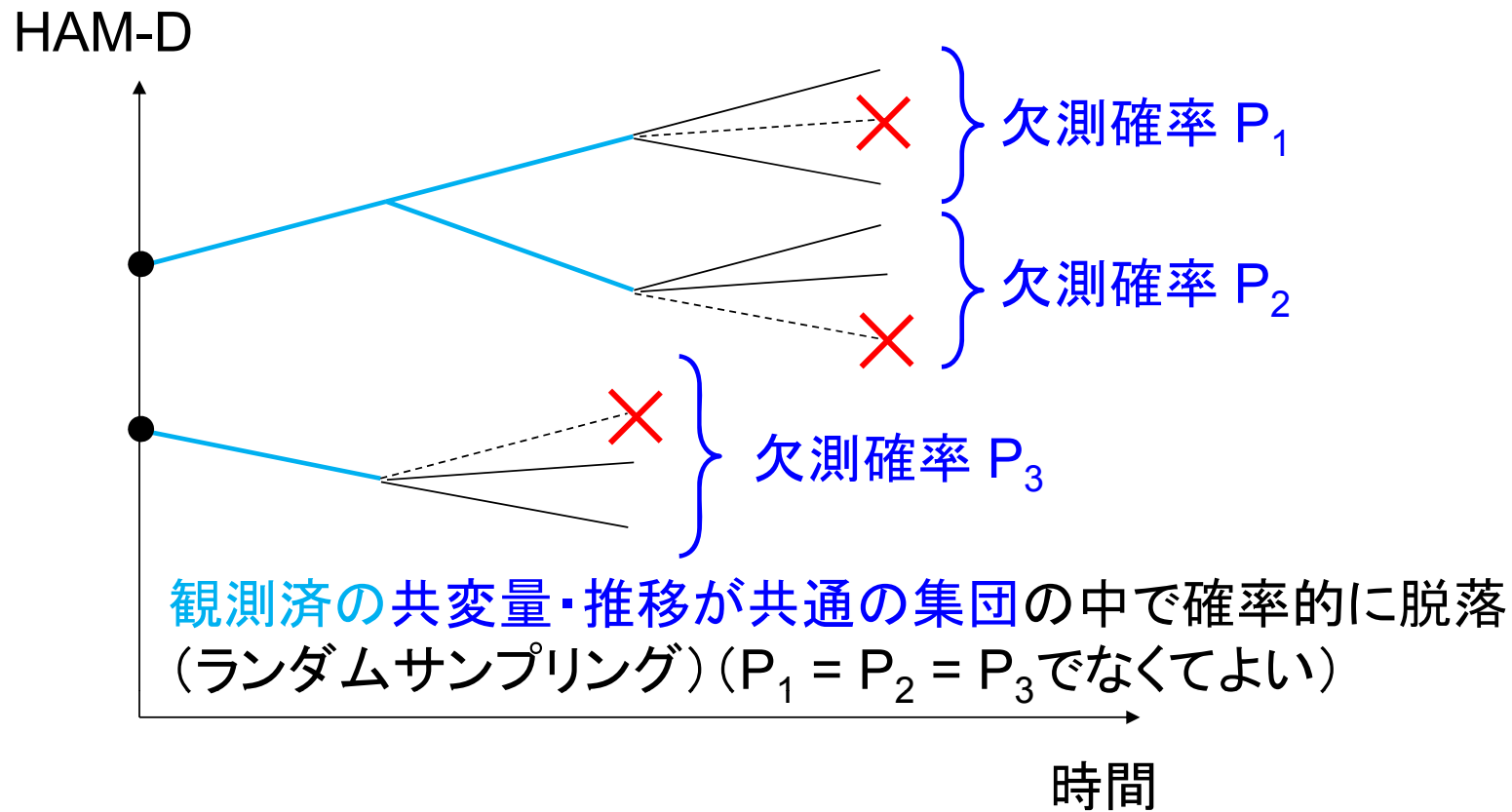
- 集団における欠測確率を表現したもの
  - どのようなサブ集団が欠測を「起こしやすい」か
    - 重症例と軽症例で欠測確率は同じか異なるか
- MCARは欠測メカニズムの1つ
  - 欠測確率はどのサブ集団でも共通

## 欠測メカニズムの分類

---

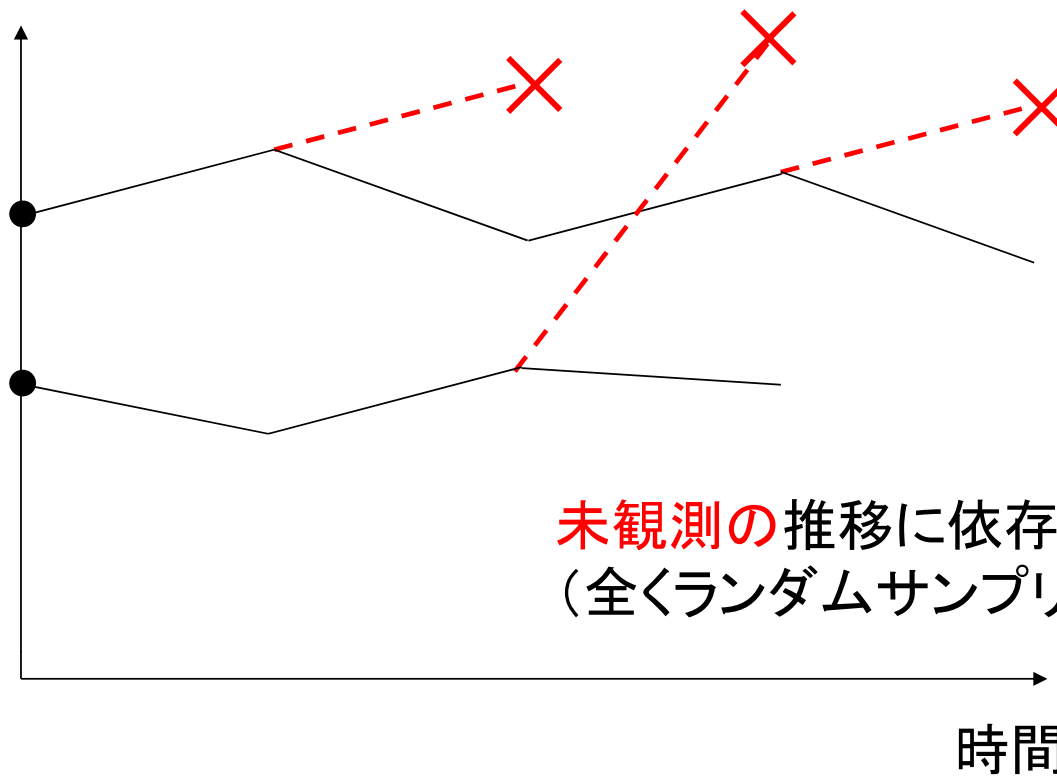
- Missing completely at random (MCAR)
- Missing at random (MAR)
- Missing not at random (MNAR)

# Missing at random; MAR



# Missing not at random; MNAR

HAM-D



未観測の推移に依存して脱落  
(全くランダムサンプリングでない)

## 欠測データの解析方法2

---

### MARを仮定した解析

- 尤度に基づく解析 likelihood-based analysis
  - Mixed-effect models for repeated measures; MMRM
  - 多重補完 multiple imputation
- 重み付き解析 weighted analysis
  - Inverse probability censoring weight; IPCW

# 大事なこと

---

- バイアス
  - MARであればバイアスのない推定がある程度可能
  - MNARであれば // は困難
- 欠測メカニズムの識別
  - 現実のデータからMARとMNARの識別は不可能
  - MARであることの保証は一切できない
  - だから欠測データ解析の“gold standard”は存在しない

## 欠測データ解析の観点からの 研究デザイン・実施に対するメッセージ

- 最終的なアウトカムと欠測発生の両方に対する  
予後因子をもれなく収集すること
  - 欠測の理由
  - 治療中止時点のアウトカム・共変量の測定
- それによって真の欠測メカニズムを可能な限り  
MAR に近づける



## 欠測データ解析に対するメッセージ

- MARを仮定した解析を主解析として実施
  - 推奨は重み付き解析か多重補完
  - しかし、MARである保証はない
  - これだけでは不十分
- MNARを仮定した解析も副解析として複数実施
  - 感度解析 sensitivity analysis
  - 感度解析の結果が主解析と変わらず一貫していれば主解析の結果の信頼性が増す
  - MNAR解析の例
    - パターン混合モデル pattern mixture model
    - 選択モデル selection model

## まとめ

---

- 原則
  - 欠測の対処法の最善策は予防
  - 「最も良い」欠測データの解析は存在しない
- 臨床試験の計画・実施が大事
  - 可能な限り欠測を減らす工夫
- それでも欠測は生じる
  - 最終的なアウトカムと欠測発生の両方の予後因子を網羅
  - 欠測データの解析を複数実施して結果の頑健性を確認