

2020年4月

臨床試験で発生するデータ欠測のメカニズム【第5回生物統計学】

1. はじめに

臨床試験における問題の1つとして、データの欠測があげられます。この欠測によって、適用すべき解析手法は変わってきますが、欠測にはいくつかの種類があることはご存知でしょうか?今回は、臨床試験におけるデータの欠測メカニズムを紹介します。

2. 欠測メカニズム

欠測メカニズムはMCAR (Missing Completely At Random)、MAR (Missing At Random)、MNAR (Missing Not At Random) の3つで区分されます。

①MCAR……欠測が完全にランダムで生じた場合を指します。これは、欠測値の有無が他の分析に含まれる変数やその変数自体の値とは無関係であるということです。例えば、仕事の都合による転居で来院できなかったために欠測値が生じるような場合や測定装置がランダムな動作不具合を起こし欠測値が生じるような場合があり、これらはランダムに生じるため主要評価項目・有害事象の発現等とは全く無関係でありバイアスを生じません。

②MAR……データが測定されている値に依存して欠測 (欠損データとは無関係) した場合を指します。つまり観測データに依存した欠測であり、欠測値の生じるメカニズムが、観測されている変数で全て完全に説明することができる状態です。原疾患の悪化や有害事象の発現等に関連しうる理由による欠測の場合などであり、特に試験を中止した時点で悪化しているデータが十分にあるか検査結果を見た上で中止を判断した場合です。

③MNAR……

データが欠損データに依存して欠損する場合である。これは、分析に含まれる他の変数を統制した後でも、欠測値の有無が欠測値を持つ変数自身と関係を持つケースを示しています。例えば、喫煙を止めさせる研究において、来院しなくなったら喫煙を疑うことになる。このような場合、バイアスを生じさせることとなります。主要評価項目・有害事象の発現等と関係し得る理由による欠測であり、来院間隔が広く欠測の原因となったデータが得られていないなど、欠測が発現した段階で欠測を説明しきれだけの十分なデータが得られていない場合に当てはまります。

欠測メカニズムは、①~③のように区分されますが、中止例は複数存在することがよくあり、その原因も様々です。そこで、試験全体の欠測メカニズムとして、以下のような取り扱いが推奨されています。

- すべての中止例のうち、全症例がMCARのとき試験全体でMCAR
- すべての中止例のうち、1例以上MARが存在するとき残りの全症例がMCARならば試験全体でMAR
- すべての中止例のうち、1例以上MNARが存在すれば試験全体でMNAR

MCARが理想ですが、臨床試験における症例の脱落・中止は様々な要因があるため、MARを目指すことが現実的となります。そのため、中止例が発生した際には、十分な情報収集が必要です。また、計画段階でもどのように情報収集するのか、体制を整えておく必要があります。

3. まとめ

今回は、欠測メカニズムについて紹介しました。機会があれば、それぞれのメカニズムに適した解析手法も紹介したいと思います。また、欠測への対応として最も重要なことは欠測を発生しないように試験デザインを工夫することです。測定者へのメディカルトレーニングや適切な被験者管理でも欠測を予防できます。オルトメディコでは、欠測が少なくなるようにデザインを提案させていただきますので、是非お問い合わせください。

4. 参考文献

European Medicines Agency (2010). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-missing-data-confirmatory-clinical-trials_en.pdf