

ORTHOMEDICO REPORT

競合に差をつける、臨床試験の最前線フィードバック。

2026
0415

TEL:03-3812-0620

欠測データの扱いで結論は変わる ——臨床試験で先に決めるべきこと

欠測データの「メカニズム」を正しく理解することから始まり、LOCFがなぜ問題なのか、MMRMだけで十分かどうか、感度分析をどう設計するかまで、実務で使える判断軸を整理します。ICH E9 (R1) の estimand フレームワークとの接続も解説します。

なぜ欠測データは「見えないリスク」なのか

臨床試験で「全例データが完璧に揃う」ケースは、ほぼ存在しません。被験者の途中脱落、有害事象による介入中止、来院日のずれ、測定機器の不具合——原因は様々ですが、欠測は必ず生じます。

問題は、欠測データをどう扱うかによって、同じ試験データから全く異なる結論が導かれることです。これは統計的な小細工ではなく、「誰のデータが抜けているか」という科学的な問いに関わります。

具体例: 有害事象で介入を中止した被験者のデータが欠測している場合、「中止前の最後の観測値をそのまま繰り越す (LOCF)」と、介入の有害事象を無視して効果を過大評価することになりかねません。一方で「その被験者を除外する」と、解析対象が意図せず変わります。どちらも「正しい」方法ではなく、目的によって適切な扱いが異なります。

ICH E9 (R1) 「臨床試験における統計的原則の補遺」が2019年に発出されたのも、この問題に正面から向き合うためです。中心にあるのが estimand (推定対象) という概念です。

まず Estimand を理解する

——「何を推定したいか」を先に決める

Estimand とは、「この試験で最終的に何を推定・比較したいのか」を5つの要素で定義したものです。欠測データの扱いは、この estimand の定義と一体で考えなければなりません。

④の「付随事象 (intercurrent events)」の扱いこそ、欠測問題の核心です。投与中止後のデータをどう扱うかには、主に以下の戦略があります。

付随事象の5つの戦略

① 治療方針戦略 (Treatment policy strategy)

介入中止後も含め、その後に観測されるすべてのアウトカムを使う。「処方された治療法の効果」を推定したい場合に適します。ITT に近い考え方です。

② 仮説的戦略 (Hypothetical strategy)

付随事象が起きなかった場合に何が起きていたかを推定する。レスキュー薬なしの場合の効果などを評価したい場面で用います。多重代入法や感度分析が必要になります。

③ 複合変数戦略 (Composite strategy)

付随事象自体をアウトカムの一部として組み込む。中止＝治療失敗として最悪値を代入する設計などがこれに当たります。

④ While-on-treatment 戦略

治療継続中のデータだけを使う。治療の直接効果を評価したい場合に適しますが、中止した被験者のその後が見えなくなります。

⑤ Principal stratum 戦略

特定の条件 (例: 介入を完了した被験者のみ) に絞って推定する。解析集団が事後的に決まるため、事前の計画が特に重要です。

重要: どの戦略が「正しい」かは試験の目的によります。規制申請・承認審査では「治療方針戦略」が主流ですが、仮説的戦略を主解析とする場合もあります。重要なのは、この選択をデータを見る前に、SAPの中で明記することです。

① 集団	② 変数	③ 介入間差	④ 付随事象	⑤ 要約指標
誰を対象にするか (FAS/PPSなど)	何を測るか	何と何を 比較するか	中止・脱落を どう扱うか	平均差・リスク比 など

欠測メカニズムの3分類

統計的な欠測の扱いは、「なぜそのデータが欠測したか(欠測メカニズム)」によって大きく変わります。Rubinの分類が基本です。

MCAR 完全にランダムな欠測	MAR 観測データによる欠測	MNAR 非ランダムな欠測
欠測がデータの値(観測済・未観測問わず)と全く無関係に生じる。 例: 引越して来院できなくなった	欠測が、観測済みのデータによって条件付けると、未観測データとは無関係になる。 例: ベースラインが悪い人が脱落しやすい	欠測が、未観測のアウトカム値そのものと関係している。最も厄介な状況。 例: 悪化したから来院せず→悪化データが消える

MMRM(反復測定混合効果モデル)はMARを仮定した手法です。しかし実際の臨床試験では、「有害事象で中止した=その後も悪化し続けた可能性が高い」というMNAR的な状況が多く生じます。MMRMだけで十分かどうかは、欠測メカニズムの仮定が妥当かどうか依存します。

LOCFはなぜ「古い」と言われるか

最終観測値繰り越し法(Last Observation Carried Forward; LOCF)は、かつて広く使われていた欠測補完の方法です。「中止直前の測定値をその後の全時点に使用しませう」という単純な手法です。

なぜ現在では問題視されるのでしょうか。

LOCFが問題な理由

暗黙のMNAR仮定

LOCFは「中止後、状態は変化しない」という非常に強い仮定を置いています。しかし有害事象で中止した被験者が「その後も悪化し続けた」場合、LOCFは効果を過大評価します。

バイアス方向が予測できない

LOCFのバイアスは、「どんな被験者がいつ中止したか」によって方向も大きさも変わります。「保守的(conservative)」と言われてきましたが、これは状況依存であり、一般には成り立ちません。

ICH E9(R1)での明確な問題提起

E9(R1)は、LOCFのような単純な補完法がestimandを明確にしないまま使われてきたことを問題視しています。欠測の扱いはestimandの選択と整合していなければなりません。

実務的な対応: LOCFを完全に使ってはいけませんが、主解析に使う場合はその根拠と限界を明記し、MMRM・多重代入法などの感度分析で結果の頑健性を確認することが現在の標準的な考え方です。

MMRMだけで十分か

MMRM(Mixed Model for Repeated Measures)は、現在の臨床試験における欠測への主流アプローチです。すべての観測時点のデータを同時にモデル化し、MAR仮定のもとで欠測を「無視」するのではなく情報として活用します。

MMRMが向いている状況	MMRMだけでは不十分な状況
● MAR仮定が妥当と考えられる試験 ● 連続変数の繰り返し測定 ● 時点間の相関構造が重要な試験 ● 規制当局に実績のある主解析手法として ● データ量が十分ある中〜大規模試験	● 有害事象で中止(MNAR的状況が疑われる) ● 中止率が高い(20%超)試験 ● 中止理由が治療効果と関連している ● MNARによる感度分析を要求される領域 ● 早期中止後のデータが規制上重要な場合

まとめ

ここまで読んでいただいて、「結局どの手法が正しいのか」とモヤモヤされた方もいるかもしれません。それは正常な感覚です。欠測データの扱いに、すべての試験に通用する万能の正解はありません。

欠測データの戦略は、症例数設計やSAP作成と同じく、試験設計の初期段階から一緒に考えるべきテーマです。「どの手法を使えばよいか」より先に「この試験で何を推定したいか」を整理するところから、私たちはご支援できます。

無料相談受付中

うちの試験の欠測データ対応は大丈夫？
——欠測設計の相談、承ります
(<https://統計解析.com>)

中止率が高い試験、有害事象による脱落が多い試験、E9(R1)対応が必要な試験——欠測戦略の設計から感度分析の計画まで、個別案件に合わせてご支援します。



統計解析.com

