

# 欠測のある経時測定データ解析のための混合効果モデル： 理論，実践，課題

筑波大学 五所 正彦

臨床試験において，データ欠測は避けては通れない問題である．近年，この問題は多くの学術会議や論文で取り上げられ，例えば，2010年に発表された全米学術研究会議の報告書では，データ欠測の防止策やその取扱い方法を詳しく論じている．混合効果モデルは，欠測のある経時測定データの解析に利用されることが多い統計モデルの1つである．そのうち **Mixed Models for Repeated Measures** に基づく方法（以下，**MMRM 法**）は，欠測メカニズムが **missing at random** の下で妥当であること，その実行が比較的容易なこと等から，実務統計家にとって有用なツールといえる．特に医生物学の分野では普及しており，臨床試験においては主要な解析に採用されることも多い．本発表では，混合効果モデルと **MMRM 法** に基づく解析を取り上げ，この方法の原理や考え方，性質ならびに統計的推測の方法を概観する．また，実際の臨床試験データに **MMRM 法** を適用する際に必要となる平均構造や共分散構造の指定方法やそれに関連する注意点を踏まえ，最近の研究成果による知見を紹介する．具体的には，連続型アウトカムの治療群間の比較を目的とした臨床試験を例に，以下の2つの課題を取り上げる．第1に，小標本臨床試験から得られた欠測を伴う経時測定データに **MMRM 法** を適用する際の課題や注意点を議論する．小標本のためにパラメータの数が多い複雑な共分散構造（**unstructured 構造**）の指定が困難な場合であっても，妥当な統計的推測を行うために小標本バイアスを補正した分散推定量を用いた推測法を紹介し，その実用性を検討した結果を報告する．第2に，興味の対象となるアウトカムデータの分散が治療群間で異なる場合への対処法を考える．実データの解析では，治療群間で共通の **unstructured 構造** を指定することが多いが，この指定によって統計的推測が破綻するケースを紹介する．代替法として，治療群間で異なる共分散構造を指定する推測法や共分散構造の誤特定に対してロバストな方法を紹介し，これらの実用性を議論する．

## 参考文献

- [1] Goshio M, Hirakawa A, Noma H, Maruo K, Sato Y (2017). Comparison of bias-corrected covariance estimators for MMRM analysis in longitudinal data with dropouts. *Statistical Methods in Medical Research* 26, 2389–2406.
- [2] 五所正彦, 丸尾和司 (2017). 経時測定データ解析における mixed-effects models for repeated measures (MMRM) の利用. *応用統計学* 46, 53–65.
- [3] Goshio M, Maruo K (2018). Effect of heteroscedasticity between treatment groups on mixed-effects models for repeated measures. *Pharmaceutical Statistics* 17, 578–592.