原 著

疫学調査データにおける欠損値が解析結果に与える影響の評価

早山陽子*・山本健久・小林創太・村井清和・筒井俊之

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究部門 ウイルス・疫学研究領域

Evaluation of the Effect of Missing Data on the Estimation of the Analysis : A Simulation Example Using Epidemiological Survey Data

Yoko HAYAMA, Takehisa YAMAMOTO, Sota KOBAYASHI, Kiyokazu MURAI and Toshiyuki TSUTSUI

Viral Disease and Epidemiology Research Division, National Institute of Animal Health,
National Agriculture and Food Research Organization
(Received 31 Mar, 2016/Accepted 16 Jul, 2016)

Summary

Missing data hinders epidemiological data analysis as it reduces the statistical power and produces biased estimates. The traditional methods for dealing with missing data, such as list-wise deletion (complete case analysis) and overall mean imputation, are known to produce biased estimations in some situations. To address these limitations, multiple imputation is becoming popular for handling missing data. In this study, a simulated data were analyzed to examine the influence of missing data on the estimates of analysis through comparing list-wise deletion and multiple imputation. For this purpose, an empirical epidemiological survey data concerning farm management practices in 563 dairy farms to investigate risk factors associated with bovine leukemia virus infection were used to create the simulated dataset with missing values.

Missing data mechanisms are classified into 3 categories based on how the probability of missing values relates to the data : (1) missing completely at random (MCAR), the probability of being missing is a completely random event ; (2) missing at random (MAR), the probability of being missing depends only on the observed data ; and (3) not missing at random (NMAR), the probability of being missing depends on unobserved data or a variable which is missing itself. Five missing data scenarios with different missing data mechanisms and varied missing value proportions were examined in this study. For each scenario, 100 simulated datasets were generated from the empirical data. For each simulated dataset, list-wise deletion and multiple imputation were performed, and estimated coefficients regarding bovine leukemia virus infection via logistic regression were compared.

Under any assumption of missing data mechanisms, estimates of coefficients obtained by list-wise deletion showed less precision than those obtained by multiple imputation. Under the MCAR assumption, list-wise deletion produced less precision in estimates as the proportion of missing data was larger, and under the MAR and NMAR assumptions it led to biased estimates. Meanwhile, multiple imputation produced less bias and greater precision under the MCAR and MAR assumptions. However, biased estimates were observed in the results of multiple imputation under the NMAR assumption. This study demonstrated that missing data induced less precision and biased estimates in analyzing epidemiological data and also showed the practical utility of multiple imputation methods to improve the precision of estimation in dealing with missing data.

Keywords : missing data, multiple imputation, MCAR, MAR, NMAR, list-wise deletion, epidemiological data

連絡先 : 早山陽子*

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究部門 ウイルス・疫学研究領域
〒305-0856 茨城県つくば市観音台 3-1-5
Tel & Fax : 029-838-7769
E-mail : hayama@affrc.go.jp

要 約

欠損値のあるデータは、推定精度や検出力の低下といった影響を及ぼす。従来の欠損値処理法であるリストワイズ法（欠損値除去法）や代入法は推定値にバイアスが生じる場合があり、多重代入法が新たな手法として応用されつつある。本研究では、実際の疫学調査データを用いて疑似欠損データを作成し、欠損値が推定結果に与える影響をリストワイズ法と多重代入法で検証した。検証には、牛白血病の飼養衛生管理に関する既存の疫学調査データを用いた。

欠損値はその発生メカニズムにより、欠損が完全にランダムに発生する MCAR (Missing Completely At Random)、欠損が観察した他の変数と関連する MAR (Missing At Random)、欠損が観測されていない変数や欠損のある変数自身に関連する NMAR (Not Missing At Random) に分類される。そこで、疑似欠損データとして、欠損値発生メカニズムと欠損割合が異なる 5 種類のデータを調査データを用いて各 100 セット作出した。疑似欠損データに対して、2 種類の欠損値処理法を適用してロジスティック回帰分析を行い、牛白血病の発生に関連する変数の推定値を比較した。その結果、リストワイズ法は、多重代入法よりも推定値のバラツキが大きく、MAR と NMAR では推定値にバイアスが生じていた。多重代入法は、MCAR と MAR では推定値のバラツキ、バイアスともに小さく、良好な推定精度を示したが、NMAR の場合は推定値にバイアスが生じていた。

以上から、欠損値による推定結果のバイアスや精度の低下は、多重代入法により改善が見込まれることが確認された。

1. 序 文

欠損値とは、調査データにおけるある調査項目のデータの欠落を意味する。欠損値は、調査項目の記入漏れや無回答、追跡調査における対象者の脱落などによって生じる。調査データを解析する際、欠損値の存在は、統計学的な検出力の低下や、バイアスのある推定結果の発生、データの代表性の低下、推定結果の安定性の低下といった影響を及ぼすことが知られている⁸⁾。

Rubin は、観察データの変数と欠損値の発生確率の関係性から、欠損値の発生メカニズムを 3 種類に分類した¹⁵⁾。1 つ目は、Missing Completely At Random (MCAR) で、欠損が完全にランダムに生じるケースである。観測データの変数のうち、欠損値がある変数を Z、それ以外の観測データの変数を X、そして Z の欠損値の有無を示す確率変数を R (Z が欠損値ならば 1、欠損値でなければ 0) とすると、MCAR の場合、Z の欠損値は完全にランダムに発生し、確

図 1 欠損値発生メカニズムの概念図。X は観察データの変数、Z は欠損値のある観察データの変数、R は Z の欠損値の有無を示す確率変数、W は観察データに含まれない変数。Enders⁴⁾を参考に改変した。

率変数 R は変数 X と Z と関係がない (図 1A)。2 つ目は、Missing At Random (MAR) であり、Z の欠損の有無 (すなわち確率変数 R) が、他の変数 X と関連しているケースである (図 1B)。欠損の有無が他の変数と関連している点が、MCAR と大きな違いである。このとき、確率変数 R は他の変数 X と関連しているが、変数 Z 自身とは関係がない。3 つ目は、Not Missing At Random (NMAR 又は MNAR) である。NMAR は、Z の欠損の有無が観測されていない変数 W や変数 Z 自身に関連しているケースである (図 1C)。

従来、欠損値を含んだデータセットに対しては、欠損値のあるデータを削除する方法や欠損値に単一の値を代入する方法が欠損値の処理法として用いられてきた⁴⁾。欠損値のあるデータを削除する方法のうち、リストワイズ法 (List-wise deletion 又は Complete-case analysis) は、少なくとも 1 つ以上の変数で欠損値を含む個別データは全て除外して、完全に観察された個別データのみを用いて分析を行う。ペアワイズ法 (Pairwise deletion) は、相関行列などを求める際に、組み合わせる 2 変数のいずれかが欠損値を持つ場合にデータを除去する方法であり、変数の組み合わせに応じて利用できるデータ数は異なる。これらの手法は、データの削除により、データ数の減少に伴う検出力の低下や選択バイアスが生じるおそれがある¹⁶⁾。代入法には、平均値代入法や回帰代入法がある。平均値代入法 (Personal mean score) は、欠損値のないデータの平均値を欠損値に代入する方法である。回帰代入法 (Personal regression score 又は Cold-deck imputation) は、欠損値がある変数を被説明変数に、被説明変数に影響しそうな変数を説明変数にして、単回帰分析や重回帰分析を用いて被説明変数を推定する統計モデルを作成し、このモデル式を利用して欠損部位の値を推定し、代入する。近似値代入法 (Hot-deck imputation) は、欠損値を含むデータの属性と近似しているデータの値を代入する。この他、追跡調査の場合は、前回の観

測値やベースライン値を代入する前観測値代入法 (Last observation carried forward, LOCF) やベースライン値代入法 (Baseline observation carried forward, BOCF) がある。これらの代入法は、測定値の不確かさが考慮されておらず、測定値が過大評価あるいは過小評価されることがあり、推定値にバイアスが生じるおそれがある^{2,11)}。

近年では、統計解析ソフトウェアの発展に伴い、従来の欠損値処理法に代わり、多重代入法 (Multiple imputation) や完全情報最尤推定法 (Full maximum likelihood method, FIML) が欠損値を含むデータ解析の主体となりつつある¹⁸⁾。多重代入法は、欠損値を代入したデータセット (疑似完全データセット) を複数作成し、その結果を統合することで、欠損値を含むデータの統計学的推測を行う方法である¹⁶⁾。疑似完全データセットは、まず、欠損値を含まないデータから欠損値を予測する多変量回帰モデルを構築し、次に、この回帰モデルの予測値にランダム誤差を加えて欠損値を代入するという工程を必要なデータセット数になるまで繰り返すことで作出する。データセットを複数作成することによって、欠損値による推定の不確実性を結果に反映させている点が、単一代入法とは異なる^{4,11)}。一方、FIML は、欠損値を考慮した上で最尤推定法を行う分析方法である^{4,11)}。多重代入法と異なる点は、多変量回帰モデルではなく、共分散構造分析法を用いた因子モデルで統計モデルを構築することである。多重代入法と FIML はどちらも同等の推定精度を示すことが報告されている^{3,6)}。実用的な面では、FIML は共分散構造分析を扱える統計解析ソフトウェアを用いることになるが、連続変数を分析できるソフトはいくつかあるものの、カテゴリカル変数を分析できるソフトウェアは限られている^{2-4,14)}。多重代入法は、連続変数でも、カテゴリカル変数でも対応可能で、Rをはじめ主要な統計ソフトウェアに実装されているので、汎用性がある。

欠損値データの問題は、人の臨床試験の分野では研究が活発なテーマの1つである。米国と欧州の規制当局は、医薬品開発の臨床試験での欠損値データの取り扱いについて報告書を公表している^{5,12)}。これらの報告書では、欠損値データの発生を最小化すること、欠損値データの種類と量を予測し、それらの扱いを事前に明記すること、幅広い仮定に基づいて解析し、結果の安定性を確認することなどの欠損値データへの対処法について述べている。日本でも、これらの報告書をもとにして、臨床試験の欠損値データの取り扱いについての報告書がとりまとめられている¹³⁾。一方、獣疫学分野では、欠損値の取り扱いについての検証はあまり行われておらず、従来のリストワイズ法が多用されているが、Dohoo²⁾ は多重代入法による欠損値処理は獣疫学分野でも今後有用な手法になるだろうと述べてい

る。そこで、本研究では、欠損値が分析結果の推定値に与える影響を評価するため、実際の疫学調査データから疑似欠損データを作出することによって、リストワイズ法と多重代入法による分析結果の違いを比較した。

2. 材料と方法

2.1 使用する疫学調査データ

欠損値の影響の評価には、牛白血病のリスク要因を分析するために、酪農場 563 戸 (陽性 441 戸、陰性 122 戸) に対して実施した飼養衛生管理に関する既存の疫学調査データを用いた⁹⁾。調査項目は、導入の有無、育成預託の有無、牛舎形態 (放し飼い又はつなぎ飼い)、アブの生息評価 (全く〜ほとんどいない、時々〜しばしば、非常に多い)、アブの有無、除角の実施、除角器具の消毒、除角後の止血、耳標器具の消毒、鼻環の装着、鼻環装着後の止血、断尾の実施、断尾器具の消毒、断尾後の止血、直検手袋の1頭1枚の実施、注射時の1頭1針の実施、注射時の1頭1シリンジの実施、注射時の1頭1針1シリンジの実施、分娩直後からの母牛と子牛の分離飼育の実施、初乳の給与、加熱処理初乳の給与、プール初乳の給与、子牛同士の接触の有無、子牛の成牛との接触の有無、プール常乳の給与、過去5年間の発生の有無の全26項目からなり、これらのうち単変量解析で $p < 0.05$ となった5つの項目、「導入の有無」、「育成預託の有無」、「牛舎形態 (放し飼い又はつなぎ飼い)」、「子牛の成牛との接触の有無」及び「過去5年間の発生の有無」を本研究で検討する変数とした (表1)。このデータは欠損値のない完全データであり、このデータを「オリジナルデータ」とした。

2.2 疑似欠損データの作出

オリジナルデータを用いて、欠損値の発生メカニズムと欠損値の割合が異なる5種類の疑似欠損データをそれぞれ100セット作出した。MCARの疑似欠損データでは、各変数に欠損値をランダムに発生させた。欠損値の割合は、各変数の1%、5%及び10%としたものを作出した (MCAR1, MCAR5, MCAR10)。MARの疑似欠損データは、「牛舎形態の欠損値」を「過去5年以内の発生の有無」と関連があるように発生させた。すなわち、5年以内に摘発があった農場ほど牛舎形態に欠損値が出やすいように重み付けをして欠損値を発生させた。その他の変数については、ランダムに欠損値を発生させた。各変数の欠損値の割合は、5%とした (MAR5)。NMARの疑似欠損データは、「牛舎形態の欠損値」が「牛舎形態」と「過去5年以内の発生の有無」に関連があるように発生させた。すなわち、「牛舎形態がつなぎであること」あるいは「過去5年以内に摘発があった」農場ほど牛舎形態に欠損値が出やすいように重み付けをして欠損値を発生させた。その他の変数については、ラ

表 1 オリジナルデータの多変量ロジスティック回帰分析の結果

変数	区分	係数の推定値	95% 信頼区間		標準誤差	p 値
			下限	上限		
導入	なし	—				
	あり	1.5247	1.0763	1.9915	0.2330	<0.001
育成預託	なし	—				
	あり	0.5181	0.0073	1.0550	0.2664	0.0518
牛舎形態	つなぎ	—				
	放し飼い	0.4719	-0.1409	1.1354	0.3236	0.1448
子牛と成牛との接触	なし	—				
	あり	0.7863	0.0903	1.5719	0.3744	0.0357
過去 5 年以内の発生	なし	—				
	あり	3.2163	1.6763	6.0971	1.0174	0.0016

ンダムに欠損値を発生させた。各変数の欠損値の割合は 5% とした (NMAR5)。

2.3 欠損値処理法による推定結果の比較

作出した全ての疑似欠損データに対して、リストワイズ法と多重代入法を適用し、牛白血病の感染（陽性ならば 1、陰性ならば 0）に関連する要因をロジスティック回帰分析により解析した。両手法における係数の推定値の精度 (precision)、すなわちバラツキを評価するため、各係数の推定値の分布をボックスプロットで表示した。また、推定値の正確度 (accuracy)、すなわちバイアスを評価するため、オリジナルデータの推定値からのバイアスの指標となるパーセントバイアス¹⁰⁾と、欠損値データの推定値がオリジナルデータの推定値の 95% 信頼区間に含まれる割合を求めた。全ての解析は R で行い、多重代入法には mice package の mice 関数を用いた。多重代入法では、データセットに含まれる 5 つの変数を用いて欠損値を代入した。変数は全て二値変数であったため、欠損値の代入方法はロジスティック回帰法 (mice 関数, logreg オプション) を用い、作成する疑似完全データ数は 20 セットとした^{4,19)}。

3. 成績

5 種類の疑似欠損データ (各 100 セット) について、欠損値があった農場の割合は中央値で、MCAR1 が 5% (27/563)、MCAR5 が 23% (127/563)、MCAR10 が 41% (230/563)、MAR5 が 22% (126/563) 及び NMAR5 が 23% (128/563) だった。

リストワイズ法と多重代入法で推定された係数の分布を比較したところ、いずれの変数、いずれの欠損値発生メカニズムにおいても、リストワイズ法は多重代入法よりも係数の推定値のバラツキが大きかった (図 2)。MCAR では欠損値の割合が多くなるほど、リストワイズ法では推定値

のバラツキが大きくなり、オリジナルデータの 95% 信頼区間に含まれる割合が下がった (表 2)。リストワイズ法の場合、「過去 5 年間の発生の有無」に関する係数の推定値のバラツキが非常に大きく、特に MCAR10、MAR5 及び NMAR5 では、オリジナルデータの推定値と大きく乖離し、推定値にバイアスが生じていた (表 3)。多重代入法は、MCAR と MAR ではバラツキ、バイアスともに小さく、良好な推定結果を得た。推定値のオリジナルデータからの乖離は小さく、多重代入法による推定値のほとんどはオリジナルデータの推定値の 95% 信頼区間に含まれ (表 2)、パーセントバイアスは概ね 5% 以内に収まった (表 3)。NMAR の場合、リストワイズ法、多重代入法ともに、牛舎形態の係数の推定値がオリジナルデータの推定値から乖離し、パーセントバイアスの値も大きくなり、推定値が小さくなる方にバイアスがかかっていた (図 2、表 3)。

4. 考察

欠損値の発生メカニズムが MCAR の時、リストワイズ法では、欠損値の割合が大きくなるにつれて、推定値のバラツキが大きくなった。これは、欠損値のあるデータを全て除去して分析することによって、データ数が減少したために、推定の精度が下がったことを示している。欠損値の割合に関する基準は確立されていないが³⁾、明確な根拠は示されていないものの、Schafer は欠損値の割合が 5% 未満であれば大きな影響がないと述べ¹⁷⁾、Bennet は欠損値の割合が 10% 以上だとバイアスが生じやすいと述べている¹⁾。したがって、欠損値の割合が多いデータにリストワイズ法を使用することは推定の精度に影響を与える可能性があることに注意が必要である。

欠損値の発生メカニズムが MCAR であれば、リストワイズ法はバイアスのない推定値を与えていると言われている^{2,4)}。

図 2 推定した係数の分布。灰色のボックスプロット (LW) はリストワイズ法の結果を、白色のボックスプロット (MI) は多重代入法の結果を示す。縦軸 (係数の推定値) からの水平線はオリジナルデータの係数の推定値 (実線) と 95% 信頼区間 (点線) を示す。

今回のデータでは、欠損値の割合が少ない MCAR1 と MCAR5 の条件下では、全ての変数において比較的バイアスが小さい推定値を得ることができた。しかし、MCAR10 の場合、変数のうち、「過去 5 年以内に摘発があったこと」については、リストワイズ法では大きな変動を示しており、バイアスがかかった推定結果を示していた。この変数については、オリジナルデータにおいても、他の変数よりも標準誤差が大きく、推定値の変動が大きい傾向を示していた。このようなデータで欠損が生じた場合、MCAR であっても、リストワイズ法の推定値は不安定なものとなり、推定

の精度と正確性が低下するおそれがあることを示している。

一方、多重代入法は、MCAR と MAR において係数のバラツキとバイアスが小さく、オリジナルデータの推定値と近い推定結果を示した。上述したように、リストワイズ法では、「過去 5 年以内に摘発があったこと」については、MCAR10 と MAR5 で変動の大きい推定結果だったが、多重代入法ではこの変数に関しても精度の高い推定結果を得ることができた。MCAR や MAR の条件下で多重代入法によって安定した推定した結果を得られることは、先行研究

表 2 欠損処理法の係数の推定値がオリジナルデータの係数の 95% 信頼区間に含まれる割合 (%)

欠損値メカニズム	導入の有無	育成預託の有無	牛舎形態	子牛の成牛との接触	過去の発生歴
リストワイズ法					
mcar1	100	100	100	100	98
mcar5	100	100	100	99	85
mcar10	95	99	99	97	60
mar5	100	100	100	100	62
nmar5	98	100	100	99	66
多重代入法					
mcar1	100	100	100	100	100
mcar5	100	100	100	100	97
mcar10	100	100	100	100	89
mar5	100	100	100	100	95
nmar5	100	100	100	100	96

表 3 推定した係数のパーセントバイアスの平均値 (%)

欠損値メカニズム	導入の有無	育成預託の有無	牛舎形態	子牛の成牛との接触	過去の発生歴
リストワイズ法					
mcar1	-0.1438	1.5771	1.6491	-1.6162	-1.6392
mcar5	0.2811	-1.1204	-4.1640	1.0372	-7.3277
mcar10	0.3779	2.9359	-3.8063	4.1682	-11.0832
mar5	0.1956	-1.3259	-5.7574	-0.1820	-12.5801
nmar5	-0.0119	-11.7182	-38.4487	-0.0172	-9.7544
多重代入法					
mcar1	0.1537	-0.0684	-1.7614	-0.6152	-0.0079
mcar5	1.0543	-1.3099	-1.1717	-1.2963	-1.1100
mcar10	1.0060	-1.9705	-1.5082	0.6635	-2.6058
mar5	0.4774	0.1574	-5.2605	-1.0603	-1.2724
nmar5	0.6239	-2.0155	-44.0751	-3.5298	-0.1441

パーセントバイアス = $100 \times \{(\text{欠損値データの推定値} - \text{オリジナルデータの推定値}) / \text{オリジナルデータの推定値}\}$
 パーセントバイアスが 0% に近いほど、欠損値データの係数値がオリジナルデータに近いことを示す。
 パーセントバイアスが負の値の時は過小に、正のときは過大にバイアスがかかっていることを示す。
 特にバイアスが大きいもの（-10% 以下又は 10% 以上）を太字で表した。

でも報告されており^{2,7)}、今回の研究でも同様の結果を示すことができた。

NMAR の疑似欠損データは、「牛舎形態の欠損値」が「牛舎形態」と「過去 5 年以内の発生の有無」に関連があるように発生させた。そのため、今回の分析では、リストワイズ法、多重代入法ともに、「牛舎形態」の係数でバイアスのかかった推定結果となった。多重代入法は、MCAR や MAR では良好な推定結果を示したが、NMAR ではうまく推定できないことを示している。欠損値の発生メカニズムの中でも、NMAR は観測されていない要因や欠損のある変数自身に関連して欠損が生じるという複雑なメカニズム

である。そのため、欠損データを除去するリストワイズ法や観察データを元に欠損値を補完する代入法では、推定値のバイアスを除ききれない^{2,11,16)}。このため、NMAR の解析手法には、選択モデル (selection model) やパターン混合モデル (pattern mixture model) を用いることが多い⁴⁾。いずれの手法も、プロセスは異なるものの、データと欠損値が起こる確率の同時分布を仮定して分析を行うが、欠損値が起こる確率に検証不能な強い仮定を用いる必要があることから、十分な感度分析を行った上での結果の解釈が必要であるとされている⁴⁾。この他にも、補助変数を加えることによって、NMAR の条件を MAR に変換し、多重代入

法やFIMLを適用する手法もある⁴⁾。この手法では、分析の対象として直接関心がない変数である補助変数を用意し、補助変数と欠損値の発生確率を関連づけることで、欠損値の発生メカニズムをNMARからMARの状態に変換する。補助変数には、欠損値の有無と相関が高い変数を用いることが多い。NMARの解析手法は、臨床試験の分野で研究が盛んな分野であり、詳細は参考文献を参照されたい⁴⁾。

本研究では、既存の疫学調査データを用いて、欠損値が解析結果の推定値に与える影響を評価した。欠損値を扱うにあたってまず重要なことは、調査計画の段階で、「欠損値を出さない」という工夫をすることである^{3,8)}。このためには、調査項目のアンケートのデザインや、調査対象の追跡方法について、念入りの計画を立てることが重要である。次に、やむを得ず生じた欠損値を処理する場合、従来のリストワイズ法はMCARによる欠損で、欠損値が少なければ適用可能であるものの、MCARで欠損値が多い場合や、MARやNMARが想定される場合は適用は好ましくない。今回の結果では、MCARとMARの条件下における多重代入法の有効性を示すことができた。疫学調査においてより適切な解析結果を得るためには、欠損値を少なくする調査デザインを計画するとともに、欠損値の取り扱いを含めた解析手法についても検討していくことが重要である。

謝 辞

本研究は、科学研究費助成事業「離散変量に起因する不確かさの評価と標準的リスク対応の確立—食品微生物規格への反映（課題番号 25280009）」で実施した。

引用文献

- 1) Bennett, D.A. : How can I deal with missing data in my study? *Aust. N. Z. J. Public Health.*, **25**, 464–469, 2001.
- 2) Dohoo, I.R. : Dealing with deficient and missing data. *Prev. Vet. Med.*, **122**, 221–228, 2015.
- 3) Dong, Y. and Peng, C.Y. : Principled missing data methods for researchers. Springerplus., **2**, 222, 2013.
- 4) Enders, C.K. : Applied missing data analysis. The Guilford press, New York, 2010
- 5) European Medicines Agency : Guideline on missing data in confirmatory clinical trials, 2010, Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf (Accessed March 29, 2016)
- 6) Graham, J.W., Olchowski, A.E. and Gilreath, T.D. : How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev. Sci.*, **8**, 206–213, 2007.
- 7) Groenwold, R.H. *et al.* : Dealing with missing outcome data in randomized trials and observational studies. *Am. J. Epidemiol.*, **175**, 210–217, 2012.
- 8) Kang, H. : The prevention and handling of the missing data. *Korean. J. Anesthesiol.*, **64**, 402–406, 2013.
- 9) Kobayashi, S. *et al.* : Analysis of risk factors associated with bovine leukemia virus seropositivity within dairy and beef breeding farms in Japan : a nationwide survey. *Res. Vet. Sci.*, **96**, 47–53, 2014.
- 10) Moriasi, D.N. *et al.* : Model evaluation guidelines for systematic quantification of accuracy in watershed simulations. *Trans. ASABE.*, **50**, 885–900, 2007.
- 11) 村山航 : 欠損データ分析 (missing data analysis) —完全情報最尤推定法と多重代入法—, 2011 (in Japanese), Available at : http://koumurayama.com/koujapanese/missing_data.pdf (Accessed March 29, 2016)
- 12) National Research Council : The prevention and treatment of missing data in clinical trials, 2010, Available at : <http://www.nap.edu/catalog/12955/the-prevention-and-treatment-of-missing-data-in-clinical-trials> (Accessed March 29, 2016)
- 13) 日本製薬工業協会 : 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, 2014 (in Japanese), Available at : http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/data_140704_1.pdf (Accessed March 29, 2016)
- 14) Peng, C.Y.J. and Zhu, J. : Comparison of two approaches for handling missing covariates in logistic regression. *Educ. Psychol. Meas.*, **68**, 58–77, 2008.
- 15) Rubin, D.B. : Inference and missing data. *Biometrika*, **63**, 581–592, 1976.
- 16) Rubin, D.B. : Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. Wiley., New York, 1987.
- 17) Schafer, J.L. : Multiple imputation : a primer. *Stat. Methods. Med. Res.*, **8**, 3–15, 1999.
- 18) Schafer, J.L. and Graham, J.W. : Missing data : our view of the state of the art. *Psychol. Methods.*, **7**, 147–177, 2002.
- 19) Van Buuren, S. and Groothuis-Oudshoorn, K. : mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J.Stat. Softw.*, **45**, 1–67, 2011.