

複数の生存時間変数に対し固定順序法を用いた検証的試験におけるハザード比の条件付き推定

進行がんに対する検証的なランダム化比較試験では、無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS) や全生存期間 (Overall Survival: OS) といった複数の主要変数を設定することがある。加えて、有効性・無益性の評価を目的に中間解析が計画されることも多い。このように複数の主要変数に対して複数回の解析を行う場面では多重性の問題が生じるが、その対処策の1つとして固定順序法があり、例えば PFS の最終解析・OS の中間解析と最終解析を統計学的に有意だった場合に限り順番に解析するような戦略が採られる。固定順序法に基づき検定された結果には、治療効果の推定値に条件付きバイアス (conditional bias: CB) が含まれる問題がある。これまで、単一の主要変数において群逐次検定を実施する場合を想定した CB 補正の推定量について複数の提案がなされてきたが、主要変数が複数ある場合での検討は行われていない。本研究では、OS の中間解析で有効中止した場合及び最終解析まで進んだ場合に報告される OS ハザード比が持つ CB の補正法を検討した。

修士論文における検討事項に加えて、Marschner (2022)と同様のアイデアに基づいた、有効中止した場合において検定結果と矛盾しない方法の提案とそのシミュレーション評価を実施した。また、最終解析まで進んだ場合については同様の方法を使用できないため、Shimura (2018)の縮小推定を用いた方法の拡張についても検討した。

参考文献

1. Shimura, M., Maruo, K., & Gosho, M. (2018). Conditional estimation using prior information in 2-stage group sequential designs assuming asymptotic normality when the trial terminated early. *Pharmaceutical Statistics*, 17(5), 400–413. <https://doi.org/10.1002/pst.1859>
2. Marschner, I. C., Schou, M., & Martin, A. J. (2022). Estimation of the treatment effect following a clinical trial that stopped early for benefit. *Statistical Methods in Medical Research*, 31(12), 2456–2469. <https://doi.org/10.1177/09622802221122445>