

早期有効中止後の治療効果推定

検証的ランダム化比較試験では、試験期間や被験者数減少を目的とし有効性に関する中間解析を行うことがある。いずれの解析時点の推定値を最終結果とするかが中間解析の結果によって決まるため、中間解析後の推定値はバイアスを持つことが知られている。中間解析後の推定値のバイアスは、marginal bias (MB)と conditional bias (CB) という2つの観点から捉えることができる。

特に早期有効中止の状況において CB 補正は重要な観点であると考えられる。理由として、有効中止時の効果推定値は大きな値となりやすいため有効中止結果が注目を集めやすいことが挙げられる。実際に、有効中止した試験は同様のリサーチクエスションを持つ有効中止しなかった試験と比べて high-impact journal (Annals of Internal Medicine, BMJ, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine) に掲載される確率が2倍以上であった(1)。

有効中止した場合の CB 補正法の一つである penalized maximum likelihood estimator (pMLE)は検定と矛盾しないという好ましい性質をもち、比較的うまく CBを補正する(2)。しかし、CB が大きい状況では CB を残すことに加え、通常の最尤推定量よりも MSE が大きい状況が存在する。よって今回は、有効中止した場合に検定と矛盾しない性質を保ちつつ pMLE とは異なる挙動を持つ推定量を考案した。

参考文献

1. Bassler D, Briel, Matthias, M. Montori V, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA. 2010 Mar 24;303(12):1180.
2. Marschner IC, Schou M, Martin AJ. Estimation of the treatment effect following a clinical trial that stopped early for benefit. Stat Methods Med Res. 2022 Dec 1;31(12):2456–69.