生物統計学/疫学・予防保健学 抄読会

2025 年 1 月 8 日
生物統計学分野 博士後期課程 2 年
和泉 翔喜

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。少ない情報量の下で有効中止となった場合、推定値は強い治療効果を示唆し注目されると考えられるため、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。

既存の CB 補正法の中でも 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つ。しかし、CB が大きい状況においては補正後も同様の方向の CB が残り、CB が小さい状況においては MLE と逆方向の CB を持つことがある。後者の現象は overcorrection と呼ばれる。

また、実際の臨床試験において CB の補正が行われることはほとんどなく、補正した結果を知るためには添付文書や論文で報告されている情報のみから補正を実施する必要がある。既存法の多くは、点推定値については個人データを必要とせずに算出できる一方で、信頼区間については個人データを必要とする。個人データを必要としない方法として、exact conditional confidence interval（ECCI）及びその改善法である restricted conditional confidence interval（RCCI）が提案されているが、前者は区間幅が非常に広く、後者は信頼区間が空集合となる場合や被覆確率が 0 となる場合があることが限界として挙げられる。

よって本研究では、初回中間解析において有効中止した状況において、検定と矛盾しないという pMLE の好ましい性質を保ちつつ、overcorrection とならない推定量の提案、および個人データを必要としない区間推定の方法の提案を行う。

参考文献

1. 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.

2. Fan, X., & Demets, D. L. (2006). Conditional and Unconditional Confidence Intervals Following a Group Sequential Test. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 16(1), 107–122. https://doi.org/10.1080/10543400500406595