生存時間解析での無増悪生存時間に対する境界内平均生存時間(RMST)推定の性能評価

生存時間解析での無増悪生存時間に対する

境界内平均生存時間(RMST)推定の性能評価

Performance evaluation of an estimation for restricted mean survival time (RMST) of the progression-free survival time

西　川　哲　夫 [1]
Nishikawa Tetsuo
粟　國　晴　楽 [2]
Aguni Seira
榎　本　駿　平 [3]
Enomoto Shunpei
西　川　正　子 [4]
Nishikawa Masako

概要

区間打ち切りデータに対し 1 点を代入後（1 点代入法），カプラン・マイヤー法（KM 法）による無増悪生存時間関数（PFS）を推定する方法が，臨床現場では汎用されている．代入点としては，打ち切りになった区間の右端を代入する場合がほとんどであるが，その場合，無増悪生存時間関数の推定値自体にバイアスがあることはよく知られている．近年，生存時間関数の分布の要約として，境界内平均生存時間（Restricted Mean Survival Time, RMST）が注目されてきた．本研究では，3 通り（左端，中点，右端）の簡便な代入法に着目し，PFS の RMST 点推定と区間推定の性能（バイアスや被覆確率など）をシミュレーションにより評価した．シミュレーションデザインは実際の臨床試験を模する設定とし，臨床試験の観察期間終了時における無増悪生存時間関数の値（SRt と定義する）と検査回数（TON）を変化させたシミュレーションを行うことで，RMST 推定の被覆確率とバイアスとの関係に対する試験条件依存性を調べた．

SRt= 0.4，TON=10 の場合，バイアスは，シミュレーションの多くの設定条件のもとで中点代入が最小となり，平均 2 乗誤差基準でも同様の傾向が見られた．ただし，右側打ち切り割合が 0.5 の場合は，右端代入でこれらが最小であるものが多かった．95%信頼区間の被覆確率は，多くの設定条件のもとで，中点代入の場合は名目の 95%に近い水準であった．SRt の増加（0.2 から 0.9）に対して，バイアスの範囲はいずれの代入法もあまり影響を受けなかった．–

TON=5, 10 の場合，右端代入，左端代入では，右側打ち切り割合が増大すると，バイアスは減少し，被覆確率も向上する．この傾向は，右端代入で顕著である．一方，中点代入では，右側打ち切り割合が増大すると，バイアスは増大し，被覆確率は悪化する．右側打ち切り割合が 0.5 の場合は，被覆確率の悪化が顕著になる．しかし，他

---
[1] 武蔵野大学工学部数理工学科特任教授 / 武蔵野大学数理工学センター員
[2] 東京理科大学大学院経営学研究科経営学専攻
[3] 東京大学医学部附属病院企画情報運営部特任研究員
[4] 東京慈恵会医科大学臨床研究支援センター教授

の代入法に比べると，バイアスは小さく，被覆確率も良好である．

被験者数 n に関して，右端代入と左端代入では，n が大きくなってもバイアスは改善せずに，被覆確率が小さくなっている．これは，通常の統計の好ましい性質と相反している．

検査回数を変化させても，中点代入が，バイアス・被覆確率ともに，他の代入法より良好な性能を示した．

１．導入

１．１　背景

１）生存時間解析と KM 法

生存時間解析は，医学生物統計学，工学，経済学等の分野で広く利用されている．ある起点から特定の事象（イベント）が起こるまでの時間（イベント発現までの時間）を，「生存時間」と呼び，イベント発現までの時間の解析を「生存時間」解析と呼んでいる（図１）．イベントとしては死亡のほかに，増悪か死亡のいずれか早く起きるものをイベントと定義する場合（このイベントまでの時間を無増悪生存時間という）や，副作用の発現や疾病の治癒をイベントとして定義する場合もある．今回のシミュレーションでは，イベントを無増悪生存時間として定義する．

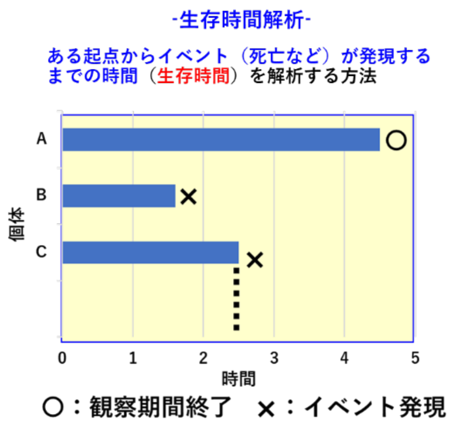


図１　生存時間解析

生存時間解析において，生存関数の推定にはカプラン・マイヤー法（以下，KM 法と表す）が使われている．また，各時点の生存率の信頼区間の構成には Greenwood 式標準誤差（以下，GWSE と表す）推定値が使われている．KM 法とは，観測されたイベントが発現するまでの時間及び観測打ち切りまでの時間（生存時間のデータ）から，ある時間以上生存する確率を表す生存関数を推定する手法である．

カプラン・マイヤー法による生存関数の推定方法を式（１）に示す．時間をt，イベントの発現時間を昇順に並べたときの j 番目の時間を$t_{(j)}$，各時点の生存率推定値を$\hat{S}(t)$としし$t_{(j)}$の直前の生存数をN_j，$t_{(j)}$でのイベント数をd_jとする．$\hat{S}(t)$と GWSE は式（２）のようになる[1, 2].

●KM 法

$$\hat{S}(t) = \begin{cases} 1 & t < t_{(1)}\text{のとき} \\ \prod_{k=1}^{j}\left(1-\frac{d_k}{N_k}\right) & t_j \le t \le t_{(j+1)}\text{のとき} \end{cases} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots（１）$$

●GWSE

$$\sqrt{Var\left(\hat{S}(t)\right)} = \sqrt{\hat{S}(t)^2 \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i}{N_i(N_i-d_i)}} \quad (t_{(j)} \le t \le t_{(j+1)}\text{のとき}) \quad \cdots（２）$$

●各時点の生存率の信頼区間

$$95\%\text{信頼区間} = 1.93\sqrt{\hat{S}(t)^2 \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i}{N_i(N_i-d_i)}} \quad (t_{(j)} \le t \le t_{(j+1)}\text{のとき}) \cdot\cdot（３）$$

２）生存時間データの種類

無増悪生存時間には，図２に示すように，①死亡データ，②右側打ち切りデータ，

③区間打ち切りデータの３種類のデータが存在する.

①死亡データは，死亡イベントに対応し，イベント発生の正確な時間を知ることができるデータである.

②右側打ち切りデータは，試験からの脱落，または規定した最終検査時点までにイベント発現が認められなかったことに対応し，イベント発現がある時点以降に起こることしかわからないデータである.

③区間打ち切りデータは，検査でしかわからない増悪イベントに対応し，イベントを検出した検査とその一つ前のイベントを検出しなかった検査の間の期間（これを観察打ち切り区間と呼ぶ）でイベントが発生したことしかわからないデータである.

イベント発現までの時間が正確に分かるデータ，及び右側打ち切りデータに区間打ち切りデータが混在する場合，このデータセットは部分的区間打ち切りデータ[3]と呼ばれる.

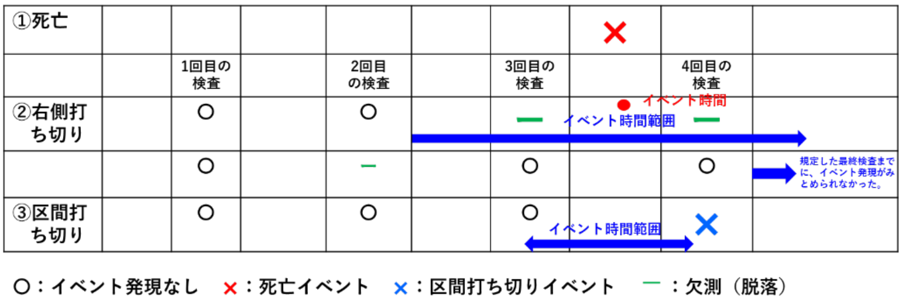


図２ 生存時間データの種類

３）部分的区間打切りデータでの生存関数の推定

図３は，区間打ち切りデータと１点代入法の様子を示す図である．被験者は４名（うち１名が増悪イベント）である．イベント発現の正確な時間と右側打ち切りデータはそのまま用いて，区間打ち切りデータに対して，観察打切り区間内のある１点を，そのイベントの正確な発生時間として扱う１点代入があり，代入後のデータセットに従来の生存時間解析の手法を適用する方法（1 点代入法）は汎用されている．最も簡便な１点代入法としては，それぞれ区間の左端，中点，右端を代入する左端代入法，中点代入法，右端代入法がある．臨床試験への応用では，区間打ち切りデータに対して右端代入法（検査日当日にイベントが発現したと扱う）を用いることが多い．図４に実例を示す[4]

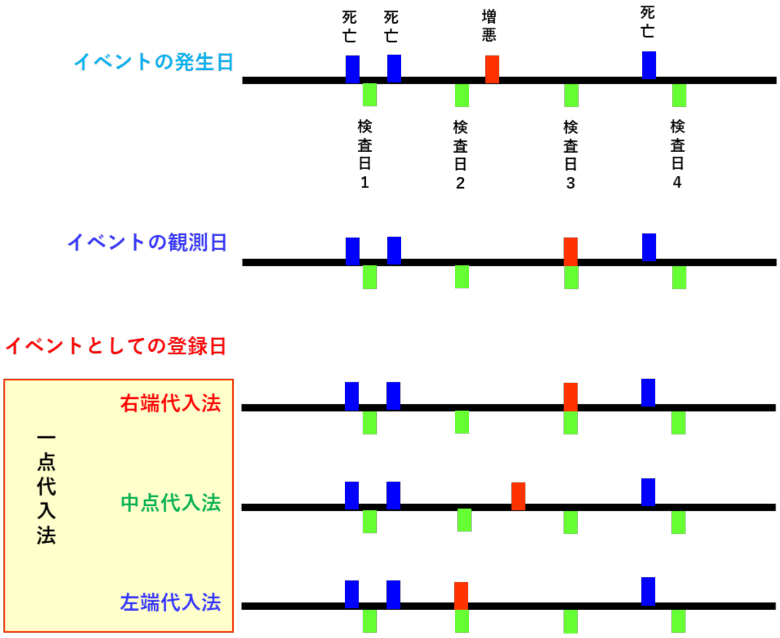


図３　区間打ち切りデータと１点代入法

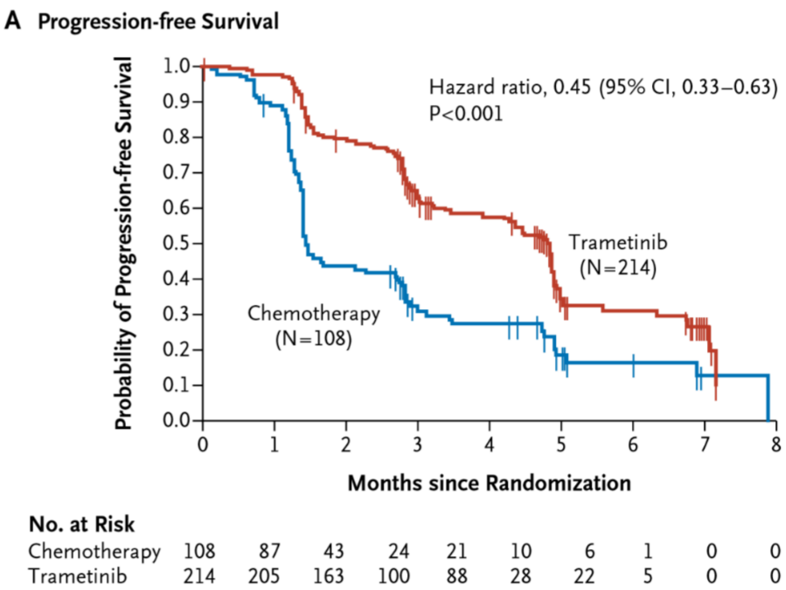


図４　転移性メラノーマ患者の無増悪生存率（Flaherty et al.(2012)の図１より抜粋して引用[3]）

４）先行研究による１点代入法の影響についての評価

１点代入法では，区間としてしか分からないイベントの発生時間を，正確な１点の生存時間として扱うために，偏りのない生存時間関数とは異なる生存時間関数推定値が得られることになる．また，各時点において推定された GWSE についても，偏りの

ない生存時間関数推定値を用いて推定された GWSE とは異なる関数が得られることになる．

Law and Brookmeyer は，シミュレーションによる検討を行い，1 点代入法では中点代入が良いこと，および観察打切りになった区間の広さが生存率推定値のバイアスに影響することを報告している[5]．Nishikawa らは，1 点代入法に関するパラドックス的な現象を指摘し[6]，その現象が生じるための十分条件を示している[7]．すなわち，個人の無増悪生存時間は左端，中点，右端代入法の順に長くなるが，集団としての無増悪生存率は，その順に常に高くなるとは限らないという現象が起こり，直感とは異なる結果が得られることがある．

Nishikawa らは，臨床試験の設定を模したシミュレーションを行い[6]，1 点代入法（左端，中点，右端代入法）によって作成したデータセットをもとに，KM 法で無増悪生存率を推定した場合と，1 点の値の代入を行なわず，最尤法により生存関数を推定する方法（ターンブル法 [8]）を用いて推定した場合の比較を行った．その結果，中点代入が，多くの場合で平均 2 乗誤差を小さくすることを報告している[6].

さらに，榎本らは，Nishikawa らと同様な臨床試験の設定を模したシミュレーションを行い，時点毎に被覆確率を求めそのパラメータ依存性を議論することで（図５），時系列全体にわたって名目の信頼水準に近い場合は，パラメータの一部のみを除いてほとんどなく（表１），最終終検査時点のみで見れば，左端代入法を用いた場合に，名目の信頼水準に近いことを報告している[1].

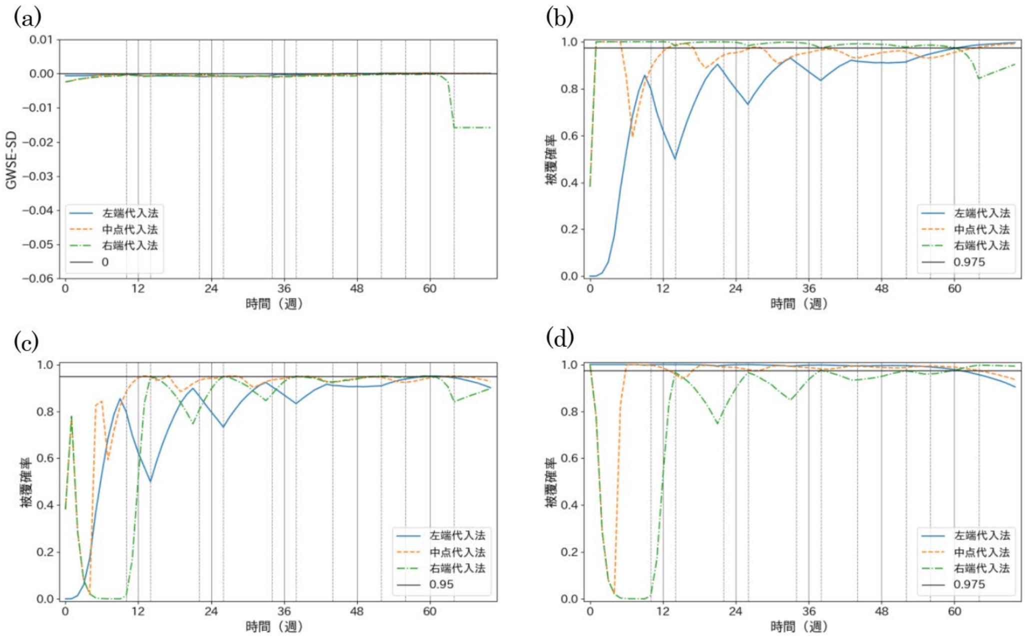


図５　代入法ごとの Greenwood 式標準誤差(GWSE) と標準誤差(SD)の差及び被覆確率の比較（榎本(2020)の図 5 より抜粋して引用 [3]）（被験者数＝100，形状パラメーター＝2/3，右側打ち切りの割合＝0.13，(a) GWSE と SD の差，(b) 下側 97.5%信頼区間の被覆確率，(c) 両側 95%信頼区間の被覆確率，(d) 上側 97.5%信頼区間の被覆確率）

表１　両側 95%信頼区間の被覆確率が名目の信頼水準の前後 5%以内である時点の割合（榎本(2020)の表 5 より抜粋して引用 [3]）

		f=2/3			f=1.0			f=1.5		
		d=0.13	d=0.25	d=0.5	d=0.13	d=0.25	d=0.5	d=0.13	d=0.25	d=0.5
L	n=10	71%	74%	42%	58%	58%	28%	34%	37%	3%
	n=25	71%	71%	75%	51%	51%	58%	18%	22%	42%
	n=50	54%	54%	68%	22%	31%	45%	15%	15%	20%
	n=100	40%	42%	48%	15%	17%	23%	12%	14%	14%
M	n=10	85%	82%	46%	69%	68%	20%	54%	49%	15%
	n=25	89%	86%	60%	85%	85%	65%	74%	71%	58%
	n=50	86%	83%	40%	83%	80%	49%	80%	75%	55%
	n=100	80%	68%	15%	77%	63%	26%	65%	60%	32%
R	n=10	78%	75%	45%	63%	60%	31%	46%	43%	20%
	n=25	82%	80%	60%	82%	80%	74%	68%	68%	62%
	n=50	75%	77%	49%	68%	74%	72%	62%	75%	77%
	n=100	60%	68%	34%	43%	55%	48%	26%	46%	66%

L：左端代入法、M：中点代入法、R：右端代入法、n：被験者数、f：形状パラメータ、d：右側打ち切りの割合

５）境界内平均生存時間(Restricted Mean Survival Time, RMST)

①RMST の定義と適用

生存時間分布の評価のための統計量としては，付録 1 [9]．に示すように，5 つの量が知られており，それぞれの利点を生かして用いられてきている．従来は，臨床試験では, Kaplan-Meier 法で生存関数を図示し, log-rank 検定[10]で生存関数の群間比較を行い，Cox 比例ハザードモデル[11]で評価指標であるハザード比を推定し，治療効果の大きさを議論するという定型的な解析が行われることが多いといわれている[9, 12]．しかし薬効の遅延効果などがあるため，Cox 比例ハザードモデルの前提条件である「時点によらずハザード比が一定である」という比例ハザード性が成り立たず，推定されたハザード比による結果の解釈が難しくなる場合があることが，最近指摘されている[13, 14].

そこで，比例ハザード性などの統計的な仮定に依らず使用可能で，全ての時点での情報を含み，かつ臨床的に解釈しやすい量として，近年，境界内平均生存時間(Restricted Mean Survival Time, RMST）が注目されてきている[13, 14, 15, 16]．RMST は，付録 1 に示すように，規定した特定の時点 τ までの生存曲線下面積であり，特定時点までの平均生存時間を表す．近年までは，RMST はあまり使われていなかったが，最近，Cox 比例ハザードモデルを補完する方法として，RMST を用いた解析が盛んに研究され始め[9, 17, 18, 19]，応用例[20]も公表されているところである．RMST の区間推定は，大標本を前提とした推定量が汎用されている．小さい標本サイズにおいて，橋本らは，グリーンウッドそのものよりもカプランマイヤー修正[22]を行った方が性能が良くなること，また変数変換を用いた方が分散推定の性能が良くなることを示した[21].

②RMST の計画段階で規定する特定時点 τ の決め方

その時点までの平均生存時間の意味合いから，τ としては解釈上，臨床的に意味がある時点までの平均生存時間，または全期間の平均生存期間の近似となるような時点が用いられる[9]．しかし，規定する特定時点は，計画の段階で定めなくてはならない．また，全被験者におけるイベント発現又は観察打ち切りの最長の観測時間（tlast）が計画の時に定めた時点よりも短かった場合，最長の観測時点以降の生存率

の推定値に複数の方法があるが一意に定まらず，かつバイアスを含むものとなる．それに対して，Tian et al.により，規定する時点として最長の観測時点までの RMST とする場合の妥当な統計的推測方法が提案された[19].

③部分的区間打ち切りデータでの RMST の分散推定量の比較研究

部分的区間打ち切りデータでの RMST に関する研究は，Zhang et al.によって，区間打ち切りデータに対して代入を行わず，区間を打ち切りデータのままで推定を行う RMST の推定方法を提案されている[23]．シミュレーションにより 1 点を代入する方法との比較も行っているが，彼らのシミュレーションデザインは，通常の臨床試験ではあまり見られない想定で設定されている．そこで，本研究においては，汎用されている一点代入後の RMST 推定精度を，通常の臨床試験の想定でシミュレーションにより評価することとした.

２．２　本研究の目的と実施事項

本研究では，カプラン・マイヤー法による 1 点代入法を用いた無増悪生存時間関数の RMST と標準誤差推定のより詳細な評価を行うこと，及び評価結果に基づいて，多様な状況に対応した臨床試験デザインを提案することを目的とする.

そのために，カプラン・マイヤー法による 1 点代入法を用いた無増悪生存時間について，榎本らによる先行研究を拡張したシミュレーションを実施し，各試行結果より RMST とその分散推定量を計算した上で，以下の分析を実施した.

１）RMST の点推定及び区間推定の推定精度の臨床試験デザイン及び分布のスケールパラメータ依存性を，先行研究では固定していた最終検査時点の無増悪生存率や検査回数を変化させたシミュレーションを行うことで，調べた.

２）被覆確率にはバイアスが大きく影響しているのではないかと考え，バイアスと被覆確率との関係について，そのパラメータ依存性を分析した.

３．方法

無増悪生存時間のシミュレーションを実施し，各試行結果より RMST とその分散推定量を計算した上で，各種の分析を行った.

３．１　RMST の計算[8]

１）　RMST の定義

RMST は,「境界時間 τ 内でのイベント発現までの時間に対する平均値」と定義される．すなわち，イベント発現までの時間(生存時間)を T とし，境界時間 τ 内での生存時間を$\mathrm{X}(\tau) = \min(\mathrm{T}, \tau)$（以下，$X(\tau)$ は境界時間 τ 内での生存時間を表す)とした場合，$X(\tau)$の平均値

$$\boldsymbol{\mu(\tau) = E[X(\tau)] = E[\min(T,\tau)]} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots（4）$$

が RMST である.

$f(t), S(t)$をそれぞれ生存時間Tの確率密度関数，生存関数とすると，RMST は,

$$\boldsymbol{\mu(\tau) = E[X(\tau)] = E[\min(T,\tau)] = \int_0^\tau tf(t)dt + \int_\tau^\infty \tau f(t)dt = \int_0^\tau S(t)dt} \cdot \cdot（5）$$

と表現できる．つまり，RMST は，「境界時間 τ 内における生存関数の曲線下面積」として解釈できる．

2）RMST と分散の推定量

RMST の推定として，カプラン・マイヤー法による生存曲線を積分する方法を以下に示す．
RMST は，境界時間 τ 内における生存関数の曲線下面積であることから，その推定量は，

$$\boldsymbol{\hat{\mu}(\tau) = \int_0^\tau \hat{S}(t)dt = \sum_{j=0}^{D}(t_{j+1} - t_j)\hat{S}(t_j)} \quad \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot（6）$$

となる．カプラン・マイヤー法による生存曲線の推定量を$\hat{S}(t)$，境界時間 τ 内での相異なる D 個のイベント発現時点を$t_1 < t_2 < \cdot \cdot \cdot < t_D, t_0 = 0, t_{D+1} = \tau$とする．

RMST の推定量 $\hat{\mu}(\tau)$ の分散としては，Greenwood の公式を利用した式(７)の方法が，性能良好な方法として知られている[21].

$$\boldsymbol{Var[\hat{\mu}(\tau)] = Var\left[\int_0^\tau \hat{S}(t)dt\right] = Var\left[\sum_{j=0}^{D}(t_{j+1} - t_j)\hat{S}(t_j)\right]}$$

$$\boldsymbol{= \sum_{j=1}^{D}\left[\int_{t_j}^{\tau}\hat{S}(t)dt\right]^2 \frac{d_j}{Y_j(Y_j - d_j)} = \sum_{j=1}^{D}\left[\sum_{i=j}^{D}(t_{j+1} - t_i)\hat{S}(t_i)\right]^2 \frac{d_j}{Y_j(Y_j - d_j)}} \quad \cdot \cdot（7）$$

ここで，Y_j, d_jはイベントが発現した時点t_jでのリスク集合の大きさ，イベント数である．

ここでは，Kaplan-Meier 修正（KM 修正）を施した推定量を用いた方法[22]を用いて，$\hat{\mu}(\tau)$ の分散を求めた．

$m = \sum_{i=j}^{D} \boldsymbol{d_i}$ と置くと，式（７）にＫＭ修正を行った結果は

$$（7）\times \frac{\mathbf{m}}{\mathbf{m-1}} \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot（8）$$

となる。

式（６），式（８）を用いて，シミュレーションの一つ一つの試行の結果から，$\hat{\mu}(\tau)$の値と，その標準誤差（$\sqrt{Var[\hat{\mu}(\tau)]}$）の値を計算した．シミュレーションの i 番目の試行における$\hat{\mu}(\tau)$を$\hat{R}(i)$，標準誤差を，$SE(i)$と呼ぶことにする．

３．２　シミュレーションの方法

１）シミュレーションの設定

シミュレーションの設定は西川，p.107~p.114 の「3.5 シミュレーションによる推定方法の比較」[2]で行ったシミュレーションと同様な設定とし，無増悪生存時間を主要評価項目とした以下のような臨床試験を想定する．

境界時間 τ は，シミュレーションの最後の検査時点である 60 週とした．シミュレーション試行において，tlast<60 週の場合は，その試行では$\hat{\mu}(60週)$等の算出はせず

に，次の試行を開始し，シミュレーション設定ごとに 10000 個の$\hat{\mu}(\tau)$を得た．このような除外された試行の数は各設定ごとに記録した．ベースライン後の検査の回数 TON は 5 回，10 回，15 回，20 回，30 回，60 回で，各検査時点のズレの許容幅を時点ごとに表 2 のように設定した．

観察開始時点に近い検査時点と観察期間の後期でのズレの許容幅をそれぞれ **dw1**，**dw2** とおき，検査の回数が TON のときの j 回目の検査時点におけるズレの許容幅dw(j)を，以下のように設定した．

$$\mathbf{1 \leq j < j_c(TON)}\text{のとき，}\quad \mathbf{dw(j) = dw1(TON)} \cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot \text{（9）}$$
$$\mathbf{j_c(TON) \leq j < TON}\text{のとき，}\mathbf{dw(j) = dw2(TON)}$$

ここで，$\mathrm{j_c(TON), dw1(TON), dw2(TON)}$は，TON の値毎に定義される正の整数で，以下の表 2 によって定義される．

表 2　ベースライン後の検査回数ごとの各検査時点のズレの許容幅の設定

TON(回)	5	10	15	20	30	60
INT(週)	12	6	4	3	2	1
jc(TON) (回)	3	6	9	12	18	36
dw1(週) 1≦j<jc(TON)	2	1	1	1	0	0
dw2(週) jc(TON)≦j<n	4	2	1	1	0	0

その時点に来院しなかった被験者の割合（欠測の確率）は，j=1, 2, TON のときに 0，それ以外では 0.1 とした．

無増悪生存時間の真の分布はワイブル分布（3 通り）を仮定した．ワイブル分布は，以下の分布で表せられる．λはスケールパラメータであり，ppは形状パラメータである．

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^{pp}} \cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot \text{(10)}$$

形状パラメータは 0.667，1 .00，1.50 の 3 通りとして，スケールパラメータは，60 週時点の無増悪生存率の期待値（SRt と呼ぶ）が 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 になるように，すなわち，$S(60) = 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9$ になるように，各形状パラメータについて，上の式を用いて数値計算によって求めた．

榎本らのシミュレーション設定は，TON=5，SRt=0.4 に該当する．SRt の値は，実際の臨床試験の現場では，0.4 以外の様々な値をとり得ることが想定され，その場合には，バイアスや被覆確率の値にも影響があることが予想される．また TON=5 の場合は，検査間隔は 12 週となり，これは区間打ち切りの区間が約 3 ヵ月であることを意味しており，右端代入と左端代入では被覆確率への影響が相当異なるものと考えられる．TON=60 の場合は，区間打ち切りの区間が約 1 週間（増悪検出直前の検査回が欠測であれば，これより長い）となり，代入法の違いによる影響がほぼ無視できるのではないかと考え，臨床の実施可能性を度外視した設定も含めた．そこで，本研究では，SRt と TON の値を上記のように変化させて，そのシミュレーション結果への影

響を調べた．

また，右側打ち切りが起こる時間の分布は一様分布を仮定し，最終検査時点より前に起こる右側打ち切りの割合（3 通り）ごとに，一様分布のサポートの長さを数値計算により求めた．被験者数は 100，50，25，10 人の 4 通りで検討した．シミュレーションの試行回数は被験者数，無増悪生存時間の真の分布，右側打ち切りの割合の組合せ（合計 36 通り）ごとに 10000 回とした．
パラメータの具体的な数値等をまとめて表 3 に示す．

表３　シミュレーションの設定とパラメータの設定

設定	内容
無増悪生存時間の真の分布	ワイブル分布を仮定 形状パラメータは，0.667，１.00，1.50 の 3 通り 尺度パラメータは，60 週時点の無増悪生存率の期待値が 100×SRt%になるように設定
60 週時点の無増悪生存率の期待値（SRt）	0.1 , 0.2 , 0.3 , 0.4 , 0.5 , 0.6 , 0.7 , 0.8 , 0.9
右側打ち切りの割合	13%，25%，50%の 3 通り 無情報な打ち切りとする
被験者数	10 人，25 人，50 人，100 人の 4 通り
死亡の割合	17% 死亡の場合はイベント発現までの正確な時間が分かるとする
試行回数	10000 回
検査回数（検査間隔）	5 回(12 週)，10 回(6 週)，15 回(4 週)，20 回(3 週)，30 回(2 週)，60 回(1 週)

２）シミュレーションの手順

西川,p.107~p.114 の「3.5 シミュレーションによる推定方法の比較」[2]で行ったシミュレーションと同じ設定で以下のように観測データを生成し，シミュレーションを行う．

1　被験者数，ワイブル分布の形状パラメータ，右側打ち切りの割合を決めて以下のようにデータを生成し，いくつかの結果を記録する．

1.1　ワイブル分布から被験者数分の無増悪生存時間のデータを生成する．

1.2　無増悪生存時間のデータを確率 17%で死亡に振り分け，死亡を１，増悪を０とする死亡振り分けデータを生成する．

1.3　一様分布から被験者数分の右側打ち切りとなる時間のデータを生成する．

1.4　無増悪生存時間のデータと右側打ち切りとなる時間のデータから被験者をイベント発現が観測されるか右側打ち切りになるかに振り分け，右側打ち切りとなる被験者を１，右側打ち切りとならない被験者を０とする右側打ち切り振り分けデータを生成する．

1.5 各被験者に対してズレを考慮した各検査の時間または欠測を表す検査日程のデータを生成する．

1.6 検査日程のデータと死亡振り分けデータ，右側打ち切り振り分けデータから各被験者を正確な無増悪生存時間がわかる被験者，区間打ち切りとなる被験者，右側打ち切りとなる被験者に振り分ける．無増悪生存時間が最終検査時点より長い場合は，右側打ち切りとなる被験者に振り分ける．

1.7 検査日程のデータと右側打ち切りとなる時間のデータから右側打ち切りとなる被験者の右側打ち切りが起こる検査時点を調べ，その時点を右側打ち切りが起こる時間とする．

1.8 検査日程のデータと無増悪生存時間のデータから区間打ち切りとなる被験者の打ち切り区間を調べる．

1.9 区間打ち切りとなる被験者に対し，それぞれ左端，中点，右端代入法を用いて 3 種類の無増悪生存時間のデータを作成する．

1.10 代入法ごとに，区間打ち切りとなる被験者の無増悪生存時間，死亡に振り分けられた被験者の正確な無増悪生存時間（代入法によらず同一），右側打ち切りとなる被験者の打ち切りまでの時間（代入法によらず同一）を用いて，イベントまたは打ち切りまでの時間と打ち切りかどうかが分かるデータセットを 3 種類作成する．

1.11 作成したデータセットごとに RMST とその分散を，それぞれ式（６），式（８）を用いて算出し，RMST の両側 95%信頼区間を構成し，仮定している真の RMST が含まれているかを調べて記録する．

2　1 のデータの生成と結果の記録を 10000 回繰り返す．

３．３　性能の評価指標と算出方法

１）点推定

シミュレーション結果を用いて，RMST の点推定の量として，バイアス，標準誤差，平均二乗誤差（RMSE）を求めた．バイアスと RMSE の計算式を示す．
RMST の真の値R_0を，以下の式によって求めた．

$$\boldsymbol{R_0 = \int_0^{\tau} e^{-(\lambda t)^p} dt} \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \quad (11)$$

RMST のバイアス B は，以下の式で与えられる．

$$\boldsymbol{B = \sum_{i=1}^{N} \frac{\hat{R}(i)}{N} - R_0} \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \quad (12)$$

RMSE は，以下の式で与えられる．

$$\boldsymbol{RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} \frac{(\hat{R}(i) - R_0)^2}{N}}} \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \quad (13)$$

２）区間推定

区間推定計算式として，SE(i)の平均値（１万回の），及び被覆確率（１万回の）を求めた.

シミュレーション全体での RMST の被覆確率を以下のようにして計算した.

①シミュレーションの i 番目の試行における$\hat{R}(i)$の両側 100(1-α)%信頼区間は，$\varphi_{\frac{\alpha}{2}}$を標準正規分布の上側α/2 点として，以下のように求められ， α=0.05 の場合について計算を行った.

$$\hat{\boldsymbol{R}}(\boldsymbol{i}) \pm \boldsymbol{\varphi}_{\frac{\alpha}{2}}\boldsymbol{SE}(\boldsymbol{i}) \quad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (14)$$

②シミュレーションの各試行において，式（11）のR_0の値が式（14）で表される信頼区間に含まれるかどうかを判定し，その総数 *Nin* をカウントする.

③RMST の被覆確率 *C*は，試行数を *N*とすると，以下の式で与えられる.

$$\boldsymbol{C} = \frac{\boldsymbol{N_{in}}}{\boldsymbol{N}} \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (15)$$

３．４　点推定と区間推定の性能評価

ここでは，３．３で求めた点推定と区間推定の結果を表にまとめて，その評価を行う.

３．５　RMST の被覆確率の分析

１）2 つのシミュレーション設定条件の導入とその影響の評価

最終検査時点の無増悪生存率（SRt），及び検査回数（TON）による，被覆確率のバイアス依存性や，**シミュレーションの他の設定条件**パラメータ依存性に対する影響を調べた.

⑴ 最終検査時点の無増悪生存率（SRt）の影響

SRt の値を 0.2 から 0.1 刻みで 0.9 まで変化させて，スケールパラメータを計算し，それぞれでシミュレーションを行って，RMST の被覆確率の分析を行い，SRt の値の影響を調べた.

⑵ 検査回数（TON）の影響

STR の値を 0.4 に固定した上で，TON の値を 5 回から 60 回まで変化させてシミュレーションを行って，RMST の被覆確率の分析を同様に行い，TON の値の影響を調べた.

４．結果と考察

４．１　点推定と区間推定の性能評価

SRt= 0.4，ベースライン以降の検査回数(TON)が 10 回の場合について，それぞれの被験者数 n ごとに性能評価の結果を表４から表７に示した.

サンプルサイズが 10 および 25 の場合は，RMST が算出できない場合が，右側打ち切り割合が多くなるほど頻回となった．サンプルサイズが 100 の場合も，右側打ち切り割合が 0.5 の場合は若干の算出不能となるケースが発生した．そのようなケースを

除外した上で RMST の推定が可能となった 10,000 回のシミレーション結果をもとに性能評価を行った.

SRt= 0.4，TON=10 の場合，バイアスは，シミュレーション設定の多くの設定条件のもとで中点代入が最小となり，平均 2 乗誤差基準でも同様の傾向が見られた．ただし，右側打ち切り割合が 0.5 の場合は，右端代入でバイアスが最小であったり平均 2 乗誤差が最小であるものが多かった.

SRt= 0.4 でその他の検査回数設定の場合も，バイアスは，多くの場合で中点代入で最小であった（付録表３，表３，表４，表５）.

SRt= 0.4 の場合，RMST の標準偏差は，すべての設定条件のもとで SE 推定の平均値よりも小さく，被験者数が大きくなるとそれらの乖離が小さくなった.

また，すべての設定条件のもとで，SE 推定の平均値は右端代入，中点代入，左端代入の順に大きかった.

95%信頼区間の被覆確率は，多くの設定条件のもとで，中点代入の場合は名目の 95%に近い水準であった.

右端代入，左端代入では，右側打ち切り割合が増大すると，バイアスは減少し，被覆確率も向上する．この傾向は，右端代入で顕著である．一方，中点代入では，右側打ち切り割合が増大すると，バイアスは増大し，被覆確率は悪化する．右側打ち切り割合が 0.5 の場合は，被覆確率の悪化が顕著になる．しかし，他の代入法に比べると，バイアスは小さく，被覆確率も良好である.

被験者数 n に関して，右端代入と左端代入では，n が大きくなってもバイアスは改善せずに，被覆確率が小さくなっている．これは，通常の統計の好ましい性質と相反しているように見える.

表４　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=10, n=10）

パラメータ					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	R	251	45	37.65	7.26	1.96	7.52	8.96	0.964
0.667	0.13	M	251	45	35.92	7.58	0.23	7.59	9.35	0.967
0.667	0.13	L	251	45	34.62	7.85	-1.07	7.92	9.71	0.964
0.667	0.25	R	578	105	37.49	7.35	1.80	7.56	9.53	0.971
0.667	0.25	M	578	105	35.93	7.65	0.25	7.66	9.94	0.973
0.667	0.25	L	578	105	34.96	7.90	-0.73	7.93	10.27	0.971
0.667	0.5	R	1977	440	36.68	7.44	0.99	7.51	11.25	0.987
0.667	0.5	M	1977	440	35.64	7.77	-0.05	7.77	11.73	0.983
0.667	0.5	L	1977	440	35.55	7.98	-0.14	7.98	11.94	0.983
1	0.13	R	287	57	41.26	6.60	1.95	6.88	8.11	0.954
1	0.13	M	287	57	39.46	6.92	0.14	6.92	8.50	0.962
1	0.13	L	287	57	38.01	7.20	-1.31	7.32	8.89	0.963
1	0.25	R	529	126	41.23	6.67	1.91	6.94	8.74	0.965
1	0.25	M	529	126	39.58	6.96	0.26	6.96	9.14	0.970
1	0.25	L	529	126	38.39	7.20	-0.92	7.26	9.50	0.968
1	0.5	R	2192	702	40.29	6.82	0.97	6.89	10.58	0.985

1	0.5	M	2192	702	39.09	7.09	-0.23	7.10	11.05	0.985
1	0.5	L	2192	702	38.61	7.24	-0.71	7.28	11.36	0.985
1.5	0.13	R	300	66	45.13	5.64	1.98	5.98	7.00	0.940
1.5	0.13	M	300	66	43.27	5.95	0.12	5.95	7.37	0.959
1.5	0.13	L	300	66	41.72	6.24	-1.44	6.41	7.79	0.961
1.5	0.25	R	583	160	44.94	5.78	1.79	6.05	7.59	0.952
1.5	0.25	M	583	160	43.19	6.07	0.03	6.07	7.96	0.967
1.5	0.25	L	583	160	41.82	6.35	-1.34	6.49	8.36	0.967
1.5	0.5	R	2294	967	44.18	5.79	1.02	5.88	9.53	0.982
1.5	0.5	M	2294	967	42.80	6.02	-0.36	6.03	9.99	0.985
1.5	0.5	L	2294	967	41.98	6.21	-1.17	6.32	10.39	0.985

表５　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=10, n=25）

パラメータ					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	9	0	34.42	5.13	-1.26	5.29	5.46	0.947
0.667	0.13	M	9	0	35.74	4.95	0.05	4.95	5.26	0.951
0.667	0.13	R	9	0	37.49	4.73	1.80	5.06	5.02	0.933
0.667	0.25	L	25	0	34.53	5.23	-1.16	5.36	5.64	0.948
0.667	0.25	M	25	0	35.53	5.06	-0.16	5.06	5.45	0.952
0.667	0.25	R	25	0	37.13	4.84	1.44	5.05	5.21	0.943
0.667	0.5	L	827	0	34.92	5.67	-0.77	5.72	6.19	0.955
0.667	0.5	M	827	0	35.06	5.52	-0.63	5.56	6.03	0.956
0.667	0.5	R	827	0	36.16	5.28	0.47	5.30	5.77	0.959
1	0.13	L	10	0	37.89	4.67	-1.43	4.88	4.98	0.946
1	0.13	M	10	0	39.35	4.47	0.03	4.47	4.77	0.950
1	0.13	R	10	0	41.16	4.26	1.84	4.64	4.54	0.926
1	0.25	L	37	0	37.98	4.86	-1.34	5.04	5.17	0.946
1	0.25	M	37	0	39.20	4.68	-0.12	4.68	4.97	0.949
1	0.25	R	37	0	40.89	4.45	1.58	4.73	4.74	0.935
1	0.5	L	626	2	38.20	5.23	-1.12	5.35	5.77	0.955

1	0.5	M	626	2	38.72	5.09	-0.60	5.13	5.59	0.957
1	0.5	R	626	2	39.99	4.88	0.67	4.93	5.34	0.954
1.5	0.13	L	5	0	41.63	4.14	-1.52	4.41	4.37	0.941
1.5	0.13	M	5	0	43.20	3.94	0.05	3.94	4.14	0.946
1.5	0.13	R	5	0	45.07	3.72	1.92	4.19	3.92	0.907
1.5	0.25	L	29	0	41.63	4.32	-1.52	4.58	4.57	0.945
1.5	0.25	M	29	0	43.03	4.12	-0.12	4.12	4.35	0.948
1.5	0.25	R	29	0	44.82	3.90	1.67	4.24	4.13	0.919
1.5	0.5	L	437	2	41.90	4.69	-1.26	4.86	5.18	0.955
1.5	0.5	M	437	2	42.75	4.52	-0.41	4.54	4.98	0.958
1.5	0.5	R	437	2	44.20	4.31	1.04	4.44	4.74	0.948

表６　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=10, n=50）

パラメータ					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	0	0	34.50	3.66	-1.19	3.85	3.75	0.940
0.667	0.13	M	0	0	35.81	3.53	0.13	3.53	3.61	0.949
0.667	0.13	R	0	0	37.56	3.37	1.87	3.85	3.45	0.909
0.667	0.25	L	0	0	34.52	3.74	-1.17	3.91	3.86	0.942
0.667	0.25	M	0	0	35.52	3.61	-0.17	3.62	3.73	0.949
0.667	0.25	R	0	0	37.12	3.45	1.43	3.74	3.57	0.930
0.667	0.5	L	290	0	34.74	4.04	-0.95	4.15	4.19	0.945
0.667	0.5	M	290	0	34.89	3.94	-0.80	4.02	4.08	0.945
0.667	0.5	R	290	0	36.02	3.76	0.33	3.78	3.90	0.948
1	0.13	L	0	0	37.94	3.35	-1.38	3.63	3.42	0.936
1	0.13	M	0	0	39.39	3.22	0.07	3.22	3.28	0.947
1	0.13	R	0	0	41.20	3.06	1.88	3.59	3.12	0.898
1	0.25	L	2	0	37.85	3.50	-1.47	3.79	3.54	0.932
1	0.25	M	2	0	39.07	3.36	-0.25	3.37	3.40	0.945
1	0.25	R	2	0	40.78	3.20	1.46	3.52	3.24	0.917
1	0.5	L	115	0	37.93	3.76	-1.39	4.01	3.89	0.938

1	0.5	M	115	0	38.46	3.64	-0.86	3.74	3.77	0.945
1	0.5	R	115	0	39.78	3.47	0.46	3.50	3.59	0.950
1.5	0.13	L	0	0	41.57	2.93	-1.58	3.33	3.01	0.926
1.5	0.13	M	0	0	43.14	2.78	-0.01	2.78	2.86	0.949
1.5	0.13	R	0	0	45.02	2.63	1.86	3.22	2.70	0.878
1.5	0.25	L	0	0	41.58	3.03	-1.57	3.41	3.13	0.930
1.5	0.25	M	0	0	42.98	2.89	-0.17	2.89	2.98	0.953
1.5	0.25	R	0	0	44.77	2.73	1.61	3.17	2.82	0.901
1.5	0.5	L	61	0	41.68	3.32	-1.48	3.63	3.47	0.938
1.5	0.5	M	61	0	42.55	3.19	-0.61	3.25	3.34	0.951
1.5	0.5	R	61	0	44.04	3.03	0.89	3.16	3.17	0.938

表７　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=10, n=100）

パラメータ					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	0	0	34.48	2.55	-1.21	2.82	2.62	0.928
0.667	0.13	M	0	0	35.80	2.46	0.11	2.46	2.52	0.955
0.667	0.13	R	0	0	37.54	2.35	1.85	2.99	2.40	0.879
0.667	0.25	L	0	0	34.51	2.62	-1.18	2.87	2.69	0.934
0.667	0.25	M	0	0	35.51	2.53	-0.18	2.54	2.60	0.951
0.667	0.25	R	0	0	37.11	2.42	1.42	2.80	2.49	0.915
0.667	0.5	L	50	0	34.60	2.84	-1.09	3.04	2.91	0.937
0.667	0.5	M	50	0	34.76	2.76	-0.93	2.91	2.83	0.939
0.667	0.5	R	50	0	35.89	2.64	0.20	2.65	2.70	0.953
1	0.13	L	0	0	37.90	2.36	-1.41	2.75	2.39	0.914
1	0.13	M	0	0	39.37	2.26	0.05	2.26	2.29	0.951
1	0.13	R	0	0	41.18	2.15	1.86	2.85	2.18	0.855
1	0.25	L	0	0	37.93	2.44	-1.39	2.81	2.46	0.915
1	0.25	M	0	0	39.14	2.35	-0.18	2.35	2.37	0.950
1	0.25	R	0	0	40.84	2.24	1.52	2.71	2.26	0.891
1	0.5	L	5	0	37.98	2.63	-1.34	2.95	2.69	0.928

1	0.5	M	5	0	38.51	2.55	-0.81	2.67	2.61	0.944
1	0.5	R	5	0	39.82	2.43	0.50	2.48	2.49	0.945
1.5	0.13	L	0	0	41.63	2.08	-1.53	2.58	2.10	0.895
1.5	0.13	M	0	0	43.20	1.97	0.05	1.97	1.99	0.948
1.5	0.13	R	0	0	45.08	1.86	1.92	2.68	1.88	0.809
1.5	0.25	L	0	0	41.60	2.15	-1.56	2.65	2.17	0.903
1.5	0.25	M	0	0	43.00	2.05	-0.16	2.05	2.07	0.952
1.5	0.25	R	0	0	44.79	1.94	1.63	2.54	1.96	0.857
1.5	0.5	L	2	0	41.63	2.36	-1.52	2.81	2.40	0.908
1.5	0.5	M	2	0	42.51	2.27	-0.65	2.36	2.31	0.941
1.5	0.5	R	2	0	44.00	2.15	0.85	2.31	2.19	0.928

４．２　RMST の被覆確率の分析

１）RMST の被覆確率のバイアス依存性

RMST の被覆確率とバイアスの値を，SRt=0.2, 0.4, 0.8, TON=5 のもとで，ワイブル分布パラメータ 3 通り，右側打ち切りの割合 3 通り，被験者数 4 通り，合計 36 個のシミュレーション設定条件の組み合せ毎に計算した．計算値から得られた被覆確率とバイアスの散布図を示す（図 6 ～図 11）．同じ SRt，TON の条件の下で，代入法ごとに分けたグラフ，及び打ち切り割合毎に分けたグラフをそれぞれ示した．グラフ中の 2 本の横線は，真の被覆確率が 95%である場合の，95%信頼区間の上限と下限を表す．グラフ中の opt は代入法，P は右側打ち切り割合，pp は分布形状パラメータ，n は被験者数を示している．

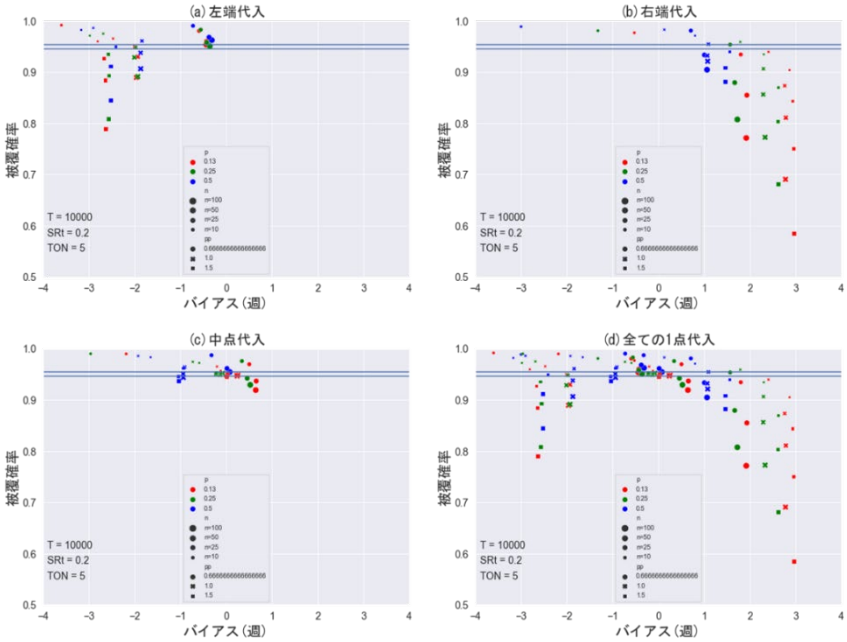


図 6　被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.2，TON=5，代入法ごとのグラフ）

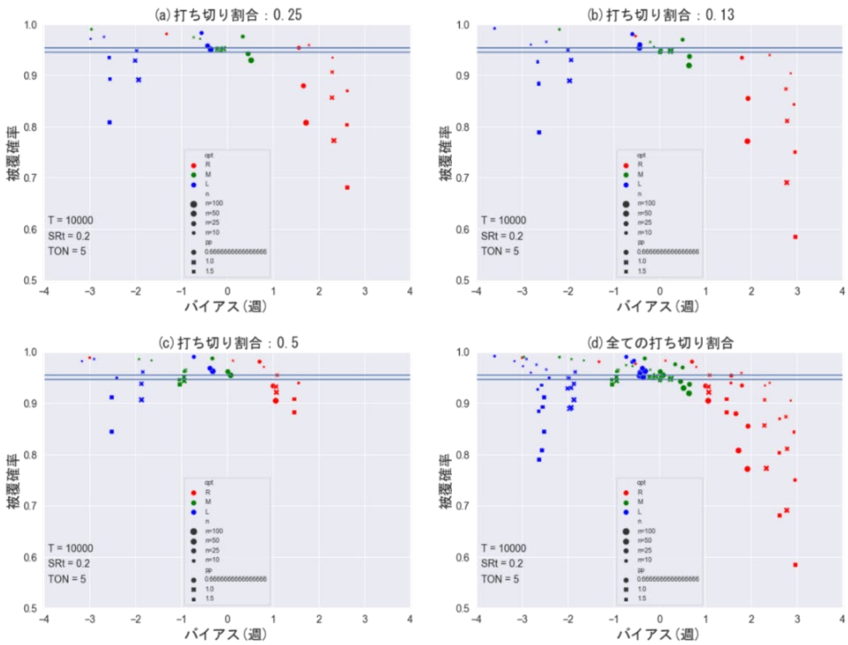


図 7　被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.2，TON=5，打ち切り割合ごとのグラフ）

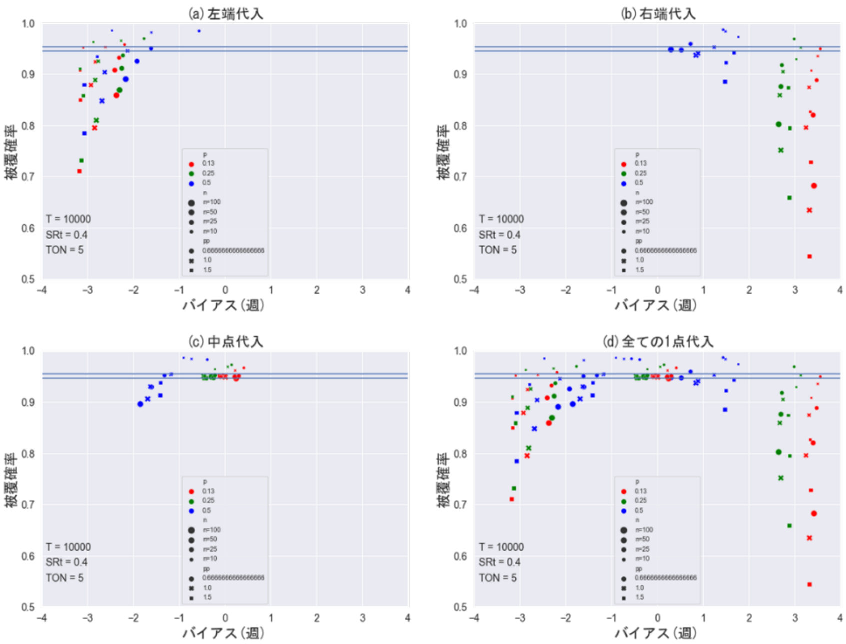


図８ 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=5，代入法ごとのグラフ）

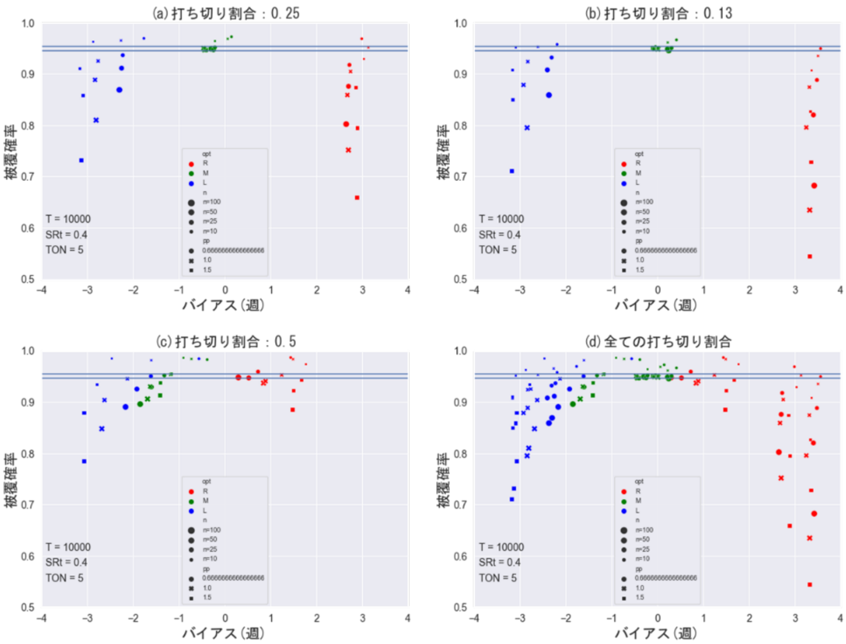


図９ 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=5，打ち切り割合ごとのグラフ）

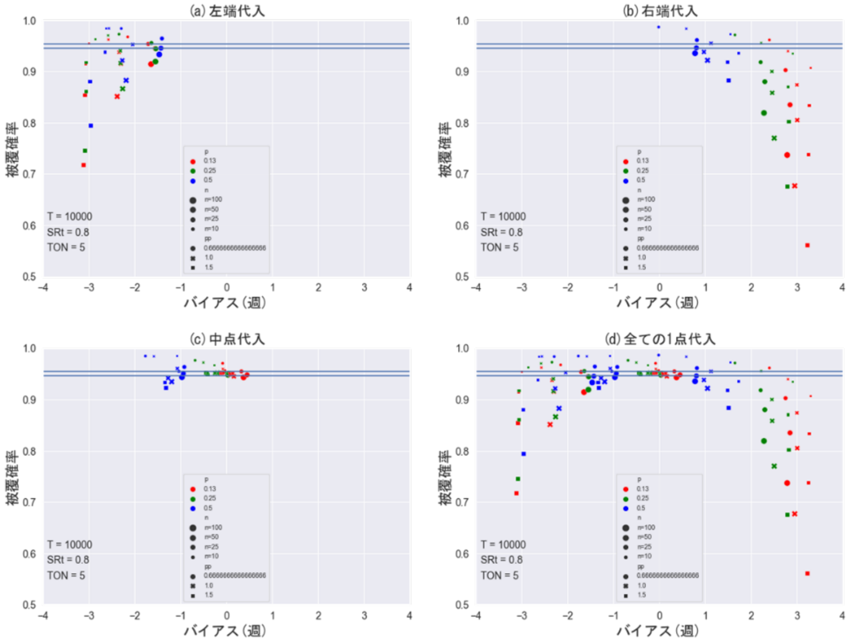


図 10　被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.8，TON=5，代入法ごとのグラフ）

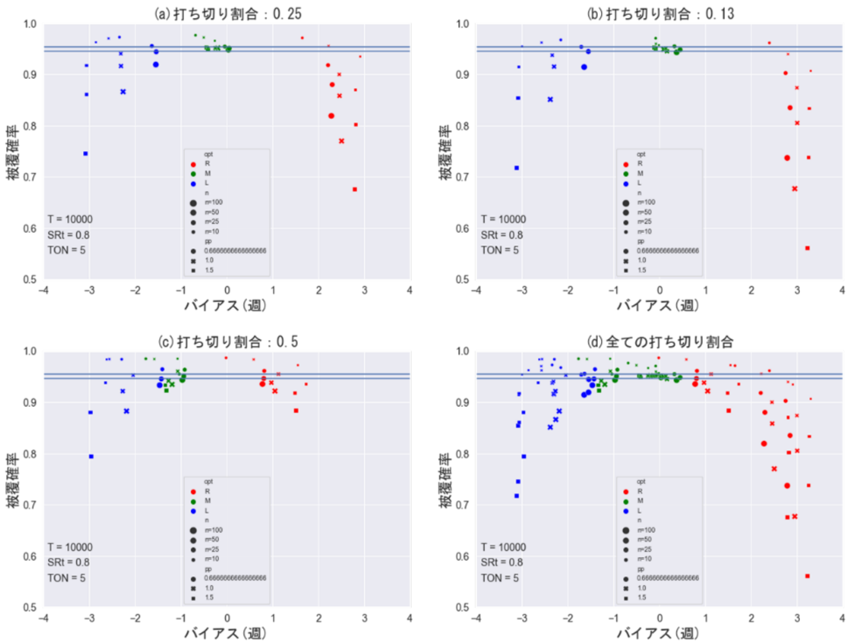


図 11　被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.8，TON=5，打ち切り割合ごとのグラフ）

2）RMST の被覆確率の代入法ごとのバイアス依存性

まず，SRt=0.4，TON=5 の場合（図 6〜図 11）について考察する．

①SRt を 0.2，0.4，0.8 と変化させたことによる，被覆確率のバイアス依存性に対する影響は，ほとんどないことがわかる．

以下のことがわかる．

② 被覆確率は，バイアスが 0 付近で 0.95 以上の最大値を持ち，バイアスの絶対値が大きいほど小さい．バイアス=0 を中心にして左右対称に近い形であるが，正の領域のほうがよりバイアス最大値での被覆確率が小さくなっている．

③ バイアスの範囲は，－3.2～3.4 であり，その端点付近（－3.2，3.4）で，被覆確率は最も小さな値（60%低下）をとる．約±３週間の幅を持っており，RMST の平均値に対し，±８％程度の大きさである．

これらより，被覆確率が名目の値から外れる要因としては，n=10～100 で，SE 推定の平均値は，RMST の標準偏差より大きいので（表４～表７），バイアスからの寄与が大変大きいことを示唆していると思われる．

④バイアスの正の領域，0 付近，負の領域には，それぞれ右端代入，中点代入，左端代入のデータが分布している．

⑤右端代入では，右側打ち切り割合 P の値毎に，以下のように，バイアスの領域が，互いに重ならない 3 つの領域に分かれており，その領域ごとに，被覆確率の値の範囲も異なっている．

・P=0.13 では，バイアスは 2.7～3.4 の範囲で，被覆確率は 0.54～0.95
・P=0.25 では，バイアスは 2.6～2.9 の範囲で，被覆確率は 0.65～0.97
・P=0.5 では，バイアスは 0.2～1.7 の範囲で，被覆確率は 0.88～0.99

このように，右端代入では，右側打ち切り割合が小さくなると，バイアスの値が非常に大きくなり，その結果被覆確率が大きく下がる結果となる．右端代入で，正のバイアスが大きくなるのは，右端代入によるイベント時間の真の値からの正の方向へのずれによるものと考えられる．右側打ち切り割合へのバイアスの依存性は，右側打ち切り割合が大きくなると生存時間推定値が下がる効果がある[５]，[６]ので，それがバイアスを小さくしているものと考えられる．

⑥中点代入では，右端代入と同様に，右側打ち切り割合 P の値毎に，バイアスの領域が大きく 3 つの領域に分かれており，その領域ごとに，被覆確率の値の範囲も異なっている．

・P=0.13 では，バイアスは－0.1～0.4 の範囲で，被覆確率は 0.94～0.96
・P=0.25 では，バイアスは－0.5～0.2 の範囲で，被覆確率は 0.94～0.97
・P=0.5 では，バイアスは－1.9～－0.4 の範囲で，被覆確率は 0.89～0.98

このように，中点代入では，バイアスが 0 付近に分布しており，そのため，被覆確率は P=0.5 を除いて 0.95 の付近に分布している．

⑦左端代入では，右端代入や中点代入と異なり，P の値によるクラスターは存在しないが，分布形状パラメータ pp の値によって，バイアスの領域が 3 つの領域に分かれており，その領域ごとに，被覆確率の値の範囲も異なっている．

・pp=0.67 では，バイアスは－2.4～－0.6 で，被覆確率は 0.86～0.98
・pp=1.0 では，バイアスは－2.9～－2.1 で，被覆確率は 0.79～0.98
・pp=1.5 では，バイアスは－3.2～－2.5 で，被覆確率は 0.71～0.98

また，それぞれの pp の領域では，n の値が大きいと被覆確率が小さくなっている．

⑧被験者数 n に関して，右端代入と左端代入では，n が大きくなってもバイアスは改善せずに，被覆確率が小さくなっている．これは，通常の統計の好ましい性質と相反しているように見えるが，右端代入と左端代入では，バイアスが大きいので，n が大きくなると共に，SE 推定の平均値は小さくなり，点推定値±2SE の範囲に，真値が入らなくなってくるからであろうと考えられる．

上記の傾向を視覚的に分かりやすくするために，各 SRt でのバイアスの最大値と最小値（範囲）を，代入法（右端，中点，左端代入法）ごとに求めて，それらの SRt 依存性を図 12 にプロットした．図 12 から以下のことがわかる．

SRt を 0.2 から 0.9 まで変化させても，SRt=0.2 を除き，バイアス最大値と最小値

は，ほとんど変わらないことが分かる．右端代入法では，−1～３，中点代入法では，−3～0.5，左端代入法では，−3.5～−0.5 の範囲に大体位置している．

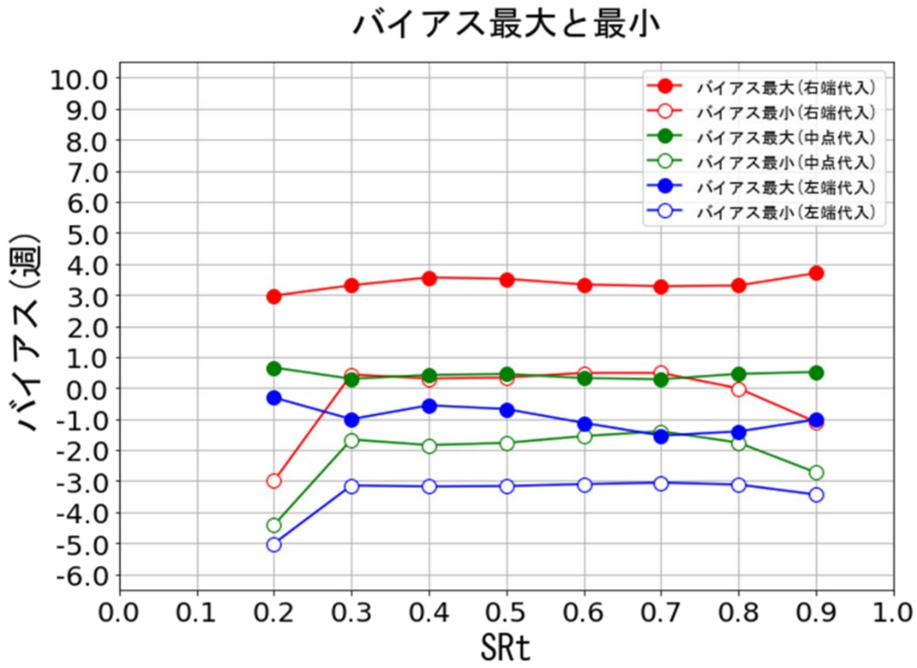


図 12 バイアスの最大値と最小値の SRt 依存性

3）被覆確率規準を満たすパラメータへの影響

RMST の 95%信頼区間の被覆確率が，被覆確率規準：95±1%(規準１)を満たすシミュレーション設定条件の組み合せの組数を，SRt=0.2～0.9 の値毎に取得した．図 13 に，得られたシミュレーション設定条件の組み合わせの組数（条件数），及びその割合の SRt 依存性を示す（実線のプロット）．被覆確率規準：95±5%(規準２)における条件数，及びその内訳の割合も図 13 に比較のために示している（点線のプロット）．右端代入法，中点代入法，左端代入法における組み合わせの組数（条件数），及びその割合を色を変えて同時に示している．

このグラフから以下のことがわかる．ここで，規準 1 を満たすシミュレーション設定条件の組み合わせの組数（条件数）の割合を R1，条件数を N1 とする．
①どの代入法でも R1 の値は，SRt にあまり依存しないことが分かる．
②右端代入法では，10%～20%の値である．
③左端代入法でも，10%～20%の値である．
④中点代入法では，50%～70%の値である．
すなわち，TON=5 の条件のもとでは，中点代入法のみが，50%以上のシミュレーション設定条件の組み合わせにおいて，被覆確率規準を満たしていることがわかる．

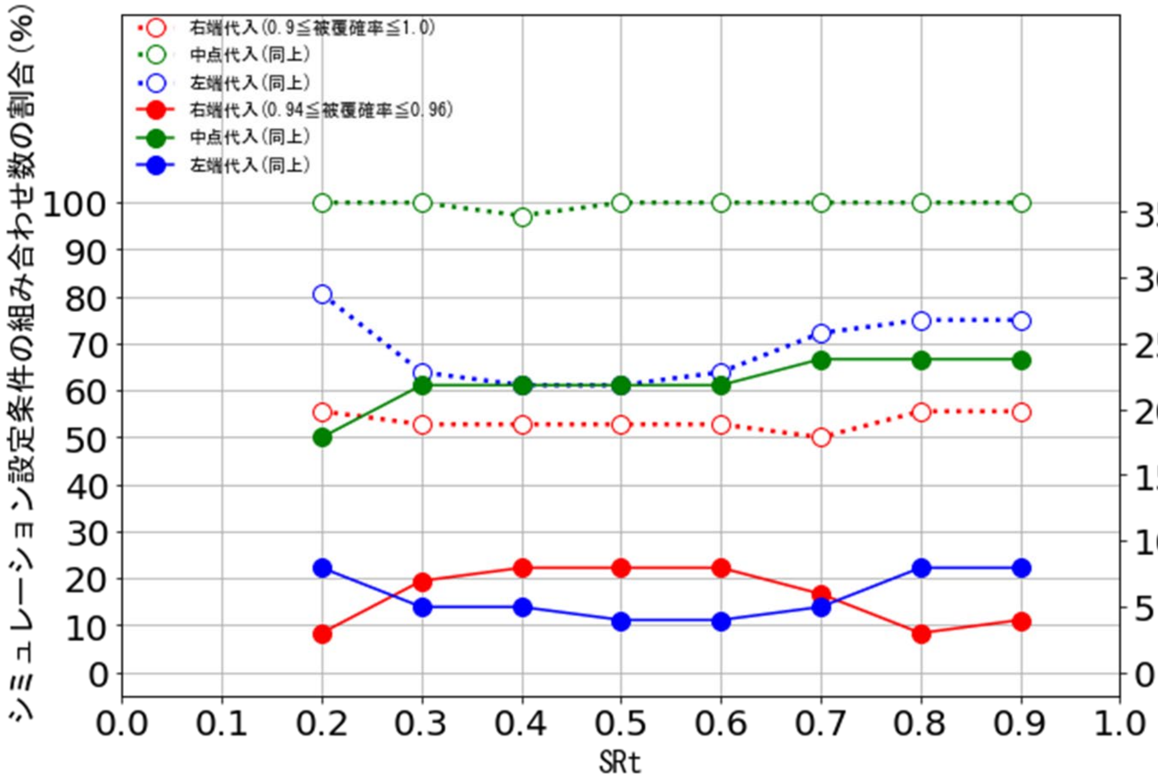


図 13　被覆確率規準(1)，(2)を満たす条件件数の SRt 依存性

次に，規準 1 を満たすシミュレーション設定条件の組み合わせの組数，及び内訳の割合の各シミュレーション設定条件依存性を調べた．図 14 に，被験者数毎の，図 15 に，形状パラメータ毎の，図 16 に，打ち切り割合毎の依存性を示す．

通常は，被験者数が増加すると，被覆確率が名目の水準に近づくことが期待され，規準 1 を満たす条件数内訳の割合は，被験者数が多い順に高いと期待されるが，図 14 では，いずれの代入法でも，このような傾向はみられなかった．打ち切り割合が少ないほど，内訳の割合が高いことが期待されるが，図 1 6 では，中点代入法のみ，この傾向がみられた．

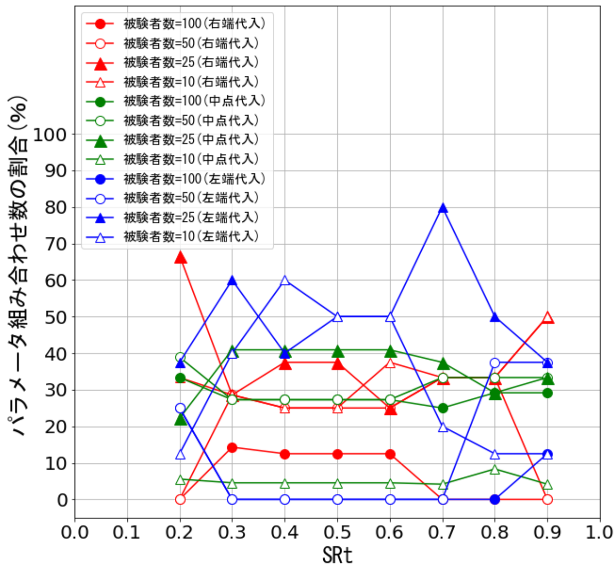


図 14 被覆確率規準 1 を満たす条件数割合の被験者数毎の SRt 依存性

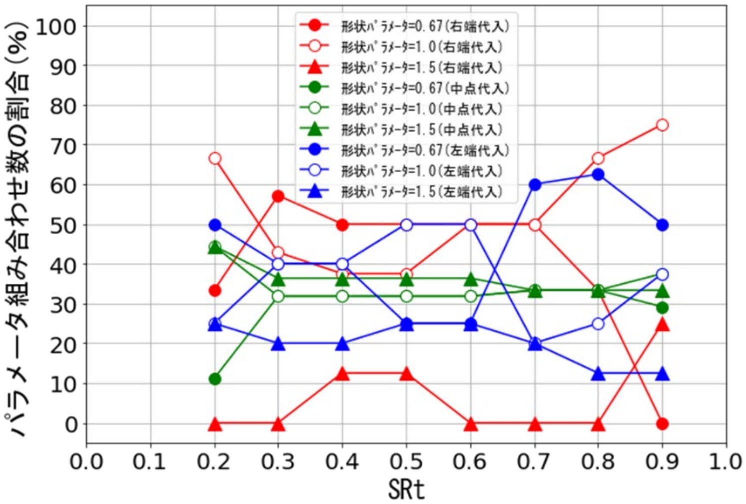


図 15 被覆確率規準 1 を満たす条件数割合の形状パラメータ毎の SRt 依存性

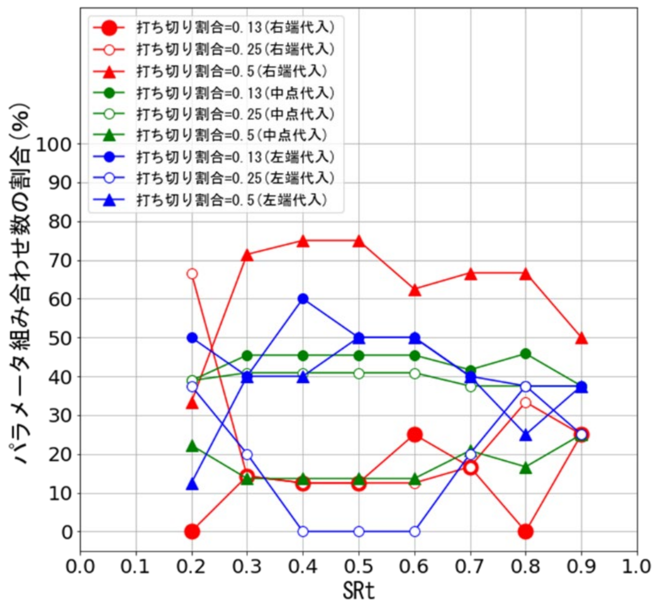


図 16 被覆確率規準 1 を満たす条件数割合の打ち切り割合毎の SRt 依存性

図１３から，中点代入法のみが，50%以上のシミュレーション設定条件の組み合わせにおいて，被覆確率規準を満たしているので，以下では中点代入法のみに着目する．

①図１４で，中点代入法に着目すると，すべての SRt において，n=10 のみで割合が低くなっている．また，図１５，図１６で，中点代入法に着目すると，すべての SRt において，割合が 0%の条件はない．以上により，検討した条件下では，３つの代入法の間では，中点代入法が最良であると考えられた．

２）検査回数（TON）の影響

(1) RMST の被覆確率のバイアス依存性への影響

TON の値を変えた場合の影響をみるために，SRt=0.4 で，TON=10，15，30 の場合の RMST の被覆確率のバイアス依存性を図 17～図 22 に示す．同じ SRt，TON の条件の下で，代入法ごとに分けたグラフ，打ち切り割合毎に分けたグラフをそれぞれ示した．

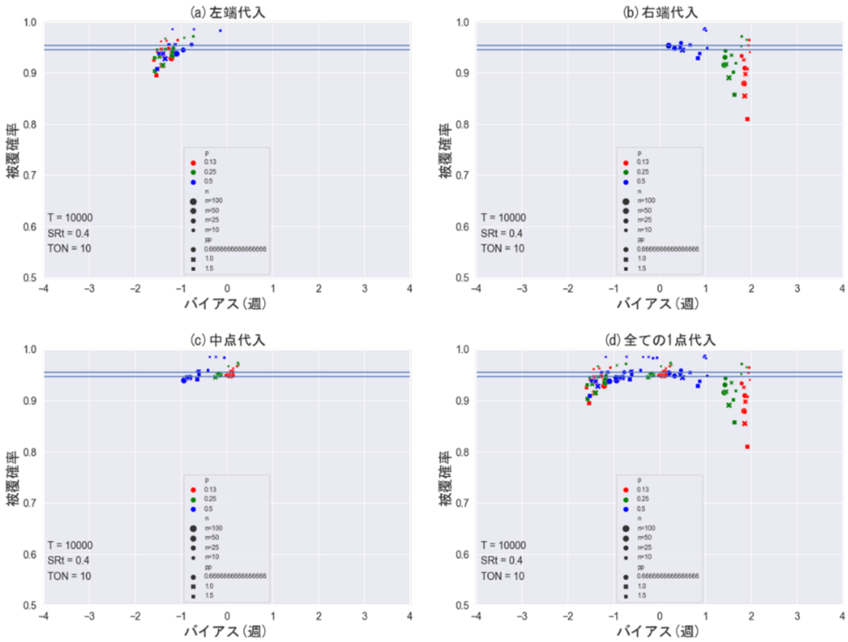


図 17 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=10，代入法ごとのグラフ）

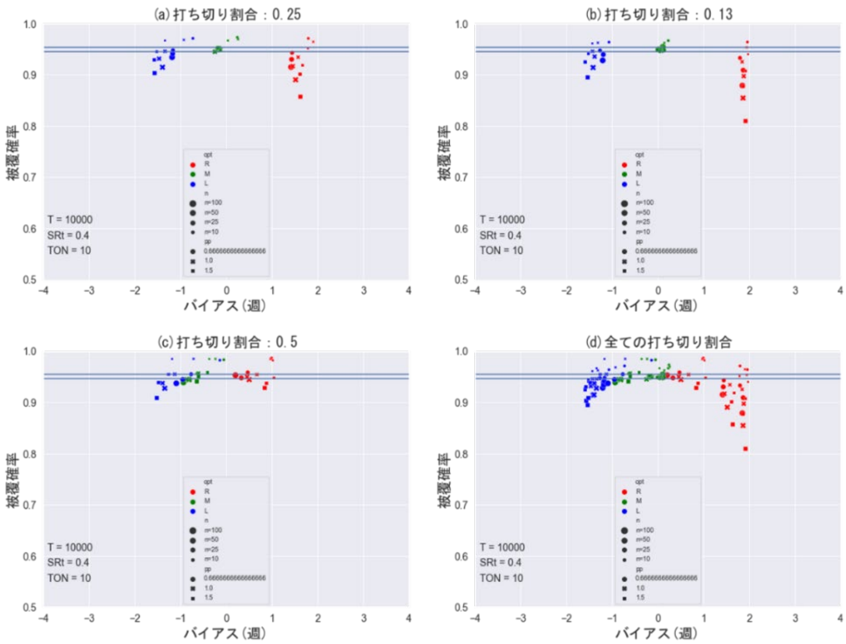


図 18 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=10，打ち切り割合ごとのグラフ）

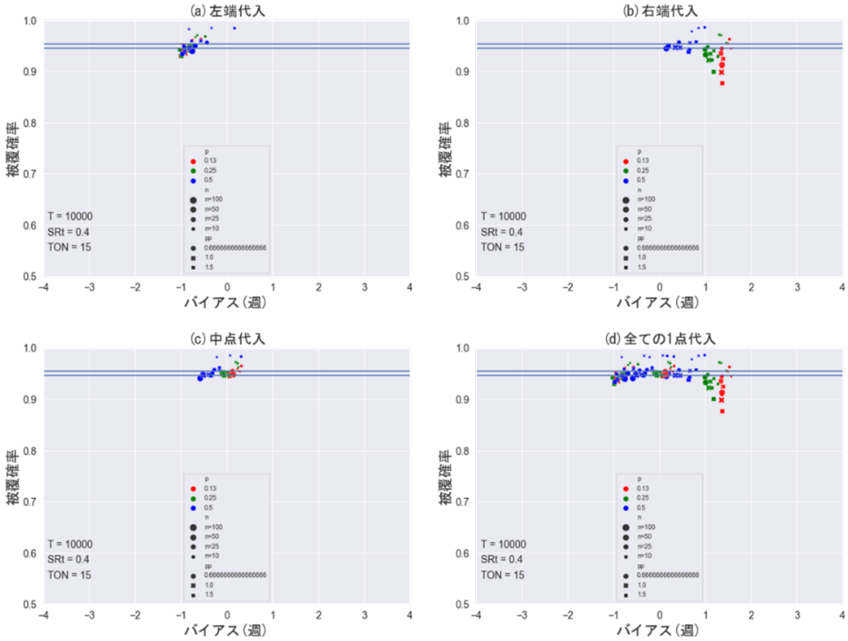


図 19 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=15，代入法ごとのグラフ）

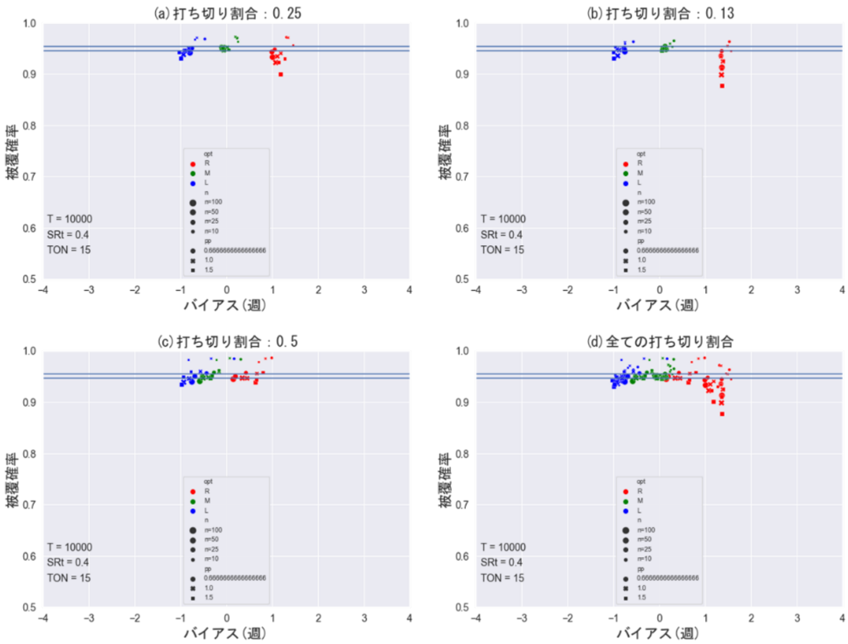


図 20 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=15，打ち切り割合ごとのグラフ）

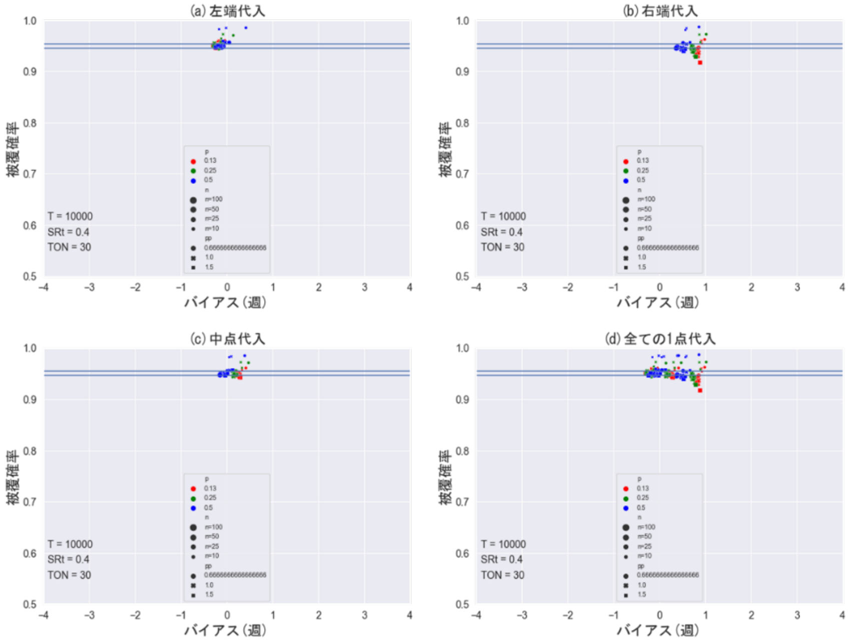


図 21 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=30，代入法ごとのグラフ）

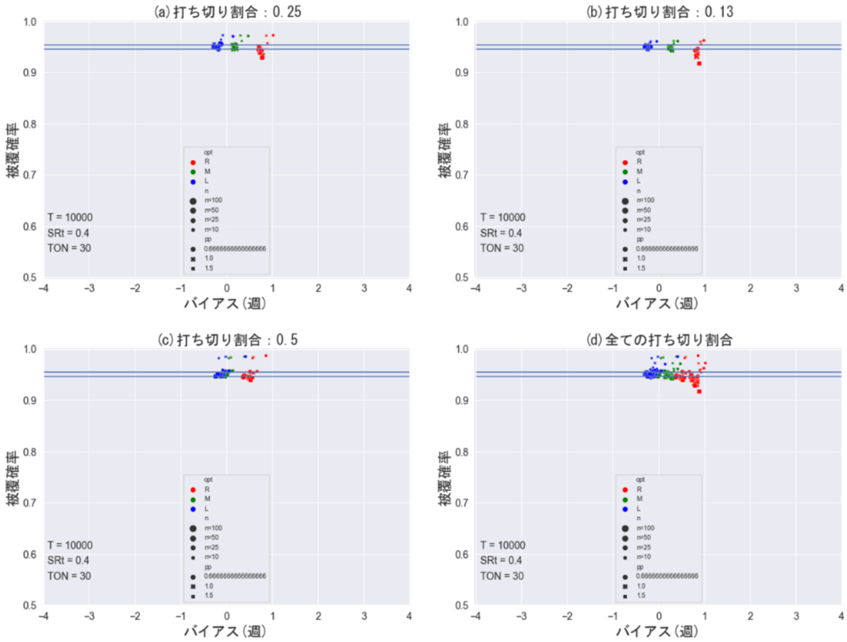


図 22 被覆確率とバイアスの散布図（SRt=0.4，TON=30，打ち切り割合ごとのグラフ）

これらのグラフより以下のことがわかる．

①TON=10～30 に対するバイアス依存性の形については，TON=5 の場合に似ており，被覆確率は，バイアスが 0 付近で 0.95 付近の最大値を持ち，バイアスの絶対値が大きいほど小さくなっている．

②右端代入法がバイアスの正の領域，左端代入法が負の領域，中点代入法がバイアスが 0 付近の領域に分布しており，右端代入法の方が左端代入法よりも，打ち切り割合 0.5 以外で，バイアスの絶対値が大きい．バイアスが± 1 を超えると，被覆確率の下がり方が大きい．

②バイアスの範囲は，TON が大きくなるにつれて単調に減少しているようにみえる．

上記の傾向を視覚的に確かめるために，各 TON でのバイアスの最大値と最小値（範囲）を，代入法（右端，中点，左端代入法）ごとに求めて，それらの TON 依存性（TON=5, 10, 15, 20, 30, 60）を図 23 にプロットした．図 23 より以下のことがわかる．

①右端代入法では，バイアス最大値が TON の増加と共に 3.5 から 1.0 まで減少しており，バイアス最小値は，0 付近でほとんど変化していないことがわかる．
②中点代入法では，バイアス最大値は 0 付近であるが，TON の増加と共に，バイアス最小値は－2 から 0 付近に増加し，いずれのシミュレーション設定条件下でも，バイアス絶対値はほぼ 0 となっている．

③左端代入法では，バイアス最小値は，TON の増加と共に，－3.2 から 0 付近に増加している．バイアス最大値は－0.6 から少しづつ増大し，約 0.8 まで増加している．右端代入法と左端代入法が，バイアス=0.5 付近を中心として上下対称形に近い推移をしている．
④代入法を重ねてみてみると，TON が増加するにつれて，バイアス範囲は，－3.2～3.5(幅 6.7)から 0.5 付近を中心としてほぼ対称な形で減少している．TON=20 では－0.9～1.2(幅 2.1)，TON=30 では－0.3～1.0(幅 1.3)，TON=60 では 0～1.0(幅 1.0)に減少している．

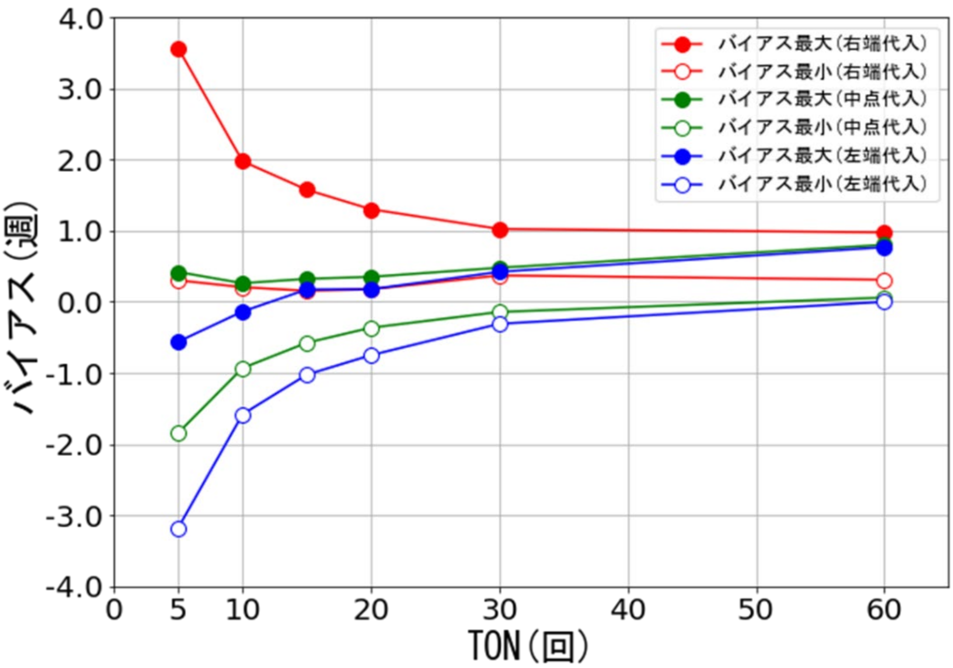


図 23 バイアスの最大値と最小値の TON 依存性

(2) 被覆確率規準を満たすシミュレーション設定条件への影響

RMST の 95%信頼区間の被覆確率が，被覆確率規準：95±1%(規準１)を満たすシミュレーション設定条件の組み合せの組数を，TON =5～60 の値毎に取得した．図 19 に，得られたシミュレーション設定条件の組み合わせの組数（条件数），及びその割合の TON 依存性を示す（実線のプロット）．被覆確率規準：95±5%(規準２)における条

件数，及びその割合も比較のために示している（点線のプロット）．右端代入法，中点代入法，左端代入法におけるシミュレーション設定条件の組み合わせの組数（条件数)，及びその割合を，色を変えて同時にプロットしている．

このグラフから以下のことがわかる．ここで，規準１，規準２を満たすシミュレーション設定条件組み合わせの組数（条件数）の割合を R1，R2，条件数を N1，N2 とする．

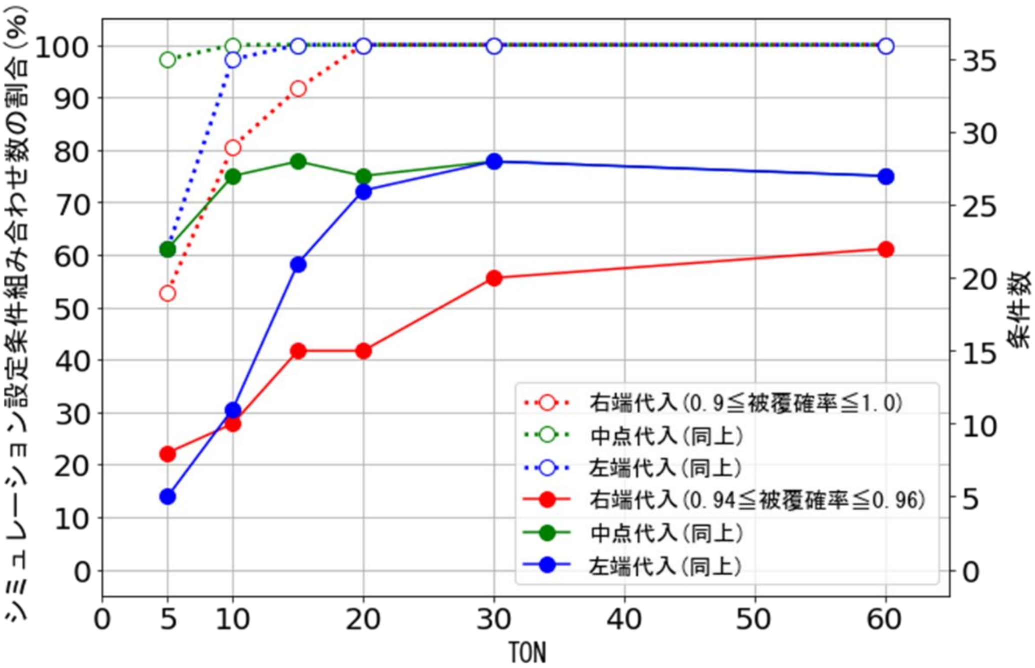


図 19 被覆確率規準(1)，(2)を満たす条件数の TON 依存性

①規準 1 では，実線のプロットからわかるように，TON=5 の時は，R1 は中点代入のみが 60%程度であり，右端代入と左端代入では 15～20%である．TON が増加すると，全ての代入法で R1 が増大する．中点代入では，TON=10 で R1=75%に達するが，左端代入では，TON=20 で，中点代入とほぼ同じ R1=72%に達している．一方，右端代入では、TON=20 で R1=40%，TON=30 で R1=55%に達する．

②かなり緩い条件である規準 2 を満たす条件数については，点線のプロットからわかるように，TON=5 の時は，R2 は中点代入で 97%と高い割合で，右端代入と左端代入では約 50%の値であったが，TON が 10，20 と大きくなるにつれて，右端代入と左端代入でも約 100%に増加した．これは，TON，すなわち，検査回数が増大して検査間隔が短くなると，右端代入や左端代入した場合のイベント時間の真の値からのずれの大きさが小さくなるので，代入法のバイアスへの影響が小さくなるであろうことが関係していると思われる．

以上から，TON を増大させることの効果の大きさは代入法によって異なり，左端，右端代入でも TON を 15～20，30 にまで大きくすれば，精度的に実用になる可能性があると考えられる．

次に，規準 1 を満たすシミュレーション設定条件の組数，及び内訳の割合の各シミ

ュレーション設定条件依存性を調べた．図 20 に，被験者数毎の，図 21 に形状パラメータ毎の，図 22 に打ち切り割合毎の，依存性を示す．

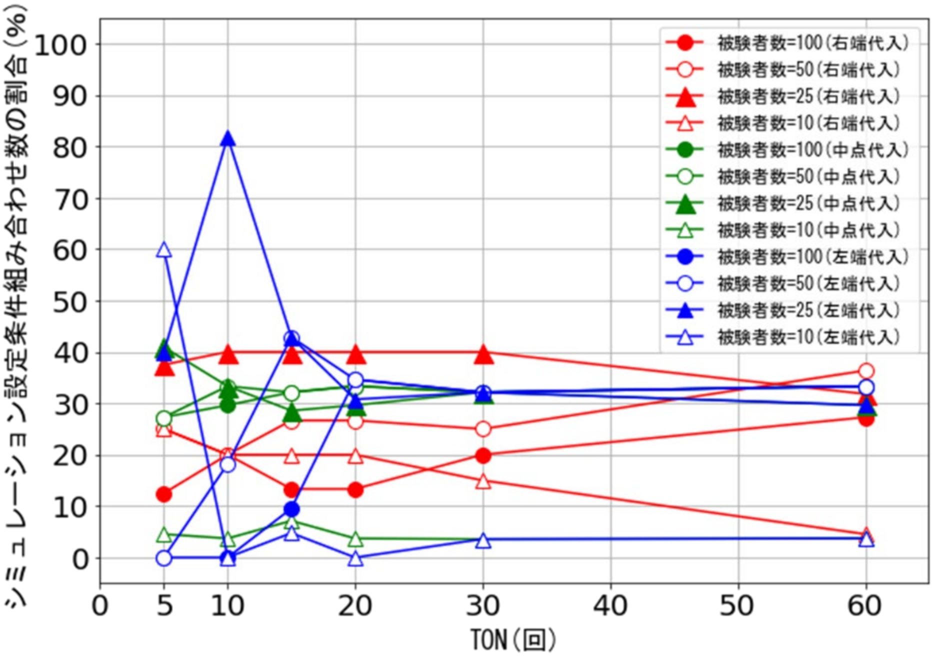


図 20 被覆確率規準 1 を満たす条件数割合の被験者数の TON 依存性

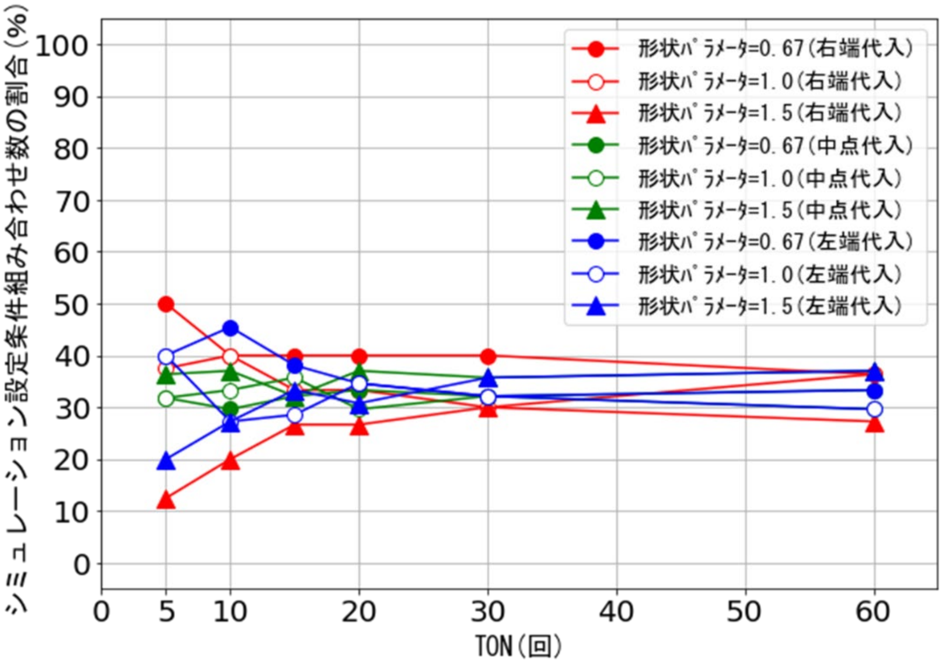


図 21 被覆確率規準 1 を満たす条件数割合の形状パラメータ毎毎の TON 依存性

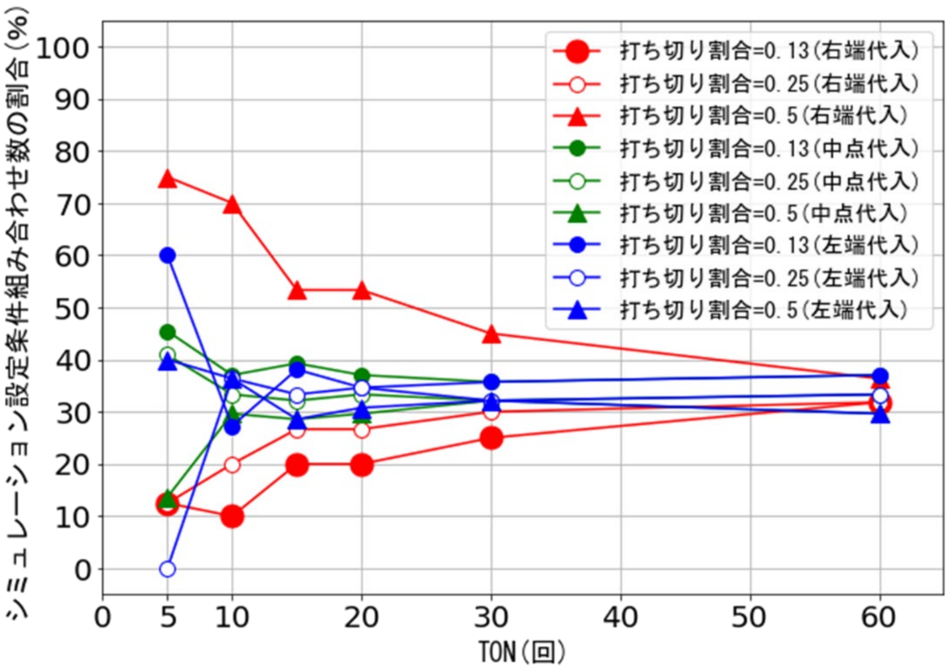


図 22 被覆確率規準 1 を満たす条件数割合の打ち切り割合毎の TON 依存性

これらの図から以下のことがいえる．

①中点代入法では，図 20 からわかるように，すべての TON において，被験者数 n=10 の場合のみ，内訳の割合が 0 付近となっている．図 21，図 22 から，形状パラメータ，打ち切り割合がどの値になっていても，内訳の割合の低下はほとんどない．従って，TON≧5 で，中点代入法を用いる場合は，n≧25 に設定すれば，ほとんどの場合で被覆確率規準 1 が満たされることがわかる．

図 17～図 22 より，規準 1 から逸脱する場合，ほとんどの場合で被覆確率は 0.96 以上で，名目の信頼水準より保守的であった．

②左端代入法では，上述したように，TON≧15 の場合を考える．TON=15 の場合は，図 20 からわかるように，被験者数 n=100 の内訳の割合が被験者数 n=25 の割合よりも小さくなっている．TON=20 の場合は，被験者数 n=10 の場合のみ，内訳の割合が 0 付近となっている．従って，左端代入法では，TON=15，n≧25 でも被覆確率規準 1 はある程度満たされるが，TON=20 の方がより望ましいと考えられる．

図 17～図 22 より TON>20 の場合，規準 1 から逸脱する場合，ほとんどの場合で被覆確率は 0.96 以上で，名目の信頼水準より保守的であった．

TON≦20 の場合，規準 1 から逸脱する場合は，ほとんどの場合で被覆確率は 0.94 以下となるシミュレーション条件の方が多かった．

③右端代入法の使用は，TON=20～30 に設定すると，被覆確率規準 1 はある程度満たされるが，被験者数 n=100 の内訳の割合が被験者数 n=25 の割合よりも小さくなっている．このことから，右端代入法の特性は，あまり望ましくないものと考えられる．

５．結論と今後の課題

５．１ 結論

カプラン・マイヤー法を利用した無増悪生存時間の分布の要約として，境界内平均生存時間 RMST が注目されてきた．臨床試験での現状（区間打ち切りデータへの右端代入）評価と改善を目的として，本研究では，３通り（左端・中点・右端）の簡便な代入法に着目し，n=10～100 の小標本サイズにおける RMST の点推定及び区間推定の精度，及び被覆確率とバイアス（真値-試行平均）との関係に対する試験条件依存性を調べた．

先行研究では固定していた最終検査時点の無増悪生存率と検査回数を変化させたシミュレーションを行い，その影響の分析を行った結果，以下のことがわかった．

１）RMST の点推定と区間推定の分析

(1) SRt= 0.4，TON=10 の場合，バイアスは，シミュレーション設定の多くの設定条件のもとで中点代入が最小となり，平均 2 乗誤差基準でも同様の傾向が見られた．ただし，右側打ち切り割合が 0.5 の場合は，右端代入でバイアスが最小であったり平均 2 乗誤差が最小であるものが多かった．

(2) SRt = 0.4 の場合，RMST の標準偏差は，すべての設定条件のもとで SE 推定の平均値よりも小さく，被験者数が大きくなるとそれらの乖離が小さくなった．95%信頼区間の被覆確率は，多くの設定条件のもとで，中点代入の場合は名目の 95%に近い水準であった．

(3)右端代入、左端代入では、右側打ち切り割合が増大すると、バイアスは減少し、被覆確率も向上する。この傾向は、右端代入で顕著である。一方、中点代入では、右側打ち切り割合が増大すると、バイアスは増大し、被覆確率は悪化する。右側打ち切り割合が 0.5 の場合は、被覆確率の悪化が顕著になる。しかし、他の代入法に比べると、バイアスは小さく、被覆確率も良好である。

被験者数 n に関して，右端代入と左端代入では，n が大きくなってもバイアスは改善せずに，被覆確率が小さくなっている．これは，通常の統計の好ましい性質と相反しているように見える．

２）2 つのシミュレーション設定条件；SRt 及び TON の導入とその影響の評価

(1) SRt の値の被覆確率への影響

1] SRt を 0.2 から 0.9 まで変化させたところ、どの SRt においても，被覆確率は，バイアスが 0 付近で 0.95 以上の最大値を持ち，バイアスの絶対値が大きいほど小さくなっている．バイアスの範囲は，SRt の増加（0.2 から 0.9）に対して，いずれの代入法もあまり影響を受けなかった．

2］ どの SRt においても，上記１）(3)と同様のことが分かった．

3］ 被覆確率規準 1 を満たすシミュレーション設定条件の割合の SRt 依存性を調べたところ，

①どの代入法でも R1 の値は，SRt にあまり依存しないことが分かる．
②右端代入法では，10%～20%の値である．
③左端代入法でも，10%～20%の値である．
④中点代入法では，50%～70%の値である．

検討した条件下では，３つの代入法の間では，中点代入法が最良であると考えられた．

(2) TON の被覆確率への影響

検査回数（TON）を 5～60 回と変化させ，(1)と同様の実験を行った.

・バイアスの幅は，いずれの代入法も TON の増加に対して，単調減少であった.

①右端代入法では，バイアス最大値が TON の増加と共に 3.5 から 1.0 まで減少しており，バイアス最小値は，0 付近でほとんど変化していないことがわかる.

②中点代入法では，バイアス最大値は 0 付近であるが，TON の増加と共に，バイアス最小値は－2 から 0 付近に増加し，いずれのシミュレーション設定条件下でも，バイアス絶対値はほぼ 0 となっている.

③左端代入法では，バイアス最小値は，TON の増加と共に，－3.2 から 0 付近に増加している．バイアス最大値は－0.6 から少しづつ増大し，約 0.8 まで増加している.

右端代入法の使用は，TON=20～30 に設定すると，被覆確率規準 1 はある程度満たされるが，被験者数 n=100 の内訳の割合が被験者数 n=25 の割合よりも小さくなっている．このことから，右端代入法の特性は，あまり望ましくないものと考えられる.

以上の検討においては，バイアスと被覆確率の関連性を視覚的にわかりやすい散布図で示し，RMST のバイアスが，被覆確率に大きく影響していることが明らかになった.

検査回数を変化させても，中点代入が，バイアス・被覆確率ともに，他の代入法より良好な性能を示した．右端代入は，打ち切り割合が 0.5 の場合は，良好な性能を示すことがあったが，被験者数を増加させると，被覆確率が低下する傾向がみられた．右端代入のバイアスは，打ち切り割合 0.13～0.25 の場合，TON（5～30）に依存して小さくなるが，中点代入や左端代入ほどには，形状パラメータや被験者数の影響は受けていないことが分かった.

５．２ 今後の課題

今後の課題としては，以下のことが考えられる.

1）別の打ち切り分布を仮定した評価を行うことが考えられる.

2）SRt と TON の組み合わせの相乗効果を検討するために，SRt の値毎に TON の条件を変えて評価を実施することが考えられる.

3）1 点代入法を用いないターンブル法(最尤法利用)との比較が考えられる.

６．参考文献

[1] 榎本駿平. (2020). 生存時間解析における Greenwood 式標準誤差推定の性能評価：無増悪生存率の各時点ごとの区間推定. 武蔵野大学数理工学センター紀要, 第 5 号, 1-26.
https://mu.repo.nii.ac.jp/?action=pages_view_main&active_action=repository_view_main_item_detail&item_id=1291&item_no=1&page_id=13&block_id=21. 最終閲覧日:2022 年 1 月 22 日

[2] 西川正子. (2019). カプラン・マイヤー法：生存時間解析の基本手法. 統計学 One Point, 共立出版.

[3] 丹後敏郎, 松井茂之(編集). (2018). 医学統計学ハンドブック. 朝倉書店, 新版第 1 刷, 209.

[4] Flaherty, K. T. et al. (2012). Improve survival with MEK inhibition in BRAF-Mutated melanoma. The New England Journal of Medicine, 367, 107-114.

[5] Law CG, Brookmeyer R. (1992). Statistics in Medicine 11:1569-78.

[6] Nishikawa, M. and Tango, T. (2003). Behavior of the Kaplan-Meier estimator for deterministic imputations to interval-censored data and the Turnbull estimator. Japanese Journal of Biometrics, 24, 71‑94.

[7] Nishikawa, M. and Tango, T. (2003). Statistics and Probability Letters, 65, 353-361.

[8] Turnbull, B.W. (1976). The empirical distribution function with arbitrarily grouped, censored and truncated data. Journal of the Royal Statistical Society, Series B, 38, 290-295.

[9] 製薬協. (2019). 生存時間型応答の評価指標(第 2 版).
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rmst.html

[10] Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemotherapy Reports, 50, 163-170.

[11] Cox D.R. (1972). Regression models and life-tables (with discussion). J.R.Stat. Soc. B 34, 187-220.

[12] がん免疫療法開発のガイダンス 後期臨床試験の考え方 報告書.
https://www.pmda.go.jp/files/000221609.pdf

[13] Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, et al. (2014). Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. J Clin Onco1. 32, 2380-2385.

[14] Royston P, Pamlar MKB. (2013). Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Med Res Methodo1, 13, 152.

[15] Uno,H., et al. (2015). Alternatives to Hazard Ratios for Comparing the Efficacy or Safety of Therapies in Noninferiority Studies. Ann Intern Med, Jul 21, 163(2), 127-34.

[16] Hasegawa, T. et al. (2020). Restricted mean survival time as a summary measure of time-to-event outcome. Pharm Stat, Jul, 19(4), 436-453.

[17] Isabelle R Weir, Ludovic Trinquart. (2018). Design of non-inferiority

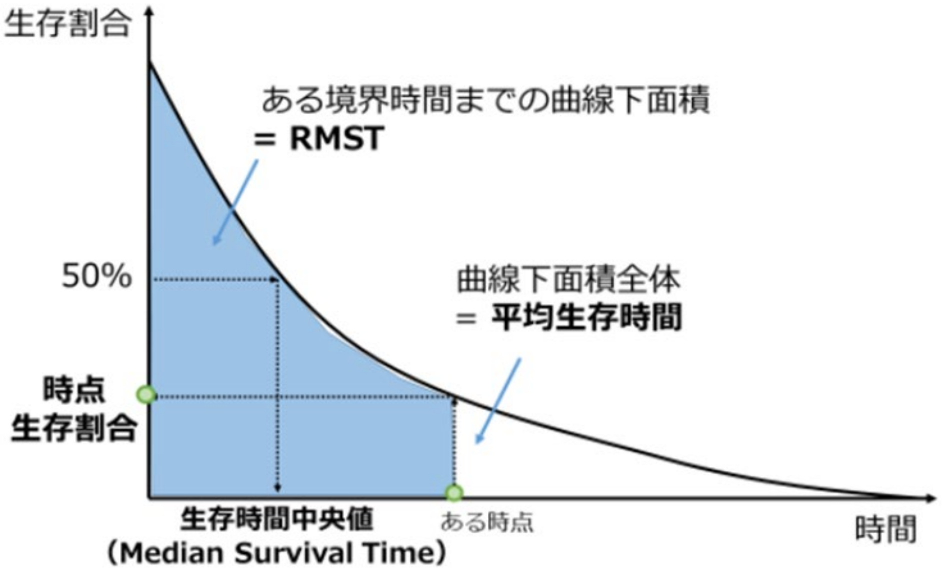
randomized trials using the difference in restricted mean survival times, Clin Trials, Oct, 15(5), 499-508.
[18] Lu, Y. and Tian, L. (2021). Statistical Considerations for Sequential Analysis of the Restricted Mean Survival Time for Randomized Clinical Trials. Stat Biopharm Res. ,13(2), 210-218.
[19] Tian, L. Jin, H. Uno, H. et al. (2020). On the empirical choice of the time window for restricted mean survival time. Biometrics, Dec, 76(4), 1157-1166.
[20] Guimaraes et al. (2020). Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. N Engl J Med. , 383, 2117-2126.
[21] Hashimoto, H. and Kada, A. (2021). A note on confidence intervals for the restricted mean survival time based on transformations in small sample size. Pharmaceutical Statistics, 21, Issue 2, 309-316.
[22] Kaplan E.L., and Meier P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. J. American Statistical Assosiation, 53:282, 457-481.
[23] Zhang, C. et al. (2020). Restricted mean survival time for interval-censored data. Statistics in Medicine, 39, Issue 26, 3879-3895.

８．付録

付録８－１． 生存時間型応答の評価指標の概要[8]

生存時間型応答の評価指標には，以下の５つが考えられる（付録図１）．ただし，ハザードを視覚的に表示することは困難であるため表示していない．

●時点生存割合：ある特定の時点での生存割合
●平均生存時間：生存曲線の曲線下面積全体
●生存時間中央値：生存割合が 50%に到達するまでの期間
●ハザード：ある時点まで生存したという条件付きで次の瞬間にイベントが発現する率
●RMST:規定した特定の時点までの生存曲線下面積（平均生存時間）



付録図１． 生存時間型応答の評価指標

それぞれの長所と短所を付録表１に示す．

付録表１　生存時間型応答の評価指標の長所・短所

評価指標	長所	短所
時点生存割合	・臨床的に解釈しやすい． ・特に生存時間中央値を推定できないようなイベント発現が稀な疾患で，要約指標として頻用されている．比較試験のサンプルサイズを設計する際，ハザード比を見積もるための対照群の参照値として利用しやすい． ・モデルに依存せず カプランマイヤー法によって推定された生存曲線に基づいて推定できる．	・ある１時点の代表値であり，全時点での生存時間の振舞いを把握することが困難である． ・事前に妥当な評価時点を決める必要がある．
平均生存時間	・臨床的に解釈しやすい．	・最終生存時間が打ち切りの場合に定義できない．
生存時間中央値	・臨床的に解釈しやすい． ・外れ値に影響されづらい． ・臨床の現場で要約指標として頻用されている．比較試験のサンプルサイズを設計する際，ハザード比を見積もるための対照群の参照値として利用しやすい．	・生存割合が 50%に到達していないと推定できない． ・ある１時点の代表値であり，全時点での生存時間の振舞いを把握することが困難である．
ハザード (ハザード比)	・比例ハザード性の仮定の下，群間差の妥当な評価指標としてハザード比が頻用されており，データが豊富に存在する．	・ハザードは単一の指標として直観的に解釈しづらい． ・比例ハザード性の仮定が崩れるとハザード比の解釈が困難となる．
RMST	・臨床的に解釈しやすい． ・最終生存時間が打ち切りの場合の平均生存時間の問題点が解決されている． ・カプランマイヤー曲線の境界時間 τ までの情報を全て利用している点で，時点生存割合よりより多くの情報を用いた推定値となっている．	・事前に妥当な境界時間 τ を決める必要がある．

3.5 各時点の GWSE の平均から信頼区間幅を計算する．

3.6 各時点の信頼区間に真の無増悪生存率が含まれている割合である被覆確率を計算する．

付録８－２． 点推定と区間推定の性能評価

~~SRT~~SRt= 0.4,ベースライン以降の検査回数(TON)が 20 回の場合について，それぞれの被験者数 n ごとに性能評価の結果を付録表２から付録表５に示した．

付録表２ 点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=20, n=10）

シミュレーション設定条件					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	253	42	35.35	7.77	-0.34	7.78	9.59	0.965
0.667	0.13	M	253	42	36.03	7.63	0.34	7.64	9.39	0.965
0.667	0.13	R	253	42	36.99	7.45	1.30	7.56	9.16	0.966
0.667	0.25	L	497	90	35.41	7.82	-0.28	7.83	10.10	0.971
0.667	0.25	M	497	90	35.96	7.69	0.27	7.69	9.91	0.972
0.667	0.25	R	497	90	36.81	7.50	1.12	7.59	9.68	0.973
0.667	0.5	L	1584	390	35.86	7.87	0.17	7.87	11.72	0.984
0.667	0.5	M	1584	390	36.04	7.76	0.35	7.77	11.57	0.984
0.667	0.5	R	1584	390	36.52	7.58	0.83	7.62	11.33	0.986
1	0.13	L	208	49	38.80	7.01	-0.52	7.03	8.68	0.964
1	0.13	M	208	49	39.56	6.85	0.24	6.85	8.47	0.962
1	0.13	R	208	49	40.59	6.66	1.27	6.78	8.25	0.959
1	0.25	L	488	125	38.83	7.02	-0.49	7.04	9.25	0.974
1	0.25	M	488	125	39.49	6.88	0.17	6.89	9.05	0.973
1	0.25	R	488	125	40.40	6.71	1.09	6.80	8.82	0.970
1	0.5	L	1654	617	39.01	7.09	-0.31	7.10	11.02	0.986
1	0.5	M	1654	617	39.37	6.98	0.05	6.98	10.83	0.985
1	0.5	R	1654	617	39.98	6.84	0.66	6.87	10.57	0.984
1.5	0.13	L	239	60	42.59	6.12	-0.57	6.14	7.57	0.963
1.5	0.13	M	239	60	43.39	5.96	0.23	5.97	7.35	0.959
1.5	0.13	R	239	60	44.44	5.77	1.28	5.91	7.13	0.950
1.5	0.25	L	461	163	42.65	6.25	-0.51	6.27	8.12	0.967
1.5	0.25	M	461	163	43.36	6.11	0.21	6.11	7.91	0.966
1.5	0.25	R	461	163	44.33	5.93	1.18	6.05	7.69	0.957
1.5	0.5	L	1695	868	42.52	6.12	-0.64	6.16	10.06	0.985
1.5	0.5	M	1695	868	43.01	6.01	-0.14	6.02	9.83	0.984
1.5	0.5	R	1695	868	43.71	5.89	0.55	5.92	9.58	0.982

付録表３　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=20, n=25）

シミュレーション設定条件					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	2	0	35.15	5.09	-0.54	5.12	5.37	0.947
0.667	0.13	M	2	0	35.85	4.99	0.16	4.99	5.27	0.948
0.667	0.13	R	2	0	36.82	4.86	1.14	4.99	5.13	0.942
0.667	0.25	L	21	0	35.13	5.24	-0.56	5.27	5.55	0.946
0.667	0.25	M	21	0	35.70	5.15	0.01	5.15	5.45	0.948
0.667	0.25	R	21	0	36.55	5.03	0.87	5.10	5.31	0.945
0.667	0.5	L	531	0	35.41	5.55	-0.28	5.56	6.08	0.957
0.667	0.5	M	531	0	35.61	5.47	-0.08	5.47	5.99	0.958
0.667	0.5	R	531	0	36.11	5.35	0.42	5.36	5.85	0.959
1	0.13	L	6	0	38.74	4.59	-0.58	4.62	4.88	0.948
1	0.13	M	6	0	39.50	4.48	0.18	4.49	4.76	0.949
1	0.13	R	6	0	40.52	4.35	1.21	4.51	4.63	0.938
1	0.25	L	20	0	38.66	4.77	-0.66	4.82	5.07	0.950
1	0.25	M	20	0	39.32	4.67	0.00	4.67	4.96	0.949
1	0.25	R	20	0	40.24	4.54	0.92	4.64	4.83	0.947
1	0.5	L	394	0	38.80	5.10	-0.52	5.13	5.64	0.959

1	0.5	M	394	0	39.18	5.02	-0.14	5.02	5.54	0.961
1	0.5	R	394	0	39.80	4.89	0.48	4.92	5.40	0.960
1.5	0.13	L	5	0	42.43	4.03	-0.72	4.10	4.25	0.951
1.5	0.13	M	5	0	43.23	3.93	0.08	3.93	4.14	0.947
1.5	0.13	R	5	0	44.29	3.80	1.14	3.96	4.00	0.930
1.5	0.25	L	19	0	42.49	4.20	-0.67	4.26	4.45	0.949
1.5	0.25	M	19	0	43.21	4.10	0.06	4.10	4.34	0.947
1.5	0.25	R	19	0	44.20	3.97	1.04	4.11	4.20	0.937
1.5	0.5	L	323	4	42.54	4.56	-0.62	4.60	5.03	0.960
1.5	0.5	M	323	4	43.05	4.46	-0.10	4.47	4.92	0.959
1.5	0.5	R	323	4	43.80	4.35	0.64	4.40	4.78	0.955

付録表４　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=20, n=50）

シミュレーション設定条件					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	0	0	35.17	3.56	-0.52	3.60	3.70	0.953
0.667	0.13	M	0	0	35.87	3.49	0.18	3.50	3.62	0.953
0.667	0.13	R	0	0	36.84	3.40	1.16	3.59	3.53	0.937
0.667	0.25	L	0	0	35.14	3.69	-0.55	3.73	3.80	0.951
0.667	0.25	M	0	0	35.70	3.62	0.01	3.62	3.73	0.954
0.667	0.25	R	0	0	36.56	3.53	0.87	3.64	3.64	0.944
0.667	0.5	L	150	0	35.17	3.94	-0.52	3.98	4.11	0.951
0.667	0.5	M	150	0	35.38	3.88	-0.30	3.89	4.05	0.952
0.667	0.5	R	150	0	35.90	3.79	0.21	3.79	3.95	0.951
1	0.13	L	0	0	38.62	3.26	-0.70	3.33	3.35	0.946
1	0.13	M	0	0	39.39	3.19	0.07	3.19	3.27	0.948
1	0.13	R	0	0	40.42	3.10	1.10	3.29	3.18	0.931
1	0.25	L	0	0	38.63	3.37	-0.69	3.44	3.47	0.946
1	0.25	M	0	0	39.30	3.30	-0.02	3.30	3.39	0.949
1	0.25	R	0	0	40.22	3.21	0.90	3.34	3.30	0.937

1	0.5	L	52	0	38.57	3.63	-0.75	3.71	3.80	0.948
1	0.5	M	52	0	38.95	3.57	-0.37	3.59	3.73	0.953
1	0.5	R	52	0	39.59	3.48	0.27	3.49	3.63	0.954
1.5	0.13	L	0	0	42.43	2.83	-0.72	2.92	2.93	0.948
1.5	0.13	M	0	0	43.23	2.75	0.08	2.75	2.85	0.949
1.5	0.13	R	0	0	44.30	2.66	1.14	2.90	2.75	0.921
1.5	0.25	L	0	0	42.43	2.92	-0.72	3.01	3.04	0.949
1.5	0.25	M	0	0	43.16	2.85	0.01	2.85	2.96	0.950
1.5	0.25	R	0	0	44.15	2.76	0.99	2.93	2.87	0.932
1.5	0.5	L	28	0	42.45	3.26	-0.70	3.34	3.37	0.948
1.5	0.5	M	28	0	42.97	3.19	-0.18	3.20	3.30	0.951
1.5	0.5	R	28	0	43.72	3.11	0.57	3.16	3.20	0.943

付録表５　点推定と区間推定の性能評価（SRt=0.4, TON=20, n=100）

シミュレーション設定条件					RMST 点推定				区間推定	
形状パラメータ	右側打ち切りの割合	代入法	RML のいずれかで S(60)=0 の回数	イベント数が 1 以下の回数	RMST 平均値	RMST の標準偏差	バイアス	RMSE	SE 推定の平均値	95%の被覆確率
0.667	0.13	L	0	0	35.18	2.56	-0.51	2.60	2.58	0.945
0.667	0.13	M	0	0	35.88	2.50	0.19	2.51	2.53	0.950
0.667	0.13	R	0	0	36.85	2.43	1.16	2.70	2.46	0.920
0.667	0.25	L	0	0	35.16	2.62	-0.53	2.67	2.65	0.948
0.667	0.25	M	0	0	35.73	2.57	0.04	2.57	2.60	0.950
0.667	0.25	R	0	0	36.59	2.50	0.90	2.66	2.53	0.932
0.667	0.5	L	20	0	35.13	2.82	-0.56	2.87	2.85	0.942
0.667	0.5	M	20	0	35.34	2.77	-0.34	2.79	2.81	0.944
0.667	0.5	R	20	0	35.86	2.71	0.17	2.71	2.74	0.949
1	0.13	L	0	0	38.69	2.30	-0.62	2.38	2.34	0.943
1	0.13	M	0	0	39.46	2.25	0.14	2.25	2.28	0.951
1	0.13	R	0	0	40.49	2.18	1.17	2.47	2.22	0.910
1	0.25	L	0	0	38.69	2.38	-0.63	2.46	2.41	0.944
1	0.25	M	0	0	39.36	2.32	0.04	2.32	2.36	0.953
1	0.25	R	0	0	40.28	2.26	0.96	2.46	2.30	0.928

1	0.5	L	3	0	38.63	2.57	-0.69	2.67	2.63	0.943
1	0.5	M	3	0	39.02	2.53	-0.30	2.54	2.58	0.951
1	0.5	R	3	0	39.65	2.46	0.33	2.48	2.51	0.951
1.5	0.13	L	0	0	42.45	1.99	-0.70	2.11	2.04	0.943
1.5	0.13	M	0	0	43.25	1.93	0.10	1.94	1.99	0.951
1.5	0.13	R	0	0	44.31	1.87	1.16	2.20	1.92	0.901
1.5	0.25	L	0	0	42.43	2.09	-0.73	2.21	2.12	0.943
1.5	0.25	M	0	0	43.16	2.04	0.00	2.04	2.06	0.949
1.5	0.25	R	0	0	44.14	1.97	0.99	2.20	2.00	0.910
1.5	0.5	L	1	0	42.47	2.28	-0.68	2.38	2.33	0.941
1.5	0.5	M	1	0	42.99	2.23	-0.17	2.24	2.28	0.949
1.5	0.5	R	1	0	43.74	2.17	0.58	2.25	2.21	0.940

（原稿提出: 2023 年 1 月 26 日; 修正稿提出: 2024 年 5 月 8 日）