

論文要旨

早期中止基準を考慮した Promising Zone Design による サンプルサイズ再設計法の提案

生物統計情報学コース

49-196607

高嶋 郁海

背景：近年、中間解析時点で観測された効果の差に基づく条件付き検出力が特定の領域 (promising zone) に入るときのみサンプルサイズ再設計を行う、Promising Zone Design (既存 PZ 法) が提案され、実際の臨床試験への適用や拡張が行われている。PZ 法は実際にリクルートされたサンプルサイズに第一種の過誤確率が影響され、明示的に名義水準以下に制御できない点が適用上の課題とされている。さらに PZ 法は中間解析時点での早期中止を方法的に考慮しておらず、中間解析時点で早期中止を設けた場合の第一種の過誤確率の増大への影響は検討されていない。本研究では、早期中止基準を考慮した下で、実際にリクルートするサンプルサイズに基づく第一種の過誤確率を制御する PZ 法を提案し、その統計的な性能を評価することを目的とした。

方法：早期中止基準を設け、実際にリクルートするサンプルサイズに基づく第一種の過誤確率の最大値を考慮し、条件付き検出力で表した promising zone の下限 CP_{min} を数値積分から求めた。提案法による CP_{min} と既存 PZ 法の CP_{min} を用いて、ランダム化 2 群比較臨床試験を想定したシミュレーション研究を行った。評価指標として、検出力、期待症例数、サンプルサイズ再設計後のサンプルサイズに基づく条件付検出力を用いた。

結果：有効中止基準のみを設けた場合、情報量時間に関わらず、提案法による CP_{min} は 0.5 に近い値をとり、既存 PZ 法の CP_{min} よりも高い値をとった。有効中止に加え、無効中止を設けた場合、提案法による CP_{min} は既存 PZ 法の CP_{min} よりも低い値をとった。シミュレーション結果から、O'Brien & Fleming 型の有効中止、条件付き検出力で表した無効中止基準 0.01 を設けた場合、既存 PZ 法に比べて、期待症例数は約 20 例増加し、検出力は約 5% 増加した。

結論：提案法は早期中止基準を考慮した上で、実際にリクルートするサンプルサイズに依存せずに第一種の過誤確率を名義水準以下に制御できることから、再設計後のサンプルサイズを柔軟に設定でき、第一種の過誤確率の制御において、アダプテーションルールの逸脱から頑健な手法である。無効中止を考慮した場合には既存 PZ 法よりも CP_{min} を低く設定することができるため、臨床的意義のある治療効果の差を考慮して、 CP_{min} を設定することを推奨する。