OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints
Author(s)	朝倉, こう子
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50489
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	朝倉 こう子
論文題名 Title	Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints （二つの連続変数を主要変数にもつ臨床試験における群逐次デザインの標本サイズの決定）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年，複数の評価指標(主要変数)を用いて，治療の効果を多面的に評価することを目的とした臨床試験が多く実施されている．たとえば，アルツハイマー病に対する治療の有効性を評価する臨床試験においては，認知機能評価と日常生活動作，または全般的臨床症状のうち，二つの主要変数のいずれについても統計的有意性を示すことが，ガイドラインにより推奨されている．複数の主要変数のすべてについて統計的有意性を示す場合，主要変数が一つの場合よりも必要な被験者数(標本サイズ)は大きくなる．標本サイズを小さくする一つの方法として，標本サイズ計算の際に変数間の相関を考慮することが挙げられる．しかしながら，解析を一度のみ実施する通常の試験デザインについては，変数間の相関を考慮しても，しばしば大きな標本サイズを必要とする点や，試験計画に用いた見積もり値を見直す機会がない点等の問題が挙げられる．本論文では，とくに主要変数が二つの連続変数の場合をとり上げ，複数の主要変数をもつ臨床試験における問題への現実的な対処として，中間解析により試験の早期中止を検討できる群逐次デザインを用いることを考え，合理的で実施可能性の高い臨床試験を計画することを目標とする．

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

各解析における意思決定の方針として，二つの中止規則が考えられる(DF-1, DF-2)．そのそれぞれについて検出力，最大標本サイズ(MSS)およびASN(Average sample number)を導出した．計算された標本サイズについて，解析回数，変数間の相関，変数間の効果サイズの関係，および群逐次法の種類による標本サイズの挙動を評価した．また，Cui-Hung-Wang (CHW)の方法を拡張し，第1種の過誤確率を制御したうえで，観測されたデータに基づく条件付き検出力を評価することにより，計画時の標本サイズを変更する標本サイズ再計算の方法を提示した．さらに，検出力と標本サイズへの影響をシミュレーションにより評価した．その結果，両変数の効果サイズが等しいときには，解析回数が増えるに伴い，もしくは相関が弱くなるに伴い，MSSは大きくなった．一方，ASNは，解析回数が増えるに伴い，もしくは相関が強くなるに伴い，小さくなった．両変数の効果サイズが大きく異なるときには，標本サイズは相関に依存しなかった．また，標本サイズ再計算の結果，標本サイズを増加のみさせる場合には，再計算の時期にかかわらず，検出力は改善された．一方，標本サイズを減少のみさせる場合には，検出力は目標検出力を下回った．さらに，再計算を早期(25%の被験者が集積した時点)に実施すると，標本サイズを増加または減少させる場合にも，検出力は目標検出力を下回った．これらの結果について，DF-1とDF-2に大きな相違は認められなかった．

〔総　括(Conclusion)〕

二つの主要変数のいずれについても統計的有意性を示すことを目標とする臨床試験において，群逐次デザインを用いることにより，合理的な標本サイズを設定できる．これにより，実施可能性が高くなる，試験期間が短くなる，費用が小さくなる等の可能性が期待できる．試験を計画するにあたり，意思決定の方針は二つ考えられるが，標本サイズや検出力に大きな相違はなく，試験の目的や指標の特徴等に基づき選択できる．また，CHWの方法を用いた標本サイズの再計算により，第1種の過誤確率を制御したうえで，検出力を改善することが可能である．ただし，再計算の実施時期は，検出力等への影響を考慮して決定すべきである．本論文の結果は最も基本的な設定におけるものであり，他のデザイン要素を備えた臨床試験を計画する際の基盤となる．

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　朝倉 こう子

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	顧 和典
副　査	大阪大学教授	松村 泰志
副　査	大阪大学教授	祖父江 友孝

論文審査の結果の要旨

本論文により，複数の評価指標をもって長期にわたる治療の効果を検討する臨床試験において，中間解析により試験の早期中止を検討できる群逐次デザインを用い，合理的かつ実施可能性の高い試験を計画することが可能となった。具体的には，目標とする試験の成功率を達成するために必要な被験者数(標本サイズ)を設定するが，観測された治療効果が大きい場合には，計画時の標本サイズよりも小さな被験者数で試験を終了できることを示し，さらに標本サイズが変数間の相関に依存することを示している。これにより，新治療への被験者の曝露をできるだけ短期で終了できるようにするが，得られるべき情報をできるだけ確実に，かつその量を最大し，しかも効率よくデータを集積することができる。また従来の試験デザインにおいて，実際の治療効果が見積もり値よりも小さい場合に生じる，成功率低下等への対処として，観測されたデータに基づき，試験途中で標本サイズを見直しながらも治療の効果を適切に測ることができる方法を提示し，観測された治療効果が小さい場合にも，試験の成功率が改善することを示している。

以上の内容より，本論文は博士(医学)の学位授与に値する。