

採取済みの検体を用いるケースコントロール研究における 逐次検定デザインの応用

【背景】

現在、日本人に対するエクオール産生能力の有無と前立腺がん発症の関連を検討するケースコントロール研究が計画されている。この研究のように1例ごとに検定を行える状況では、連続モニタリングの下で、研究終了までに必要なサンプルサイズを最小にできる境界アプローチが有用である可能性がある。しかし実際に研究を行う上では、曝露測定と解析を1例ごとではなく、複数例ごとに行いたい状況もある。複数例ずつモニタリングする状況において、アウトカムが連続量の場合、Pocock 検定、O'Brien & Fleming 検定、三角検定の3つの検定の性能比較は既になされているが、アウトカムが二値データの場合、どの逐次モニタリング法がよい性能を示すのかが分かっていない。

【目的】

二値のアウトカムを測定するケースコントロール研究で得られるデータに対して複数例ずつ繰り返し検定を行う状況で、Pocock 検定、O'Brien & Fleming 検定、三角検定の3つの逐次検定を用いたデザインを、研究終了までに必要なサンプルサイズにより性能比較する。さらに三角検定において解析段階ごとに用いるサンプル数を変化させたときの研究終了までに必要なサンプルサイズの変化を検討する。

【方法】

先述したケースコントロール研究を想定したシミュレーション実験を行った。曝露は二値データとした。コントロールのサンプリングにはケースとのマッチングを行い、その比は1:2とした。先行研究からコントロール群の曝露割合を50%とした。この下でケース群での曝露割合が60%、すなわち対数オッズ比 θ が $\theta_R = 0.405$ のとき有意水準片側2.5%、検出力80%で有意差を検出できるようなデザインを設計した。シミュレーションデータは、ケース1例に対してコントロール2例、さらにコントロールの曝露割合が50%であるように発生させた。さらに、想定していた通りの効果があった場合や、想定より大きい、あるいは小さい効果であった場合の研究終了までに必要なサンプルサイズの変化を検討するために、ケースの曝露割合を変化させてシミュレーションデータを発生させた。

このシミュレーションデータに対して各検定を行い、サンプルサイズの平均値、中央値、90パーセンタイル点を求めた。SAS[®]では中間解析の回数を25回までしか指定できないため、3つの検定方法の比較は中間解析が5回と25回で行った。さらに手書きのプログラムにより実行される三角検定のみ約100回、約450回の中間解析を行った時のサンプルサイズの増減を検討した。

【結果】

Pocock 検定、O'Brien & Fleming 検定で早期の無効中止を許容する状況において、Pocock 検定、O'Brien & Fleming 検定、さらに三角検定を行った。中間解析が5回の場合の研究終了までに必要なサンプルサイズを求めたところ、 θ/θ_R が0.75付近では三角検定での期待サンプルサイズが最も小さいが、 θ/θ_R が0もしくは1に近づくと Pocock 検定で最も小さくなった。さらに中間解析が25回の場合の研究終了までに必要なサンプルサイズを求めた。このときも中間解析が5回のとおり同様に、 θ/θ_R が0もしくは1に近づくと Pocock 検定で最も小さくなった。

三角検定で検定ごとのサンプルサイズを3例、15例、54例、270例と変えたときの、研究終了までに必要なサンプルサイズを求めた。検定ごとのサンプルサイズが多いほど期待サンプルサイズは大きくなった。270例の場合と54例の場合での期待サンプルサイズの差は50例以上であるが、15例、3例とより細かく検定を行ってもそれほど期待サンプルサイズの減少は見られなかった。

参考文献

- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology Third Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, Fujioka T, Naito S, Namiki M, et al. Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci*. 2012; **103**: 125-30.
- Whitehead J. *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials, Revised Second Edition*. Chichester: Wiley; 1997.
- Jennison C, Turnbull BW. *Group sequential methods: applications to clinical trials*. London: Chapman & Hall/CRC; 1999.
- Sebillé V, Bellissant E. Comparison of four sequential methods allowing for early stopping of comparative clinical trials. *Clinical Science*. 2000; **98**: 569-78.
- Baksh MF, Todd S, Whitehead J, Lucini MM. Design considerations in the sequential analysis of matched case-control data. *Stat Med*. 2005; **24**: 853-67.
- Whitehead J, Stratton I. Group sequential trials with triangular continuous regions. *Biometrics*. 1983; **39**: 227-36.