

## 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

### 【緒言】

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先行研究がいくつか存在するが、これらの研究での対象は前立腺がん発症のリスクが高い入院患者や通院中の患者集団であった。そこで対象を地域住民全体とする、より一般的な集団での研究が計画されている。この研究では測定する検体の数をできる限り減らしたいという要求があり、逐次モニタリング法の応用が考えられる。よく用いられる手法はPocock検定、O'Brien & Fleming検定であるが、三角検定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の期待値 (Average Sample Number; ASN) を最小にできるという利点がある。3つの検定の性能比較はいくつかの研究においてすでに検討されてはいるが、状況設定に問題があるなどまだ数は少なく、本研究のような状況において検討しなおす必要があると考えられる。

そこで本研究では、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るデザインを、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中間解析回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次のように状況設定した。曝露は二値データとし、ケースに対してコントロールが1:2となるようにサンプリングした。コントロール群の曝露割合を45%とし、ケース群での曝露割合が60%、すなわちオッズ比が1.83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。

以上をもとに、シミュレーションデータを発生させた。ケースの曝露割合を変化させることで、対数オッズ比が想定していた場合や、想定していたより大きい、あるいは小さい場合を表現した。SAS®のSEQDESIGNプロシジャ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つの検定方法間の比較は、中間解析回数が5回、10回、25回の場合で行った。さらに作成したプログラムを利用して、三角検定のみ中間解析回数を50回、200回と増やした場合の検討を行った。

### 【結果】

固定デザインに必要なサンプルサイズは約387であった。

3つの検定方法間の比較では、中間解析が5回、10回、25回いずれの場合も、 $\theta/\theta_R = 1$ では三角検定でASNが最も小さくなり、オッズ比が約2以上ではPocock検定で最も小さくなった。

三角検定で中間解析の回数を増加させるとASNは小さくなった。しかし中間解析回数が5

回と25回ではASNに比較的大きな差があるが、25回より密に検定を行ってもASNの減少は小さいことが確認された。

#### 【考察】

中間解析を10回行う場合、いかなる状況においても三角検定が比較的よい性質をもつといえる。三角検定において中間解析の回数を増やすと、ASNが小さくなることも確認できたが、ASN減少の観点からは検定回数は25回まで増やせば十分であると考えられる。さらに研究終了までの平均的な検定回数を併せて検討したところ、中間解析回数は約10回が最適であると考えられる。

本研究の限界として、ケースとコントロールのマッチングを行わない状況のみ検討したことが挙げられる。マッチングを行うと、マッチング因子の各水準内で生じる曝露状況の相関を考慮したシミュレーションデータを発生する必要があるが、想定する研究ではマッチングを行う因子が決まっておらず、またどのような相関があるのかは不明であり、かつ複雑である。マッチングの有無に関わらず、検定方法間の性能は本研究結果と同様の傾向を示すことが予想される。

本研究の結果は、血液や尿などのbiological bankを利用する研究に対して、直接的に適用可能であると考えられる。また対象の全ての情報を測定するのが困難な遺伝分野でも、本研究の結果を適用することが可能である状況が存在すると考えられる。三角検定の利用例はこれまで少数であったが、今後多くの場面で用いられる可能性がある。

#### 参考文献

- Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, et al. Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol.* 2002; **32**: 296-300.
- Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, et al. Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; **34**: 86-9.
- 山中英壽（監）, 三波春夫 PSA ネットワーク（編）. 前立腺がんはPSA検査でわかる: 弘文堂; 2004.
- 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. *Clin Sci.* 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.