

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

第二期臨床試驗下兩反應率比較之縮減二階段設計

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：NSC 102-2118-M-343-001-
執行期間：102年08月01日至103年10月31日
執行單位：南華大學自然生物科技學系

計畫主持人：陳嘉民

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：張森麟
碩士班研究生-兼任助理人員：盧秀蓉
大專生-兼任助理人員：李書馨
大專生-兼任助理人員：劉靖盈

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 104 年 01 月 30 日

中文摘要： 在新藥研發的過程中，受試者通常是依序進入臨床試驗中，並逐一記錄其療效反應。所以，當受試者的招募不易時，要累積到足夠的受試者人數，往往需要很長的時間。針對單組試驗設計，Chi 和 Chen (2008) 發展出一種縮減兩階段設計來加速臨床試驗進行。在單組試驗設計中，由於並無對照組，因此在比較上是藉由參與此臨床試驗之受試者的療效反應率與歷史對照組之療效反應率進行比較，因此受試者間可能存在較大的異質性，使得在兩組反應率差的估計上產生偏誤，增加研究結果的不確定性，所以隨機對照試驗設計越來越受到重視。然而，此縮減兩階段設計並無法直接應用在隨機對照試驗中。因此，在本研究將根據縮減設計的改概念發展縮減隨機對照二階段設計，根據早期試驗之結果做成決策，加快臨床試驗的進行。

中文關鍵詞： 縮減隨機對照二階段設計；期望樣本個數；試驗設計參數

英文摘要： In phase II clinical trial, patients are recruited sequentially and consequently the duration of the trial will become very long if the accrual rate is very low. Chi and Chen (2008) proposed a curtailed two-stage design which used in a single-arm trial to speed up the clinical trial process. In the single-arm design, it compares the response rate of the new drug with a preselected fixed target response rate estimated from a historical study. The patient populations may be quite heterogeneous for the two populations. Therefore, the potential bias may arise in comparing two response rates. To achieve the patient comparability, a randomized controlled study is often applied. However, the randomized controlled study is hard to use the curtailed design immediately. Therefore, in this paper, the concept of curtailed designs will be applied to a randomized controlled trial to shorten the drug development process.

英文關鍵詞： curtailed randomized controlled two-stage design；expected sample size；design parameters.

一、 前言

在新藥研發的漫長過程中，第二期臨床試驗 (Phase II clinical trials) 的主要目的是進行新藥的有效性與安全性之探索，以確認是否具有足夠的證據來支持進行第三期臨床試驗 (Phase III clinical trials)。此外，基於倫理與道德議題的考量，避免提供無療效的藥給太多受試者，針對生命威脅性適應症之臨床試驗，如癌症等等，其臨床試驗大多是以多階段設計 (multi-stage designs) 或是群集逐次設計 (group sequential design) 的方式來進行試驗。

一般而言，第二期臨床試驗可分為單組試驗設計 (single-arm design) 與隨機對照試驗設計 (randomized controlled design) 兩大類。傳統的第二期癌症臨床試驗多是以單組的方式進行。例如，Gehan (1961) 首先提出兩階段臨床試驗設計的概念；Fleming (1982) 則針對多階段設計提供了一個簡易的檢定方法，然而兩者均是以常態近似的方式進行檢定。針對二元反應變數，Simon (1989) 建構了一個二階段設計，並直接利用二項分配推導出檢定力函數 (power function)，同時提出了大中取小設計 (minimax design) 與最佳化設計 (optimal design) 兩種選擇試驗設計參數的準則，在給定的顯著水準 (significant level) 與檢定力 (power) 下，可決定每一階段所需的受試者人數與相對應的檢定臨界點，此設計目前被廣泛的應用在第二期癌症臨床試驗，其後更有多位學者根據不同使用需求與條件設定，將賽門二階段設計 (Simon two-stage design, 1989) 進行推廣。例如，Chen (1997) 將其推廣至三階段設計 (three-stage design)，藉以減少試驗過程中所需的受試者；Shuster (2002) 則是增加在第一階段允許停止試驗並宣稱新藥有療效的檢定臨界點。整體來說，在此類單組試驗設計之第二期臨床試驗設計，由於並無可比較之對照組，因此在比較上通常都是以過去相關研究之結果為比較基準，藉由參與此臨床試驗之受試者的療效反應率與歷史對照組 (historical control) 之療效反應率進行比較。然而，在兩個不同的研究中，可能由於受試者納入與排除條件的不同、臨床診斷標準的不一致或是療效反應評估差異等因素的影響，導致實驗組與歷史對照組之受試者間存在著較大的異質性 (heterogeneous)，使得兩者之間的可比較性差，因而造成結論上的偏誤，增加研究結果的不確定性。

近年來，隨機對照試驗設計在癌症臨床試驗中越來越受到重視，Lee 和 Feng (2005) 回顧了 266 篇採隨機對照設計之第二期癌症臨床試驗發現，二階段設計 (two-stage design) 是最常採用的設計方式，然而在這些隨機對照設計之第二期癌症臨床試驗中，多數卻都是直接採用合併兩個如賽門二階段設計等單組設計的方式來進行，導致研究者在檢定的過程中無法直接利用這些單組設計下的檢定臨界點進行檢定，因而無法在預設的型一誤差率下達到足夠的檢定力。有多位學者開始著手發展適用於隨機對照試驗之二階段設計，並嘗試控制其整體的誤差率。例如，Steinberg 和 Venzon (2002) 提出一個二階段設計，以控制錯誤挑選最佳治療組機率的方法來決定試驗設計參數。然而在 Steinberg 和 Venzon (2002) 的研究

中，並無控制整體的型一誤差率 (type I error rate) 與型二誤差率 (type II error rate)，而是在對立假設下，控制錯誤挑選最佳治療組的機率，作為挑選臨床試驗設計參數的準則。Jung (2008) 則將賽門二階段設計推廣至隨機對照試驗之二階段設計，同時根據試驗設計的方式，利用兩個獨立的二項分配 (binomial distribution) 進一步建構其檢定力函數 (power function)，在給定的顯著水準與檢定力下，依據 Simon (1989) 所提出的大中取小準則與最佳化準則來決定每一階段所需的受試者人數與相對應的檢定臨界點。Kepner (2010) 則針對兩組療效反應率比較的檢定問題，在試驗第一階段的決策規則分別提出了僅考慮早期有效、僅考慮早期無效與同時考慮早期有效和無效三種允許停止在第一階段的規則，並根據第一階段所觀察到的有效反應人數差異來決定是否進行第二階段。

除此之外，為達到臨床試驗所需之檢定力，對於受試者人數，往往有一定的要求。由於在第二期臨床試驗進行的過程中，對於受試者的招募，通常有很嚴格的限制，導致要募集到足夠的合格受試者來參加臨床試驗並不是一件容易的事。所以當受試者的招募不易時，往往需要很長的時間才能完成受試者的招募，因而導致臨床試驗的時間變長，延緩新藥上市的時間。因此，為加速臨床試驗的進行，Ayanlowo 和 Redden (2007) 將隨機縮減的概念應用到賽門二階段設計，發展出隨機縮減二階段設計 (stochastically curtailed two-stage design)，並依據不同的條件檢定力 (conditional power) 設定門檻，來計算試驗設計參數。由於 Ayanlowo 和 Redden (2007) 的隨機縮減二階段設計僅考慮在第二階段才進行連續監測，因此 Kunz 和 Kieser (2012) 將其修正為第一階段亦進行連續監測，若新藥表現不如預期時，立即停止試驗並宣稱新藥無療效。此外，Chi 和 Chen (2008) 亦根據賽門二階段設計，結合縮減抽樣程序 (curtailed sampling procedure) 發展出一種非隨機縮減兩階段設計 (non-stochastically curtailed two-stage design)，此設計一旦有足夠的訊息判定新藥療效與安全性時，即可立即停止招募病人，做成決策，進而有效減少受試者數目，縮短臨床試驗時間，加速進入第三期臨床試驗。然而，上述加速臨床試驗進行的試驗設計，均僅適用於無對照組之臨床試驗設計。由於對照組的設立，使得在隨機對照之臨床試驗設計中所需的受試者人數，往往比典型的單組臨床試驗設計還要多，進而導致臨床試驗所需的時間變得更長。因此，針對隨機對照臨床試驗，發展可以加速試驗進行，縮短試驗所需時間的臨床試驗設計，確實有其必要性，而縮減抽樣程序的應用是一個不錯的選擇。由於目前並無將縮減抽樣程序應用至二階段隨機對照臨床試驗之相關研究，因此，本計畫擬根據縮減抽樣程序發展出適用於隨機對照臨床試驗之縮減二階段設計，其特點是在未完成預定招募之受試者人數之前，便能根據早期試驗之結果做成決策，加快臨床試驗的進行。

二、 研究目的

在傳統的臨床試驗設計中，研究者為了控制型一誤差率同時具備足夠的檢定

力，因此在試驗進行過程中所需的受試者人數均有一定的要求，往往必須先計算。然而在隨機對照的臨床試驗設計下，由於同時需要實驗組與對照組，使得在試驗過程中所需招募的受試者人數比單組臨床試驗設計還要多，以致必須花費更長的時間來招募足夠的受試者以完成臨床試驗，使得試驗所需時間變長。因此，針對隨機對照之臨床試驗，發展可以減少受試者所需人數，縮短臨床試驗所需時間的試驗設計，確實有其必要性。隨機縮減設計 (curtailed design) 是一種連續監測的方法 (sequential monitoring approach)，可分為非隨機縮減 (non-stochastic curtailment) 與隨機縮減 (stochastic curtailment) 兩大類，其特點是在試驗進行的過程中，研究者可以藉由目前所觀察到的療效反應率來決定是否要提前進入下一階段，或是直接終止試驗並宣稱新藥無療效，而毋須等到完成該階段所要求之受試者人數才能決定，同時仍舊可以控制整體的型一誤差率與檢定力。然而，目前縮減設計的應用僅止於無對照組設計下的單組臨床試驗，尚未有相關文獻探討在隨機對照試驗下的縮減設計進行方式。因此，本計畫擬利用非隨機縮減設計的概念，將縮減抽樣程序應用至二階段隨機對照臨床試驗，根據 Chi 和 Chen (2008) 所提出之單組縮減二階段設計，發展出可應用於隨機對照臨床試驗之縮減二階段設計，其特點是在未完成預定招募之受試者人數之前，便能根據早期試驗之結果做成決策，加快臨床試驗的進行。本計畫所發展之臨床試驗方式將有助於縮短藥物臨床試驗所需的時間，加速藥物研究發展的過程。此外，根據本計畫所發展之縮減隨機對照二階段設計 (curtailed randomized controlled two-stage design)，推導與之相符合的檢定力函數，同時在給定的虛無假設與對立假設下，利用檢定力函數計算整體的型一誤差率與檢定力，同時根據 Simon (1989) 所提出之大中取小設計 (minimax design) 與最佳化設計 (optimal design) 兩種準則，來決定臨床試驗所需的樣本數與檢定的臨界值。

三、 文獻探討

3.1 縮減兩階段設計 (Chi 和 Chen, 2008)

針對受試者招募不易的情況，Chi 和 Chen (2008) 根據賽門二階段設計，結合縮減抽樣程序 (curtailed sampling procedure) 發展出一種縮減兩階段設計 (curtailed two-stage design)，此設計一旦有足夠的訊息判定新藥療效與安全性時，即可立即停止招募病人，做成決策，進而有效減少受試者數目，縮短臨床試驗時間，加速進入第三期臨床試驗。試驗設計流程簡述如下，首先，給定兩個階段所需觀察受試者的上限分別為 n_1 和 $n_1 + n_2$ 。令 Y_1 和 Y_2 分別表示兩個階段實際招募的人數，縮減二階段設計之實驗方式如下：

在第一階段中，當觀察至前 Y_1 位完成治療受試者時，

如果觀察到 a_1 位受試者呈有效反應，則立即進入第二階段；或者，

如果觀察到 $n_1 - a_1 + 1$ 位受試者呈無效反應，則立即停止實驗，宣稱新藥無療效；或者，

如果上面兩種狀況皆未發生，則持續招募受試者直到上限 n_1 ，並決定試驗是

停止在第一階段或是進入第二階段。

在第二階段中，當觀察至前 $Y_1 + Y_2$ 位完成治療受試者時，

如果觀察到 r_2 位受試者呈有效反應，拒絕虛無假設，宣稱新藥有療效；或者，如果觀察到 $n_1 + n_2 - r_2 + 1$ 位受試者呈無效反應，則宣稱新藥無療效；或者，如果上面兩種狀況皆未發生，則持續招募受試者直到上限 $n_1 + n_2$ ，並決定新藥是有療效或者無療效。

上述臨床試驗設計是以單組的方式進行，因此僅適用於無對照組之臨床試驗設計，無用直接套用於隨機對照之臨床試驗。

3.2 兩治療組隨機試驗 (Jung, 2008)

針對兩個治療組療效反應率比較的問題，Jung (2008) 提出了一個隨機對照的兩階段設計，簡述如下：首先，假定治療組 A 為預期結果較佳的治療方式 (superior arm A)，其療效反應率以 p_A 表示；治療組 B 為預期結果較差的治療方式 (inferior arm B)，其療效反應率以 p_B 表示。由於研究人員欲了解治療組 A 與治療組 B 相比是否有較佳的療效，因此其檢定假設可寫成

$$H_0 : p_A = p_B = p_0 \text{ 和 } H_1 : (p_A, p_B) = (p_0 + \Delta, p_0)$$

其中， p_0 表示在虛無假設下兩治療組的療效反應率， Δ 表示治療組 A 與治療組 B 之目標療效反應率的差。假設兩治療組在第一階段均招募 n_1 個受試者，令 x_1 和 y_1 分別表示 A 治療組與 B 治療組於第一階段觀察到有效反應的人數；若第二階段允許進行，兩治療組各再招募 n_2 個受試者，令 x_2 和 y_2 分別表示兩組於第二階段所各自觀察到的有效反應人數。試驗過程如下，

- (i) 在第一階段招募的 n_1 個受試者中，若 $x_1 - y_1 \geq a_1$ ，則試驗進入第二階段，並各再增加 n_2 個受試者，否則試驗停止試驗在第一階段並宣稱兩治療組療效無顯著差異；
- (ii) 當第二階段允許進行時，合併兩個階段所觀察到的有效反應人數，若 $x_1 + x_2 - y_1 - y_2 \geq a$ ，則拒絕虛無假設並宣稱治療組 A 優於治療組 B；反之，則不拒絕虛無假設並宣稱兩治療組療效無顯著差異。

根據上述的試驗過程，Jung (2008) 根據兩個獨立的二項分配，建構出精確的檢定力函數，用以推導試驗過程中所需的最佳化試驗設計參數， a_1 、 n_1 、 a 和 n 。其檢定力函數如下，

$$G(a_1, n_1, a, n) = \sum_{k_1=a_1}^{n_1} \sum_{y_1=\max(0, -k_1)}^{n_1-\max(0, k_1)} \sum_{k_2=a-k_1}^{n_2} \sum_{y_2=\max(0, -k_2)}^{n_2-\max(0, k_2)} b(y_1, n_1; p_B) b(k_1 + y_1, n_1; p_A) \\ \times b(y_2, n_2; p_B) b(k_2 + y_2, n_2; p_A)$$

此處， $b(x, n; p)$ 表示試驗次數為 n ，成功機率為 p 的二項分配。在給定的型一誤差率與檢定力下，試驗設計須滿足

$$G(a_1, n_1, a, n | p_A = p_0, p_B = p_0) \leq \alpha$$

與

$$G(a_1, n_1, a, n | p_A = p_0 + \Delta, p_B = p_0) \geq 1 - \beta$$

的要求。由於滿足上述限制是要求的試驗設計參數並不唯一，因此 Jung (2008) 進一步利用 Simon (1989) 所提出之大中取小設計與最佳化設計兩種準則來決定最佳化的受試者個數與檢定的臨界值。

四、 研究方法

在隨機對照試驗中，假定實驗組之療效反應率為 p_A ；對照組之療效反應率為 p_B 。針對比較實驗組與對照組療效反應率的檢定問題，其檢定之虛無假設與對立假設可以寫成下列形式

$$H_0 : p_A = p_B = p_0 \text{ vs. } H_1 : (p_A, p_B) = (p_0 + \Delta, p_0)$$

其中， Δ 表示目標反應率差。此外，假設有 $2n$ 位受試者被招募並隨機均分至實驗組與對照組，在完成試驗後，假若實驗組與對照組有效反應人數的的差距大於或等於一個預先指定的臨界值 r 時，則拒絕虛無假設並宣稱新藥有療效；反之，若兩組之有效反應人數差距低於臨界值 r 時，則宣稱新藥無療效。

事實上，根據縮減設計的概念，在試驗進行的過程中，假若研究者觀察到兩組的有效反應人數差距已經足以確定當 $2n$ 位受試者均完成試驗後仍可以大於或等於臨界值 r ，則可以提前結束試驗，而毋須等到 $2n$ 位受試者均完成試驗。反之，假若研究者根據目前觀察的結果已可以確定最後不可能出現兩組的有效反應人數差距大於或等於臨界值 r 的情況，則亦可以提前結束試驗，而毋須等到 $2n$ 位受試者均完成試驗。如此一來，研究者便能在未達到預定招募的受試者人數之前，可以根據目前所觀察到的結果進行決策，提供研究者有機會提前結束試驗來實際降低所需的受試者數目，進而縮短臨床試驗所需的時間。因此，本計畫擬將 Chi 和 Chen (2008) 所提出之縮減二階段設計的概念應用應用到 Jung (2008) 的二階段設計上，發展縮減隨機對照二階段設計 (curtailed randomized controlled two-stage design)。

4.1 縮減隨機對照一階段設計

首先，假設在實驗組中所允許的受試者人數最大上限為 n ， $X_A(y_A)$ 則表示在目前所實際招募的人數 $Y_A = y_A$ 中有效反應的人數；另外，假設在對照組中所允許的受試者人數最大上限亦為 n ， $X_B(y_B)$ 則表示在目前所實際招募的人數 $Y_B = y_B$ 中有效反應的人數。為了符號上的簡單，令 $Z_A(y_A) = y_A - X_A(y_A)$ 和 $Z_B(y_B) = y_B - X_B(y_B)$ 分別表示實驗組和對照組中在目前實際招募的 y_A 和 y_B 位受試者中，呈現無效反應的人數。

明顯的，當 $Y_A = n$ 且 $Y_B = n$ 時，若

$$X_A(n) - X_B(n) \geq r,$$

則檢定結果拒絕虛無假設並宣稱新藥有療效。因為 $X_B(n) = n - Z_B(n)$ ，所以可進一步改寫成

$$X_A(n) + Z_B(n) \geq n + r。$$

因為隨著 y_A 和 y_B 增加， $X_A(y_A)$ 和 $Z_B(y_B)$ 均具備非遞減特性，所以在試驗進行的過程中，若在目前所實際招募的 $Y_A = y_A$ 和 $Y_B = y_B$ 位受試者中，觀察到實驗組有效反應的人數與對照組無效反應的人數和等於 $n + r$ ，即可確定當兩組所招募的受試者人數均為 n 時，兩組有效反應人數的差距一定會大於或等於臨界值 r ，此時即可提前停止試驗，同時拒絕虛無假設並宣稱新藥有較佳療效。同樣地，當 $Y_A = n$ 且 $Y_B = n$ 時，若

$$X_A(n) - X_B(n) < r,$$

則檢定結果不拒絕虛無假設並宣稱新藥無療效。因為 $X_A(n) = n - Z_A(n)$ ，所以可進一步改寫成

$$Z_A(n) + X_B(n) \geq n - r + 1。$$

因為隨著 y_A 和 y_B 增加， $Z_A(y_A)$ 和 $X_B(y_B)$ 均具備非遞減特性，所以在試驗進行的過程中，若在目前所實際招募的 $Y_A = y_A$ 和 $Y_B = y_B$ 位受試者中，觀察到實驗組無效反應的人數與對照組有效反應的人數和等於 $n - r + 1$ ，即可確定當兩組所招募的受試者人數均為 n 時，兩組有效反應人數的差距一定不可能達到的臨界值 r ，此時即可提前停止試驗以不拒絕虛無假設並宣稱新藥無療效。接下來，為建構上述試驗設計之檢定力函數，根據上述試驗進行方式，將進一步推導出試驗停止在 Y_A 和 Y_B 時的機率分配函數。

為機率計算上的方便，針對目前已分派至實驗組的 u 位受試者和對照組的 v 位受試者中，首先定義 $\Phi_1(u, v)$ 表示在實驗組 u 位受試者中有效反應的人數與對照組 v 位受試者中無效反應的人數之總和，此時出現 $\Phi_1(u, v) = \phi_1$ 的機率可以進一步寫成

$$P(\Phi_1(u, v) = \phi_1) = \sum_{i=\max(0, \phi_1-v)}^{\min(u, \phi_1)} b(u, i, p_A) b(v, \phi_1 - i, 1 - p_B) \quad (1)$$

同時定義 $\Phi_2(u, v)$ 表示在實驗組 u 位受試者中無效反應的人數與對照組 v 位受試者中有效反應的人數之總和，則此時出現 $\Phi_2(u, v) = \phi_2$ 的機率可以進一步寫成

$$P(\Phi_2(u, v) = \phi_2) = \sum_{i=\max(0, \phi_2-v)}^{\min(u, \phi_2)} b(u, i, 1 - p_A) b(v, \phi_2 - i, p_B) \quad (2)$$

此處， $b(n, k, p) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$ 為試驗次數 n ，成功機率 p 之二項分配機率質量函數。此外，假設實驗組人數最大上限為 ω_1 ，對照組人數最大上限為 ω_2 ，

當有 u 位受試者分派至實驗組和 v 位受試者分派至對照組時，若最後一位受試者是分派至實驗組，其機率則可以寫成

$$C_A(u, v, \omega_1, \omega_2) = \frac{\binom{u+v-1}{u-1} \binom{\omega_1+\omega_2-u-v}{\omega_1-u}}{\binom{\omega_1+\omega_2}{\omega_1}} \quad (3)$$

反之，若最一位受試者分派是至對照組之機率則可以寫成

$$C_B(u, v, \omega_1, \omega_2) = \frac{\binom{u+v-1}{u} \binom{\omega_1+\omega_2-u-v}{\omega_1-u}}{\binom{\omega_1+\omega_2}{\omega_1}} \quad (4)$$

根據縮減隨機對照設計的程序，當目前已分派至實驗組的受試者人數為 $Y_A = y_A$ 和分派至對照組的受試者人數為 $Y_B = y_B$ 時，若剛好觀察到實驗組有效反應的人數與對照組無效反應的人數總和 $\Phi_1(y_A, y_B) = n + r$ 時，則允許研究者立即提前結束試驗並拒絕虛無假設，可分為最後一位受試者分派至實驗組且為有效反應與最後一位受試者分派至對照組且為無效反應兩種情況。根據(1)、(3)和(4)的結果，前者機率可以寫成

$$P_R^A(Y_A = y_A, Y_B = y_B) = C_A(y_A, y_B, n, n) \times P(\Phi_1(y_A - 1, y_B) = n + r - 1) \times p_A$$

後者機率則可以寫成

$$P_R^B(Y_A = y_A, Y_B = y_B) = C_B(y_A, y_B, n, n) \times P(\Phi_1(y_A, y_B - 1) = n + r - 1) \times (1 - p_B)$$

因此，試驗提前結束在 $Y_A = y_A$ 和 $Y_B = y_B$ 並拒絕虛無假設的機率即為

$$P_R(Y_A = y_A, Y_B = y_B) = P_R^A(Y_A = y_A, Y_B = y_B) + P_R^B(Y_A = y_A, Y_B = y_B)$$

此處， $r \leq y_A \leq n$ 和 $\max(0, n + r - y_A) \leq y_B \leq n$ 。同理，根據縮減隨機對照設計的程序，當目前已分派至實驗組的受試者人數為 $Y_A = y_A$ 和分派至對照組的受試者人數為 $Y_B = y_B$ 時，若剛好觀察到實驗組無效反應的人數與對照組有效反應的人數總和 $\Phi_2(y_A, y_B) = n - r + 1$ 時，則允許研究者立即提前結束試驗並不拒絕虛無假設，可分為最後一位受試者分派至實驗組且為無效反應與最後一位受試者分派至對照組且為有效反應兩種情況。根據(2)、(3)和(4)的結果，前者機率可以寫成

$$P_A^A(Y_A = y_A, Y_B = y_B) = C_A(y_A, y_B, n, n) \times P(\Phi_2(y_A - 1, y_B) = n - r) \times (1 - p_A)$$

後者機率則可以寫成

$$P_A^B(Y_A = y_A, Y_B = y_B) = C_B(y_A, y_B, n, n) \times P(\Phi_2(y_A, y_B - 1) = n - r) \times p_B$$

因此，試驗提前結束在 $Y_A = y_A$ 和 $Y_B = y_B$ 並不拒絕虛無假設的機率即為

$$P_A(Y_A = y_A, Y_B = y_B) = P_A^A(Y_A = y_A, Y_B = y_B) + P_A^B(Y_A = y_A, Y_B = y_B)$$

此處， $\max(0, -r + 1) \leq y_A \leq n$ 和 $\max(0, n - r + 1 - y_A) \leq y_B \leq n$ 。接下來，

將根據上述結果，進一步推導出縮減隨機對照二階段設計的結果。

4.2 縮減隨機對照二階段設計

如同縮減隨機對照一階段設計，首先假設在實驗組與對照組中，第一階段所允許的受試者人數最大上限為 n_1 ，而當第二階段允許進行時，兩個階段所允許的受試者人數總和最大上限為 n 。在試驗第一階段，以 $Y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1}$ 分別表示目前所實際分派至實驗組與對照組的人數， $X_{A,1}(y_{A,1})$ 和 $X_{B,1}(y_{B,1})$ 分別表示在 $Y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1}$ 中觀察到之有效反應人數；反之， $Z_{A,1}(y_{A,1}) = y_{A,1} - X_{A,1}(y_{A,1})$ 和 $Z_{B,1}(y_{B,1}) = y_{B,1} - X_{B,1}(y_{B,1})$ 則分別表示在 $Y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1}$ 中觀察到之無效反應人數。根據 $\Phi_1(u, v)$ 和 $\Phi_2(u, v)$ 的定義，第一階段中目前實驗組有效反應的人數與對照組無效反應的人數之總和可以簡單寫成

$$\Phi_1(y_{A,1}, y_{B,1}) = X_{A,1}(y_{A,1}) + Z_{B,1}(y_{B,1})$$

而第一階段中目前實驗組無效反應的人數與對照組有效反應的人數之總和也可以簡單寫成

$$\Phi_2(y_{A,1}, y_{B,1}) = Z_{A,1}(y_{A,1}) + X_{B,1}(y_{B,1})$$

接下來，在第一階段中，當觀察到實驗組前 $Y_{A,1}$ 位受試者與對照組前 $Y_{B,1}$ 位受試者試驗結果時，

- (i) 若 $\Phi_{1,1}(y_{A,1}, y_{B,1}) = n_1 + r_1$ 出現，則試驗可以立即進入第二階段；
- (ii) 若 $\Phi_{2,1}(y_{A,1}, y_{B,1}) = n_1 - r_1 + 1$ 出現，則立即停止實驗，宣稱新藥無療效；
- (iii) 若 (i) 和 (ii) 皆未發生，則持續招募受試者，直到實驗組與對照組之受試者人數均達到最大上限為 n_1 ，並決定試驗是停止在第一階段或是進入第二階段。

當第二階段允許進行時，以 $Y_{A,2}$ 和 $Y_{B,2}$ 分別表示在第二階段中目前所實際新增至實驗組與對照組的人數， $X_{A,2}(y_{A,2})$ 和 $X_{B,2}(y_{B,2})$ 分別表示在 $Y_{A,2}$ 和 $Y_{B,2}$ 中觀察到之有效反應人數；反之， $Z_{A,2}(y_{A,2}) = y_{A,2} - X_{A,2}(y_{A,2})$ 和 $Z_{B,2}(y_{B,2}) = y_{B,2} - X_{B,2}(y_{B,2})$ 則分別表示在 $Y_{A,2}$ 和 $Y_{B,2}$ 中觀察到之無效反應人數。根據 $\Phi_1(u, v)$ 和 $\Phi_2(u, v)$ 的定義，第二階段中目前所實際新增的實驗組有效反應的人數與對照組無效反應的人數之總和，可以簡單寫成

$$\Phi_1(y_{A,2}, y_{B,2}) = X_{A,2}(y_{A,2}) + Z_{B,2}(y_{B,2})$$

而第二階段中目前所實際新增的實驗組無效反應的人數與對照組有效反應的人數之總和，也可以簡單寫成

$$\Phi_2(y_{A,2}, y_{B,2}) = Z_{A,2}(y_{A,2}) + X_{B,2}(y_{B,2})$$

接下來，在第二階段中，合併第一階段的結果，當觀察到實驗組前 $Y_A = Y_{A,1} + Y_{A,2}$ 位受試者與對照組前 $Y_B = Y_{B,1} + Y_{B,2}$ 位受試者之試驗結果時，

- (iv) 若 $\Phi_1(y_{A,1}, y_{B,1}) + \Phi_1(y_{A,2}, y_{B,2}) = n + r$ 出現，則試驗可以立即停止，並拒絕虛無假設宣稱新藥有療效；
- (v) 如果 $\Phi_2(y_{A,1}, y_{B,1}) + \Phi_2(y_{A,2}, y_{B,2}) = n - r + 1$ 出現，則立即停止實驗，並不拒絕虛無假設宣稱新藥無療效；
- (vi) 如果 (iv) 和 (v) 皆未發生，則持續招募受試者，直到實驗組與對照組之受試者人數均達到最大上限為 n ，並決定新藥是有療效或者無療效。

為了計算期望樣本個數，根據縮減隨機對照一階段設計的結果，當 $Y_{A,1} = y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1} = y_{B,1}$ 時，試驗停止在第一階段的機率可以寫成

$$\begin{aligned} P_I(Y_{A,1} = y_{A,1}, Y_{B,1} = y_{B,1}) \\ = C_A(y_{A,1}, y_{B,1}, n_1, n_1) \times P(\Phi_2(y_{A,1} - 1, y_{B,1}) = n_1 - r_1) \times (1 - p_A) \\ + C_B(y_{A,1}, y_{B,1}, n_1, n_1) \times P(\Phi_2(y_{A,1}, y_{B,1} - 1) = n_1 - r_1) \times p_B \end{aligned}$$

此處， $\max(0, -r_1 + 1) \leq y_{A,1} \leq n_1$ 和 $\max(0, n_1 - r_1 + 1 - y_{A,1}) \leq y_{B,1} \leq n_1$ 。同理，當 $Y_{A,1} = y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1} = y_{B,1}$ 時，試驗允許進入第二階段的機率為

$$\begin{aligned} P_{II}(Y_{A,1} = y_{A,1}, Y_{B,1} = y_{B,1}) \\ = C_A(y_{A,1}, y_{B,1}, n_1, n_1) \times P(\Phi_1(y_{A,1} - 1, y_{B,1}) = n_1 + r_1 - 1) \times p_A \\ + C_B(y_{A,1}, y_{B,1}, n_1, n_1) \times P(\Phi_1(y_{A,1}, y_{B,1} - 1) = n_1 + r_1 - 1) \times (1 - p_B) \end{aligned}$$

此處， $r_1 \leq y_{A,1} \leq n_1$ 和 $\max(0, n_1 + r_1 - y_{A,1}) \leq y_{B,1} \leq n_1$ 。而當第二階段允許進行時，在給定 $Y_{A,1} = y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1} = y_{B,1}$ 下，試驗停止在 $Y_{A,2} = y_{A,2}$ 和 $Y_{B,2} = y_{B,2}$ ，並拒絕虛無假設的機率可以寫成

$$\begin{aligned} P_{II,R}(Y_{A,2} = y_{A,2}, Y_{B,2} = y_{B,2} | Y_{A,1} = y_{A,1}, Y_{B,1} = y_{B,1}) \\ = C_A(y_{A,2}, y_{B,2}, n - y_{A,1}, n - y_{B,1}) \times P(\Phi_1(y_{A,2} - 1, y_{B,2}) = n_2 + r_2 - 1) \times p_A \\ + C_B(y_{A,2}, y_{B,2}, n - y_{A,1}, n - y_{B,1}) \times P(\Phi_1(y_{A,2}, y_{B,2} - 1) = n_2 + r_2 - 1) \times (1 - p_B) \end{aligned}$$

此處， $n_2 = n - n_1$ ， $r_2 = r - r_1$ ， $\max(0, n_2 + r_2 - (n - y_{B,1})) \leq y_{A,2} \leq n - y_{A,1}$ 和 $\max(0, n_2 + r_2 - y_{A,2}) \leq y_{B,2} \leq n - y_{B,1}$ 。同理，在給定 $Y_{A,1} = y_{A,1}$ 和 $Y_{B,1} = y_{B,1}$ 下，試驗停止在 $Y_{A,2} = y_{A,2}$ 和 $Y_{B,2} = y_{B,2}$ ，並不拒絕虛無假設的機率可以寫成

$$\begin{aligned} P_{II,A}(Y_{A,2} = y_{A,2}, Y_{B,2} = y_{B,2} | Y_{A,1} = y_{A,1}, Y_{B,1} = y_{B,1}) \\ = C_A(y_{A,2}, y_{B,2}, n - y_{A,1}, n - y_{B,1}) \times P(\Phi_2(y_{A,2} - 1, y_{B,2}) = m - 1) \times (1 - p_A) \\ + C_B(y_{A,2}, y_{B,2}, n - y_{A,1}, n - y_{B,1}) \times P(\Phi_2(y_{A,2}, y_{B,2} - 1) = m - 1) \times p_B \end{aligned}$$

此處 $m = (n_1 - y_{A,1}) + (n_1 - y_{B,1}) + (n_2 - r_2 + 1)$ ， $\max(0, (m - 1) - (n - y_{B,1})) \leq y_{A,2} \leq n - y_{A,1}$ 和 $\max(0, m - 1 - y_{A,2}) \leq y_{B,2} \leq n - y_{B,1}$ 。根據上述機率分配，即可進一步計算期望樣本個數

$$EN_C = E_I(Y_{A,1}, Y_{B,1}) + E_{II}(Y_{A,1}, Y_{B,1}) + E_{II,R}(Y_{A,2}, Y_{B,2}) + E_{II,A}(Y_{A,2}, Y_{B,2})$$

為了在試驗進行的過程中，研究者可以控制型一誤差率同時滿足檢定力的要求，因此根據上面所推導的機率分配建構檢定力函數如下

$$R(r_1, n_1, r, n | p_A, p_B) = \sum_{y_{A,1}} \sum_{y_{B,1}} \{P_{II}(Y_{A,1} = y_{A,1}, Y_{B,1} = y_{B,1}) \\ \times \sum_{y_{A,2}} \sum_{y_{B,2}} P_{II,R}(Y_{A,2} = y_{A,2}, Y_{B,2} = y_{B,2} | Y_{A,1} = y_{A,1}, Y_{B,1} = y_{B,1})\}$$

此處 $y_{A,1}$ ， $y_{B,1}$ ， $y_{A,2}$ 和 $y_{B,2}$ 的範圍如上所示。在給定的型一誤差率 α 與檢定力 $1 - \beta$ 下，試驗設計參數 (design parameters) 須滿足下列限制式

$$R(r_1, n_1, r, n | p_A = p_0, p_B = p_0) \leq \alpha \\ R(r_1, n_1, r, n | p_A = p_0, p_B = p_0) \geq 1 - \beta$$

由於符合條件的試驗設計參數並不唯一，因此本計畫亦根據 Simon (1989) 所提出之大中取小設計與最佳化設計兩種準則，進一步決定試驗過程中每階段的受試者人數最大上限與檢定之臨界值。大中取小設計的概念即是由所有滿足上述兩個限制式的試驗設計參數中，挑選受試者人數最大上限 n 最小的試驗設計參數，然後再從中挑選使得期望樣本個數為最小的試驗設計參數；反之，最佳化設計的概念則是直接由滿足上述兩個限制式的試驗設計參數中，直接挑選期望樣本個數為最小的試驗設計參數，其結果將於下一節呈現。

五、 結果與討論

一般來說，在縮減隨機對照二階段設計中，試驗設計參數的選擇有兩種方式，一種是直接利用 Jung (2008) 所提出之隨機對照兩階段設計中的試驗設計參數 (r_1, n_1, r, n) ，將其直接套用到本計畫所提出之縮減隨機對照二階段設計程序中，仍然可以控制型一誤差率同時滿足檢定力的要求；另一種選擇試驗參數的方式則是根據上一節的檢定力函數，在滿足給定的型一誤差率 α 與檢定力 $1 - \beta$ 下，根據大中取小與最佳化兩種準則，可以決定最合適的試驗設計參數。

為了比較 Jung (2008) 所提出之隨機對照兩階段設計與本計畫所提出之縮減隨機對照二階段設計的差異，在給定不同的 p_0 與 $\Delta = 0.2$ 的情況下，考慮 (α, β) 分別為 $(0.15, 0.2)$ 和 $(0.15, 0.15)$ 時，根據 Jung (2008) 所提出之隨機對照兩階段設計中的試驗設計參數，Table I. 為兩者在試驗過程中所需的期望樣本個數，兩者期望樣本個數之間的差異以

$$RS(\%) = \frac{EN_J - EN_C}{EN_C} \times 100\%$$

此處， EN_C 和 EN_J 分別表示縮減隨機對照二階段設計與 Jung (2008) 所提出之隨機對照兩階段設計的期望樣本個數。由 Table I. 可以看出，本計畫所提出之縮減隨機對照二階段設計約可減少 6% 到 10% 的期望樣本個數。此外，根據上一節的檢定力函數，在給定 $(\alpha, \beta) = (0.15, 0.2)$ 下，Table II. 與 Table III. 分別

為根據大中取小準則與最佳化準則所求得的試驗設計參數與相對應的期望樣本個數及試驗提前停止在第一階段的機率。Table IV. 與 Table V. 則是在給定 $(\alpha, \beta) = (0.15, 0.15)$ 下，大中取小準則與最佳化準則所求得之結果。將 Table II. 與 Table IV. 之結果對照 Table I. 中 Jung (2008) 的設計參數可以發現，在中取小準則下，多數的設計參數組合均是相同的，僅少數幾組不同；反之，在最佳化準則下，則完全一樣。由以上結果可知，雖然在縮減隨機對照二階段設計中，其機率分配較為複雜，導致檢定力函數計算不易，然而直接以隨機對照二階段設計的檢定力函數搭配大中取小準則與最佳化準則來求得試驗設計參數，在進一步根據這些試驗設計參數以縮減隨機對照二階段設計的試驗程序進行臨床試驗，是一個可行的方式，而這樣的做法可以有機會提前停止試驗，進而縮短藥物臨床試驗所需的時間。因此，當受試者招募不易時，建議可以採縮減隨機對照二階段設計來進行臨床試驗。

Reference

1. Ayanlowo, A. O., & Redden, D. T. (2007). Stochastically curtailed phase II clinical trials. *Statistics in medicine*, 26(7), 1462-1472.
2. Chen, T. T. (1997). Optimal three-stage designs for phase II cancer clinical trials. *Statistics in medicine*, 16(23), 2701-2711.
3. Chi, Y., & Chen, C. M. (2008). Curtailed two-stage designs in Phase II clinical trials. *Statistics in medicine*, 27(29), 6175-6189.
4. Fleming, T. R. (1982). One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics*, 143-151.
5. Gehan, E. A. (1961). The determination of the number of patients required in a preliminary and a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *Journal of chronic diseases*, 13(4), 346-353.
6. Jung, S. H. (2008). Randomized phase II trials with a prospective control. *Statistics in medicine*, 27(4), 568-583.
7. Kepner, J. L. (2010). On group sequential designs comparing two binomial proportions. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 20(1), 145-159.
8. Kunz, C. U., & Kieser, M. (2012). Curtailment in single-arm two-stage phase II oncology trials. *Biometrical Journal*, 54(4), 445-456.
9. Lee, J. J., & Feng, L. (2005). Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, 23(19), 4450-4457.
10. Shuster, J. (2002). Optimal two-stage designs for single arm phase II cancer trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 12(1), 39-51.
11. Simon, R. (1989). Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled clinical trials*, 10(1), 1-10.
12. Steinberg, S. M., & Venzon, D. J. (2002). Early selection in a randomized phase II clinical trial. *Statistics in medicine*, 21(12), 1711-1726.

Table I. Comparisons of expected sample size between the proposed two-stage design and Jing's two-stage design based on the parameters of Jing's two-stage design for $\Delta = 0.2^a$.

p_0	Minimax design						Optimal design					
	r_1	n_1	r	n	EN_C	EN_J	r_1	n_1	r	n	EN_C	EN_J
0.1	0	15	3	24	38.56	41.24	1	14	3	28	35.80	38.36
	0	17	3	28	44.77	47.56	1	17	3	32	42.73	45.50
0.2	0	23	4	33	53.68	57.48	1	18	4	39	49.61	53.50
	2	29	4	43	61.85	66.68	2	28	4	45	61.58	66.44
0.3	0	28	5	41	65.63	70.50	1	22	5	46	59.94	64.86
	2	35	5	50	74.68	80.44	1	25	5	55	71.01	76.32
0.4	2	30	5	45	64.71	70.40	1	21	5	49	61.29	66.50
	-1	37	6	54	89.28	95.72	1	28	6	61	79.29	85.42
0.5	3	34	5	45	67.25	74.00	1	18	5	53	61.05	66.38
	0	33	6	54	82.92	89.06	1	27	6	60	77.29	83.44
0.6	0	22	5	40	59.18	64.20	1	19	5	45	55.59	60.58
	-1	31	6	51	81.56	88.04	2	28	5	55	68.46	74.44
0.7	2	22	4	33	46.16	50.84	1	14	4	36	42.40	46.40
	0	22	5	41	60.54	65.48	1	18	5	47	55.97	60.80

^aFor each value of $(p_1, p_2) = (p_0 + \Delta, p_0)$, the first and second rows correspond to the error probabilities (α, β) equal to $(0.15, 0.2)$ and $(0.15, 0.15)$, respectively.

Table II. The design parameters of randomized controlled curtailed two-stage design for $\alpha = 0.15$ and $1 - \beta = 0.80$, and balanced allocation. (minimax design)

p_0	r_1	n_1	r	n	α	$1 - \beta$	EN_C	PET
0.1	0	15	3	24	0.1099	0.8002	38.5573	0.3751
0.2	0	23	4	33	0.1388	0.8009	53.6784	0.4264
0.3	0	28	5	41	0.1376	0.8001	65.6279	0.4420
0.4	2	30	5	45	0.1491	0.8010	64.7072	0.6536
0.5	3	34	5	45	0.1493	0.8025	67.2478	0.7277
0.6	0	22	5	40	0.1468	0.8011	59.1811	0.4389
0.7	2	22	4	33	0.1490	0.8003	46.1614	0.6894

Table III. The design parameters of randomized controlled curtailed two-stage design for $\alpha = 0.15$ and $1 - \beta = 0.80$, and balanced allocation. (optimal design)

p_0	r_1	n_1	r	n	α	$1 - \beta$	EN_C	PET
0.1	1	14	3	28	0.1118	0.8005	35.7991	0.6297
0.2	1	18	4	39	0.1369	0.8023	49.611	0.5832
0.3	1	22	5	46	0.1344	0.8002	59.9443	0.5654
0.4	1	21	5	49	0.1488	0.8008	61.2871	0.5625
0.5	2	28	5	46	0.1493	0.8008	62.6611	0.6556
0.6	1	19	5	45	0.1404	0.8001	55.5853	0.5657
0.7	1	14	4	36	0.1475	0.8003	42.3988	0.5818

Table IV. The design parameters of randomized controlled curtailed two-stage design for $\alpha = 0.15$ and $1 - \beta = 0.85$, and balanced allocation. (Minimax design)

p_0	r_1	n_1	r	n	α	$1 - \beta$	EN_C	PET
0.1	0	17	3	28	0.1276	0.8516	44.7725	0.3832
0.2	2	29	4	43	0.1487	0.8507	61.8550	0.6897
0.3	2	35	5	50	0.1492	0.8505	74.6841	0.6523
0.4	-2	32	6	54	0.1395	0.8501	89.1821	0.2619
0.5	-1	27	6	54	0.1419	0.8506	82.7920	0.3417
0.6	4	41	5	51	0.1467	0.8519	78.0404	0.7849
0.7	0	22	5	41	0.1342	0.8501	60.5471	0.4346

Table V. The design parameters of randomized controlled curtailed two-stage design for $\alpha = 0.15$ and $1 - \beta = 0.85$, and balanced allocation. (Optimal design)

p_0	r_1	n_1	r	n	α	$1 - \beta$	EN_C	PET
0.1	1	17	3	32	0.1276	0.8500	42.7329	0.6168
0.2	2	28	4	45	0.1466	0.8501	61.5803	0.6928
0.3	1	25	5	55	0.1495	0.8510	71.0224	0.5614
0.4	1	28	6	61	0.1356	0.8507	79.3087	0.5542
0.5	1	27	6	60	0.1373	0.8502	77.2986	0.5540
0.6	2	28	5	55	0.1499	0.8520	68.4687	0.6587
0.7	1	18	5	47	0.1283	0.8525	55.9762	0.5722

科技部補助專題研究計畫出席國際學術會議心得報告

日期：104 年 1 月 31 日

計畫編號	MOST 102 – 2118 – M – 343 – 001 –		
計畫名稱	第二期臨床試驗下兩反應率比較之縮減二階段設計		
出國人員姓名	陳嘉民	服務機構及職稱	南華大學自然生物科技學系 助理教授
會議時間	103 年 8 月 2 日至 103 年 8 月 7 日	會議地點	美國波士頓
會議名稱	(中文) 2014 年聯合統計會議 (英文) 2014 Joint Statistical Meetings (2014 JSM)		
發表題目	(中文) 第二期臨床試驗下兩反應率比較之縮減二階段設計 (英文) Curtailed two-stage design for comparing two binomial proportions in phase II clinical trials		

一、參加會議經過

聯合統計會議為北美一年一度的大型統計年會，亦為重要之大型國際研討會，會議中集合了來自世界各地的統計相關領域之專家學者，其規模盛大，參與人數眾多，發表的論文廣泛且多樣，當前最新之統計理論方法與統計相關研究，均可在此研討會中獲悉。因此，藉由參與此大型國際研討會，有助於瞭解目前各統計相關領域研究的發展方向，對於將來的研究方向亦提供了很大的助益。

2014 年聯合統計會議舉辦的日期為 8 月 2 日到 8 月 7 日，共舉行六日，會議地點在美國麻薩諸塞州波士頓 (Boston, Massachusetts) 的波士頓會展中心 (Boston Convention and Exhibition Center)。每一個時段進行的場次均相當多，大致可分為幾大類：環境統計、政府統計、生物統計、貝氏統計、無母數統計、工業統計、抽樣調查、財務統計、存活分析、空間統計等，而每大類又細分為好幾個不同的主題場次，分類相當精細，內容包羅萬象，多不勝數。本人所發表的場次時間為 8 月 5 日上午 10:30~12:20，題目是「Curtailed two-stage design for comparing two binomial proportions in phase II clinical trials」，因所報告內容與臨床試驗設計有關，因此安排在 Biopharmaceutical Section，主持人為科羅拉多州立大學 (Colorado State University) 的 Daniel S. Cooley 教授，會議進行當中透過與其他學者進行交

流討論，交換彼此的想法，與會學者的建議有助於釐清研究相關問題，使我有很大的收穫，對自己未來的研究有很大的幫助。

此外，在其它時間，亦選擇了幾個與本人目前研究主題較為相關或是本人較感興趣，可作為未來研究發展方向的場次參與，例如8月3日的「Statistical Challenges for Cancer clinical trial」；8月4日的「Bayesian Designs in Clinical Trials」與「Statistical Methods in Oncology Trials」；8月5日的「Dose Finding, Dose Range, and Oncology Trials」與「Optimizing Drug Development Programs and Portfolios: Beyond Adaptive Design」等等，藉以了解目前臨床試驗相關領域的發展近況與未來研究方向，實感受益良多。除此之外，本次研討會亦有多家統計軟體公司進行統計軟體介紹推廣與統計圖書攤位新書的發表等，讓人感受到統計領域的蓬勃發展與多元文化。

二、 與會心得

此行能夠有機會與來自其它國家的學者專家進行相關研究討論，著實獲益良多，亦體認到隨著科技的進步，資料型態的多樣化，為了解決實務上所遭遇到的各種問題，不論是資料分析的方法或是研究設計的方式，必須不斷地推陳出新。透過參與此類大型研討會，不但可以瞭解目前統計研究的進展，亦可了解目前學者專家投入研究的主題與這些方法應用的領域，適時調整自己的研究方向，以便可以更符合當前實務上的需求。值得注意的是，由於生物技術的進步，臨床藥物的發展模式亦逐漸產生改變，導致許多目前所採用的臨床試驗設計，不符合實際需求。在此次研討會中，有許多嶄新的觀念與想法被提出來，同時獲得與會學者的熱烈討論，實為一大收穫，有助於從中探索未來的研究方向。

三、發表論文摘要

Curtailed two-stage design for comparing two binomial proportions in phase II clinical trials

Chia-Min Chen¹ and Yunchan Chi²

Department of Natural Biotechnology, Nanhua University¹

Department of Statistics, National Cheng-Kung University²

Abstract

In a drug development process, patients enter a phase II clinical trial sequentially and hence their responses to the treatment are reported consecutively. When the accrual rate is low, the drug development process becomes very long and may delay the release of a promising new drug to the public. For a single-arm trial, Chi and Chen (2008) provided a curtailed two-stage designs to speed up the drug development process. However, to the best of our knowledge, there is not any literature investigating the curtailed design for comparing two binomial proportions. Therefore, following the idea of Chi and Chen (2008), this paper proposes curtailed two-stage designs for comparing two binomial proportions to shorten the drug development process as soon as the new drug either shows lack of efficacy or is very effective. Moreover, for the pre-specified significant level and power, the suitable design parameters will be derived based on Simon's minimax and optimal criteria.

KEY WORDS: curtailed two-stage design; expected sample size; design parameters.

四、 建議

無建議事項。

五、 攜回資料名稱及內容

1. 2014 年聯合統計會議會議議程。
2. 研討會紀念背包一只。

六、 其他

感謝科技部提供經費補助，參加此次國際研討會，讓自己可以將現階段有關本計畫的研究成果於研討會中發表，並與相關領域的學者進行交流討論，從中獲取寶貴建議。此次參與研討會有助於本計畫研究方向修正，未來更可進一步將研究成果撰寫成論文發表。

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2014/12/29

科技部補助計畫	計畫名稱: 第二期臨床試驗下兩反應率比較之縮減二階段設計
	計畫主持人: 陳嘉民
	計畫編號: 102-2118-M-343-001- 學門領域: 生物統計
無研發成果推廣資料	

102 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：陳嘉民		計畫編號：102-2118-M-343-001-					
計畫名稱：第二期臨床試驗下兩反應率比較之縮減二階段設計							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	2	2	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			
國外	論文著作	期刊論文	0	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			

<p style="text-align: center;">其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p style="text-align: center;">無</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

為加速臨床試驗進行的方式，縮減設計（curtailed design）的概念，目前已應用於單組設計之第二期癌症臨床試驗，其目的是為了有效的減少臨床試驗過程中所需的受試者，進而縮短藥物臨床試驗所需的時間，加速藥物研究發展的過程。然而，在此類單組之臨床試驗設計，無法直接應用於隨機對照的臨床試驗設計。因此，本計畫依據縮減設計的概念，發展一個適用於隨機對照試驗之縮減二階段設計，使其可以在實驗組療效顯著或明顯不如預期時，提前結束臨床試驗，以加速臨床試驗進行。此外，在試驗進行的過程中，為了確保整體型一誤差率可以控制在一定的水準同時可達到預設的檢定力門檻，根據本計畫所提之縮減二階段的進行方式，亦推導出相對應的檢定力函數，用以精確計算在試驗過程中所需的最大病人個數與檢定的臨界點。由於在計畫中發展之隨機對照試驗乃是根據賽門二階段設計（Simon's two-stage design）推廣而得，因此在第一階段與第二階段所要求的最大病人個數與檢定臨界點的選擇上，則沿用大中取小設計（minimax design）與最佳化設計（optimal design）兩種準則來決定最佳化的試驗設計參數，並探討兩種準則之特性。