

## 簡介 Simon 二階段試驗設計

王薏雯\*

簡單來說，Simon 二階段試驗設計的概念乃於第一階段先判斷藥物療效是否太差，若療效太差則提早終止試驗，第二階段則為綜合第一、二階段的資料，判斷藥物反應率是否高過不具研發價值的反應率。

首先，癌症藥品第二期臨床試驗常用的療效評估指標為反應率(response rate)，而 Simon 二階段試驗設計所用的變數也是反應率，整個理論基礎是架構在二元變數(binary variable)上，也就是符合二項分佈(binomial distribution)。Simon 二階段試驗設計的虛無假說為  $H_0: p \leq p_0$ ，對立假說為  $H_1: p \geq p_1$ ， $p$  為藥物真正的反應率， $p_0$  為不具研發價值的反應率，有門檻的意味，若藥物反應率低於此值，則此藥將被排除在研發候選藥物之外， $p_1$  為預期有效的反應率。Simon 二階段試驗若成功，則可宣稱藥物反應率大於  $p_0$ ，另外，此方法將用到的參數如下：

- $n_1$  = 第一階段所需的樣本數，
- $n_2$  = 第二階段所需的樣本數，
- $n$  = 總樣本數，即  $n_1 + n_2$ ，
- $x_1$  = 第一階段有反應的個數，
- $x_2$  = 第二階段有反應的個數，
- $x$  = 總反應個數，即  $x_1 + x_2$ ，
- $r_1$  = 第一階段判斷的臨界值，若  $x_1 > r_1$ ，則試驗進入第二階段，
- $r_2$  = 第二階段判斷的臨界值，
- $r$  = 總臨界值，即  $r_1 + r_2$ ，若  $x > r$ ，則試驗成功，亦即可宣稱藥物反應率大於  $p_0$ 。

Simon 二階段設計進行的決策流程如圖一。在第一階段需納入  $n_1$  個受試者，

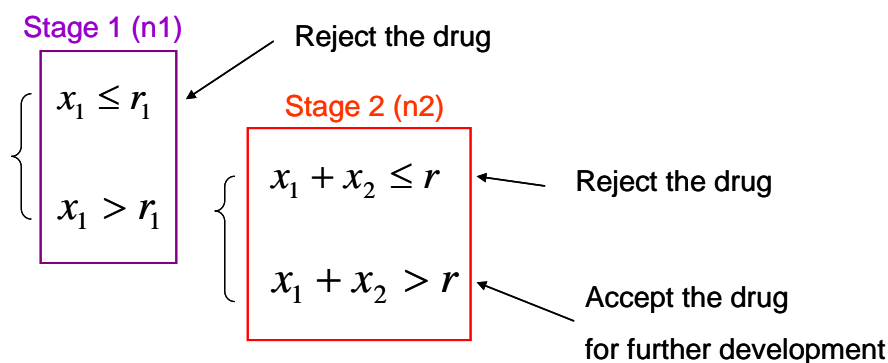
- (1) 若  $x_1 \leq r_1$ ，則試驗到此結束，並認為此試驗藥物不具研發價值；
- (2) 若  $x_1 > r_1$ ，則試驗進入第二階段。

---

\*財團法人醫藥品查驗中心臨床組 統計小組

試驗進行至第二階段，再納入  $n_2$  個受試者，此時試驗的總反應個數為  $x$ ，

- (1) 若  $x \leq r$ ，則認為此試驗藥物不具研發價值，也可說試驗失敗；
- (2) 若  $x > r$ ，則試驗成功，此試驗藥物具有研發價值，並可宣稱藥物反應率大於  $p_0$ 。



圖一：試驗決策流程

了解試驗決策的流程後，接下來面臨的問題則是如何決定試驗的樣本數及臨界值，由於此設計涉及假說檢定，故可藉由控制型一、型二誤差(type I、type II error) 機率來決定  $r_1$ 、 $n_1$ 、 $r_2$ 、 $n_2$ 。型一誤差乃指真實情況在  $H_0$  之下卻做出拒絕  $H_0$  的結論，意即藥物不具研發價值卻做出值得繼續研發的錯誤判斷，發生這種型一誤差的情況是：第一階段觀察到  $x_1 > r_1$ ，且第二階段觀察到  $x > r$ 。若要求這樣的誤差機率必須小於等於  $\alpha$ ，則可得到以下式(1)。

$$p(\text{type I error}) = p(x_1 > r_1, x_1 + x_2 > r | H_0) = p\left(\sum_{i=1}^{n_1} x_i > r_1, \sum_{i=1}^n x_i > r | p_0\right) \leq \alpha \quad \text{--- (1)}$$

型二誤差乃指真實情況在  $H_1$  之下卻做出不拒絕  $H_0$  的結論，意即藥物是具有研發潛力卻做出不值得繼續研發的錯誤判斷，會發生這種型二誤差的情形有：

- (1) 第一階段觀察到  $x_1 \leq r_1$ ，或
- (2) 第一階段觀察到  $x_1 > r_1$  且第二階段觀察到  $x \leq r$ 。

若要求型二誤差的機率必須小於等於  $\beta$ ，則可得到以下式(2)。

$$\begin{aligned}
 p(\text{type II error}) &= p(x_1 \leq r_1 | H_1) + p(x_1 > r_1, x_1 + x_2 \leq r | H_1) \\
 &= p\left(\sum_{i=1}^{n_1} x_i \leq r_1 | p_1\right) + p\left(\sum_{i=1}^{n_1} x_i > r_1, \sum_{i=1}^n x_i \leq r | p_1\right) \leq \beta \quad \text{--- (2)}
 \end{aligned}$$

由以上(1)、(2)兩個限制式來求四個未知數  $r_1$ 、 $n_1$ 、 $r_2$ 、 $n_2$  的解，將會有無限多組解，因此，Simon 二階段試驗設計再加上兩種限制式，也就是有兩種求解方式，一種是 Optimal Design，另一種是 Minimax Design。

Optimal Design 的目標是當試驗藥物不具研發價值時( $H_0$  之下)，則希望總樣本數的期望值為最小，總樣本數的期望值即為以下式(3)，故限制式(1)、(2)再加上使得式(3)為最小的條件來求解。在此設計下所得到的第一階段樣本數  $n_1$  會是最少。

$$E(N) = n_1 \times p(x_1 \leq r_1) + (n_1 + n_2) \times p(x_1 > r_1) = n_1 + n_2 \times (1 - p(x_1 \leq r_1)) \quad \text{--- (3)}$$

Minimax Design 的目標是希望總樣本數為最小，總樣本數即為以下式(4)，故限制式(1)、(2)再加上使得式(4)為最小的條件來求解。在此設計下所得到的總樣本數  $n$  將是最少。

$$n = n_1 + n_2 \quad \text{--- (4)}$$

#### 參考資料

1. Simon R. Optimal two-stage designs for Phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1989;10:1-10.