

台灣婦癌醫學會會訊

2011 年 7,8 月

理事長：張廷彰醫師

秘書長：周宏學醫師

各委員會召集人：

章程委員會：謝長堯理事

國際事務委員會：楊育正理事

會員資格審查委員會：陳祈安常務理事

財務委員會：顏明賢常務理事

醫療及倫理委員會：葉聯舜常務理事

教育委員會：周振陽常務理事

學術研究委員會：王功亮常務理事

副秘書長：

劉文雄醫師、黃慧君醫師、陳子健醫師

學會網址：www.tago.org.tw

學會E-mail address：tago.gyn@gmail.com

學會地址：333 桃園縣龜山鄉復興街 5 號林口長庚醫院兒童大樓 B2 婦產部轉

學會電話：(03) 328-1200 ext 8290；傳真/電話：(03) 318-7501

學會秘書：葉君苓小姐

壹、會務報告

一、第七屆第六次理監事聯席會會議紀錄

二、近期國內外婦癌相關活動一覽表

三、學會網站誠徵文稿

貳、進修專欄

臨床試驗的期中分析議題 --- 台北榮民總醫院婦產部莊其穆大夫

壹、會務報告

一、第七屆第六次理監事聯席會會議紀錄

時間：100 年 8 月 20 日（星期六）中午 12 時 00 分

地點：台中童綜合醫院 19 樓會議室

主席：張廷彰理事長

出席

常務理事：

王功亮、陳祈安、顏明賢、簡婉儀、周振陽、

理 事：

何師竹、劉復興、余堅忍、謝長堯、何志明、洪耀欽、黃順賢

監 事：

張志隆、鄭文芳、李耀泰、鄭雅敏、張簡展照

列席：

秘書長周宏學；副秘書長劉文雄；陳子健；秘書葉盈秀

請假：

余慕賢、朱堂元、趙灌中、屠乃方、王鵬惠、曾志仁、楊育正、鄭丞傑、

黃國峯、黃慧君、葉聯舜

壹、會議開始

貳、確認上次會議紀錄

參、主席致詞

肆、報告事項

一、主席報告

1. 恭喜楊育正委員於明年（101 年）1 月 1 日起接任台北馬偕院長一職。

2. 葉聯舜委員由於身體不適，今日尚在加護病房中，下午研討會結束後，本會將派員到場表達關心之意。

二、秘書長會務報告

1. 財務狀況報告：截至 100 年 8 月 12 日止：

(可支配金 2,468,140；基金 1,474,726；共 3,942,866)

活儲（大眾）：1,470,507 元基金（華南）：1,474,726 元

活儲（合作金庫）：100 元郵儲：997,533 元

2. 8/21 腹腔鏡工作坊，共計 20 名學員參加，11 名講師指導，會後發予證書。

學員：何志明、許漢釗、鄭雅敏、陳子健、張幸治、邱健泰、謝宗穎、廖正義、陳敏煜、劉正彬、翁嘉穗、康介乙、蔡曉文、許世典、陳渝潔、湯雲心、鄭義銅、施川崎、張廷彰、周宏學

講師：林武周、黃寬仁、林鈺山、張志隆、賴鴻政、張穎宜、陳怡仁、陳楨瑞、王功亮、丁大清

3. 為鼓勵會員參加 ASGO2011 會議(100/11/3.11/5)，學會補助 TGOG

member 壹萬貳仟元(共 14 人報名)；TGOG 會議通過審核投稿於

ASGO 的八篇文章的報告人及通訊作者皆補助貳萬(共 15 人報

名)，不補助 ASGO 報名費；目前共計 29 人報名參加 ASGO 2011，共補助肆拾陸萬捌仟元。

4. 台灣癌症醫學雜誌（原「中華民國癌症醫學會雜誌」）邀請本會推派一位編輯委員及 2.3 名專業領域審查委員。

三、各委員會工作報告

1. 章程委員會—謝長堯醫師
2. 國際事務委員會—楊育正醫師（請假）
3. 會員資格審查委員會—陳祈安醫師

100/12/3(星期六)假台大醫院舉辦 100 年度專科醫師甄審;報名簡章可於學會網站下載,並於報名截止日(100/10/15)前,將報名資訊逕寄學會秘書處。

4. 財務委員會—顏明賢醫師
5. 醫療及倫理委員會—葉聯舜醫師（病假）
6. 教育委員會—周振陽醫師

今日共有 2 位醫師（翁嘉穗、陳敏煜）進行準會員口頭報告,地點為 20 樓視聽教室（研討會地點）,請委員們到場蒞臨指導、給予意見。

7. 學術研究委員會—王功亮醫師

(1)ASGO 2011 (Asian Society of Gynecologic Oncology 2nd Biennial Meeting)

Date: November 4. 5, 2011

Venue: The Ritz. carlton Seoul, Seoul, Korea

Important Days:

Abstract Acceptance Notice: 31, August, 2011

Pre.registration Due: 31, August, 2011

(2) TGOG 運作漸趨穩定，目前已有八篇文章投稿至 ASGO；另，本會 (TAGO) 透過團體報名方式於 ASGO 註冊，註冊人次相當踴躍，本會註冊人次已佔 SG0 之 69 席次，（目前 ASGO 共 162 席次），希望此次 11/3.11/5 至韓國首爾參加 ASGO2011 之 TGOG member 能踴躍參加。

伍、討論事項

提案

1：擬討論是否新增設榮譽理監事及榮譽理事長。（秘書處）

說明：

一、本會已設有榮譽會員，為擴大學會運作規模，擬請討論是否新增設「榮譽理監事」及「榮譽理事長」

決議：本會已經有榮譽會員，但章程中並無榮譽會員之資格及遴選辦法，現階段以先設立榮譽會員制度並由會員資格審查委員會擬定辦法及遴選資格後，由章程委員會修改章程並於下次理監事會議中提出討論後定案。

2：擬討論台灣癌症醫學雜誌是否作為本會官方雜誌。（秘書處）

說明：

一、台灣癌症醫學雜誌（原「中華民國癌症醫學會雜誌」）為台灣癌症聯合學術年會之官方雜誌。

二、由於本會尚無雜誌發行，擬請討論是否將台灣癌症醫學雜誌列

為本會之官方雜誌。

決議：目前本會之 Official Journal 為 IJGC，IJGC 內頁之期刊亦有載明本會為其合作學會，故不宜將台灣癌症醫學雜誌列為 Official Journal，但本會鼓勵會員投稿至台灣癌症醫學雜誌並推派 1-3 名專業領域審查委員及 1 位編輯委員。

陸、臨時動議

提案：最近有一健保給付核檢案例，該案中刪除給付之理由為該手術醫師未持有本會之專科醫師證書，擬請討論本會應如何因應。（陳祈安委員提議）

決議：現行健保給付並不因是否有任何次專科學會會員資格而有不同之給付標準，擬由本會中具有健保給付審查資格之會員，於審查共識會議中提出，建議所有審查醫師避免用是否為婦癌專科醫師作為給付核減之理由。

二、近期國內外婦癌相關活動一覽表

日期	活動名稱	活動地點
2011/11/4-11/5	2nd ASGO biennial meeting	Seoul, Korea
2011/11/26 W 六	南區婦癌學術研討會及第七次理監事會議	台南奇美醫院

2012/10/13-10/16	14th IGCS (http://www2.kenes.com/igcs2012/Pages/home.aspx)	Vancouver, Canada
------------------	--	----------------------

三、學會網站誠徵文稿

歡迎各位會員踴躍賜稿，以充實學會的網站內容。來稿請e-mail至
tago.gyn@gmail.com

貳、進修專欄

臨床試驗的期中分析議題

莊其穆

台北榮民總醫院婦產部

國立陽明大學公共衛生研究所

前言

對於一個正在進行中臨床試驗而言，檢視已經累積的資料，是一項極重要的工作。檢視所累積的資料通常是由一群獨立的專家所組成的「資料監測委員會，data monitoring committee (DMC)」執行。資料監測委員會的概念起源於1960年代由美國的國家衛生研究院 (National Institute of health) 所發表的葛林柏格報告 (Greenberg Report)，該報告對於多醫學中心的隨機分派性臨床試驗的組織架構和執行有完整的指引⁽¹⁾。

DMC通常由3~8位不同學門背景的專家所組成。委員會內由有經驗者擔任主席職務。DMC開會時分為開放式會議 (open session) 與閉門式會議 (closed session)。委員會最重要目的就是監測所累積的資料是否顯示有利於 (benefit) 或有害於 (harm) 受試病患，並且決定臨床試驗是否可以按照計畫繼續進行 (continued as planned)，必須修正 (modified)，或是試驗必須提早終止 (terminated early)。委員會的開會次數通常是按病患收試的速度以及資料累積的速度，可以是每年1~2次或是以固定收試比例 (例如每增加20%的病患就開會一次)⁽²⁾。這些由資料監測委員會在臨床試驗尚未結束前所進行的資料分析就稱之為「期中分析 (interim analysis)」。著名Dr. Curtis 在所著教科書 “Clinical trials” 就對期中分析下了定義：指臨床試驗仍在病患招募階

段或是在追蹤階段，對於受試地點效率評估 (center performance)，資料收集的品質評估 (quality of data collected)，或試驗效果評估 (treatment effects assessment) 等所做的分析⁽³⁾。

由於期中分析僅利用部分病患資料作分析，因此牽涉到第一型犯錯 (type I error) 的可能性，也就是將其實沒有效果的試驗藥物看成是有效，圖 1 舉例降血脂藥物在作期中分析時，可能會誤判降血脂藥物比安慰劑減少死亡的風險，但實際在試驗結束時，降血脂藥物並沒有減少死亡風險。因此自 1970 年代就陸續有學者提出利用統計的觀念來處理第一型犯錯，以下章節將會提到。

然而並非所有臨床試驗都需要 DMC，表 1 列出建議需要或是不需要 DMC 的試驗類型。

期中分析的由來

傳統的臨床試驗設計是所謂的”一試定終生”，也就是試驗者先設定好在 α ， β ， Δ ， S^2 都定義好之後，就可以計算每組所需的病患數 $n = (Z_{2\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2 / \Delta^2$ 。當招募到所需的受試者以及有足夠的追蹤時間時，進行試驗數據統計，這種傳統臨床試驗設計又稱為固定時程設計 (fixed period design)，僅在試驗終止時才檢視資料 (only one look)。相對的，如果欲進行期中分析，則由於牽涉到多次檢視 (multiple looks)，因此會使犯第一型錯誤的機會增加 (inflate type I error)。表 2 列出檢視次數與犯第一型錯誤的相對機率。由此表可以看出檢視次數越多則誤將原本沒有治療效果的藥物誤判成有效果的機會將增加，因此必須發展特別的統計方法以控制 α 值⁽⁴⁾。

相對於傳統的固定時程設計，利用期中分析的資訊決定試驗是否繼續進行的研究設計稱為”group sequential design”。

期中分析常用的統計方法

DMC 在作期中分析時，必須根據已有的資料分析結果，決定試驗可以繼續進行或是必須提早結束：

- 一、繼續進行：試驗可以繼續進行多半基於以下原因
 1. 有看到初步療效，因此建議試驗繼續進行，以利完整藥效評估。
 2. 病患收試速度緩慢或是事件發生 (event rate) 不足，因此建議試驗繼續進行，以利完整藥效評估。
- 二、試驗必須提早結束 (stop trial early)：有以下原因：
 1. 因為明顯有益，而提早結束 (stop early for benefit)。
 2. 因為明顯有害，而提早結束 (stop early for harm)。
 3. 藥物治療效果趨勢不好，看到了負面趨勢 (see negative trend)。
- 三、接下來介紹期中分析的幾種統計方式：
 1. 重複性統計意義測試 (repeated significance testing)：在 1980 年代 Lan 以及 DeMets 兩位學者提出 α -spending function 的觀念來控制 α 值，此概念是在每次期中分析時的 $\alpha < \alpha$ ，最後的加總 α 值可以控制在預設範圍內 (通常是 0.05)。目前有多位學者利用 α -spending 的觀念，提出不同的公式計算在每

次其中分析時的 α 值，表 3 列出各種常用的 α -spending公式⁽⁵⁾。

- i. Haybittle-Peto: 每次所有期中分析的 α 值都相同，但是 α 值非常小，一般值為 0.001。
 - ii. Pocock: 所有期中分析的 α 值都相同，且與 O'Brien-Fleming 相比，會有稍高的機會提早結束試驗。
 - iii. O'Brien-Fleming: 較保守，比較難達成提早結束試驗 (stop trial early)，也就是說除非效果要非常顯著，才有機會提早結束試驗。用此種方式所計算出的受試病人數目僅略多於傳統的 one-look design。
 - iv. 圖 2 列出上述三種spending function的差別，而圖 3 則舉例以 O'Brien-Fleming方式呈現於每次期中分析時的界線 (boundary)，試驗分析值如果位於upper boundary之上的區塊，則代表試驗藥物有明顯效果，可以考慮因效果明顯而提早結束(stop early for benefit)；至於試驗分析值如果位於lower boundary之下的區塊，則代表試驗藥物有明顯傷害 (比placebo還差)，可以考慮因傷害明顯而提早結束(stop early for harm)⁽⁶⁾。
2. 三角測試 (Triangular test): 由學者Whitehead於 1990 年提出。三角區塊之上代表試驗藥物療效優於控制組，而三角區塊之下則代表試驗藥物療效低於控制組。圖形的Y軸 (z-value)代表試驗組與控制組的試驗結果差別 (outcome difference)，而X軸 (v-value)則代表已經累積的資料量。圖 4 說明某臨床試驗於第四次期中分析時，發現試驗藥物優於控制組，DMC建議此試驗因藥效明顯有益而提早結束 (stop early for benefit)⁽⁷⁾。
3. 無益評估 (futility approach): 這種類型的期中分析主要是針對藥效不明顯而且副作用又比較高的藥物，所採用的一種期中分析方式。無益評估的目的是針對當藥效不明顯時，採用特別的統計模式，評估是否需提早結束試驗，以免浪費研究資源。目前無益評估有兩種主要統計方式:
- i. β -spending function: 這類方式必須同時利用 α -spending (控制第一型錯誤)以及 β -spending function (控制第二型錯誤)，來定義無益區塊 (futility area)。圖 5 由虛心圓圈所連結成的Emerson-Fleming界線 (Emerson-Fleming Bounds)就由 β -spending function所定義出來的無益區塊，當其中分析的數值如果越過此界線，則代表試驗組在後續的試驗很難達到設定的效果，試驗若持續下去是無益的 (futile)，由此圖可以看出於第四次期中分析時，治療結果跨出Emerson-Fleming界線，因此判定即使試驗持續下去，也很難看到試驗藥物會有治療效果，因此建議試驗中止⁽⁸⁾。
 - ii. Conditional power: 在期中分析時，利用已有資料預估試驗結束時藥物成功的機會。假設 t = information fraction, θ = 治療效果，則 $\text{conditional power} = P[Z(1) \geq Z_\alpha \mid Z(t), \theta] = 1 - \Phi\{[Z_\alpha - Z(t)\sqrt{t} - \theta(1-t)]/\sqrt{(1-t)}\}$ 。一般而言, conditional power值設定在 10%，也就是說在期中分析時若效果值落點在 10%之外，則代表試驗完全結束後，只有不到 10%的機會

藥物會成功，因此建議試驗中止。圖 6 顯示某臨床試驗的 10%, 20%, 與 30% 的 conditional power curve。當落點超越 10% 曲線時，則代表藥物成功機會極微，建議試驗中止，以節省研究資源⁽⁹⁾。

期中分析常用的統計軟體

目前能夠作期中分析的軟體選擇越來越多，包括 Cytel 公司的 EaSt version 5; SAS 的 SEQDESIGN 模組，S-plus 的 S+SEQ 模組，另外 PASS 11.0 以及 nTerim 等軟體也都提供功能足夠的 group sequential trial design 的功能選項。其中以 EaSt 的功能最為強大，也被多數的臨床試驗公司所採用。圖 7 為作者使用 nTerim 軟體模擬臨床試驗，利用 O'Brien-Fleming spending function 所繪製出的 boundary。

DMC 的成員結構

DMC 成員的選定必須在試驗步驟 (study protocol) 決定前完成。主要是試驗步驟與 DMC 活動有很大的相關性，只要前者沒完成選定，則試驗步驟無法決定。選擇 DMC 成員時有三項考慮條件：(1) 成員背景架構，(2) 成員是否合格，(3) 成員是否獨立。由於 DMC 屬於跨領域的工作，因此成員中必須包含：

- 一、 臨床醫師：協助評估試驗藥物的有效性和安全性⁽¹⁰⁾。
- 二、 生物統計專家：協助判斷 group sequential design 是否有跨越 boundary。
- 三、 倫理學家：協助評估是否有違反試驗倫理。

DMC 的成員組合一般是 3-10 人，至少要 3 人，而通常由 5 人組成。

- 一、 3 人組成：
 - 1. 兩位臨床專家。
 - 2. 一位統計專家。
- 二、 5 人組成：
 - 1. 兩位臨床專家。
 - 2. 一位統計專家。
 - 3. 一位倫理學專家。
 - 4. 一位發報告的秘書。
- 三、 6-10 人：上述的組合之外，再加上藥物不良反應專家、醫療器材專家、以及終點評估專家。

由於 DMC 開會的花費以及成員的酬金 (honorarium) 原則上是由試驗的贊助者 (sponsor)，因此無可避免的 DMC 成員與試驗贊助者會有利益上的相關性，因此當某人士與試驗結果有利益相關性時 (例如持有股票)，則該人士不應該擔任 DMC 成員。DMC 成員必須推選主席，主席負責以下事務：

- 一、 組織 DMC 以及排定 DMC 會議時程。
- 二、 製作 DMC 會議紀錄。
- 三、 與小組成員決定 DMC 會議後的會議報告內容。

DMC 的責任

DMC 有以下三大責任：

- 一、 決定試驗藥物是否有足夠證據造成傷害 (evidence of harm)。
- 二、 決定是否有足夠證據證明治療有效 (evidence of benefit)。
- 三、 評估臨床試驗本身是否有違反倫理 (serious ethical problems)、試驗設計錯誤 (design flaw)、病患招募問題 (poor recruitment)、試驗步驟遵循問題 (protocol adherence)、退出試驗 (patient withdrawal)等議題。

在上述三大責任中，尤其以第三項目最為重要。因為當太多的病患沒有遵循治療準則或是有太多病患退出試驗，則代表試驗藥物的療效評估或是安全性評估的信度 (validity)將大打折扣。另外 DMC 的成員也必須熟悉上述的 group sequential design 的統計概念和資料詮釋原則，以期能做出正確的繼續試驗或是終止試驗的正確判斷。在做完評估之後，DMC 必須向 steering committee 或是贊助者做出以下建議：

- 一、 試驗繼續進行，不必修改試驗步驟 (continue without protocol modification)。
- 二、 試驗繼續進行，但是必須修改試驗步驟 (continue with protocol modification)。
- 三、 試驗中止 (明顯有效，明顯有害，或是 futility)。

DMC 會議的報告內容

DMC會議分成開放式會議 (open session)與閉門式會議 (closed session)兩個部分⁽¹¹⁾。

- 一、 開放式會議：與會人員包括 DMC 成員、試驗主持人、試驗領導委員會 (steering committee)。其餘與會人員可以視情況邀請。開放式會議中所呈現的報告是由臨床試驗統計小組 (非由 DMC 的統計成員)負責撰寫，在開放式會議中所呈現的報告稱之為”開放式統計報告 (open statistical reports)”，報告內容格式如下：

1. 研究設計綱要 (outline of study design)
2. 報告中所呈現的表格或是圖檔的統計說明
3. DMC 監測計畫 (DMC monitoring plan)
4. 重要試驗步驟修改 (major protocol changes)
5. 病患招募狀況 (study accrual by month by institution)
6. 是否有違反招募條件 (eligibility violations)
7. 試驗品質控制呈現 (quality control variables)
8. 病患基本資料報告
 - i. 基本人口資料 (demographics)
 - ii. 基本實驗室檢查資料 (laboratory values and other measurements)
9. 自隨機分派到實際接受治療的時間 (hours between randomization and initiation of treatment)
10. 接受治療的順從度 (adherence to study medication schedule)
11. 截至目前為止的病患追蹤期 (length of follow-up data)
12. 病患接受治療的現況 (treatment and study status)

13. 主要和次要的終點評估項目 (primary and secondary efficacy end-points)

二、 閉門式會議: 與會人員僅有 DMC 成員, DMC 可以邀請臨床試驗的統計小組成員與會。閉門式會議中所呈現的報告稱之為”閉門式統計報告 (closed statistical reports)”。會議中正式評估藥效 (efficacy)和藥物安全 (safety)的統計資料。

三、 DMC 在會議後, 會向臨床試驗的領導委員會 steering committee 發出建議 (recommendations), 然而此建議屬於建議性質 (advisory)並非強制性, 決定試驗是否終止或是可以繼續進行。

DMC 與 IRB 的相對關係

IRB (institutional review board)為醫院倫理委員會的簡稱。IRB 最主要工作是評估臨床試驗對病患的風險是否已降到最低 (risks to subjects are minimized)以及在預期的藥效下, 病患所承擔的風險是否合理 (risks to subjects are reasonable in relation to anticipated benefits)。

IRB 的權責包含評估試驗步驟 (review of study protocol)、試驗基本資料 (background information)、受試同意書文件、病患告知程序 (proposed plan for informing participants about the trial)、以及其他相關的任何程序。另外 IRB 也有權利知道試驗中止的統計規則 (trial stopping rule)以及 DMC 的組織架構。一項臨床試驗可能有數個 IRB (因為有多個 study site), 然而 DMC 則只有一個。DMC 會比 IRB 得到更多直接與試驗數據相關的資料, 但是 IRB 則有權知道 DMC 對於試驗的走向建議。因此可以知道 IRB 與 DMC 的權責並不重疊, 各自有特定的功能。

DMC 與 SC 的相對關係

SC (steering committee)為試驗領導委員會的簡稱。SC 一般由試驗贊助者 (多半是藥廠)所成立, 成員包括試驗主持人、協同主持人、外部研究者、以及藥廠代表。SC 的任務包含試驗設計、試驗品質管控、進度管控、藥物不良反應監測、研究報告及論文撰寫。DMC 與 SC 的溝通是利用 DMC 於開放式會議時討論試驗狀況, DMC 對於試驗的走向建議也是直接向 SC 作建議。因此 SC 有點類似行政院的功能, 而 DMC 則是類似監察院的功能。

結語

現今臨床試驗由於所耗資源龐大, 為了減少資源損耗, 很多臨床試驗開始設立 DMC 架構。DMC 的主要功能是利用現有的資料藉由特別的統計方式, 判定試驗的走向建議。在期中分析時, 提早判定藥物明顯有害, 或是成功機會極微時, 可以為藥廠省下許多研究資源, 而病患也可以有機會接受其他藥物, 不必無辜地的走完整個試驗。對於藥廠和病患都算是有益的。

但是必須注意的是 DMC 的建議是屬於勸告式 (advisory), 並非強制性。DMC 的成員必須由具有經驗的不同背景人士所組成, 主要包含臨床醫師、統計專家、以及倫理學家所組成。DMC 成員也必須與出資藥廠沒有利益相關性, 以免研究結果產

生偏差 (bias)。

由於期中分析在臨床試驗中扮演極重要的角色，因此在未來臨床醫師不論是在閱讀臨床試驗的相關論文或是執行臨床試驗，都會有機會看到期中分析的相關資訊，因此熟知期中分析的概念，對於臨床醫師的實證醫學的養成極為重要。

參考文獻

1. DAMOCLES Study Group: A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *Lancet* 2005;365:711-722.
2. Grant AM, Altman DG, Babiker AB, et al.: Issues in data monitoring and interim analysis of clinical trials. *Health Technology Assessment* 2005;9:1-237.
3. Meinert CL: Clinical trials: Design, Conduct, and Analysis. Monograph in Epidemiology and Biostatistics. Johns Hopkins Publication, Baltimore, 1986
4. Kim K, DeMets DL: Design and analysis of group sequential tests based on the type I error spending rate function. *Biometrika* 1987; 74:149-154.
5. Jennison C, Turnbull BW: Group sequential methods with applications to clinical trials Boca Raton. USA. Chapman & Hall/CRC, 2000.
6. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-556.
7. Whitehead J: A unified theory for sequential clinical trials. *Statistics Med* 1999;18:2271-2286.
8. DeMets DL: Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees. *Clinical Trials* 2006;3:522-529.
9. Lachin JM: A review of methods for futility stopping based on conditional power. *Stat Med* 2005;24:2747-2764.
10. Mukherjee SD, Goffin JR, Taylor V, et al.: Early stopping rules in oncology: considerations for clinicians. *Eur J Cancer* 2011, on-line publication.
11. US Department of Health and Human Services: Guidance for clinical trial sponsors. Establishment and operation of clinical trial data monitoring committees. March 2006. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

表 1 臨床試驗的 DMC 需求建議

需要 DMC	不需要 DMC
試驗結果對於臨床執行會產生重大影響，例如第三期臨床試驗	試驗期短（例如試驗僅需一個月即招募滿病患，且追蹤時間亦短）
試驗是以生命徵象 (vital signs)作為終點評估（例如以死亡 (mortality)作為終點評估）	小型試驗 (small trial)且試驗本身風險極低 (minor hazards)
試驗藥物本身可能產生嚴重健康影響 (serious safety concerns)	行為或行政類型研究 (behavioral or administrative studies)
試驗藥物已知會產生嚴重副作用 (severe side-effects)	無法入盲的試驗 (unblended trials)
試驗本身需要獨立評估 (needs independent evaluation)	試驗本身的終點評估非屬生命徵象
試驗期較長（通常 > 1 年）	當試驗贊助者 (sponsor)和試驗主持人期望有單一委員會時
試驗藥物不知 (therapy is masked)	
試驗藥物終點評估不知 (end-point is masked)	
當試驗室由試驗主持人所發起而且有補助金 (PI-initiated and grant supported)	
試驗病患屬特別族群（例如本身不能簽同意書，或無法自主決定是否退出試驗）	

表 2 檢視次數與犯第一型錯誤機率的相關性

“Look”次數	犯第一型錯誤機率
1	0.05
2	0.08
3	0.11
4	0.13
5	0.14
10	0.19
20	0.25
50	0.32
100	0.37
1000	0.53
∞	1.0

表 3 各類常用的 α -spending 公

學者	公式
O'Brien-Fleming	$\alpha(\tau) = 2(1 - \Phi(z_{\alpha/2} / \sqrt{\tau}))$
Pocock	$\alpha(\tau) = \alpha \ln[1 + (e - 1)\tau]$
Power	$\alpha(\tau) = \alpha \tau^{\Phi}, \Phi > 0$
Hwang-Shih-DeCani	$\alpha(\tau) = \alpha [(1 - e^{-\tau}) / (1 - e^{-1})], \Phi \neq 0$

註: τ 代表 proportional information; Φ 代表 probability density function.

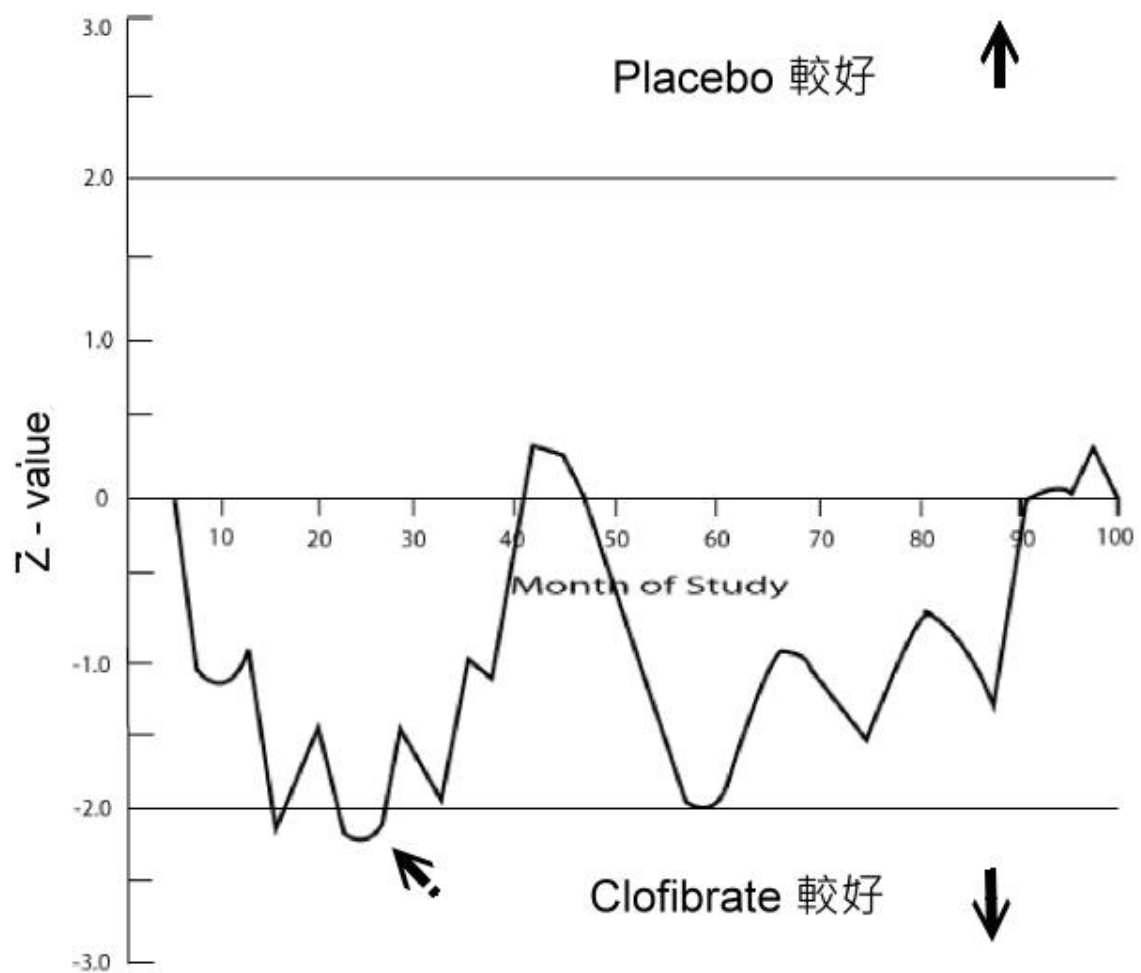


圖 1 降血脂藥物 Clofibrate 治療效果，折線圖代表累積的治療效果。虛線箭頭代表第 25 個月的期中分析發現 Clofibrate 呈現治療效果。但在試驗終止時，Clofibrate 卻呈現無治療效果。

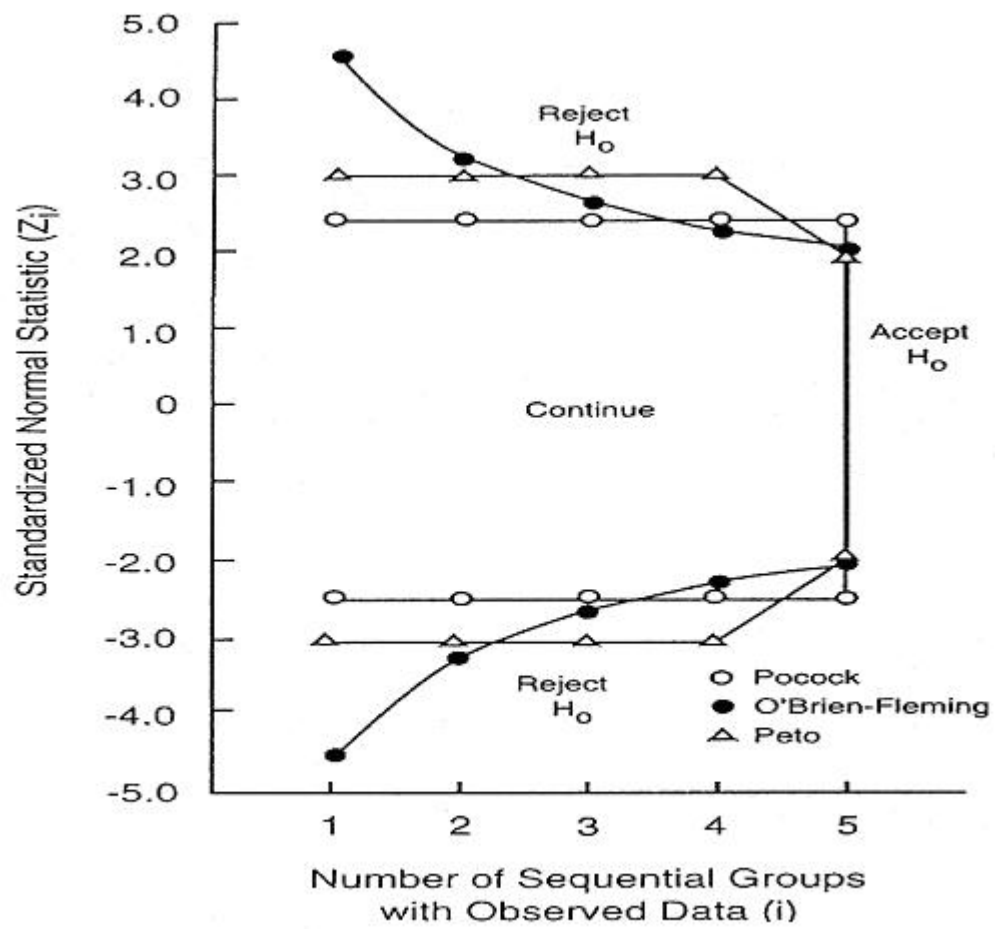


圖 2 三種 α -spending 的線型比較。可以看出 O'Brien-Fleming 在早期的期中分析較保守。

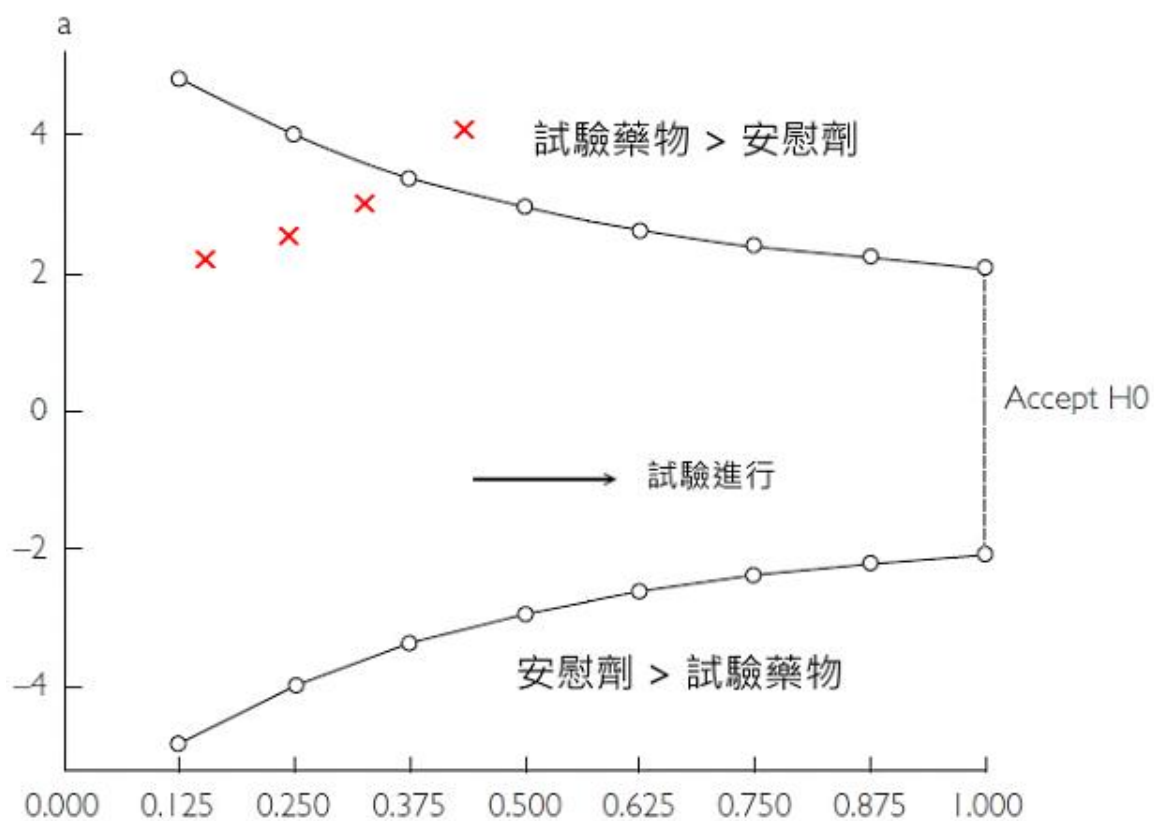


圖 3 利用 O'Brien-Flemming spending function 所繪製的界線。於第四次期中分析時，看到明顯藥效，因此 DMC 建議藥物因明顯療效而中止試驗 (stop early for benefit)。

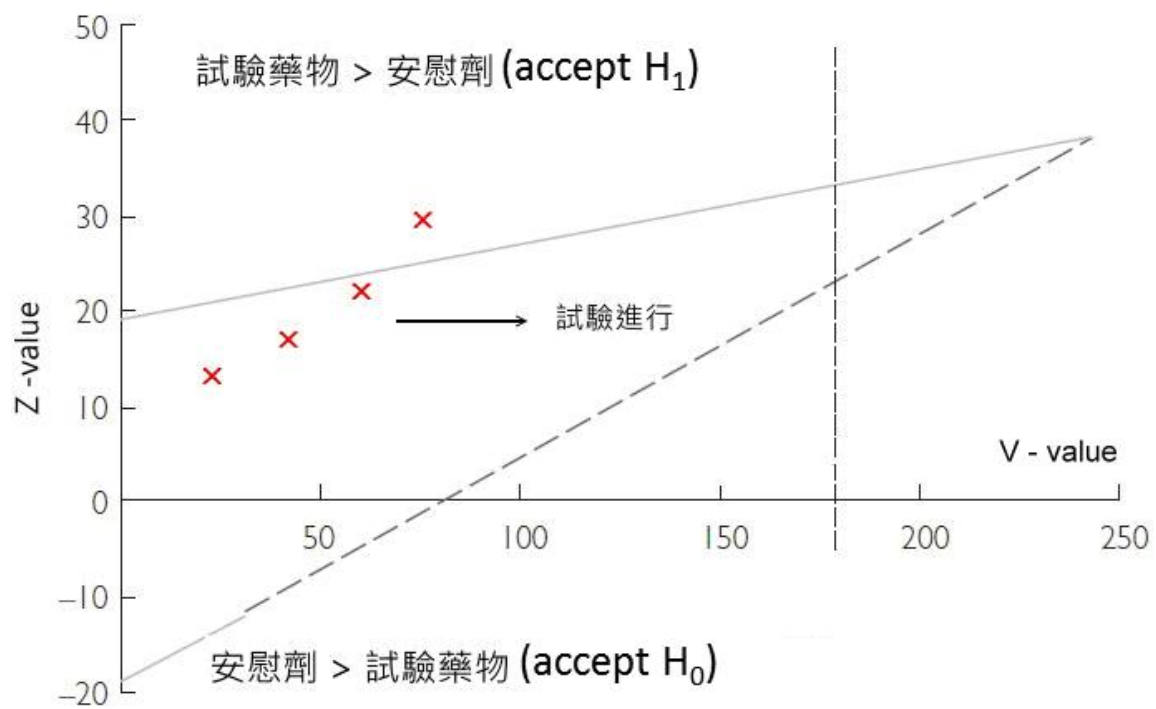


圖 4 三角測試 (Triangular test)圖：三角區塊內代表試驗可以繼續進行，實現之上則代表明顯藥效。由圖可以看出於第四次期中分析時，看到明顯藥效，因此 DMC 建議藥物因明顯療效而中止試驗 (stop early for benefit)。

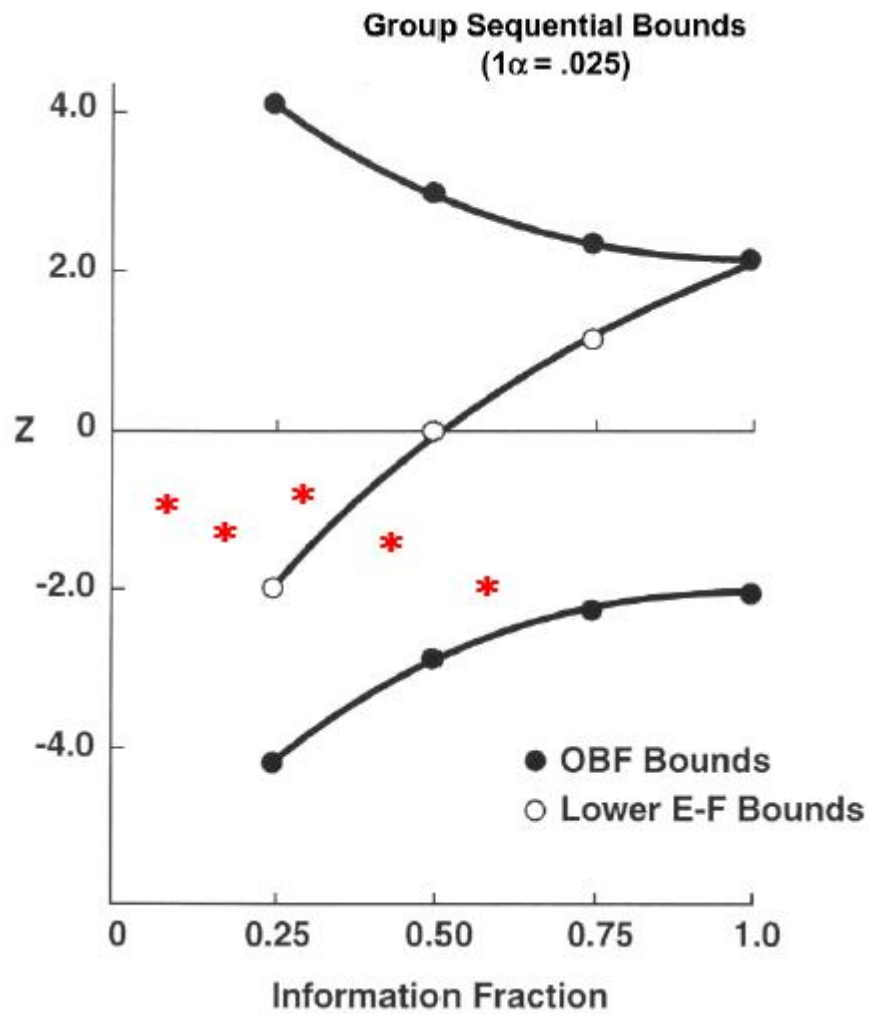


圖 5 無益評估 (Futility approach): 利用 β -spending function 計算出由空心圓圈所圍成的曲線。由圖中看出在第五次期中分析時，藥效評估跨越此曲線，因此代表試驗的成功機會渺茫 (futile)，因此 DMC 建議中止試驗 (stop early for futility)。

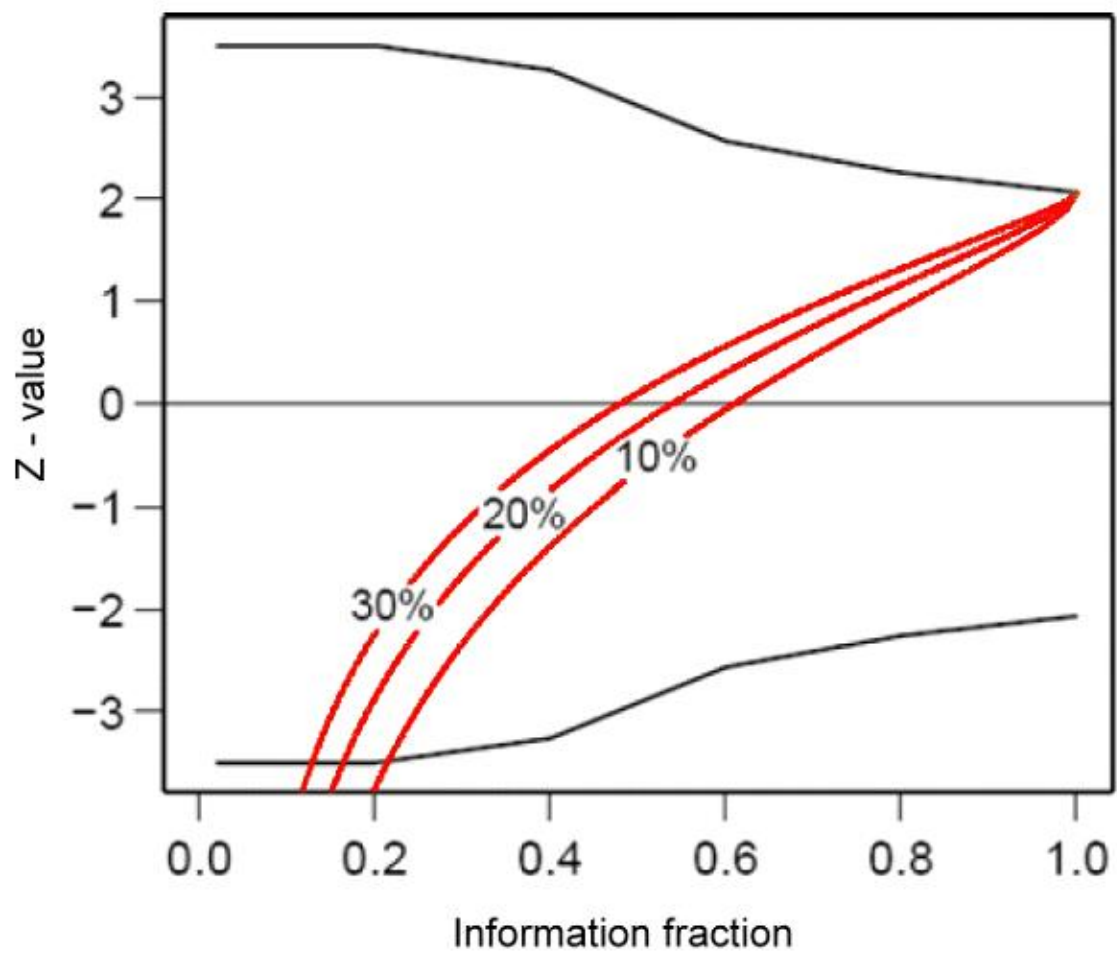


圖 6 Conditional power 圖型：一般的設定值為 10%。當藥效評估超越此曲線時，因藥物成功機會渺茫 (futile)，因此 DMC 建議中止試驗 (stop early for futility)。

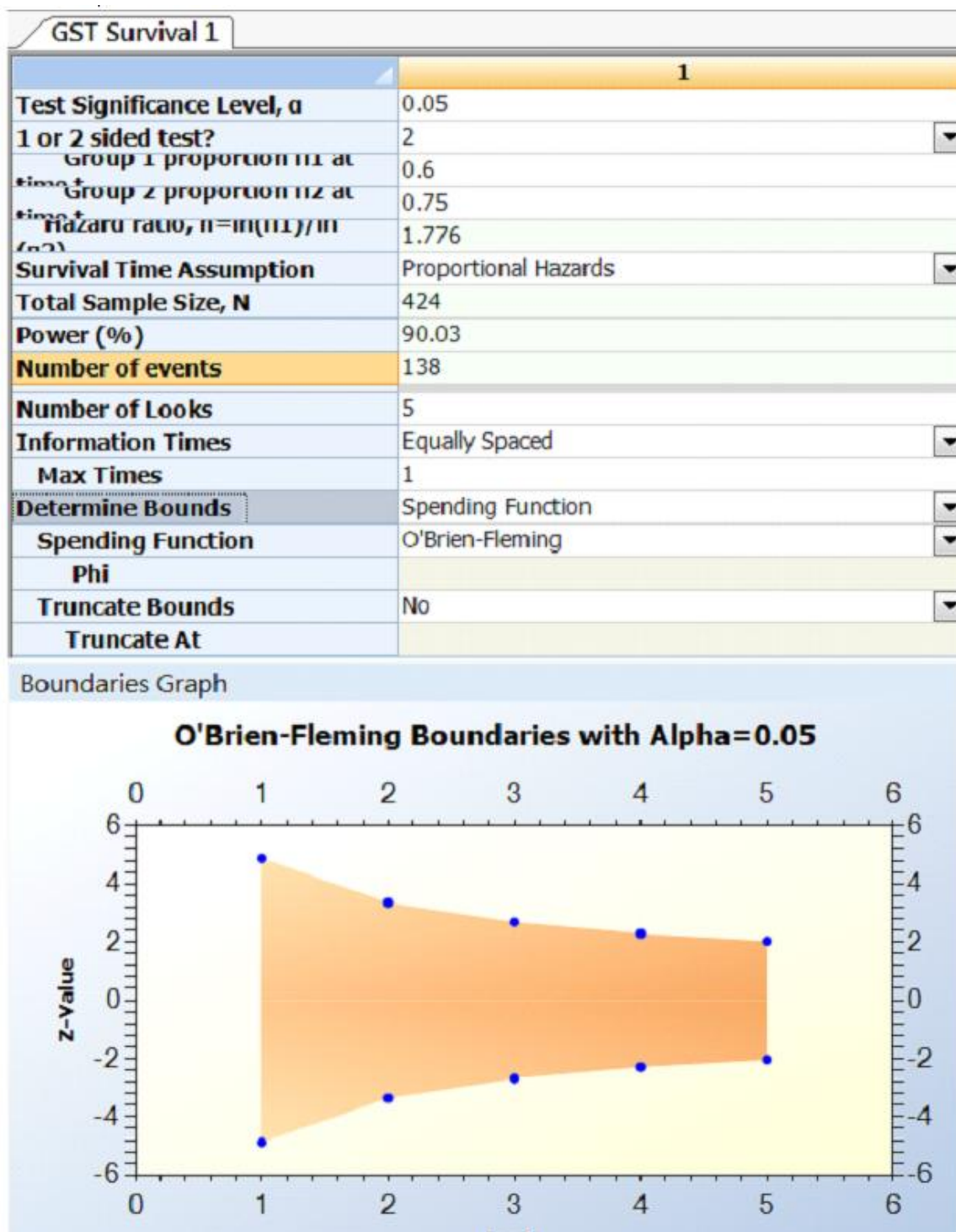


圖 7 利用 nTerim 軟體所繪製的 O'Brien-Flemming boundary。圖中所輸入的數值為虛擬之試驗數值。