

過分散計数データを比較する比較臨床試験における検出力・サンプルサイズ計算

喘息やてんかん発作など、同一個体内で繰り返し起こる再発事象の抑制を目的とした薬物療法の第三相臨床試験では、主要評価項目である個体内の事象数に関して治療群間の比較が行われる。このような臨床試験での必要症例数の設計では、事象数にポアソン分布を仮定した設計法が基本的な方法として用いられる。しかし、多くの疾患において、個体あたりの事象数のばらつきは、ポアソン分布が想定するばらつきよりも大きいという過分散 (over-dispersion) と呼ばれる現象が報告されている。過分散の主な要因は、事象率の個体差であり、これを無視すると必要症例数を過小に評価し、十分な検出力 (臨床試験の成功確率) が得られない。過分散を考慮して例数設計を行うには、過分散の程度を見積り、これを適当な分散関数として指定する必要がある。しかし、臨床試験の計画段階で分散関数を正確に指定するのは一般に困難であり、臨床試験の例数設計は不正確なものとならざるを得ない。

本研究では、例数設計の際に誤った分散関数が指定されること (miss-specification) を想定した例数設計法を開発した。具体的には、指定した分散関数が真の分散関数から乖離するとき、治療効果の検定の検出力がどう変化するかを定量的に捉える評価式を検定統計量の漸近正規性に基づいて導出した。その上で、真の分散関数に対してある一定の範囲を想定し、その中で十分な検出力を達成するような例数設計の方法を開発した。

数値実験の結果、導出した検出力の評価式は漸近正規性を前提とするが、現実の第三相臨床試験で対象とする数十程度の例数でも十分正確であることが示された。また、開発した例数設計法を慢性閉塞性肺疾患における薬物療法の増悪抑制効果を検証する臨床試験に適用した結果、想定される分散関数の誤指定に対して、概ね 10%程度の症例数を上乘せすることで十分な検出力を達成できることが示された。

慢性疾患や感染症の再発を抑制する薬物療法の有効性を評価する第三相臨床試験は、大規模かつ長期となることが多く、再試験は極めて困難である。例数設計では事象数の分散関数の正確な指定が必要であるが、類似薬などの先行研究から分散関数の正確な事前情報を得ることは一般に難しい。本研究で開発した分散関数の誤指定を考慮した例数設計法は、十分な検出力を担保した臨床試験の計画に有用と考えられる。

文献：

Igeta M, Takahashi K, Matsui S. Power and sample size calculation incorporating misspecifications of the variance function in comparative clinical trials with over-dispersed count data. *Biometrics* 2018;74(4):1459-1467.