



2020年5月

目標症例数を設計してみる【第7回生物統計学】

1. はじめに

SPIRITやCONSORTなどのガイドラインにもあるように臨床試験を実施する際は、事前に目標症例数の根拠を示さなければなりません。これは、機能性表示食品の届出において臨床試験を実施する場合にも当てはまります。今回は、そんな例数設計の一部をご紹介します。

2. 例数設計

2.1. ケース紹介

例数設計を行う上で以下のケースを考えてみます。

EPA 含有サプリメント (EPA) の LDL-コレステロールに対する有効性を証明する研究を行いたい。先行研究では、LDL-C のベースラインからの変化率 (%) に関して、EPA 摂取群とプラセボ群の平均が、それぞれ-40%と-30%であり、共通の標準偏差が 10%であった。この時、例数比が 1:1、有意水準を両側 5%とし、対応のない t 検定に対して検出力が 80%となる症例数を正規近似の公式を用いて計算せよ。

弊社でこのようなケースの依頼がたびたびあります。

文章から読み取れるここでのポイントは以下の 3 つです。

- (i) 先行研究のデータ (各平均値と共通の標準偏差)
- (ii) 有意水準 (両側 5%)
- (iii) 検出力 (80%)

まず、先行研究のデータは各介入の平均値と共通の標準偏差のデータがあることが望ましいです。共通の標準偏差というのは各群の標準偏差をプールしたものです。この他に有意水準と検出力を決めておく必要がありますが、原則として有意水準は 5%未満、検出力は 80%以上に設定することが望ましいです (理由は省きます)。

また、このケースに補足するなら主解析の方法を決定しておく必要があります。今回は「LDL-C のベースラインからの変化率は、EPA 摂取群とプラセボ群との間に差がない」という帰無仮説を student の t 検定を主解析として検定する状況ということで公式に基づいて計算してみます。



2.2. 公式

以下に例数設計で最も簡単な公式を示しました。

$$n_T = \left(\frac{1+\varphi}{\varphi} \right) \cdot \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\delta^2} \dots\dots (1)$$

例数比が 1:1 なので φ は「1」、有意水準（両側 5%）と検出力（80%）から $z_{\alpha/2}$ は「1.960」、 z_{β} は「0.842」を代入します。 δ は効果量です。効果量は EPA 摂取群とプラセボ群の差を標準偏差で除したもののなので「1」を代入します。

2.2. 計算

$$n_T = \left(\frac{1+\varphi}{\varphi} \right) \cdot \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\delta^2} = \left(\frac{1+1}{1} \right) \cdot \frac{(1.960 + 0.842)^2}{1^2} = 15.702408 \cong 16$$

計算すると、16 例となりました。これは 1 つの介入に対する例数なので合計 32 例が必要になります。今回は公式を用いて手計算するため $z_{\alpha/2}$ や z_{β} を簡略化しましたが、統計ソフトウェアなどを用いて厳密に計算すると 17 例となりました。

実際の試験では脱落・中止が発生することが考えられるので 10%~20%ほど例数を増やして試験を実施すると安全ですね。

2.3. 例数をできる限り少なくしたい

よく依頼をうける内容の 1 つとして例数をできる限り少なくしたいというものがあります。これはなかなか難しいことなのですが、式 (1) からどうすれば良いのかなんとなくわかるかと思います。式 (1) の分母、つまり効果量を大きくすると例数が小さくなるのが想像できると思います。そして、この効果量を大きくするには「①群間差を大きくする」、「②標準偏差を小さくする」の 2 つのアプローチが考えられます。まず、「①群間差を大きくする」ですが、食品を健常者に介入する場合、効果が限定されることが多く大きな差を出すことはなかなか難しいです。「②標準偏差を小さくする」も同様に先行研究や母集団に依存しますが、小さくする努力をすることができます。それは、測定者のメディカルトレーニングを徹底することで測定誤差を最小化することや、計画段階で考えるバイアスを洗い出してプロトコルを立案することや、管理栄養士による食生活の徹底したモニタリングなどが挙げられます。我々オルトメディコは食品の臨床試験のプロ集団として、お客様の食品の効果を最大限に発揮できる試験系を立案できるので、是非お問い合わせください。

3. まとめ

今回は公式を利用した例数設計を紹介しました。例数設計は主解析に合わせる必要があるので、様々なものがあり、近年ではシミュレーションによる例数設計が行われています。例数設計でお悩みの方は是非弊社までお問合せください。



4. 参考文献

- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krle A-Jerić K, Hrobjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Dore CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. Rev Panam Salud Publica. 2015; 38(6): 506-14.[[PMID: 27440100](#)]
- Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA. 2012; 308(24): 2594-604.[[PMID: 23268518](#)]