

# 過分散カウントデータを評価する比較臨床試験の症例数設計： 分散関数の誤指定を考慮した方法

兵庫医科大学医療統計学

井桁正亮

喘息やてんかん発作などの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を評価する第三相臨床試験では、個体内の事象発生数（カウントデータ）を主要評価項目として治療法の比較が行われる。このような臨床試験では、事象発生数にポアソン分布を仮定した症例数設計法が基本的な方法として知られている。しかし、多くの疾患では、事象発生率に個体差が想定され、個体内の事象発生数の分散がポアソン分布の分散よりも大きくなる過分散（over-dispersion）が観測される。過分散カウントデータの症例数設計では、事象発生数の分散を、期待値の1次関数または2次関数で表した分散関数を用いる方法が提案されている（Li *et al.*, 2015; Tang, 2015）。しかし、臨床試験の計画段階では、分散関数の事前情報は少なく、正確な指定は困難であり、分散関数の誤指定による症例数の過不足が起こり得る。

そこで、本研究では、擬似ポアソンモデルにおいて分散関数の誤指定を想定した症例数設計法を提案する（Igeta *et al.*, 2018）。症例数設計基準は、分散関数誤指定のもとで第一種の過誤確率を漸近的に制御可能な、サンドイッチ型ロバスト分散推定量を用いた検定統計量の漸近分布に基づいて導出する。擬似ポアソンモデルの平均パラメータ推定量の漸近分散は、真の分散関数と作業分散関数の両方を含むため、提案法による症例数設計では、真の分散関数を指定する必要がある。そこで、真の分散関数を誤指定した場合の検出力評価式を導出し、真の分散関数の指定に対する検出力の感度分析を行う方法を開発した。これらの方法を用いて、あらかじめ想定した分散関数の誤指定に対して、安定した検出力を確保する症例数設計手順を構築する。提案法は、分散関数の正しい指定を前提とした従来法の多くを特別な場合として含む、一般化された症例数設計法である。提案法を、薬物療法による慢性閉塞性肺疾患の増悪抑制効果を検証するランダム化比較試験へ適用した結果を示す。また、提案法の妥当性を数値実験により確認する。

## 参考文献

- [1] Li, H., Wang, L., Wei, L., and Quan, H. (2015). Sample size calculation for count data in comparative clinical trials with nonuniform patient accrual and early dropout. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **25**, 1 – 15.
- [2] Tang, Y. (2015). Sample size estimation for negative binomial regression comparing rates of recurrent events with unequal follow-up time. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **25**, 1100 – 1113.
- [3] Igeta, M., Takahashi, K., Matsui, S. (2018) Power and Sample Size Calculation Incorporating Misspecifications of the Variance Function in Comparative Clinical Trials with Over-Dispersed Count Data. *Biometrics* **74**, 1459-1467.