

安全性試験の症例数について考える【第92回生物統計学】

1 概要

安全性の検証を主たる目的とした臨床試験における症例数について検証しました。

2 各ガイドラインからの情報

2.1 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン

とくに記載はないようです。

2.2 ICH E1「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」

期間が6ヶ月以下の臨床試験	期間が12ヶ月の臨床試験
<ul style="list-style-type: none"> ● 短期間のうちに発現する有害事象の発現率（例えば、3カ月間の累積発現率が約1%）が明らかにされることが期待されている。 ● 妥当な頻度（一般的には0.5~5%程度）の遅発性の有害事象が観察できるとともに、より高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか、あるいは減少するのかを観察できるだけの十分な症例数が必要である。通常300~600例の対象症例数が適当である。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 100例の患者に対して最低1年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一部として採用できると考えられる。そのようなデータを得るためには、治験薬を予定される臨床用量で少なくとも1年間投与するように適切に計画されたプロスペクティブな試験を実施すべきである。1年間の投与期間中に何ら重篤な有害事象が認められない場合には、そのような有害事象の1年間の累積発現率は3%未満と考えてよい。

2.3 要指導医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドライン（※）

0.1%の発現頻度の副作用を95%以上の確率で少なくとも1件以上検出するために必要な症例数として原則3000症例以上を収集するとされています。

※このガイドラインは現在使用されていない

$$n = \frac{\log(1-p)}{\log(1-r)} = \frac{-1.30}{-0.00043} \approx 2995 \approx 3000 \quad \dots\dots(1)$$

n: 症例数、r: 有害事象（または副作用）発現率、p: 検出率

オルトメディコで受託した臨床試験は、上式（1）をもとに例数の算出を行う場合があります。以下に計算例

を示しました。

検出力を固定した場合			発現率を固定した場合		
p	r	n	r	p	n
0.950	0.005	598	0.050	0.95	59
0.950	0.010	299	0.050	0.90	45
0.950	0.015	199	0.050	0.85	37
0.950	0.020	149	0.050	0.80	32
0.950	0.025	119	0.050	0.75	28
0.950	0.030	99	0.050	0.70	24
0.950	0.035	85	0.050	0.65	21
0.950	0.040	74	0.050	0.60	18
0.950	0.045	66	0.050	0.55	16
0.950	0.050	59	0.050	0.50	14
0.950	0.055	53	0.050	0.45	12
0.950	0.060	49	0.050	0.40	10
0.950	0.065	45	0.050	0.35	9
0.950	0.070	42	0.050	0.30	7
0.950	0.075	39	0.050	0.25	6
0.950	0.080	36	0.050	0.20	5
0.950	0.085	34	0.050	0.15	4
0.950	0.090	32	0.050	0.10	3
0.950	0.095	31	0.050	0.05	2

3 妥当な発現率の探索

治験では安全性試験における症例数の明確な定義がなされているのに対して、機能性表示食品や特定保健用食品のガイドラインではあいまいの表現にとどまっている。基本的には式（1）を利用するが、発現率の明確な根拠がないため、その根拠および実現可能性の高い症例数を提案する。

3.1 治験のガイドラインより

ICH E1 では「例えば、3 カ月間の累積発現率が約 1%」や「一般的には 0.5~5%程度」といった記載があるので、0.5%、1.0%、5.0%について 3 の法則を利用して考えてみます。



3の法則: 比率が0%または100%のときの信頼区間は、3を症例数で除することで算出できる。

$$\frac{3}{n} \times 100 = 0.5 \quad \dots\dots(2)$$

$$\frac{3}{n} \times 100 = 1.0 \quad \dots\dots(3)$$

$$\frac{3}{n} \times 100 = 5.0 \quad \dots\dots(4)$$

それぞれの n は、600 例、300 例、60 例となる。式 (2)~(4) より目標症例数は 300 例~600 例が望ましいと推定されるが、食品の臨床試験において経済的な面から実現性は乏しいと考えています。しかし、目標症例数 60 例は、実現可能な範囲といえると思います。よって、副作用や有害事象の発生率は 5%程度と想定することが最も実現性が高いのではないかと考えています。

4 まとめ

安全性を主たる目的とした臨床試験において、品質を 3 段階に分類しました。レベル 3 では、ある程度根拠があり、かつ実現可能な例数を提案します。レベル 2 は、式 (1) に基づいて計算しているが発現率や検出率を自由に変更することによって、例数を変動させることができるグループです。レベル 1 では、統計処理ができる最低限の症例数としました。また、妥当な発現率については制度の変更やその他の情報の更新を考慮するため引き続き調査を続ける必要があると考えています。

品質	目標症例数	
	単群前後比較デザイン	並行群間比較デザイン (※)
レベル 3	60 例~	120 例~
レベル 2	11 例~59 例	22 例~118 例
レベル 1	10 例	20 例

※2 群

5 参考文献

- 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について [<https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf>]
- 要指導医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドライン [<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000092788.pdf>]



届出.com
LET'S JOIN HAND IN HAND

News Topics

Produced by  ORTHO MEDICO

- 岩崎学, 吉田清隆. 稀な事象の生起確率に関する統計的推測-Rule of Three とその周辺-. 計量生物学. 2005; 26: 53-63. [DOI: <https://doi.org/10.5691/jjb.26.53>]