



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

疫苗臨床試驗樣本數之統計考量與計算

宮玫芬¹

前言

近年來因新冠肺炎(COVID-19)的全球大流行，相應新疫苗研發之迫切需求，對於疫苗療效證明的臨床試驗，試驗規模、執行、及試驗成功的條件頓時受到萬眾矚目。國際法規機構如世界衛生組織(World Health Organization, WHO)及美國食品和藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)，因此發佈了一系列的指引或準則。這些指引或準則，雖是特定於新冠肺炎疫苗，但於統計對新疫苗的考量，是一體通用的。

在國際法規機構先後發佈的指引或準則中，均有定義疫苗療效證明臨床試驗的主要評估指標^[1-6]。WHO 在 2017 年發佈的準則^[1]中，陳述新疫苗的樞紐性臨床試驗應為疫苗療效(vaccine efficacy, VE)試驗，並給予疫苗療效 VE 定義。在 WHO 及美國 FDA 的多項指引或準則^[1-4]中，亦清楚說明臨床試驗樣本數的計算考量，須依據主要及/或次要療效分析的統計成功條件，以及疫苗療效和疾病發生率的合理估計值而定。對於後者的估計，須是符合試驗群體和試驗執行所在地的實質數據估計。至於疫苗療效證明臨床試驗樣本數計算的統計方法，雖無特定指引或準則，但早已有統計文獻的發佈，且已行之有年。

此外，臨床試驗樣本數計算的統計考量，包括試驗檢定之型一誤差率(Type I error rate, α)以及型二誤差率(Type II error rate, β)。型一誤差率 α 定義為，當試驗之虛無假說(H_0)事實上為真，統計檢定卻錯誤地推翻虛無假說(reject H_0)的機率。一般法規要求試驗之型一誤差率，在雙尾檢定下不超過 5% (亦即，單尾不超過 2.5%)。本文中所呈現之試驗假說均為單尾，為達法規一致性，將定義型一誤差率 α 為單尾 2.5%。型二誤差率 β 定義為，當試驗之對立假說(H_1)事實上為真，統計檢定卻錯誤地未能推翻虛無假說(not

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

reject H_0)的機率。而 $1 - \beta$ 則為試驗之檢定力(power)，亦即，當對立假說(H_1)事實上為真，檢定結果亦成功推翻虛無假說(reject H_0)的機率。通常需要試驗檢定力大於 80%，亦即型二誤差率(單尾)小於 20%。

因此，本文首先將參考國際法規機構發佈的指引或準則，說明新疫苗療效證明的樞紐性臨床試驗，樣本數計算所需的統計考量，即主要指標疫苗療效(VE)的定義及試驗的統計假說。之後；將參考統計文獻對於以疫苗療效為主要指標的新疫苗臨床試驗，簡介幾種常見且較適當的樣本數計算統計方法，包括計算原理及公式。並以新冠肺炎(COVID-19)及腸病毒 71 型(Enterovirus 71, EV71)新疫苗為例說明。

疫苗療效(vaccine efficacy, VE)及統計假說

新疫苗療效證明的臨床試驗，建議應為隨機分派、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗 [1],[2],[4],[5],[6]。試驗的主要評估指標即為疫苗療效(vaccine efficacy (VE))，定義^[1]如下，

$$VE = \frac{p_U - p_V}{p_U} = 1 - \frac{p_V}{p_U} (= 1 - RR)$$

其中， p_V 為試驗施打疫苗組之得病率， p_U 為未施打疫苗組(即，安慰劑對照組)之得病率。 $RR = \frac{p_V}{p_U}$ ，又稱相對風險(relative risk)。

依據 VE 的定義，這是一個相對的療效評估(%)，而不是絕對的療效差異。舉例來說，假若一個新疫苗臨床試驗的疫苗療效 $VE=80\%$ ，並不是表示施打疫苗者有 80%不會得病；而是，相較於未施打疫苗者，施打疫苗組得病的風險會減少 80%。所以，VE 亦是相對風險(relative risk, RR)的評估。

當試驗假說為 $H_0: VE \leq VE_0$ vs. $H_1: VE > VE_0$ ，此亦可以轉換為 RR 的假說檢定 $H_0: RR \geq R_0$ vs. $H_1: RR < R_0$ 。例如，新冠肺炎新疫苗在研發過程中，對於試驗成功的條件在國際間達成了共識，即新疫苗的疫苗療效 VE 的點估計值須大於 50%，且 95%信賴區間下限須大於 30%^[2-4]。而後者條件可以轉化成新冠肺炎新疫苗臨床試驗的較優性

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(Superiority) · 檢定假說 $H_0: VE \leq 0.3$ vs. $H_1: VE > 0.3$ 。若將其轉換為 RR 的假說檢定 · 則為 $H_0: RR \geq 0.7$ vs. $H_1: RR < 0.7$ 。另一個例子 · 腸病毒 71 型(Enterovirus A71, EV71)新疫苗的試驗假說 · 多是為 $H_0: VE \leq 0$ vs. $H_1: VE > 0$ 。若將其轉換為 RR 的假說檢定 · 則為 $H_0: RR \geq 1$ vs. $H_1: RR < 1$ 。

因此 · 在樣本數計算的考量上 · 除了依據新疫苗臨床試驗的特性及數據分佈 · 以疫苗療效 VE 來計算樣本數 · 亦可以相對風險 RR 來計算樣本數。以下將簡介幾種常見且較適當的樣本數計算統計方法 · 包括計算原理及公式。

樣本數計算統計方法

一、卜瓦松(Poisson approximation)近似方法^{[7],[8]}

新疫苗療效證明的臨床試驗 · 其特性是樣本數大且疾病發生率低。因此 · 疫苗組和安慰劑對照組的病例數變數(X_V 與 X_U)可近似卜瓦松(Poisson)分佈 · 即 $X_V \sim \text{Poisson}(\lambda_V)$, $\lambda_V \approx N_V p_V$ · $X_U \sim \text{Poisson}(\lambda_U)$, $\lambda_U \approx N_U p_U$ · 其中 N_V 為疫苗組之人數 · N_U 為安慰劑對照組之人數。

如此 · 在給定總病例數(變數 $X = X_V + X_U$)下 · 疫苗組病例數的條件分佈是參數為 θ 的二項式分佈 · 即 $X_V | X = x \sim \text{Binomial}(x, \theta)$ · 其中

$$\theta = \frac{\lambda_V}{\lambda_V + \lambda_U} = \frac{N_V p_V}{N_V p_V + N_U p_U} = \frac{1 - VE}{1 - VE + Q_U / Q_V},$$

$Q_V = \frac{N_V}{N_U + N_V} = \frac{N_V}{N}$ · $Q_U = \frac{N_U}{N_U + N_V} = \frac{N_U}{N}$ 分別為疫苗組和安慰劑對照組之受試者比例 · 例如 · 在 1:1 隨機分派下 · $Q_V = Q_U = 0.5$ · 而 θ 計算簡化成為 $\theta = \frac{1-VE}{2-VE}$ 。

因此 · 對 VE 的檢定假說 $H_0: VE \leq VE_0$ vs. $H_1: VE > VE_0$ · 相當於對參數 θ 的檢定假說 $H_0: \theta \geq \theta_0$ vs. $H_1: \theta < \theta_0$ 。而樣本數計算將先估算總病例數(x) · 之後再依據總病例數(x) · 回推估算各組人數。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

在卜瓦松近似方法下，總病例數(x)的估算，是依據二項式分佈(Binomial Distribution)的樣本數計算，可採用 Exact Binomial 方式，或是大樣本下 Binomial approximate to Normal (Normal approximation)的方式估算。

- 如採用 Exact Binomial 方式^[7]計算總病例數(x)，則須以來回試算的方式，找到 x (總病例數)及 x_V (疫苗組病例數)，符合以下條件:

$$\alpha = \Pr(X_V \leq x_V | X = x; \theta_0) = \sum_{x_V=0}^x \binom{x}{x_V} \theta_0^{x_V} (1 - \theta_0)^{x-x_V}$$

$$1 - \beta = \Pr(X_V \leq x_V | X = x; \theta_1) = \sum_{x_V=0}^x \binom{x}{x_V} \theta_1^{x_V} (1 - \theta_1)^{x-x_V}$$

$\theta_1 (< \theta_0)$ 為在對立假說 H_1 下之 θ 假設值。

最終試算所找到的結果組合(x, x_V)將可能不只有一組。

- 如採用大樣本 Normal approximation 的方式計算總病例數(x)，簡易公式^[8]如下:

$$x = \frac{[Z_{1-\alpha}\sqrt{\theta_0(1-\theta_0)} + Z_{1-\beta}\sqrt{\theta_1(1-\theta_1)}]^2}{(\theta_1 - \theta_0)^2}$$

其中， α 為型一誤差率，為達法規一致性，定義為單尾 2.5%。 β 為型二誤差率， $1 - \beta$ 為試驗之檢定力，通常需要試驗檢定力大於 80%，亦即型二誤差率(單尾)小於 20%。

在樣本數依據二項式分佈計算得總病例數(x)之後，可再回推估算各組人數或總樣本數。方法之一， $x = N_V \hat{p}_V + N_U \hat{p}_U = N(Q_V \hat{p}_V + Q_U \hat{p}_U)$ ，故可得總樣本數

$$N = N_V + N_U = \frac{x}{Q_V \hat{p}_V + Q_U \hat{p}_U} = \frac{x}{(1 - VE_1 + Q_U/Q_V) Q_V \hat{p}_U}$$

其中， \hat{p}_U 為未曾施打疫苗者之得病率估計值， $VE_1 (> VE_0)$ 為在對立假說 H_1 下之 VE 假設

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

值。 \hat{p}_V 則為回推估算之施打疫苗者得病率。

採用 Exact Binomial 方式計算總病例數的例子，高端腸病毒 71 型疫苗，可施打於 2 個月至 6 歲以下的嬰幼兒。其於台灣執行之樞紐臨床試驗^[9]，疫苗組和安慰劑對照組之隨機分派比例為 1:1 (即 $Q_V = Q_U = 0.5$)。試驗假說為 $H_0: VE \leq 0$ vs. $H_1: VE > 0$ ，假設預期保護力為 90% (即 $VE_1 = 0.9$)，VE 的試驗假說即相當於對參數 θ 的檢定假說 $H_0: \theta \geq 0.5$ vs. $H_1: \theta < 0.5$ ，其中

$$\theta_0 = \frac{1-0.0}{1-0.0+0.5/0.5} = \frac{1-0.0}{2-0.0} = 0.5, \quad \theta_1 = \frac{1-0.9}{1-0.9+0.5/0.5} = \frac{1-0.9}{2-0.9} = 0.091。$$

假若型一誤差率為單尾 0.025，試驗檢定力為 90%。採用 Exact Binomial 方式計算總病例數，則經過來回試算可找到符合上列條件之總病例數為 15 例。

假若未施打疫苗者之得病率估算為 1%，可回推估算總樣本數須 2,728 位受試者。

$$N = N_V + N_U = \frac{15}{(1 - 0.9 + 0.5/0.5) \times 0.5 \times 0.01} \approx 2,728$$

新冠肺炎新疫苗的疫苗療效臨床試驗，則採用大樣本 Normal approximation 的方式計算總病例數。依國際間之共識，試驗假說為 $H_0: VE \leq 0.3$ vs. $H_1: VE > 0.3$ 。若疫苗組和安慰劑對照組之隨機分派比例為 1:1 (即 $Q_V = Q_U = 0.5$)，預期保護力為 60% (即 $VE_1 = 0.6$)，VE 的試驗假說即相當於對參數 θ 的檢定假說 $H_0: \theta \geq 0.412$ vs. $H_1: \theta < 0.412$ ，其中

$$\theta_0 = \frac{1-0.3}{1-0.3+0.5/0.5} = \frac{1-0.3}{2-0.3} = 0.412, \quad \theta_1 = \frac{1-0.6}{1-0.6+0.5/0.5} = \frac{1-0.6}{2-0.6} = 0.286。$$

假若型一誤差率為單尾 0.025，試驗檢定力為 90%，則總病例數(x)依公式計算可得 150 例。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

$$x = \frac{\left[1.96\sqrt{0.412(1-0.412)} + 1.282\sqrt{0.286(1-0.286)}\right]^2}{(0.286-0.412)^2} = 150$$

若從觀察性研究中估算出安慰劑對照組之疾病發生率 \hat{p}_U 為 0.8%，可回推估算總樣本數須 26,786 位受試者。

$$N = N_V + N_U = \frac{(1+1) \times 150}{(1-0.6+0.5/0.5) \times 0.5 \times 0.008} \approx 26,786$$

最後，若提早退出試驗的比例約為 10%，則試驗宜收納至少 29,762 (=26,786/0.9)位受試者。

二、相對風險(relative risk, RR)的樣本數計算 – Normal Approximation 方式

疫苗組和安慰劑對照組之間疫苗療效 VE 的評估，亦是相對風險(relative risk, RR)的評估。依據定義， $VE = 1 - \frac{p_V}{p_U} = 1 - RR$ ；其中 RR 亦是一個 rate ratio。當試驗假說為 $H_0: VE \leq VE_0$ vs. $H_1: VE > VE_0$ ，此亦可以轉換為 RR 的假說檢定 $H_0: RR \geq R_0$ vs. $H_1: RR < R_0$ 。

依據 RR 之樣本數計算，可採用大樣本之 Normal Approximation 方式。因相對風險 RR 為 rate ratio 之特性，統計計算方法可採用已經廣泛使用的 log-Normal approximation，或是 Likelihood scores (Farrington and Manning)^[8]估計方式。

- 採用 log-Normal approximation 方式計算樣本數

RR 此 rate ratio 在取對數轉換後，近似常態分佈(Normal Distribution)，亦即，

$$\ln(\widehat{RR}) \sim Normal\left(\ln(RR), \frac{1-p_V}{N_V p_V} + \frac{1-p_U}{N_U p_U}\right)$$



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

因此，總樣本數 $N = N_V + N_U$ 之計算公式如下：

$$N = \left(\frac{Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}}{\ln(R_1) - \ln(R_0)} \right)^2 \left(\frac{(1 - \hat{p}_V)}{\hat{p}_V Q_V} + \frac{(1 - \hat{p}_U)}{\hat{p}_U Q_U} \right)$$

- 採用 Likelihood scores (Farrington and Manning) 方式計算樣本數

$$N = \frac{\left(Z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{\tilde{p}_V(1-\tilde{p}_V)}{Q_V} + R_0^2 \frac{\tilde{p}_U(1-\tilde{p}_U)}{Q_U}} + Z_{1-\beta} \sqrt{\frac{\hat{p}_V(1-\hat{p}_V)}{Q_V} + R_0^2 \frac{\hat{p}_U(1-\hat{p}_U)}{Q_U}} \right)^2}{(R_0 \hat{p}_U - \hat{p}_V)^2}$$

其中， R_1 為在對立假說 H_1 下之 RR 假設值。 \hat{p}_U 為未施打疫苗者之得病率估計值， \hat{p}_V 為在對立假說 H_1 (R_1) 下回推估算之施打疫苗者得病率。 \tilde{p}_U 及 \tilde{p}_V 則是在虛無假說 H_0 (R_0) 下計算之得病率。 Q_V 、 Q_U 分別為疫苗組和安慰劑對照組之受試者比例，例如，在 1:1 隨機分派下， $Q_V = Q_U = 0.5$ 。型一誤差率 α 為單尾 2.5%。型二誤差率 β (單尾) 通常小於 20%，亦即試驗檢定力 $(1-\beta)$ 通常大於 80%。

再以新冠肺炎新疫苗臨床試驗為例，試驗假說 $H_0: VE \leq 0.3$ vs. $H_1: VE > 0.3$ ，相當於對 RR 的假說檢定 $H_0: RR \geq 0.7$ vs. $H_1: RR < 0.7$ 。在 1:1 隨機分派下 (即 $Q_V = Q_U = 0.5$)，觀察估算對照組之疾病發生率 \hat{p}_U 為 0.8%、預期疫苗保護力為 60% (即 $R_1 = 0.4$)。型一誤差率為單尾 0.025，試驗檢定力為 90%。若採用 log-Normal approximation 計算樣本數，則總樣本數須 29,224 位受試者。

$$N = \left(\frac{1.96 + 1.282}{\ln(0.4) - \ln(0.7)} \right)^2 \left(\frac{(1 - 0.0032)}{0.0032 \times 0.5} + \frac{(1 - 0.008)}{0.008 \times 0.5} \right) = 29,224$$

其中， $\hat{p}_U = 0.008$ ，為未施打疫苗者之得病率估計值； $\hat{p}_V = 0.4 \times 0.008 = 0.0032$ ，為在對立假說 H_1 ($R_1 = 0.4$) 下回推估算之施打疫苗者得病率。

若採用 Normal approximation – Likelihood scores (Farrington and Manning) 方式



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

計算樣本數，則總樣本數須 30,924 位受試者。

$$N = \frac{\left(1.96\sqrt{\frac{0.0056(1-0.0056)}{0.5}} + 0.7^2\sqrt{\frac{0.008(1-0.008)}{0.5}} + 1.282\sqrt{\frac{0.0032(1-0.0032)}{0.5}} + 0.7^2\sqrt{\frac{0.008(1-0.008)}{0.5}}\right)^2}{(0.7 \times 0.008 - 0.0032)^2} \approx 30,924$$

其中， $\hat{p}_U = 0.008$ ，為未施打疫苗者之得病率估計值； $\hat{p}_V = 0.4 \times 0.008 = 0.0032$ ，為在對立假說 H_1 ($R_1 = 0.4$) 下回推估算之施打疫苗者得病率。 \tilde{p}_U 及 \tilde{p}_V 則是在虛無假說 H_0 ($R_0 = 0.7$) 下計算之得病率， $\tilde{p}_U = \hat{p}_U = 0.008$ ， $\tilde{p}_V = 0.7 \times 0.008 = 0.0056$ 。

綜上所述，以新冠肺炎(COVID-19)新疫苗臨床試驗的試驗假說為例，套用三種大樣本之樣本數計算方式，所得結果綜合如下表。採用卜瓦松近似方法，與其他採用大樣本近似常態分佈的樣本數計算方法相比，總樣本數減少了 9-15%。

$H_0: VE \leq 0.3$ vs. $H_1: VE > 0.3$; 疫苗組和安慰劑對照組之隨機分派比例為 1:1 ; 觀察估算對照組之疾病發生率為 0.8% ; 預期疫苗保護力為 60%。型一誤差率為單尾 0.025，試驗檢定力為 90%。		
Poisson approximation	log-Normal approximation	Normal approximation – Likelihood scores (Farrington and Manning) method
$H_0: \theta \geq 0.412$ vs. $H_1: \theta < 0.412$ $(\theta_1 = 0.286)$ 總病例數: 150 總樣本數 N=26,786	$H_0: RR \geq 0.7$ vs. $H_1: RR < 0.7$ $(R_1 = 0.4)$ 總樣本數 N=29,224	$H_0: RR \geq 0.7$ vs. $H_1: RR < 0.7$ $(R_1 = 0.4)$ 總樣本數 N=30,924

結語

在國際法規機構發佈的指引或準則中，均有清楚說明，臨床試驗樣本數的計算考量，須依據主要及/或次要療效分析的統計成功條件，以及疫苗療效和疾病發生率的合理估計值而定。對於後者的估計，須是符合試驗群體和試驗執行所在地的實質數據估計。這些指引或準則，雖是特定於新冠肺炎疫苗，但於統計考量新疫苗療效證明臨床試驗的樣本數計算，是一體通用的。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

樣本數計算的統計方法，依據新疫苗臨床試驗的特性及數據分佈，考量疾病發生率很低時，採用卜瓦松近似方法，相較於其他大樣本近似常態分佈的樣本數計算方法，試驗檢定力較高，亦即計算所需樣本數會是最少的。

參考文獻

1. World Health Organization (WHO) Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory Expectations. WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017
2. WHO Considerations for evaluation of COVID 19 vaccines. Points to consider for manufacturers of COVID 19 vaccines. Version 25 November 2020
3. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. Revised version April 2022
4. USFDA Guidance for Industry. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. June 2020
5. USFDA Guidance for Industry. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. October 2023
6. USFDA Guidance for Industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. November 2023.
7. Ivan S.F. Chan & Norman R. Bohidar (1998) Exact power and sample size for vaccine efficacy studies, Communications in Statistics - Theory and Methods, 27:6, 1305-1322
8. Blackwelder, W. C. Sample size and power for prospective analysis of relative risk. Statistics in Medicine, VOL 12, 691-698 (1993)
9. Nguyen TT, Chiu C-H, Lin C-Y, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2022.