

# 非劣性試験に 潜む問題点

佐藤俊哉 京都大学医療統計  
PMDA科学委員会プラセボ部会  
2015年5月8日



# アウトライン

---

- ICH統計ガイドライン
  - ▶ 優越性試験、同等性試験、非劣性試験
- バイオクリープ Biocreep
- 非劣性試験の問題点

# ICH E9 統計ガイドライン

---

- 優越性試験 Superiority Trials
  - ▶ 対照群に有効性が優ることをしめす試験
- 同等性試験 Equivalence Trials
  - ▶ 有効性が同等であることをしめす試験
- 非劣性試験 Non-inferiority Trials
  - ▶ 有効性が一定以上劣らないことをしめす試験

ICH E9 臨床試験のための統計的原則, 1998

# 優越性試験

---

- 普通の検定
- 帰無仮説: 新薬候補はプラセボ(または実対照薬)と有効性は等しい
- 対立仮説: 新薬候補は有効性で優っている
- 統計的に有意な結果
  - ▶ 新薬候補が優っている
- 有意でなければ
  - ▶ 有効性は同等?

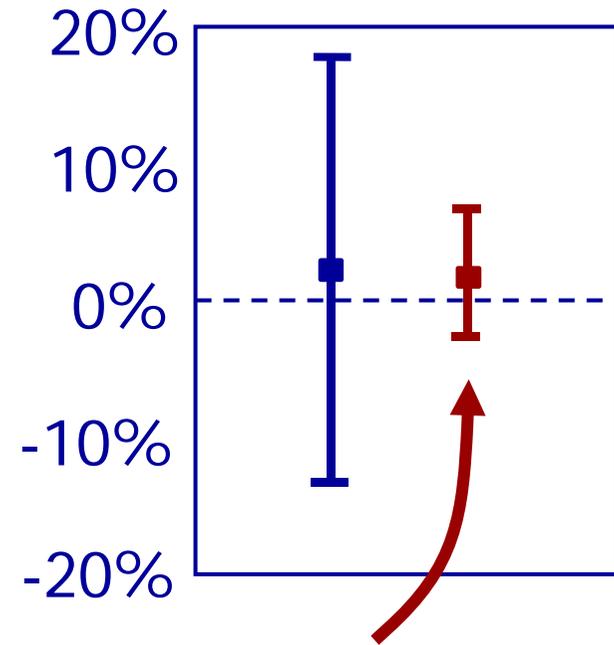
# 検定の誤解・誤用

---

- 検定が有意になるのは
  - ▶ 新薬候補がほんとうに優れている場合
  - ▶ 臨床的意義はないがサンプルサイズが大きい場合
- サンプルサイズの小さい試験を行えば
  - ▶ 有意になりません
  - ▶ 新薬候補が実対照薬より劣っていても！
- 「統計解析ガイドライン(1992)」施行以前

# 等しいことを証明するには

- 有効割合の差
  - ▶ 信頼区間を計算して
- それが 0 をまたいで
- しかも信頼区間の幅が非常に狭ければ
- 有効性はおなじくらいと考えてもいいのでは？
- でもどれくらい狭ければいいのでしょうか？

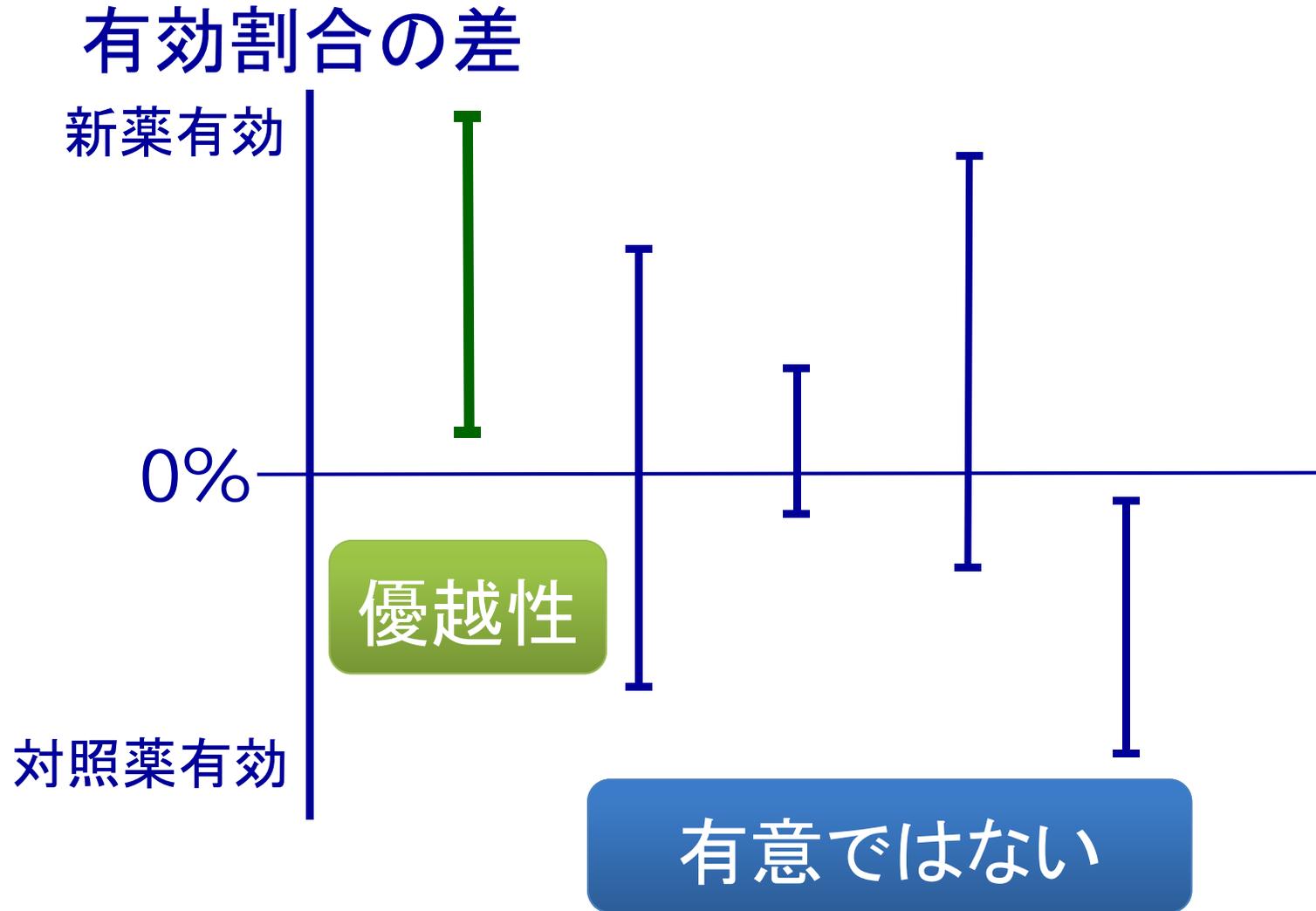


# 同等性試験

---

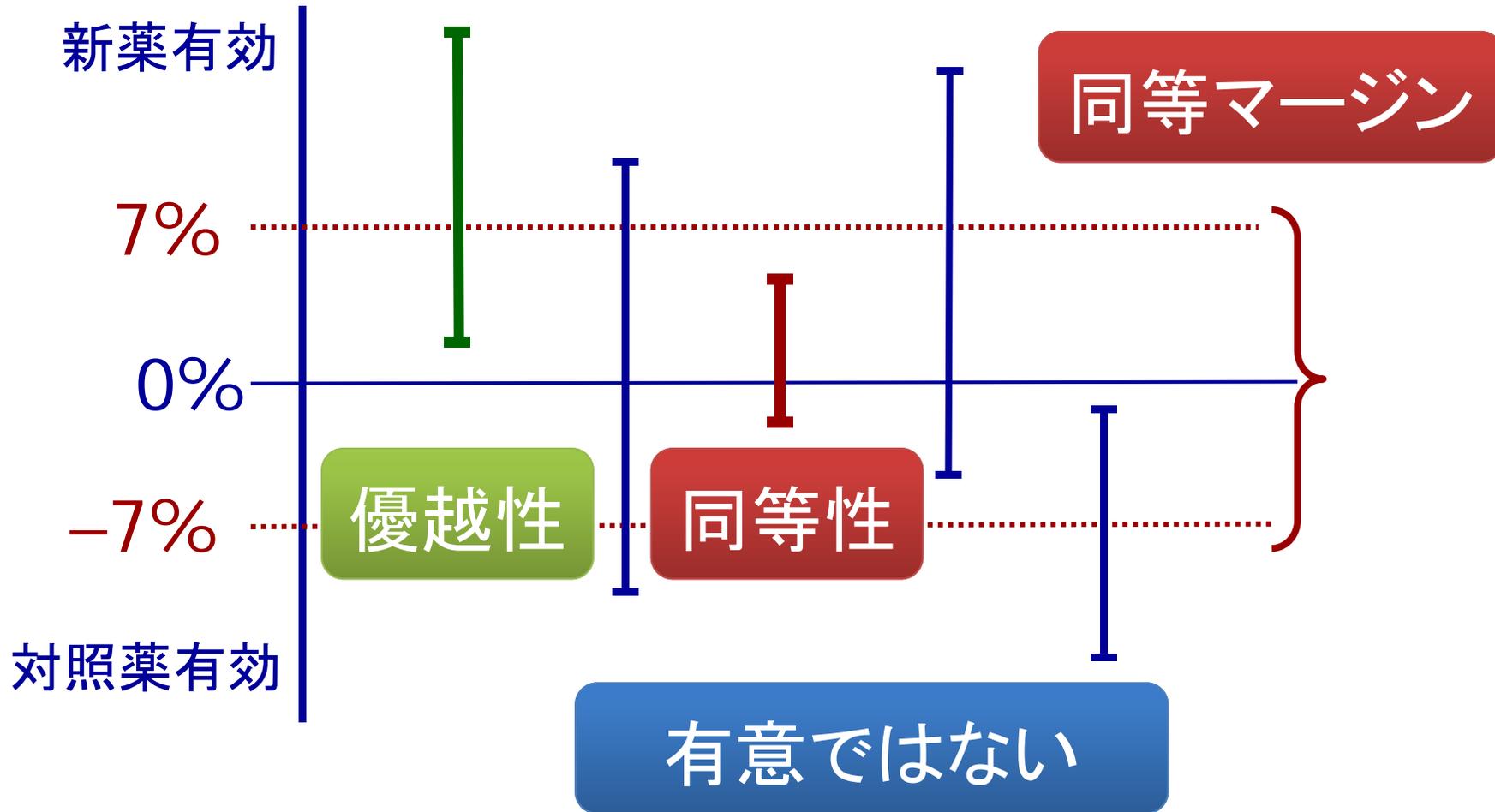
- 「この範囲に入れば同等とみなしてもいい」という範囲を事前に決めます
- 同等マージン
  - ▶ 例: 有効割合の差  $-7\% \sim +7\%$
- 信頼区間がその範囲内におさまっていれば
  - ▶ 「同等だと判断しよう」という決め事です

# 優越性と同等性



# 優越性と同等性

有効割合の差

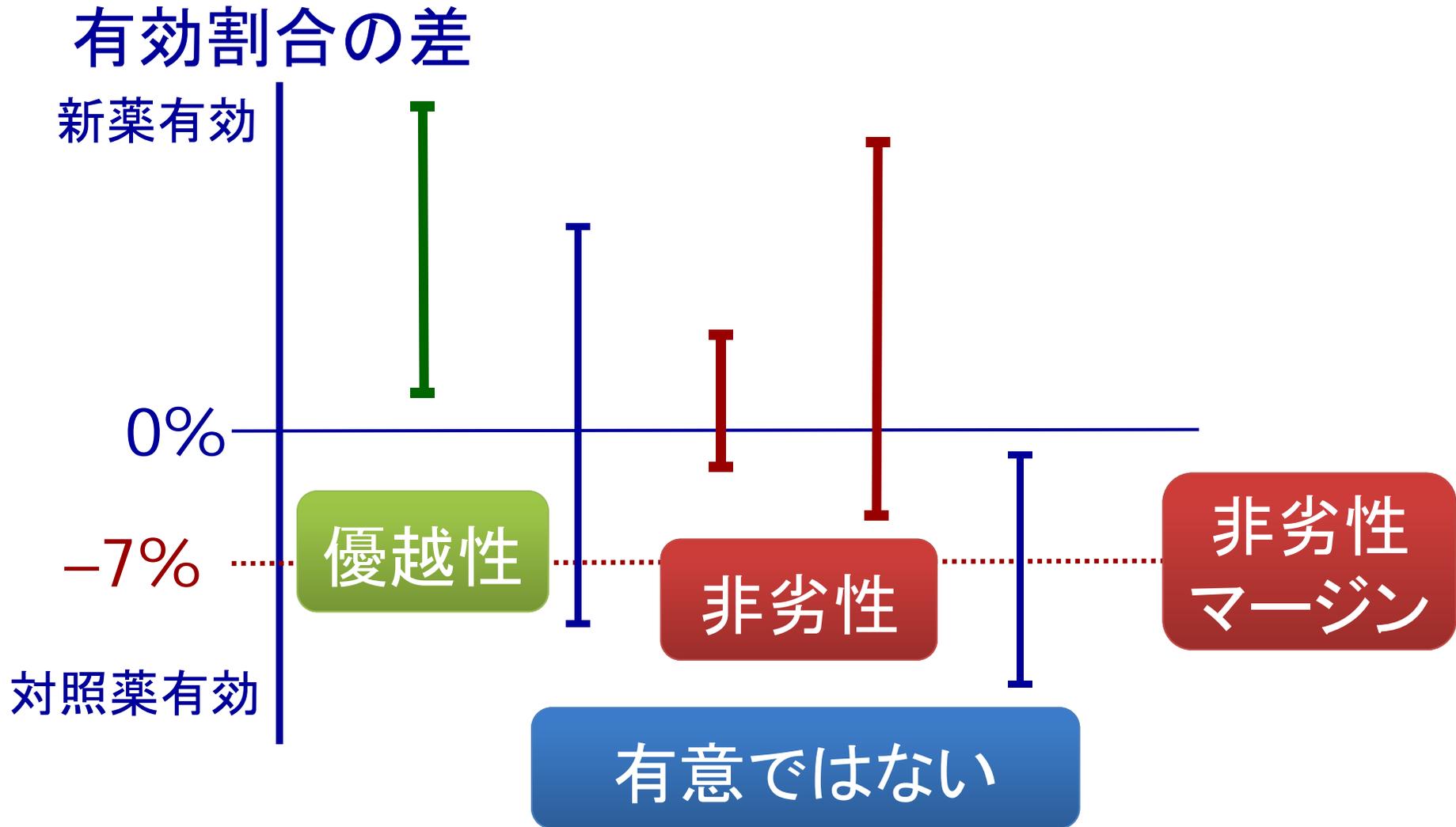


# 同等性から非劣性へ

---

- 同等であることをしめしたい試験
  - ▶ ゾロ薬、リコンビナント製剤など
  - ▶ おなじものを作っているはず
- しかし通常は
  - ▶ 劣らなければ、良い方向はいいのでは?
- 非劣性試験 Non-inferiority Trials

# 同等性と非劣性

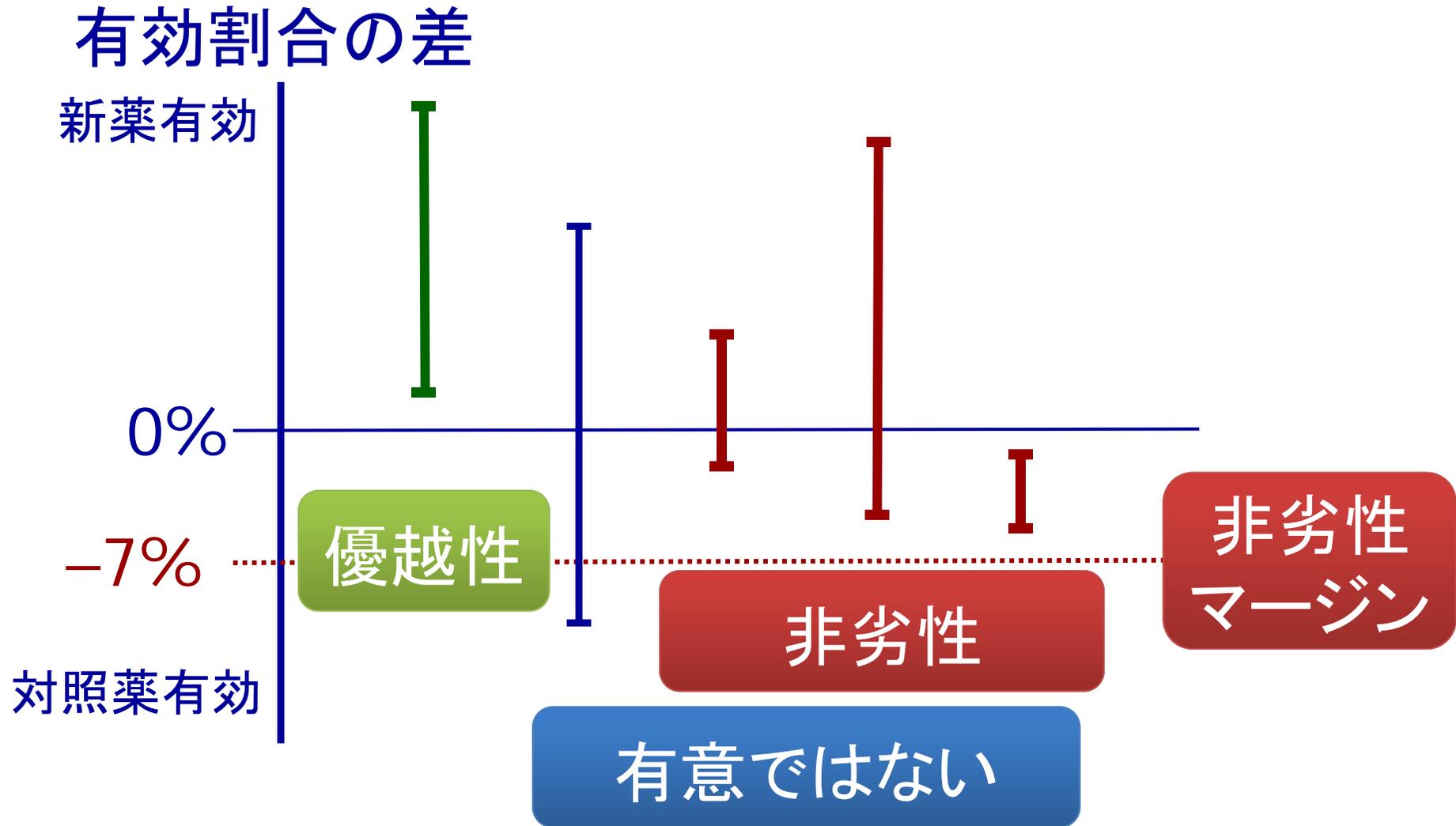


# 非劣性マージン

---

- 実対照薬よりも劣ったら許容できない限界
- 実対照薬が承認されたときのプラセボ試験
  - ▶ 少なくとも、プラセボとの有効割合の差より小さくしないといけません
- たとえば、「プラセボとの差の1/2」などと設定
- マージンを小さくとると→サンプルサイズ大
- マージンを大きくとれば→サンプルサイズ小

# 同等性と非劣性 2



# アクテムラ皮下注

---

- 関節リウマチの抗体薬
- 利便性に優るため点滴静注製剤との非劣性試験を実施
- 24週のACR20%改善率の差
  - ▶ 点滴静注とメトレキサート 57.3%  
(点滴静注とプラセボ(12週) 65.5%)
- 3分の1が19.1%なので
  - ▶ 非劣性マージンを-18%に設定

# 非劣性試験の結果

## ■ 24週のACR20%改善率

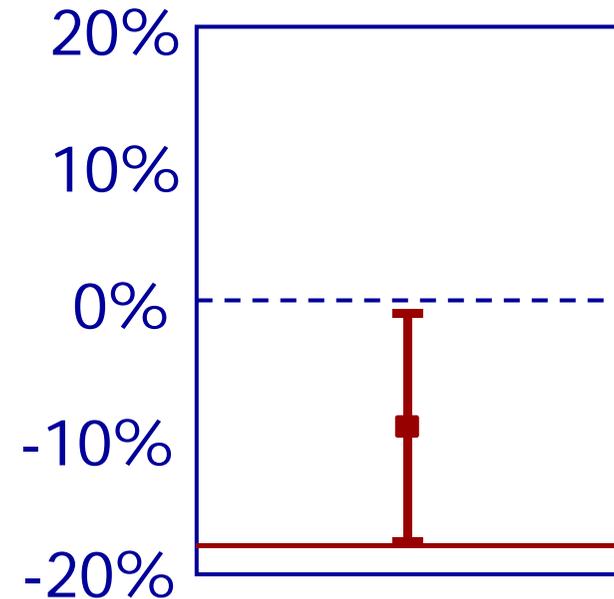
- ▶ 皮下注群 79.2%
- ▶ 点滴静注群 88.5%

## ■ 改善率の差

- ▶ -9.4% (-17.6%, -1.2%)

## ■ 非劣性マージン -18%

- ▶ 臨床的意義の観点からは過大であった可能性



# バイオクリープ

---

- マージンの範囲内で劣った新薬候補
    - ▶ 非劣性試験の性質上承認される可能性が
  - 少し劣った医薬品が次の実対照薬に
  - それよりも劣った医薬品が次の実対照薬に  
...
  - プラセボとかわらない医薬品が承認
- D'Agostino et al., 2003
- マージンを厳しくすれば起こらないはず

# 非劣性試験の問題点 1

---

- 分析感度 Assay Sensitivity
  - ▶ 実対照薬がプラセボに優る保証
  - ▶ 新薬候補、実対照薬、どちらも効かない患者を集めると…
- 定常性 Constancy Assumption
  - ▶ プラセボ対照試験での有効性の保証
  - ▶ 支持療法の進歩などで変わる

D'Agostino et al., 2003; Fleming et al., 2011

# 非劣性試験の問題点 2

---

- 最初に実施したプラセボ対照試験
  - ▶ 実対照薬とプラセボの差がきまります
  - ▶ おなじデザインで実施する必要
- プラセボ対照試験のサイズは小さい
- 主要エンドポイントがより適切なものになる
- コンプライアンス、脱落の影響

Pocock, 2002; Rothman and Michels, 2002

# ICH 統計ガイドラインでは

---

- 同等性試験(又は非劣性試験)は本質的に保守的でないため、試験の計画上又は実施上の多くの不備が、同等であると結論づける方向へ結果を偏らせる傾向がある
- 登録基準違反、服薬不遵守、試験治療の中止、追跡不能、欠測データ及び試験実施計画書からのその他の逸脱を最小限に抑えることは特に重要であり、またこれらが解析に与える影響も抑えることが重要である

# 文 献

---

- D'Agostino RB, et al. Non-inferiority trials- Design concepts and issues – the encounters of academic consultants in statistics. *Statistics in Medicine* 2003; 22: 169-186.
- Fleming TR, et al. Some essential considerations in the design and conduct of non-inferiority trials. *Clinical Trials* 2011; 8: 432-439.
- 厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審第1047号, 平成10年11月30日. <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0011.html>

- 厚生省薬務局新医薬品課長. 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて. 薬新薬第20号, 平成4年3月4日, 平成10年11月30日廃止.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課. アクテムラ皮下注審議結果報告書. 平成25年3月19日.

[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300042/450045000\\_22500AMX00871\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300042/450045000_22500AMX00871_A100_1.pdf)

- Pocock SJ. The pros and cons of non-inferiority (equivalence) trials. In Guess HA, et al. eds., The Science of the Placebo, pp. 236-248. BMJ Books, 2002.