

1 非劣性試験

■ 非劣性試験とは何か

個人的には嫌いだ（嫌いの理由は後述）、非劣性試験は最近大流行である。ちなみに通常の、新しい治療が従来の標準治療に比べてこれこれの差で上回っている、というのは優越性（superiority）試験と呼ばれている。多くの場合、新治療は標準治療よりも毒性などで「きつい」（toxic new）し、そうでなくてもコスト的にはほぼ必発で高くなるので、ある程度以上には（統計学的に有意に）標準治療よりも上回っていないと（すなわち、「優越」していないと）いけない、ということになる。これを検証するのが優越性試験である。

これに比して非劣性（non-inferiority）¹⁾というのは、「負けていない」つまり引き分け狙いということで、引き分け狙いならワールドカップ予選その他でよく見かけるので、素人にも理解しやすい。だったら同等性（equivalence）と言えばよさそうなものであるが、厳密には同等性と非劣性とは異なるのだそう。つまり、引き分け狙いの時に、勝つことができればもちろんそれは文句なしである。引き分け狙いで試合を始めても、相手の方が勝手にコケてしまい、たとえばOWNゴールで1点こちらに入った時、こちらもお返しにOWNゴールで1点プレゼントしたりはしない。有難く勝たせていただくのと同じ原理である。

どうしてこういう区別が必要なのか。腫瘍学の試験で生存率が primary であれば、良すぎる（長すぎる）ことで普通文句は出ない。しかしながら、降圧剤などで、血圧低下が primary になったような試験では、当然のことながら「効きすぎる」つまり下げすぎることは良くない、というのはいらう。この場合は対照に比して厳密に同等でなくてはいけないので、効果の上と下の両方で限界が定められているのに対し、非劣性では効

果の下限のみ定められている（上は青天井可能）ということになる。

さて、これも当然のことながら非劣性試験においても positive (primary endpoint was met) & negative (primary endpoint was not met) の両方の試験結果がありうるし、実際にある。Negative だった場合には、「非劣性が証明されなかった」という文言で結論されるが、これがなかなか分かり難い。勝ったのか負けたのか。これを「結局同じであった」と間違えるのは、事実と正反対の解釈になってしまうので臨床試験の誤解の中でも第一級のミスになってしまう。ちなみに、V15-32 試験²⁾で gefitinib の、docetaxel に対する「非劣性が証明されなかった」時に、gefitinib の添付文書にこの文言が追記された。果たしてこれがちゃんと理解されうるかと薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会（私は2007年からこの委員をさせられているが、いまだにこの部会のフルネームが覚えられない）で安全対策課長に尋ねたところ、回答は「基本的にこの薬は、癌化学療法の専門家に使ってもらおうということを明示しているので、そういう専門家であれば理解しているのが前提である」、つまり「非劣性について分からない奴はイレッサを使うな」というものであった。これは平成20年9月30日の同部会議事録に明記されている（インターネットで参照できる）。この野郎余分なことをしやがってとお怒りになる向きもあろうが、最早手遅れと諦めていただきたい。

ちなみに、こんなことで驚いてはいけない。私が見た最も分かりづらい表現は、食道癌に対する手術と内科的治療との比較³⁾において、中間解析により効果安全性評価委員会が「非劣性の仮説を reject する可能性がないと判断して」試験の中止を勧告した、というのがある（ちなみに原文では、おそらくは誤解を少なくするため敢えて hypothesis of non-inferiority と言わず hypothesis of equivalence と書いてある）。果たしてこれは「勝った」のか「負けた」のか？

非劣性とは、「劣性（有意に負けていること）が証明されなかった」ということとは全く違う。これを誤解して、または意図的に間違えるから話が分からなくなるのである。以下、主に本邦で行われた FACS trial (Four-Arm Cooperative Study)⁴⁾を例にとりて、非劣性試験の考え方と

その結果の解釈を眺めてみることにする。

■ FACS trial について

この試験は、1999年に本邦で非小細胞肺癌（NSCLC）に対して3剤（paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine）が承認された時に、当局から施行を義務付けられる市販後臨床試験として行われた。当時の標準的化学療法として、cisplatin（CDDP）-irinotecan：IPが選択され（それ以前の試験において、このIPが従来の標準治療だったCDDP-vindesine併用化学療法よりもstage IV subsetで生存期間良好と判定されたため⁵⁾、これとは別に、CDDP-docetaxelがCDDP-vindesineよりも全症例の解析で生存期間延長という結果⁶⁾もあるが、これはFACS開始時にはデータがまだ十分でなかった）、それに対して新しく承認された薬剤を用いた化学療法 carboplatin（CBDCA-paclitaxel）：TC，CDDP-gemcitabine：GP，CDDP-vinorelbine：NPのおおのが、標準治療IPと「同等以上」の効果を持つすなわち非劣性であることを証明しようとしたものである（図

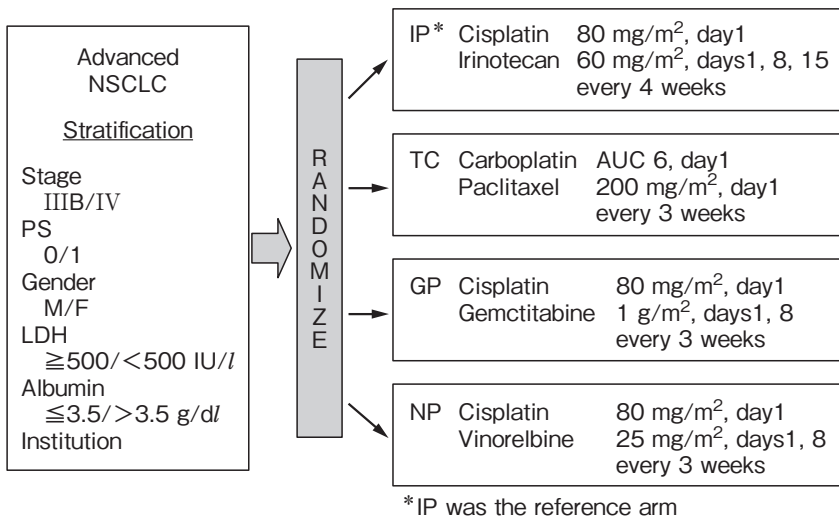


図 1-1 FACS trial (Four-Arm Cooperative Study) の study design⁴⁾

1-1). 本試験の統計学的考察は以下のようなものである。まず、試験群が3つあるが、本試験はこれら試験群の間の優劣を決めるものではないので、おのおのと対照群 IP との比較を通常の α エラーの設定で独立に行う。つまり、標準治療と3つの試験治療を比較することによってトータルで3回の検定を行うこと（多重性の問題）によって、通常の α エラーよりも多い確率でいずれか1つ以上の試験治療群が誤って有意になってしまうことになるが、それについては補正を行わない、とする。要するに、1つの試験とはいいながら、実際には3つの（別々の）試験が行われているのだ、という解釈になるので、たとえば IP と TC を比較する時には GP 群や NP 群の存在は全く考えない、というものである。よって、生存曲線はあくまで対照群 IP とおのおのの試験群の、2つのものが出ているものしか描かず、「4群まとめて」というのは出してはいけないということになっていた。長々と書き連ねたが、かなり苦しい設定であることバレバレである。その上で、対照群の1年生存率を43%、試験群の1年生存率を50%と仮定し、試験群の1年生存率が対照群に比べ10%以上劣っていないことを、片側検定 $\alpha = 2.5\%$ （通常の両側検定での $\alpha = 5\%$ ）、検出力80%（ $\beta = 20\%$ ）で検証するためには一群135例が必要で、打ち切り例による検出力の低下を見込んで一群150例とする、というものである。

さて、 α と β の設定以降は通常の試験と同じであるので理解はしやすい。よくわからないのは、①「試験群の1年生存率が対照群に比べ10%以上劣っていない」というのはどういうことか、またどこから出てきたのか、②「対照群の1年生存率を43%、試験群の1年生存率を50%と仮定」というのはどういう意味か、である。

■ 非劣性の証明

①は非劣性のマージン（非劣性許容下限）の設定といわれるものである。図1-2でCA（control arm）の1年生存率が43%だったという場合を示す。これは真の1年生存率の点推定値と呼ばれるが、もちろんこの場合、偶然のばらつきがあるのでこの集団での1年生存率の真の値がど

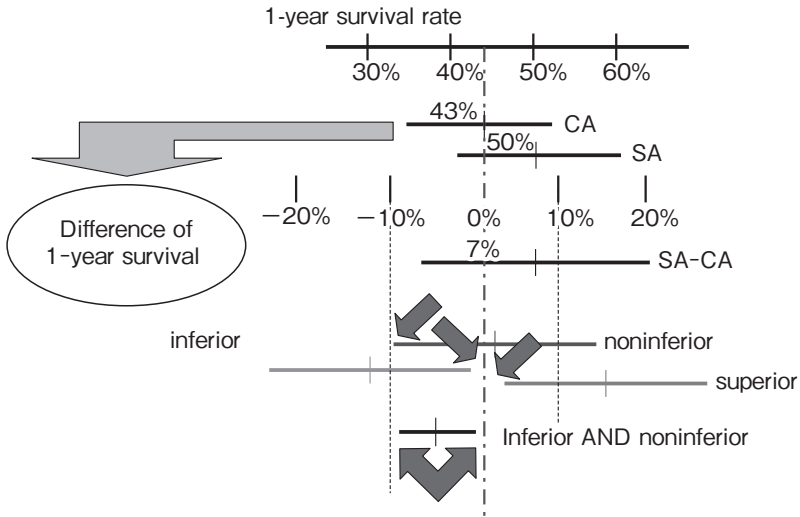


図 1-2 非劣性仮説の検証と「有意に良い (significantly superior), 有意に悪い (significantly inferior) との相違

んぴしゃり 43% である, というわけではない. 確率分布を考えると, (このサンプルサイズでは) 真の 1 年生存率の値は, 43% のプラスマイナスこれくらいの幅をもったところにまあ位置するだろう, というのが 95% 信頼区間と呼ばれるものである. もちろんこの信頼区間はサンプルサイズが大きくなればなるほど狭くなる. 同じように SA (study arm) についても, 1 年生存率の点推定値が 50% だったとして, その 95% 信頼区間がプラスマイナスこれこれという幅が出てくる. 問題は CA と SA の優劣なので, この差, つまり引き算で出てくる点推定値 7% が「有意」かどうかということである. これにも当然 95% 信頼区間がついてくる.

通常の優越性試験では, この信頼区間の一番悪いところ (図 1-2 では左端) が, 0% よりも右に行っていれば, つまり 1 年生存率の差の 95% 信頼区間がまるまる SA にプラスになるようになったら, SA は「有意に CA よりも 1 年生存率で勝っている」つまり「勝っていることが有意に証明された」positive trial ということになる. しかし非劣性では, これはそこまで行かなくても, とにかく 10% は負けていない, つまり差の 95%