

# 臨床試験

第10回非劣性試験  
臨床統計学/臨床統計学教育成コース

2017年6月14日  
田中司朗

Clinical  
Biostatistics  
Course

## ホパテの悲劇

- 80年代, 脳循環改善薬は既存薬ホパテに比べ「非劣性」として承認
- 1998年にホパテが副作用のため市場から撤退
- 厚生省の指示による再評価の結果

	エンド ポイント	改善率		有意差
		試験薬群	プラセボ群	
イデベノン	全般改善度	32.4%	32.8%	なし
塩酸インデロキサジン	自発的全般	14.9%	20.9%	なし
塩酸インデロキサジン	情緒改善度	21.6%	24.9%	なし
塩酸ピフェメラン	意欲・情緒 全般改善	37.5%	30.8%	なし
プロベントフィリン	全般改善度	25.6%	30.0%	なし

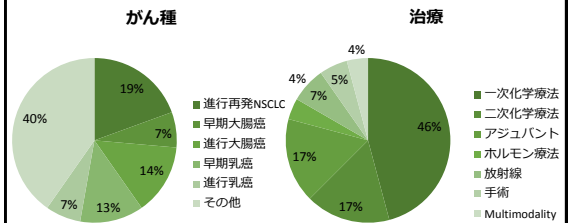
## 非劣性≠有意差がないこと

- 優越性試験 (superiority trial)
  - 標準治療やプラセボに比べ優れていることを示す
- 非劣性試験 (non-inferiority trial)
  - 標準治療に比べ「劣らない」ことを示す
- よく用いられる領域
  - 抗菌薬
  - 抗がん剤 (カペシタビン, ベメトレキセド, ゲフィチニブ, フルベストラントの承認根拠に)
- 優れていることを示す優越性試験とは, 根本的に異なるロジック・方法論に基づく

Tanaka, et al. Clin Cancer Res 2012

3

## どのような疾患で非劣性試験が多い? (系統的レビュー72論文)



Tanaka, et al. Clin Cancer Res 2012

## 例1. JCOG9912試験

- 未治療の進行胃癌患者704人を対象とした三群比較ランダム化臨床試験
  - 試験治療群: イリノテカン+シスプラチン (IP療法)
  - 試験治療群: S-1
  - コントロール群: 5-FU持続静注
- 一つの試験で, 二つの仮説を検証
  - 優越性仮説
    - IP療法の全生存期間は, 5-FUに優るかどうか
  - 非劣性仮説
    - S-1の全生存期間は, 5-FUに劣らないかどうか
    - 劣らなければ, S-1は経口投与のため5-FUより簡便

Boku, et al. Lancet Oncol 2009

5

## 例2. SAMIT試験

- 漿膜浸潤胃癌で根治切除後の患者に, 以下の治療をランダムに割り付ける2×2要因計画試験
  - A群: UFT単独
  - B群: S-1単独
  - C群: パクリタキセル→UFT逐次併用
  - D群: パクリタキセル→S-1逐次併用
- 非劣性仮説
  - UFTベース補助化学療法 (A群+B群) の無病生存期間は, S-1補助化学療法 (C群+D群) に比べ, 劣らないかどうか

Tsuburaya, et al. Lancet Oncol 2014

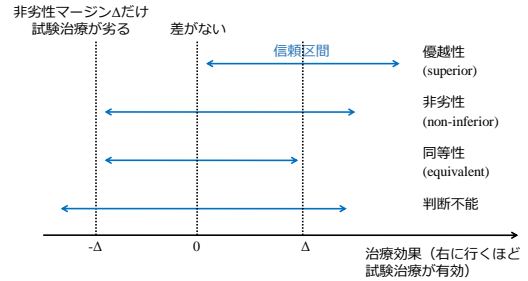
6

## 「非劣性」の定義は 非劣性マージンに依存する

- 非劣性であるためには、一方の治療がわずかに劣っていても良いが、臨床的に意味のある差があってはならない
- 非劣性試験では、非劣性マージンという値により、どの程度劣っていてよいのかを設定する
  - JCOG9912試験ではハザード比1.16
  - SAMIT試験ではハザード比1.33

7

## 非劣性の判断基準



8

## 過去に用いられた非劣性マージン (進行非小細胞肺癌一次療法)

試験治療	コントロール治療	非劣性マージン	
		ハザード比	生存率の差
Cisplatin + docetaxel	Cisplatin + vinorelbine	1.18	
Carboplatin + docetaxel	Cisplatin + vinorelbine	1.18	
Irinotecan	Cisplatin + vindesine	1.33	
Gemcitabine alone after 2 courses	Cisplatin + gemcitabine	1.33	
Carboplatin + paclitaxel	Cisplatin + irinotecan		-10%
Cisplatin + gemcitabine	Cisplatin + irinotecan		-10%
Cisplatin + vinorelbine	Cisplatin + irinotecan		-10%
Platinum-doublet 4 cycles	Platinum-doublet 6 cycles		-15%
Cisplatin + pemetrexed	Cisplatin + gemcitabine	1.176	-15%
Vandetanib	Carboplatin + paclitaxel	1.37	
Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	1.20	

## 過去に用いられた非劣性マージン (進行大腸癌一次療法)

試験治療	コントロール治療	非劣性マージン	
		ハザード比	生存率の差
Capecitabine	5-FU + leucovorin		-10%
Capecitabine	5-FU + leucovorin		-10%
Eniluracil + 5-FU	5-FU + leucovorin	1.25	
Sequential	Combination	1.18	
Capecitabine	FOLFOX	1.29	
Capecitabine	FOLFOX4	1.23	
Capecitabine + irinotecan	FOLFIRI	1.25	
XELOX	FOLFOX4	1.30	
Irinotecan first	FOLFOX4 first	*1	
IRIS	FOLFIRI	1.33	

\*1 優越性p>0.05なら非劣性と判定

## 過去に用いられた非劣性マージン (早期乳癌)

試験治療	コントロール治療	非劣性マージン	
		ハザード比	生存率の差
Goserelin	CMF	1.25	
Leuprorelin acetate	CMF		-10%
Vinorelbine + capecitabine	AC + docetaxel	*1	
Capecitabine	CMF or AC	*2	
UFT + tamoxifen	CMF	1.41	-10%
UFT	CMF	1.30	
Doxorubicin + docetaxel	AC + docetaxel	*3	
Targeted	Whole breast radiotherapy		-2.5%
Hypofractionated	Standard radiotherapy		-5%

\*1 腫瘍縮小効果を評価  
\*2 Bayes流非劣性試験  
\*3 報告されず

## 隠された論理の飛躍

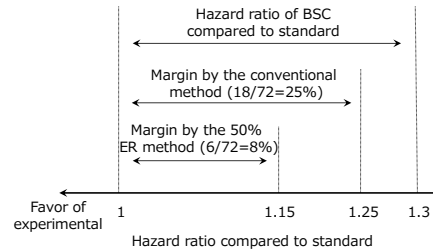
- 非劣性マージンが臨床的に意味のある差よりも大きいかもしれない。その場合、臨床的に劣る治療が、統計学的なロジックの上では非劣性とされてしまう
- 質が悪い試験を行うと二群間の差が薄まってしまい、非劣性が示されやすくなる
  - 服薬率0%の試験が極端な例

12

## 二つの非劣性マージン設定法

- 従来、非劣性マージンは臨床的に許容できる最大の差として設定されてきた
- 効果維持法 (effect retention method)
  - 「非劣性試験で期待される（プラセボと比べた）コントロール治療の効果」を見積もる
  - 非劣性マージンを、その一定割合（50%等）で設定
  - FDAが推奨
  - 95%信頼区間を考慮する方法もある（95%-95%法）

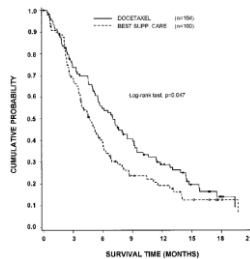
## がん非劣性試験72件のレビュー



\*45 (63%) trials not specified the method, 4 (6%) trials not used a margin  
Tanaka, et al. Clin Cancer Res 2012

## 例3. JMEI試験

- 当時、非小細胞肺癌でプラチナ製剤無効後に有効な二次治療は皆無
- 先行試験で、ドセが緩和治療に優ることが、初めて示された
- ハザード比0.56（95%信頼区間0.35-0.88）



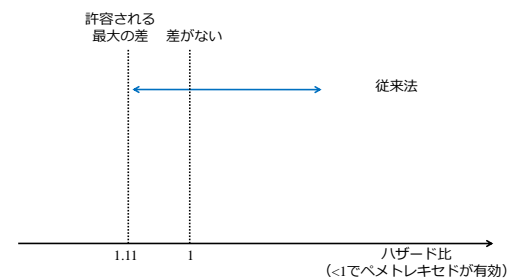
Shepherd, et al. J Clin Oncol 2000

## 例3. JMEI試験

- ペメトレキセド対ドセの非劣性試験
- 従来法を用いてデザイン
- 「生存期間に関する非劣性（ペメトレキセドがドセに10%以上劣らない）を、真のハザード比0.83を用いて、81%の確率で示すようにデザインした」
- 従来法による非劣性マージンはハザード比1.11倍

Hanna, et al. J Clin Oncol 2004

## 例3. JMEI試験



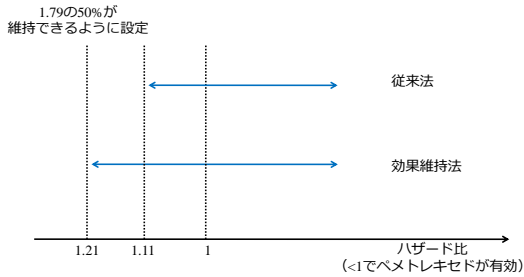
17

## 例3. JMEI試験

- FDAの立場
  - 二次治療という厳しいセッティングで、本当にペメトレキセドに生存延長効果があるのか？
  - 有効性を証明しなければ承認できない
- 効果維持法による解析を追加
  - 「ペメトレキセドが、ドセの生存利益の50%を維持できるという仮説を計画した」
  - 「（先行試験では）ドセ対BSCのハザード比は、0.56（95%信頼区間0.35-0.88）と推定された」
  - BSCと比べた標準治療のハザード比:  $1/0.56=1.79$

18

### 例3. JMEI試験



19

### 3試験の結果と結論

	エンドポイント	ハザード比 (95%信頼区間)	非劣性マージン	論文抄録の結論
JCOG9912試験	全生存期間	0.83 (0.68-1.01)	1.16	S-1 is non-inferior to fluorouracil.
SAMIT試験	無病生存期間	1.23 (1.08-1.43)	1.33	UFT was not non-inferior to S-1 (and S-1 was superior to UFT).
JMEI試験	全生存期間	0.99 (0.82-1.20)	1.11/1.21	Treatment with pemetrexed resulted in clinically equivalent efficacy outcomes.

20

### 試験実施の質と分析感度

- 非劣性試験では、試験が適切に実施され、分析感度 (assay sensitivity) が高いことが必要
- 以下のデータに注意
  - 服薬率、治療完遂率、用量、投与スケジュールに問題
  - 治療のクロスオーバーが多い
  - 追跡不能例や欠測データが多い
  - Intention-to-treat解析とプロトコル逸脱例を除外した解析 (per-protocol set) の結果が一貫しない

21

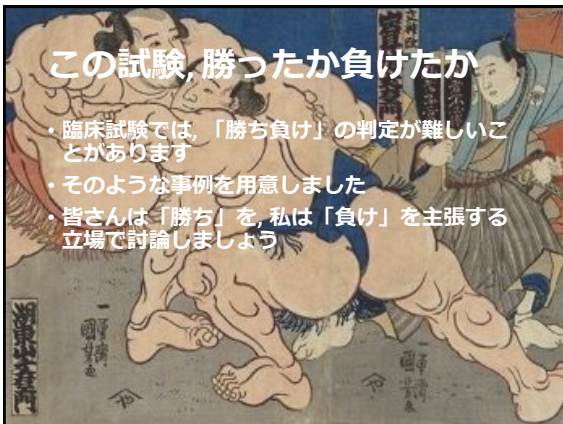
### 非劣性試験として計画して 優越性試験として報告してよいか

- 「非劣性→優越性」のスイッチング
  - 緩い基準から厳しい基準へ
  - このとき、統計学的な問題は生じない
- 「優越性→非劣性」のスイッチング
  - 厳しい基準から緩い基準へ
  - 優越性が証明できそうにないから、基準を緩める、という操作を認めることになってしまったため、許されない

22

### この試験、勝ったか負けたか

- 臨床試験では、「勝ち負け」の判定が難しいことがあります
- そのような事例を用意しました
- 皆さんは「勝ち」を、私は「負け」を主張する立場で討論しましょう

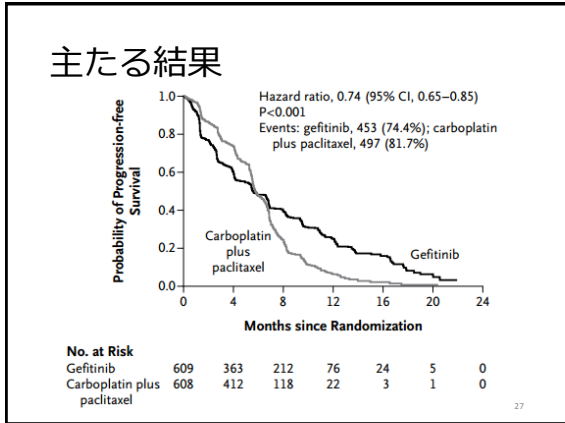
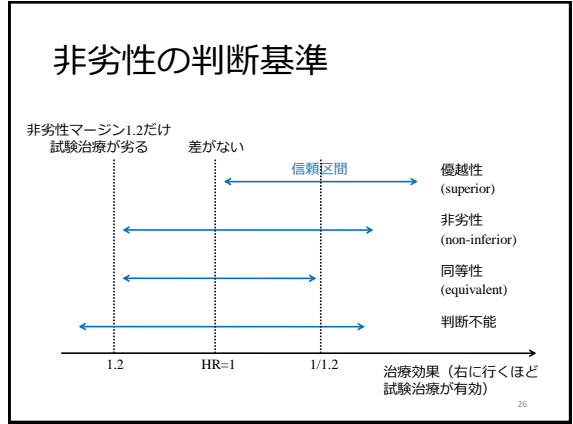
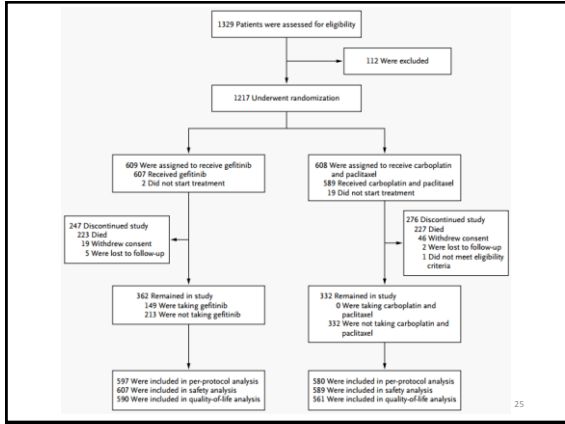


### ゲフィチニブ臨床試験

- 対象
  - 未治療のステージIIIbまたはIVの肺癌
  - 腺癌
  - 非喫煙者・軽度喫煙者
- 治療
  - ゲフィチニブ250mg/d
  - カルボプラチン+パクリタキセル (cp) 併用療法
- 主要エンドポイント
  - 無増悪生存期間

Mok, et al. New Engl J Med 2009

24



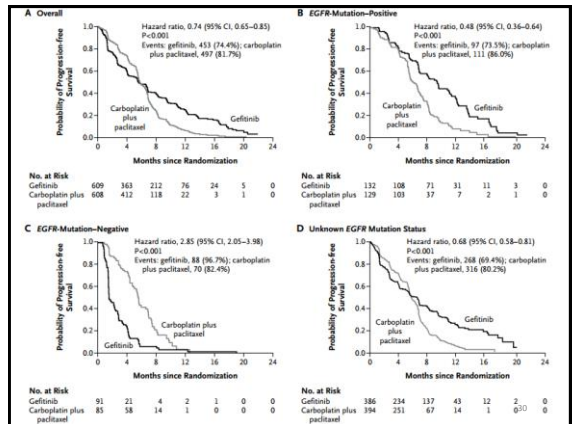
### 結論 (皆さんの立場)

- ゲフィチニブは、カルボプラチン+パクリタキセルに比べ、優れている

**CONCLUSIONS**  
Gefitinib is superior to carboplatin–paclitaxel as an initial treatment for pulmonary adenocarcinoma among nonsmokers or former light smokers in East Asia. The presence in the tumor of a mutation of the EGFR gene is a strong predictor of a better outcome with gefitinib. (ClinicalTrials.gov number, NCT00322452.)

### 批判1

- 無増悪生存曲線がクロスしている
  - 6ヶ月までは、CP併用療法の方が無増悪生存確率が高い
  - しかも、8ヶ月以降は、No. at riskによると患者の数が少ない
- クロスしている理由を合理的に説明できないとゲフィチニブが優れていると判断できないのでは？

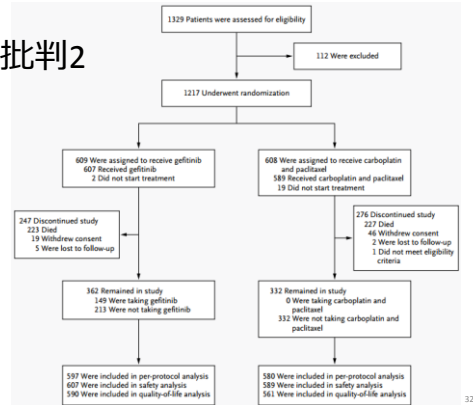


## 批判2

- CP併用療法608人のうち、追跡終了時点で、332人中0人がCP併用療法を受けていなかった
- もし仮に、服薬率が0%だったとしたら、CP併用療法が効くはずはない
- 効かない治療に比べゲフィチニブが非劣性という結果を根拠として、ゲフィチニブを推奨することはできないのでは？

31

## 批判2



32

## 批判3

- この試験はそもそも非劣性試験として計画されたはず
- 非劣性試験から「優れている」とまで言っているの？

### CONCLUSIONS

Gefitinib is superior to carboplatin–paclitaxel as an initial treatment for pulmonary adenocarcinoma among nonsmokers or former light smokers in East Asia. The presence in the tumor of a mutation of the *EGFR* gene is a strong predictor of a better outcome with gefitinib. (ClinicalTrials.gov number, NCT00322452.)

33

## 非劣性試験として計画して 優越性試験として報告してよいか

- 「非劣性→優越性」のスイッチング
  - 緩い基準から厳しい基準へ
  - このとき、統計学的な問題は生じない
- 「優越性→非劣性」のスイッチング
  - 厳しい基準から緩い基準へ
  - 優越性が証明できそうにないから、基準を緩める、という操作を認めることになってしまうため、許されない

34

## Key words & further reading

- 非劣性試験 (non-inferiority trial)
  - 非劣性マージン (non-inferiority margin)
  - スイッチング (switching)
  - 分析感度 (assay sensitivity)
- Tanaka S, Kinjo Y, Kataoka Y, Yoshimura K, Teramukai S. Statistical issues and recommendations for noninferiority trials in oncology: a systematic review. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 1;18(7):1837-47.

35