

表1. 種々の状況における各同時対照の有用性

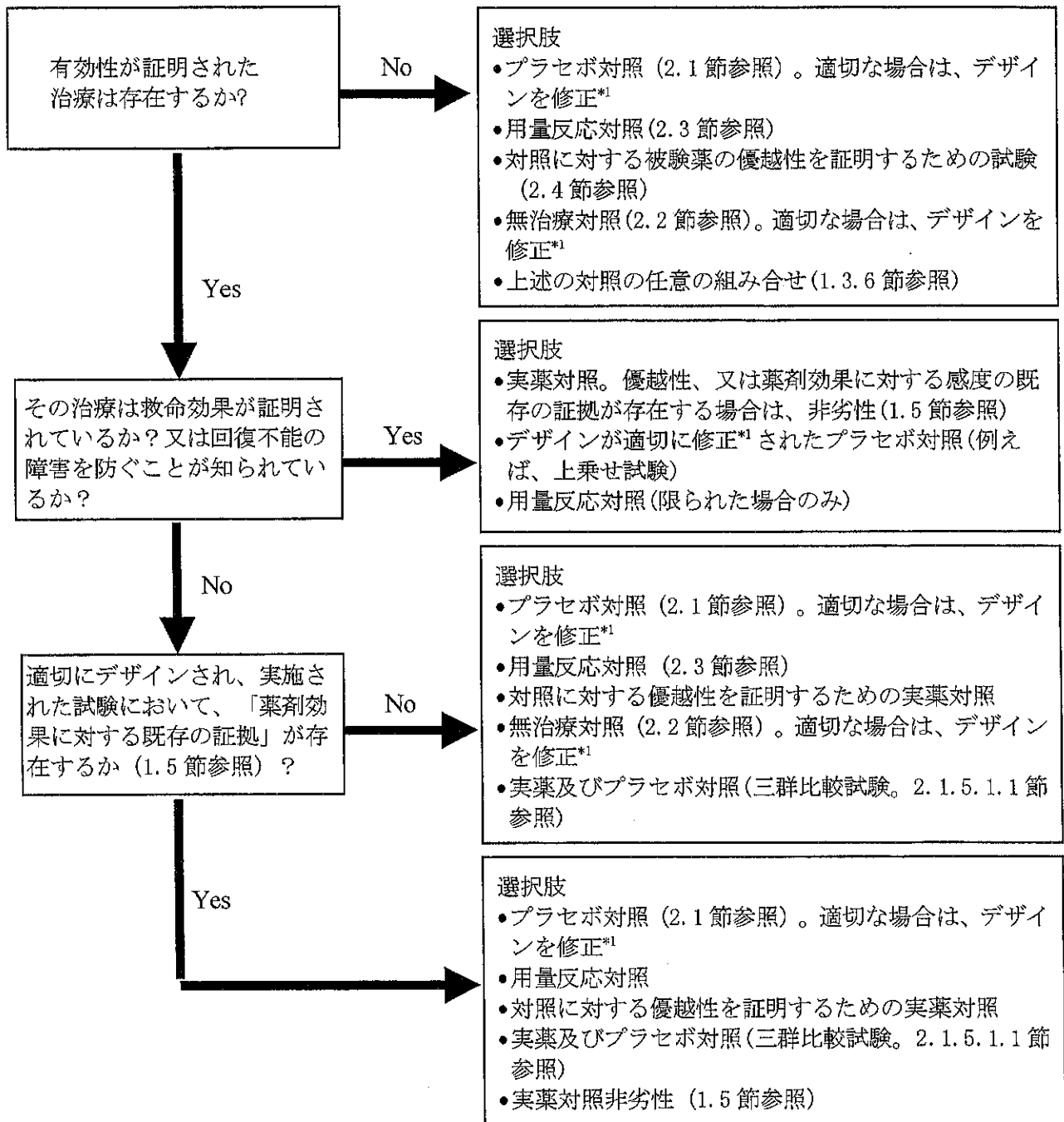
試験の目的	対照の種類							
	プラセボ	実薬 (非劣性)	実薬 (優越性)	用量反応	プラセボ +実薬	プラセボ +用量反 応	実薬+ 用量反応	プラセボ +実薬 +用量反応
「絶対」的 な効果の大 きさの測定	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y
効果の存在 の証明	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y
用量反応関 係の証明	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y
治療間の比 較	N	P	Y	N	Y	N	P	Y

Y = Yes, N = No, P = 可能

(「薬剤効果に関する感度の既存の証拠」があるか否かによる)

図 1. 有効性を証明するための同時対照の選択

この図は対照群を選択する際の基本的な考え方を示すものである。実際の決定は個別の地域において利用可能な薬剤や医療に依存する。



*1. 上乘せ、置換え、早期離脱、短期のプラセボ期及びランダム化治療中止試験 (2.1.5.2 節参照)。

(参考)

「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」 に関する質疑応答集

Q1. 本ガイドラインの位置付けを明らかにして頂きたい。

A1.

本ガイドラインは、「1.1 ガイドラインの構成の概略と目的」に述べられているとおり、医薬品の承認審査資料を収集する目的で実施される臨床試験、特に有効性を証明するための試験において、適切な対照群を選択するための一般的な考え方を、科学的、倫理的及び試験の実務的な観点から示したものである。

本ガイドラインは、個々の臨床試験における対照群の選択に関するものであり、臨床データパッケージ全体の構成のあり方に関する指針を示すものではない点に注意が必要である。

本ガイドラインに示された考え方は、医薬品の有効性評価において従来からきわめて重要とされているものであり、どの時点で実施された試験についても適用可能である。

Q2. 本ガイドラインを実際の試験に適用する際に必要な対応等があれば挙げて頂きたい。

A2.

本ガイドラインは、対照群選択の「考え方」を示すものであり、試験実施の手続き等を具体的に定めることを目的とするものではない。しかし、承認審査の段階で、本ガイドラインに基づいた検討が試験のデザイン、実施、解析等の各段階で適切に行われたことを実際の記録等により確認できるような形で試験関連文書（総括報告書等）を作成することにご配慮頂きたい。

具体的には、例えば、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（平成8年5月1日薬審第335号）」における「9 治験の計画」、「10 治験対象患者」、「11 有効性の評価」に、必要に応じて、本ガイドラインに関する記載を盛り込むべきである。また、今後、承認申請の際に提出されるコモンテクニカルドキュメントにおいても、本ガイドラインに対応する記載が求められている箇所があることにご注意頂きたい。

Q3. 「分析感度」についての平易な解説をお願いしたい。特に非劣性の証明により有効性を主張しようとする場合の分析感度を保証する方法を示して頂きたい。

A3.

本ガイドラインで「分析感度」は、「有効な治療と有効性の低い（あるいは無効な）治療とを区別する力として定義される臨床試験の特性（1.5節）」とされている。本ガイドラインでは、承認審査における有効性の証明の重要性及びそれに伴う困難さを念頭に置いた上で、適切な臨床試験のデザイン・実施のあり方が論じられており、「分析感度」はその意味合いにおける概念的な用語として使用されている。

「分析感度」は、様々な領域（例えば臨床検査法の評価等）において固有の意味で用いられてきた用語であるが、本ガイドラインにおける「分析感度」もまた、本ガイドライン領域に固有の意味で使用されていることにご注意頂きたい。

非劣性の証明により有効性を主張する際の分析感度を保証するためには、本ガイドライン 1.5.1 節に示された 4 段階のステップを踏まえることが重要である。

Q4. 「ある種の試験の誤り」が治療群間で観察される差を小さくする場合と、ばらつきを増加させて信頼区間を広くする場合のそれぞれの例示と解説をお願いしたい。

A4.

まず、「ある種の試験の誤り」が治療群間の差を小さくすることと、ばらつきを増加させて信頼区間を広くすることは排他的な概念ではないことに注意が必要である。治療群間の差を小さくする「試験の誤り」が同時に信頼区間を広くする要因であることもあり、全ての場合に非劣性検証を容易とする、あるいは逆に検証を困難にするとは限らない。臨床的に不適切な評価変数の採用、評価基準の不遵守、許容できる併用薬・併用治療からの逸脱、組み入れ基準違反等は状況によってその影響が変わりうる。

治療群間の差を小さくする「試験の誤り」の例としては、臨床的な差を捉えられない尺度による評価、不適切な評価時期等が挙げられる。このような問題がある場合には、両群間の差が小さくなることで、結果として本来は対照薬に劣っている薬剤が誤って対照薬に対し劣らないとの判断を下してしまう可能性が生じる。信頼区間を広くする「試験の誤り」の例としては、目標とした被験者数が集積できない場合はもちろんのこと、評価変数が計量値の場合に、施設間の差が十分検討されていない測定機器を用いること、測定精度が適切でないこと等が挙げられる。これらによって、予め想定していないばらつきが生じることにより、目的とした仮説を検証できない可能性が生じる。

いずれの場合であっても「ある種の試験の誤り」が試験結果に与える影響の大きさについて一般的な目安を設けることは不可能である。しかし、試験計画時には、既存

の情報から各種の誤りが試験結果にどの程度の影響を生じさせるか十分検討することが重要である。

Q5. 本ガイドラインには「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が保証されているとは言いがたい領域が例示されているが(1.5.1.1節)、これらの領域では、我が国においても優越性試験(特にプラセボ対照試験)でなければ有効性の検証試験とみなされないのか。

A5.

ガイドラインの当該箇所に併せて記載されているように、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」の有無は、「ある程度までは判断の問題」である。1.5.1.1節に記されたのは、「プラセボ群で大きな改善や変動が認められたり、治療効果が小さかったり大きくばらつくような」疾患の例であって、かかる疾患領域において試験が実施された全ての薬剤について「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が存在しえないという意味ではない。

また、医薬品の有効性に関する主張・判断が、単独の試験のみに基づき行われることは稀である。通常、そのような主張・判断は、複数の探索的・検証的試験からなる臨床データパッケージに基づいて行われており、また、行われるべきものである。

しかし、本ガイドラインにおいて繰り返し述べられているように、優越性試験を採用することにより、薬効評価における非劣性試験の短所を回避できるのは事実である。臨床データパッケージにいかなる試験を盛り込むかを慎重に検討した上で、可能な場合には、プラセボ対照試験を含む優越性試験を積極的に採用すべきである。

Q6. 各種対照における試験デザイン上の工夫として挙げられている例を説明して頂きたい。

A6.

本ガイドラインでは、臨床試験の倫理性、科学性、実施可能性等の観点から、試験の目的に応じてそれぞれの対照の長所が十分に活かされ、また短所がカバーされるよう、試験デザイン上の工夫がいくつかの具体例とともに説明されている。

例えば、プラセボ対照試験では、対照群の追加、標準治療への上乗せ、既存治療の置換え、無効な治療からの早期離脱、プラセボ期を限定すること、ランダム化治療中止等のデザイン上の修正、工夫が挙げられている(2.1.5節参照)。実薬対照試験では、複数の用量群の設置、試験の初期や最後に短期間のプラセボ対照期を設けること等の例が挙げられている(2.4.5参照)。

Q7. 「相対的な有効性、安全性 (1.4.2 節)」とはどういう意味か。特に承認取得という目的にどのように寄与すると考えられるのか。

A7.

本ガイドラインの 1.4.2 節は、試験の目的が、被験薬の有効性 (安全性) の検証自体ではなく、被験薬とそれ以外の治療の有効性 (安全性) の比較である場合を指している。比較には、全般改善度 (有効率) といった総合的な評価項目が用いられることもあれば、直接に計測される数値化された指標が用いられることもあるであろう。なお、本節で説明されているのは薬剤 (治療) 間の相対比較であり、ある薬剤 (治療) 自身のリスクベネフィットの比較考量ではない点に注意が必要である。

「相対的な有効性、安全性」に関する試験の必要性・有用性は、各地域において承認申請の際に求められる臨床データパッケージの内容によって異なる。