

2-P-69 被験薬と対照薬間のeffect sizeに関する要素の研究

福永悟史、草間真紀子、松木則夫、小野俊介

東京大学大学院 薬学系研究科 医薬品評価科学講座



背景

- 精神・神経疾患領域のプラセボ対照試験において、薬理効果以外の要素（プラセボ投与確率、年度、ベースラインの重症度など）が試験成績に影響を与えたとの報告がある。
- 他の疾患や実薬対照試験での検討は十分に行われていない。
- これまでの研究では、臨床試験間の被験薬や対照薬の違いが解析で考慮されておらず、薬理効果以外の要素による影響は必ずしも明確ではなかった。

目的

- 様々な疾患の臨床試験を対象に、被験薬または対照薬の薬理効果の影響を調整した上で、試験成績 (effect size) と関連性を有する試験デザイン等の要素について検討した。

【仮説】

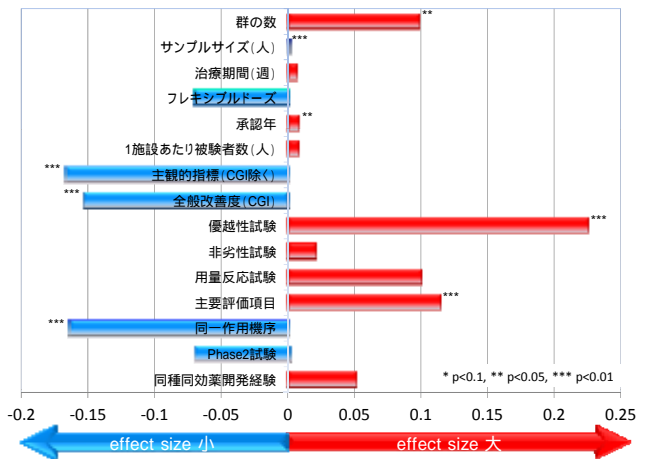
- 対照薬の投与確率が大きいと、被験者や評価者もつ効果への“期待”が小さくなる
effect sizeが大きくなる
- “評価の難しさ”は、評価結果のばらつき・差の見出しにくさにつながる
effect sizeが小さくなる
- 開発者の“経験”や臨床試験実施までに得られた“データ量”が多ければ、差を見出しやすい試験計画の立案につながる
effect sizeが大きくなる

要約統計

表1 要約統計

変数	category	n	% / mean	変数	category	n	%	
effect size	placebo	43	0.577*	用量調節	flexible	109	56.5	
	active control	150	0.078*		fixed	84	43.5	
study design	優越性	32	16.4	エンドポイント	主観的指標 (CGI以外)	30	15.5	
	非劣性	57	29.2		主観的指標 (CGI)	84	43.5	
	用量反応	19	9.7	客観的指標	79	40.9		
	その他	87	44.6	主要評価項目	yes	47	24.3	
群の数		2	1.0	no	146	75.7		
		3	28	14.5	同一作用機序	yes	153	79.3
		4	22	11.4		no	40	20.7
		5	2	1.0	Phase2試験	yes	36	18.7
		all	193	2.4*		no	157	81.3
総被験者数	all	194	236.1*	同種同効薬開発経験	yes	93	47.9	
治療期間 (週)	all	194	8.5*		no	101	52.1	
1施設あたりの平均被験者数	all	182	5.1*	臨床試験数: 145				
承認年	all	194	1996.7*	被験薬-対照薬の組合せ: 194				

解析結果



まとめ

- 混合効果モデルを用いて、薬理効果に關係する要素を調整し、それ以外の要素と試験成績 (effect size) との関連性を検討することができた。
- 薬理効果以外の要素が試験成績に影響しうることが示唆された。臨床試験計画を検討する際には、先行する臨床試験成績の他に、被験者数や群の数といった要素にも留意してeffect sizeを見積もることが有用かもしれない。

結果

- 効能、被験薬、臨床試験、さらに被験薬-対照薬の組合せを考慮した上で、effect sizeと関連する要素を検討できた

- 薬理効果以外の要素とeffect sizeに関連性があることが示唆された

表2 effect sizeの大きさと関連する要素

effect sizeとの関連性	要素 (説明変数)
effect sizeが大きくなる	群の数、優越性試験*、主要評価項目*、承認年*
effect sizeが小さくなる	サンプルサイズ、主観的指標、全般改善度 (CGI)、同一作用機序*

* 対照薬の違い (プラセボ vs 実薬)、評価指標の位置づけ、年度の影響、被験薬の作用機序の違いを調整するために加えた説明変数

方法

■対象医薬品

- 1970年～2011年の国内承認品目 (90成分、145臨床試験)
- うつ病、統合失調症、高血圧、気管支喘息、糖尿病を効能とする医薬品
- 下記情報収集可能な後期第 相または第 相 二重盲検無作為化並行群間比較試験

■収集項目

- 各群の有効性評価指標¹⁾における最終評価時とベースラインとの差 (effect size: adjusted Hedges' gの算出に利用)
- 表1に記載した試験デザイン・その他の要素を収集。
- 承認年は1970年を1、1971年を2、…、2011年を46に置き換えたものを説明変数とした

■情報源

- 申請資料概要 (CTD module 2)、審査報告書、インタビューフォーム、承認申請に用いられた臨床試験に関する公表文献

■解析

- 混合効果モデルを用いた