

# ライティング後草

エグゼクティブ・アドバイザー 林 健一

## 第4回 正しい比較相手は何か

国内で公開された映画の2019年の興行収入が発表された。1位を占めたのは新海誠監督の「天気の子」で、年間興行収入は140億6,000万円に達したそうである。しかし、この作品に対するYahoo!映画の評価は平均で3.73点にとどまっている。2018年の興行収入1位「ボヘミアン・ラプソディ」の平均が4.52点であったことを考えると、これはかなり低い点数である(いずれも2020年1月31日時点の点数に基づく)。

もちろん、ウェブサイトに投稿された評価を鵜呑みにするのは危険である。しかし、13,829件に及ぶ評価の平均値にはそれなりの意味がある。そこで、評価が低い原因を探るためにユーザーレビューのコメントを見ることにした。その結果わかったのは、同じ新海監督の2016年の作品「君の名は。」と比較するコメントが実に多いということである。

有名な映画監督が新作を発表したら、その出来栄を同じ監督の過去の作品と比較したくなるという気持ちはよくわかる。しかし、「君の名は。」はアニメ映画の中でも傑出した作品である。新海監督がどれほどの天才であれ、発表する作品すべてに「君の名は。」と同水準の完成度を要求されたら、さすがにつらいであろう。ここはもう少しおおらかな気持ちになって、通常のアニメ映画、あるいは通常の映画を比較相手にしたいところである(私自身の個人的感想を言えば、「天気の子」の出来栄はかなりのもので、平均が4点を超えてもよいように思える)。

さて、医薬品の開発でも何を比較相手とするかが問題になることがある。たとえば、実対照薬を用いた非劣性試験を実施するとき、疾患領域によっては同じ薬理作用を有する薬剤が複数承認されていることがある。こうした状況でも、おおらかな気持ちになって、平均的な有効性を持つ薬剤を対照薬に選んでよいのであろうか。残念ながら、規制当局はそうした選択を認めないようで、非劣性試験に関する留意点をまとめた米国食品医薬品局のガイドライン1)には以下のような内容が記載されている。

同じ薬理分類に属する複数の薬剤が存在し、それらの治療効果が臨床試験によってばらつく場合には、メタアナリシスを実施して平均的な治療効果を算出することが妥当である。そのうえで、対照薬には治療効果が最も大きな薬剤を選択すべきである。

この要求の厳しさを理解していただくために説明を補足する。まず、非劣性試験を実施する際には、対照薬とプラセボとの比較試験のデータから、対照薬とプラセボとの治療効果(アウトカムの群間差)を算出する。続いて、対照薬とプラセボの群間差よりも小さく、かつ臨床的に許容できる差を非劣性マージン $\Delta$ に設定する。そして、被験薬と対照薬の比較試験を実施して「被験薬の有効性は対照薬よりも $\Delta$ 以上劣ることはない」という仮説を検証するのである。

この場合、 $\Delta$ が小さければ小さいほど、仮説を検証するのは難しくなる。たとえば、以下の2つの仮説を見比べていただきたい。統計学の専門知識がなくても、仮説2を検証するほうが難しいことはご理解いただけるであろう。

仮説1:被験薬の改善割合は対照薬の改善割合よりも30%以上劣ることはない。

仮説2:被験薬の改善割合は対照薬の改善割合よりも10%以上劣ることはない。

米国のガイドラインでは、同じ薬理分類に属する既承認の薬剤が複数存在する場合には、各薬剤のプラセボ対照試験のデータを併合して薬剤全体とプラセボとの群間差を算出することを要求している。このため、プラセボとの群間差が小さな試験が存在すれば、算出されるプラセボとの群間差は小さくなる。この群間差に基づいて非劣性マージンを決定するのであるから、必然的に非劣性マージンも小さくなる。そのうえで、対照薬にはプラセボとの群間差が最も大きな薬剤を選ぶのである。

要するに、「効果が弱い薬剤の臨床試験成績も含めて小さなマージンを設定した後、効果が最も強い薬剤と勝負しろ」というのである。日本の規制当局が同様の要求をしているかどうかは定かでないが、日・米・欧州連合の3極で承認を取得したいのであれば、米国のガイドラインを無視することはできない。

「ルパン三世 カリオストロの城」「うる星やつら2 ビューティフル・ドリーマー」「クレヨンしんちゃん嵐を呼ぶモーレツ!オトナ帝国の逆襲」「魔女の宅急便」「となりのトトロ」「モンスターズ・インク」「サマーウォーズ」「君の名は。」「この世界の片隅に」…。これらと比べて、少なくとも劣らない作品を作れ。こんなことを言われたら、ほとんどの監督は嫌な顔をするだろう。でも、医薬品の開発では同じことが要求されるのである。いやはや、なんとも厳しい世界である。

参考文献:

1) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness.

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information> から入手可能