

## FDA ガイダンス・癌臨床試験のエンドポイント（解説） 癌臨床試験のための最適なエンドポイントの選択

手良向 聡<sup>1)</sup> 福島 雅典<sup>1,2)</sup>

臨床試験におけるエンドポイント (endpoint) とは、「臨床試験の目的に関連する仮説を検証する上で臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目、またはそれらの合成指標」と定義される。エンドポイントの設定は、試験をデザインする上で不可欠の要件であり、エンドポイントに係るデータによって検証しようとする仮説を定量的に検討でき、結論の主要な根拠を得ることができる<sup>1)</sup>。試験目的に合致した最も重要なものを主要(primary)エンドポイント、それ以外を副次(secondary)エンドポイントと呼ぶ。

2007年5月、「抗がん剤および生物製剤の承認のための臨床試験エンドポイント」についてのガイダンスがFDAから公布された。「序」に述べられているように、FDAは1990年代から特定の癌腫(多発性骨髄腫、卵巣癌、原発性脳腫瘍、肺癌、大腸癌、前立腺癌、急性白血病)における承認のためのエンドポイントについて、ASCO(米国臨床腫瘍学会)、ASH(米国血液学会)などとワークショップを定期的に共催し、議論を積み重ねてきている<sup>2)</sup>。本ガイダンスはそれらの一般原則に関する集大成である。また最近では、分子標的薬剤などの新しい作用機序を有する製品の開発が盛んであるが、本ガイダンスは臨床的有益性(clinical benefit)の観点から、どのエンドポイントが妥当であるかという議論を行うための基礎を提供するという意味でも重要である。

本ガイダンスで述べられているように、例えば、あるイベント(死亡、増悪など)が発生するまでの時間をエンドポイントとする場合には、そのイベントについての詳細な定義を臨床試験開始前に臨床試験実施計画書(プロトコル)および統計解析計画書に記載しておく必要がある。なぜならば、この定義を臨床試験開始後に決定することによって結果を操作することが可能だからである。事後的な操作についての疑惑を払拭するためには、臨床試験開始前に全てのエンドポイントとその定義を決定し、文書として残しておくしか方法はない。特に、本ガイダンス(Ⅲ.B.項および付録2,3)で最も議論されているのは無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)の解析で、臨床的増悪を増悪の定義に含めるか否か、増悪日として放射線学的評価日と来院日のどちらを割り当てるのかななどの問題が詳細に述べられている。また、データ解析時には結果の頑健性を確認するために感度分析を行うことが推奨されている。

腫瘍反応の評価について、最近ではRECIST基準が標準になりつつある。しかしながら、反応判定基準は測定方法に大きく依存しており、RECIST基準を見てもわかるように、胸部X線写真、CT、MRI、超音波、内視鏡、腹腔鏡、腫瘍マーカーなどの測定技術についての仕様が詳細に規定されている。これらの測定技術は日進月歩であり、最新の技術に合わせて定期的に基準を見直す

1) 京都大学医学部附属病院探索医療検証部 2) 財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター

必要がある。これが、測定方法に大きく依存したエンドポイントの避けることのできないデメリットである。一般的には、エンドポイントの測定方法、正確度と精度を事前に注意深く検討したか否かが結果を大きく左右する。また、FDAは迅速承認のために代理エンドポイント(surrogate endpoint)が有用であることを認めているが、患者の視点を考慮した臨床的意義について十分な議論が必要であり、その代理エンドポイントが臨床的有益性を合理的に予測する可能性が高いことを申請者は提示する必要がある。

対象となる癌種、治療法の特長、デザインの特徴、統計学的な評価法などを十分に吟味した上で、最適なエンドポイントを決定する作業はプロ

トコル作成上で最も困難な作業の一つである。本ガイダンスは、腫瘍学分野の医薬品等の承認のために規制当局と申請者が議論する際の指針として役立つだけでなく、癌臨床試験を計画・実施するすべての医師・研究者にとって役立つと期待される。

#### 文 献

- 1)小田英世, 山中竹春, 大門貴志, 手良向聡, 松井茂之, 福島雅典. エンドポイントの臨床的・統計的論点. 薬剤疫学. 2004; 9(suppl): S28-S29.
- 2)FDA Project on Cancer Drug Approval Endpoints. Available from : [http://www.fda.gov/cder/drug/cancer\\_endpoints/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/cancer_endpoints/default.htm)

\* \* \*