

## 経時測定データにもとづく代替エンドポイントの統計学的評価

臨床試験において、試験期間の長期化や費用の問題などにより臨床的に最も妥当と考えられる真のエンドポイントのデータを得ることが現実的に難しい場合、代替エンドポイントを利用した治療効果の評価が求められる。がん領域では、主要エンドポイントとして設定されることが多い全生存時間（OS: Overall Survival）の観察に長期間の追跡が必要となってきたことや新薬承認プロセスの迅速化への要請が高まっていることを背景として、無増悪生存時間（PFS: Progression Free Survival）などの比較的早期に捉えることの出来る代替エンドポイントを用いる試験が増加している。一方で、近年の化学遺伝学やオミックス解析の発展に伴い薬物の分子レベルの動態がより詳細に追及されるようになりつつあり、代替エンドポイントを構成し得ると考えられるバイオマーカーがこれまで以上に数多く特定されるようになってきた。バイオマーカーは経時的に測定がなされるが、エンドポイントとしては2値変数や生存時間変数の形で要約されることが多く、測定値全体の情報を利用したより妥当性の高い代替エンドポイントの構成が期待される場所である。

代替エンドポイントを使用するメリットは多岐にわたるが、一方で不適切なエンドポイントが用いられたことにより臨床的に興味のある本来の治療効果について誤った結論が導かれることになってしまった例も見受けられる。代替エンドポイントとして妥当であるためには、真のエンドポイントに対する効果を代替エンドポイントに対する効果により正しく予測できる必要があるため、こうした観点から代替性の評価に関して多くの統計学的なアプローチがなされ、現在までに様々な指標が提案されてきた。

本抄読会では、代替性の評価にあたって議論されてきた統計学的アプローチに関して、特にPrenticeの基準をもとにした古典的な評価手法とメタアナリシスによる手法についてのレビューをおこなう。また、代替エンドポイントの候補となる変数が経時的に測定され、真のエンドポイントが生存時間変数である状況に対するjointモデルを用いたそれらの拡張と適用例を紹介する。

### 主要文献

- Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, der Elst W, et al. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom. J.* 2015; 1: 104-32.
- Renard D, Geys H, Molenberghs G, Burzykowski T, Buyse M, Vangeneugden T, et al. Validation of a longitudinally measured surrogate marker for a time-to-event endpoint. *J. App. Statist.* 2003; 30: 235-47.