

## 複合エンドポイントを対象としたアダプティブ臨床試験

臨床試験の主要エンドポイントは、試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべきであり、通常ただ一つに設定すべきと考えられている。医師主導の臨床試験や治験が数多く実施されている疾患領域においては、有効性評価のためのエンドポイントがこれまでの実績もあり、確立されていることから、試験の目的や位置づけに応じて典型的な1つのエンドポイントが設定されることが多い。例えば、固形がんに対する奏効割合、Progression Free Survival (PFS)、Overall Survival (OS)、アメリカ・リウマチ協会(ACR)が作成した関節リウマチに対するACR20%改善率などのエンドポイントは、該当する多くの臨床試験において汎用されており、臨床的意義やその位置づけが確立されている。

一方、再生医療等製品や希少疾患に対する治療薬の有効性やプログラム医療機器の有用性を評価する状況では、必ずしも設定すべきエンドポイントが明らかではなく、議論の余地がある。本発表の Motivation となった事例はある再生医療等製品の開発に関するものであり、複数の複合エンドポイントの構成方法が検討された。当該事例では、臨床的な改善と画像的な改善のいずれも重要な有効性の要素と考えられたことから、両方の改善を組み合わせたエンドポイントを設定することにより、再生医療等製品の有効性を適切に説明可能であり、説得力のある結果を示すことが可能と考えられた。しかし、事前の検討により、臨床的な改善のうち画像的な改善がどの程度占めるか（両改善の相関と呼ぶこととする）により、臨床的な改善または画像的な改善を示した場合に改善ありと判定する「ORの複合エンドポイント」と臨床的な改善及び画像的な改善の両方を示した場合に改善ありと判定する「ANDの複合エンドポイント」との間で、検出力に大きな差異が生じることが確認された。また、設定すべきエンドポイントが臨床的な改善と画像的な改善の相関の程度に大きく依存する一方で、これらの相関の程度は開発品の有効性の特徴を表す量でもあることから、事前に得られているデータから十分に把握することは困難な場合が多い。

そこで、本発表では、上述の Motivation 事例の設定を想定し、「ORの複合エンドポイント」と「ANDの複合エンドポイント」のいずれかを中間解析において選択し、かつサンプルサイズ再設計を行うアダプティブ臨床試験について検討した内容とその性能を評価したシミュレーション実験の結果を示すこととする。