

サロゲートエンドポイント：定義，パラドックス，適切性

臨床試験においてサロゲートエンドポイントを用いることがある。特に，真のエンドポイントのデータを得るためには長期の追跡や多額の費用を要する場合，サロゲートエンドポイントが用いられる。これまでにサロゲートの定義として，*statistical surrogate* や *principal surrogate*, *strong surrogate* といった定義が提案されてきた。*principal surrogate* や *strong surrogate* は因果推論の枠組みから提案された定義である。しかし，これらの定義はサロゲートパラドックスと呼ばれる現象に苦しむことになる。サロゲートパラドックスとは，治療がサロゲートに対して望ましい効果をもち，サロゲートとアウトカムが強い相関関係にあるにもかかわらず，治療がアウトカムに対して望ましくない効果をもつ現象である。そのため，サロゲートパラドックスが発生しえない *consistent surrogate* という定義が提案されている。

サロゲートに関する大きな問題のひとつは，どのサロゲート候補を臨床試験の主要な評価項目として用いるのが適切かという問題である。すなわち，適切なサロゲートが備えるべき性質と，その性質の検討方法が問題となる。本抄読会では適切なサロゲートが備えるべき性質として，治療のサロゲートに対する効果の方向と大きさから，治療の真のアウトカムに対する効果の方向と大きさが予測可能であるという性質を設定する。そして，方向の予測に有益な定理とこれまでに複数提案されている *surrogacy* の指標を紹介する。その中で，サロゲートを議論する際には非常に多種類の因果構造を考慮する必要があることや，因果推論からのアプローチがいまだ多くの問題点を抱えていることに言及する。

主要文献

VanderWeele TJ. Surrogate measures and consistent surrogate (with discussion and reply). *Biometrics*. 2013; **69**: 561-81.

Joffe MM, Greene T. Related causal frameworks for surrogate outcomes. *Biometrics*. 2009; **65**: 530-8.

Fleming TR, DeMets, DL. Surrogate endpoints in clinical trials: Are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996; **125**: 606-13.