

## 代替エンドポイントのフレームワーク

代替エンドポイントは、1980年代のエイズ危機を契機として、新規治療法の臨床試験を迅速化することを目的として導入され、現在では、従来型および迅速承認プログラムの両方で広く利用されている。米国食品医薬品局（FDA）は、21世紀 Cures Actの一環として、これまで承認時に利用された、またはFDAがガイダンスやその他の文書で受け入れを示した代替エンドポイントを100以上掲載したリストを公開するなど、臨床試験における代替エンドポイントの利用に対して積極的に開発者側とのコミュニケーションを図っている。

代替エンドポイントの利用にあたっては、生物学的妥当性、予後予測性、そして最も重要な点として、代替エンドポイントにおける治療効果と真のエンドポイントにおける治療効果との間に強い関連があることを示す統計的証拠に基づいて、事前に正当化しておく必要がある。しかし、FDAが受け入れ可能であるとした慢性疾患の治療に対する代替エンドポイントのうち、約60%で真のエンドポイントとの治療効果の関連性を示す証拠を欠いていることが指摘されるなど<sup>1</sup>、その判断の根拠や透明性にはいまだ議論がある。2024年7月にはCONSORTガイドライン、SPIRITガイドラインの拡張版として、CONSORT-Surrogate、SPIRIT-Surrogateが発表されており、代替エンドポイントを用いる臨床試験の計画や報告において、その根拠や透明性の高い説明が求められるようになってきている<sup>2,3</sup>。

本抄読会では、現在取り組んでいる、医薬品および医療機器の開発、医薬品および医療機器の医療技術評価における代替エンドポイントの使用の許容性を判断するためのフレームワーク作成について紹介し、代替エンドポイントの利用において必要とされるポイントについて議論する。

1. Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al. Associations between surrogate markers and clinical outcomes for nononcologic chronic disease treatments. *JAMA*. 2024;331(19):1646-1654.
2. Manyara AM, Davies P, Stewart D, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2024;386:e078524.
3. Manyara AM, Davies P, Stewart D, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2024;386:e078525.