

テーマタイトル

実践的フレームワークを用いた代替エンドポイントの妥当性評価

テーマ紹介文

医薬品開発において、真のエンドポイントに基づくエビデンスを構築するには、多大なコストと時間がかかることが多い。この課題に対し、試験の効率化と患者への早期アクセス実現のために、代替エンドポイント（Surrogate Endpoint）の利用が議論されてきた。

GFR Slope（慢性腎臓病）、Minimal Residual Disease（血液悪性腫瘍）、UPCR（IgA 腎症）、Neurofilament Light chain（Amyotrophic Lateral Sclerosis）など、近年、規制当局との議論の俎上に載る事例は増えてきている。

代替エンドポイントを実際の医薬品申請で活用するためには、統計的な妥当性の検証が重要となる。その検証を説得力あるものにするために、その代替エンドポイントがなぜ臨床アウトカムを反映するのかという生物学的・臨床的文脈を踏まえた上で、規制当局が納得できる根拠を構築する必要がある。だからこそ、規制当局・製薬企業・アカデミアそれぞれの現場で代替エンドポイントに向き合う統計家が一堂に会し、実践的な判断軸を議論し合う場に大きな意義がある。

本セッションでは、まず、代替エンドポイントの評価フレームワークを紹介する。次に、ワークショップにおいて、各代替エンドポイントの事例を評価フレームワークに基づき、統計的なエビデンスはどのようなものがあるかを整理し、その情報で当該疾患、薬剤で代替エンドポイントとして適用可能か議論し、当該疾患・薬剤で代替エンドポイントとしての妥当性を評価する。産官学から異なる視点が交差することで、新たな論点が生まれることも期待している。

対象

医薬品開発に携わる統計家。ただし、代替エンドポイントの知識の有無及び経験については問わない。代替エンドポイントに馴染みのない方でも参加しやすいよう、当日はセッション内で基礎的な説明も行う。事前に読了を必須とする文献は設定しないものの、当日の議論を円滑に進めるため、参加者の方には以下の参考文献を事前に読んでいただき、代替エンドポイントに関する現状とガイダンスに関連する理解を深めておくことを推奨する。

参考文献

1. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2022 年度継続タスクフォース 7. 医療技術評価における多変量メタアナリシスと代替エンドポイント. Ver 1. 2023 年 4 月. (4.1 節および 4.10 節)
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202305_TSD_20.html
* 本報告書は医療技術評価や費用対効果評価の枠組みに基づくものであるが、4.1 節および 4.10 節の内容は薬事承認の議論においても当てはまる内容である。
2. 田中司朗, 大庭幸治, 吉村健一, 手良向聡. 代替エンドポイントの評価のための統計的基準とその適用事例. 計量生物学. 2010;31(1):23-48.
3. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled? *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(7):605-613. doi: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
4. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016 (Last Update: November 29, 2021). Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
5. ICH. *ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials*. Step 5. 1998. Section 2.2.6 "Surrogate Variables" Available from:
https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf
6. U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance for Industry: Expedited Program for Serious Conditions – Accelerated Approval of Drugs and Biologics*. CDER/CBER/OCE. December 2024. <https://www.fda.gov/media/184120/download>
7. U.S. Food and Drug Administration. Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-biologic-development>
8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/205/95 Rev. 6. Adopted 18 November 2023. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf