

代理エンドポイントでも画期的？

サロゲート（代理）エンドポイントが多用されすぎている。

今号で取り上げたフェブキソスタット（商品名フェブリク）はその典型である。大変な苦痛を伴う急性痛風発作（痛風性関節炎）を防止することが本来の目的であるはずだが、臨床試験で用いられたエンドポイントは血中尿酸値を 6.0mg/dL に低下させること、であった。プラセボはもとより、標準薬剤であるアロプリノールよりも急性痛風発作の発生頻度が高くなったが、エンドポイントを達成しているとして承認された。

同様に、抗 HCV 剤レジパスビル (LDV) / ソホスブビル (SOF) 配合剤 (商品名ハーボニー、L/S 合剤と略) の臨床試験でも「HCV 持続陰性化 (SVR)」というサロゲートエンドポイントが用いられた。プラセボや既存薬剤を対照としない臨床試験で、対象者の 99% で目標を達成した。自然の状態では持続陰性化率は極めて低いため、12 週以上 SVR が達成できる (SVR12) という結果は、ウイルス陰性状態が永続する可能性が期待でき、C 型肝炎ウイルスによる肝障害の進展が阻止されることを強く期待できる。しかし、サロゲートエンドポイントであることにはかわりない。

果たして、寿命延長を、抗 HCV 剤がもたらしうるかどうかの保証はまったくない。

それは、レジパスビル自体に、ソホスブビルの毒性を上回る毒性が強く疑われたからである。感染症や全身衰弱を推測させる毒性が、メーカーが安全量とした用量で認められ、臨床試験でも、使用期間の延長で感染症や骨折

など、全身衰弱に係る害反応が認められた。さらに問題は、臨床使用は配合剤であるのに、配合剤の毒性試験が実施されていない。

そのため、サロゲートエンドポイントで顕著な効力があっても、長期予後（寿命）をも改善しうるかどうかという点で、大いに疑問である（詳しくは次頁本文参照）。

一方、費用が膨大である。適応症どおりに慢性 HCV 感染者全員に用いられた場合、日本の年間薬剤費の総額に相当するほどの高額の医療費を要すると予想された。長期予後の不確実性と費用の点から、「画期的」とはどうてい言えない。本誌前号でソホスブビルに用いた「画期的」の表現は時期尚早であり、現時点での評価は「厳しく条件付きで使用」とする。

1990 年以降に開発された薬剤中、抗 HIV 剤は、真に画期的である。CD4 陽性リンパ球（ヘルパー T 細胞）の減少は、AIDS への進行や死亡増加を示す優れたサロゲートエンドポイントであった。

それでも、プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) が実施された。AIDS や AIDS 関連症候群 (ARC、いわば前 AIDS 状態) を対象とした最初の RCT では、282 人を対象とし 8 ~ 24 週間で死亡がプラセボ群 27 人、ジドブジン群 1 人であった。ARC から AIDS への進行を抑制し、圧倒的な死亡率改善が確認された。

抗 HIV 剤は毒性も強いいため、その後は、軽症患者に長期使用が有用かどうかを知るために RCT が必須であった。

抗 HCV 剤が真に画期的といえるためには、RCT による長期予後の改善が必要である。