





- Synthetic controlとは何か？
- Synthetic controlに求められるもの
- Synthetic controlの課題（事例紹介）

# 臨床試験の効率化に向けた議論

## 米国： 21st century cures act (2016～)

- 開発コスト削減・審査期間削減に向けた種々の取組み
  - RWEの利活用
  - マスタープロトコール/アダプティブデザイン
- 既に種々のドラフトガイダンスが公表

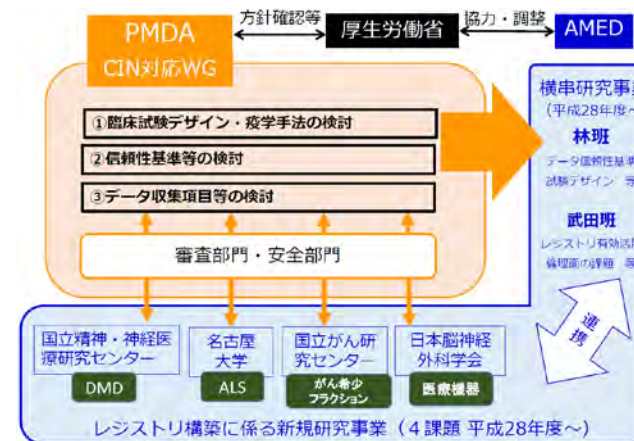


## ICH： renovation of ICH-E6 and E8

- 治験以外のデータソースの利活用

## ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

January 2017



## 日本： CIN構想やMID-NET

- 患者レジストリ等のRWD利活用を議論
- 製造販売前の臨床試験に関してガイダンス等は公表されていない

<http://atdd-frm.umin.jp/2017/slide/2-3.pdf>

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/21stCenturyCuresAct/default.htm>

<https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>

# RWD：承認申請前の活用方法

1. 市場調査・実施可能性調査
2. 試験計画への活用
3. 候補患者スクリーニング
4. **対照群としての活用（特に希少疾患）** ← 本発表で着目する活用方法

## Synthetic control dataとは？

RWDから抽出した治験の対照群データ



- Synthetic controlとは何か？
- Synthetic controlに求められるもの
- Synthetic controlの課題（事例紹介）

# 事例1：免疫CP阻害剤の開発試験（NSCLC）

Trial	Line	Histology	Comparison
CM017	2nd	SQ	Doc (n=135) vs Nivo
CM057	2nd	NSQ	Doc (n=290) vs Nivo
KN010	2nd	Both	Doc (n=343) vs Pembro
POLAR	2nd	Both	Doc (n=143) vs Atezo
OAK	2nd	Both	Doc (n=425) vs Atezo
KN021	1st	NSQ	Chemo vs Chemo+Pembro
KN024	1st	NSQ	Chemo vs Pembro
CM026	1st	Both	Chemo vs Nivo
KN189	1st	NSQ	PEM-based Chemo+PLB→PEM+PLB vs PEM-based Chemo+Pembro→PEM+Pembro
KN407	1st	SQ	CP/CnP+PLB vs CP/CnP+Pembro
KN042	1st	Both	Chemo vs Pembro
IMP130	1st	NSQ	CnP vs CnP+Atezo→Atezo
IMP131	1st	SQ	CnP vs CP+Atezo→Atezo vs CnP+Atezo→Atezo
IMP150	1st	NSQ	CP+Bev→Bev vs CP+Bev+Atezo→Bev+Atezo vs CP+Atezo→Atezo
CM227	1st	Both	Chemo vs Nivo+Ipi Chemo vs Nivo

2nd-lineのRCTは  
すべてドセタキセル対照  
(合計1336名)



妥当なsynthetic controlがあれば  
対照群の対象数を削減できたかもしれない

# 事例2 : blinatumomab for ALL

## 成人前駆B細胞急性リンパ性白血病に対するblinatumomab

- 2本のphase2でaccelerated approval @FDA (2014)
  - 206 trial (2010~, 20mo): 寛解割合 = 69% (n=36) > 閾値10%
  - 211 trial (2012~, 21mo): 寛解割合 = 43% (n=189) > 閾値30%
- **規制当局 (FDA/EMA) からの指摘**
  - **pivotal試験の211 trialの閾値30%は実在するデータを反映しているか?**
  - **regular (full) approvalにはOSの比較結果が不可欠**

**妥当なsynthetic controlがあれば、  
規制当局からの指摘に対応できたかもしれない**

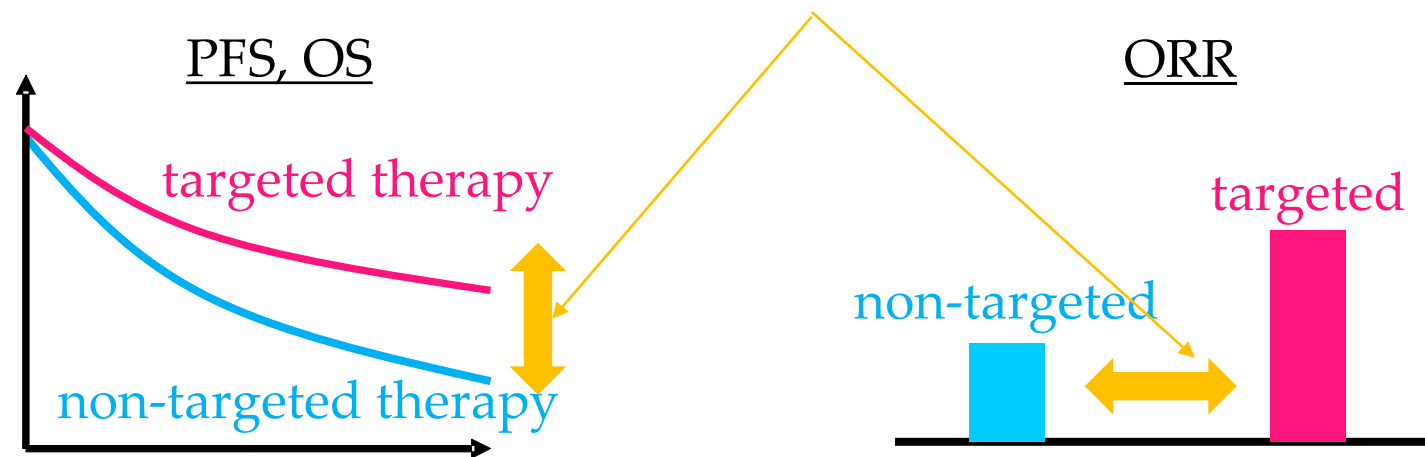
# Synthetic controlを活用する状況とは？

## 観察研究である（使用するデータから明らか）

- 治験データ（『精密な』患者背景・投与・有効性データ）
  - GCP準拠なので質の問題は最小化、必ず前向きにデータ収集される
- synthetic control（『粗雑な』患者背景・投与・有効性データ）
  - 前向き・後向きに収集されたデータ
  - GCPベースのSDVやデータクリーニングは実施されない（質の低下）
  - （他院紹介・転院等で）一部の原データは特定不可能なケースが存在

## 得られる結果のイメージ

※ 交絡を調整して比較する





# 対照群の適切さ

## 理想はランダム化

- ランダム化のメリット：**比較可能性の担保**
  - **交絡因子（例えばperformance status）が両群で等しく分布**
  - **未測定（未知の）交絡因子も両群で等しく分布**
- **ランダム化できない場合は統計手法で対処せざるを得ない**

## 統計手法を用いた交絡調整法

- マッチング
    - 交絡因子が複数あると使いづらい
  - 回帰分析、傾向スコア
    - 既知の交絡因子を用いた調整法
    - 検証不可能な、数学的な仮定を伴う
  - 操作変数法
    - 操作変数が存在すれば未測定の交絡因子まで調整できる
- **未測定の交絡因子は調整できない**
  - **対象数が一定数必要**

# Synthetic controlに求められるもの

## 交絡調整の要件を満たすこと

- **十分な対象数が必要**
  - 対象数が少ない場合は記述的な検討に過ぎない
- **交絡因子を漏れなく測定する必要あり**
  - ただし、欠測データや未測定 of 交絡因子に対する対処が不可欠

## データの信頼性

- 「承認申請への活用」を目的としたとき、**現状では統一ルールがない**
  - AMED林班では、議論のたたき台として「基本的考え方」を作成（ただし、患者レジストリの利活用が前提）
  - 米国の動向は不明、**ICH E6/E8でどのような基準が盛り込まれるか？**



- Synthetic controlとは何か？
- Synthetic controlに求められるもの
- Synthetic controlの課題（事例紹介）

# 事例を通じた課題抽出

---

事例1: 免疫CP阻害剤のsynthetic control

事例2: blinatumomabのsynthetic control

事例3: RET陽性NSCLCのsynthetic control

# 【再掲】 事例1：免疫CP阻害剤の開発試験（NSCLC）

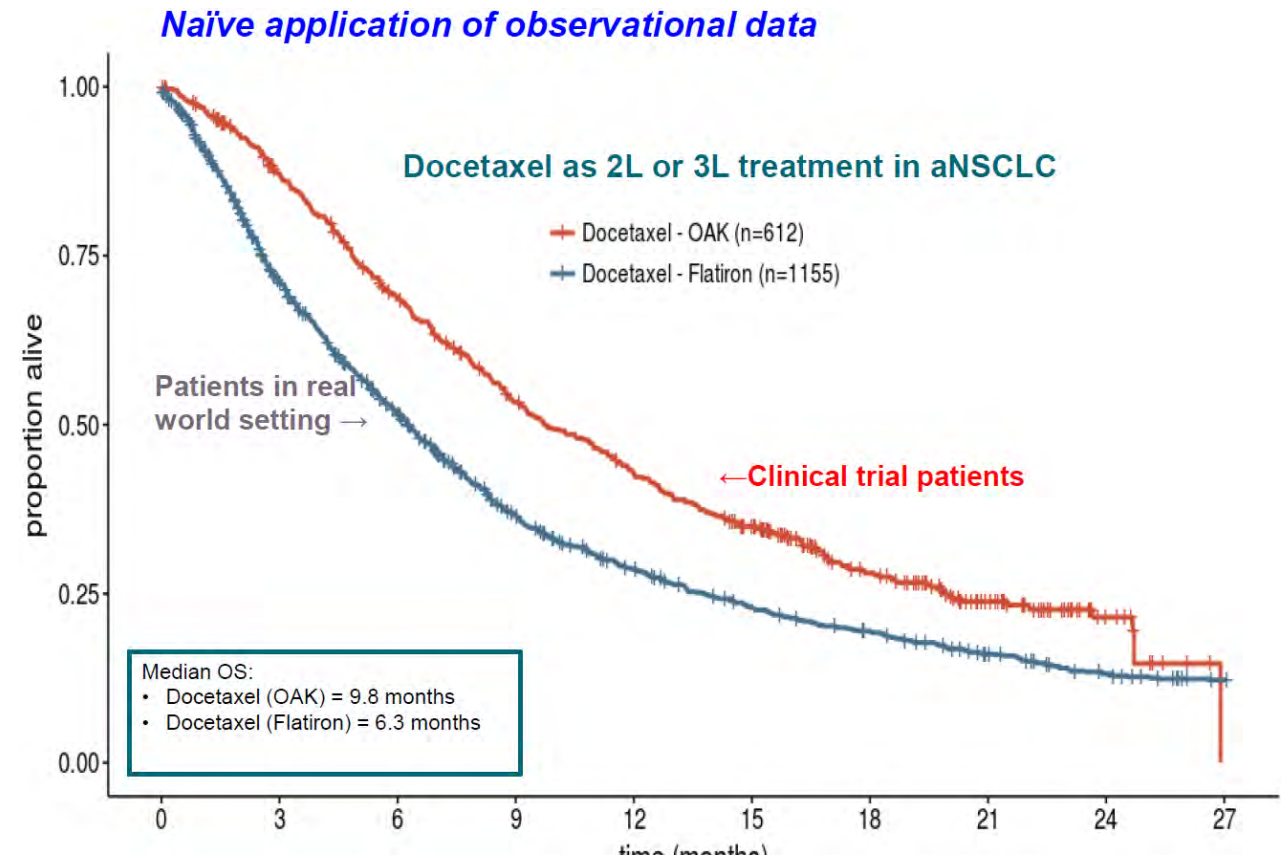
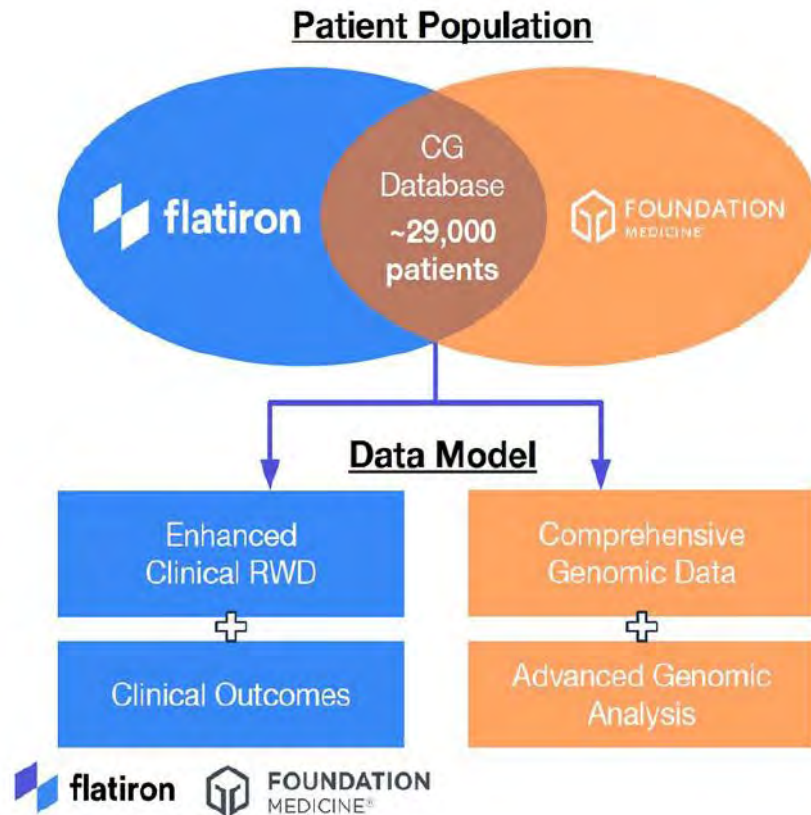
Trial	Line	Histology	Comparison
CM017	2nd	SQ	Doc (n=135) vs Nivo
CM057	2nd	NSQ	Doc (n=290) vs Nivo
KN010	2nd	Both	Doc (n=343) vs Pembro
POLAR	2nd	Both	Doc (n=143) vs Atezo
OAK	2nd	Both	Doc (n=425) vs Atezo
KN021	1st	NSQ	Chemo vs Chemo+Pembro
KN024	1st	NSQ	Chemo vs Pembro
CM026	1st	Both	Chemo vs Nivo
KN189	1st	NSQ	PEM-based Chemo+PLB→PEM+PLB vs PEM-based Chemo+Pembro→PEM+Pembro
KN407	1st	SQ	CP/CnP+PLB vs CP/CnP+Pembro
KN042	1st	Both	Chemo vs Pembro
IMP130	1st	NSQ	CnP vs CnP+Atezo→Atezo
IMP131	1st	SQ	CnP vs CP+Atezo→Atezo vs CnP+Atezo→Atezo
IMP150	1st	NSQ	CP+Bev→Bev vs CP+Bev+Atezo→Bev+Atezo vs CP+Atezo→Atezo
CM227	1st	Both	Chemo vs Nivo+Ipi Chemo vs Nivo

2nd-lineのRCTは  
すべてドセタキセル対照  
(合計1336名)



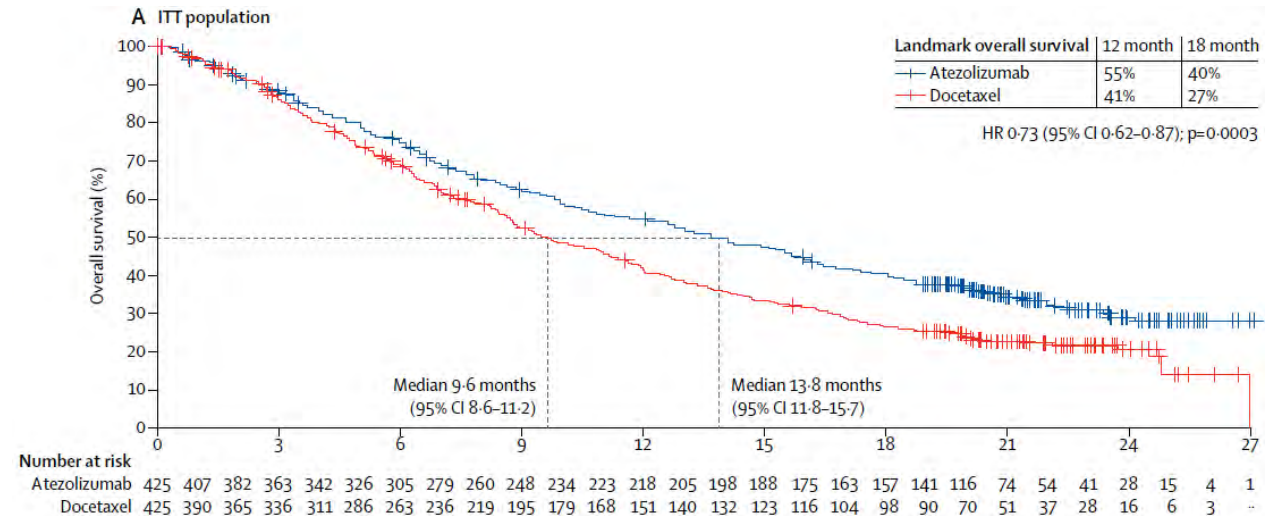
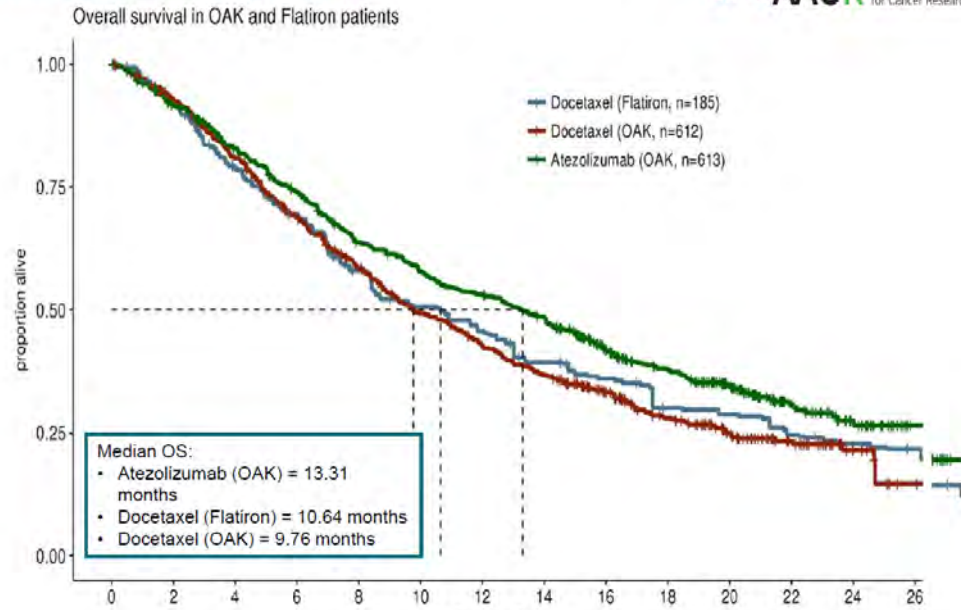
妥当なsynthetic controlがあれば  
対照群の対象数を削減できるかもしれない

# docetaxel投与例データの抽出 @flatiron-FMI database



## External control with propensity score weighting on matched population replicates RCT control arm

2018 AACR American Association for Cancer Research



- ※ OAKは1225例がランダム化されたが、主論文では最初に登録された850例をITT集団とした解析が報告されている
- ※ OAKはクロスオーバー禁止

## ■ 傾向スコアマッチングを用いてOAK試験と同等のsynthetic controlを抽出

## ■ 不明点・課題

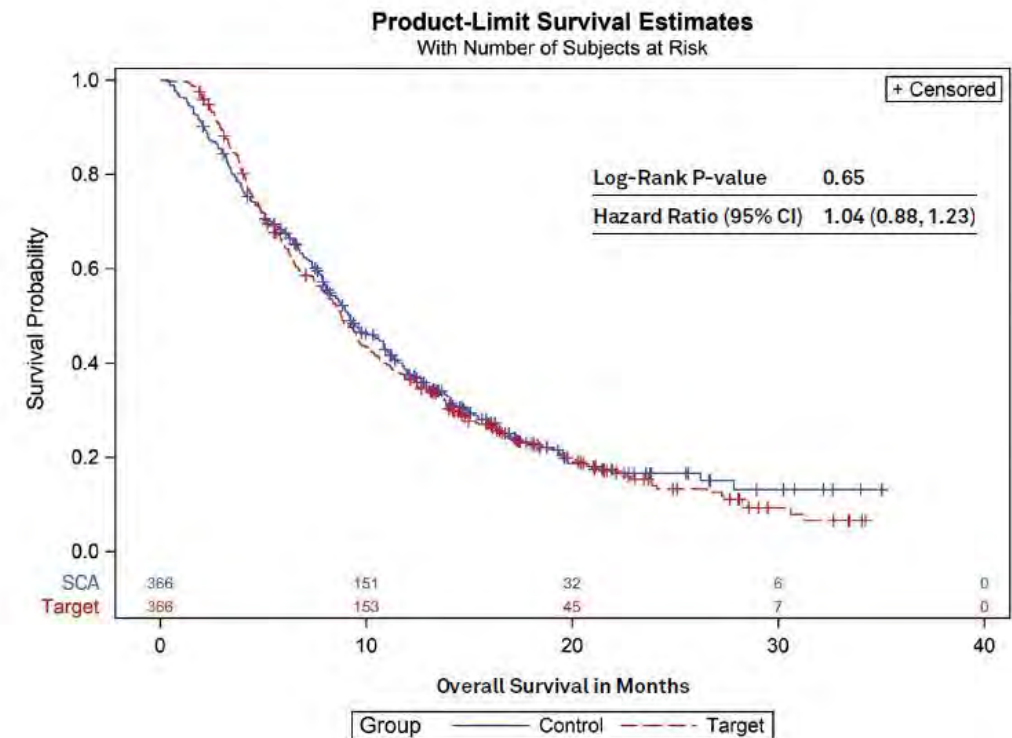
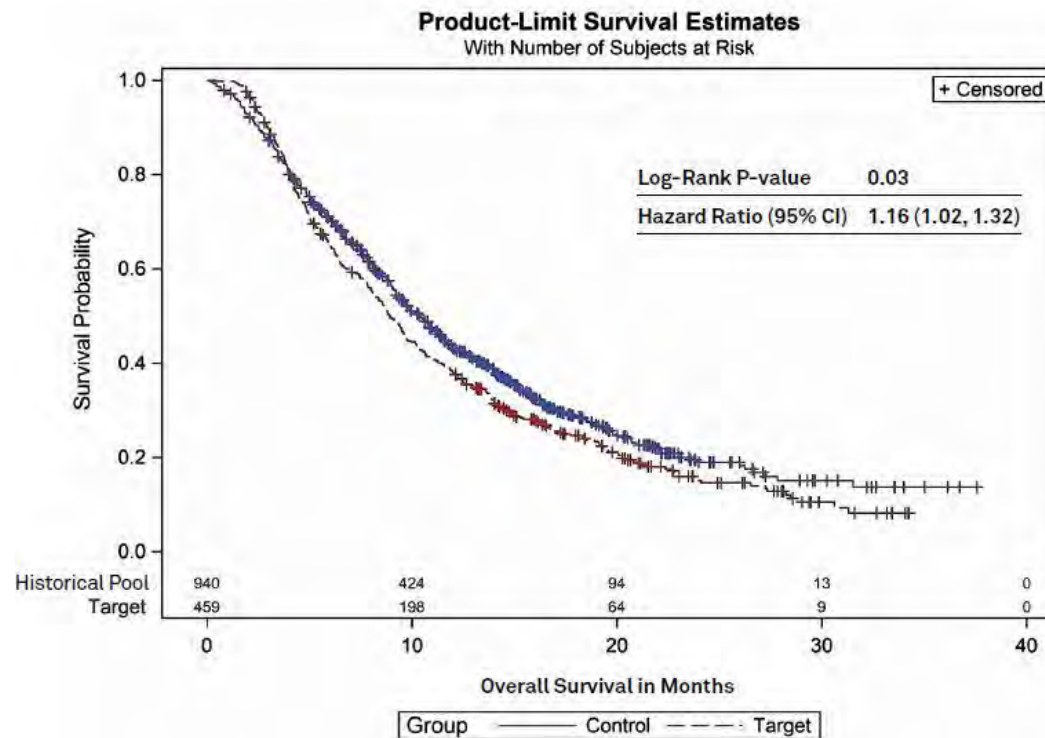
- そもそも1155例をどのように抽出したのか？
- OAK試験に登録された集団が重複していないか？（de-identifiedでは照合できない）
- OS以外のアウトカムは似通っていたのか？



## ■ 複数のデータベースで同様の検討が行われている

- Medidata Enterprise Data Store & Project Data Sphere  
(左図 : マッチング前、右図 : マッチング後)
- ASCO Cancer LinQ
- FDA clinical trial database などなど

Overall Survival in SCA is Similar to Target Randomized Control





# 【再掲】 事例2 : blinatumomab for ALL

## 成人前駆B細胞急性リンパ性白血病に対するblinatumomab

- 2本のphase2でaccelerated approval @FDA (2014)
  - 206 trial (2010~, 20mo): 寛解割合 = 69% (n=36) > 閾値10%
  - 211 trial (2012~, 21mo): 寛解割合 = 43% (n=189) > 閾値30%
- **規制当局 (FDA/EMA) からの指摘**
  - **pivotal試験の211 trialの閾値30%は実在するデータを反映しているか?**
  - **regular (full) approvalにはOSの比較結果が不可欠**

**妥当なsynthetic controlがあれば、  
規制当局からの指摘に対応できたかもしれない**

# Amgen社の対応

## 6つの公的研究グループ（5つのhigh volume施設を含む）と契約

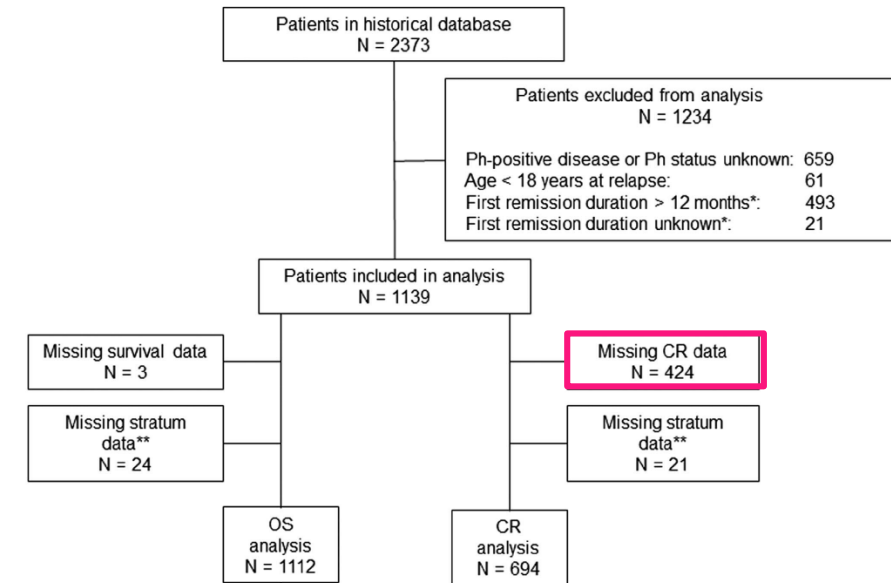
- 大規模な過去対照（匿名化済み）データ（n=1139）を収集
- 適格規準は206/211 trialと概ね同じ、全員salvage therapy
- 寛解割合の解析対象： n=694（**400例以上が欠測**）
- OSの解析対象： n=1112

## 閾値の妥当性

- 患者背景（年齢と前治療）を211 trialに合わせる
  - 寛解割合 = 24% [20%-27%]
  - FDAからは他の背景因子も揃えるよう要請あり
- 値が大きく変わらなかったため、「閾値30%は妥当」との結論

## OSの比較考量も実施

- 傾向スコアを用いて交絡調整



# 事例3：RET陽性NSCLCのsynthetic control

LURET試験のsynthetic controlを構築するのが目的

LC-SCRUM登録例からRET陽性例84例を抽出  
(登録期間：2013年2月～2016年9月)

– AMED大津班コアメンバーで検討した

2017年1月頃に検討開始

- 元々のデータベースには以下の問題があった
  - 化学療法歴データから治療ラインが正確に特定できない → 対象集団が特定できない
  - 日付不明（例：2019/6/NK） → PFSやOSが計算できない
- 全例に対して追加調査

# 課題：事例2と事例3から

## データの定義・スケジュールは治験と極力揃えるべき

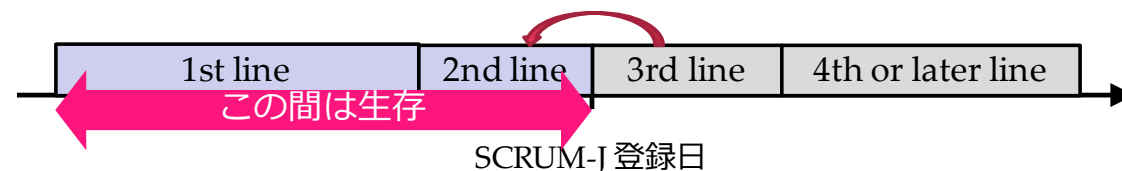
- 治療ライン・検査値などが正しく特定できない → 解析対象集団が特定できない
- **CT検査スケジュールが異なる** → PFSや奏効割合は治験群と比較可能でない
- **揃っていない場合は、その影響を分析すべき**

## 欠測データへの対処

- 欠測の予防が基本だが、RWDによっては困難
  - 背景因子の欠測 → 交絡が調整できない
  - アウトカムの欠測 → 対象から除外するか、統計手法で対処するか

## 「RWDにデータがある」というバイアス

- 例：遺伝子スクリーニング研究のデータ
  - 遺伝子検査を実施するまで長生き
  - 選択バイアスによる影響を補正するのは容易でない
  - **なるべく早い治療ラインから前向きにデータを集めることが重要**



# まとめ

---

## Synthetic control

- RWDから構築する治験の対照群データ

## 利活用する上では次のすべてを満たして欲しい（※ 括弧内は課題）

- データの信頼性担保（→ **統一基準がない**）
- 治験に近い基準でデータを収集すること（→ **コスト削減に繋がらないかも**）
- 交絡因子を漏れなく測定すること（→ **欠測は避けられない**）
- データ数（対象数）が多いこと（→ **希少疾患では対象数が少ない**）

# 今後に向けて

## RWDの信頼性基準

- **コスト削減と科学性担保のバランスを意識した内容を期待**
- データ収集項目・エンドポイント定義の標準化も重要
  - 米国は既に着手

## RWDの構築・維持

- 早い治療ラインから前向きにデータ入力することが重要
- **RWD構築側の負担（DM・SDV・監査など）は大きい**
  - **資金やモチベーションを維持する取組みがあれば有り難い**

## デザイン・統計解析

- **多種多様なデータソースを用いた解析経験の共有**が必要
- 対象数が少ない状況で各手法の性能を評価することも重要

**ICAREdata**  
Point of care (EHR) clinical trials endpoints collection:  
Develop and validate computable data elements for treatment response, toxicity, change in treatment, deviation from clinical pathway

**mCODE™**  
Assemble a core set of structured data elements for oncology electronic health records (EHRs).  
<https://www.asco.org/practice-guidelines/cancer-care-initiatives/mcode-creating-a-set-of-standard-data-elements-oncology-ehr>

Logos: ALLIANCE, NCI National Clinical Trials Network, MITRE, FDA, ASCO, ASCO CancerLinQ, MITRE

“[Using Real-World Data to Advance Research and Care](#)” @ASCO 2019