

リアルワールドデータは synthetic controlとして利活用できるのか？

国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部

/ 東病院 臨床研究支援部門 生物統計室

野村 尚吾



OUTLINE

- 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

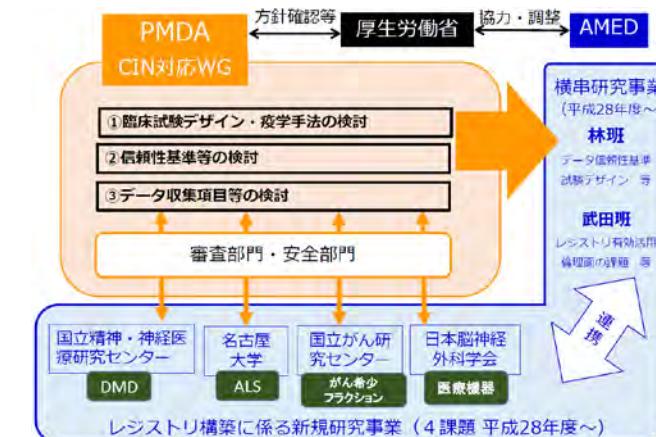


ICH：renovation of ICH-E6 and E8

- 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



OUTLINE

- 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 (<i>n=135</i>) vs Nivo
CM057	2nd	NSQ	Doc (<i>n=290</i>) vs Nivo
KN010	2nd	Both	Doc (<i>n=343</i>) vs Pembro
POLAR	2nd	Both	Doc (<i>n=143</i>) vs Atezo
OAK	2nd	Both	Doc (<i>n=425</i>) 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

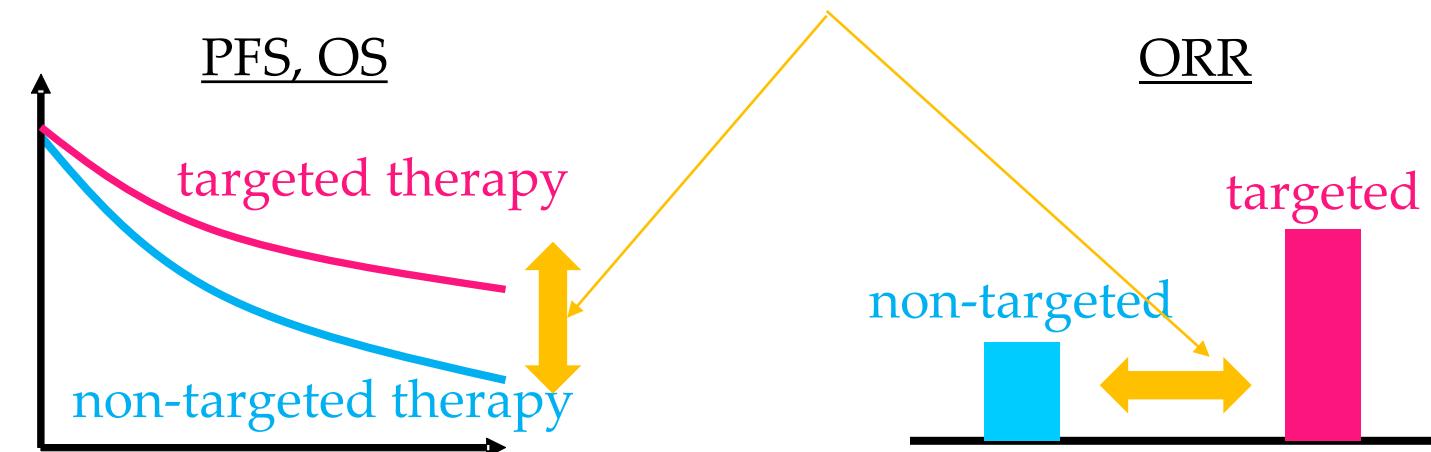
Synthetic controlを活用する状況とは？

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
 - 未測定の（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の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？



OUTLINE

- 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）



事例を通した課題抽出

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）

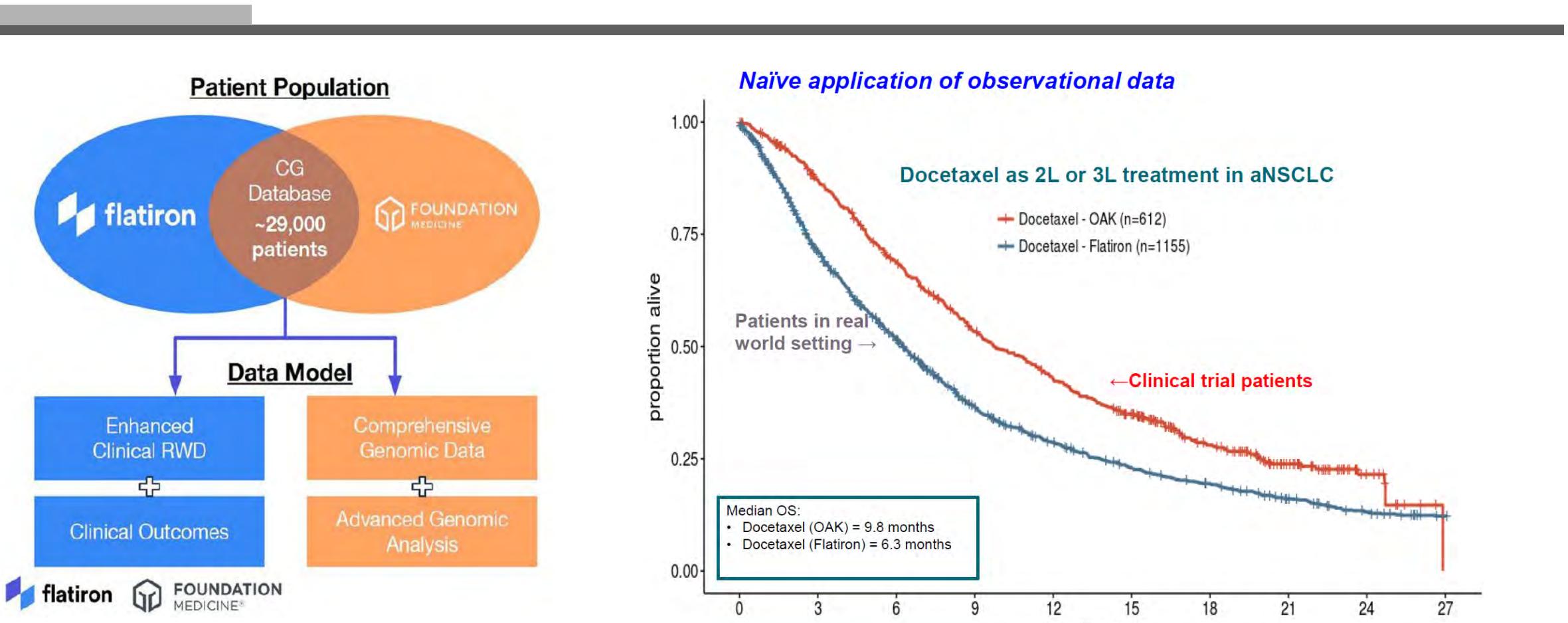
Trial	Line	Histology	Comparison
CM017	2nd	SQ	Doc (<u>n=135</u>) vs Nivo
CM057	2nd	NSQ	Doc (<u>n=290</u>) vs Nivo
KN010	2nd	Both	Doc (<u>n=343</u>) vs Pembro
POLAR	2nd	Both	Doc (<u>n=143</u>) vs Atezo
OAK	2nd	Both	Doc (<u>n=425</u>) vs Atezo
KN021	1st	NSQ	Chemo vs Chemo+Pembro
KN024	1st	NSQ	Chemo vs Pembro
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

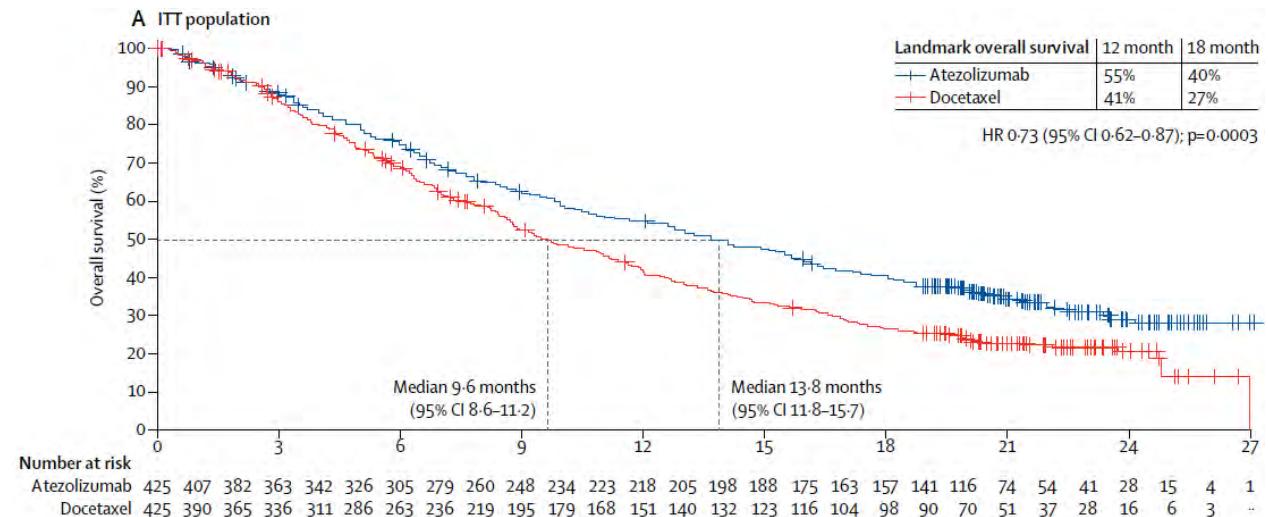
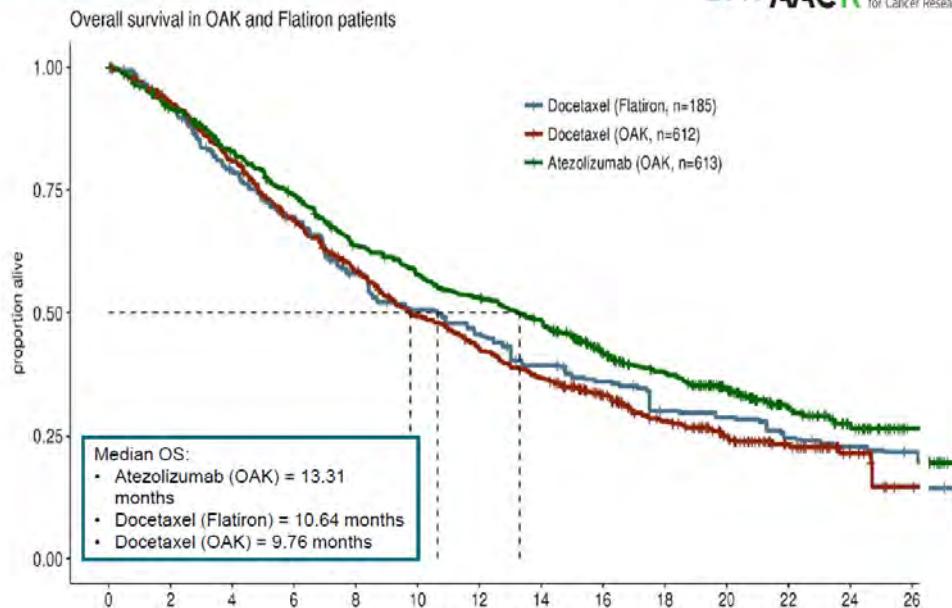
docetaxel投与例データの抽出 @flatiron-FMI database



※ 音声のみ

https://webcast.aacr.org/console/player/38938?mediaType=audio&&crd_fl=0&ssmsrq=1560771224088&ctms=5000&csmsrq=5221

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



※ 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？

※ 音声のみ

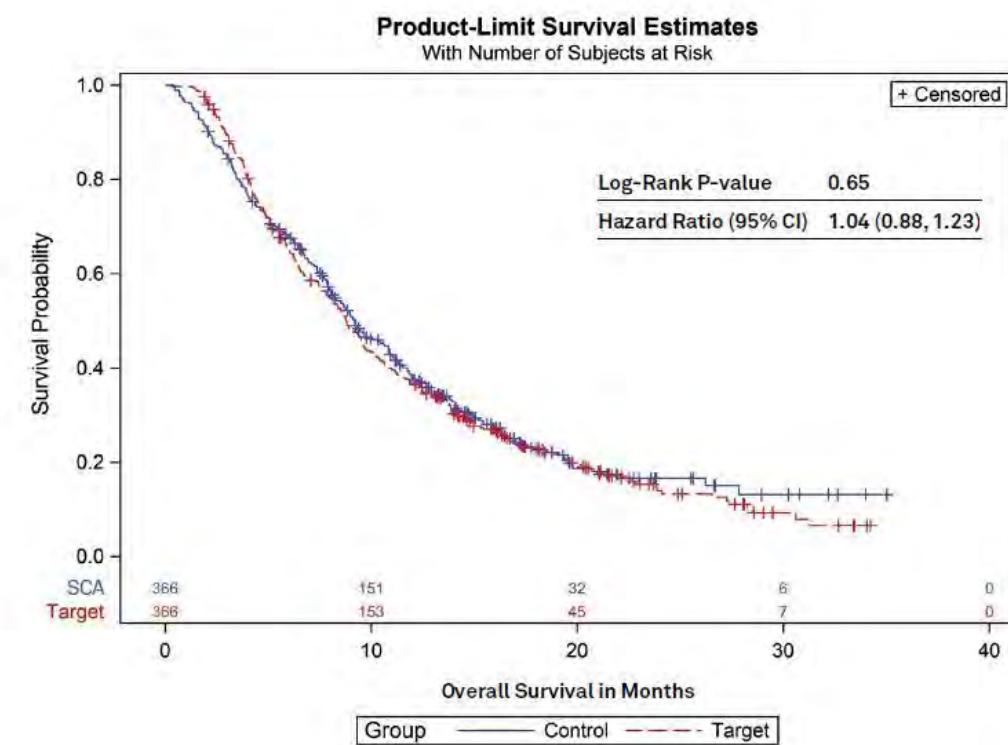
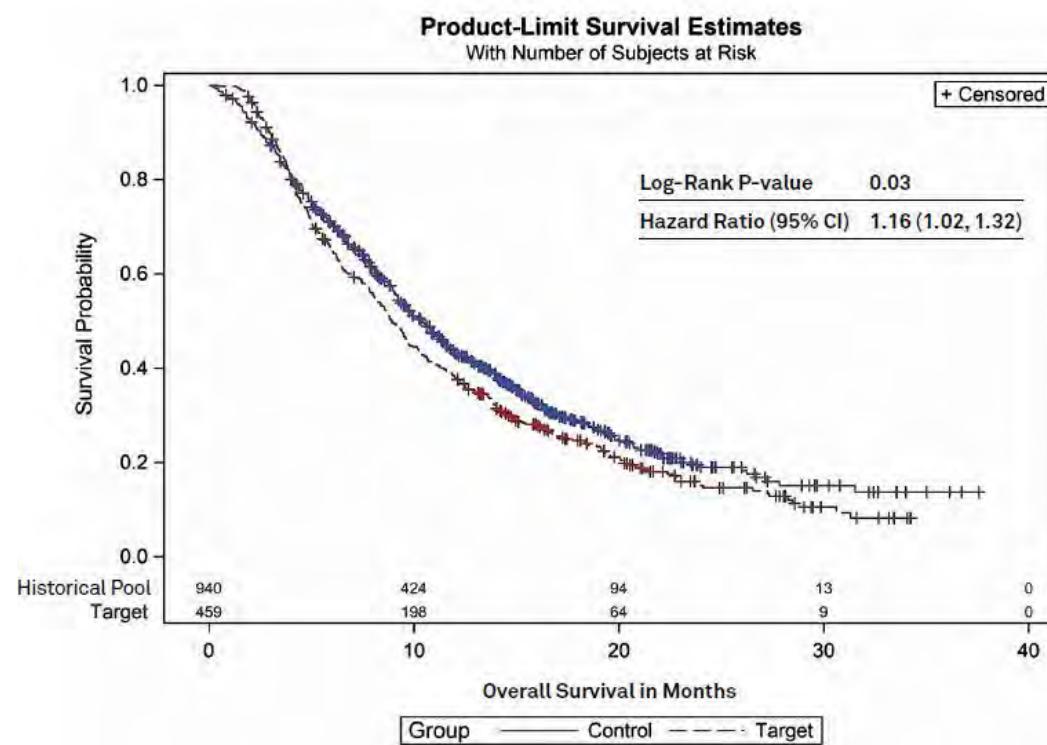
https://webcast.aacr.org/console/player/38938?mediaType=audio&&crd_fl=0&ssmsrq=1560771224088&ctms=5000&csmsrq=5221



■ 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

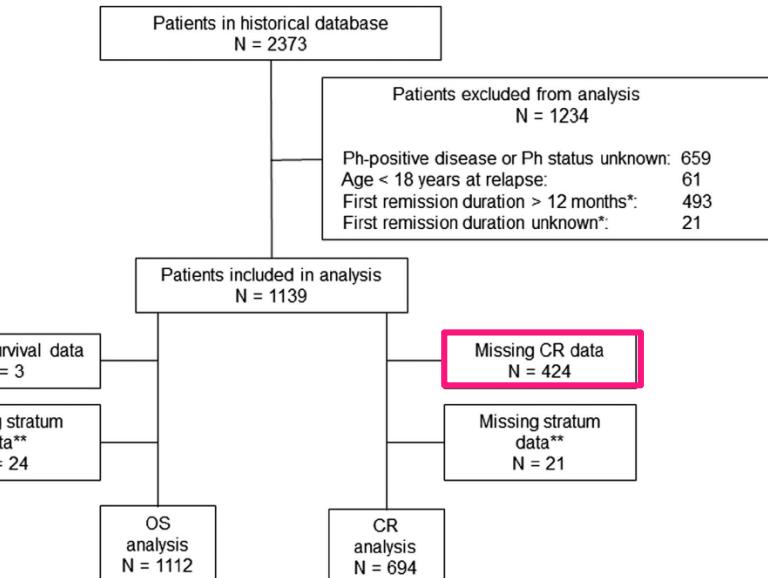
- 大規模な過去対照（匿名化済み）データ（n=1139）を収集
- 適格規準は206/211 trialと概ね同じ、全員salvage therapy
- 寛解割合の解析対象： n=694 （400例以上が欠測）
- OSの解析対象： n=1112

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つたので、「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

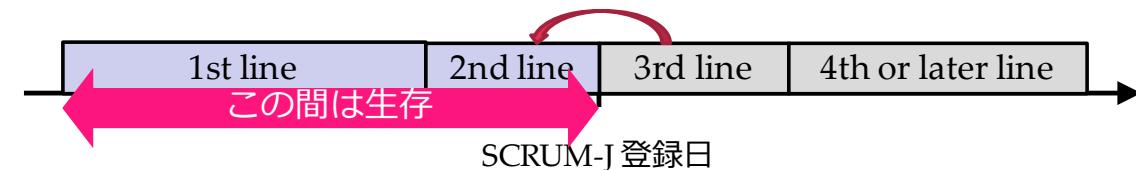
- 治療ライン・検査値などが正しく特定できない → 解析対象集団が特定できない
- CT検査スケジュールが異なる → PFSや奏効割合は治験群と比較可能でない
- 揃っていない場合は、その影響を分析すべき

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

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

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-set-standard-data-elements-oncology-ehrs>

