

外部対照臨床試験 (ECT) の 利点を活用して より効果的な 医薬品の開発を加速

▶▶▶ Cecil Nick
Vice President (Technical), Regulatory Consulting, Parexel

Amy Pace
▶▶▶ Vice President, Biostatistics, Parexel

Katja Hakkarainen
▶▶▶ Vice President, Epidemiology, Parexel



目次

はじめに	<u>3</u>
外部対照の使用に対する規制当局の現在の見解	<u>3</u>
どのような状況であれば ECA は販売承認の主要なエビデンスとして受け入れられるか	<u>5</u>
規制当局による ECA 試験の受け入れにおける主な考慮事項	<u>7</u>
外部対照データのデータソース	<u>8</u>
ハイブリッドデザイン	<u>11</u>
ECA の受け入れ拡大における AI の役割	<u>11</u>
ECA をデザインするために必要となる多分野にわたる専門知識	<u>12</u>
コホート間のバランス調整と感度解析に対する統計学的アプローチ	<u>15</u>
将来的により広範に利用される可能性がある ECA	<u>17</u>
まとめ	<u>18</u>
参考文献	<u>19</u>

》》》 はじめに

新たな治療法の迅速な開発を促進するには、臨床試験デザインに対する斬新なアプローチが不可欠です。以前のホワイトペーパー¹で、革新的な試験デザインを取り巻く規制当局の考え方や判断、およびその有用性を拡大する可能性について取り上げました。本書ではランダム化比較試験 (RCT) の代わりに外部対照群 (ECA) を適用することで、臨床開発を加速させる可能性について考察します。ECA は過去の臨床試験、または電子カルテ (EHR)、医療保険記録、ウェアラブルデバイス、その他の患者データソースから抽出されたリアルワールドデータ (RWD) に基づいています。

デジタル革命により、規制上の意思決定の判断材料としてリアルワールドエビデンス (RWE) を利用する可能性が飛躍的に高まりました。COVID-19 のパンデミック期間中、RWE は患者管理や治療の最適化に大きく貢献しました。² それにもかかわらず、RWD に基づく ECA の導入は、内部対照を設けることが不可能な極めて限定的な状況に限られています。ECA の適用には、データの堅牢性の立証、患者集団のマッチング、潜在的バイアスの制御など、多くの課題が伴います。したがって、ECA の採用を規制当局に納得させるには、懸念となり得るあらゆる潜在的なバイアスや、交絡要因を特定してそれらに対処したことを示す確固たる根拠を提示する必要があります。そのため、規制当局と早期に詳細な協議を行うことが、極めて重要となります。

人工知能 (AI) は、RWE データを分析して傾向やばらつきの要因を特定し、どの要因を制御すべきかについて情報を得る上で、重要な役割を果たす可能性があります。³ AI を使用すると、ECA の応用範囲を用量の最適化、新たな投与経路の裏付け、より幅広い新薬開発の加速といった他の目的に拡大できる可能性があります。ECA の採用が広がれば、患者さんへのより迅速な治療法の提供や医薬品開発の効率化が期待できますが、このような目標を達成するには、規制上の考え方、手法、技術のさらなる進歩が必要です。

》》》 外部対照の使用に対する規制当局の現在の見解

外部対照試験 (ECT) が販売承認を裏付けるピボタル試験として受け入れられるためには、規制当局に対して説得力のある根拠を示すことが重要です。現時点では、内部対照を設けることが可能な状況において、規制当局が ECT に同意する可能性は低いと考えられます。EMA (欧州医薬品庁) と FDA (米国食品医薬品局) はいずれも、ECT を販売承認の裏付けとなる主要なエビデンスとして利用する場合には、早期に助言を求めるよう申請者に強く推奨しています。

米国の規制とガイドライン

米国の規制 21 CFR 314.126⁴ では、歴史的対照を使用することは通常、予測可能な高い効果が期待される疾患や、治療効果が自明である場合など、特別な状況に限られるとされています。FDA のガイダンス案「ヒト用医療品および生物学的製剤の有効性を裏付ける十分なエビデンスの実証」⁵ では、外部対照試験はたとえば「アンメットメディカルニーズがある生命を脅かす疾患や重度の衰弱性疾患、およびある種の希少疾患」のような状況で利用できる場合があると記載されていますが、興味深いことに、「より一般的な疾患においても、既存の治療法が存在するために特定の試験デザインを選択することが現実的に不可能であるか、倫理的に許容されないような場合には使用できる可能性がある」とも記載されています。「希少疾患：医療品開発における一般的な課題」に関するガイダンスでも、同様の推奨事項が示されています。⁶ また、外部対照試験のデザインと解析（潜在的バイアスに由来する試験結果の妥当性への脅威に関する考察を含む）については、FDA のガイダンス案「医療品および生物学的製剤における外部対照試験のデザインおよび実施に関する考慮事項」⁷ で詳細に論じられています。

EMA (欧州医療品庁) のアプローチ

欧州の規制当局も RWE の潜在的価値の探求に強い関心を示しています。2024 年 6 月 14 日、欧州医薬品規制当局首脳会議 (HMA) / 欧州医薬品庁 (EMA) のビッグデータ ステアリンググループによる RWE 手法に関するワークショップが開催されました。「規制目的でのリアルワールドデータの活用」と題したワークショップでは、リアルワールドエビデンス (RWE) に関するリフレクションペーパー⁸ の草案に対する意見の収集、今後の規制ガイダンスの策定や連携に向けた優先事項の議論、規制上の意思決定における新たな RWE 手法についてのステークホルダーとの意見交換が行われました。

EMA は最近、医薬品開発における主要なエビデンスとして、単群試験 (SAT) を使用することに関するガイダンスを公表しました。⁹ このガイダンスは、外部対照を使用する試験は対象外とされていますが、SAT の原則の多くは ECA にも適用されると記載されています。また、SAT が安全性および / または有効性に関する主要なエビデンスとして受け入れられるのは、例外的な状況で、かつ正当な理由がある場合に限られることが強調されています。さらに、同ガイダンスは指令 2001/83/EC のパート 4 に言及しており、そこには次のように規定されています。「原則として臨床試験は「対照臨床試験」として実施し、可能であれば無作為化するものとする。それ以外の試験デザインを採用する場合は、その正当性を示さなければならない」。¹⁰

》》 ECA が販売承認の主要なエビデンスとして 受け入れられる状況とは

これまでに外部対照試験が、販売承認を裏付ける主要なエビデンスとして受け入れられた事例はごくわずかです。その対象は主に、1) 超希少疾患、2) アンメット メディカル ニーズが存在する場合、3) 内部対照を設けることが不可能な場合であり、通常はこれらの基準のうち少なくとも2つに該当していました。¹¹ 図1は、米国およびEUで承認された製品のうち、販売承認を裏付ける主要データがリアルワールドデータおよび/または外部対照群に基づいていたものの割合を示しています。

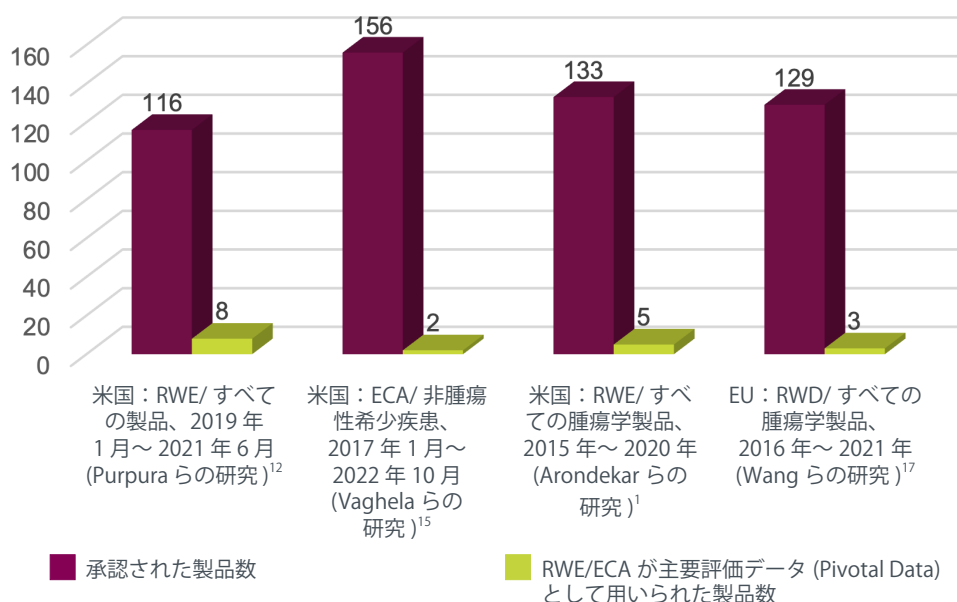


図1：米国およびEUで承認された製品のうち、販売承認を裏付ける主要データがリアルワールドデータおよび/または外部対照群に基づいていたものの割合

米国の先例

Purpura らは、2019 年 1 月から 2021 年 6 月までの間に FDA が承認した新薬 116 品目のうち 8 品目で、ピボタル試験を裏付ける参考データとして RWE が使用されたと報告しました。これらは主に、腫瘍学、感染症、および神経系の適応症を対象としたものでした。¹²

Vaghela らは、2017 年 1 月 1 日から 2022 年 10 月 31 日までの間に承認された非腫瘍性希少疾患の治療薬 154 品目のうち 2 品目で、主要有効性解析を裏付けるために ECA が使用されたと報告しました。¹⁵ これらは、結核治療薬のプレトマニド¹³ と、クラス 3 β- サラセミア治療薬であるチオテパ¹⁴ でした。

Arondekar らは、2015 年から 2020 年の間に米国で承認された腫瘍学製品 133 品目のうち 5 品目で、RWE に基づいて統計的比較が行われたと報告しました。これらは、ブリナツモマブ (2018 年)、エントレクチニブ (2019 年)、エルダフィチニブ (2019 年)、セリネクスル (2019 年)、タファシタマブ (2020 年) でした。¹⁴ これらの事例では諮問委員会は開催されなかったことから、有効性または安全性に関する不確実性はなかったものと示唆されます。いずれの事例においても奏効率は 70% 超と高く、治験薬がなければ奏効は期待できなかったと考えられました。これらの試験に対する FDA の指摘の程度は、達成された有効性の高さとおおむね反比例しています。¹⁶

EU の先例

Wang らは、2016 年から 2021 年の間に販売承認を受けた腫瘍学製品 129 品目のうち、外部対照を使用したものが 18 品目あり、そのうち 15 品目が新薬であったことを明らかにしました。これらのうち、RWD に由来する ECA が主要な裏付けエビデンスとして受け入れられたのは、セミプリマブ、アキシカブタゲン シロルユーセル、ジヌツキシマブの 3 例のみであり、これらはいずれも RWE から導き出された外部対照と比較して高い効果を示しました。¹⁷

FDA (米国食品医薬品局) と EMA (欧州医薬品庁) の考え方の違い

ECA に対する FDA と EMA の考え方の違いは、難治性多発性骨髄腫の治療薬であるシルタカブタゲン オートルユーセルの承認事例に表れています。この薬剤は、ECA 試験の CARTITUDE-1 (再発・難治性多発性骨髄腫) の結果に基づいて承認されました。この ECA は、適切に実施された RWE 研究のデータに基づいたものです。FDA の審査チームは、申請者が「適切な対照を置き、よく管理された単一の試験に基づいた、有効性および安全性の充実したエビデンス」という法的基準を満たしていると判断し、通常承認を推奨しました。¹⁸ それに対して EMA は、同一の試験に基づきながらも、「欠落している有効性データ」に対処するための追加措置を講じることを条件とした条件付き販売承認 (MA) を付与し、MA 保有者に進行中のランダム化比較試験である CARTITUDE-4 (レナリドミド難治性多発性骨髄腫) の結果を提出するよう求めました。¹⁹

希少疾患およびがん以外の領域への ECA の適用

外部対照の使用は、希少疾患やがんだけに限られたものではありません。より一般的な慢性疾患の治療薬についても、外部対照のみに基づいて承認された例があります。たとえば、C 型肝炎治療薬のレジパスビルとソホスブビル、および部分発作に対するラコサミド単剤療法がこれに該当します。

レジパスビルとソホスブビルの併用療法は、C 型肝炎の治療を目的として、異なる投与スケジュールを比較した 3 件の ECA 試験 (内部プラセボ対照群なし) で検討されました。これらの試験では、持続的ウイルス反応 (SVR) 率の観点から見た被験群での有効性は、100% に近い値を示しました。それに対して、試験対象集団と一致するヒストリカルコントロールから得られたペグインターフェロンおよびリバビリンの SVR 率のうち、最も高い値の 95% 信頼区間の上限値から導き出された有効性は 60% でした。^{20,21}

部分発作に対するラコサミド単剤療法の承認は、希少疾患以外の適応症において前向きランダム化比較対照群を設けることが不可能であった状況で、ECA が使用されたもう一つの例です。この適応症においてプラセボまたは疑似プラセボ（低用量実薬）対照試験は、倫理的に許容されないと判断されたため、FDA は過去の試験から得られた「低用量実薬対照」データを併合したヒストリカルコントロールを用いた単剤療法試験を受け入れました。これにより、用法・用量の推奨事項が拡大され、すでに承認されていた併用療法に加えて単剤療法も選べるようになりました。^{22, 23} この事例の ECA は、疑似プラセボ対照群を組み込んだ同様のデザインを持つ 8 件の試験のメタ解析に基づいて構築されています。主要評価項目は、有効性欠如の理由で事前に規定された離脱基準を満たした治験参加者の割合でした。その結果は、ECA では 85.1%、ラコサミド投与群では 28.9% となり、有効性を示す明確なエビデンスが得られました。

》》》 規制当局による ECA 試験の受け入れにおける主な考慮事項

規制当局への申請を裏付けるピボタル臨床試験で ECA を使用する場合、それは厳格な精査の対象となります。したがって、外部データがその特定の状況の下で目的に適合していることを確認するために、ケースバイケースの分析が必要となります。この点において、ECA は前向きに計画するべきであり、規制当局との事前の協議が不可欠です。²⁴

ECA を使用するかどうかを決定する際は、理想的な状況下でも起こり得る潜在的バイアス（治療パラダイムの変化や評価項目の評価の経時的な移行など）や、当該治療の事前知識に起因するバイアスへの対処について詳細に検討する必要があります。

評価項目の選択

外部対照試験について規制当局の同意を取り付けるには、臨床的に意義があり、かつ対照となる治療法と比べて比較的大きな効果に関連している評価項目を選択することが重要です。さらに、ECA に依拠する試験では、客観的な主要評価項目を採用する必要があります。ただし、稀なケースですが、効果量が非常に大きく、他の変動要因ではその説明がつかないと判断されたために、主観的な評価項目が受け入れられたことがあります。X 連鎖低リン血症の治療薬であるブロスマブはその一例です。放射線科医が評価したくる病重症度スケールの総スコアにおいて、被験群では 50 ～ 59% の改善が認められたのに対し、ヒストリカルコントロールでは改善率は 12% にとどまりました。この結果に加えて、アンメットメディカルニーズの存在が、ブロスマブの小児での承認を後押ししました。²⁵

疾患の自然経過

リアルワールドエビデンスを外部対照データのデータソースとして使用する際は、対象疾患の自然経過を理解することが重要です。再発と寛解を繰り返す疾患に対してリアルワールドデータを適用することは、大きな困難を伴います。また、事象発生までの時間を評価項目とする場合も、ゼロ時点（起点）を定義することが難しいため、外部対照群を適用するのは困難です。

患者選択基準

外部対照群に含まれる患者集団は、被験群の患者集団と同等である必要があります。疾患の罹患期間や重症度、併存疾患、前治療、併用療法、民族性、文化的要因などの要素は、患者さんの評価に使用される手法と同様に、いずれも奏効率に影響を与える可能性があります。興味深い例を挙げると、バイオシミラーの開発では同様のデザインを持つ複数の試験で同一の対照製品が使用されていますが、その対照製品の結果が 20% 以上の範囲で変動することがあります。たとえばアダリムマブでは、2017 年 4 月から 2020 年 12 月の間に承認された販売申請書類を見ると、同一の対照製品に対する主要評価項目 (24 週時点での ACR20 奏効率) の結果に 64.6% ~ 82.7% のばらつきがあります。このことは、外部対照群に基づいて効果を正確に評価することの難しさや、対象集団や時期の違いが結果にどのような影響を与え得るかを示唆しています。

外部対照データのデータソース

ECA 試験をデザインするときの第一歩は、その実現可能性を過去の臨床試験や RWD などの形で十分な外部エビデンスが存在するかどうかという観点から判断することです。図 2 に、考えられるデータソースを堅牢性の高い順に示します。

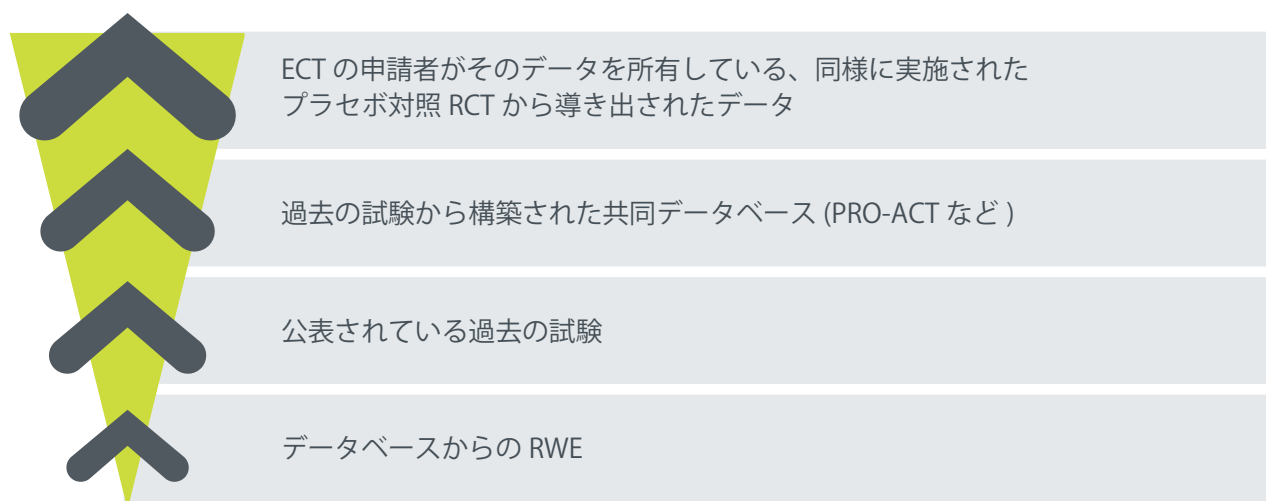


図 2：外部対照データのデータソース

同様に実施されたプラセボ対照試験から導き出された ECA

理想的なのは、同様に実施されたプラセボ対照試験から ECA が導き出され、かつその試験のデータが規制要件に適合していて、申請者がそのデータを所有しているか、そのデータにアクセス可能であるという状況です。そのような例の一つとして、ラブリズマブの適応症が視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) に拡大されたことが挙げられます。この事例では、外部対照群の使用を支持する主な要因は次のようなものでした。1) 申請者が過去の試験から導き出された ECA データを所有していた、2) 対象疾患が希少疾患であった、3) 代替治療法が存在するため、プラセボの使用が倫理的に許容されない。さらに、効果量が非常に大きかったことも、外部対照群の受け入れを後押ししました。ECA の元となった参照試験 (PREVENT) では、委員会により判定された再発がプラセボ群で 46.9 患者年の追跡期間に 20 例認められたのに対し、ラブリズマブ投与群 (n = 58) では 84.0 患者年の追跡期間に 1 例も見られませんでした。再発リスクの減少率は 98.6% (CI = 89.7% ~ 100.0%) でした。²⁶

共同データベース

過去の試験で使用された対照群のデータベースを作成することは、堅牢な外部対照群の開発を迅速化するもう一つの有力なアプローチです。この取り組みは、ALS を対象とした PRO-ACT (Pooled Resource Open-access ALS Clinical Trials) で実施されており、同データベースには、29 件の第 II/III 相臨床試験のプラセボ群および投与群から得られた ALS 患者 11,675 名分の匿名化されたデータが登録されています。²⁷

RWD の使用

RWD に依拠する場合、ECA の正当性を立証することは、往々にして難易度が増します。適用される規制要件はどの ECA に対しても同じですが、RWD を使用する場合には、図 3 に示すように、各要件への対処がより複雑になります。

1	実施された前治療および併用療法を特定し、プロトコルでそれらを整合する
2	データ収集プロセスの堅牢性、信頼性、および網羅性を確認する
3	外部対照集団が被験集団と十分に類似しているかどうかを適切に検討する
4	関心のあるアウトカム指標が適切に定義および測定されていて、計画中の外部対照試験に沿っていることを確認する
5	バイアスの可能性を理解し、バイアスに対処する
6	欠落データやデータの完全な欠如に対処する
7	地理的、民族的、および文化的要因が及ぼす可能性のある影響を考慮する

図 3：RWD を使用することの正当性を立証するための要点

RWD には不均一性があり、その使用には潜在的な交絡要因やバイアスが伴う可能性があるため、規制当局による販売承認を裏付ける主要なエビデンスとして RWD を活用することには、依然として大きな抵抗があります。Vaghela らは希少疾患において、FDA は RWE を含む申請の 55% で RWD の導入に懸念を表明したと報告しています。こうした懸念は主に次のような側面に関するものでした。1) ベースライン特性の違い、2) 選択基準の違い、3) 不正確な対象集団マッチング手法、4) 主要な入力要素に関する情報の不足、5) 試験の評価項目の定義における潜在的に主観的な要素の存在、6) 選択バイアスや測定エラーの可能性。¹⁵

Wang らは EMA が指摘した外部対照の限界を要約し、これらは主に以下に関連しています。1) Pocock の基準 (図 4 を参照)、2) 特に標準治療の違いに起因する治験参加者の不均一性、3) ベースライン特性の情報 (特に重要な予後因子に関するもの) の限定。また、EU の規制当局は、外部由来のデータにおける評価項目の評価の欠落や、評価方法の違いについても懸念を表明しています。その他の限界としては、試験デザインの不明瞭さや選択バイアスが挙げられました。^{17,29}

もう一つの課題は、ゼロ時点、すなわちベースラインを決定するための基準時点の定義に関係しています。無作為化試験においては、各治験参加者に対する追跡調査の開始時点は、介入群と対照群のどちらにおいても、無作為化の時点として明確に定められています。それに対して ECA では、特にターゲット試験がプラセボ対照試験である場合には、この時点が明確に定義されません。したがって、ECA のゼロ時点を定義する必要があり、そのためには試験デザインを深く理解することが求められます。

RWD の取り扱い

RWD に依拠する場合、その収集と分析は、適切なデータ管理および臨床試験の実施の基準 (GCP) の原則に従って行う必要があります。³⁰ また、規制当局に対しては、当該試験が意図した結論を指示するために実施されたものではないことを示す文書化されたエビデンスを提示する必要があります。さらに、RWD の使用を認める条件として、FDA から患者レベルのデータの提出が求められる可能性もあります。そのため、データベース所有者との書面による合意が必要となる場合があります。機密保持の問題が懸念される場合は、第三者データ提供者が治験届提出前相談 (pre-IND) の手続きを開始するか、または医薬品マスターファイル (DMF) を通じてデータを提供することにより、当該データを FDA に直接提供することができます。

前述したように RWD の使用には、他にもいくつかの複雑さが伴います。申請者は、データを承認済みのデータ標準に変換するアプローチについて、規制当局と早期に協議すべきです。さまざまなアプローチが考えられますが、適切に文書化しておくことで、データを SDTM (Study Data Tabulation Model) データセットに変換して FDA に提出できます。現在、RWD を CDISC 標準に適合させる取り組みも進められています。³¹

ハイブリッドデザイン

ECA 採用のハードルが高すぎる場合は、ハイブリッドデザインが代替案となります。この手法では、同時対照群に外部データを補完的に組み合わせます。²⁷ これまでに有効な治療法が存在しない疾患を対象に開発された少なくとも 3 つの製品（ベラグルセラーゼ アルファ、コルチコトロピン、セントロロイデス抗毒血清）において、同時に実施されるランダム化比較対照群（プラセボおよび / または実薬）に外部対照データを追加するハイブリッドアプローチが使用されました。そのうち 2 つは、小児の希少疾患の治療薬として承認されています。しかし、ハイブリッドアプローチにもリスクは伴います。たとえば、ハイブリッド型ピボタル試験を含む最近の申請において、FDA の統計専門家は外部対照群の同等性に疑問を呈し、提示された外部対照データは役に立たず、解釈が難しいと指摘しました。これを受けて当該申請を審議するために、2023 年 5 月 12 日に細胞・組織・遺伝子治療諮問委員会 (CTGTAC) が招集され、最終的に同委員会は 8 対 6 の賛成多数で、この遺伝子治療薬の迅速承認を支持する判断を下しました。とはいえ、承認に賛成票を投じた委員の一部の人でさえ、臨床的エビデンスの説得力について懸念を表明していたのです。²⁸

ECA の受け入れ拡大における AI の役割

近年注目を集めている AI アプローチの一つに、デジタルツインの使用があります。これは過去の試験データに基づいて、治験参加者の将来の健康状態を包括的に予測するものです。治験参加者のデジタルツインは、その参加者が対照群に割り付けられた場合に想定される将来の臨床転帰について、包括的かつ確率論的な予測を提供します。具体的な手順としては、まず当該試験データとは独立した過去のデータセットに基づいて、対照群で治療を受けた場合の転帰の予後スコアを構築します。次に臨床試験の実際のデータ解析に使用する ANCOVA モデルに、この予後スコアを共変量として組み込みます。この手法は、連続アウトカムを伴う第 II 相および第 III 相臨床試験から規制上の主要なエビデンスを提供するものとして欧州医薬品庁 (EMA) の適格性認定を受けており、FDA もこのアプローチは現行の FDA ガイダンスから逸脱するものではないとの見解を示しています。³²

AI は RWD を分析して傾向、ばらつきの要因、評価項目の堅牢性などのエビデンスを明らかにする上でも、より大きな役割を果たす可能性があります。たとえば、RWD を分析して、奏効率、標準治療、奏効とベースライン特性との関係などの観点から見た経時的な傾向の有無を把握できます。このようにして、制御すべき重要な要因とそうでない要因を特定し、その情報を外部対照試験のデザインに組み込むことが可能となります。

》》》 ECA のデザインに必要とされる多分野の専門知識

ECA を使用するすべての試験において、バイアスを抑制するための手法を確立する必要があります。

外部対照の妥当性は、それがランダム化比較試験 (RCT) の対照群とどれだけ密接に一致するかによって決まります。Pocock は、マッチングに関する 6 つの基準を提案しています (図 4 を参照)。²⁹

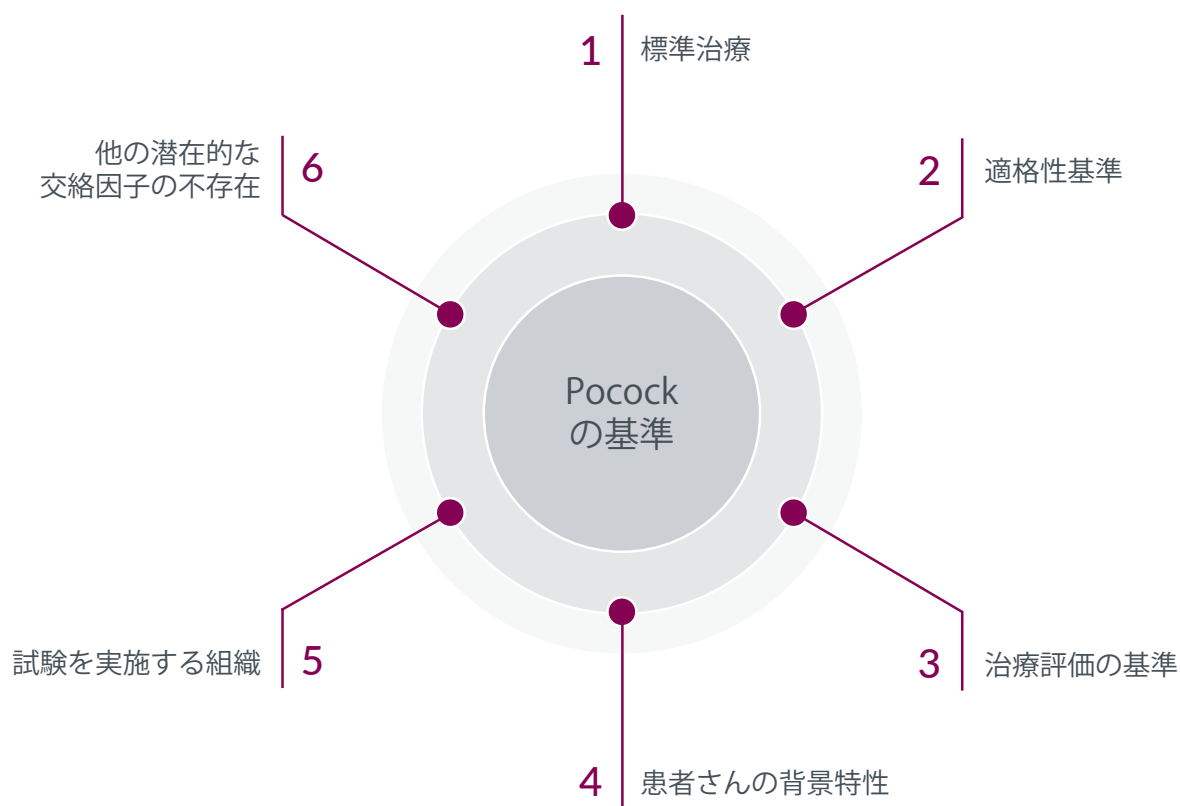


図 4 : Pocock の基準

ターゲット試験フレームワーク

ECA を構築する際の組織化原則は、ターゲット試験フレームワーク (TTF) に基づいています。これは有効性の比較観察研究に関する枠組みですが、患者さんの RWD を外部対照の臨床データの基礎とする外部対照臨床試験に対して、この枠組みを直接適用します。^{33, 34, 35} さらに最適な外部対照を選択するためには、規制当局のステークホルダーの期待を理解することも極めて重要です。^{7, 36, 37}

TTF に関連する 2 つのステップを図 5 に示します。

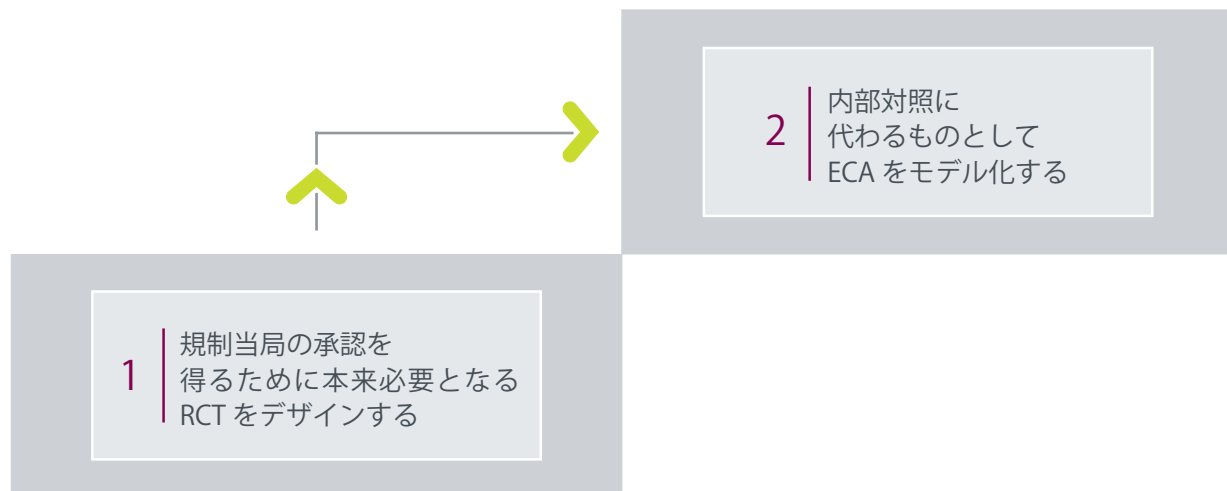


図 5：ターゲット試験フレームワーク (TTF) を確立するための手順

多分野にわたる専門知識と統計チームの必要性

多分野にわたる専門家からの意見は、ECT のプロトコルのデザインを裏付けるだけでなく、データソースの特定、潜在的なバイアスや交絡要因への対処、提案する試験の堅牢性の確保を図る上でも極めて重要です。統計解析に関しては、ファイアウォールで分離された別々の統計チームを用意することが推奨されます。一方のチームがプロトコルの作成を担い、もう一方のチームが試験データの解析を担当します。

ECT 運営グループの設置

ECT 運営グループを設置し、データや選択肢の体系的な評価や、デザイン上の課題やバイアス・交絡要素の可能性を特定して対処するために、ワークショップを開催することを推奨します。その目標はアジェンダを確立し、意思決定の枠組みに沿って体系的に作業を進めることにあります。運営グループはまず ECT の実現可能性を調査した上で、規制当局から科学的助言や承認を得るために、詳細な試験デザインの構想を練ります。

この試験デザインの構想は、規制当局の過去の判断事例や科学的な先例 (FDA による具体的な指摘や提言、ガイダンス、刊行物など) の知識を踏まえて策定する必要があります。

図 6 が示すように運営グループには、必要な分野を網羅する専門家を含める必要があります。疫学者と統計学者は、同等のランダム化比較臨床試験において通常適用される手法を可能な限り再現するために、適切な手法の採用について助言や支援を行うことができます。

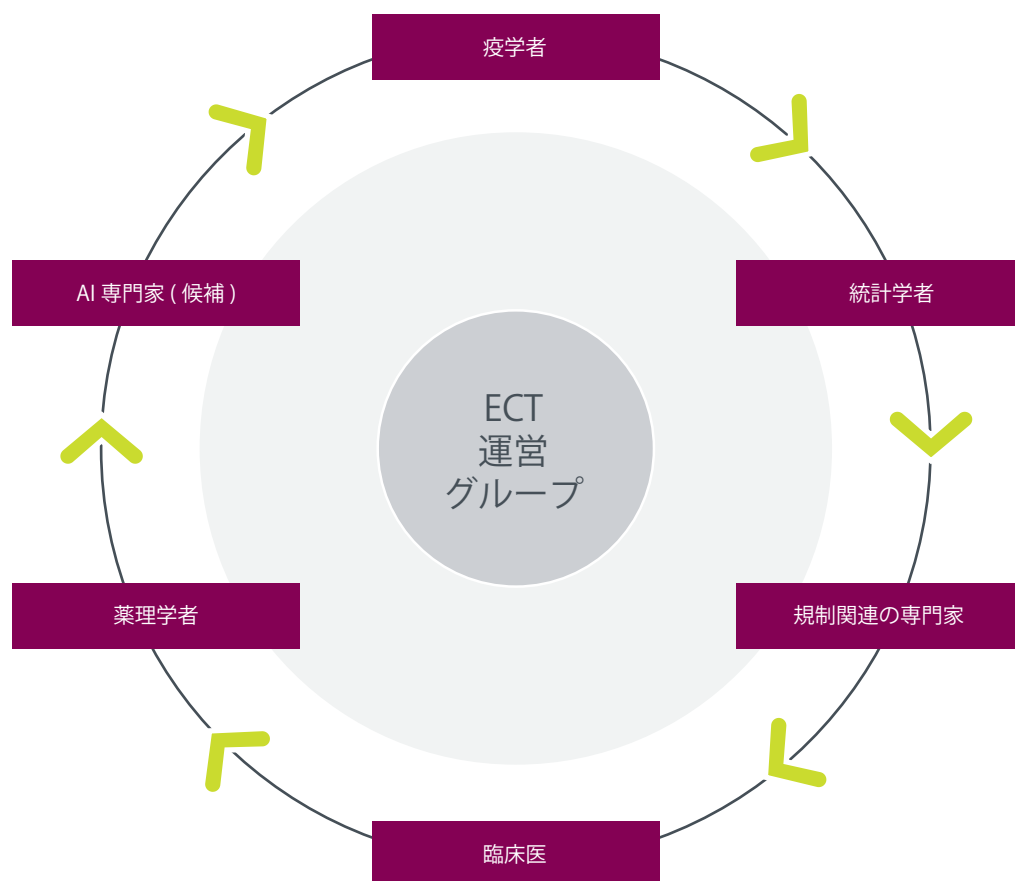


図 6：ECT 運営グループの構成 (案)

以下の図 7 における運営グループが検討すべき事項

治療効果の大きさは？	開発中の薬剤に求められる予定適応症において、最低限許容される治療効果の大きさはどのくらいか？
RWD の許容性は？	RWD のみに基づく、または RWD に部分的に基づく主要なエビデンスは、規制当局に受け入れられるか？
規制上のガイダンスや先例は？	ECT アプローチの裏付け、または指針となる規制上のガイダンスや先例には、どのようなものがあるか？
十分な外部データがあるか？	外部データの十分なデータソースはあるか？これには過去の試験の RCT データから、過去または同時並行的な RWD まで、幅広い選択肢が含まれます。
規制当局の期待に沿っているか？	規制当局が求める RCT 試験デザインをどのように再現し、理想との差異をどのように正当化および軽減できるか？
AI の使用は？	不確実性を軽減するために AI を利用する可能性はあるか？
無作為化の欠如への対処は？	無作為化の欠如に対処する最良の手法は何か（傾向スコアマッチングなど）？
最適なアプローチは？	疫学および統計学的に最適なアプローチ（バイアスを軽減するためのアプローチを含む）はどのようなものか？

図 7：運営グループが検討すべき事項の一覧

コホート間のバランス調整と感度解析に対する統計学的アプローチ

コホート間のバランス調整

一般的に RWD と臨床試験で生成されたデータは、試験アウトカムに関連するいくつかの変数において差異がある可能性があり、バランスを取る必要があります。コホート間のバランスを取るための統計的な手法はいくつかありますが、推定傾向スコア (ePS) 法を使用することが好まれています。ただし、その他の統計的なコホートバランス調整法を感度解析の一形態としてプロトコルに組み込むこともできます。ePS は測定されたすべての交絡要因を単一の変数に集約するものであるため、他の交絡要因と同様に、ePS をマッチング、層別化、重み付け、または回帰モデルにおける共変量として解析に使用することで、測定された交絡要素を調整できます。ePS の算出に使用する変数の特定は、今日では通常、疾患の自然経過に関する知見に基づいて行われますが、希少疾患の自然経過はほとんどの場合、一般的な疾患に比べて十分に解明されていません。ePS に関する懸念の一つは、治療法のプロトコル割り付けとは異なり、

傾向スコアでは未特定の共変量（測定されていない、または未知の交絡要因）のバランスを調整できない可能性があるという点です。このような懸念は、小児デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者を対象とした初の遺伝子治療薬であるデランジストロゲン モキセパルボベクの承認のために提出された外部対照試験に対して、FDA から提起されました（同薬は迅速承認制度の下で承認）。このプログラムにはいくつかのプラセボ対照試験が含まれていましたが、そのうちの一部の試験は ECA によって裏付けられています。治療効果は中程度と予想されていたため、FDA は外部対照との比較の妥当性について大きな懸念を表明しました。それはこの方法では治験薬投与による反応と、外部由来のプラセボ群における反応とを容易に区別できない可能性があるためです。そのため FDA は、エンドポイント測定の不均一性などの既知の要因の影響、試験関連要因がエンドポイントに及ぼす影響、または未知の要因の影響を、傾向スコアによって適切に考慮できない可能性を指摘しました。しかし、それでも RCT は、承認を裏付けるのに十分であると判断されました。³⁸

感度解析

外部対照群との比較に基づく結論の堅牢性を裏付ける上で、感度解析も重要な役割を果たします。たとえば、E 値に基づく「ティッピングポイント」アプローチは、ある関連性が測定または制御されていない潜在的な交絡の影響に対して、どの程度堅牢であるかを評価するために適用できます。³⁹ 「E 値」は、交絡の影響を受ける可能性のある観察研究において、因果関係のエビデンスに関連しています。E 値は、「測定された共変量を条件とした上で、測定されていない交絡要因が、ある特定の治療法とアウトカムとの関連性を完全に説明し尽くすために、治療法とアウトカムの両方に対して最低限持たなければならない関連性の強さをリスク比の尺度で表したもの」と定義されています。

》》》 将来的により広範に利用される可能性がある ECA

たとえば、申請者が対象となる試験集団を再現する広範な過去のデータベースを蓄積している場合など、十分に説得力のある根拠が規制当局に提示され、それが受け入れられれば、将来的に ECA の応用範囲は上記に示したものよりも広がる可能性があります。こうした状況の下で、ECA が採用される可能性のある領域を以下の図 8 に示します。このようなアプローチは、既存の治療法を最適化する機会を拡大し、患者さんが効果の劣る治療レジメンを受けるリスクを最小限に抑えながら、新たな治療法の開発を加速させます。

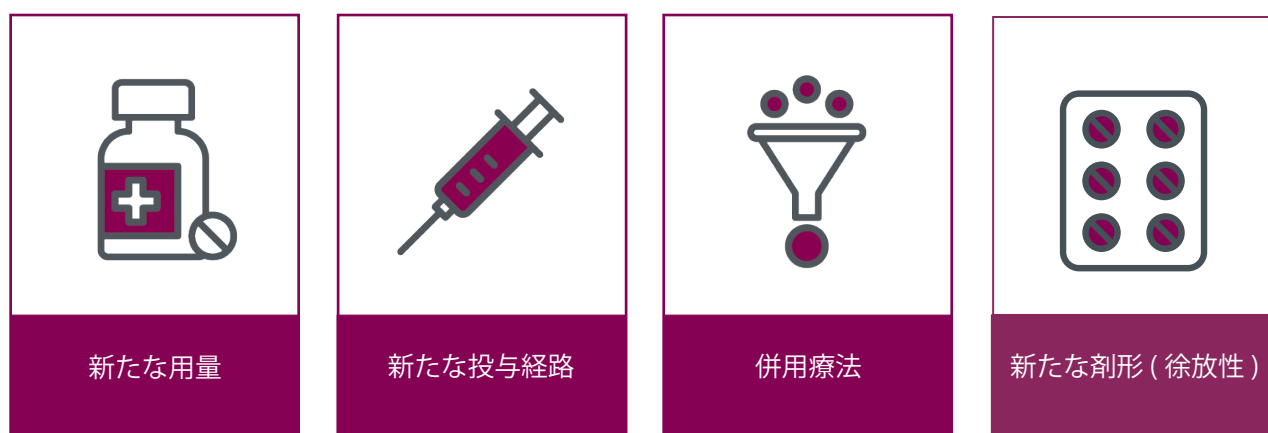


図 8：ECA の将来的な応用範囲

規制当局の考え方を転換して ECA が受け入れられるようにするには、確固たる詳細な根拠が必要となります。そのような根拠においては、前述のすべての要因に対処するだけでなく、アンメットニーズの充足や患者ケアの向上といった、迅速に承認することの重要性にも言及する必要があります。患者プールが限られている状況下では、ECA を採用するとプラセボ対照群が縮小または排除され、限られた患者プールをより有効に利用できます。そのため、有望な治療法の並行開発をより迅速に進められます。

》》》 まとめ

ECA は新たな治療法の開発を加速させ、治験薬が奏効する治験参会者の割合を高める可能性を秘めています。しかし、本記事で取り上げた事例が示すように、ECA には課題が多く、規制当局は ECA を容易には受け入れません。その結果、ECA を利用したピボタル試験が、販売承認の裏付けとして受け入れられるのは、その正当性が強固に立証され、かつ（現時点では）内部対照群を設けることが不可能な場合に限定されています。将来的に ECA を使用することの利点と堅牢性が正当化され、課題や交絡要因に対処できるようになれば、ECA の応用範囲はさらに広がる可能性があります。理想的なのは、申請者が過去の RCT から得られたオリジナルのデータセットを所有しているか、それらのデータセットにアクセス可能で、かつ時期効果や盲検解除がそれらの結果の忠実性に影響を及ぼさないことを証明できる状況です。外部データの別の入手元として、ALS の事例に見られるような、ステークホルダーが協力して構築した堅牢な共同データベースが挙げられます。このようなデータベースは、外部対照群を構築および検証するための充実したデータソースとなります。²⁷

ECA の活用は、新たな治療法の開発だけでなく、既存の治療法の改善を裏付ける目的にも拡大できる可能性があります。一般的に ECA の適用が最も適しているのは、対象疾患の自然経過が十分に立証されている場合、効果量が大きい場合、および評価項目が客観的でバイアスの影響を受けにくい場合です。ECA に RWD を使用することについてはさらなる議論が必要ですが、データの収集・分析能力を向上させる情報技術やデジタル技術の進歩により、将来的には RWD の使用はより現実的なものになると考えられます。盲検化や無作為化の欠如によるバイアスに対処できることを前提として、ECA の応用に対する有望なアプローチがもう一つあります。それは新薬がまだ非臨床段階にあるうちに、非介入試験を実施することです。これにより適切な ECA を用意できるだけでなく、非介入試験から得られた知見を活かし、その後の介入試験を速やかに行うことができます。²⁸ ただし、このようなアプローチが正当化されるのは、おそらく ECA が受け入れられやすい状況にある場合に限定されるでしょう。

ECA の採用範囲を広げることには、アンメットニーズに対する治療法の迅速な提供、治療法の拡張、医薬品開発の効率化といった大きなメリットがあります。手法や技術の進歩に伴い、将来的には ECA がもっと頻繁に使用され、広く受け入れられるようになると予想されます。

参考文獻

1. Nick C. Advancing clinical development through innovative trial design. Available at: [Advancing clinical development through innovative trial design](#);; Parexel. Accessed 3 Oct 2024
2. Schad F, Thronicke A. Real-World Evidence-Current Developments and Perspectives. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 16;19(16):10159. doi: 10.3390/ijerph191610159. PMID: 36011793; PMCID: PMC9408280.
3. Vanderpuye-Orgle, J and Gordon, M. [Transforming evidence generation: How predictive AI can optimize clinical development. Transforming evidence generation: How predictive AI can optimize clinical development](#);; Parexel. Accessed 3 November 2024.
4. US Food and Drug Administration: CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Chapter 1, Subchapter D, Part 314, Subpart D, sec 314.126 23 October 2023. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.126>. Accessed 19 November 2023.
5. US Food and Drug Administration: Draft Guidance. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. December 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/133660/download>. Accessed 19 November 2023.
6. FDA: Draft Guidance. Rare diseases: common issues in drug development. March 2019. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-common-issues-drug-development-guidance-industry>. Accessed 19 November 2023.
7. "Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products" February 2023. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trialsdrug-and-biological-products>. Accessed 19 November 2023.
8. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Reflection paper on use of real-world data in noninterventional studies to generate real-world evidence - Scientific guideline. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence-scientific-guideline>. 3 May 2024. EMA/CHMP/150527/2024. Accessed 3 October 2024.
9. European Medicines Agency: Establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorization. 16 September 2024. EMA/CHMP/430688/2024. [Establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](#) [accessed September 20, 2024]
10. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council
11. Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, Ndu A, Miller V, Vockley J, Ollivier C, Franolic T, Sakai S. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. Ther Innov Regul Sci. 2021 Sep;55(5):1019-1035. doi: 10.1007/s43441-021-00302-y. Epub 2021 May 20. PMID: 34014439; PMCID: PMC8332598
12. Purpura CA, Garry EM, Honig N, Case A, Rassen JA. The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications. Real World Evidence January 2022 111(1):135-14. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2474>
13. US Food and Drug Administration: Drug Approval Package. Pretomanid 2019 Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm
14. US Food and Drug Administration: Drug Approval Package: TEPADINA (thiotepa). 2018 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208264Orig1s000TOC.cfm].
15. Vaghela S, Tanni KA, Banerjee G, et al. A systematic review of real-world evidence (RWE) supportive of new drug and biologic license application approvals in rare diseases. Orphanet J Rare Dis 19, 117 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03111-2>
16. Arondekar B, Duh MS, Bhak RH. Real-World Evidence in Support of Oncology Product Registration: A Systematic Review of New Drug Application and Biologics License Application Approvals from 2015–2020. Clin Cancer Res. 2022 Jan 1; 28(1): 27–35. Published online 2021 Oct 19. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2639 PMCID: PMC9401526 PMID: 34667027
17. Wang X, Dormont F, Lorenzato C, Latouche A, Hernandez R, Rouzier R. Current perspectives for external control arms in oncology clinical trials: Analysis of EMA approvals 2016–2021. Journal of Cancer Policy: 35, 2023, 100403, ISSN 2213-5383, <https://doi.org/10.1016/j.jcipo.2023.100403>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213538323000206>)
18. US Food and Drug Administration: Summary basis of Regulatory Action for CARVYKTI 28Feb2022 <https://www.fda.gov/media/156999/download?attachment>
19. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Carvykti International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000 24 March 2022. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Harvoni International non-proprietary name: ledipasvir / sofosbuvir Procedure No. EMEA/H/C/003850/00024. 25 September 2014 EMA/702742/2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/harvoni-epar-public-assessment-report_en.pdf

21. US Food and Drug Administration: Summary of Regulatory Action for Harvoni. 23 September 2014. Application number 205834Orig1s000 Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000SumR.pdf
22. Katz R. FDA update. *Epilepsy Res.* 2006; 68:85–94.
23. French JA, et al. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:1936–1943.
24. US Food and Drug Administration: Summary of Regulatory Action for Harvoni. 23 September 2014. Application number 205834Orig1s000. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000SumR.pdf Accessed 5 October 2024.
25. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641. PMID: 29791829.
26. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Yountz M, Allen K, Mashhoon Y, Kim HJ. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* 2023 Jun;93(6):1053-1068. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5. PMID:
27. Neurological Clinical Research Institute. Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Database (PRO-ACT). <https://ncr1.partners.org/ProACT>Mishra-Kalyani PS, Amiri Kordestani L, Rivera DR, Singh H, Ibrahim A, DeClaro
28. RA, Shen Y, Tang S, Sridhara R, Kluetz PG, Concato J, Pazdur R, Beaver JA. External control arms in oncology: current use and future directions. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):376-383. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.015. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026413.
29. Pocock SJ. The combination of randomized and historical controls in clinical trials. *J Chronic Dis.* 1976 Mar;29(3):175-88. doi: 10.1016/00219681(76)90044-8. PMID: 770493.
30. Heads of Medicines Agencies and European Medicines Agency:Data Quality Framework for EU medicines regulation. 30 October 2023. [data-quality-framework-eu-medicines-regulation_en.pdf](#). Accessed 30 October 2024.
31. Clinical Data Interchange Standards Consortium: Real World Data. Available at: <https://www.cdisc.org/standards/real-world-data> Accessed 5 October 2024
32. European Medicines Agency: Opinions and letters of support on the qualification of novel methodologies for medicine development | European Medicines Agency (EMA) (europa.eu) [qualification-opinion-prognostic-covariate-adjustment-procovatm_en.pdf](#) (europa.eu) <https://www.linkedin.com/pulse/us-fda-comments-unlearns-procova-methodology-unlearn-ai-l31ic/>
33. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016 Apr 15;183(8):758-64
34. Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. *JAMA.* 2022;328(24):2446–2447
35. Seeger JD, Davis KJ, Iannacone MR, Zhou W, Dreyer N, Winterstein AG, Santanello N, Gertz B, Berlin JA. Methods for external control groups for single arm trials or long-term uncontrolled extensions to randomized clinical trials.
36. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10 Current Step 4 version dated 20 July 2000 https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf.
37. ICMRA. Statement on international collaboration to enable real-world evidence (RWE) for regulatory decision-making. June 2022. Available at: [icmra_statement_on_rwe.pdf](#).
38. US Food and Drug Administration: Briefing Document BLA# 125781/00 Drug name: delandistrogene moxeparvovec Applicant: Sarepta Therapeutics, Inc. Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee Meeting 05/12/2023 Office of Therapeutic Products (OTP) / [CBE Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee May 12, 2023 Meeting Briefing Document- FDA](#)
39. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017 Aug 15;167(4):268-274. doi: 10.7326/M16-2607. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693043.

With Heart™

▶▶▶ いつでもご相談に
応じます

パレクセル・インターナショナル株式会社
JapanMarketing@parexel.com
Parexel International Corporation
2520 Meridian Pkwy, Durham, NC 27713, USA
+1 919 544-3170

Offices across Europe, Asia, and the Americas
www.parexel.com

parexel®

parexel®
BIOTECH