

最近の事例について

過去のプラセボ対照試験を利用した外部対照試験

ファイザーR&D合同会社
松岡 伸篤



2025年9月24日

リトレシチニブ（リットフーロ[®]）

- 効能又は効果
 - ・ 円形脱毛症
（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）
- 用法及び用量
 - ・ 通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレシチニブとして50 mgを1日1回経口投与する。

高用量の開発：外部対照試験を立案するに至った動機

医療環境

既に本薬50 mgおよび他剤が承認されており、患者は治療を受けることが可能

医療ニーズ

既承認の治療選択肢では、効果が十分に得られない患者が存在（高用量のニーズ）

疾患の特徴

過去の試験からプラセボ効果が非常に低いことが分かっている

プラセボ対照試験への患者の組み入れは非常に困難

過去にAAを対象として実施したプラセボ対照試験の患者レベルのデータが利用可能（本薬50 mg開発時の試験）

過去に実施した本薬のプラセボ対照試験の
プラセボデータを外部対照として利用する
臨床試験を立案

ヒストリカルコントロールのソース



リアルワールドデータ



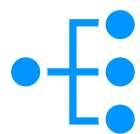
診療記録



患者レジストリ



自然歴研究



完了した臨床試験

外部対照群との比較における問題

ランダム化していない（比較可能性の担保が困難）

- ベースライン特性等が群間で異なる可能性がある
- 既知又は未知の交絡因子の不均衡により評価にバイアスが生じる

[留意事項 2項]

- 試験計画にあたっては、可能な限り様々なバイアスを低減するための方策を講じるべきである。
- これには、外部対照試験の開始前に外部対照群の選択や適切な統計解析方法等の詳細を計画し規定すること、外部対照群の集団を、患者ごとの詳細なデータが得られ、把握できる各種要因、特に交絡因子について被験治療群の集団と類似した集団とすること、比較群間で同様の観察期間や評価方法を採用すること等が含まれ、詳細については以下の章で述べる。

A Study of 2 Doses of Ritlecitinib in People 12 Years of Age and Older With Alopecia Areata
ClinicalTrials.gov ID NCT06873945



過去のプラセボ対照試験の利用可能性

本剤50 mg開発時に実施したAA患者を対象とした複数の臨床試験で収集された患者レベルのプラセボデータが使用可能

- データ特性の適切性
 - ・ 各試験の主要な選択／除外基準、主要評価項目の評価方法、既知の交絡因子および共変量が入手可能
- データ品質の保証
 - ・ データ収集／入力、データバリデーション、品質管理、データのインテグリティに関するプロセス、データソースの構造と主要目的を含むデータの品質

[留意事項 3項]

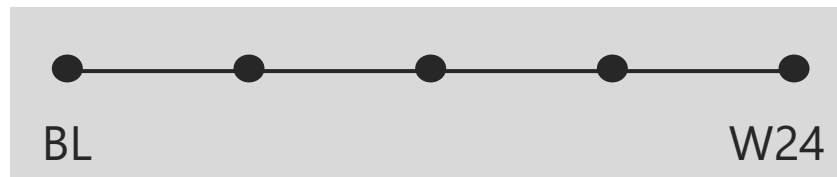
- ・ 臨床試験は一般的に試験実施計画書等に基づき厳密に実施されていることから、**選択・除外基準や治療内容、評価項目の定義等を含め、試験実施計画書等に基づきデータ収集時の規定を把握することができる。**
- ・ 重要な交絡因子の情報が収集されていない又は多くの欠測が生じているといった状況は、外部対照試験の群間比較におけるバイアスの低減が困難となる重大な問題となり得る。

External/Synthetic Placebo群の構築

External Placebo Control @ Week 24

- 過去のプラセボ対照試験で収集されたBLからW24までのプラセボの実データから構築

完了試験
(プラセボ)



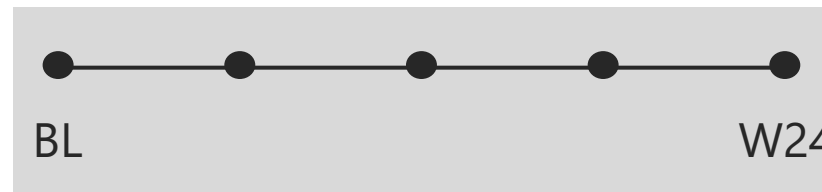
新規試験
(プラセボ)



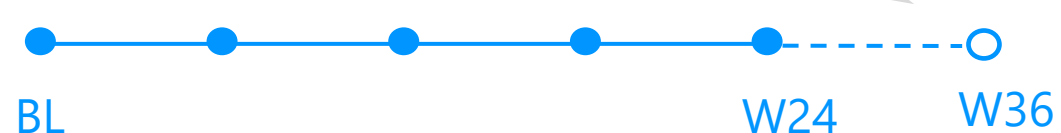
Synthetic Placebo Control @ Week 36

- 過去のプラセボ対照試験で収集されたベースラインからW24まで（一部W36まで）のプラセボ群の実データから構築した経時モデルに基づくW36の予測値から構築

完了試験
(プラセボ)



新規試験
(プラセボ)



予測（外挿）

重要な交絡因子の選択

交絡因子を精査し、事前に特定

- 臨床的重要性
- データの利用可能性

交絡因子には

- 性別
- 年齢
- 前治療の有無
- 疾患重症度 などが含まれ、過去の試験から個別データが入手可能

[留意事項 4項]

- 外部対照試験では前述のとおり、被験治療群と外部対照群との間の比較可能性が大きな論点となるため、計画にあたっては、使用するデータソースの特徴の把握、**考えられる交絡因子やバイアスの発生源等、被験治療群と外部対照群との差異や類似した外部対照群を構成するための情報を精査することが重要**となる。

統計解析方法：交絡因子の調整

傾向スコア（Propensity Score: PS）に基づく逆確率重み付け法（IPTW*）

* Inverse Probability of Treatment Weighting

1. 実薬群 or 対照群（二値変数）に事前に規定したベースライン共変量（交絡因子）を含めたロジスティック回帰モデルを当てはめ
 - PS（実薬群となる確率）を推定
2. IPTW法により、**交絡のない疑似集団**を作成
 - 本試験では新規試験（実薬群）の患者集団での平均治療効果が興味対象
 - Average Treatment Effect for the Treated (ATT)*で重み付け

*ATT weight

実薬群：重み = 1

対照群：重み = $PS / (1 - PS)$

試験デザイン・解析手法の動作特性の評価

標準的なランダム化比較試験

- ランダム化により、比較可能性が担保されている
- 基本的に第一種の過誤確率、検出力は解析的に算出可能
- 症例数設定も容易

外部対照試験

- 第一種の過誤確率、検出力は？
- 治療効果について妥当な推測を与えるか？
- 群間で交絡因子の分布が異なる場合の影響は？
- 未測定 of 交絡因子があった場合の影響は？

広範なシミュレーションによる試験の動作特性の評価が必須

シミュレーション・シナリオ

「交絡因子の分布」の想定 × 「真の治療効果」の想定

シナリオ1 交絡因子の分布が群間で類似している状況

1-1 治療効果がない場合（第一種の過誤）／**1-2** 治療効果がある場合（検出力）

シナリオ2 実薬群の疾患重症度が外部対照群と異なる状況

2-1 治療効果がない場合（第一種の過誤）／**2-2** 治療効果がある場合（検出力）

シナリオ3 アウトカムに大きな影響を及ぼす未測定之交絡因子が存在する状況

3-1 治療効果がない場合（第一種の過誤）／**3-2** 治療効果がある場合（検出力）

本事例からのLessons Learned

- 既承認の治療薬が存在する場合やプラセボ反応が非常に低いことが知られている場合は、外部対照を利用する動機となり得る

[留意事項 2項]

- 外部対照試験の実施は、**ランダム化比較臨床試験の実施が困難**であり、**疾患や症状に関する情報に基づきその経過が予測可能**であり、また、**経過に影響を与える要因やその特徴についても十分な情報がある場合等に検討される。**
- データの品質が保証されて、医療環境・社会環境が近い同じ本剤の過去の臨床試験データを用いるため、外部対照のデータソースの妥当性の説明が可能
- 標準的なRCTと比べ、デザインの検討に時間を要する
 - 精密な試験デザインの検討を前倒しで実施し、速やかに規制当局との議論を始めることが重要
 - 広範囲なシミュレーションを実施する必要性があり、必要な時間・リソースの確認が必要

ご清聴ありがとうございました。