

Medidata Synthetic Control Arm[®]による規制 要件の実践的アプローチ

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
による「外部対照試験に関する留意事項
（Early Consideration）」

目次

はじめに	3
外部対照試験へのシフト	4
外部対照試験の利点	7
外部対照群の規制当局による受容	8
外部対照を用いた臨床試験に関する PMDAの規制観点	9
Medidata Synthetic Control Arm®：規制基準を満たすソリューション	10
PMDAの「Early Consideration」に整合したアプローチ：Medidata Synthetic Control Arm® が実現する堅牢な外部対照試験	12
ケーススタディ	18
まとめ	20
参考文献	21

PMDAガイダンス解釈に関する免責事項

本書は、日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA、以下「PMDA」）が発行した「外部対照試験に関する留意事項（Early Consideration）」に関するガイダンスを要約し、解釈したものです。公式または網羅的な翻訳ではありません。本書の内容は、業界における理解促進と議論のための参考情報として提供されるものであり、正確な情報については PMDA が発行する日本語の原文を必ずご参照ください。本書はPMDA による審査・承認を受けたものではなく、本書中のPMDAに関する記載は、PMDAがその内容を支持または保証するものと解釈されるべきではありません。



はじめに

世界各国の規制当局は、特定の条件下で外部対照群（ECA）の活用を支持する姿勢を示しており、これには米国食品医薬品局（FDA, 2023）、欧州医薬品庁（EMA）（Houghton, 2023）、および日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）（Nishioka, 2022; Asano, 2025）が含まれます。

2025年初頭、日本のPMDAは「外部対照試験に関する留意事項（Early Consideration）」を公表し、その活用に対する規制的观点をより明確化するうえで重要な一歩となりました。本資料では、外部対照試験が持つ潜在的な価値と、内在する課題の両面が示されています。主な利点として、無作為化比較試験（RCT）の実施が現実的でない、または倫理的に困難な状況において、ECAが有用な比較エビデンスを提供しうる点が挙げられます。一方で、PMDAはいくつかの重要な制約も指摘しています。たとえば、同時無作為化が行われないこと、試験群と対照群の比較可能性を担保する難しさ、交絡によるバイアスが生じるリスクなどです。さらに、治療レジメンの違い、データ収集のタイミング、観察期間、エンドポイント、介入後事象、サンプルサイズの差異など、追加の考慮事項も示されています。

メディデータの独自技術である Synthetic Control Arm®（Synthetic Control Arm®、以下「SCA」）は、PMDAのEarly Considerationで示された主要な検討事項に直接対応するものです。従来の外部対照群がリアルワールドデータ（Real World Data、以下「RWD」）のみに依存しているのとは異なり、SCAは規制対応レベルの品質を備えた専用設計のソリューションであり、プロトコルに沿った患者レベルデータを含む36,000件以上の過去の臨床試験データ（Historical Clinical Trial Data、以下「HCTD」）など、複数の高品質データソースから構築されています。このアプローチにより、標準化されたエンドポイント、一貫したデータ収集、規制当局の期待との整合性が確保でき、バイアスの低減につながります。

本ホワイトペーパーでは、メディデータのSCAがPMDAのEarly Considerationにどのように対応するかを解説し、規制対応レベルのECAを活用したいスポンサーに向けて、実務的なフレームワークを提示します。これにより、スポンサーは科学的および規制的な厳密性を維持しながら、試験デザインを最適化し、タイムラインを短縮し、患者アウトカムの向上を図ることが可能になります。

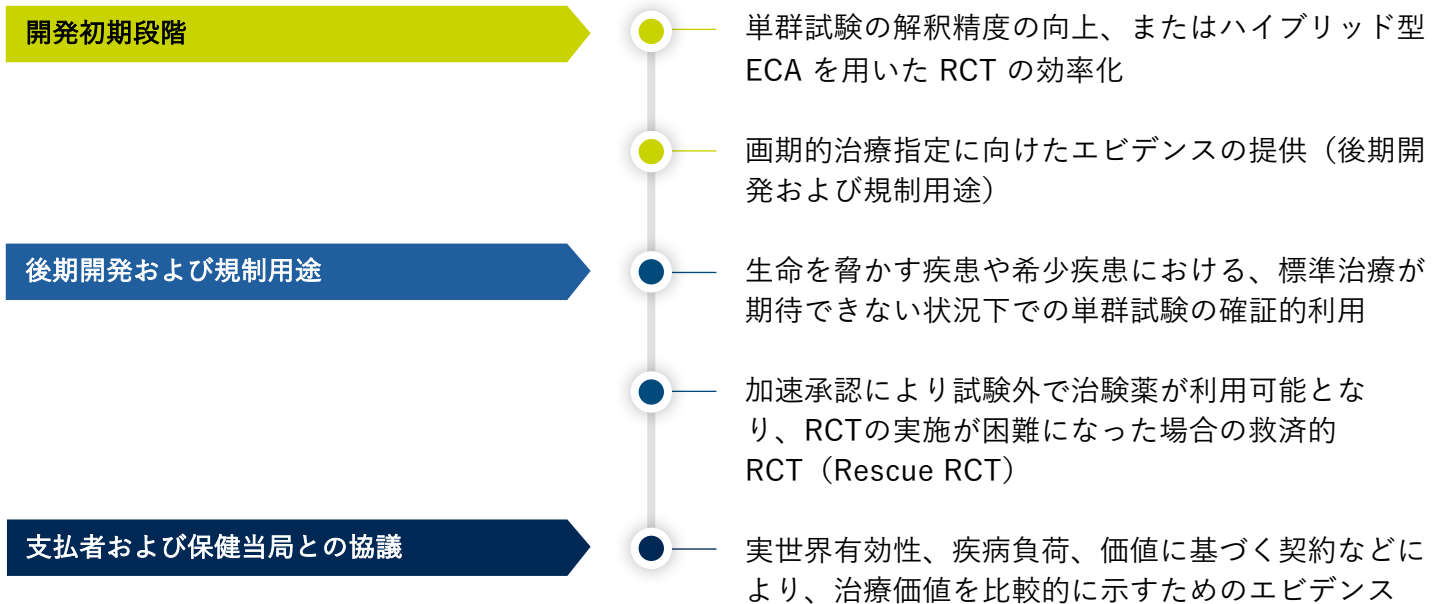


外部対照試験へのシフト

臨床研究の領域は、無作為化比較試験（RCT）が実施不可能であったり、倫理的な課題を伴うケースを含め、臨床試験の複雑性が増す状況に対応するため、絶えず進化を続けています。RCTは、新規医療治療の安全性と有効性を評価するうえで依然としてゴールドスタンダードですが、特に希少疾患の領域では、同時対照群を維持することが常に現実的とは限りません。このような状況下では、スポンサーは従来のRCTとは異なる試験デザイン—たとえば単群試験など—を用いて、安全性および有効性のデータを取得し、規制当局への申請を補完することがあります（Grayling, 2016）。

単群の非対照試験には一定の利点があるものの、無作為化が行われないことに起因して、結果の解釈にバイアスが生じやすいといういくつかの限界があります（Wang, 2024; Mishra-Kalyani, 2022）。これらの限界に対処するため、外部対照を用いた臨床試験が重要な補完的エビデンスの提供手段として活用されるケースが増えており、比較分析を可能にすることで試験結果の信頼性向上につながっています（Thorlund, 2020; Nuno, 2025）。以下の図は、創薬開発プロセスの各段階におけるECAの主な活用場面を示しています。

外部対照群（External Control Arm）の活用領域



定義：外部対照試験（Externally Controlled Trial）



外部対照試験とは、治験薬を投与される群と同じ無作為化試験に参加していない患者で構成される対照群を用いる試験のことを指します。すなわち、同時に無作為化された対照群が存在しない試験です。そのため、対照群は治療群とまったく同一の母集団から得られるわけではありません。一般的には、対照群は過去の時点で観察された患者集団（歴史的対照）から構成されますが、別の医療機関で同時期に観察された集団、あるいは同一の医療機関であっても試験の外で観察された患者集団が用いられることもあります。

ICH, E10

外部対照群（ECA）はさまざまなデータソースから構築することができます。これには、臨床試験データ（例：同一疾患における他の臨床試験のプラセボ群や有効治療群）に加え、電子カルテ（EHR）、患者レジストリ、医療保険請求データベースなどのRWDが含まれます。スポンサーは、各データソースが持つ固有の強みと限界を認識した上で、最終的には RCT に最も近い比較エビデンスを提供できる ECA の構築を目指す必要があります。

外部対照群を作成する際、過去のHCTDは一般的に RWDと比べて信頼性が高く、品質も優れていると考えられています。この視点は FDA のガイダンス（FDA Draft Guidance 2023）でも強調されており、臨床試験データを用いる利点を裏付けるものです。HCTDが優れているとされる主な理由には、以下のような要素が挙げられます。

ECA 構築におけるデータソースの違い

RWD

多様なソースからの大量データ

データソースの標準化が限定的

複数の要因に起因するバイアス

不完全な患者報告アウトカム（PRO）や軽度の有害事象は、医療提供者による臨床イベントとしての確認がなければ、記録漏れの可能性（例：入院、他医療機関の紹介 など）

詳細データの多くが医師のノートなどの非構造化形式で記録されている

VS

HCTD

症例数は少ないが、臨床研究との関連性が高い

主要評価項目、共変量、予後因子など、臨床試験で一般的に収集される項目を含む

厳格なモニタリングとレビューにより、データ品質と完全性がより高い


臨床試験参加は患者自身の選択によるため、バイアスが軽減される

外部対照試験(ECA) の利点

外部対照試験 (ECA) を用いることで、臨床試験のコストを大幅に削減できる可能性があります。ある試算では、別途対照群を設ける必要がなくなることで、コホートサイズが 20%~50% 削減され、1 試験あたり 1,000 万~2,000 万ドルのコスト削減につながる可能性があるとしています (BCG, 2021)。オンコロジー領域では、患者 1 人あたりの平均コストが約 10 万ドルに達するため、ECA を活用することで、後続試験の最適化および適正規模化が可能となり、登録しなかった 1 人あたり約 10 万ドルの大幅なコスト削減が見込まれます。さらに、ECA の活用は、被験者登録目標および試験タイムラインの達成率を高める効果もあり、臨床試験の 80% がこれらの目標を達成できていない (Desai, 2020) という状況を踏まえると、重要な利点となります。

外部対照試験 (ECA) には、患者募集および維持の改善という追加の利点もあります。無作為化比較試験 (RCT) では、プラセボや十分でない標準治療などの対照群に割り付けられる可能性があるため、それが臨床試験への参加をためらわせる要因となることがあります (American Cancer Society Cancer Action Network, 2018)。さらに、患者が自分が非治療の対照群に割り付けられたことを認識すると、試験から離脱したり、試験プロトコル外で別の治療法を求めたりする場合があります。したがって、外部対照試験は、すべての参加者が治験薬を受けられる設計を可能にすることで、募集と維持の両面を強化することができます。

拡張型 (augmented) およびハイブリッド型の試験デザインに対する関心が高まっており、これらは特定のケースにおいてコホート規模の縮小や開発タイムラインの短縮につながる可能性が示されています。これらのデザインは、小規模な無作為化対照群と ECA の両方を持つため、RCT の中核要素である無作為化を維持しつつ、無作為化対照群を完全に置き換えるのではなく補完する形で、ECA の利点を活かすことができます。簡単に言えば、無作為化対照群に外部対照データを補完的に追加し、対照群の規模を治療群と同程度に引き上げることで、これら 2 つの対照 (ランダム化対照 vs 外部対照) のアウトカムが類似していれば、「未知の交絡が存在しない」ことへの確信が高まります (Barrie, 2025; Mishra-Kalyani, 2022)。このアプローチは FDA から認められており、Medicenna のケース (詳細はケーススタディ参照) では、計画されたハイブリッド型 SCA により、対照療法に割り付けられる患者数を減らしつつ、堅牢なデータと迅速な開発タイムラインの両立が可能となっています。



外部対照群 (ECAs) の規制当局による 受容

世界的に、規制当局は外部対照群 (ECA) の活用を、市販後の評価だけでなく、新薬申請を支える安全性・有効性データの提供源として、ますます認識するようになってきました。この動きは、外部対照試験が創薬開発の効率化に寄与し、新規治療薬の承認を迅速化し、より堅牢な科学的エビデンスを構築することで、最終的には患者が新しい治療に早くアクセスできるようにするという考え方に基づいています。その代表例として、米国 FDA が 2023 年に公表したドラフトガイダンスが挙げられます。このガイダンスでは、医薬品の安全性および有効性を示すエビデンスを提供するための外部対照臨床試験の活用に関する推奨事項が示されています (FDA, 2023)。

FDA や EMA を含む規制当局はすでに、外部対照を用いた臨床試験を医薬品承認において受け入れており、疾患の希少性やプラセボ群使用に伴う倫理的懸念など、複数の要因を考慮しながら、こうしたエビデンスをベネフィット・リスク評価に組み込んでいます (Mishra-Kalyani, 2022; Nishioka, 2022; Asano, 2025; Jahanshahi, 2021; Gökbuget, 2016; Cowey, 2017)。

外部対照を用いた臨床試験に関する PMDA の規制観点

2025 年初頭、日本の PMDA は、外部対照臨床試験（ECT）に特化した「外部対照試験に関する留意事項（Early Consideration）」を公表しました。同機構によれば、外部対照臨床試験は、無作為化比較試験（RCT）の実施が困難な状況—たとえば、患者数が限られる希少疾患や、既存の科学的知見から十分に大きな治療効果が合理的に期待できる場合—において適切となり得るとしています。

とはいえ、PMDA は、外部対照臨床試験（ECT）が無作為化および盲検化の欠如に起因する本質的な限界を有することを強調しています。これらのデザイン上の特徴により、バイアスや交絡のリスクが高まり、試験群と外部対照群との比較可能性が低下します。その結果、アウトカムの差が小さい場合には、その解釈に十分な確信を持つことが難しくなる可能性があります。

この「Early Consideration」では、厳密な計画立案と方法論の透明性の重要性が強調されています。ECTを開始する前に、スポンサーは外部対照群の選定方法、適用する統計手法、評価対象とする estimand を事前に明確化しておく必要があります。比較可能性を確保し、潜在的な交絡因子を評価するためには、患者レベルデータが不可欠です。また、データソースの選定理由については、選択バイアスを避けるためにも透明性をもって正当化する必要があります。可能な限り、患者背景、治療内容、観察期間、評価方法などを試験群と外部対照群の間で調和させることが求められます。

PMDA はまた、十分なサンプルサイズを確認し、とりわけ RWD を用いる場合に想定される欠測データなどの課題を見越すために、実行可能性の評価を行うことも推奨しています。



次のセクションでは、Medidata Synthetic Control Arm® (SCA) が、PMDA の「外部対照試験に関する留意事項（Early Consideration）」で示された論点にどのように整合して設計されているかを示します。

外部対照群と無作為化対照群を組み合わせたハイブリッドデザインは、この文書の主たる対象ではありませんが、比較可能性やバイアスに関する基本的な考え方は同様に適用されます。また PMDA は、本書が正式なガイダンスではなく、同機構の現在の考え方を共有するための初期段階の規制的見解であることも明記しています。



Medidata's Synthetic Control Arm[®]: 規制基準を満たすソリューション

Medidata Synthetic Control Arm (SCA[®]) は、36,000 件を超える臨床試験と 1,100 万人以上の患者を対象とした、業界横断的な患者レベルの歴史的臨床試験データベースを基盤として構築された外部対照群 (ECA) です。各データは、元の臨床試験で収集・バリデーションされたエンドポイントや共変量を完全に備えています。

仕組み

Synthetic Control Arm (SCA) を構築するにあたり、メディデータの研究者は、Medidata Rave Electronic Data Capture (EDC) プラットフォーム上で実施された過去の多数の臨床試験データベースから、対象試験の主要な適格基準に合致する対照患者を抽出します。適格な試験データは整合性を保つために標準化され、対象試験の患者は、年齢、性別、パフォーマンスステータスなどの予後因子に基づく傾向スコアモデルを用いて、歴史的対照患者とマッチングされます。このプロセスにより比較可能性が最大化され、SCA と対象試験間での堅牢な比較分析が可能となります。

利点

メディデータの SCA は、臨床開発および商業開発の各段階において、エビデンスを強化し、科学的確実性を高めることができます。

現在の試験と比較するための標準化された参照基準を提供

現在の臨床試験と患者集団、変数、評価項目の点で本質的に整合する、最も関連性の高い比較データを提供します。さらに、傾向スコアモデルを用いることで比較可能性が一層高まり、文献ベースのデータや基準一致によるコホートよりも、治療効果の推定精度が向上します。

タイムラインの短縮に貢献

臨床開発を継続すべきか、早期に中止すべきかについて、初期段階での科学的確実性と判断の自信を高め、時間とリソースの無駄を最小限に抑えます。

対照群への登録が必要な患者数を減らし、被験者のリテンションを向上させることで、製品の市場投入をより迅速に実現できる可能性があります。

患者中心

アンメットニーズが高い、または標準治療が不十分な疾患において、有望な治療を受けられる患者の割合を最大化する、より患者中心のソリューションを提供します。





PMDAの「Early Consideration」 に整合したアプローチ： Medidata Synthetic Control Arm[®] が 実現する堅牢な外部対照試験

本章では、PMDAによる外部対照試験に関する現在の見解を整理するとともに、Medidata Synthetic Control Arm[®]（SCA[®]）がこれらの考慮事項とどのように整合しており、現代の臨床研究において科学的に堅牢で規制対応可能なソリューションを提供しているかを示します。

1 基本原則

メディデータの Synthetic Control Arm (SCA[®]) は、外部対照試験に関する PMDA の基本原則と完全に整合するよう設計されています。規制申請においては、SCA は主に、無作為化試験の実施が非現実的または倫理的に困難であり、標準治療が限定的な希少疾患や重篤疾患に適用されます。メディデータの SCA は、業界横断で患者レベルの情報を備えた唯一無二の大規模臨床試験データベースを基盤としており、標準化された共変量、高度な患者

レベルのマッチング、事前に規定された統計手法を通じて比較可能性を高めています。これらの要素は、無作為化や盲検化が行われない試験におけるバイアスや交絡に関する PMDA の懸念に直接対応するものです。このような基盤的アプローチは、その後の試験計画、データ選定、統計解析の各段階に一貫した指針を与えるものであり、各 SCA が科学的に堅牢で、規制目的に十分耐えうる水準で設計されることを保証します。

2 データソース

Medidata Synthetic Control Arm (SCA[®]) は、36,000 件を超える臨床試験と 1,100 万人以上の患者を対象とした、当社独自の業界横断・患者レベルのデータベースを基盤として構築された外部対照群です。これらのデータには、元のプロトコルで収集・検証されたエンドポイントおよび共変量が完全に含まれています。静的な文献ベンチマークや非精選の RWD ではなく、構造化され臨床試験品質を備えたデータに依拠することで、メディデータの SCA はより高い信頼性、より広範なエンドポイントのカバレッジ、新規臨床試験に登録される集団により近い比較対象集団を提供します。比較可能性をさらに高めるために、メディデータは対象となる試験間で共変量を標準化し、傾向スコアモデルなどの高度な患者レベルのマッチング手法を適用しています。

これにより、PMDA が指摘する潜在的なバイアスや交絡に関する懸念に直接対応します。

傾向スコアモデルは、無作為化によって本来達成されるバランスを再現するための手法です。年齢、疾患ステージ、ECOG スコアなどのベースライン因子に基づいて各患者が特定の試験群に割り付けられる確率を推計し、これが類似した患者同士を歴史的試験間でマッチングすることで、SCA と実際の対照群の間に存在しうる系統的な差を最小化します。その結果として得られるデータは、統計的に堅牢で、科学的にも適切に比較可能なエビデンスとなり、歴史的データを規制対応レベルの解析に安心して活用することが可能となります。

3 試験計画

PMDAの方針に沿って、メディデータの Synthetic Control Arm (SCA®) は、解析開始前の科学的厳密性と比較可能性を確保するため、構造化され透明性の高い、バイアスを抑制した計画プロセスに従っています。各プロジェクトは、フィージビリティの確認、エンドポイントの利用可能性の評価、共変量の網羅性の検証、十分なサンプルサイズの確保を目的とした **6~8 週間のデータバリデーションフェーズ** から開始されます。この段階で、適格基準、統計手法、成功基準を事前に明確化することにより、バイアスや事後的な修正を最小限に抑え、PMDA が求める「事前定義」と「方法論の透明性」に直接対応しています。

1

データ特性の把握

メディデータの SCA は、GCP に準拠した過去の臨床試験データのみを使用しています。これには、36,000 件を超える臨床試験と、1,100 万人以上の匿名化患者が含まれ、治療レジメン、観察期間、エンドポイントが明確に定義された、プロトコルレベルの構造化データセットを提供します。これにより、対象試験に対するデータの文脈、最新性、標準治療 (SoC) との関連性を評価することが可能になります。

2

集団の比較可能性

適格と判断された試験は、標準化されたデータモデルおよび共変量の正規化を通じて調整され、ベースライン特性や適格基準/除外基準が対象試験と整合するようにされています。さらに、傾向スコアモデルなどの事前に規定された選択基準を適用することで、治療群と外部対照群の間に生じる体系的な差異を最小限に抑えます。

3

推定量と治療定義

各 SCA では、推定すべき具体的な治療効果である estimand を定義し、治療レジメン、投与量、投与期間、併用療法といった治療変数を確認することで、解釈可能性とデータセット間の整合性を確保します。

4

データ収集 タイミングの整合

SCAプロジェクトでは、対象試験との重なりを確保するために、エンドポイントデータの取得タイミング、頻度、完全性を評価します。同時期のデータを優先し、主要な共変量を調和させることで、メディデータは時間に関連するバイアスを低減し、試験間の比較可能性を高めています。

5

エンドポイントの定義と 評価の一貫性

エンドポイントは客観的かつ明確に定義されており、データセット間で調和されています。すべての対象試験はGCPに準拠しており、エンドポイントの定義、測定タイミング、評価方法は標準化されるか、CDISCベースのマッピングによって再導出されています。また、評価バイアスを低減し、PMDAが求める一貫したエンドポイント評価を満たすために、独立評価または中央評価されたアウトカムが優先されます。

6

ガバナンス、文書化、および 透明性

各SCAプロジェクトでは、適格試験の選定理由、エンドポイントのマッピング、データの来歴（データプロベナンス）について詳細に文書化します。分析手法およびデータに関する判断は、統計解析計画書（SAP）に事前に規定されており、実行可能性と方法論の妥当性を確認するため、PMDAをはじめとする規制当局との早期の協議が推奨されます。

これらの体系化されたプロセスを通じて、メディデータのSCAは PMDAの試験計画に関する原則を実務レベルで具現化し、科学的に妥当で、バイアスが管理され、規制審査に耐えうる外部対照群を、被験者登録開始前に構築します。

4

統計解析



Medidata Synthetic Control Arm (SCA®) フレームワークは、外部対照試験における透明性の高い、事前定義された、バイアスを管理した統計解析に関するPMDAの期待と整合しています。



統計解析計画（SAP）の事前定義と透明性

各SCAは、アウトカムデータのレビュー前に策定された、事前定義済みの統計解析計画（SAP）に基づいて実施されます。SAPには、目的、解析対象集団、共変量、マッチング手法、バランス診断、感度分析などが詳細に記載されます。データドリブなバイアスを防ぐため、アナリストは外部対照群の結果にアクセスしない状態でモデル仕様を最終決定します。やむを得ず方法論を変更する場合には、タイムスタンプを付して正当化し、完全に文書化することで、追跡可能性を確保し、PMDAが求める「事前定義」と「正当化」の要件に適合させます。



統計手法と交絡調整

メディデータは、傾向スコアモデルに加え、回帰モデルや加重法などの手法を用いて、試験群と対照群の間で共変量のバランスを確保します。共変量の選択、キャリパー幅、マッチング比、再推定の基準といったモデルパラメータは、統計解析計画書（SAP）に事前に明確化されています。マッチング後の比較可能性は、標準化平均差（Standardized Mean Differences）やグラフィカルな診断手法を用いて確認され、残余バイアスは層別化解析や感度分析を通じて評価されます。この体系的なアプローチにより、患者背景やデータ収集タイミングの違いが最小限に抑えられ、定量的に評価されることが保証されます。



データおよび比較上の限界への対応

各SCAでは、マッチング閾値の変更や欠測データのメカニズムを変えるなど、異なる前提条件の下で結果の安定性を検証するための感度分析および補完解析を組み込みます。欠測データは estimand を基準に特定され、事前に定義した手法（例：多重代入、打ち切りルール）に基づいて処理されます。また、欠測の影響や未測定交絡の可能性についても明示的に評価し、解析結果の堅牢性と解釈可能性を確保します。

厳密な事前定義、文書化された解析ガバナンス、再現性のあるバイアス調整手法を通じて、メディデータの SCA は、透明性が高く、科学的に堅牢で、外部対照試験における規制審査に対応可能な統計的フレームワークを提供します。

まとめと展望

メディデータは約 10 年にわたり、Synthetic Control Arm® (SCA®) プログラムを通じて、外部対照手法の発展をリードしてきました。高品質な SCA を提供するだけでなく、規制対応プロセス全体を通じてスポンサーを包括的に支援し、規制当局に提出できる明確で整合性のある文書の作成や、各種方法論上の判断を透明性をもって正当化するための協働を行っています。メディデータの専門家は、FDA や EMA など主要規制当局との協議の場でスポンサーを代表する実績を数多く持ち、同様の支援を PMDA に対しても提供する体制が整っています。

また、メディデータは、米国の主要な官民連携組織である Friends of Cancer Research (FoCR) のワーキンググループにも積極的に参画しています。FoCR は FDA、製薬企業、アカデミアが協働し、がん領域の研究を前進させる取り組みであり、メディデータは外部対照手法の妥当性を実証する初期かつ最も影響力の大きい解析の一部を担ってきました。これらの研究では、SCA によって推定された全生存期間 (Overall Survival) が、複数のケーススタディにおいて無作為化比較試験の結果を高い精度で再現できることが示され、外部対照の科学的妥当性を裏付ける重要なエビデンスとなりました。

現在、メディデータは、FDA 経験者や製薬業界出身者を含む世界トップクラスの統計家・データサイエンティスト・臨床専門家のチームによって、さらに革新を加速させています。科学的厳密性と実践的な規制対応の専門性を組み合わせることで、スポンサーが変化し続けるグローバルな規制要件に対応し、自信をもって臨床開発プログラムを前進させることを可能にしています。



ケース スタディ

以下の事例では、SCA が3つの異なる創薬開発プログラムに与えたインパクトを示しており、規制当局による承認・評価も含まれています。



KITE PHARMA

Kite Pharma は、R/R B-ALL を対象とした ZUMA-3 試験において brexucabtagene autoleucel を評価するため、メディデータと連携して、バランスの取れた標準治療（SoC）比較群を構築しました（Bijal, 2022）。SCA を用いた比較では、利用可能な治療法と比べて、24 週時点の全奏効率（Overall Complete Response at 24 weeks : OCR24）および全生存期間が臨床的に有意に改善していることが示され、R/R B-ALL の成人患者における本治療の有用性を強く裏付ける結果となりました。これらの知見は EMA への規制申請を後押しし、2022 年の承認取得につながっただけでなく、EU各国のペイヤー（保険者）との協議においても重要な根拠となりました。



MEDICENNA THERAPEUTICS

この臨床段階の免疫療法企業は、予後不良でアンメット・メディカル・ニーズの高い再発性膠芽腫（rGBM）を対象とした第3相の承認取得を目的とする試験において、MedidataのSCA（Synthetic Control Arm：合成対照群）を使用することについて、FDAの支持を得ることに成功しました（Majumdar, 2022；Medidata, 2022）。SCAを活用することで、Medicennaは試験において対照治療に割り付けられる患者数を削減できると同時に、厳密な科学的データを確保し、治験薬の開発スピードを加速させることが可能となります。また、第2相の単群試験においてもSCAが活用され、治療効果の推定結果は、第3相試験におけるハイブリッド型SCAの使用を正当化するための根拠として、FDAに提出されたブリーフィングパッケージに含まれました。これにより、科学的妥当性を維持しながら、対照群に必要な患者数を削減することができました。



FRIENDS OF CANCER RESEARCH

Friends of Cancer Research（FoCR）との共同研究では、加速承認の枠組みにおけるSCAの妥当性を評価するため、非小細胞肺癌（NSCLC）試験において、SCAがランダム化比較対照群のアウトカムを再現できるかどうかを検証されました。NSCLCのSCAに含める患者は、対象試験の主要な適格基準を満たし、さらに傾向スコアに基づく手法により、SCAとランダム化対照群のベースライン特性が均衡するよう選定されました。すべての患者選定は、アウトカムを知らない状態で行われました。その結果、SCAとランダム化対照群の観察可能なベースライン特性のバランスは十分に確保されていることが示されました。また、SCAによる全生存期間は対照群の結果を再現し、 Kaplan-Meier 曲線も両群でほぼ重なりました。加えて、ログランク検定（ $p = 0.65$ ）やハザード比 1.04（95% CI: 0.88–1.23）はいずれも統計的有意差を示しませんでした。これらの結果から、この試験においてランダム化対照群の代わりにSCAを用いたとしても、治療効果に関する結論は同一であったと考えられました。すべての交絡因子を完全にバランスさせることが難しい場合には同様の結果とならない可能性も指摘されていますが、一方で本データは、一部の状況においてSCAが将来の試験でランダム化対照群を補完あるいは代替し、治験の被験者募集・維持・クロスオーバーといった課題を軽減しつつ、治療効果の評価を損なわない可能性を示唆しています（Davi, 2019）。



まとめ

外部対照試験は、無作為化比較試験の実施が難しい状況に直面する臨床研究において、ますます重要な役割を果たしています。外部対照試験は、通常は得られない重要な比較エビデンスを提供し、コスト削減、開発期間の短縮、患者参画の向上にも寄与します。

2025年初頭にPMDAが公表した「外部対照試験に関する留意事項（Early Consideration）」では、外部対照試験の有用性ととも、最大の課題である外部対照群と試験群の比較可能性の確保が強調されています。これらの指摘は、科学的厳密性を維持しつつ、革新的なアプローチを適切に取り入れようとするPMDAの姿勢を反映するものです。

Medidata Synthetic Control Arm®（SCA®）は、こうした高い要求水準を満たすために設計されており、PMDAが示す検討事項に直接対応するだけでなく、FDAやEMAの期待とも整合する、規制対応レベルの外部対照ソリューションです。SCAは、イノベーションとコンプライアンスの双方をつなぐ役割を果たします。

外部対照試験を計画する際には、成功確度を高めるために、早期に規制当局や専門家と協議することが強く推奨されます。先進的なスポンサーは、SCAを含む外部対照試験を戦略の一環として取り入れることで、試験デザインの最適化、開発コストとタイムラインの短縮、そして最終的には新たな治療法を患者へより迅速に届けることを実現できるでしょう。

参考文献

- American Cancer Society Cancer Action Network. 2018. Barriers to Patient Enrollment in Therapeutic Clinical Trials for Cancer: A Landscape Report. Available at: www.acscan.org/sites/default/files/National%20Documents/Clinical-Trials-Landscape-Report.pdf
- Asano J, Sugano H, Murakami H, Noguchi A, Ando Y, Uyama Y. PMDA Perspective on Use of Real-World Data and Real-World Evidence as an External Control: Recent Examples and Considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2025 Apr;117(4):910-919.
- Barrie R. 2025. Synthetic control arms: full impact yet to be realized. *Clinical Trials Arena*. Available at: <https://www.clinicaltrialsarena.com/interviews/synthetic-control-arms-full-impact-yet-to-be-realised>
- BCG [Boston Consulting Group]. 2021. Transforming Clinical Trials with Real-World Evidence. Available at: <https://www.bcg.com/publications/2021/synthetic-control-arms-changing-clinical-trials>
- Bijal D, Shah et al.; Updated Outcomes from the Historical Control Study SCHOLAR-3 Contextualizing ZUMA-3 Results of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL). *Blood* 2022 ; 140 (Supplement 1): 3158–3161.
- Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017 Aug;13(19):1699-1710.
- Desai M. Recruitment and retention of participants in clinical studies: Critical issues and challenges. *Perspect Clin Res*. 2020 Apr-Jun;11(2):51-53. doi: 10.4103/picr.PICR_6_20.
- FDA. 2018. FRAMEWORK FOR FDA'S REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM. Available at: <https://www.fda.gov/media/120060/>
- FDA. 2023. Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trials-drug-and-biological-products>
- Fujiwara, Y. 2021. Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) Chief Executive Perspective. Available at: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>
- Gökbuğet, N. et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2016; 6, e473–e473.
- Grayling MJ, Mander AP. Do single-arm trials have a role in drug development plans incorporating randomised trials?. *Pharm Stat*. 2016;15(2):143-151.
- Houghton K. et al. MSR60 Use of External Control Arms (ECAs) in Marketing Applications Submitted to European Medicines Agency (EMA): A Targeted Review. *Value in Health*. 2023. Volume 26, Issue 12, S404.
- ICH. 2000. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED ISSUES IN CLINICAL TRIALS E10. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf
- 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.
- Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW. Dropout Rates in Placebo-Controlled and Active-Control Clinical Trials of Antipsychotic Drugs: A Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1305–1312.
- Majumdar A, Davi R, Bexon M, Chandhasin C, Coello M, Merchant F, Merchant N. Building an external control arm for development of a new molecular entity: an application in a recurrent glioblastoma trial for MDNA55. *Statistics in Biosciences*. 2022 Jul;14(2):285-303.
- Medidata. 2022. Blog Post: Medicenna gains precedent-setting FDA approval to design a hybrid Synthetic Control Arm® for a Phase 3 registrational trial. Available at: <https://www.medidata.com/en/medicenna-gains-precedent-setting-fda-approval-to-design-a-hybrid-synthetic-control-arm-for-a-phase-3-registrational-trial/>
- Mishra-Kalyani PS, Amiri Kordestani L, Rivera DR, Singh H, Ibrahim A, DeClaro 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.
- MIT Technology Review. 2021. Clinical trials are better, faster, cheaper with big data. Available at: <https://www.technologyreview.com/2021/06/10/1025897/clinical-trials-are-better-faster-cheaper-with-big-data/>

Nishioka K, Makimura T, Ishiguro A, Nonaka T, Yamaguchi M, Uyama Y. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):35-43.

Nuno MM, Pugh SL, Ji L, Piao J, Dignam JJ, Steingrimsson JA. On the use of external controls in clinical trials. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2025 Mar 1;2025(68):30-34. doi: 10.1093/jncimonographs/lgae046. PMID: 39989040; PMCID: PMC11848027.

PMDA. March 2025. Provisional Translation: Early Consideration: Points to consider for externally controlled trials. Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000275337.pdf>
<https://www.pmda.go.jp/files/000274653.pdf>

Thorlund K, Dron L, Park JJH, Mills EJ. Synthetic and External Controls in Clinical Trials - A Primer for Researchers. *Clin Epidemiol.* 2020 May 8;12:457-467.

Wang M, Ma H, Shi Y, Ni H, Qin C, Ji C. Single-arm clinical trials: design, ethics, principles. *BMJ Support Palliat Care.* 2024 Dec 25;15(1):46-54.