

Hybrid control アプローチの方法論と実践

医薬品の開発コスト高騰による種々の問題を解決するため、従来の医薬品の臨床試験では汎用的でなかった、複雑で革新性の高い臨床試験デザイン (complex innovative trial designs ; 以降 CIDs) の適用に向けた議論が進められている。特に米国では 2016 年に制定された 21st century cures 法、ならびに prescription drug user fee 法の 6 版 (2018~2022 年) と 7 版 (2023 年~) により、CIDs に関するガイダンスを FDA が複数公表するに至っている。本発表で取り上げる「hybrid control アプローチ」は臨床試験外の対照群データ (以降、外部データ) を RCT に付加するデザイン・解析に関する考え方であり、外部データを活用する点から CIDs の一例と位置づけられることが多い。電子カルテ等から抽出・加工したりリアルワールドデータや臨床試験の統合データベースの商用的な二次利用に対するハードルが下がっている現状を踏まえると、この種の外部データを活用して臨床試験の登録患者数や実施期間を削減・短縮する hybrid control アプローチはコスト効率の点から魅力的である。ただし、外部データはデータ収集時期・対象集団・治療内容等が RCT と完全一致するとは限らず、これらの差異を無視した単純な統合解析では治療効果にバイアスが入る、群間比較の検定に対する第 1 種の過誤率が増大する、といった課題がある。

近年、外部データと RCT の差異に起因する問題に配慮して外部データの利用程度を調整することで、この統計的課題に対処するアプローチが複数提案されている。発表者は、2021 年より有志で hybrid control アプローチに関する研究会を定期開催し、近年の提案をレビューした成果物を総説として計量生物学に投稿した。本抄読会では、日本計量生物学会 40 周年の記念号に掲載予定の総説論文を紹介する。また、hybrid control アプローチを用いた近年の事例を複数紹介し、実適用上の課題について議論したい。

参考文献

- 野村, 大東, 澤本. Hybrid control アプローチを用いるランダム化比較試験の計画と解析: 外部データが要約統計量の場合. 計量生物学(accepted)
- Hall, K. T., Vase, L., Tobias, D. K., *et al.* (2021). Historical controls in randomized clinical trials: opportunities and challenges. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **109**, 343-351.
- Schmidli, H., Häring, D. A., Thomas, M., Cassidy, A., Weber, S., and Bretz, F. (2020). Beyond Randomized Clinical Trials: Use of External Controls. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **107**, 806-816.