



データが変える臨床試験デザイン設計の未来

AIで新薬開発を加速するSimulantsの力

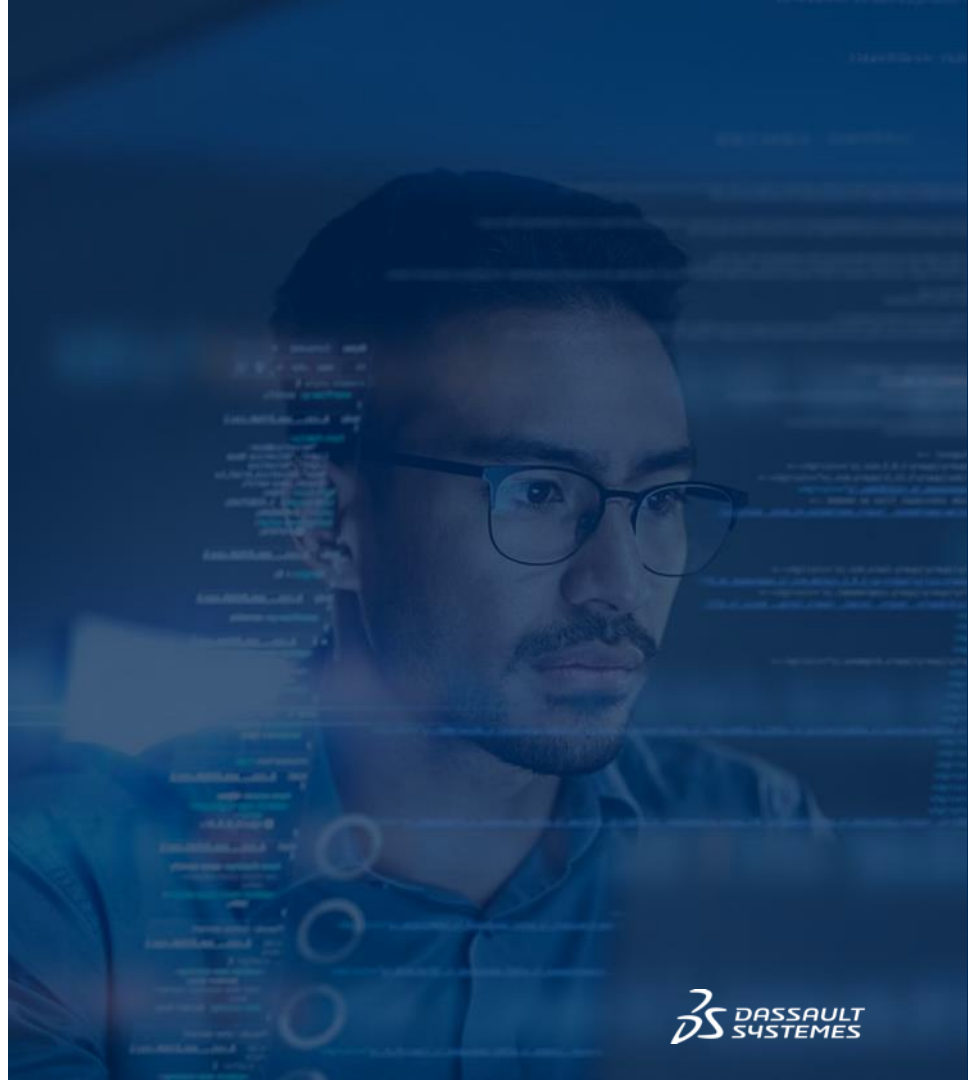
2024年12月5日



Phase1に入った新薬のうち、
上市に至る新薬の割合¹

Key Considerations

臨床試験の デザイン設計



Simulants:

合成データを作成・共有するための生成AIを基盤としたソリューション



プライバシーや規制の懸念なく
価値の高いデータセットに
アクセス



効率的なソフトウェアエンジ
ニアリングのための高品質な
テスト、UATデータの作成

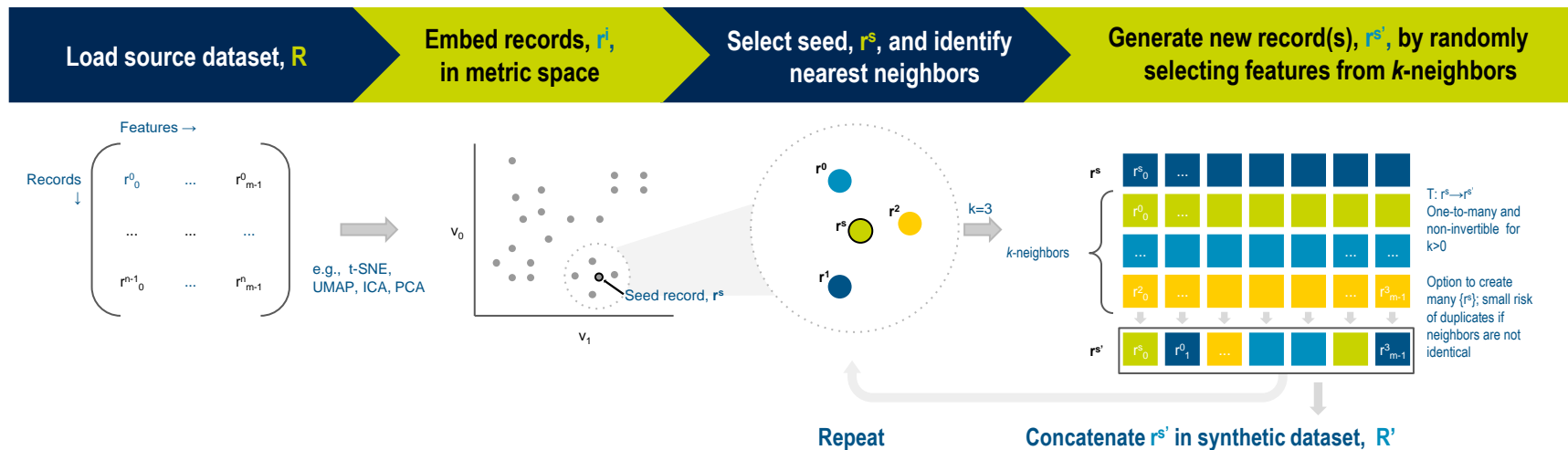


モデルを拡張、低コストでバラ
ンスの取れたデータを生成し、
バイアスを低減

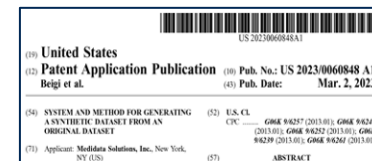
Simulants: Synthetic data solution



Simplified Process Diagram



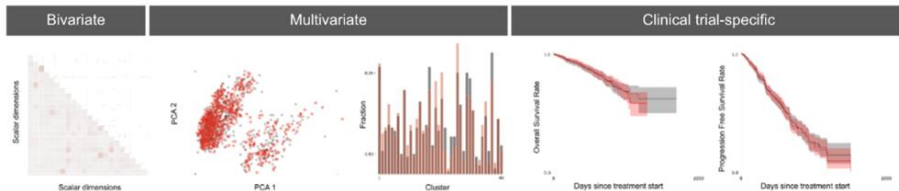
1. M Beigi, A Shafquat, J Mezey, JW Aptekar [Synthetic Clinical Trial Data while Preserving Subject-Level Privacy](#) - NeurIPS 2022 Workshop on Synthetic Data for Empowering ML Research
2. M Beigi, A Shafquat, J Mezey, JW Aptekar [Simulants: Synthetic Clinical Trial Data via Subject-Level Privacy-Preserving Synthesis](#) - AMIA 2022
3. Open-source Simulants GitHub: <https://github.com/mdsol/Simulants>
4. Simulants is implemented in Python and uses packages from open-source libraries including scikit-learn and numpy



Results | Fidelity & Cross Validation

A. Algorithm = Simulants

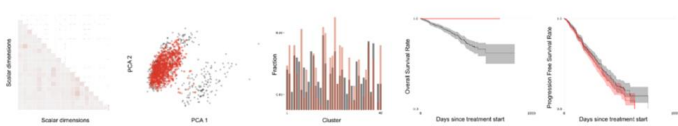
Dataset = Non Small Cell Lung Cancer



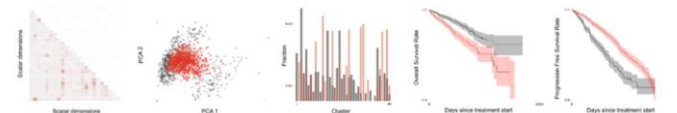
Takeaway

Simulants は、複数の異なる臨床試験データセットにわたる忠実度ベンチマークにおいて、他のすべてのアプローチを上回ったことを証明

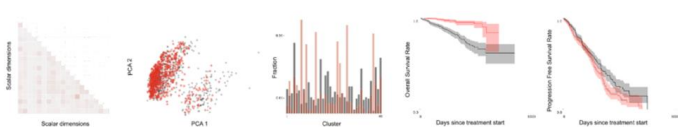
B. Algorithm = Gaussian Copula GAN (GC GAN)



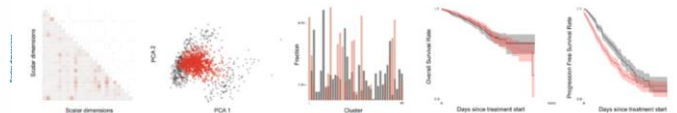
D. Algorithm = Copula GAN (Cop. GAN)



C. Algorithm = Tabular Variational AutoEncoder (TVAE)



E. Algorithm = Conditional Tabular GAN (CT GAN)



1. M Beigi, A Shafquat, J Mezey, JW Aptekar [Synthetic Clinical Trial Data while Preserving Subject-Level Privacy](#) - NeurIPS 2022 Workshop on Synthetic Data for Empowering ML Research
2. M Beigi, A Shafquat, J Mezey, JW Aptekar [Simulants: Synthetic Clinical Trial Data via Subject-Level Privacy-Preserving Synthesis](#) - AMIA 2022

HCTを活用してより良い試験デザインを設計



適切な患者の選択

- ✓ アンメットメディカルニーズ
- ✓ 薬剤に対する反応と耐性



最適な評価項目の探索

- ✓ エンドポイント
- ✓ エンドポイントの根拠



最適な治療法の特定

- ✓ 併用薬
- ✓ 有害事象に対する治療



試験規模の最適化

- ✓ 統計学の力
- ✓ 科学的な確実性



HCTを活用してより良い試験デザインを設計



適切な患者の選択

- ✓ アンメットメディカルニーズ
- ✓ 薬剤に対する反応と耐性



最適な評価項目の探索

- ✓ エンドポイント
- ✓ エンドポイントの根拠



最適な治療法の特定

- ✓ 併用薬
- ✓ 有害事象に対する治療



試験規模の最適化

- ✓ 統計学の力
- ✓ 科学的な確実性



地域を超えて同様の結果を実証

新たなコホートや地域における治療効果を実証するために外部データを活用



安全性と有効性

CHALLENGE

あるBio Tech企業は、中国で実施された臨床試験のデータを用いて、米国で医薬品を承認してもらうための追加エビデンスを必要としていた。

SOLUTION

中国と米国の両方の患者を含むHCTから、クライアントの中国のみの臨床試験における患者の特徴と反応について結果を分析した。

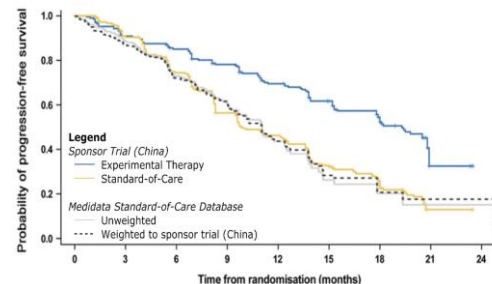
IMPACT

- 米国と中国で同様の特性と反応を示した。
- 優れた治療効果を実証した。

Table 1: Baseline characteristics

Patient characteristics (%)	Acorn Data		Sponsor Data
	Historical comparator arm (unweighted) n=386	Historical comparator arm (weighted) (including Chinese subjects) n=332	Target trial control arm (China) n=215
Age (years), Median [IQR]	66 [58, 73]	62 [55-71]	62 [55, 68]
Sex - Male	39	37	37
Race - White	48	43	0 [Note: Chinese trial]
[BMI, Median [IQR]	24 [21-27]	23 [21-26]	23 [21-25]
Smoking status - Non-smoker	64	67	67
ECOG - 0	41	25	25
Stage - IV	95	92	92
Histology - Sub-type	98	98	98
Target mutation - Present	55	66	66

Figure 1: Kaplan-Meier curve for PFS



HCTを活用してより良い試験デザインを設計



適切な患者の選択

- ✓ アンメットメディカルニーズ
- ✓ 薬剤に対する反応と耐性



最適な評価項目の探索

- ✓ エンドポイント
- ✓ エンドポイントの根拠



最適な治療法の特定

- ✓ 併用薬
- ✓ 有害事象に対する治療



試験規模の最適化

- ✓ 統計学の力
- ✓ 科学的な確実性



試験デザインにより患者維持を改善



リテンション改善

外部データを用いて患者プロファイルを作成し、脱落や有害事象を潜在的に予測することで、参加者の定着を図ることが可能

sanofi

CHALLENGE

サノフィ社は、サイトカイン放出症候群（CRS）の背後にある要因を理解し、それを軽減する方法を求めていた。

SOLUTION

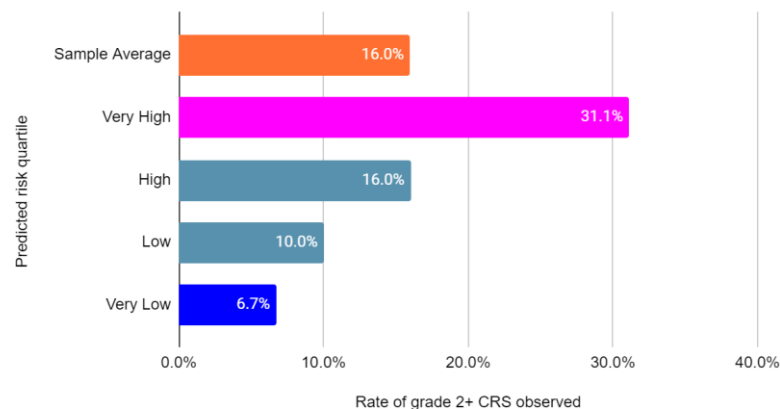
臨床試験データセット（1,400例、重症CRS 400例）を構築し、CRSの予測モデルを構築した。

IMPACT

CRSの正確な予測により、サノフィは以下のことが可能になった

- プロトコールにおける患者のリスク層別化
- 低リスク患者を代替の医療施設で治療する
- 患者の「過剰治療」の削減

Rate of grade 2+ CRS observed vs. Predicted risk quartile



HCTを活用してより良い試験デザインを設計



適切な患者の選択

- ✓ アンメットメディカルニーズ
- ✓ 薬剤に対する反応と耐性



最適な評価項目の探索

- ✓ エンドポイント
- ✓ エンドポイントの根拠



最適な治療法の特定

- ✓ 併用薬
- ✓ 有害事象に対する治療



試験規模の最適化

- ✓ 統計学の力
- ✓ 科学的な確実性



代替エンドポイントを用いた試験の加速



エンドポイント選択

過去の臨床試験データは、規制当局との合意を裏付けるエンドポイント間の関係性を確立することが可能



CHALLENGE

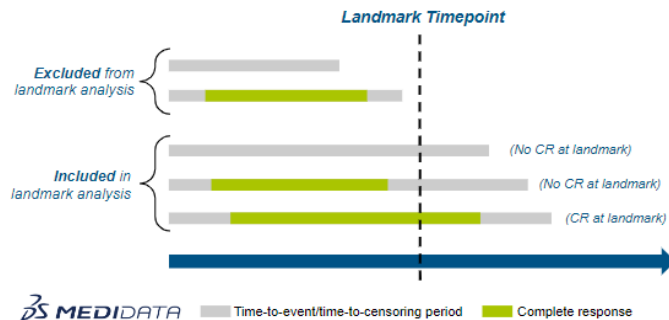
完全奏効 (CR) と無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) との関連を確立し、完全奏効率 (CRR) が有効な代替エンドポイントであることをFDAに証明する

SOLUTION

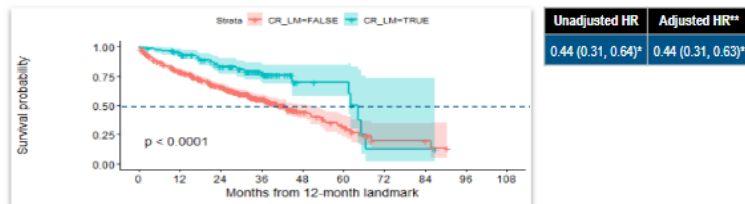
臨床試験データセットを集約し、1)CRとPFS、2)CRとOSの関連を解析した。

IMPACT

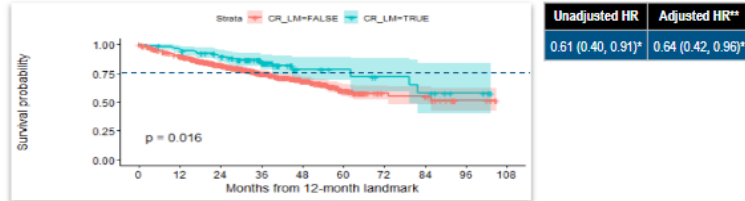
- CRはPFSとOSの改善と有意に関連したことを示した
- 全試験期間の短縮を実現
- FDAより早期承認を取得



Landmark Analysis on PFS by CR Status at 12 Months (N = 1179)



Landmark Analysis on OS by CR Status at 12 Months (N = 1405)



ROI calculator: Surrogate endpoint

Average follow-up duration of trials with OS / PFS as endpoint:

36-48 months

Average follow-up duration of BMS trial with CR / ORR as endpoint:

24 months

Savings in months due to the project:

12-24 months

Typical cost of pivotal oncology trial

~\$23M¹

Assuming lower bound savings of 12 months, which translates to 33% savings

~\$8M savings

Cost of project:

Phase 1: \$850K

Phase 2: \$600K

Total = \$1.45M

ROI:

Savings = \$8M

Cost = \$1.45M

ROI = 8/1.45

**~5.5 times ROI
from the project**

HCTを活用してより良い試験デザインを設計



適切な患者の選択

- ✓ アンメットメディカルニーズ
- ✓ 薬剤に対する反応と耐性



最適な評価項目の探索

- ✓ エンドポイント
- ✓ エンドポイントの根拠



最適な治療法の特定

- ✓ 併用薬
- ✓ 有害事象に対する治療



試験規模の最適化

- ✓ 統計学の力
- ✓ 科学的な確実性



早期フェーズ臨床開発における外部対照群の採用



強力な治療効果（PFS）を示した第1相単群試験の解釈を深めるための合成対照群（SCA）

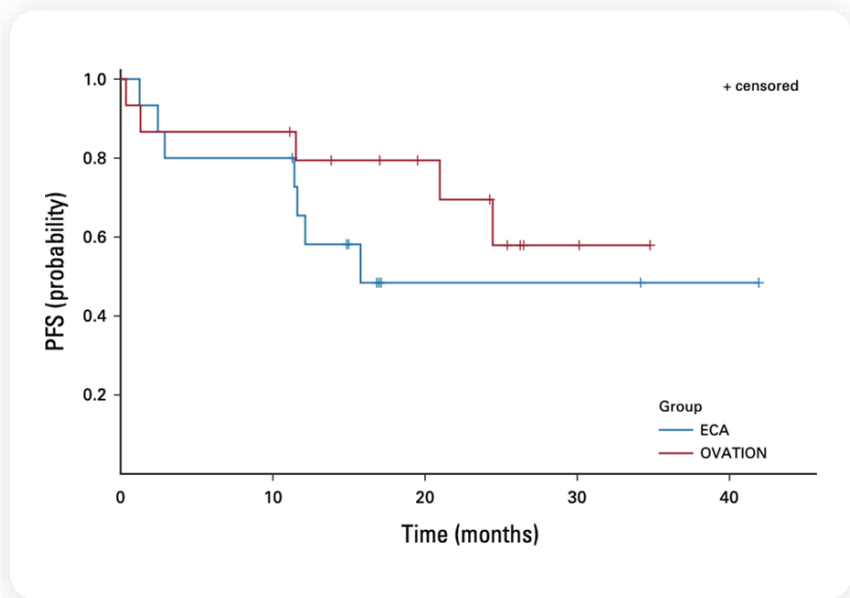
解析の結果、第II相試験における20例のサンプルサイズ縮小が正当化された

募集症例数の減少による節約コストは3億円*以上と推定
* \$1 = ¥150と仮定

"We are extremely impressed with the high quality of the matched data from the Medidata SCA," said Michael H. Tardugno, Celsion's chairman, president and chief executive officer. "They were able to provide near-perfect matches for patient characteristics in our Phase Ib OVATION I Study."

"This preliminary evidence of a strong treatment effect trend supports our commitment to the GEN-1 program, and we will aggressively explore means of accelerating its development with regulatory agencies and our investigators."

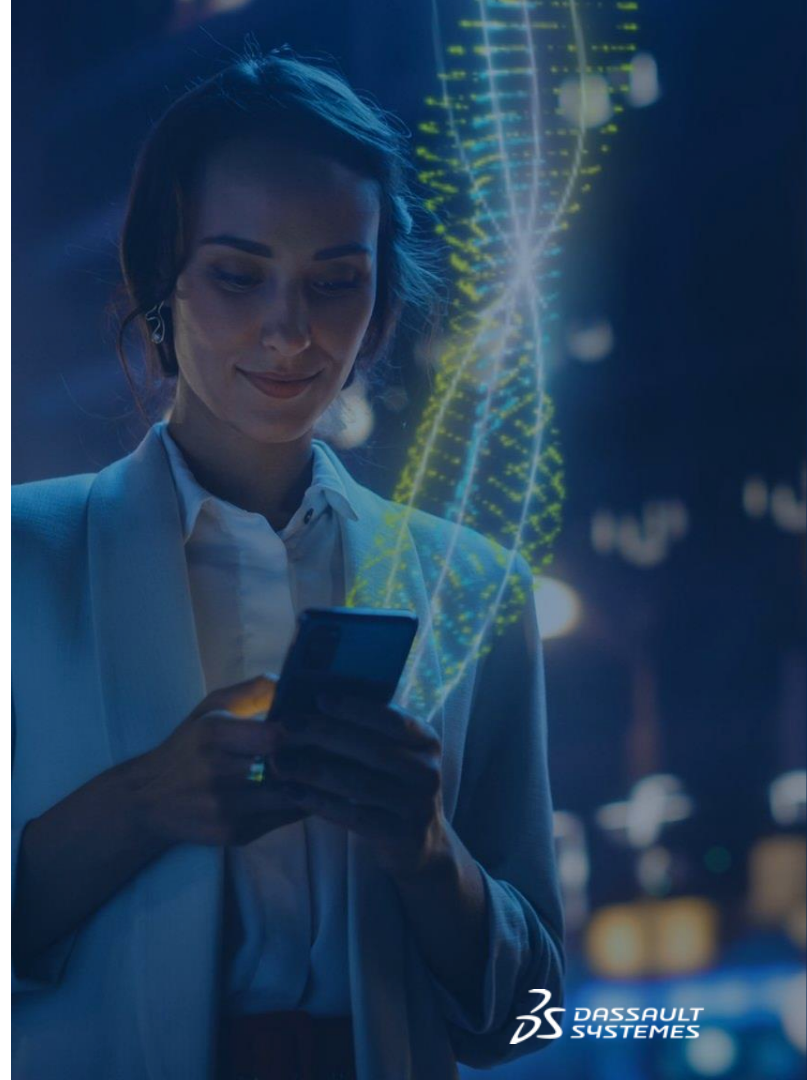
Dr. Nicolas Borys, Imunon's Chief Medical Officer.



Yin X, Davi R, Lamont EB, Thaker PH, Bradley WH, Leath III CA, Moore KM, Anwer K, Musso L, Borys N. Historic Clinical Trial External Control Arm Provides Actionable GEN-1 Efficacy Estimate Before a Randomized Trial. JCO Clinical Cancer Informatics. 2023 Jan;7:e2200103.

* The Medidata PICAS database is the clinical benchmark and cost database of previously negotiated investigator grants with a store of more than 320,000 grants and contracts and 29,500 protocols for over 1,800 indications.

Value of Historical Clinical Trial Data



過去の臨床試験データ(HCT)から構成された世界最大のデータセット

過去に実施された臨床試験から得られた、現存する最大の患者レベルデータ

33,000+

Medidata Raveプラットフォームで実施された試験数

1,000万+

蓄積された症例数

8,000+

進行中の試験数
※試験が完了するとデータが利活用可能

145+

カバーしている国数

医薬品開発における主要な治療領域をカバー

- Oncology
- Cardiovascular
- Immunology
- Respiratory
- CNS
- Metabolic
- Nephrology
- Dermatology
- Medical Devices

症例報告書から直接取得した詳細かつ構造化されたデータ

ENDPOINTS

臨床試験で使用される従来のエンドポイントと、導出や推定なしで直接捕捉された主要な共変量

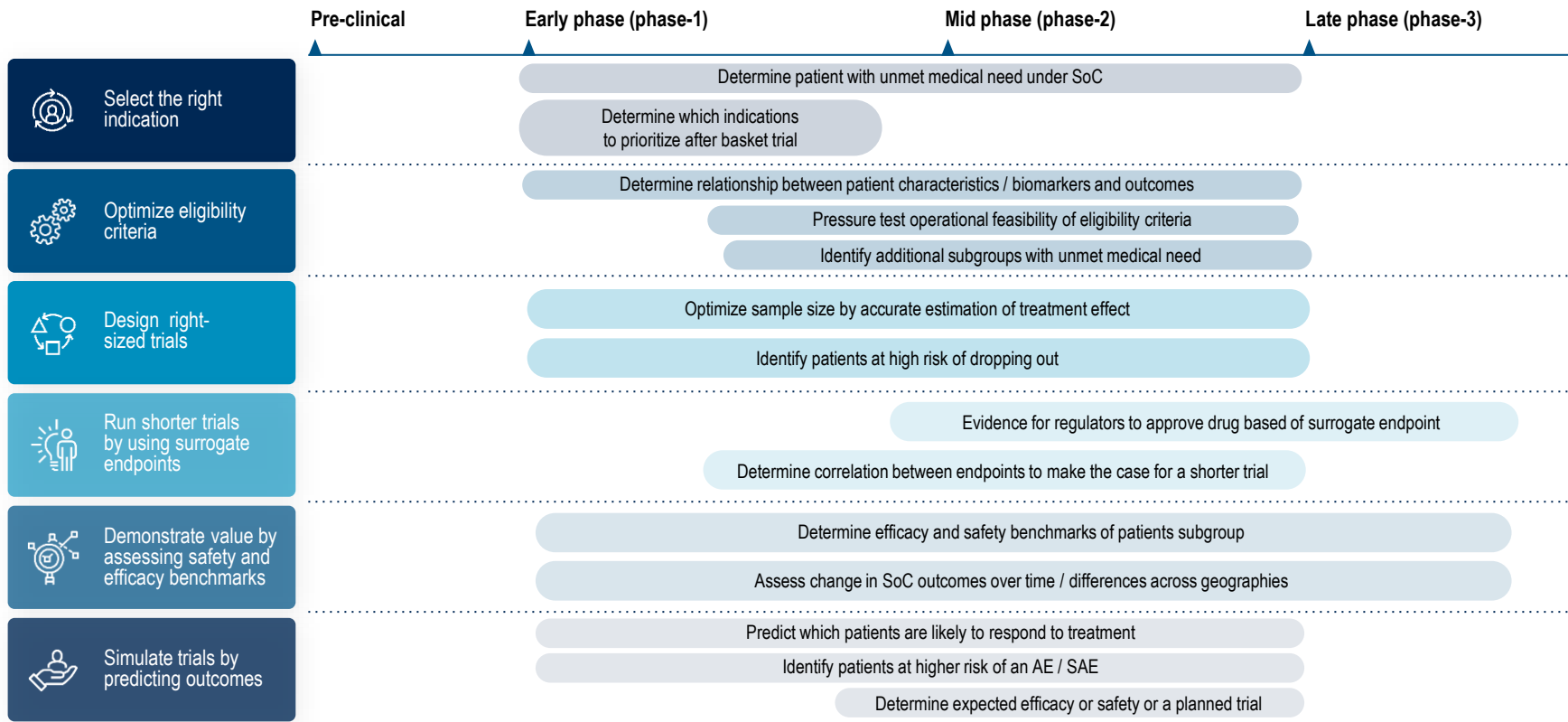
PURPOSE/QUALITY

研究目的で収集した、欠落のほとんどない高品質なデータ

PATIENT HISTORY

過去の治療歴、合併症、併用薬などの詳細な患者履歴

HCTデータは研究開発をどのようにサポートするか？



問い合わせ先

メディデータ・ソリューションズ株式会社
ソリューションコンサルティング部門
ソリューションコンサルタント 柳生直紀

Mail: naoki.yagyu@3ds.com

