

厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会	委員提出資料
令和6年6月6日	

テーマ①ドラッグロスや供給不足などの医薬品等へのアクセスの課題に対応した安全かつ迅速な承認制度の確立「(3)リアルワールドデータ(RWD)を利活用した薬事申請対応の充実強化」に関する意見

北澤京子(京都薬科大学非常勤講師)

資料1(p13)に「検討の方向性(案)」として、「必ずしも臨床試験の試験成績によらず、RWDのみの臨床成績による承認申請も可能であることを法律上明確化してはどうか」とあります。この点について私は、RWDを用いた観察研究がなし崩し的に新薬開発に使われ、結果的に質の低いデータで承認されることにならないか、危惧しています。

従来、医薬品の有効性を証明する方法としてはランダム化比較試験(RCT)がゴールドスタンダードとされており、治験の第3相試験でRCTが行われることが一般的です。RWDを用いた観察研究のエビデンスがRCTを代替できるかどうかについては、様々な議論があります<sup>1,2</sup>。

近年注目されているのが、RWDを用いて仮想的なRCTを模倣する手法(target trial emulation)です<sup>3</sup>。その好例が、イスラエルの診療データを用いて新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチンの効果を検討した研究で、100万人以上のRWDを用いてワクチン接種者を1対1で非接種者とマッチさせることによりRCTのような比較を行い、ワクチンの有効性を迅速に評価しました<sup>4</sup>。

ただし、target trial emulationが常にうまくいくわけではありません。英国の診療データを用いてCOVID-19ワクチンの効果をtarget trial emulationの手法で検討した研究では、接種直後から顕著な効果(検査陽性、入院、死亡)が見られました。これはRCTの結果と一致せず、ワクチンで免疫がつくには時間がかかることを考えても不自然です。この理由として、RWDに記録されていない交絡(症状のある人はワクチンを接種しに来ない、医療機関を受診しない限り症状が記録されない等)があり、記録されていないので解析段階での補正もできず、ワクチンの効果を過大評価したことが示唆されました<sup>5</sup>。また、注意深く選択された32件のRCTをRWDで模倣して結果を比較した研究によれば、推定値の一致度(有効性に関するハザード比などの点推定値が、RCTの点推定値の95%信頼区間に含まれていた割合)は66%にとどまっていた<sup>6</sup>。

RCTの実施が難しいからといってRWDを用いた観察研究のエビデンスでよいとする考え方は、有効性および安全性に関する厳密なエビデンスの必要性を軽んじ、中長期的には新薬開発をかえって妨げるという厳しい指摘もあります<sup>7</sup>。医薬品の申請および承認という重要な意思決定にはRCTのエビデンスが必要であり、むしろRCTを安全かつ迅速に実施するための対策こそが必要です。仮にRWDを用いた観察研究のエビデンスでの申請を可能とするにしても、それはあくまでも例外であり、どのような場合が例外として認められるのか、慎重かつ厳密に定める必要があると考えます。

<sup>1</sup> Collins R, et al. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. N Engl J Med. 2020; 382: 674-8.

<sup>2</sup> Eichler HG, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. Clin Pharmacol Ther. 2021; 109: 1212-8.

<sup>3</sup> Hernán MA, et al. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. Am J Epidemiol. 2016; 183: 758-64.

<sup>4</sup> Dagan N, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 2021; 384: 1412-23.

<sup>5</sup> Hulme WJ, et al. Challenges in Estimating the Effectiveness of COVID-19 Vaccination Using Observational Data. Ann Intern Med. 2023; 176: 685-93.

<sup>6</sup> Wang SV, et al. Emulation of Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Database Analyses: Results of 32 Clinical Trials. JAMA. 2023; 329: 1376-85.

<sup>7</sup> Wieseler B, et al. Replacing RCTs with real world data for regulatory decision making: a self-fulfilling prophecy? BMJ. 2023; 380: e073100.