

分担研究報告書

米国のリアルワールドデータ活用の実態調査

研究分担者 間宮弘晃 (国際医療福祉大学成田薬学部准教授)

研究要旨

本分担研究では、リアルワールドデータ（RWD）の活用を推進する観点から、製造販売後調査におけるリサーチクエストにに応じた適切な調査手法の選択の考え方のさらなる具体化を図るための基礎資料とすることを目的として、米国における RWD 活用の実態調査を行った。その結果、米国の Sentinel を用いた、規制措置が行われている具体例がいくつか確認できた。また、規制解除への活用や、リスクの増大がないことの確認など、様々な活用が行われていることが示された。本調査事例は、日本で既に紹介されている事務連絡の事例の蓄積に貢献するものであり、今後更なる米国事例の調査によって、製造販売後調査におけるリサーチクエストにに応じた適切な調査手法の選択の考え方のさらなる具体化に貢献することが期待される。

A. 研究目的

製造販売後調査のあり方やその際のリアルワールドデータ（RWD）の活用については、その幅広い情報収集の有用性が「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」（令和5年7月厚生労働省医薬局設置）において指摘されるなど、今後利活用を推進していく方向性が示されている。しかしながら、実際の運用にあたっての具体的な手法や考え方の詳細に関する議論には至っていない。

本分担研究では、上述の検討会の結論も踏まえ、RWDの活用を推進する観点から、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」（平成29年6月9日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・安全対策課長通知）等の内容を発展させ、製造販売後調査におけるリサーチクエストにに応じた適切な調査手法の選択の考え方のさらなる具体化を図るための基礎資料とすることを

目的として、米国における RWD 活用の実態調査を行った。

B. 研究方法

米国 FDA が 2008 年に開始した Sentinel Initiative のデータを用いて調査を行った。Sentinel の Web ページ上*で公表されている“FDA Sentinel Drug Studies: from ARIA and other Sentinel Data Sources”から、“Regulatory Determination /Use”が 2024/11/15 までに掲載されている品目を抽出した。その後、個々の医薬品に関連し、かつ分析が完了している 5 年（2019~2024）の品目を本分担研究の調査対象とした。なお、Sentinel の限界を知るための研究、疾病の分類等の Coding の確認、特定の疾病の疫学的な調査、適応外使用の動向調査等は除外した。

上記で得られた対象品目について、研究の

目的、設定されたアウトカム、規制上の措置の内容等について調査し、規制措置の内容に応じた整理を行った。

*<https://www.sentinelinitiative.org/>

C. 研究結果

2019 年以降に、“FDA Sentinel Drug Studies: from ARIA and other Sentinel Data Sources”から、“Regulatory Determination /Use”が掲載されているのは、72 品目であった。

これらについて、Sentinel の限界を知るための研究、疾病の分類等の Coding の確認、特定の疾病の疫学的な調査、適応外使用の動向調査等は除外した上で、規制措置の内容に応じた、①添付文書の改訂等の規制措置に至ったもの、②規制措置の解除に活用されたもの、③Regulatory Action に至らなかったものに分類を行った。詳細は別添のとおりであるが、各分類における具体的な事例の一部は以下のとおりであった。

①添付文書の改訂等の規制措置に至ったもの

- 低用量のメトトレキサートについて、投与間隔の誤りによる重篤な副作用の防止を目的として調査を行い、投与間隔の誤りが把握されたため、警告・注意事項の追加、12 時間間隔投与の用法の削除を行った。
- モンテルカストについて、小児の自殺企図などの精神疾患リスクの上昇があるかの確認を目的とした調査を行い、ICS（吸入ステロイド）群と比較してリスクの上昇がみられなかったものの、喘息の適応との Risk Benefit や現在の注意喚起の認知状況を勘案し、Box Warning に格上げた。

②規制措置の解除に活用されたもの

- アロセトロン（日本未販売）について、虚血性大腸炎の副作用に対する REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategies）の継続可否の参考とするため調査を行い、虚血性大腸炎の発生率は既に添付文書で情報提供しているものと変わらなかったため、本情報は REMS の廃止の一助となった。
- シンポニーについて、PMR（市販後調査）の患者登録数が少ない原因を把握する目的で調査を行い、アダリムマブ、インフリキシマブの使用率が高く、本剤がほとんど使用されていない実態がわかったため、PMR の更なる患者登録は中止された。

③Regulatory Action に至らなかったもの

- ブメタニド（日本薬価削除済）について、ニトロソアミン関連不純物による発がん性の兆候があるか調査を行い、がんの発生リスク増加はなかったため追加措置を行わなかった。
- モディオオダールについて、先天奇形に関連するという一部の報告の実態確認を目的として調査を行い、先天奇形のリスクの上昇は認められなかったため、追加措置を行わなかった。
- ゴフルーザについて、作用機序の異なるタミフルと比較して安全性上の懸念があるか調査を行い、タミフルと比較して安全性シグナルの増加は見られなかったため、追加措置を行わなかった。
- プラザキサ、イグザレルト、エリキュースについて、皮膚小血管炎の有害事象報告を受け、同効薬との発生率を比較する目的で調査を行い、ワルファリン、アロプリノールとの比較で有意な皮膚小血管炎の発生率増加がなかったため、追加措置を行わなかった。

D. 考察

本分担研究では、製造販売後調査におけるリサーチクエスションに応じた適切な調査手法の選択の考え方のさらなる具体化を図るための基礎資料とすることを目的として、米国における RWD 活用の実態調査を行った。結果として、米国の **Sentinel** を用いた、規制措置が行われている具体例がいくつか確認できた。全ての判断が **Sentinel** のデータのみを用いて行われているものではないものの、規制の強化を目的とするもの以外にも、規制解除にも活用されていた。また、追加の規制措置を行わないと最終的に判断された事例においても、リスクのないことが確認できていることは重要な活用方法であると考えられる。

Sentinel は、中央集権化された大規模なデータベースではなく、分散化されたデータネットワークであり、参加機関は、標準様式に基づくデータの作成や集約を行い、ネットワーク全体に提供を行っている。現在、1 億人以上の **Claims data** を保持しており、医薬品の実態把握や安全性シグナルの検出には十分な規模となっている。

日本のリアルワールドデータの活用事例も増えているが、今回の米国の調査結果は更なる活用に示唆を与えるものとなっている。一方で、大きな分類としては、「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」について（令和 5 年 6 月 9 日医薬品審査管理課・医薬安全対策課事務連絡）に記載の、(1)使用実態に関する検討、(2)安全性シグナルに関する検討、(3)リスク最小化活動に関する検討に分類が可能であると考えられるため、本事務連絡別添の事例の蓄積に貢献するものである。

日本のリアルワールドデータの活用は **RMP** に記載されている事例について、**PMDA**（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）と事前に合意した内容で製造販売業者が実施する例が多い。一方で、今回の調査で

は、**FDA** が端緒となるリサーチクエスションから試験が実施される事例が多かったため、どのような背景・経緯等で試験を実施するに至ったか、その方法論、また製造販売承認・上市からどのぐらいのタイミングでこれらの調査が開始されているかは次年度の調査で更に明らかにすることが求められる。

E. 結論

米国におけるリアルワールドデータの活用事例として、**Sentinel** を用いて添付文書等による規制措置の強化や解除、リスクの増大がないことの確認など、様々な活用が行われていることが示された。

本調査事例は、日本で既に紹介されている事務連絡の事例の蓄積に貢献するものであり、今後更なる米国事例の調査によって、製造販売後調査におけるリサーチクエスションに応じた適切な調査手法の選択の考え方のさらなる具体化に貢献することが期待される。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし