

リアルワールドデータの活用に向けた 製造販売後調査の手法の確立に向けた研究

－米国の実態調査－

研究分担者 間宮弘晃

米国のRWD活用(FDA Sentinel Initiative)の実態調査

■ 調査対象

- “FDA Sentinel Drug Studies: from ARIA and other Sentinel Data Sources”に”Regulatory Determination /Use”が2024/11/15時点で掲載されている品目のうち、個別の医薬品に関連し、かつ分析が完了している5年分(2019~2024)の品目を対象。
- 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。

■ 情報ソース

- Sentinelウェブサイト(公表資料)
<https://www.sentinelinitiative.org/>

1. 添付文書の改訂等の規制措置に至ったもの

医薬品名	目的	アウトカム	結果	対応
メトトレキサート（低用量）	投与間隔の誤りによる重篤な有害事象の防止	投与間隔の誤りの頻度	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。	2019
エリキュース	子宮出血の有害事象報告を受けた調査	重度の子宮出血の発生率	一定の重度の子宮出血の発生が見られたため、添付文書の記載変更を行い注意喚起した。	2019
鉄剤（静注）	妊婦の安全性情報追加のための使用実態の調査	使用頻度	一定の使用が認められたため、添付文書の妊婦の項目に重篤な副作用が現れることがあることが追記された。	2020
ヒドロクロロチアジド	非黒色腫皮膚がんのリスク上昇を示す観察研究を受けた調査	非黒色腫皮膚がんのリスク	ACE阻害薬群と比較して特に白人の累積投与量が多い患者に非黒色腫皮膚がんのリスク上昇がみられたため、添付文書で注意喚起した。	2020
モンテルカスト	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	精神疾患のリスク	本研究の結果では本剤使用群のICS群に対するリスク上昇は認め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に格上げした。	2019 3

2. 規制措置の解除に活用されたもの

医薬品名	目的	アウトカム	結果	対応
アロセトロン [日本未販売]	虚血性大腸炎の副作用に対するREMSの継続可否	虚血性大腸炎の発生率	虚血性大腸炎の発生率は既に添文で情報提供しているものと変わらなかった。本情報はREMSの廃止の一助となった。	2023
シンポニー	PMR（市販後調査）の患者登録数が少ない原因調査	潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の使用率	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。	2023

3. Regulatory Actionに至らなかったもの①

医薬品名	目的	アウトカム	結果
ブメタニド [日本薬価削除済]	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	4種のがんの発生リスク	がんの発生リスク増加はなかったため追加措置なし。
パキロビット	コロナで緊急使用許可（EUA）を受けた薬の使用実態調査	相互作用のある医薬品との使用状況	50%以上が相互作用のある医薬品と併用されていた。承認時に警告欄で情報提供済。
ベリキューボ	胎児毒性があるため妊娠中の使用の実態調査	妊娠中の使用率	妊娠中には使用されていないことが確認されたため、追加措置なし。
アンフェタミン（後発） [日本未販売]	先発と比較して有効性の欠如との自発報告の実態確認	後発処方後に先発に戻しているか	後発処方後に先発に戻るパターンの増加は認められなかったのため、追加措置なし。
モディオダール	先天奇形に関連するという一部の報告の実態確認	本剤の曝露による先天奇形の発生リスク	先天奇形のリスクの上昇は認められなかったため、追加措置なし。

5

3. Regulatory Actionに至らなかったもの②

医薬品名	目的	アウトカム	結果
ゾフルーザ	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	安全性シグナルの増加	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、追加措置なし。
アドエア ディスカスの後発品 [日本未発売]	吸入剤の後発品の生物学的同等性が担保されているか	先発品／後発品の切り替えパターン	切り替えパターンに問題はなかったため、追加措置なし。
エリキュース	ワルファリンと比較して安全性上の懸念はないか	心房細動患者の消化管出血、頭蓋内出血、虚血性脳卒中リスク	ワルファリンよりリスクが低いことが示唆されたため、追加措置なし。
エンレスト	ACEやARBと比較して血管性浮腫のリスクが増加するか	血管性浮腫のリスク	新規処方患者ではリスク増加はなく、切り替え患者でリスク増加が見られた。添文表示と研究結果が一致していたため、追加措置なし。
プラザキサ、イグザレルト、エリキュース	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	皮膚小血管炎の発生率	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、追加措置なし。

6

3. Regulatory Actionに至らなかったもの③

医薬品名	目的	アウトカム	結果
トルツ	本剤曝露の妊婦のPMRが実施困難という企業の主張に対する状況確認	本剤曝露の妊娠数の推移	本剤に曝露した妊娠の数は年々増加傾向にあったため、引き続きPMRの実施を継続することになった。
リュープリン	小児期の本剤の使用が骨折のリスクを増加させるか	小児の骨折率	リュープリン未曝露群との比較において骨折率の有意な増加は見られなかったため、追加措置なし。
ガドリニウム造影剤	投与後の発作の有害事象報告を受けた調査	発作のリスク	発作リスクの増加は見られなかったため、追加措置なし。
メトクロプラミド	使用期間の長期化により遅発性ジスキネジアが発生するリスクがあるため使用実態の確認	治療期間	長期間の処方がされている患者が一定数いたため、小児適応や鼻スプレー製剤の適応にあたり参考にした。
テビケイ	本剤服用の妊婦の子ども神経管欠損リスクが高いという報告を受けた調査	妊婦の本剤の使用頻度	妊婦の本剤の使用頻度はかなり低かった。既に注意喚起が行われているため、追加措置なし。