

# MID-NET<sup>®</sup> (Medical Information Database NETwork) 等を活用した医薬品安全対策

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)  
医療情報活用部

# 1. MID-NET設立の経緯と薬剤疫学

# 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言)

平成22年4月28日 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会

## 第4 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し

### (4) 市販後安全対策等

#### ② 得られた情報の評価

- 諸外国の活用状況等を調査の上、薬害発生防止に真に役立つものとなるよう、行政においても、個人情報の保護等に配慮しながら、電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握や投薬情報と疾病(副作用等)発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきである。
- このような、膨大で多様な安全性情報を医学・薬学・薬剤疫学・生物統計学・情報工学等の専門家が効率的・効果的に活用できるよう、組織・体制の強化を図るとともに、電子レセプト等のデータベースから得られた情報を活用し、薬剤疫学的な評価基盤を整備することが必要である。
- (略)

## 薬剤疫学とは

人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問  
(日本薬剤疫学会HPより抜粋)

- 疫学辞典 第5版

- 人口集団における薬剤関連事象の分布と決定要因の研究、およびこの研究結果の有効性のある治療への応用。人間集団において薬剤、ワクチン、関連する生物学的製剤の利用と（有益な、あるいは有害な）効果を記述し、説明し、制御し、そして予測するための疫学的な知識、方法、論法の応用

- Pharmacoepidemiology 6th ed.

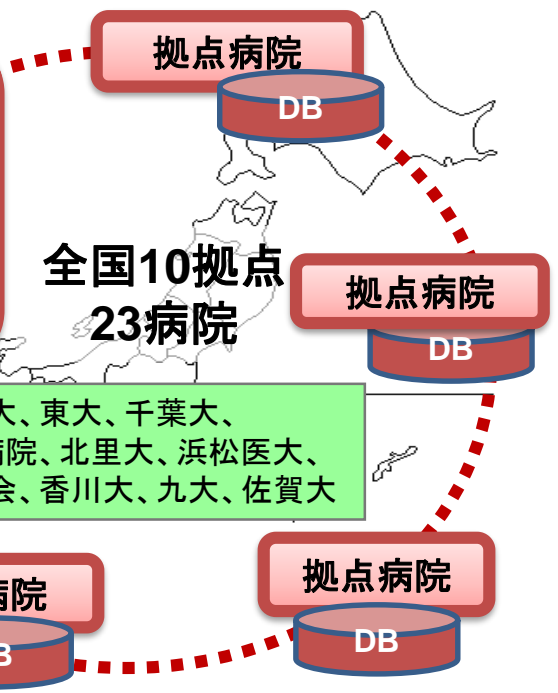
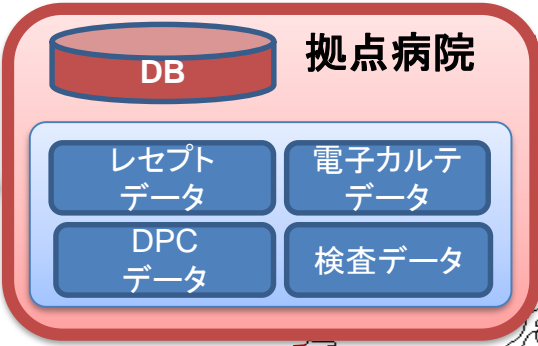
The study of the use of and the effects of drugs in large numbers of people  
(大規模な人の集団における医薬品の使用とその効果に関する学問)

# MID-NET<sup>®</sup>とは？



**利活用者**  
(厚生労働省・PMDA、協力医療機関、製薬企業、アカデミア)

データ  
分析・評価



医薬品安全対策等への活用  
平成30年4月より運用開始

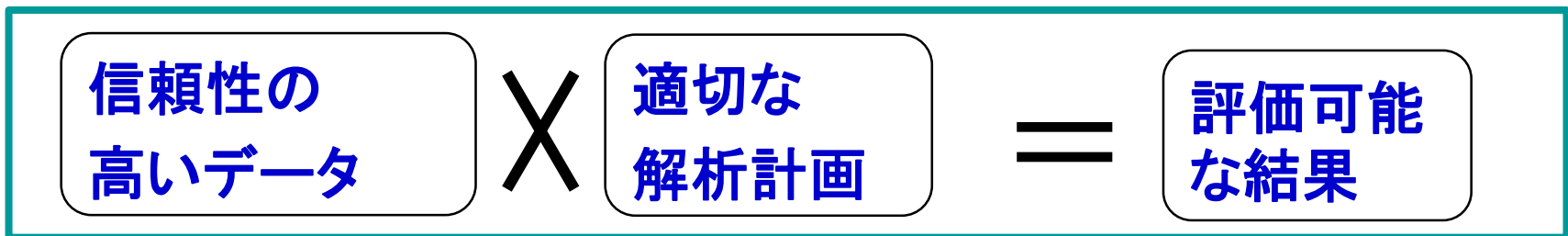
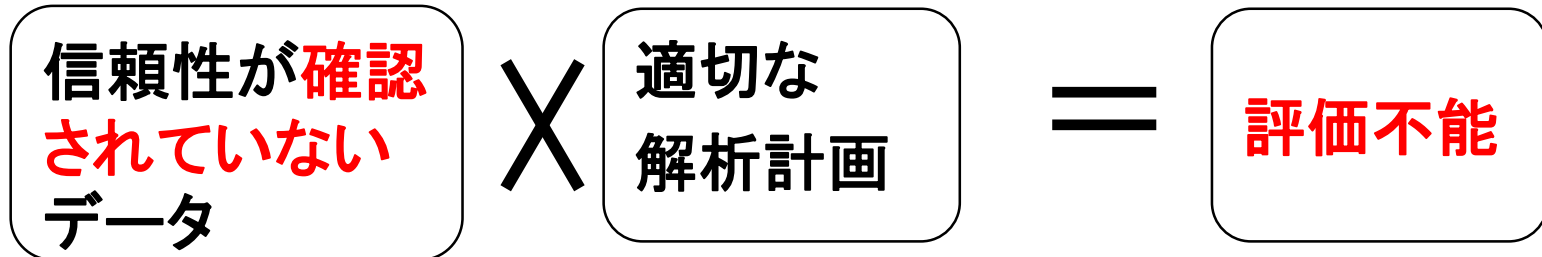


- PMDA法第15条第1項第5号ハ及びヘに基づく業務
- 約570万人超の規模(2021年12月末現在)
- 薬機法の基準に基づき、高い信頼性が確保
- 病名、処方等に加え、347項目の臨床検査結果が利用可能

専用ホームページにおいて、利活用等に必要な各種情報を掲載  
<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

# RWD活用に基づく適切な評価のために

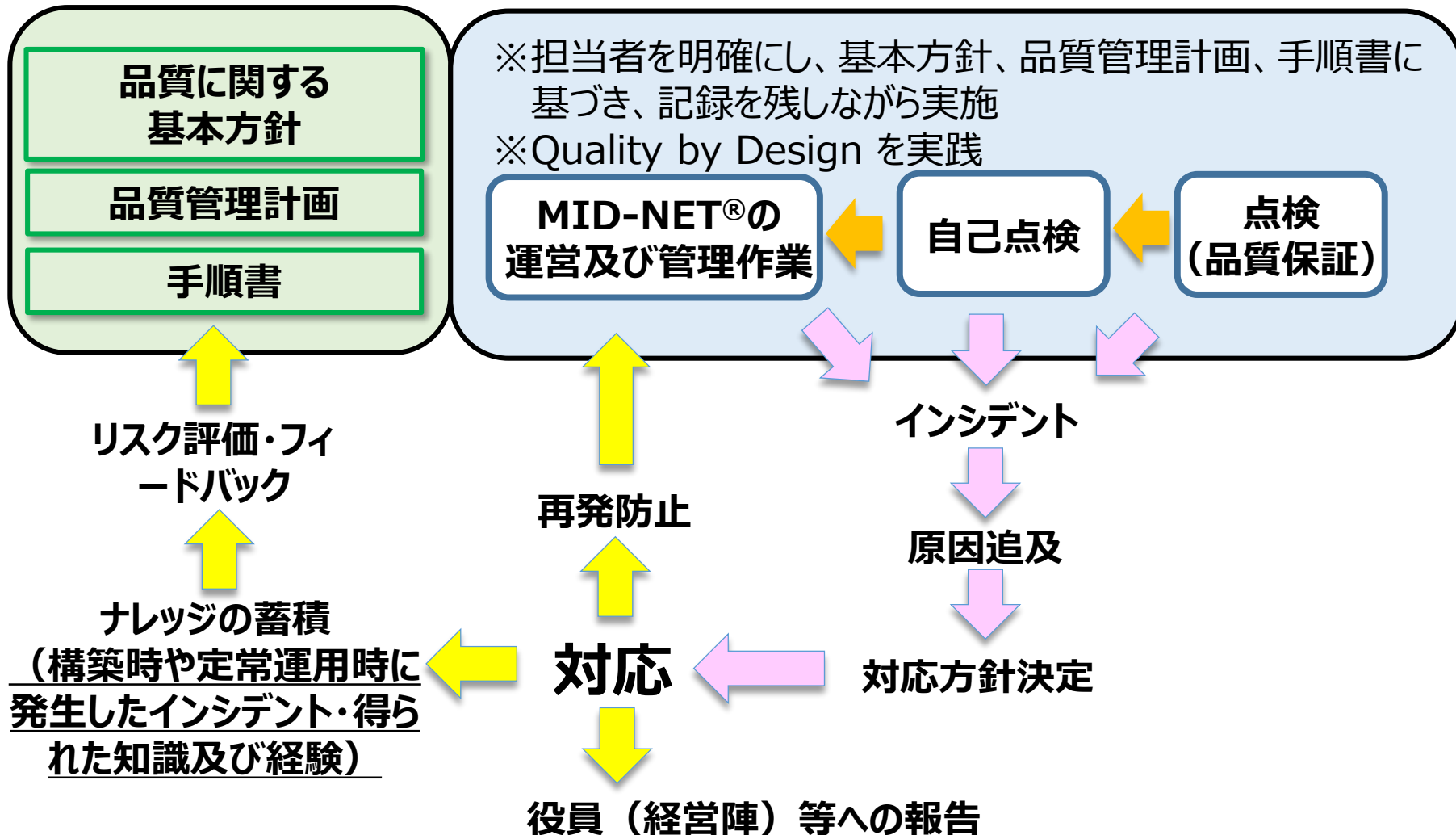
科学的に適切で評価可能な解析結果を得るための2大要素



いくら解析計画が適切でも、データベースの信頼性が担保されていないならば、結果を適切に評価出来ない

# データベースの信頼性を確保する仕組み (MRDA※)

## ※MID-NET® Real-time Data-quality Assurance





## 2. 医療情報データベースに基づく 医薬品安全性評価の事例

(現在実施中の調査を含む)

ワルファリン服用患者におけるC型肝炎治療薬による血液凝固能への影響に関する調査

G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する調査

C型肝炎直接型抗ウイルス薬処方患者における腎機能検査値異常発現に関する調査

医薬品による肝機能障害のリスク評価法に係る調査

チアマゾールと顆粒球減少に関する検査実態に関する調査

チアマゾールと顆粒球減少に関するリスク因子探索に関する調査

抗精神病薬処方患者における消化管障害発現に関する調査

バイオ後続品の安全性評価へのMID-NET利用可能性に関する調査

メトホルミンの添付文書改訂の影響に関する調査

ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスクに関する調査

ACE阻害薬による肝障害関連指標への影響に関する調査

乾癬治療薬による好中球数減少のリスクに関する調査

抗うつ薬による血小板減少指標への影響に関する調査

COVID-19治療薬の処方実態調査及びベネフィット・リスクに関する調査

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0045.html>

- 抗がん剤治療中の患者にG-CSF製剤を投与した際の血小板減少に関する副作用報告が集積
- 抗がん剤による影響も考えられ、G-CSF製剤と血小板減少との関連性を検討するため、MID-NETを活用したNested case control調査を実施

	ケース	コントロール	粗オッズ比	調整オッズ比	0.1	1	10	100
No G-CSF prescription	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)				
Pegfilgrastim prescribed	14	60	4.69 (1.85-11.9)	4.58 (1.81-11.6)				
On the ID †*	0	0	incalculable	incalculable				
The day before ID	0	<10	incalculable	incalculable				
2-7 days before ID	<10	38	7.68 (2.02-29.1)	<b>7.40 (1.95-28.1)</b>				
8-14 days before ID	<10	<20	3.15 (0.79-12.6)	3.12 (0.78-12.4)				

\*血小板減少: Grade 3 or higher cases (platelet counts <50 000/mm<sup>3</sup>)(CTCAE ver4.0)

<https://www.pmda.go.jp/files/000234446.pdf>

- 血小板減少が認められた2-7日前にペグフィルグラスチムの処方があった患者では、G-CSF製剤の処方がない患者と比較して、血小板減少リスクが有意に増加
  - 他のG-CSF製剤では、ペグフィルグラスチムと同様の傾向は認められなかった。

Kajiyama, K. et al. *Clin Pharmacol Ther*, 2021 DOI:10.1002/cpt.2263.

2020年3月31日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

独立行政法人  
**Pmda** 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

## Press Release

令和2年3月31日  
(担当) 医療情報活用部長 宇山 佳明  
  
(電話) 03(3506)9473

報道関係者 各位

### MID-NET<sup>®</sup>の調査結果を活用した安全対策措置を実施しました(本格運用後初)

MID-NET<sup>®</sup>は、平成30年4月1日より本格運用を開始しており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という)ではMID-NET<sup>®</sup>を用いて医薬品の安全対策に資する調査を実施しています。

このたび、MID-NET<sup>®</sup>を用いた抗がん剤投与中の患者を対象とした調査において、G-CSF製剤を投与されていない患者に比べて、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)を投与された患者では血小板減少のリスクが増加することが示唆される結果が得られたことを踏まえ、本格運用開始後初めて、MID-NET<sup>®</sup>の調査結果に基づく安全対策措置として、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)の添付文書改訂が行われました。

今回の安全対策の検討に用いた「G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査」の結果及び使用上の注意の改訂指示通知については、PMDAのウェブサイトにて公表しています。

## MID-NET<sup>®</sup>の調査結果を主たる根拠として、ペグフィルグラスチムの添付文書に血小板減少リスクについて記載

### G-CSF製剤の「使用上の注意」の改訂について

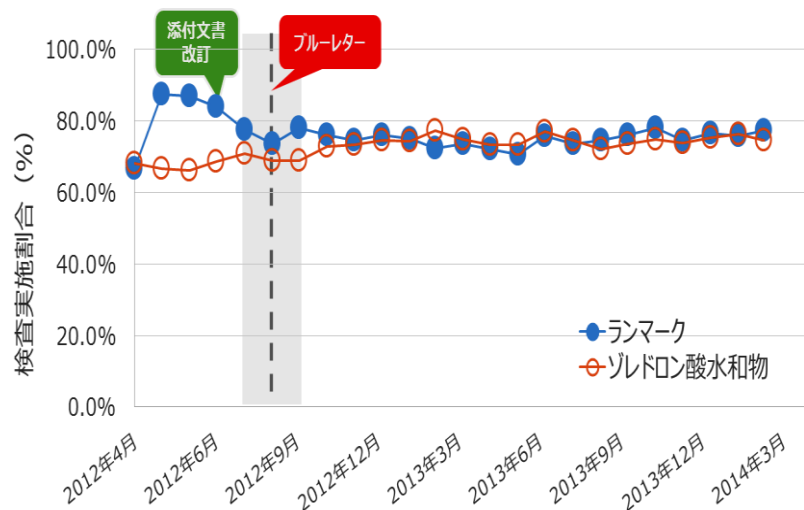
一般名 販売名	一般名	販売名(承認取得者)
	① ナルトグラスチム(遺伝子組換え) ② フィルグラスチム(遺伝子組換え)他パイオ後続品(別紙参照) ③ ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え) ④ レノグラスチム(遺伝子組換え)	① ノイアップ注25、同注50、同注100、同注250(株式会社ヤクルト本社) ② グラン注射液75、同注射液150、同注射液M300、同シリンジ75、同シリンジ150、同シリンジM300(協和キリン株式会社)他パイオ後続品(別紙参照) ③ ジーラスト皮下注3.6mg(協和キリン株式会社) ④ ノイトロジン注50μg、同注100μg、同注250μg(中外製薬株式会社)
効能・効果	① 骨髄移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症 ② 造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症 ③ がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 ④ 造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症、免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症	
改訂の概要	③ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)について、「その他の注意」の項に国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少のリスクが増加した旨を追記する。	

## ランマーク<sup>®</sup>皮下注 120mgによる重篤な低 カルシウム血症

(多発性骨髄腫による骨病変及び  
固形癌骨転移による骨病変)

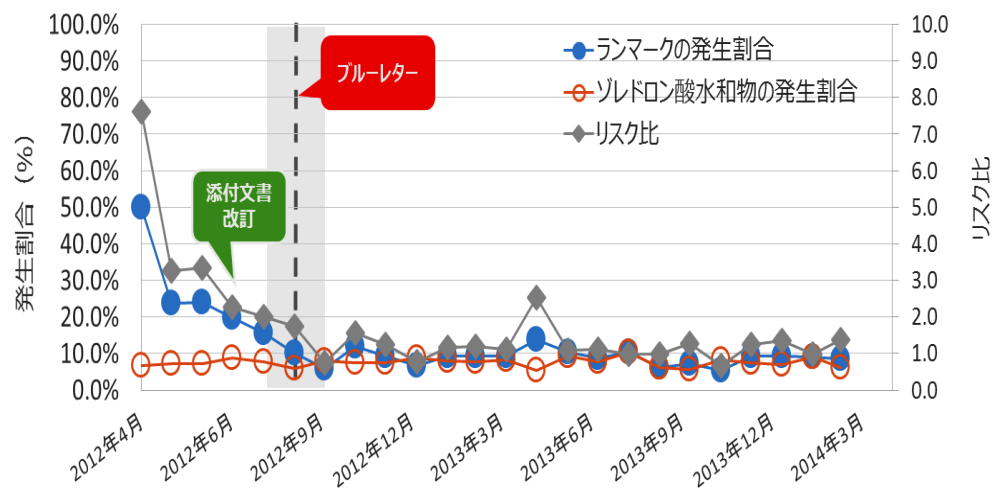
		ランマーク				ゾレドロン酸水和物			
		措置前 (N=125)		措置後 (N=790)		措置前 (N=911)		措置後 (N=1,513)	
		人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
性別	女性	56	44.8	345	43.7	464	50.9	675	44.6
	男性	69	55.2	445	56.3	447	49.1	838	55.4
年齢	平均±標準偏差	65.5±12.0		65.7±12.3		64.1±12.5		64.4±12.2	
	中央値	68		68		65		65	

## 血清カルシウム検査の実施割合



## 低カルシウム血症発現割合

(血清補正カルシウム濃度が8.5mg/dL未満)



Yamada K et al, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019, DOI: 10.1002/pds.4777

(現在実施中の調査を含む)

トリプタンの薬物乱用性頭痛に関連する処方実態調査

バルサルタンAA錠の処方実態調査

フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離に関する調査

高尿酸血症治療薬による心血管系イベントに関する調査

メトホルミン製剤の処方実態調査

VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関する調査

チアジド系利尿薬及びチアジド系類似薬処方後の非黒色腫皮膚がん発現リスクに関する調査

非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベントに関する調査

ドンペリドン又はメクロプラミドによる致死性不整脈イベントに関する調査

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0045.html>

- 背景: 海外市販後臨床試験でフェブキソスタットによる有意な心血管系リスクの上昇が示唆され、米国で添付文書が改訂
- 日本人での心血管系イベント発現リスクは欧米人より低く、民族的要因の影響も考えられることから、さらなる検討が必要

表1 フェブキソスタット又はトピロキソスタット処方後の  
心血管系イベント発現に関するアロプリノールとの比較

	アウトカム 発現数	発現率 (/人年)	発現率比	粗ハザード比 [95%CI*]	調整ハザード比† [95%CI*]
フェブキソスタット群 (N=1,357,671)	23,043	0.013	1.05	1.04 [1.02-1.06]	0.97 [0.95-0.98]
トピロキソスタット群 (N=83,683)	708	0.011	0.86	0.80 [0.74-0.86]	0.84 [0.78-0.90]
アロプリノール群 (N=1,273,211)	23,062	0.012	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

アロプリノールとの比較で、リスク上昇は認められなかった。

\*:Confidence Interval、†:調整した因子:年齢階級グループ、性別、ベースラインにおける次の疾患の有無(急性冠症候群、脳卒中、心不全、末梢血管疾患、肝疾患、脂質異常症、糖尿病、高血圧、不整脈、痛風)、ベースラインにおける次の医薬品の処方の有無(抗血小板薬、抗凝固薬、コルヒチン)

イベント:急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血を対象に、傷病名、検査及び処置を組み合わせて定義

<https://www.pmda.go.jp/files/000239435.pdf>

- バルサルタン錠の原薬で発がん性物質のN-ニトロソジメチルアミンが検出され自主回収
- 健康影響評価で使用した累積処方量の妥当性をNDBデータにより確認

表1. 総処方患者数及び1患者あたりの累積処方量の要約統計量

総処方患者数 (人)	1患者あたりの累積処方量 (mg)			
	平均値 (標準偏差)	中央値 (四分位範囲)	最小値	最大値
18,823	39,311.47 (34,625.85)	33,600 (10,080-51,920)	40	360,000

1日あたりの使用量(mg)と処方期間(日数)を乗算して累積処方量を算出

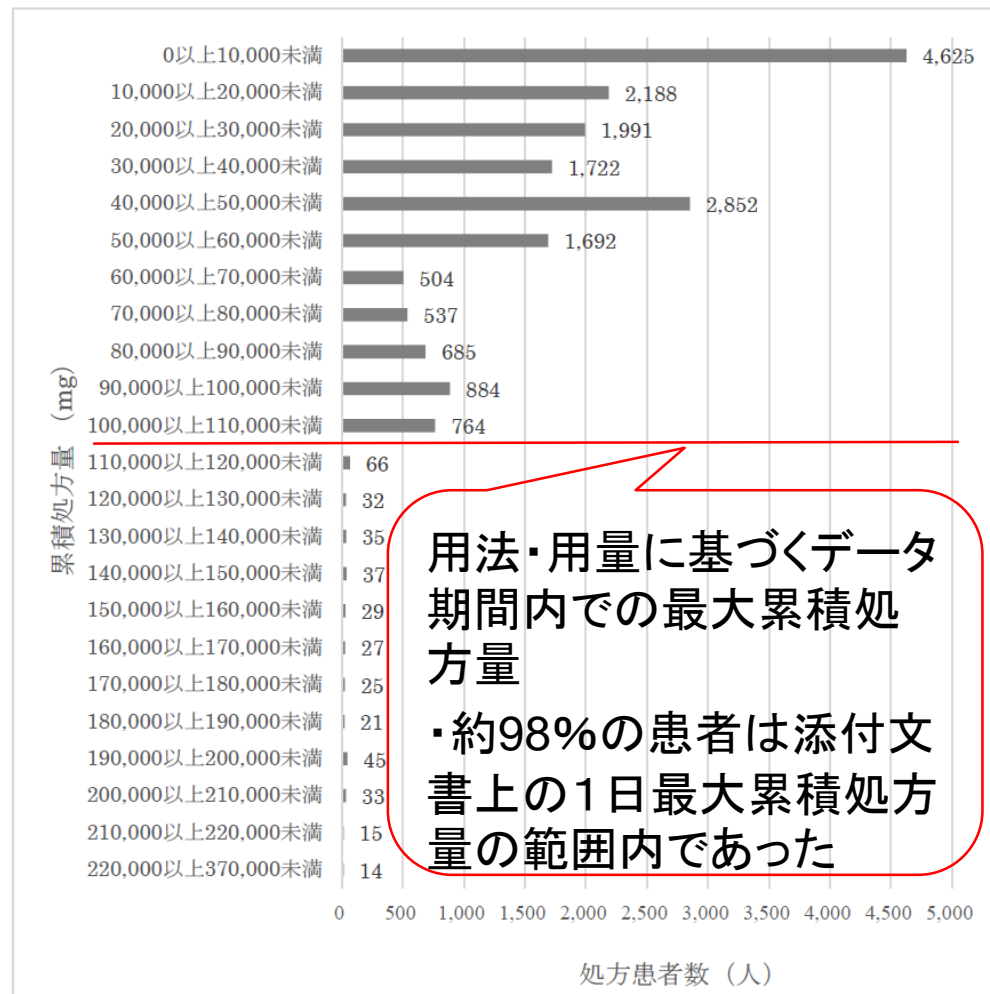


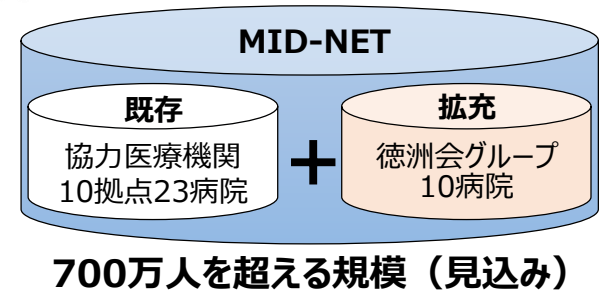
図1. バルサルタン錠「AA」の累積処方量グループ別の患者分布

<https://www.pmda.go.jp/files/000241342.pdf>

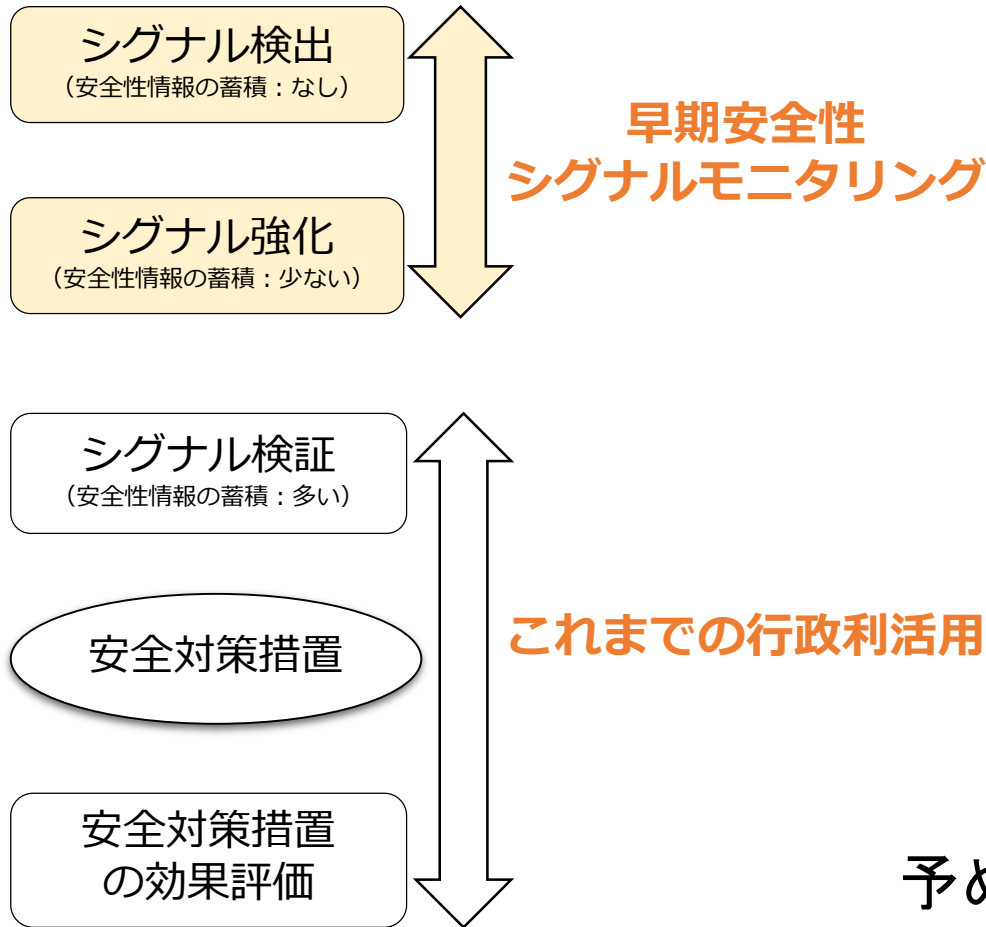


### 3. さらにMID-NET<sup>®</sup>活用のために

- MID-NET協力医療機関の追加
  - 徳洲会グループから新たに10病院を追加
  - 2024年度から利用可能となるよう検討



- 他のデータベースとの連携
  - NCDA（国立病院機構のデータベース）との連携
    - 分析用データセットフォーマットを介したデータ連携
  - 2023年度より一部データ（レセプト・DPC）が利活用可能となるよう検討



## 検討対象項目

### 系統①：肝機能検査

- AST、ALT、ALP、T-Bil等

### 系統②：腎機能検査

- e-GFR等

### 系統③：血球数検査

- 白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、好中球減少、好酸球増加、リンパ球減少等

### 系統④：その他

- 間質性肺炎のバイオマーカー等

予め作成した定型的なプログラムにより、迅速に結果を得る。

- PMDAでは、市販後の医薬品安全性評価に医療情報データベース等を活用
  - 今後も事例を集積しながら、その特徴等を理解し、適切な調査の実施に努めてまいります



**MIHARI**

Medical Information for Risk Assessment Initiative

ご清聴ありがとうございました。



**MID-NET**<sup>®</sup>

Medical Information Database Network