

MID-NETの試行的利活用の結果

MID-NET試行的利活用の実施

- MID-NETの行政による本格的な活用や製薬企業等の利用の開始に向けて、安全対策上の実践的なテーマを設定し、複数医療機関の過去データを用いて、試行的利活用を開始（平成28年10月～）

本格運用に向けた利活用時の課題を整理する

- ✓MID-NETに格納された医療情報の特性、限界の整理
- ✓どのような医薬品の安全性評価において、MID-NETが利用可能か
- ✓MID-NETの利活用申請、承認作業等の手続き上の課題整理

1	コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価
2	ランマーク皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査
3	各クラスの糖尿病治療薬による急性心筋梗塞発生リスクの比較
4	各クラスの抗精神病薬による糖代謝異常発生リスクの比較
5	医薬品処方後の検査値異常の逐次的な検索方法の検討



今般、テーマ1・2の解析結果がまとまった

(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

<背景>

- ◆ モルヒネ類似成分のコデインを含有する医薬品は、各種呼吸器疾患における鎮咳、鎮痛等に対して使用される
- ◆ 小児において、ごくまれに重篤な呼吸抑制の副作用が生じるおそれがあり、海外では一部で処方制限が行われている
 - 欧州（2015年4月～）
 - 12歳未満の小児へ、鎮咳・感冒治療薬としてのコデインの使用を禁忌
 - 呼吸障害のある12歳～18歳の未成年者へ、鎮咳・感冒治療薬としてのコデインの使用を推奨しない
 - 米国（2017年4月）
 - 12歳未満の小児へ、鎮痛・鎮咳薬としてのコデインの使用を禁忌とすることをFDAが発表
- ◆ 我が国でも欧米と同様の措置を講じる方向で検討していた※
 - ※ 今回のMID-NETの試行的利活用の結果も参考とし、その他の情報と併せて評価した結果、添付文書の使用上の注意の改訂を指示した

【参考】

コデインの代謝酵素で特定のタイプを有する患者（URM: Ultra-Rapid Metabolizer）は、コデインを投与されると、呼吸抑制等のモルヒネ中毒症状を起こすリスクが高いと考えられる。

欧米人は3.6～6.5%、日本人では、0.5%程度がURMであるとの報告があり、日本での発現リスクは海外よりも低いとされている。

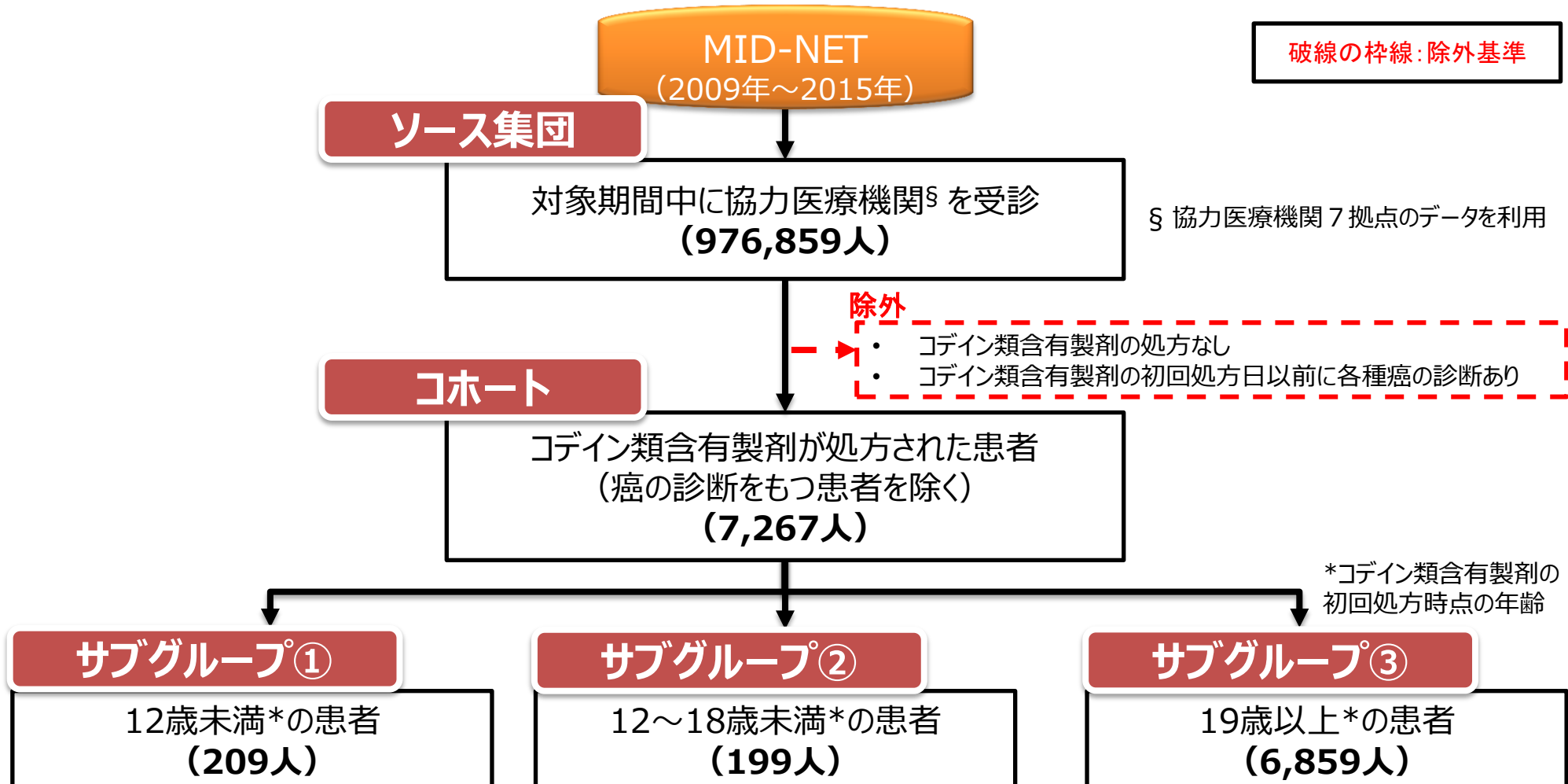
(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

調査の目的

MID-NETを用い、本邦におけるコデイン類^{*}含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクを定量的に評価する

^{*} コデインリン酸塩又はジヒドロコデインリン酸塩

結果 1 : 癌患者以外へのコデイン類含有製剤の処方の有無を、年齢区分ごとに評価した



(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

- 12歳未満、12～18歳、19歳以上のいずれのサブグループでも、コデイン類含有製剤の処方実態があることが確認された
- コデイン類含有製剤の処方頻度は、19歳以上、12～18歳、12歳未満のサブグループの順に低くなった（19歳以上：0.8%、12～18歳：0.5%、12歳未満：0.2%）

		ソース集団		コホート		ソース集団に対する コホートの 割合 (%)
		対象期間中に協力医療機関を受診		コデイン類含有製剤が処方された患者 (癌患者以外)		
		人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	
人数 (人)		976,859	100	7,267	100	0.7
年齢*	12歳未満:サブグループ1	117,810	12.1	209	2.9	0.2
	12～18歳:サブグループ2	40,659	4.2	199	2.7	0.5
	19歳以上:サブグループ3	818,390	83.8	6,859	94.4	0.8

*ソース集団は初回来院日時点の年齢、コホートはコデイン類含有製剤の初回処方日時点の年齢

(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

結果 2 : コデイン類含有製剤を処方された患者のうちで、呼吸抑制の発生が疑われるケース※¹を年齢区分ごとに評価した

対象集団	ケース数 (人)	対象者数 (人)	発生割合 (%)	95%信頼区間※ ³
コホート全体	24	7,267	0.3	0.2-0.4
サブグループ① (12歳未満)	_* ²	209	_* ²	0.0-1.0
サブグループ② (12歳～18歳)	0	199	0	0.0-0.0
サブグループ③ (19歳以上)	_* ²	6,859	_* ²	0.2-0.5

※¹ 呼吸抑制の発生が疑われるケースは、下記①または②と定義してカウントしている

① 呼吸抑制に対する治療薬 (レバロファン、ナロキソン) の処方がある

② 呼吸抑制に関連する診断 (呼吸困難、急性呼吸不全、呼吸不全) かつ酸素吸入の実施がある

※² サブグループ内のケース数が10人未満の場合、個人情報保護の観点から具体的数値は非公開

※³ 95%信頼区間とは、統計的に、発生割合 (%) の値が、95%の確率で信頼区間の中に入っていることを示す

- 我が国のデータでも、「治療薬の処方」または「関連する診断かつ酸素吸入の実施」によって定義された呼吸抑制の発生が疑われるケースが認められた

なお、MID-NETによる本調査では、

- 呼吸抑制とコデイン類含有製剤との因果関係について厳密な評価をしていないため、原疾患に由来しているなど、発生頻度を過大に評価している可能性があること
- 呼吸抑制の発生後に、MID-NETの協力医療機関以外の医療機関を受診している場合には計上されないことなどから、発生頻度を過小に評価している可能性があること

などの限界があることに留意が必要である

(2) ランマーク皮下注による重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査

**ランマーク皮下注
120mg販売開始**
(2012.4.17)

添付文書改訂
使用上の注意の追記 (2012.7)

自発報告による症例集積
重篤な低カルシウム血症32例
因果関係が否定できない死亡2例
(2012.8.31)

**安全性速報
(ブルーレター) 発出**
更なる適正使用を喚起
(2012.9.12)

<背景>

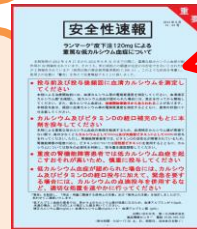
- ◆ 骨病変治療薬「ランマーク」による低カルシウム血症について、発売後の重篤な症例の副作用報告を受け、安全性速報（ブルーレター）を発出し、強く注意喚起を行った。

一般名：デノスマブ（遺伝子組み換え）

製造販売業者：第一三共株式会社

効能・効果（販売開始当時）

：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



ブルーレター（一部抜粋）

使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

- 投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定してください
- カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与してください。

安全対策の効果の検証

副作用発現割合（副作用/正確な使用患者数）

安全対策措置を行った前後で副作用の発現割合を比較できる。



緊急安全情報前 緊急安全情報後

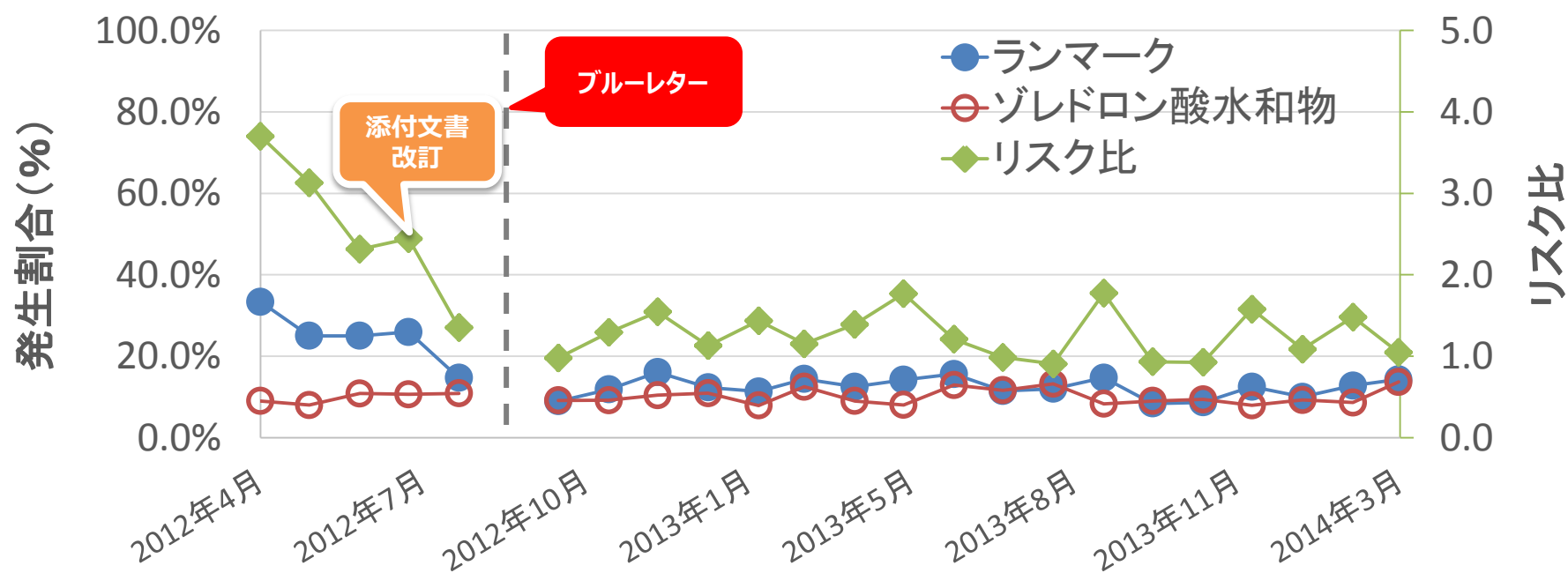
調査の目的

MID-NETを用い、ブルーレターによる低カルシウム血症の防止への効果を評価する

(2) ランマーク皮下注による重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査

<結果>

- ◆ ランマークの発売直後は高かった低カルシウム血症の発生リスクが、時間の経過とともに低下する傾向が認められた。
- ◆ ブルーレターによる効果は明確ではないものの、発売後に実施された継続的な安全対策（添付文書の改訂、企業による情報提供など）が低カルシウム血症の発生リスクの低下とその維持に寄与したと思われる。



(2) ランマーク皮下注による重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査

<解析方法>

- ◆ 協力医療機関 6 拠点のデータを用い、ランマークが処方された件数のうち、以下の式により低カルシウム血症の発生割合を月ごとに算出

$$\text{低カルシウム血症の発生割合/月} = \frac{\text{低カルシウム血症が発現した処方件数}}{\text{観察期間中に血清カルシウム検査が実施された処方件数}}$$

* 低カルシウム血症の定義：血清補正カルシウム濃度が8.5mg/dL未満

- ◆ 対照群としてゾレドロン酸※を設定し、同様に低カルシウム血症の発生割合を算出
(※2006年承認。同じく骨病変に用い、低カルシウム血症のリスクが以前から知られている)
- ◆ ランマーク処方後の低カルシウム血症のリスクを、ゾレドロン酸での発生割合に対するランマークでの発生割合の比（リスク比）で比較

$$\text{ランマーク処方後の低カルシウム血症のリスク比} = \frac{\text{ランマーク群での低カルシウム血症の発生割合}}{\text{ゾレドロン酸群での低カルシウム血症の発生割合}}$$



ランマーク処方後の低カルシウム血症のリスクが、ブルーレターの発出前後でどのように変化したかを評価する