

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. **383**

目次

1. MID-NETについて	3
2. 使用上の注意の改訂について（その323） 小柴胡湯加桔梗石膏	9
3. 市販直後調査の対象品目一覧	10

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>)又は厚生労働省ホームページ (<https://www.mhlw.go.jp/>)からも入手可能です。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手
できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信
しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録は
コチラ



令和3年（2021年）6月
厚生労働省医薬・生活衛生局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2753

（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	MID-NET について		医療情報データベースの一つである「MID-NET」(Medical Information Database Network)については、ビッグデータの活用による医薬品等の安全対策の高度化の推進を目的として、PMDAが医薬品医療機器総合機構法に基づく業務の一環として管理・運営を実施してまいりました。MID-NETは、全国10拠点の協力医療機関と連携し、530万人を超える規模の医療情報(電子カルテデータ、レセプトデータなど)を収集・解析することが可能であり、行政・製薬企業・アカデミアによる利活用が行われ、安全対策措置を検討する上で利活用結果が活用されています。本稿では、本格運用の開始(平成30年4月1日)から3年が経過したMID-NETのこれまでの取組や今後の展開について、ご紹介します。	3
2	小柴胡湯加桔梗石膏	㊦	使用上の注意の改訂について(その323)	9
3	市販直後調査の対象品目一覧		令和3年4月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	10

㊦：緊急安全性情報の配布 ㊧：安全性速報の配布 ㊨：使用上の注意の改訂 ㊩：症例の紹介

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品、医療機器や再生医療等製品による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

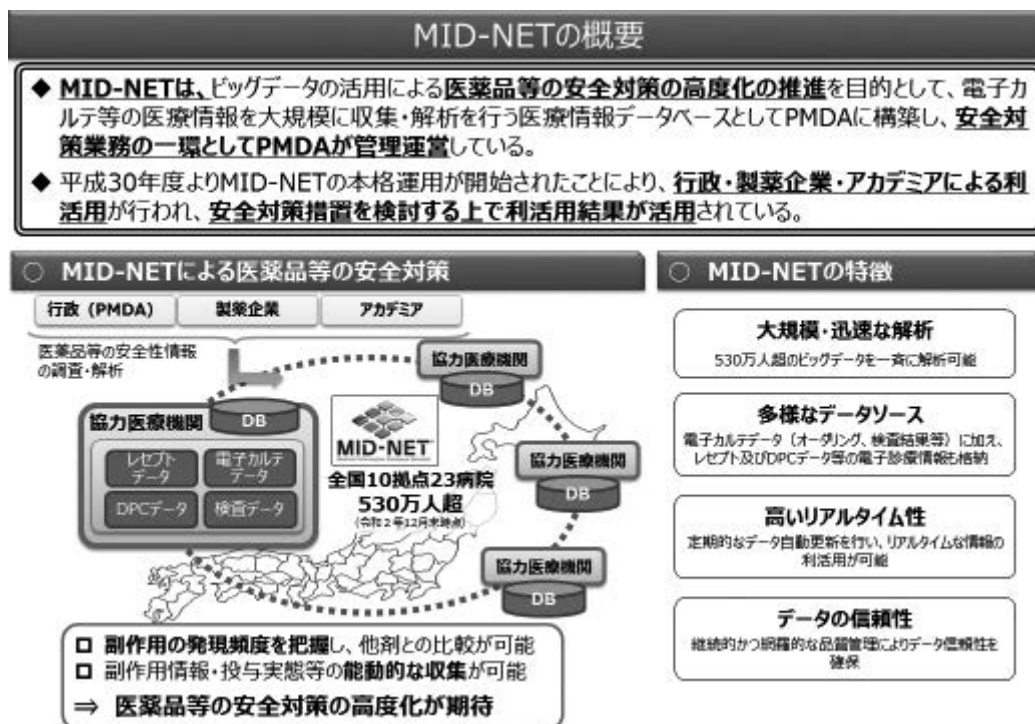
1

MID-NETについて

1. はじめに

医療情報データベースの一つである「MID-NET」(Medical Information Database NETwork)については、ビッグデータの活用による医薬品等の安全対策の高度化の推進を目的として、PMDAが医薬品医療機器総合機構法に基づく業務の一環として管理・運営を実施してまいりました。MID-NETは、全国10拠点の協力医療機関と連携し、530万人を超える規模の医療情報(電子カルテデータ、レセプトデータなど)を収集・解析することが可能であり、行政・製薬企業・アカデミアによる利活用が行われ、安全対策措置を検討する上で利活用結果が活用されています。本稿では、本格運用の開始(平成30年4月1日)から3年が経過したMID-NETのこれまでの取組や今後の展開について、ご紹介します(図1)。

図1 MID-NETの概要



2. MID-NET構築の経緯

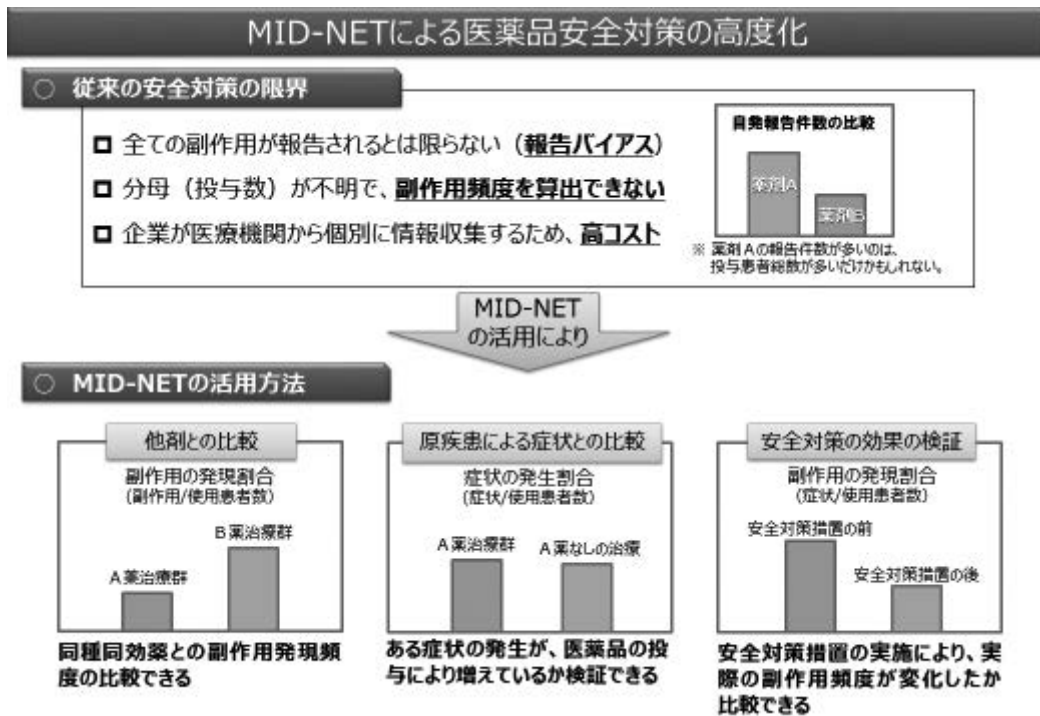
医薬品の安全対策は、医薬品の使用実態や副作用の発現状況などの情報を収集・評価し、適切な措置を講じることを基本としており、これまでは、製薬企業や医療機関からの副作用報告や使用成績調査が情報収集の主流となっておりました。これらの手法によって得られた情報には、

- ①医薬品の使用者数（母数）が不明なため副作用の発現頻度を評価できない、
- ②他剤と副作用の発現頻度を比較できない、
- ③もともとの疾患による症状と副作用の区別が難しい、といった課題がありました（図2）。

このような背景をもとに、平成22年に、「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）」と、それを受けて検討された「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」において、これまでの副作用等の自発報告や使用成績調査を中心とした従来の安全対策の限界を補う、大規模な医療情報データベースを活用した安全対策の推進が必要であるとされました。

以上を踏まえ、わが国では、行政や製薬企業が医療情報データベースを医薬品の安全対策に活用できるよう、平成23年度よりMID-NETの構築を開始し、平成30年4月より本格運用を開始しました。

図2 MID-NETによる医薬品安全対策の高度化



3. MID-NETの仕組みと特徴

では、MID-NETではどのように医療情報を活用しているか、まずは、MID-NETの具体的な仕組みについてご説明します。MID-NETでは、協力医療機関10拠点（7病院、3病院グループ）にデータベースを設置し、その医療機関におけるレセプト、DPC、電子カルテ、検査値のデータを収集・蓄積しています。協力医療機関のデータベースとPMDAに設置されたデータセンターがネットワークで接続さ

れており、データベースから抽出された分析に必要なデータが各拠点からデータセンターに集約され、統計解析ができる仕組みとなっています。

従来より構築されているデータベースである、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報が格納されている匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）、副作用が疑われる症例報告に関する情報が格納されているJADER（医薬品副作用データベース）と比較して、MID-NETの大きな特徴といえるのが、複数種別の検査値データが利用可能であることです。レセプト情報で収集可能な診断名や処方情報に加え、300項目以上の検体検査情報が利用可能であり、検査値データを解析することで、検査値の変動による副作用を直接検出できるほか、数の情報を組み合わせることで、より多様な副作用を評価することが可能です。

また、MID-NETを活用することにより、以下のような検証が可能となります（図2）。

- ①これまで自発的な副作用報告のみでは算出できなかった副作用の発現割合が算出でき、同種同効薬をはじめとする多剤との副作用発現割合の比較が可能。
- ②ある症状の発生が医薬品の副作用によるものか、原疾患によるものか、医薬品の使用患者の症状の発生割合を比較することで検証を行うことが可能。
- ③ある医薬品の安全対策措置を実施したことにより、その措置の前後で副作用の頻度が変化したか、検証を行うことが可能。

4. これまでの実績

平成30年4月から令和2年12月末までに、PMDAが実施する調査（以下「行政利活用」という。）として87調査、企業利活用（製造販売後調査）として4品目、その他企業・アカデミアの利活用として3調査について、利活用が承認されています。行政利活用については、行政自らがMID-NETを用いた薬剤疫学調査を行うことで、上述した副作用発現割合の比較検証等、医薬品の安全対策を高度化することを目指して実施していますが、行政利活用を通じて、安全対策におけるデータベース利用のスキームを明確化するとともに実績を創出することで、製薬企業やアカデミアにおけるMID-NETをはじめとした医療情報データベースの活用を推進することにも繋がるものと考えています。

行政利活用による調査結果については、添付文書改訂等の安全対策措置に活用されています。これまでの行政利活用について、公表されている3件の概要をご紹介します。

（1）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

C型慢性肝炎又は肝硬変に対する直接型抗ウイルス薬（以下「C型肝炎直接型治療薬」という。）^{*1}については、投与開始後、血液凝固能や肝機能の変動の可能性があることから、ワルファリン等のビタミンK拮抗薬を服用中の患者に対する注意喚起が海外添付文書においてなされておりました。そのため、ワルファリン服用患者におけるC型肝炎直接型治療薬の影響を検討するに当たって、MID-NETを用いた調査が行われました。

調査の結果、統計的な検討を実施するに足る十分な症例数は得られなかったものの、本調査の結果も参考とされ、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、使用中の併用薬（ワルファリン等）の用量調節が必要になる可能性がある旨、当該薬剤を使用している患者に投与を開始する場合の注意喚起を追記する改訂指示を発出しました。

※1 ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、ソホスブビル、レジパスビルアセトン付加物・ソホスブビル、エルバスビル、グラゾプレビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩、グレカプレビル水和物・ピブレントスビル、テラプレビル、バニプレビル、シメプレビルナトリウム

(2) G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査

G-CSF製剤については、PMDAにおいて投与後の血小板減少に関連した症例報告が複数蓄積しておりました。本剤は、がん化学療法時に投与されることから、血小板減少は抗悪性腫瘍薬による影響であることも考えられます。しかし、個別症例報告に基づく情報のみでは本剤と血小板減少の関連を評価することは困難であることから、MID-NETを用いた調査が行われました。

調査の結果、ペグフィルグラスチムについては、以下の3点が示されたことから、本調査結果も踏まえ、添付文書の「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との報告がある」旨を追記する改訂指示を発出しました。

- ①血小板数減少の2日前から7日前にペグフィルグラスチムの処方がある場合、G-CSF製剤の処方がない場合と比べて血小板減少（血小板数5万/mm³未満）の相対リスク（調整オッズ比）が統計的に有意に増加したこと。また、8日前から14日前にペグフィルグラスチムの処方がある場合も血小板減少の相対リスクが上昇傾向であったこと。
- ②抗悪性腫瘍薬の長期使用により生じる可能性がある造血障害の影響を排除するため、初回の抗悪性腫瘍薬の処方から12週間及び16週間に観察期間を限定して解析した場合においても、①と同様の傾向が認められたこと。
- ③血小板数減少の基準を血小板数2.5万/mm³未満（CTCAE v4.0 Grade4）に変更した場合であっても①と同様の傾向が認められたこと。

(3) 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の定量的評価

C型肝炎直接型抗ウイルス薬^{※2}については、平成23年11月以降、複数の医薬品が上市されていますが、腎機能障害に関する有害事象の注意喚起について、添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている医薬品がある一方で、「その他の副作用」の項にも記載されていない医薬品がある等、差異が認められておりました。これまで、C型肝炎直接型抗ウイルス薬については、クラス全体を対象とした腎機能への影響評価は実施されていなかったため、クラスエフェクトとして腎機能に影響を及ぼすのか、有効成分ごとに腎機能への影響の程度が異なるのか、MID-NETを用いた調査が行われました。

C型肝炎直接型抗ウイルス薬が処方された期間において、治療パターン別に腎機能検査値異常を調査したところ、腎機能障害リスクは各薬剤で異なる可能性が示唆されました。また、対照群と比較して腎機能検査値異常リスクの上昇が認められた治療パターンについてはすでに安全対策措置が講じられており、添付文書における注意喚起がなされていることが確認されました。

※2 テラプレビル、シメプレビルナトリウム、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩、バニプレビル、ソホスブビル、グラゾプレビル水和物、エルバスビル、レジパスビルアセトン付加物・ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩

5. 今後の展開

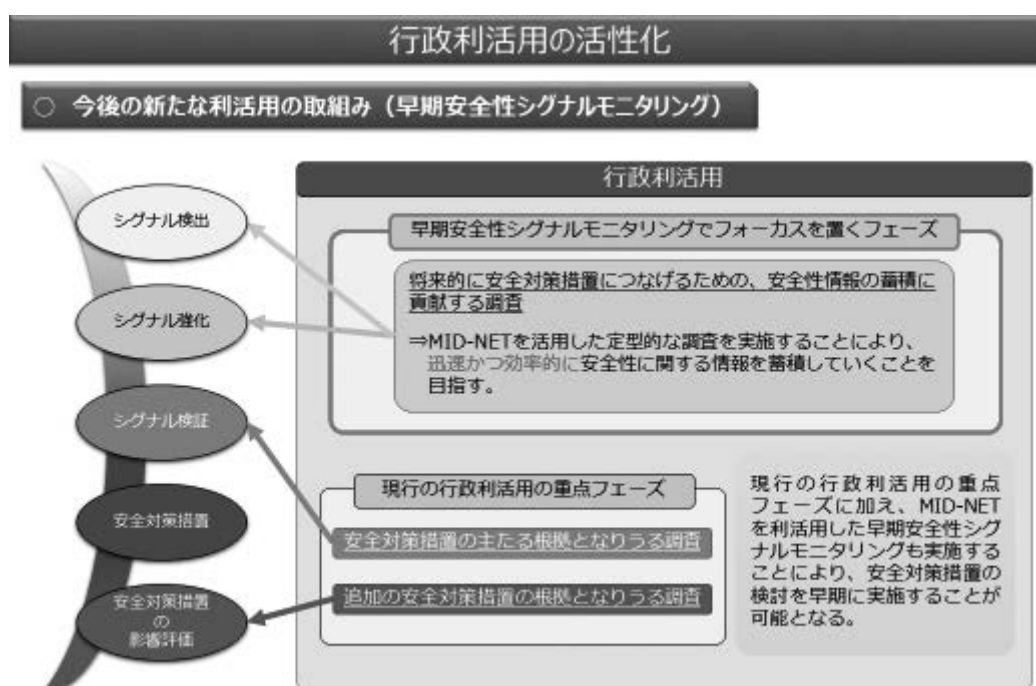
このように行政利活用として、医薬品の安全対策を検討するツールとしてMID-NETが活用されてきていますが、MID-NETの更なる活用に向けて、PMDAにおいて次に掲げる3点を柱として改善を継続して実施しております。

- (1) 将来像の明確化：データ規模拡大のためのロードマップ策定と要件の検討
- (2) 利便性の向上：MID-NETの利活用に関するガイドラインの改定をはじめとした制度面の改善
- (3) 行政利活用の活性化：安全対策におけるデータベース利用スキームの明確化と実績創出

この中でも、医薬品の安全対策に直結する取組である、(3) 行政利活用の活性化についてご説明いたします。現在実施している行政利活用では、「4. これまでの実績」でご紹介したように、文献報告や症例報告など一定の安全性情報が集積されている医薬品について、調査テーマを明確化した上で安全対策措置の主たる根拠となりうる調査や追加の安全対策措置の根拠となりうる調査を重点的に行っていました。今後は、早期安全性シグナルモニタリングとして、文献報告や症例報告などの安全性情報が集積される前の段階から定型的な解析を実施することで、MID-NETの特徴である検査値データを有効的に活用していく予定です。具体的には、①先駆的医薬品指定制度及び条件付き承認制度の対象品目、②副作用報告等により何らかの安全性に関するシグナルが認められている品目について、肝機能検査値や腎機能検査値の異常値の発現率を対照群と比較することにより、より早期に、迅速かつ効率的に安全性に関する情報を蓄積し、文献情報や症例報告などに加えMID-NETから得られる情報を活用することで、安全対策の高度化・迅速化を目指していきます(図3)。

これらの取組により、安全対策におけるMID-NETの利用スキームを明確化し、実績を蓄積することで、医薬品の安全対策の高度化を推進するとともに、製薬企業・アカデミアによるMID-NETの活用が促進されることが期待されます。

図3 行政利活用の活性化



6. おわりに

MID-NETを活用することで、副作用の発現頻度や医薬品の使用実態を、迅速かつ能動的に収集・評価することが可能となり、医薬品の安全対策の高度化が進むものと期待されます。MID-NETは利用する機会があまりないかもしれませんが、昨今、レセプトデータや電子カルテデータなどのリアルワールドデータの活用が期待されており、今後はより一層、MID-NET等の医療情報データベースを活用した安全対策が講じられることが予想されます。MID-NET等を活用した安全対策についてご理解をいただくとともに、医薬品の安全対策に引き続きご協力をお願いいたします。

【参考】

- ・ PMDAホームページ MID-NET (Medical Information Database Network)
<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>
- ・ PMDAが実施している調査
<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0045.html>

2

使用上の注意の改訂について (その323)

令和3年5月13日に改訂を指導した医薬品等の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

1 漢方製剤 小柴胡湯加桔梗石膏

[販売名] ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒（医療用）（株式会社ツムラ）

(旧記載要領)

[副作用
(重大な副作用)]
(新設) 間質性肺炎：咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3

市販直後調査の 対象品目一覧

(令和3年4月末日現在)

◎：令和3年4月1日以降に市販直後調査が開始された品目

◎	一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
◎	ガルカネズマブ（遺伝子組換え） エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター、 同皮下注120mgシリンジ*1	日本イーライリリー（株）	令和3年4月26日
◎	イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え） ヒュンタラーゼ脳室内注射液15mg*2	クリニジェン（株）	令和3年4月26日
◎	バリシチニブ オルミエント錠 2mg, 同錠 4mg*3	日本イーライリリー（株）	令和3年4月23日
◎	ブリグチニブ アルンブリグ錠30mg, 同錠90mg*4	武田薬品工業（株）	令和3年4月23日
◎	ベロトラルスタット塩酸塩 オラデオカプセル150mg*5	（株）オーファンパシ フィック	令和3年4月23日
◎	モリデュスタットナトリウム マサーレッド錠 5mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg, 同錠50mg, 同錠75mg*6	バイエル薬品（株）	令和3年4月22日
◎	ジメチルスルホキシド ジムソ膀胱内注入液50%*7	杏林製薬（株）	令和3年4月21日
◎	アナモレリン塩酸塩 エドルミズ錠50mg*8	小野薬品工業（株）	令和3年4月21日
◎	アカラブルチニブ カルケンスカプセル100mg*9	アストラゼネカ（株）	令和3年4月21日
	デルゴシチニブ ①コレクナム軟膏0.25%, ②同軟膏0.5%	日本たばこ産業（株）	令和3年3月23日
	クエン酸第二鉄水和物*10 リオナ錠250mg	日本たばこ産業（株）	令和3年3月23日
	ラスクフロキサシン塩酸塩 ラスビック点滴静注キット150mg	杏林製薬（株）	令和3年3月1日
	サリドマイド*11 サレドカプセル25, 同カプセル50, 同カプセル100	藤本製薬（株）	令和3年2月24日
	コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2） コミナティ筋注	ファイザー（株）	令和3年2月16日
	セマグルチド（遺伝子組換え） リベルサス錠 3mg, 同錠 7mg, 同錠14mg	ノボ ノルディスク ファーマ（株）	令和3年2月5日

リバーロキサバン ^{*12} イグザレルト錠15mg, 同錠10mg, 同細粒分包15mg, 同細粒分包10mg, 同OD錠15mg, 同OD錠10mg	バイエル薬品(株)	令和3年1月22日
セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え) アキラルックス点滴静注250mg	楽天メディカルジャパン(株)	令和3年1月1日
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) ^{*13} ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ	MSD(株)	令和2年12月25日
バリシチニブ ^{*14} オルミエント錠4mg, 同錠2mg	日本イーライリリー(株)	令和2年12月25日
ミダゾラム ブコラム口腔用液2.5mg, 同口腔用液5mg, 同口腔用液 7.5mg, 同口腔用液10mg	武田薬品工業(株)	令和2年12月10日
エナロデスタット エナロイ錠2mg, 同錠4mg	日本たばこ産業(株)	令和2年12月8日
インコボツリヌストキシンA ゼオメイン筋注用50単位, 同筋注用100単位, 同筋注用200 単位	帝人ファーマ(株)	令和2年12月4日
ロキサデスタット ^{*15} エベレンゾ錠20mg, 同錠50mg, 同錠100mg	アステラス製薬(株)	令和2年11月27日
ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 ^{*16} フォシーガ錠5mg, 同錠10mg	アストラゼネカ(株)	令和2年11月27日
カボザンチニブリンゴ酸塩 ^{*17} カボメティクス錠20mg, 同錠60mg	武田薬品工業(株)	令和2年11月27日
ビニメチニブ ^{*18} メクトビ錠15mg	小野薬品工業(株)	令和2年11月27日
エンコラフェニブ ^{*18} ピラフトビカプセル50mg, 同カプセル75mg	小野薬品工業(株)	令和2年11月27日
プロダルマブ(遺伝子組換え) ^{*19} ルミセフ皮下注210mgシリンジ	協和キリン(株)	令和2年11月27日
バロキサビル マルボキシル ^{*20} ゾフルーザ錠20mg, 同顆粒2%分包	塩野義製薬(株)	令和2年11月27日
ソフピロニウム臭化物 エクロックゲル5%	科研製薬(株)	令和2年11月26日
ニラパリプトシル酸塩水和物 ゼジュラカプセル100mg	武田薬品工業(株)	令和2年11月20日
フィルゴチニブマレイン酸塩 ジセレカ錠100mg, 同錠200mg	ギリアド・サイエンシズ(株)	令和2年11月18日
パリペリドンバルミチン酸エステル ^{*21} ゼプリオンTRI水懸筋注175mgシリンジ, 同水懸筋注263mgシリンジ, 同水懸筋注350mgシリンジ, 同水懸筋注525mgシリンジ	ヤンセンファーマ(株)	令和2年11月18日

*1 片頭痛発作時の発症抑制

*2 ムコ多糖症II型

*3 SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る)

*4 ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*5 遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

*6 腎性貧血

*7 間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛, 圧迫感及び不快感, 尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善

*8 下記の悪性腫瘍におけるがん悪液質(非小細胞肺癌, 胃癌, 膵癌, 大腸癌)

*9 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

*10 鉄欠乏性貧血

- *11 クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群
- *12 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
- *13 ヒトパピローマウイルス 6, 11, 16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防
 - ・子宮頸癌 (扁平上皮癌及び腺癌) 及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1, 2 及び 3 並びに上皮内腺癌 (AIS))
 - ・外陰上皮内腫瘍 (VIN) 1, 2 及び 3 並びに陰上皮内腫瘍 (VaIN) 1, 2 及び 3
 - ・肛門癌 (扁平上皮癌) 及びその前駆病変 (肛門上皮内腫瘍 (AIN) 1, 2 及び 3)
 - ・尖圭コンジローマ
 (ただし、調査対象は、男性における下線部の疾患のみ。)
- *14 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
- *15 腎性貧血
- *16 慢性心不全ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る
- *17 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌
- *18 がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- *19 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎, X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
- *20 A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防
- *21 統合失調症 (パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)

<医薬品医療機器等安全性情報 No.382の 6 ページ目の 1 行目から 3 行目の正誤表>

誤	正
<p>産業界では、5月初旬から、周知活動を予定しております。この周知活動では、各社のMRがリーフレット等を用いて医薬関係者に添文ナビのダウンロードの方法をご説明した上で、添文ナビの利活用を促す活動を行う他、ホームページへの動画や解説資料掲載、DSU等の印刷物配布等が予定されています。</p>	<p>産業界では、5月毎毎から、周知活動を予定しております。この周知活動では、各社のMRが、<u>必要に応じMSの協力の下</u>、リーフレット等を用いて医薬関係者に添文ナビのダウンロードの方法をご説明した上で、添文ナビの利活用を促す活動を行う他、ホームページへの動画や解説資料掲載、DSU等の印刷物配布等が予定されています。</p>