



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



**MID-NET**<sup>®</sup>  
Medical Information Database Network

# PMDAが実施したMID-NET<sup>®</sup>を用いた調査事例

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
医薬品安全対策第一部薬剤疫学課

MID-NET<sup>®</sup> シンポジウム 2024 ～新ステージへの幕開け～

**本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、  
PMDAの公式見解を示すものではありません。**

# 医薬品の安全対策におけるReal-World Dataの活用



## 安全性評価

医療機関・製薬企業より  
報告された情報等

国内副作用・感染症報告

国外副作用・感染症報告

研究報告

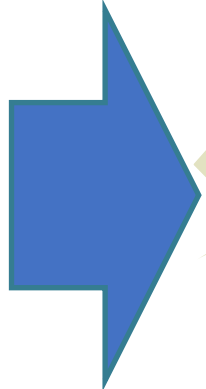
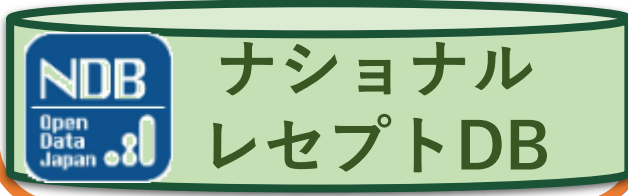
海外規制情報



MIHARI

Medical Information for Risk Assessment Initiative

### Real-World Data



厚生労働省



安全対策措置



医療機関



情報提供

平成26年度より、医療機関・製薬企業より報告された情報等に加えて、Real-World Dataを新たな情報源として活用した安全性評価を業務として開始

## 新たな注意喚起

- ◆ DAA投与時のワルファリン等の用量調節
- ◆ ペグフィルグラスチムによる血小板減少
- ◆ 腎機能障害の程度に応じたビスホスホネートによる低カルシウム血症リスクの上昇

## 現在の安全対策の適切性確認

- ◆ DAAの製剤別の腎機能障害リスク
- ◆ 非定型抗精神病薬による消化管障害リスク



## 安全対策措置効果評価

- ◆ 定期的な臨床検査とチアマゾールによる顆粒球減少
- ◆ 腎機能障害患者でのメトホルミンの安全性（乳酸アシドーシスなど）

## 新たな安全性シグナルの検出・強化

- ◆ 緊急承認を受けたエンシトレルビル フマル酸（COVID-19治療薬）の安全性シグナル検出
- ◆ 肝機能、腎機能、血液系等の臨床検査値異常に関する安全性シグナル強化

その他、MID-NET®で特定した肺動脈性肺高血圧症治療薬による肝障害発現リスクは、全例調査の結果を一定程度再現可能であったこと、バイオ後続品の先発品からの変更の実態などを明らかにしてきた。

# 令和5年度に結果を公表したMID-NET®を用いた調査

調査・研究の名称		調査対象品目	調査結果公表日
早期安全性シグナル モニタリング (シグナル検出)	MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸による臨床検査値異常のリスク評価	エンシトレルビル フマル酸	令和5年6月28日*
	MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価	チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）	令和5年6月28日*
MID-NET®に基づく COVID-19治療薬の処方実態調査及び ベネフィット・リスク評価		アジスロマイシン水和物、イベルメクチン、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）、カモスタットメシル酸塩、サリルマブ（遺伝子組換え）、シクレソニド、デキサメタゾン、トシリズマブ（遺伝子組換え）、ナファモスタットメシル酸塩、バリシチニブ、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ファビピラビル、レムデシビル、ロピナビル・リトナビル配合剤	令和5年6月28日
MID-NET®を用いた乾癬治療薬による 好中球減少のリスク評価		下記の抗IL-17 抗体製剤： ブロダルマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（遺伝子組換え）、イキセキズマブ（遺伝子組換え） 下記の抗IL-23 抗体製剤： リサンキズマブ（遺伝子組換え）、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）、グセルクマブ（遺伝子組換え） 下記のホスホジエステラーゼ4阻害剤： アプレミラスト	令和5年11月21日
MID-NETを用いた抗うつ薬による 血小板減少指標への影響評価		下記の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、「SSRI」）： エスタロプラムシュウ酸塩、セルトラリン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩 下記のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、「SNRI」）： デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩 下記のセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬： ボルチオキセチン臭化水素酸塩	令和6年1月10日

本シンポジウムでは  
この2件を紹介

## MID-NET<sup>®</sup>を用いた抗うつ薬による 血小板減少指標への影響評価

<https://www.pmda.go.jp/files/000265771.pdf>

# 抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価

## 背景

抗うつ薬であるSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）及びボルチオキセチン臭化水素酸塩については、注意事項等情報の重大な副作用の項において血小板数減少の注意喚起がなされている品目、その他の副作用の項において注意喚起がなされている品目、及びいずれの項にも注意喚起がなされていない品目があり、注意喚起状況に差異がある。

分類	一般名	血小板数減少に関する注意喚起状況		販売開始
		重大な副作用	その他の副作用	
SSRI	エスタロプラムシュウ酸塩	—	記載あり	2011年8月
	セルトラリン塩酸塩	—	記載あり	2006年7月
	パロキセチン塩酸塩水和物（対照薬）	記載あり	—	2000年11月
	フルボキサミンマレイン酸塩	記載あり	—	1999年5月
SNRI	デュロキセチン塩酸塩	—	—	2010年4月
	ベンラファキシン塩酸塩	記載あり	—	2015年12月
	ミルナシプラン塩酸塩	—	—	2000年10月
セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	—	—	2019年11月

うつ病患者を対象に、SSRI（パロキセチン塩酸塩除く）、SNRI及びボルチオキセチン臭化水素酸塩処方後の血小板数減少の発現頻度を、パロキセチン塩酸塩水和物処方後の発現頻度と比較した。

# 抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価

## 方法

データ期間 : 2009年1月1日～2021年12月31日

デザイン : コホートデザイン

対象患者 : **【組入基準】**

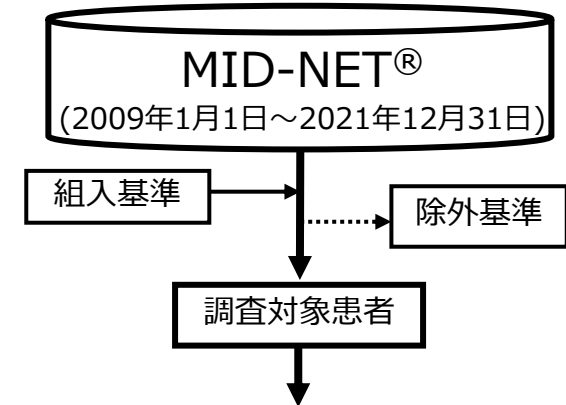
- ① データ期間中に、SSRI、SNRI及びボルチオキセチン臭化水素酸塩のいずれかの新規処方\*がある（新規処方日： $t_0$ ）
- ②  $t_0$ と同月にうつ病の傷病名がある。

**【除外基準】**

- ①  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、SSRI、SNRI及びボルチオキセチン臭化水素酸塩以外の抗うつ薬の処方がある
- ②  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ を下回る検査結果がある
- ③  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、血小板減少症の傷病名がある
- ④  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、がんの傷病名がある又はがん化学療法剤の処方がある
- ⑤  $t_0$ に複数の抗うつ薬の処方がある

アウトカム定義 : 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満

解析 : Cox比例ハザードモデルを用いてパロキセチン塩酸塩に対する各調査対象医薬品のハザード比を推定（傾向スコアの逆数重み付けにより交絡調整）。感度解析として、アウトカム定義を血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ 未満や $50,000/\text{mm}^3$ 未満に変更した場合等、一部の条件を変更した解析も実施。



新規処方日に処方された医薬品に応じて、以下の群を設定

### 曝露群・対照群

曝露群① エスシタロプラム群

曝露群② セルトラリン群

曝露群③ フルボキサミン群

曝露群④ デュロキセチン群

曝露群⑤ ベンラファキシン群

曝露群⑥ ミルナシプラン群

曝露群⑦ ボルチオキセチン群

曝露群⑧ SSRI 群（①～③統合）

曝露群⑨ SNRI 群（④～⑥統合）

対照群 パロキセチン群



# 抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価

## 結果 患者選択フロー

MID-NET®  
(2009年1月1日～2021年12月31日)

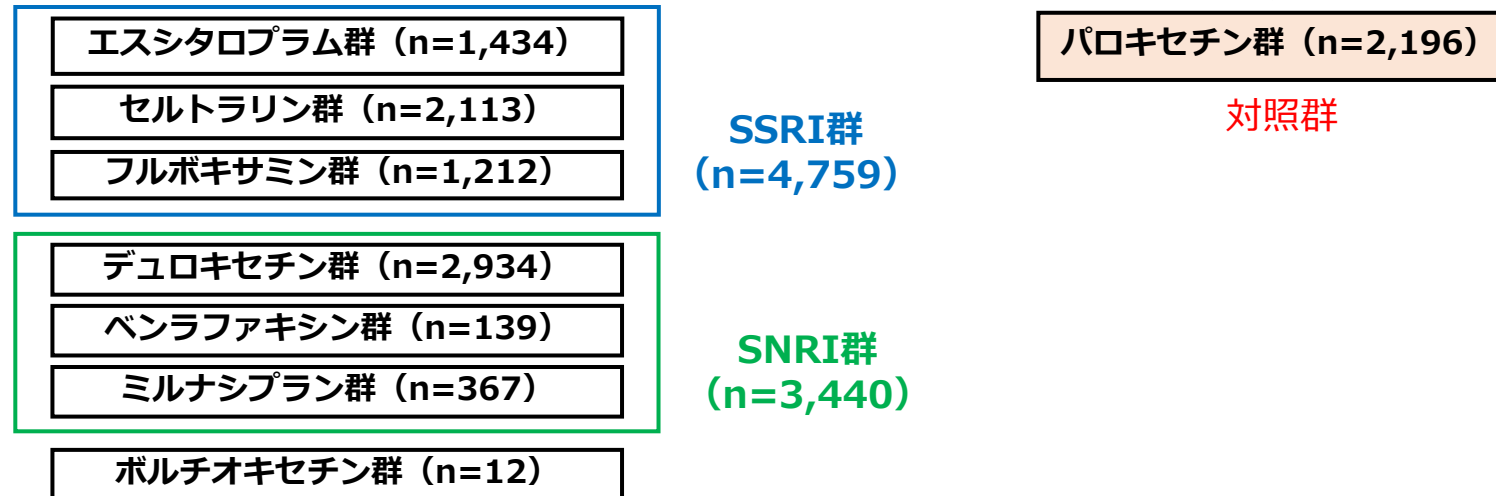
### 【組入基準】

- ① データ期間中に、SSRI、SNRI及びボルチオキセチン臭化水素酸塩のいずれかの新規処方がある（新規処方日： $t_0$ ）
- ②  $t_0$ と同月にうつ病の傷病名がある。

### 【除外基準】

- ①  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、SSRI、SNRI及びボルチオキセチン臭化水素酸塩以外の抗うつ薬の処方がある
- ②  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ を下回る検査結果がある
- ③  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、血小板減少症の傷病名がある
- ④  $t_0$ の180日前から $t_0$ の前日までに、がんの傷病名がある又はがん化学療法剤の処方がある
- ⑤  $t_0$ に複数の抗うつ薬の処方がある

調査対象集団  
(n=10,407)

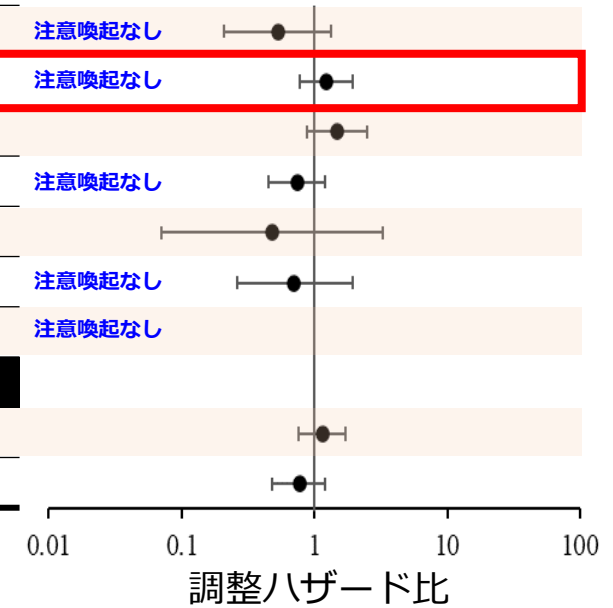


# 抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価

## 結果 血小板数減少の発現リスクに関する結果（主解析）

	患者数	総追跡期間 (人年)	アウトカム 発現数	粗ハザード比 (95% CI)	調整ハザード比 (95% CI)
パロキセチン群（対照群）	2,196	1183.8	39	reference	reference
エスシタロプラム群	1,434	698.4	< 10*	0.45 (0.19 - 1.11)	0.53 (0.21 - 1.33)
<b>セルトラリン群</b>	2,113	1189.7	37	1.31 (0.83 - 2.06)	1.23 (0.78 - 1.94)
フルボキサミン群	1,212	761.4	22	1.46 (0.83 - 2.56)	1.48 (0.87 - 2.51)
デュロキセチン群	2,934	1529.8	32	0.73 (0.44 - 1.23)	0.74 (0.45 - 1.20)
ベンラファキシン群	139	48.5	< 10*	0.77 (0.06 - 9.17)	0.48 (0.07 - 3.28)
ミルナシプラン群	367	155.4	< 10*	0.83 (0.28 - 2.39)	0.70 (0.26 - 1.93)
ボルチオキセチン群	12	1.3	0	算出不可	算出不可
SSRI群					
SSRI群	4,759	2744.3	66	1.13 (0.75 - 1.69)	1.14 (0.76 - 1.70)
SNRI群	3,440	1776.3	39	0.78 (0.48 - 1.26)	0.77 (0.48 - 1.21)

Forest plot



\* MID-NET®の公表基準に基づき10未満の患者数が特定できないようマスクしている

血小板数減少が重大な副作用として注意喚起されていないエスシタロプラム群、セルトラリン群、デュロキセチン群、ミルナシプラン群及びボルチオキセチン群のうち、セルトラリン群のみ調整ハザード比の点推定値が1を上回っていた。

セルトラリン群について、アウトカム定義を血小板数75,000/mm<sup>3</sup>未満や50,000/mm<sup>3</sup>未満に変更した感度解析においても、主解析と同様に調整ハザード比の点推定値は1を上回る傾向を示した。

# 抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価

## 調査結果の安全対策への活用

- 医薬品の個別症例報告に基づく因果関係評価のみでは、併用される他の医薬品や基礎疾患の影響等により、医薬品と有害事象と関連について評価が困難であった。
- 今般、セルトラリン塩酸塩と血小板減少との関連について、
  - MID-NET®を用いた調査により、セルトラリン塩酸塩に関する血小板数減少のリスクは、血小板数減少の重症度によらずパロキセチン塩酸塩水和物と同程度である可能性が示唆。
  - セルトラリン塩酸塩との因果関係が否定できない血小板減少関連症例の報告が集積。



**セルトラリン塩酸塩による血小板減少のリスクについて、使用上の注意を改訂し、医療機関へ追加の注意喚起を行うことが必要と判断した。**

- 「重要な基本的注意」の項に血液検査に関する注意事項を追記する。
- 「副作用」の「重大な副作用」の項に「血小板減少」を追記する。

# 抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価

## 調査結果の安全対策への活用

2024年1月10日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

抗うつ薬（エシタロプラムシュウ酸塩、セルトラリン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩及びボルチオキセチン臭化水素酸塩）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エシタロプラムシュウ酸塩	①レクサプロ錠 10mg、同錠 20mg（持田製薬株式会社）等
	②セルトラリン塩酸塩	②ジェイゾロフト錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg、同 OD 錠 25mg、同 OD 錠 50mg、同 OD 錠 100mg（ヴィアトリス製薬株式会社）等
	③デュロキセチン塩酸塩	③サインバルタカプセル 20mg、同カプセル 30mg（塩野義製薬株式会社）等
	④ミルナシプラン塩酸塩	④トレドミン錠 12.5mg、同錠 15mg、同錠 25mg、同錠 50mg（旭化成ファーマ株式会社）等
	⑤ボルチオキセチン臭化水素酸塩	⑤トリンテリックス錠 10mg、同錠 20mg（武田薬品工業株式会社）
販売開始年月	①錠 10mg：2011年8月 錠 20mg：2019年6月 ②錠 25mg、錠 50mg：2006年7月	

<https://www.pmda.go.jp/files/000266032.pdf>

改訂の概要

②

- 「重要な基本的注意」の項に血液検査に関する注意事項を追記する。
- 「副作用」の「重大な副作用」の項に「血小板減少」を追記する。

改訂の理由及び調査の結果

MID-NET®を用いた抗うつ薬\*の血小板減少リスクに関する調査（以下、「本調査」）結果の概要（別添）及び市販後の血小板減少関連症例を踏まえ、セルトラリン塩酸塩に当該リスクがあると判断した。

上述の機構見解の適切性、上記薬剤における血小板減少関連症例の因果関係評価、及び血小板減少に係る安全対策措置の必要性について、専門委員の意見も聴取した結果、本調査結果及びセルトラリン塩酸塩と血小板減少との因果関係が否定できない症例が集積したことを踏まえ、セルトラリン塩酸塩においては使用上の注意を改訂し、エシタロプラムシュウ酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩及びボルチオキセチン臭化水素酸塩においては現時点で安全対策措置は不要と判断した。

なお、本調査から安全対策措置は不要と判断した上記薬剤の血小板減少リスクを完全に否定できる結果は得られておらず、今後集積される情報に引き続き注視することが適切であると判断した。

参考：血小板減少関連症例<sup>†‡</sup>の集積状況  
【転帰死亡症例】

国内症例

①1例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例0例）

【死亡0例】

②4例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例3例）

海外症例

①8例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例0例）

【死亡0例】

②3例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）

# MID-NET<sup>®</sup>に基づくCOVID-19治療薬の 処方実態調査

**PLOS ONE**

 OPEN ACCESS  PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

Real-world prescription of anti-COVID-19 drugs in hospitalized patients with COVID-19 in Japan

Haruka Shida, Maki Komamine, Kazuhiro Kajiyama, Takashi Waki, Hotaka Maruyama, Yoshiaki Uyama 

Published: January 26, 2024 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297679>

[doi.org/10.1371/journal.pone.0297679](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297679)

<https://www.pmda.go.jp/files/000253129.pdf>



## 背景

- 2020年1月に本邦で初めて患者が確認された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療においては、特異的な治療法が確立していなかったことから、既存の薬剤が適応外で利用されてきた。
- 2020年5月にはレムデシビルが本邦で初めてCOVID-19治療薬として特例承認を受けた。以降、新たなエビデンスの報告等を踏まえてCOVID-19治療薬として推奨される医薬品が更新されてきたものの、本邦における実臨床での処方実態の情報は不十分であった。

**COVID-19治療薬のベネフィット・リスク評価に先立ち、COVID-19治療薬の処方分布、処方推移及び処方患者の背景情報等から、COVID-19治療薬の処方実態を把握する。**

# COVID-19治療薬の処方実態調査

## 調査の対象医薬品

- 2021年7月末までに「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第1版～第5.2版）」又は「COVID-19に対する薬物治療の考え方（第1版～第7版）」においてCOVID-19治療に推奨された医薬品から14品目を選択。

一般名（販売名）	
レムデシビル（ベクルリー点滴静注用100mg他）	シクレソニド（オルベスコ50μgインヘラー112吸入用他）
ファビピラビル（アビガン錠200mg）	バリシチニブ（オルミエント錠2mg他）
イベルメクチン（ストロメクトール錠3 mg）	トシリズマブ（遺伝子組換え）（アクテムラ点滴静注用200mg）
アジスロマイシン水和物（ジスロマック錠250 mg他）	サリルマブ（遺伝子組換え）（ケブザラ皮下注150mgシリンジ他）
ナファモスタットメシル酸塩（注射用フサン10他）	ロピナビル・リトナビル（カレトラ配合錠）
カモスタットメシル酸塩（フオイパン錠100 mg他）	ヒドロキシクロロキン硫酸塩（プラケニル錠200mg）
デキサメタゾン（デカドロン錠0.5 mg他）	カシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え） （ロナプリーブ注射液セット300他）

# COVID-19治療薬の処方実態調査

## 【データ期間】

2020年4月1日-2021年12月31日

## 【対象集団】

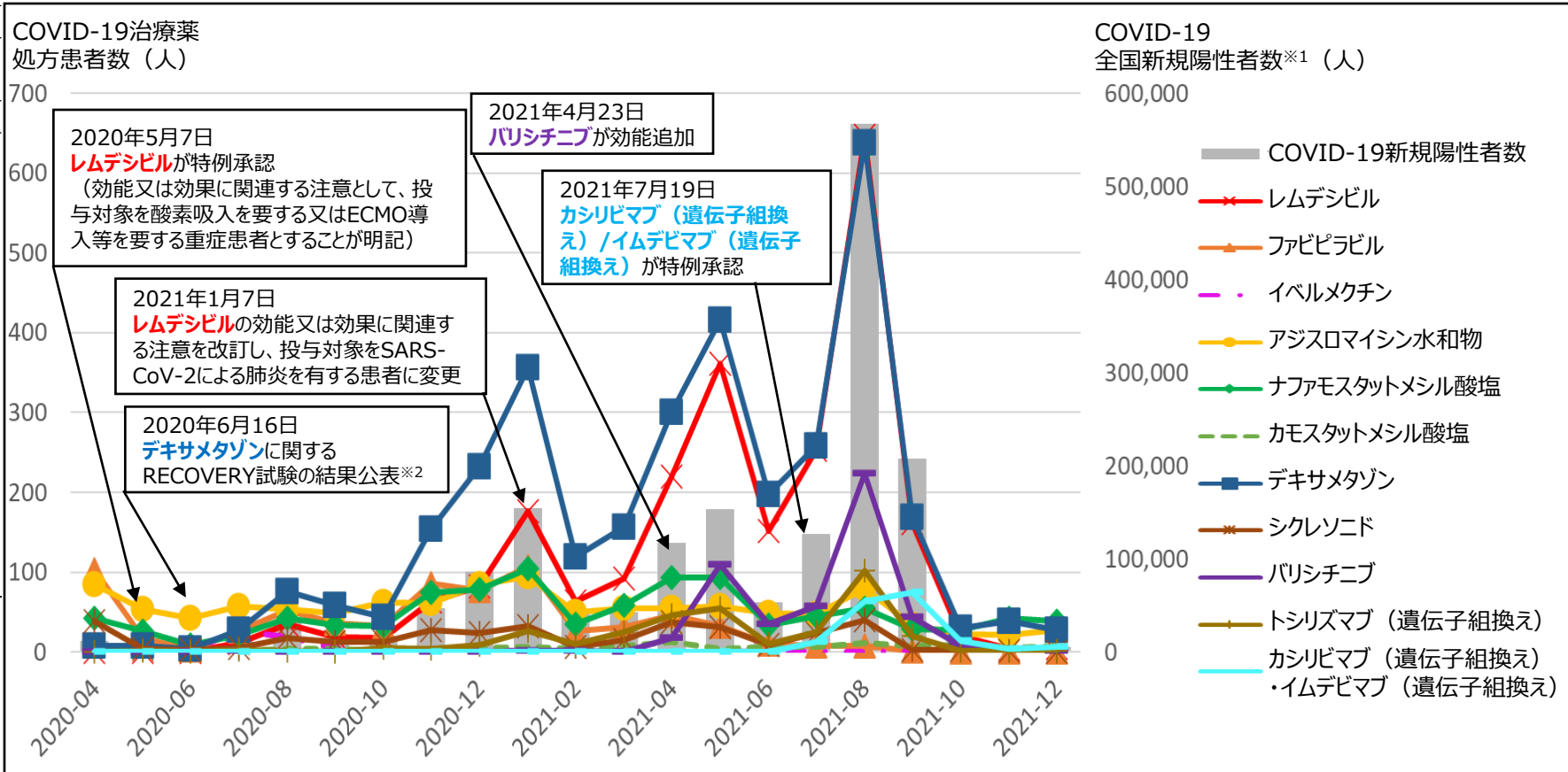
- COVID-19治療薬の処方を受ける
- 各COVID-19治療薬の最初の処方日の前後14日間に、COVID-19に関する傷病の診療開始日を有する。

## 【COVID-19治療薬の処方状況\*】

## 【COVID-19治療薬処方患者数（入院患者）の推移】

	対象集団	
	全体 (N = 15,202)	入院患者 (N = 5,802)
	n	n
デキサメタゾン	8,647	3,318
レムデシビル	2,861	2,384
アジスロマイシン水和物	3,815	1,139
ナファモスタットメシル酸塩	1,740	1,014
ファビピラビル	783	704
パキシチニブ	672	499
シクレソニド	546	345
カモスタットメシル酸塩	525	118
トシリズマブ（遺伝子組換え）	462	346
カシリマブ（遺伝子組換え）及び イムデビマブ（遺伝子組換え）	257	174
イベルメクチン	113	66
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	92	18
ロピナビル・リトナビル配合剤	12	11
ザルマブ（遺伝子組換え）	15	<10

\* 同一患者で複数医薬品が処方された場合、各医薬品の集計に寄与



- COVID-19治療薬の処方患者数は、本邦における新型コロナウイルス新規陽性者数の増減に伴い変化している傾向が認められた。
- COVID-19治療薬の処方患者数は時期によって異なっていたが、2020年の夏以降はレムデシビルやデキサメタゾンの処方が徐々に増加した。



## ■ 抗うつ薬の事例から

クラス内での注意喚起の差異に対するMID-NET<sup>®</sup>調査により、各薬剤の相対的なリスク評価を実施し、

- ・ MID-NET<sup>®</sup>調査により得られたリスク評価結果
- ・ 薬剤疫学調査以外の安全性情報

を総合的に検討することで、新たな安全対策措置につながった

## ■ COVID-19治療薬の事例から

代表性等への留意は必要であるが、実臨床下での新たな処方動向・使用実態の把握にも有用であった

# PMDAが実施しているMID-NET<sup>®</sup>を用いた薬剤疫学調査

PMDAは、医薬品の安全対策の質の向上のために、MID-NET<sup>®</sup>等の医療情報データベースに基づく薬剤疫学調査を実施し、その調査結果は医薬品安全性評価に活用するとともに、ホームページや学術誌で公表しています。

## 調査一覧

実施中の調査についての調査名称、使用する医療情報データベース等を、また、終了した調査については結果概要および関連する安全対策措置情報を掲載しています。

「調査結果の概要」については医療情報データベースを用いた調査結果の概要を示したものであり、安全対策措置に関するPMDAの見解は含まれません。安全対策措置については、医療情報データベースを用いて得られた情報のみに基づき決まるものではなく、副作用症例報告や文献情報等、様々な情報源から得られた情報を基に検討しています。

No.	調査開始年月	調査の名称	使用データベース	利活用の概要	結果の概要	関連情報
6	2019/1	MID-NETを用いた医薬品による肝機能障害のリスク評価法に係る調査	MID-NET			論文発表 (No.19) 
5	2018/9	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	MID-NET			論文発表 (No.17) 
4	2018/6	G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査	MID-NET		 (英語版は こちら )	使用上の注意の改訂 (2020/3/31 掲載) (英語版は こちら ) 論文発表 (No.16) 
3	2018/7	NDBを用いたバルサルタンAA錠の処方実態調査	NDB	—		事務連絡 (2018/10/5 掲載)

◀ PMDAホームページ: <https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0045.html>

## <MID-NET<sup>®</sup>を用いた調査結果の公表例>

ARTICLE

ARTICLE

Nested Case-Control Study Utilizing MID-NET<sup>®</sup> on Thrombocytopenia Associated With Pegfilgrastim in Patients Treated With Antineoplastic Agents  
[Clin Pharmacol Ther 110, 473-9 \(2021\). 10.1002/cpt.2263](#)

Characterizing granulocytopenia associated with thiamazole in patients with hyperthyroidism based on real-world data from the MID-NET<sup>®</sup> in Japan  
[Clin Pharmacol Ther, \(2023\). 10.1002/cpt.2850](#)

ORIGINAL RESEARCH

| Frontiers in Medicine

Assessing the Risk of Decrease in Kidney Function Prescribed Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C I the MID-NET<sup>®</sup> Medical Information Database Netw  
[Ther Innov Reg Sci 56, 625-31 \(2022\). 10.1007/s43441-022-00](#)

Prescription trend and lactic acidosis in patients prescribed metformin before and after the revision of package insert for allowing metformin administration to patients with moderately decreased kidney function based on real-world data from MID-NET<sup>®</sup> in Japan  
[Front Med 2023 10:1294696](#)

## PLOS ONE

Real-world prescription of anti-COVID-19 drugs in hospitalized patients with COVID-19 in Japan  
[PLoS ONE 19\(1\): e0297679 \(2024\) 10.1371/journal.pone.0297679](#)

今後も積極的に  
調査結果を公表予定！