

MID-NET®を活用した 解析事例と今後の展開

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医療情報活用部長/疫学課長 宇山 佳明

MID-NET®を用いた チアマゾールによる顆粒球減少発現への 定期的な血液検査の有用性

<https://www.pmda.go.jp/files/000244985.pdf>

目的と方法 -検査実態調査-

・ 目的 :

- 定期的な血液検査※¹の実施は、顆粒球減少の発現を防げるか？
- チアマゾール処方患者は、定期的な血液検査※¹を実施しているか？

※¹ 少なくとも投与開始2カ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施することと注意事項等情報等にて、注意喚起がされている

・ 方法 :

データ期間 :

2009年1月1日～2018年12月31日

対象患者 :

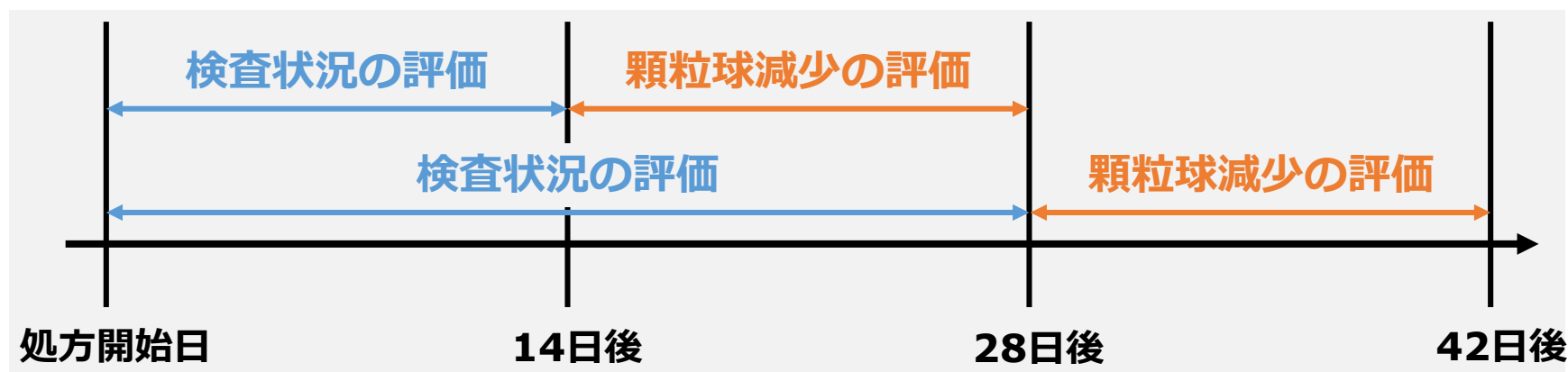
チアマゾール又は同じ適応（甲状腺機能亢進症）を有するPTU※²の処方患者

※² PTU : プロピルチオウラシル

方法 -検査実態調査-

• 検査の実施状況と顆粒球減少の関連

- 処方期間を2週間ごとに分割し、検査の有無と顆粒球減少の発現状況を集計した



➤ 血液検査の実施：

好中球数が算出可能な検査を同日に実施していること

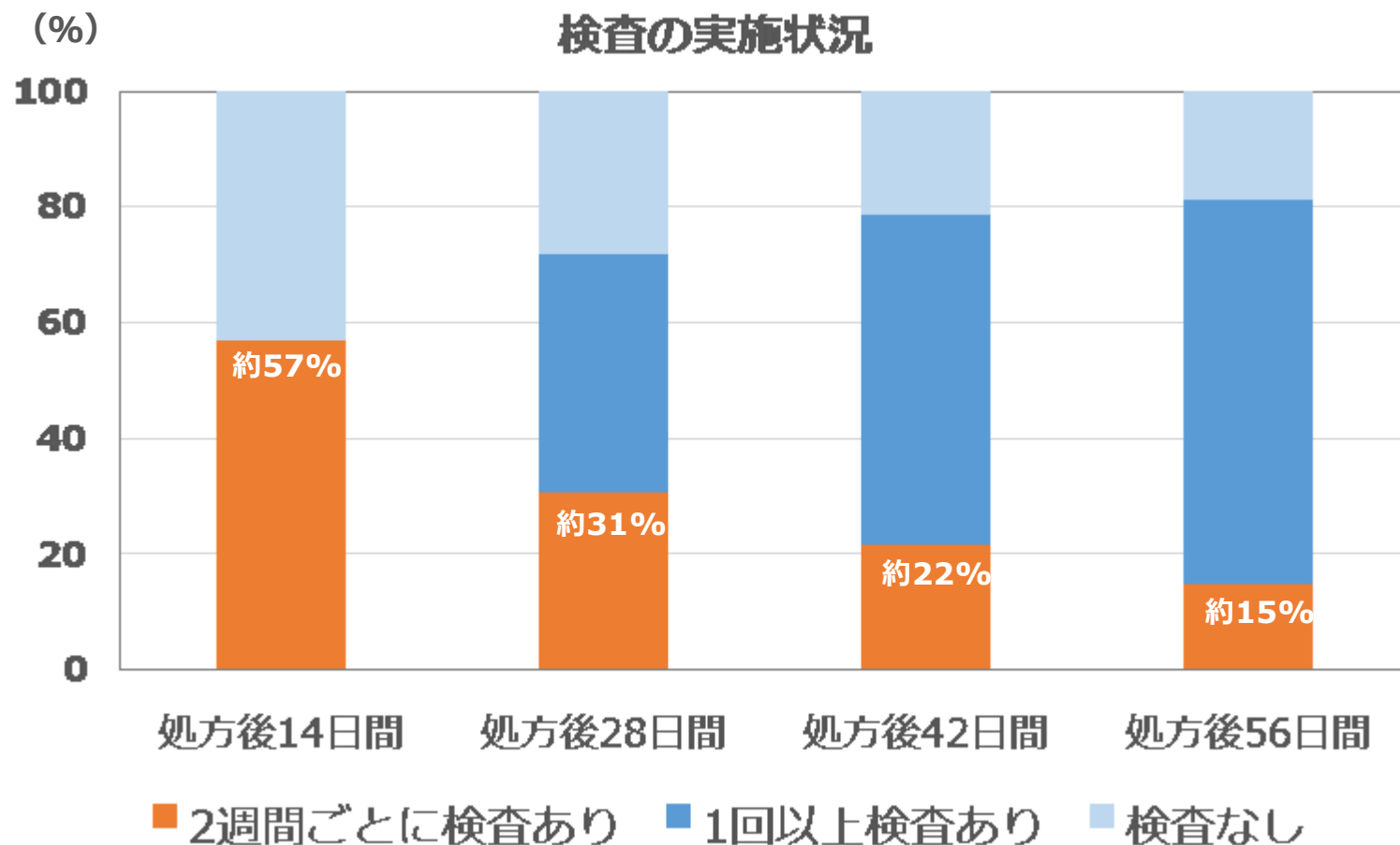
➤ 顆粒球減少：

好中球数が $1,500/\mu\text{L}$ 以下であること

結果と考察 -検査実態調査-

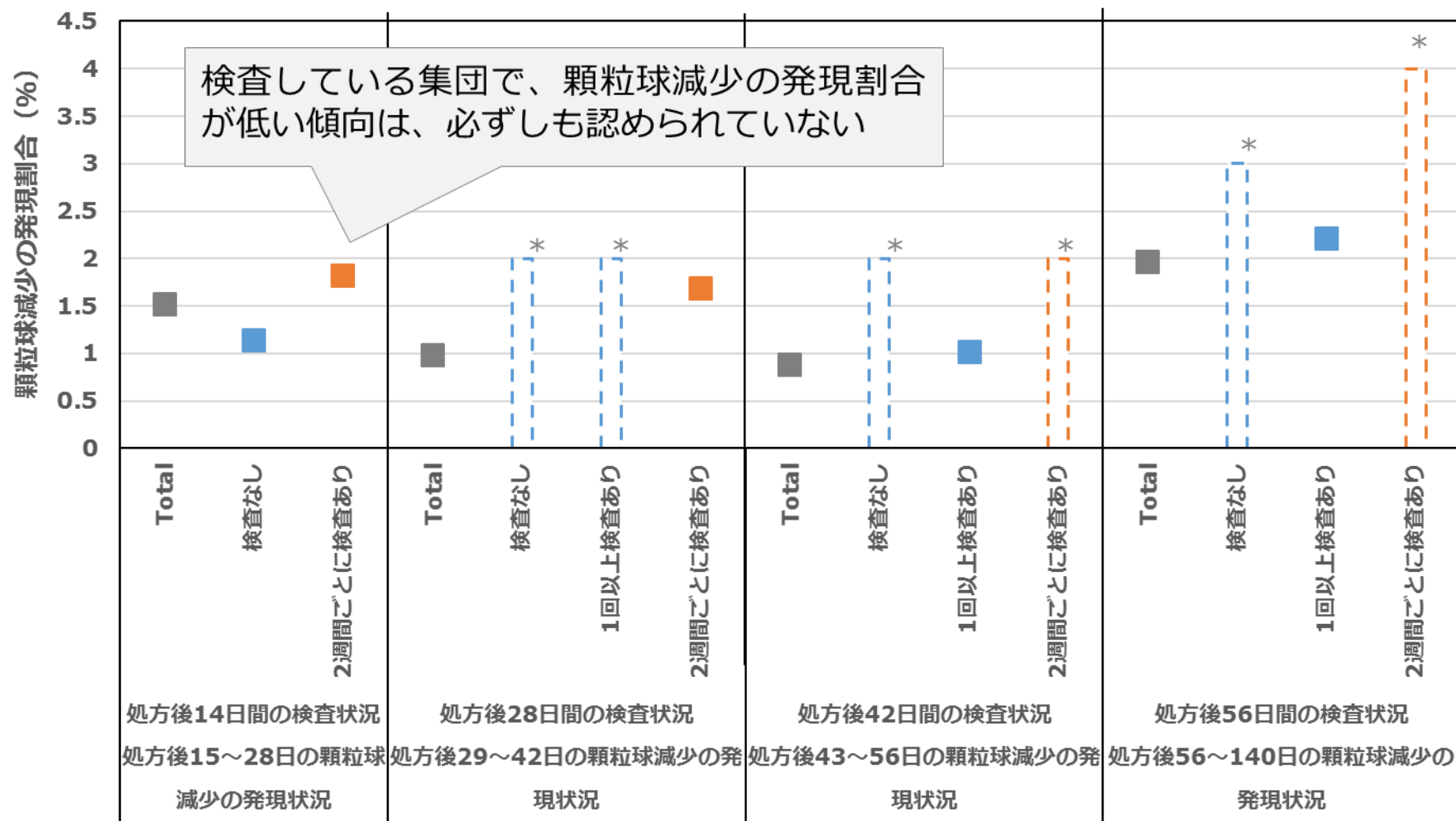
・検査の実施状況

- 2週間ごとに検査をしている人の割合は、処方期間が長くなるにつれて、減少していた



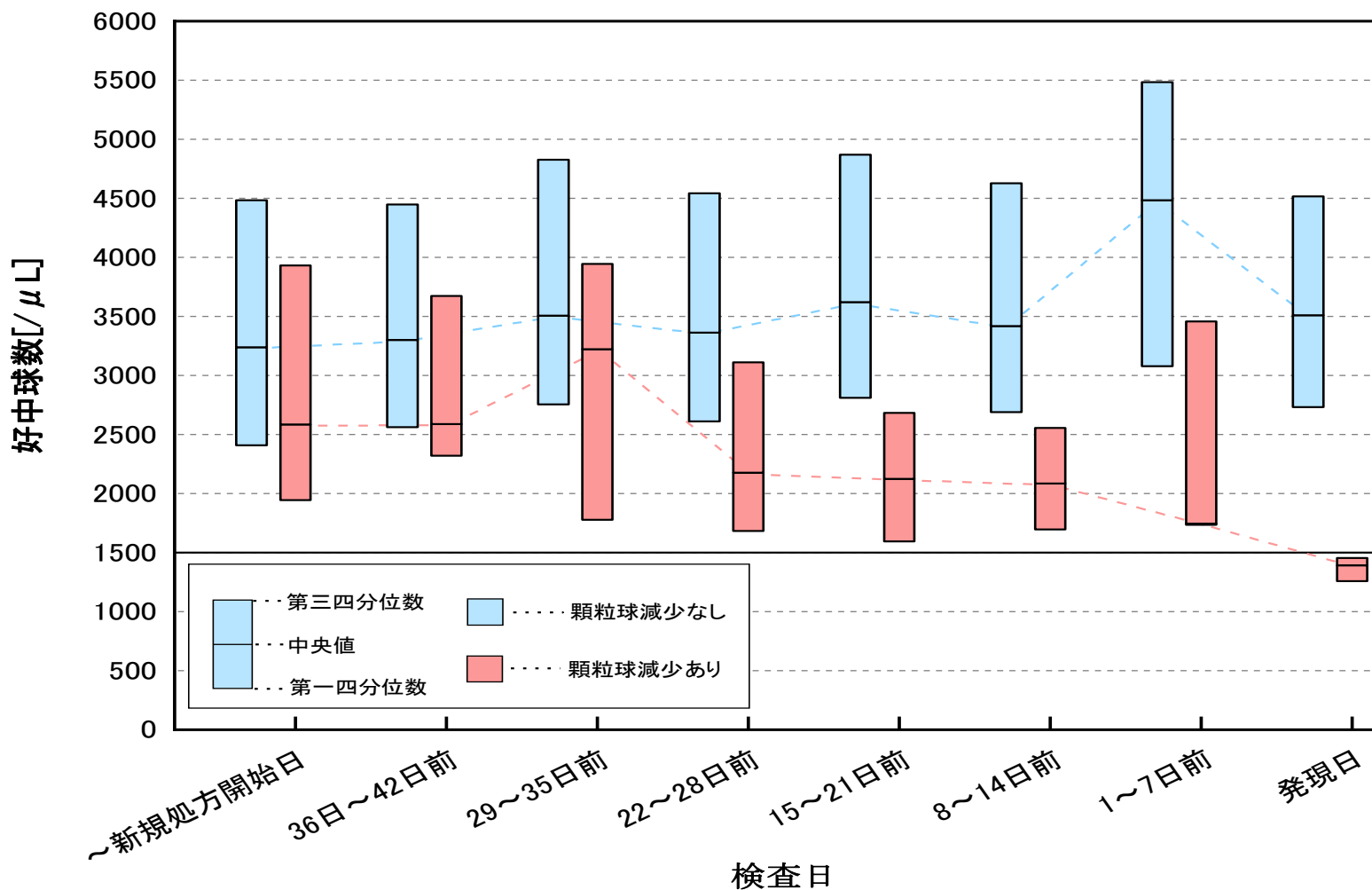
結果と考察 -検査実態調査-

検査の実施状況とその後の顆粒球の発現状況の関連



*MID-NET®の公表基準に基づきマスキングしている

結果と考察 -検査実態調査-



本剤の新規処方後43～56日目に顆粒球減少が発現した集団及び発現していない集団の本剤の新規処方開始日から処方後56日目までの好中球数の中央値（第一及び第三四分位数）の推移を示している。

MID-NET®を用いた チアマゾールによる顆粒球減少に 関与するリスク因子の探索

<https://www.pmda.go.jp/files/000244986.pdf>

目的と方法 -リスク因子探索調査-

- **目的：**

- チアマゾールを服用するときに、顆粒球減少が起きやすい患者はどんな人？

- **方法：**

- データ期間：

2009年1月1日～2018年12月31日

- 対象患者：

チアマゾール又は同じ適応を有するPTU※の処方患者

※ PTU：プロピルチオウラシル

- デザイン：

Nested-Case Control デザイン

方法 -リスク因子探索調査-

- ケース :

顆粒球減少患者（好中球数が1,500/ μ L以下）

- コントロール :

- ケースと以下の因子でマッチングした集団

- マッチング因子 :

- 抗甲状腺剤の新規処方開始日からIndex date[#]までの日数
- 性別、Index date[#]時点の年齢（ ± 5 歳）、医療機関、
- Index date[#]の暦年

最初に顆粒球減少を発現した日（ケース）又は対応する起点日（コントロール）

- 曝露因子 :

- チアマゾールの処方の有無（無：PTUの処方有）

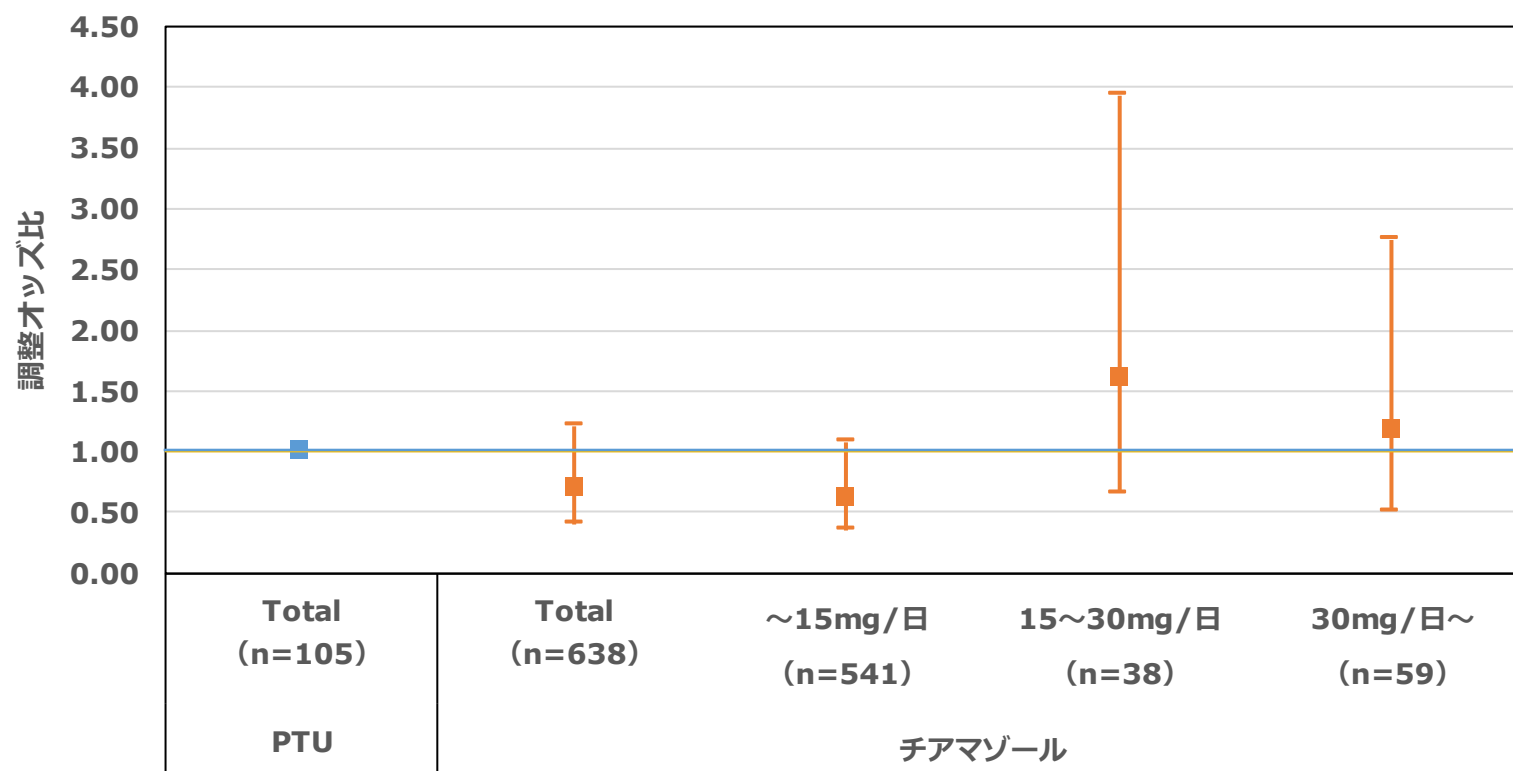
- チアマゾールの1日処方量

（15mg/日以下, ~30mg/日未満, 30mg/日以上, PTU処方有）

結果と考察 -リスク因子探索調査-

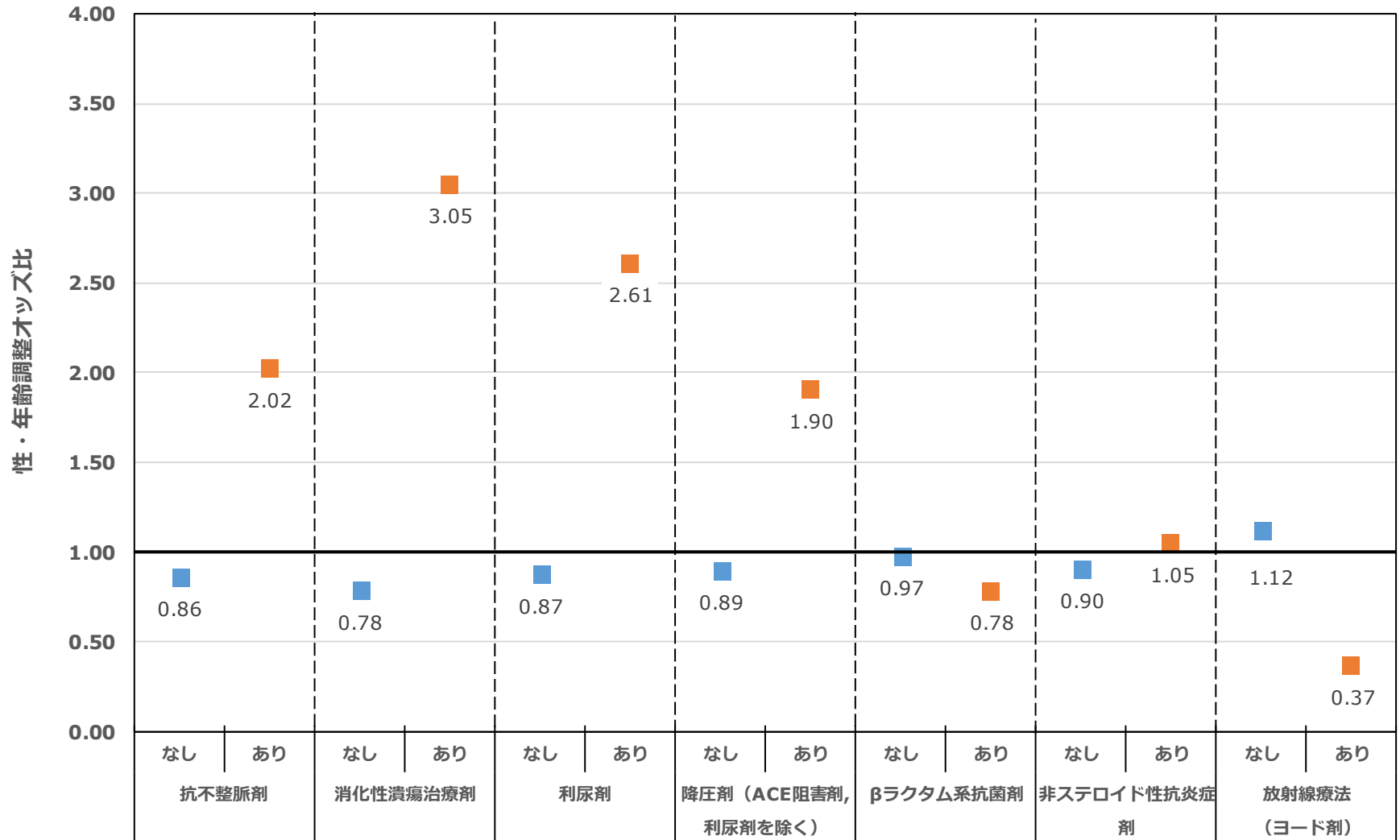
• 顆粒球減少の発現状況の比較

- チアマゾールの方がリスクが低い傾向がみられた
- チアマゾールの用量別では、低用量でリスクが低く、高用量では高い傾向と、PTUとのリスクの差異に一貫した傾向はみられなかった



結果と考察 -リスク因子探索調査-

サブグループごとのPTUに対するチアマゾールの顆粒球減少の性・年齢調整オッズ比



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 (肺高血圧症治療薬と肝機能障害)

<https://www.pmda.go.jp/files/000244705.pdf>

背景と目的

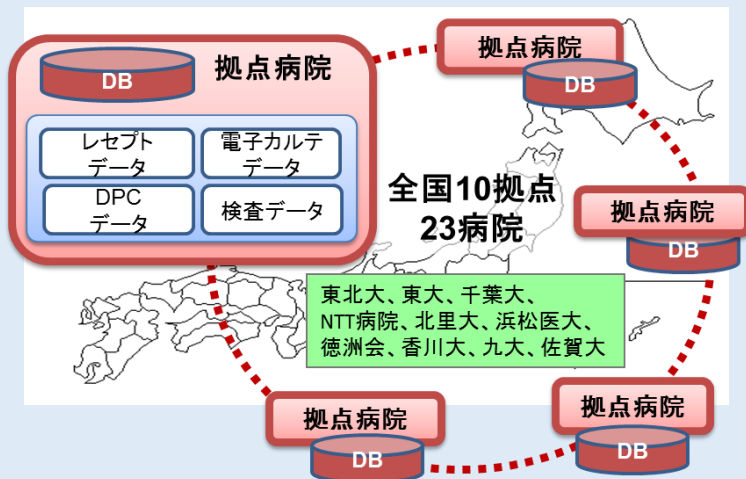
• 背景：

- 医薬品による肝機能障害は多くの医薬品で知られており、MID-NET[®]で評価可能な肝機能障害の特徴を把握しておくことは、MID-NET[®]による調査の実施可能性を検討する上で重要である。
- 肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬は、その疾患の特性からMID-NET協力医療機関における処方が一定程度見込め、**本邦で全例調査が実施されており肝機能障害の発現状況がある程度明らか**となっている。

• 目的：

- PAH治療薬について、品目横断的に肝機能障害との関連を検討し、全例調査の結果と比較しつつ、MID-NET[®]における最適な評価手法を検討する。

• MID-NET®



肝機能検査値異常
の発現割合

比較

肝機能関連の副作用
の発現割合

T-BIL

AST

ALT

AL-P

γ-GTP

Hy's Law

• 全例調査 (肺動脈性肺高血圧症治療薬)

一定期間における
全使用患者

方法

- データ期間： 2009年1月1日～2018年3月31日
- 対象患者： PAH治療薬の処方患者
- デザイン： コホート・デザイン
- 調査対象薬： 肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬

クラス	一般名	販売開始年月
プロスタグランジン (PGI2) 製剤	エポプロステノールナトリウム	1999年4月
	トレプロスチニル	2014年9月
	イロprost	2016年5月
エンドセリン受容体 拮抗薬（ERA）	ボセンタン水和物	2005年6月
	アンブリセンタン	2010年9月
	マシテンタン	2015年6月
選択的プロスタサイ クリン受容体（IP受 容体）作動薬	セレキシパグ	2016年11月

➤ 抽出データ
において患
者数最多

➤ 全例調査で
肝機能検査
値を収集

比較対象

方法（アウトカム定義）

・アウトカム：肝機能検査値の異常

➤ 個別の肝機能検査値に関する定義：

検査項目	グレード1	グレード2	グレード3
T-BIL (mg/dL)	1.6 以上 3.0 未満	3.0 以上 10 未満	10 以上
ALT (U/L)	50 以上 100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
AST (U/L)	50 以上 100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
AL-P (U/L)	402.5 以上 805 未満	805 以上 1,610 未満	1,610 以上
γGTP (U/L)	男性：96 以上 女性：48 以上	—	—

※「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日 薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知）に記載の分類を使用し、施設ごとの正常値上限にはJCCLS（日本臨床検査標準協議会）が作成した共用基準範囲の上限値を用いた。

➤ 複数の検査項目を組み合わせた定義（Hy's Lawを参考にした定義）：

同日の検査において、T-BILが以下の基準を満たし、さらにAST又はALTのいずれかが以下の基準を満たすこと。

検査値	基準
T-BIL (mg/mL)	> 3
AST (U/L)	> 90
ALT (U/L)	男 > 126 女 > 69

検査値異常の集計イメージ

	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
患者A		ボセンタン水和物					処方期間中に検査値異常がある患者を アウトカム発現患者としてカウント			
						トレプロスチニル				
患者B		エポプロステノールナトリウム				アンブリセンタン		イロprost		
		処方期間中の最初の発現のみをカウント								
患者C			処方期間外 (どの成分にもカウントせず)		両成分でそれぞれ1人としてカウント		マシテンタン			
						セレキシパグ				
患者D		ボセンタン水和物					ボセンタン水和物			
		成分ごとに1回目の処方期間のみを集計					2回目の処方期間における 検査値異常はカウントせず			



・・・肝機能検査値異常の発現（集計対象）

一般名

・・・各成分の処方期間（集計対象）



・・・肝機能検査値異常の発現（集計対象外）

一般名

・・・各成分の処方期間（集計対象外）

結果と考察 -患者背景の比較-

• 同様な傾向を持つ集団であった。

- 女性が多い
- 15歳～65歳が最も多く、次いで、65歳以上、15歳未満の順
- 肝疾患の合併割合が類似

ボセンタン水和物における全例調査とMID-NET®の比較（患者背景）

患者背景因子	全例調査 (n=5,647)	MID-NET® (n=1,173)
女性 n (%)	3,795 (67.2%)	873 (74.4%)
15歳未満 n (%)	1,042 (18.5%)	147 (12.5%)
15歳以上65歳未満 n (%)	2,654 (47.0%)	701 (59.8%)
65歳以上 n (%)	1,950 (34.5%)	325 (27.7%)
肝疾患の合併 [†] n (%)	817 (14.5%)	196 (16.7%)

† 肝疾患の合併は、MID-NET®と全例調査では基準が異なる点に留意が必要。

- MID-NET®では、電子カルテの病名オーダに肝疾患関連の病名が記録されていること。
- 全例調査では、医師による判断と考えられる。

※全例調査の数値は再審査報告書に基づく

（平成29年7月12日付 再審査報告書 トラクリア錠62.5mg、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171012001/100888000_21700AMY00170_A100_1.pdf

結果と考察 -発現割合の比較-

ボセンタン水和物における全例調査とMID-NET®の比較（肝機能検査値異常等の発現数及び発現割合）

検査等	全例調査 (n=5,647)	MID-NET® (n=1,173)		
		グレード1以上	グレード2以上	グレード3
AST ⁺	177 (3.1%)	427 (36.4%)	187 (15.9%)	30 (2.6%)
ALT ⁺	196 (3.5%)	379 (32.3%)	192 (16.4%)	30 (2.6%)
γ-GTP ⁺	176 (3.1%)	569 (48.5%)	—	—
肝機能障害関連 の副作用	860 (15.2%)			
Hy's Law定義		26 (2.2%)		

- 全例調査では**重症度を考慮**して副作用が判定されている可能性
 - 全例調査では、医師により異常の有無が判断
- MID-NET®ではPAH治療薬との**因果関係がない検査値異常をカウントしている**可能性
 - MID-NET®では、臨床検査値のみに基づき判断

※全例調査の数値は再審査報告書に基づく

（平成29年7月12日付 再審査報告書 トラクリア錠62.5mg、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171012001/100888000_21700AMY00170_A100_1.pdf)

結果と考察 -発現割合の比較-

ボセンタン水和物における全例調査とMID-NET®の比較（肝機能検査値異常等の発現数及び発現割合）

検査等	全例調査 (n=5,647)	MID-NET® (n=1,173)		
		グレード1以上	グレード2以上	グレード3
AST ⁺	177 (3.1%)	427 (36.4%)	187 (15.9%)	30 (2.6%)
ALT ⁺	196 (3.5%)	379 (32.3%)	192 (16.4%)	30 (2.6%)
γ-GTP ⁺	176 (3.1%)	569 (48.5%)	—	—
肝機能障害関連 の副作用	860 (15.2%)			
Hy's Law定義			26 (2.2%)	

- Hy's Law定義は比較的重症度が高い肝機能障害を同定する基準
- 全例調査での結果よりもHy's Law定義の発現割合の方が低値を示したことは妥当

※全例調査の数値は再審査報告書に基づく

（平成29年7月12日付 再審査報告書 トラクリア錠62.5mg、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171012001/100888000_21700AMY00170_A100_1.pdf）

MID-NET®に基づくCOVID-19治療薬の リスク・ベネフィット評価を 適切に実施するための課題整理に関する研究

「令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）」として実施

背景と目的

• 背景：

- コロナ禍では、調査票を用いるような従来型の調査の実施が困難な場合も想定される
- MID-NET[®]は実臨床の情報が円滑に収集できるため、コロナ禍でもCOVID-19治療薬のリスク・ベネフィット評価への活用が期待できる
- しかしながら、MID-NET[®]を活用するにあたり、適切な評価を行う上で必要な知見は十分ではない

• 目的：

- MID-NET[®]をCOVID-19治療薬のリスク・ベネフィット評価に活用する際の課題と留意事項を明らかにする

方法

➤ 以下について記述分析を行う

A) COVID-19に対する診療や治療時に記録され得る診断名 (ICD-10) の確認

B) 入院治療を要するCOVID-19患者について以下を評価

- ✓ 患者背景

- ✓ 治療実態

- ✓ 重症度マーカーの記録状況

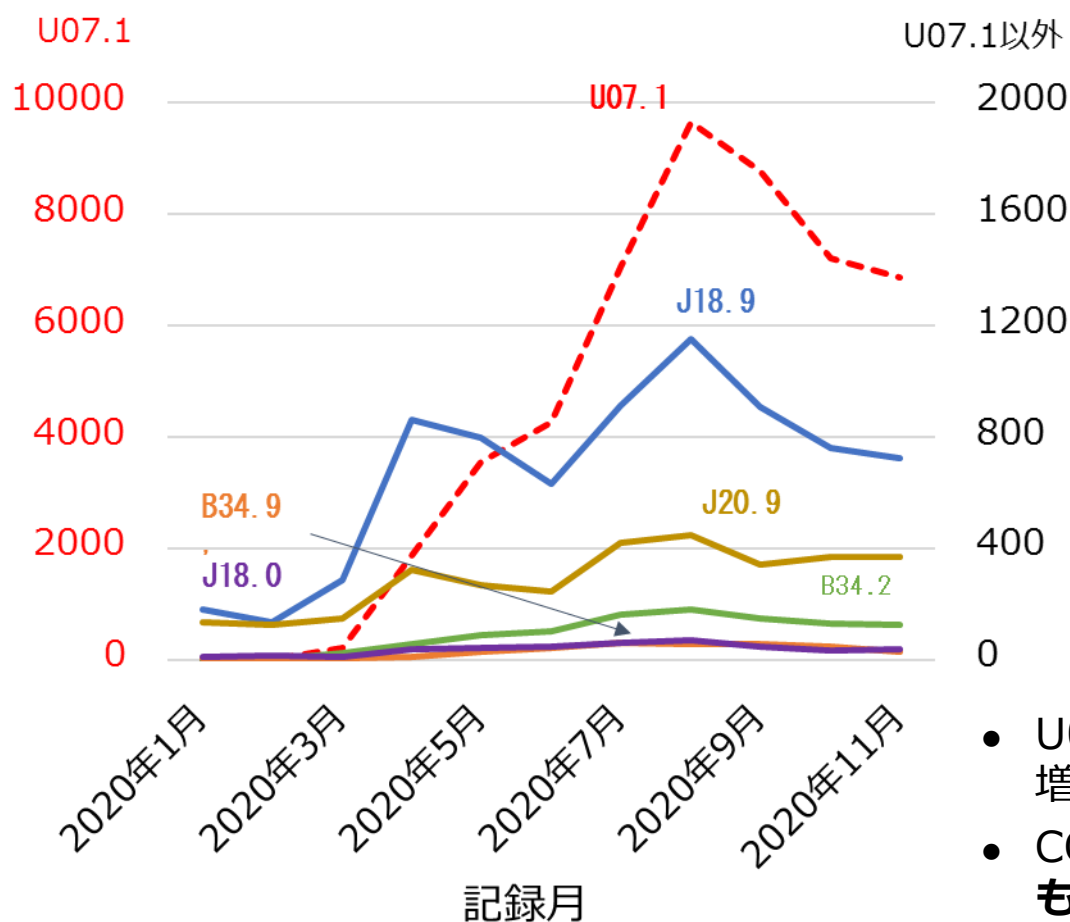
- ✓ 肝/腎機能検査値

➤ データ期間：2020年1月1日～2020年12月31日

結果と考察

A) COVID-19に対する診療や治療時に記録され得る診断名 (ICD-10)

PCR検査等のCOVID-19に関する診療記録を有する患者におけるICD-10記録件数の推移



- U07.1と同様、J18.9等も2020年3月以降増加
- COVID-19患者には、**U07.1以外の病名も記録される可能性有**

結果と考察

B)入院治療を要するCOVID-19患者における患者背景

対象集団：8,972人（2020年4月～2020年9月）

U07.1等のICD-10の記録、入院日、COVID-19の入院に係る加算により特定

年齢, 中央値	75
年齢, n(%)	
≤29	837 (9.3%)
30-59	1,538 (17.1%)
60-69	968 (10.8%)
70-79	2,149 (24%)
≥80	3,480 (38.8%)
入院日数, 中央値	13.0
並存疾患, n(%)	
慢性閉塞性肺疾患	173 (1.9%)
慢性腎臓病	424 (4.7%)
糖尿病	1,196 (13.3%)
高血圧	960 (10.7%)
心血管疾患	541 (6.0%)

- 年齢の中央値は75歳で、COVIREGI-JPを用いた研究*に比べ高齢の患者が多かった
- 入院日数の中央は13日で、COVIREGI-JPを用いた研究*の結果と類似

* Matsunaga N, et al. Clinical Epidemiology of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan: Report of the COVID-19 Registry. Clinical Infectious Diseases(2021)

COVIREGI-JP; COVID-19 REGISTRY JAPAN

- ・ 国立国際医療研究センターが中心となって立ち上げたCOVID-19のレジストリ研究
- ・ 研究参加施設において、COVID-19で入院している症例が登録される <https://covid-registry.ncgm.go.jp/>

結果と考察

B)入院治療を要するCOVID-19患者における治療実態

対象集団：8,972人（2020年4月～2020年9月）

U07.1等のICD-10の記録、入院日、 COVID-19の入院に係る加算により特定

入院時点における 呼吸管理	n(%)	主なCOVID-19治療薬 (入院日から退院日)	n(%)
酸素吸入	2,778 (31.0%)	アジスロマイシン	378 (4.2%)
非侵襲的な呼吸管理 ・鼻マスク式補助換気法 ・ハイフローセラピー等	43 (0.5%)	デキサメタゾン	236 (2.6%)
侵襲的な呼吸管理 ・人工呼吸 ・ECMO等	773 (8.6%)	ファビピラビル	224 (2.5%)
		ナファモスタット	198 (2.2%)
		シクレソニド	86 (1.0%)
		イベルメクチン	49 (0.5%)
		レムデシビル	24 (0.3%)

- 入院時点で酸素吸入ありの患者は31%程度、ECMO等の処置を行った患者は8.6%
- 入院中におけるCOVID-19治療薬については、COVIREGI-JPを用いた研究*と同様、様々な治療薬の処方が確認された

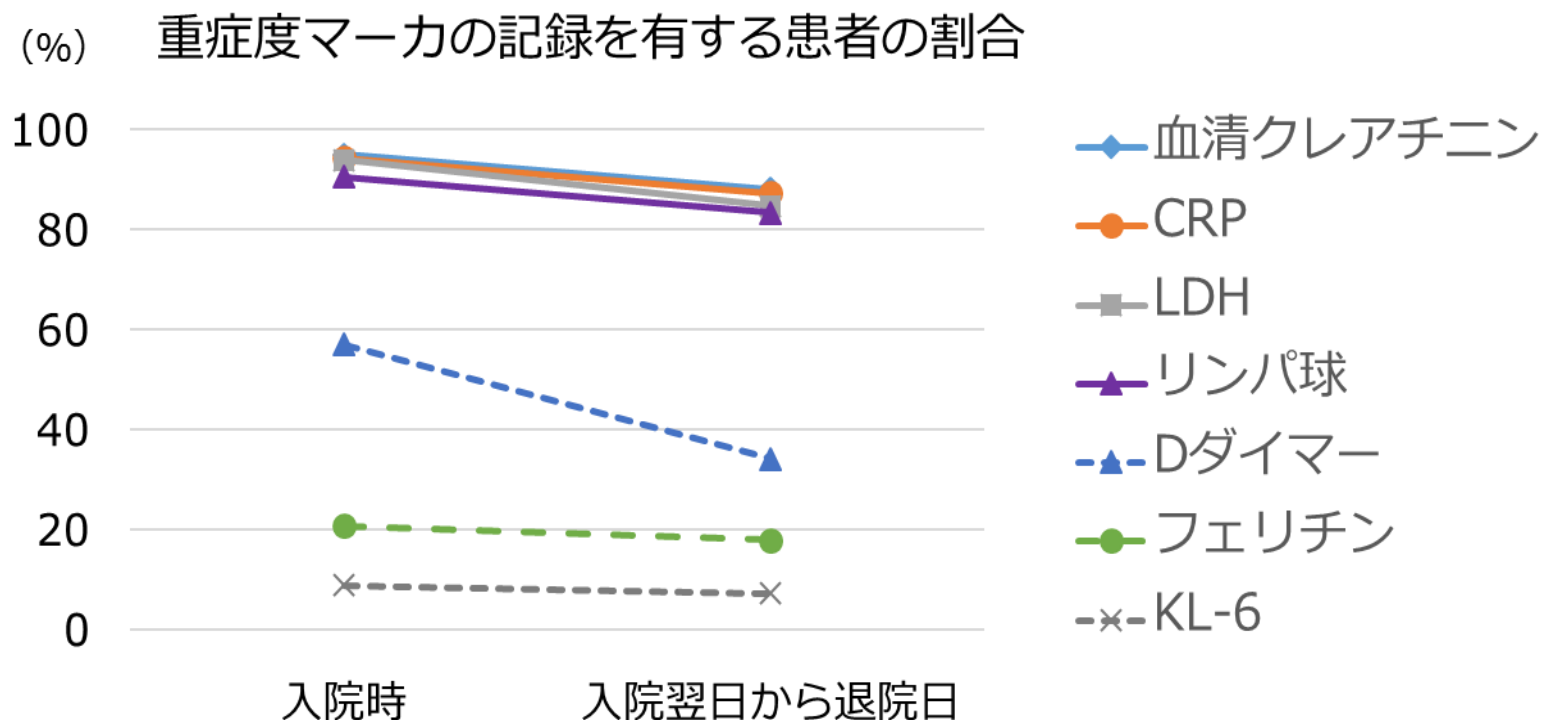
* Matsunaga N, et al. Clinical Epidemiology of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan: Report of the COVID-19 Registry. Clinical Infectious Diseases(2021)

結果と考察

B)入院治療を要するCOVID-19患者における重症度マーカの記録状況

対象集団：8,972人（2020年4月～2020年9月）

U07.1等のICD-10の記録、入院日、 COVID-19の入院に係る加算により特定



- 血清クレアチニン、 CRP、 LDH、 リンパ球は8割以上の患者で記録有
- 一部の重症度マーカについて、経時的変化を検討できる可能性が示唆

結果と考察

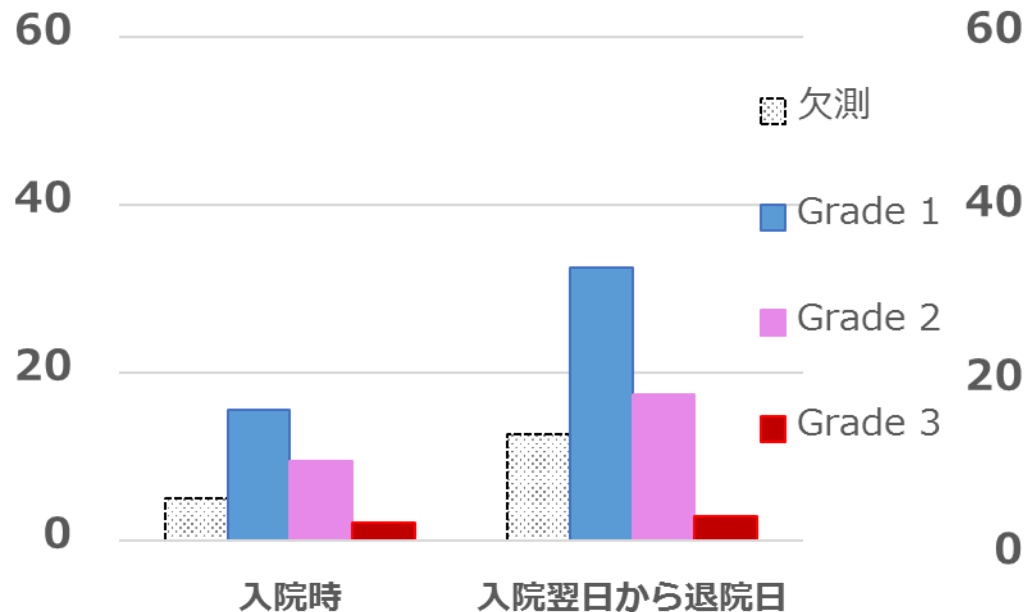
B)入院治療を要するCOVID-19患者における肝機能・腎機能の確認

対象集団：8,972人（2020年4月～2020年9月）

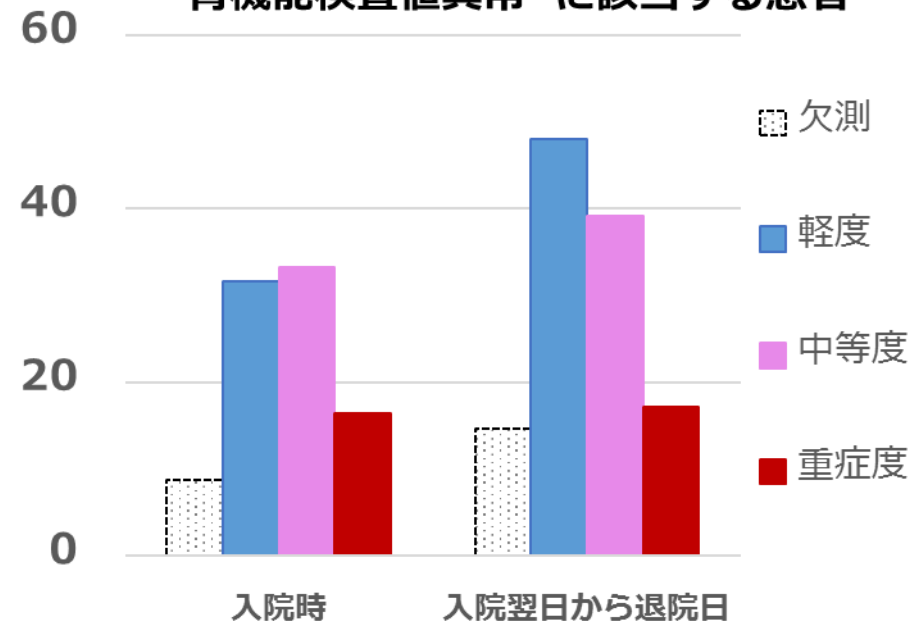
U07.1等のICD-10の記録、入院日、COVID-19の入院に係る加算により特定

肝機能障害*	検査値 AST又はALT	Grade 1 50以上 100未満	Grade 2 100以上 500未満	Grade 3 500以上
腎機能障害†	eGFR (mL/min/ 1.73m ²)	軽度 60以上 90未満	中等度 30以上 60未満	高度 30未満

(%) 肝機能検査値異常*に該当する患者



(%) 腎機能検査値異常†に該当する患者



※複数のGrade又は分類に該当する値を有した患者については、それぞれのGrade又は分類にカウント

- 入院時に肝機能障害や腎機能障害に該当した患者が一定数存在
- 治療状況が肝機能又は腎機能に影響した可能性も考えられるが、患者背景等を考慮した評価が必要

MID-NET®を活用した 早期安全性シグナルモニタリング

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0049.html>

早期安全性シグナルモニタリング

ホーム > 安全対策業務 > 調査・分析業務(安全調査等) > MIHARI Project > PMDAが実施している調査 > 早期安全性シグナルモニタリング

安全対策業務
■ 安全対策業務の概要
■ 副作用・不具合等情報の収集・整理業務
■ 安全対策の検討・実施に関する相談(企業向け)
■ 調査・分析業務(安全調査等)
■ MIHARI Project
■ PMDAが実施している調査
■ 早期安全性シグナルモニタリング
■ 関連するガイドライン・通知等
■ 医薬品安全対策の事業・調査
■ 医療機器安全対策の事業・調査
■ 再生医療等製品安全対策の事業・調査
■ MID-NET
■ 情報提供業務
■ 患者一般の方からの相談窓口
■ 安全対策等拠出金の徴収

早期安全性シグナルモニタリング

早期安全性シグナルモニタリングとは

早期安全性シグナルモニタリングは、医薬品の安全性に関する情報を早期の段階から集積することを目的とした調査であり、医薬品の安全性に関する理解を深め、さらに検討あるいは評価が必要な事項を速やかに把握して、適切な安全対策につなげることが期待されています。

早期安全性シグナルモニタリングの特徴

早期安全性シグナルモニタリングでは、迅速かつ効率的に安全性に関する情報を得るために、共通の調査計画に基づき調査を実施します。
そのため、この調査は探索的な調査として位置付けられるものであり、検証的な調査時には、比較のために患者背景(年齢、性別、併用薬、合併症、重症度等)を薬剤疫学的手法に基づき調整して解析することが一般的ですが、そのような調整等は厳密に実施されていない調査となります。したがって、早期安全性シグナルモニタリングで得られた結果については慎重に評価する必要があり、シグナルが認められたとしても、直ちにそれが医薬品の安全性上問題があること(医薬品と有害事象に因果関係があること)を必ずしも示しているわけではありません。

早期安全性シグナルモニタリングの安全対策への活用

PMDAでは、早期安全性シグナルモニタリングの結果を安全対策に資する情報の一つとして活用することとしており、副作用症例報告、文献情報等の様々な情報源から得られる安全性情報を合わせて評価します。そして、さらなる検討の必要性等を判断し、必要に応じて検証的な調査等を行った上で、厚生労働省とも連携しながら適切な医薬品安全対策が実施できるよう対応します。

早期安全性シグナルモニタリングに関する情報の取扱い

シグナル検出

(安全性情報の蓄積：なし)

シグナル強化

(安全性情報の蓄積：少ない)

シグナル検証

(安全性情報の蓄積：多い)

安全対策措置

安全対策措置 の影響評価

早期安全性
シグナルモニタリング

これまでの行政利活用

詳細はホームページで！

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0049.html>

検討事項

系統①：肝機能検査

- 単独の検査項目の検査値異常（AST、ALT、ALP、T-Bil）
- AST及びALTを組み合わせた定義
- ALP、 γ -GTP及びT-Bilを組み合わせた定義
- Hy's Lawの定義

系統②：腎機能検査

- e-GFRの低下
- 急性腎障害
（KDIGO診断基準の病期1、病期3）

系統③：血球数検査

- 単独の検査項目の検査値異常（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）

系統④：その他

- 間質性肺炎のバイオマーカーに関する単独の検査項目の検査値異常（SP-A, SP-D, KL-6）
- SP-A、SP-D及びKL-6を組み合わせた定義
- 低ナトリウム血症

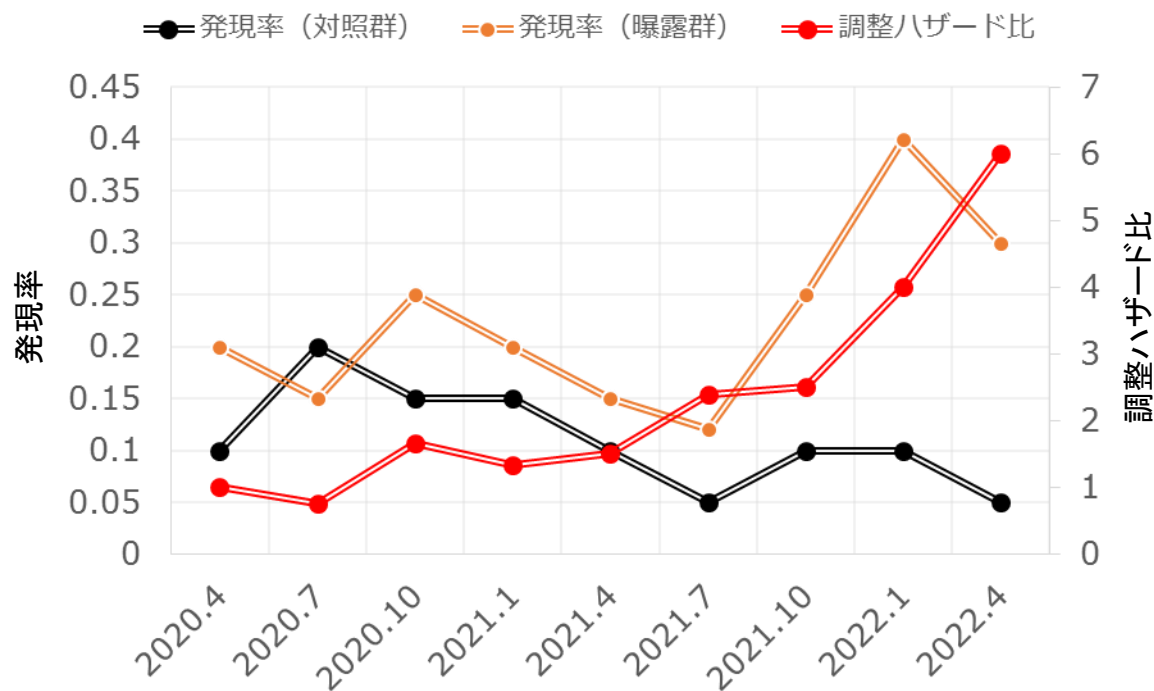
※CTCAE等の基準を参考に複数の閾値を設定

結果のイメージ

	曝露群 (N=●)	対照群 (N=●)
アウトカム発現数 (N)	●	●
アウトカム発現率 (/人年)	●	●
粗ハザード比 (95% CI)	● [● - ●]	1.00 (reference)
性・年齢調整ハザード比 (95% CI)	● [● - ●]	1.00 (reference)

定型のアウトカム定義とすることで、シグナルの有無について迅速に解析結果を得る。

- シグナル検出では、同様の解析を定期的の実施
- その推移等から、シグナルの早期発見を目指す！



最後に. . .

(参考) MID-NET®での臨床検査実施状況 (1)

ACE阻害薬 (計11成分) の処方患者 ー肝機能検査の実施状況ー

対象医薬品の処方患者人数[人] : 82,520

(データ期間 : 2009/1/1-2019/12/31)

	AST	ALT	ALP	総ビリルビン
検査実施人数※ ¹ [人]	81,018	81,244	78,281	79,080
検査実施割合※ ² [%]	98.2	98.5	94.9	95.8
検査実施件数※ ³ [件]	2,593,766	2,596,167	1,990,962	2,150,329
一人当たりの検査 実施件数※ ⁴ [件/人]	32.0	32.0	25.4	27.2

※1 : データ期間中に各肝機能検査の結果値に関するデータを有する患者の人数

※2 : 対象医薬品の処方患者人数に占める検査実施人数の割合

※3 : データ期間中に存在する各肝機能検査の結果値に関するデータ件数

※4 : 検査実施人数と検査実施件数より算出したデータ期間中における一人当たりの検査実施件数

(参考) MID-NET®での臨床検査実施状況 (2)

肺動脈性肺高血圧症治療薬 (計7成分) の処方患者 —肝機能検査の実施状況—

対象医薬品の処方患者人数[人]：1,795

(データ期間：2009/1/1-2018/3/31)

	AST	ALT	ALP	総ビリルビン	γ-GTP
検査実施人数※ ¹ [人]	> 1,785※ ⁵	> 1,785※ ⁵	1,774	1,783	1,780
検査実施割合※ ² [%]	> 99.4※ ⁵	> 99.4※ ⁵	98.8	99.3	99.2
検査実施件数※ ³ [件]	108,232	108,453	89,953	96,215	93,600
一人当たりの検査 実施件数※ ⁴ [件/人]	60.3-60.6※ ⁵	60.4-60.8※ ⁵	50.7	54	52.6

※1：データ期間中に各肝機能検査の結果値に関するデータを有する患者の人数

※2：対象医薬品の処方患者人数に占める検査実施人数の割合

※3：データ期間中に存在する各肝機能検査の結果値に関するデータ件数

※4：検査実施人数と検査実施件数より算出したデータ期間中における一人当たりの検査実施件数

※5：MID-NET®の公表基準に基づき10未満の集計値が特定できないようマスクしている。

解析事例を踏まえた、今後のMID-NET®の活用可能性

- リアルワールドでの状況を迅速かつ効率的に把握可能

- 安全対策の順守状況・有用性の確認

- ・ 定期的な検査や来訪間隔の順守状況は？
- ・ 安全対策措置が有害事象の発現に対して有用か？

- 客観的な検査値に基づくリスク評価

- ・ 処方開始からの経時的変化は？
- ・ リスクは類薬と異なるか？

- 有害事象に関連する要因の検討

- ・ 薬剤による有害事象が起きやすい患者の特徴は？
- ・ 有害事象が発現した集団としていない集団での差異は？

- 使用成績調査と同様な評価が可能な場合も有

- ・ 市販後医薬品安全性評価のさらなる進化へ貢献！
- ・ After COVID-19を見据えた医療情報の積極的活用

様々な解析事例が安全対策の質の向上に寄与し、
MID-NET®の活用促進につながることを期待！