



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



MID-NET[®]
Medical Information Database Network

PMDAが実施したMID-NET[®]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
医療情報活用部疫学課

PMDAが実施しているMID-NET[®]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[®]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)

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

<MID-NET[®]に基づく調査結果の公表例>

ARTICLE

ARTICLE

Nested Case-Control Study Utilizing MID-NET[®] 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[®] in Japan
Clin Pharmacol Ther, (2023). 10.1002/cpt.2850

ORIGINAL RESEARCH



Effect of Hepatitis C Drugs on Blood Coagulability in Patients on Warfarin Using the Medical Information Database Network (MID-NET[®]) in Japan
Ther Innov Reg Sci 55, 539-44 (2021). 10.1007/s43441-020-00247-8

ORIGINAL RESEARCH



Assessing the Risk of Decrease in Kidney Function in Patients Prescribed Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Utilizing the MID-NET[®] Medical Information Database Network in Japan
Ther Innov Reg Sci 56, 625-31 (2022). 10.1007/s43441-022-00400-5

今後も積極的に
調査結果を公表予定!

MID-NET[®]を用いたメトホルミンの添付文書改訂の影響 に関するデータベース調査

<https://www.pmda.go.jp/files/000249249.pdf>

メトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査

背景

- メトホルミンは、重篤な乳酸アシドーシスを引き起こすことが知られており、注意事項等情報（警告、重要な基本的注意、重大な副作用等）において注意喚起されている。
- メトホルミン塩酸塩含有製剤の乳酸アシドーシスに係る「使用上の注意」の改訂に関する調査結果※¹を踏まえて、2019年6月18日にメトホルミンの注意事項等情報において主に以下の点が改訂され、**中等度の腎機能障害患者への投与が可能**となった。 ※¹ <https://www.pmda.go.jp/files/000229959.pdf>

	改訂前	改訂後
禁忌	中等度以上の腎機能障害患者	重度の腎機能障害（eGFR※ ² <30）のある患者
用法・用量に関連する使用上の注意	（新設）	中等度の腎機能障害(30≤eGFR<60)のある患者に対し、 <ul style="list-style-type: none"> 投与は、少量より開始すること。 30≤eGFR<45 の患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

※² 推算糸球体濾過量（eGFR[mL/min/1.73m²]

メトホルミンが処方された中等度の腎機能障害患者を対象に、注意事項等情報改訂の前後で処方実態や乳酸アシドーシスの発現状況を比較し、その改訂の影響を評価する。

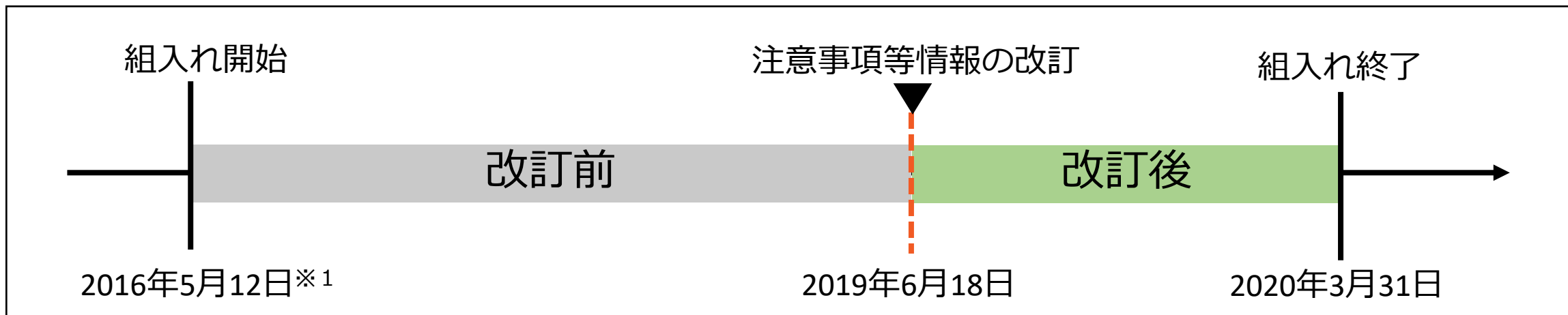
方法

データ期間: 2009年1月1日～2020年3月31日

対象患者 : 2016年5月12日^{※1}～2020年3月31日のメトホルミン新規処方患者^{※2}

解析 : 対象患者を新規処方時期から注意事項等情報の「改訂前」又は「改訂後」に分類し、以下の3点を比較

①中等度の腎機能障害患者の割合 ②初回処方時の1日処方量 ③乳酸アシドーシス^{※3}の発現状況



※1 日本糖尿病学会が「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」を改訂し、腎機能に関するメトホルミンの投与禁忌の対象をeGFR 30未満の患者とする旨を公表した日を組入れ開始日とした。

※2 初回処方日の前180日間に対象とする医薬品の処方がない患者と定義した。

※3 乳酸アシドーシスの定義: 「血中乳酸濃度 45 mg/dl以上」かつ「pH 7.35未満」の同日発生とした。

メトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査

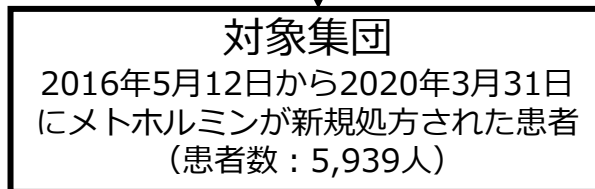
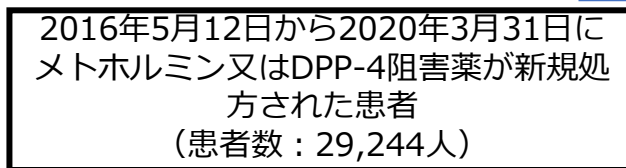
結果

【除外基準】

1. 2009年1月1日～2016年5月11日にメトホルミン又はDPP-4阻害薬が処方された患者
(患者数：45,930人)
2. 初回処方時にメトホルミン及びDPP-4阻害薬を併用している患者、処方開始前に180日間のlook back期間がない患者
(患者数：45,235人)
3. 初回処方日の前180日間にメトホルミン又はDPP-4阻害薬の処方がある患者
(患者数：18,273人)

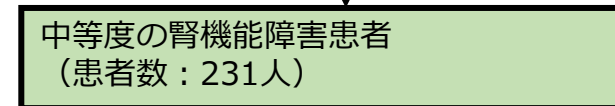
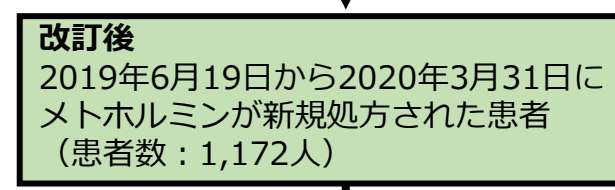
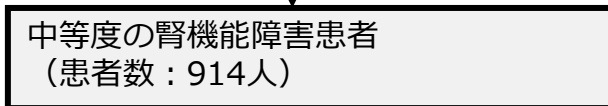
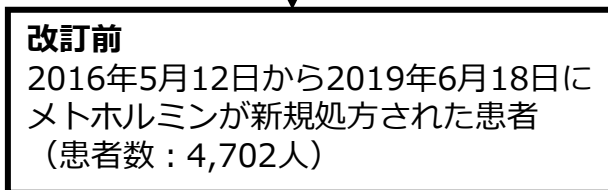
【組入基準】

1. 2009年1月1日から2020年3月31日にメトホルミン又はDPP-4阻害薬が処方された患者
(患者数：138,682人)



【除外基準】

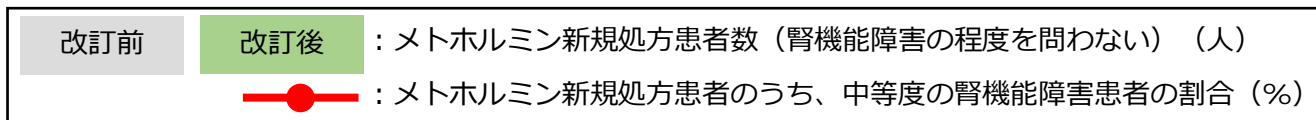
- 初回処方日の前180日間に高乳酸血症の既往がある患者
- 追跡期間が0日の患者
(患者数：65人 (改訂前：44人、改訂後：21人))



メトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査

結果 1. メトホルミンの新規処方患者数及びそれに占める中等度の腎機能障害患者の割合

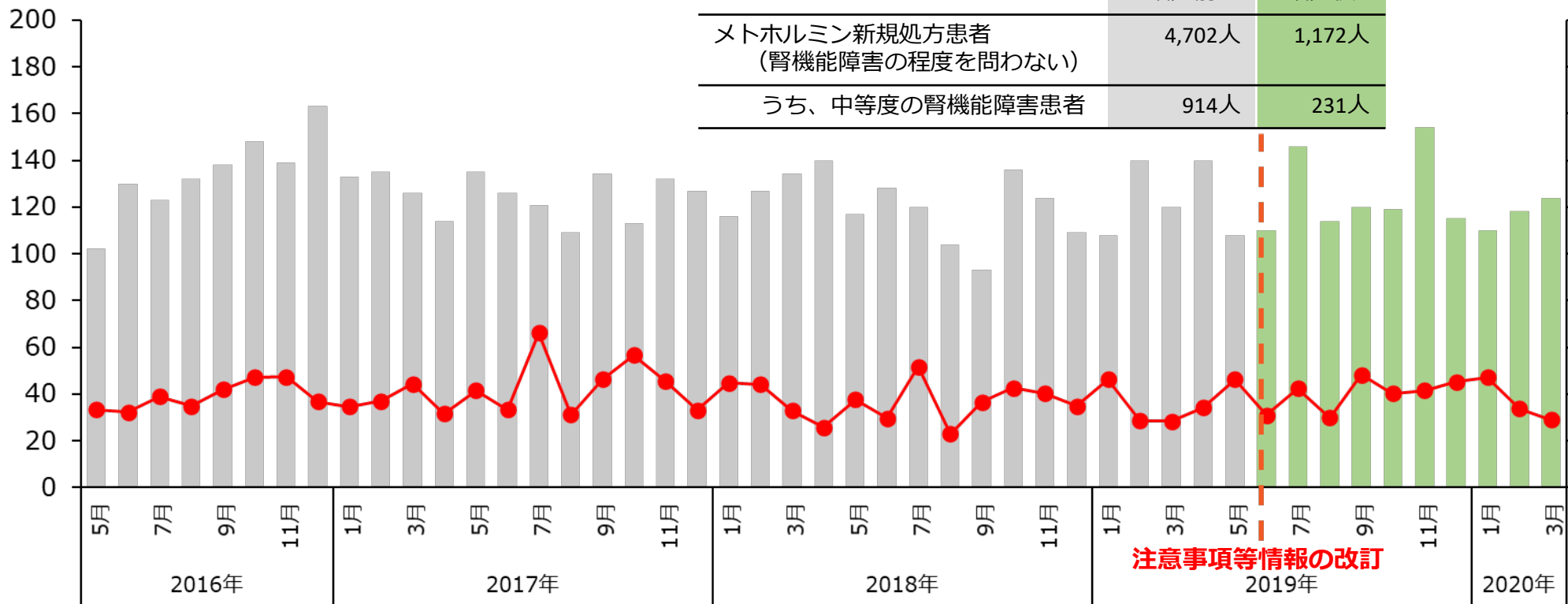
メトホルミン新規処方患者数
(腎機能障害の程度を問わない)
(人)



	改訂前	改訂後
メトホルミン新規処方患者 (腎機能障害の程度を問わない)	4,702人	1,172人
うち、中等度の腎機能障害患者	914人	231人

中等度の腎機能障害患者
($30 \leq eGFR < 60$) の割合

100 (%)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

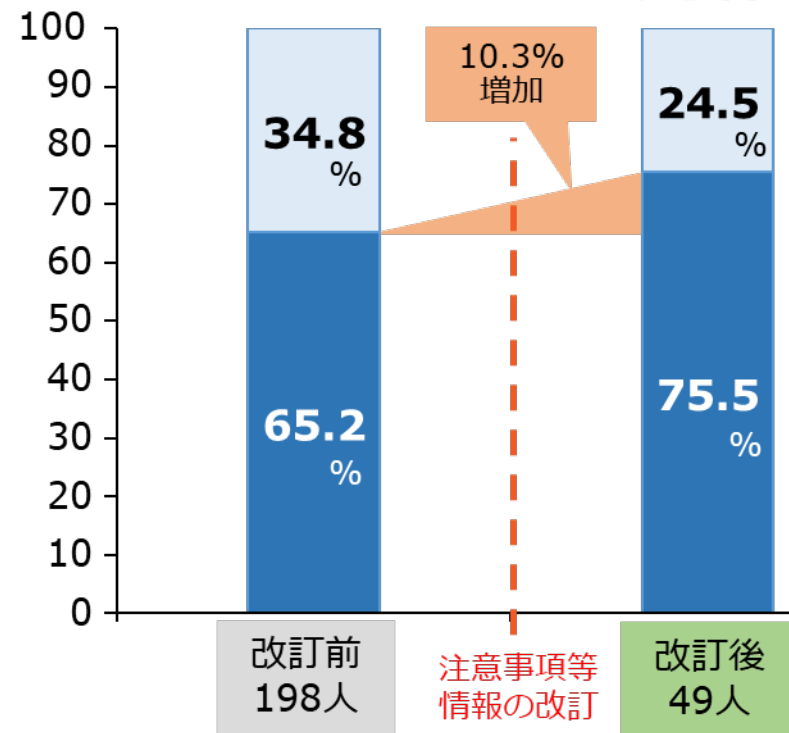


メトホルミン新規処方患者における中等度の腎機能障害患者の割合は、注意事項等情報の改訂前後で一貫して10-30%程度であり、改訂による影響は大きくないと考えられた。

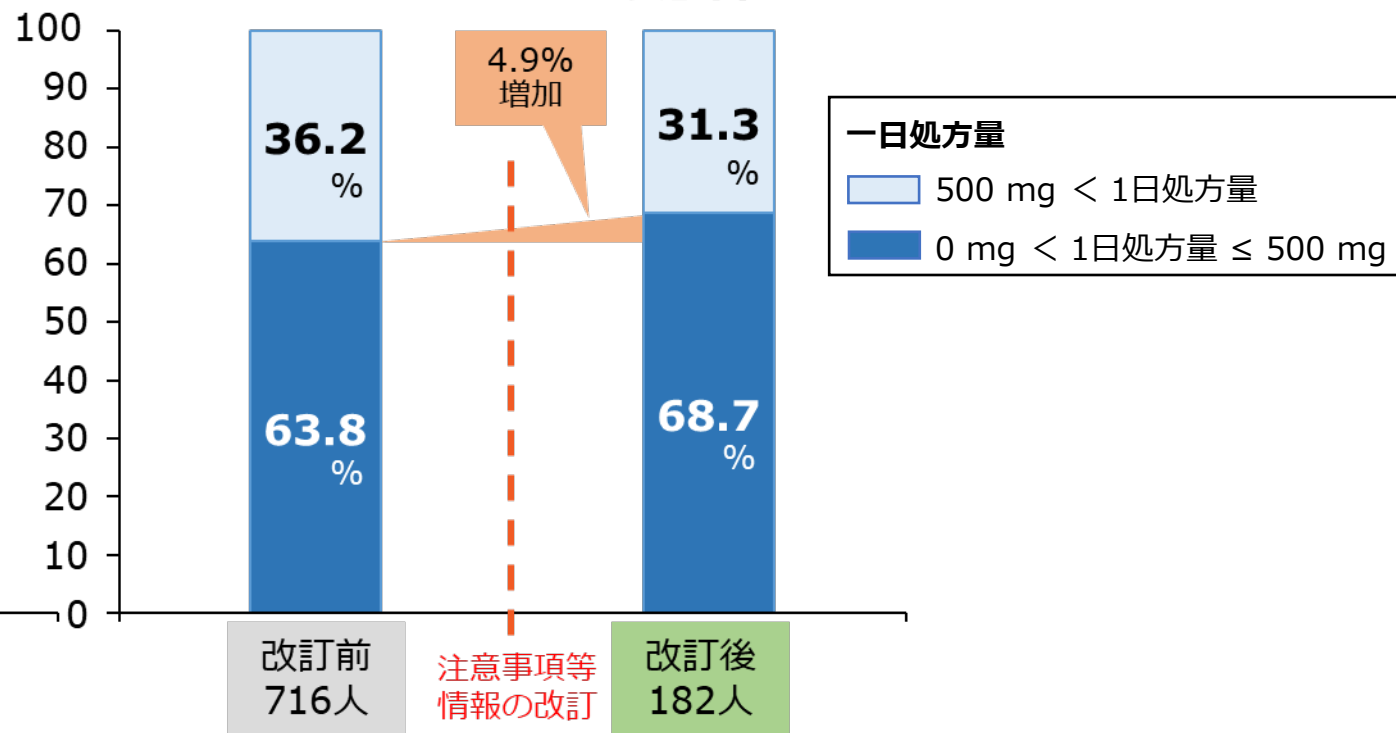
結果 2. 中等度の腎機能障害患者におけるメトホルミン新規処方時の1日処方量

新規処方時における
1日処方量別の患者割合
(%)

30 ≤ eGFR < 45 の患者



45 ≤ eGFR < 60 の患者



注意事項等情報の改訂後には、中等度の腎機能障害患者における新規処方時の1日処方量が500 mg以下であった患者の割合が、改訂前よりも増加する傾向が認められた。

➡ 「投与は、少量より開始する」旨の新たな注意喚起が、処方行動に影響した可能性が示唆された。

メトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査

結果

3. 乳酸アシドーシス発現状況

●メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 (30 ≤ eGFR < 60)

	患者数 (人)	総人年 (人年)	アウトカム 発現数 (人)
改訂前	914	539.52	0
改訂後	231	55.17	0

●メトホルミンが新規処方された患者 (腎機能障害の程度を問わない)

	患者数 (人)	総人年 (人年)	アウトカム 発現数 (人)
改訂前	4,702	2,981.48	<10*
改訂後	1,172	299.52	<10*

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

●本調査は改訂後の早期の段階における影響を確認する目的で実施した調査であり、改訂後のデータ期間が9カ月で患者数が少なく、患者の追跡期間も短い点には留意する必要がある。

- 改訂後には、中等度の腎機能障害患者において乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。
- メトホルミンが新規処方された患者において、改訂前に対する改訂後の乳酸アシドーシスの性・年齢調整済み発現率比は1より高いものの、アウトカムの発現数が限られており、95%信頼区間の下限が0.5未満であった。
- ➡メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発現は、注意事項等情報の改訂後でも著しく増加していないと考えられた。

調査結果の安全対策への活用

- 中等度の腎機能障害患者へのメトホルミンの投与を可能とする注意事項等情報の改訂後においても、下記の事由等から、メトホルミンの安全性について新たな懸念は認められなかった。
 - MID-NET[®]での調査結果から、中等度腎機能障害患者への処方実態が明らかとなり、メトホルミン処方後の乳酸アシドーシスの発現について、新たな問題は認められなかった。
 - 副作用報告状況からも、当該患者で乳酸アシドーシスの発現が大幅に増加する傾向はなかった。
- 禁忌患者への投与時の乳酸アシドーシスの報告数は、再審査期間終了以降、大幅に増加している傾向は認められなかった。
- メトホルミン製剤による乳酸アシドーシスは、医学薬学上公知の情報と考えられ、再審査期間終了以降も、最新の知見を踏まえたメトホルミンの安全性が医療現場で認識されている。
- 乳酸アシドーシスに関する安全性の懸念は、今後も承認取得者による情報提供が継続される。

メトホルミン製剤の医薬品リスク管理計画に基づく追加のリスク最小化活動を不要として差し支えないと判断したことを報告（令和5年2月21日 医薬品等安全対策部会安全対策調査会※）

メトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査

調査結果の安全対策への活用

令和5年2月21日
令和4年度第25回医薬品等安全対策部会安全対策調査会
資料2

メトホルミン製剤のRMP終了の報告

1. 経緯

2型糖尿病の効能又は効果を有するメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」という。）の先発品のメトグルコ®錠（以下、「メトグルコ」という。）について、平成26年8月29日に小児用量に関する用法及び用量の一部変更承認がなされ、その際、メトグルコの医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」という）が公表された。平成27年にメトグルコの再審査が行われ、「添付文書における注意喚起が遵守されず乳酸アシドーシスを発現している症例が散見され

令和5年2月21日
令和4年度第25回医薬品等安全対策部会安全対策調査会
参考資料2

薬機発第1094号
令和5年2月13日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘
(公印省略)

医薬品の安全性に係る調査結果報告書

(略)

V. 調査の結果を踏まえた機構の判断

IV項の調査により、機構は、以下の点を踏まえ、再審査がすでに終了した本剤に、今後もRMPの運用を要求する必要性は低く、承認条件としてのRMPの策定解除¹⁴に準じ、RMPを終了したいとする承認取得者の見解は受け入れ可能であると考え。したがって、本剤及び本剤の後発医薬品のRMPに基づく追加のリスク最小化活動を不要として差し支えないと考える。

MID-NET®に基づき、臨床実態を効率的に把握し、医薬品の安全性を評価したことで、リスクに応じた医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動の適正化に貢献

- ・ 医療関係者向け資料及び患者向け資料の提供を行った上で、
- ・ 乳酸アシドーシスの発現状況及びリスク因子等の年1回の検討

今般、近年のメトホルミン製剤の乳酸アシドーシスの発現状況等を踏まえて、メトグルコの製造販売業者よりRMPの終了が提案され、機構において、メトグルコ及びメトグルコの後発医薬品のRMPに基づく追加のリスク最小化活動を不要として差し支えないと考えるとの調査結果報告書が取りまとめられたため報告する。

(略)

1及び図2、並びに表5及び表6参照)。

- MID-NET®調査において、禁忌に係る添付文書改訂後、メトホルミン製剤が新規処方された中等度の腎機能障害患者への初回投与量の遵守傾向が認められ、また、中等度の腎機能患者において乳酸アシドーシスの発現は認められなかったことから、現在ではメトホルミン製剤が適切に投与されていることが示唆されること。
- メトホルミン製剤による乳酸アシドーシスは、本邦の標準的な教科書にも記載されており、医学薬学上公知の情報と考えられること。また、日本糖尿病学会が監修する「ピ

(略)

MID-NET[®]を用いた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 リスク評価に関するデータベース調査

<https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>

背景

- ビスホスホネート製剤は、閉経後の早期骨粗鬆症以外の骨粗鬆症の第一選択薬として広く使用されているが、腎機能障害患者での使用経験がないこと、腎排泄型であること等を理由に、腎機能障害患者への使用については注意事項等情報の「禁忌」や「慎重投与」の項で注意喚起がされている。
- 使用成績調査や副作用報告においては、腎機能障害患者へのビスホスホネート製剤の投与時に、低カルシウム（Ca）血症の発現が報告されている。
- 低Ca血症は、薬理学的作用機序からビスホスホネート製剤に共通する副作用と想定されるが、腎機能障害患者に投与した際の安全性についてこれまで明確にされていない。

低Ca血症の発現を指標として、ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における安全性について検討する

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評価

方法

- デザイン : コホート・デザイン
- データ期間 : 2009年1月1日～2019年3月31日
- 調査対象薬 : 骨粗鬆症の適応を有するビスホスホネート製剤 (右表)
- 対象患者 : 調査対象薬が処方された骨粗鬆症患者

一般名	販売開始年月
アレンドロン酸ナトリウム水和物	2001年8月
イバンドロン酸ナトリウム水和物	2013年8月
エチドロン酸二ナトリウム	1990年11月
ゾレドロン酸水和物	2016年11月
ミノドロン酸水和物	2009年4月
リセドロン酸ナトリウム水和物	2002年5月

- 腎機能区分の定義 :

臨床検査値	腎機能障害群			腎機能正常群
	高度	中等度	軽度	Reference
eGFR (mL/min/1.73m ²)	30未満	30以上60未満	60以上90未満	90以上

- アウトカム定義 :

低カルシウム (Ca) 血症 : 補正血清Ca値が8.00mg/dL未満

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評価

方法

- 【除外基準】
1. 初回処方日に複数のビスホスホネート製剤が処方されている患者
 2. ベースライン期間に、一度でも補正血清カルシウム値が8.00mg/dL未満を示している患者
 3. ベースライン期間に、一度でも原発性副甲状腺機能亢進症を発現している患者
 4. ベースライン期間以降に、一度でもデノスマブが処方されている患者
 5. ベースライン期間以降に、一度でも急性膵炎、敗血症を発現している患者
 6. ベースライン期間以降に、一度でも下記に挙げる医薬品が処方されている患者
 - アスホターゼ アルファ
 - シナカルセト塩酸塩
 - エボカルセト
 - エテルカルセチド塩酸塩



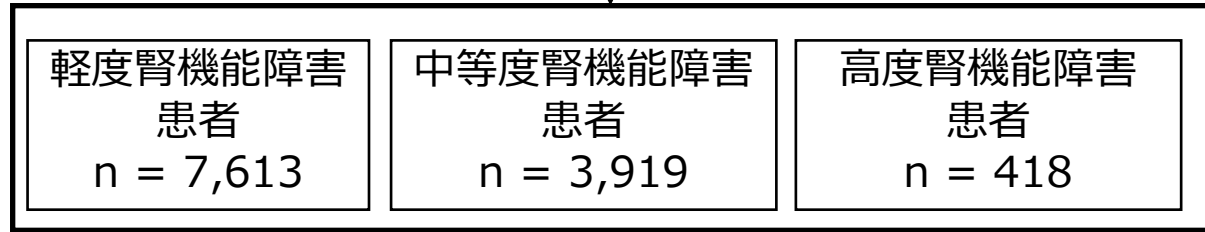
- 【組入基準】
1. 対象のビスホスホネート製剤の処方を有している患者
 2. 上記1の初回処方日(t0)と同月に骨粗鬆症関連の傷病名がある患者
 3. 上記1の初回処方日より90日以上前に初回の医療情報の記録がある患者
 4. 初回処方日の90日前から前日までの期間（ベースライン期間）に血清クレアチンクリアランス（Ccr）又はeGFRのいずれかの記録がある患者

対象集団
n = 14,551

曝露群

対照群

解析対象集団



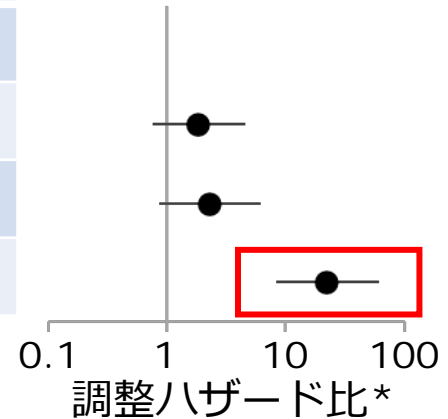
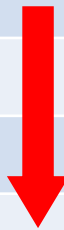
腎機能正常患者
n = 2,601

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評価

結果

低カルシウム血症のリスク評価

腎機能区分	患者数 (人)	低Ca血症発現数 (人)	調整ハザード比* (95%信頼区間)
正常	2,601	< 10†	1 (reference)
軽度	7,613	27	1.85 (0.75 - 4.57)
中等度	3,919	16	2.30 (0.86 - 6.21)
高度	418	16	22.74 (8.37 - 61.78)



* Cox比例ハザードモデルにより推定。調整因子は、t0時点での性別と年齢（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）、ベースラインにおける各合併症（副甲状腺機能低下症、ビタミンD欠乏症、マグネシウム異常）の有無および各併用薬（エルカトニン、ステロイド、カルシウム製剤、ビタミンD製剤、ソラフェニブトシル酸塩、レンバチニブメシル酸塩、バンデタニブ、エンビオマイシン硫酸塩、リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム）の有無

† 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

- 腎機能障害の程度が重いほど点推定値は高く、高度群では、統計的に有意なリスクの上昇が認められた。
- 成分別や年齢区分別（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）のサブグループ解析においても、同様の傾向が認められた。

調査結果の安全対策への活用

使用成績調査や副作用報告では、腎機能障害患者へのビスホスホネート製剤の投与時に低Ca血症の発現が報告されたが、腎機能障害患者による使用経験は少なく安全性の情報が不足していた。

今般のMID-NET[®]を用いた調査により、次の点が示された。

- 腎機能が正常な患者と比較して、腎機能障害患者では低Ca血症のリスクが高く、腎機能障害の程度が重いほどリスクが上昇する傾向があること。
- 成分別の解析においても全体集団と同様の傾向が認められ、腎機能障害患者における低Ca血症の発現リスクはビスホスホネート全体に共通のリスクであると考えられること。
- 年齢区分別の解析においても同様であり、低Ca血症のリスクは年齢によらず腎機能障害の程度による影響が大きいと考えられること。



骨粗鬆症の適応を有するビスホスホネート製剤に関し、クラスエフェクトとして、腎機能障害患者への投与時、特に高度な腎機能障害患者では低Ca血症の発現リスクが増加する可能性があるため、医療現場へ注意喚起することが必要と判断した。

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評価

調査結果の安全対策への活用

2023年1月17日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

ビスホスホネート系薬剤（骨粗鬆症の効能を有する薬剤）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）
	別紙参照	別紙参照
販売開始年月	別紙参照	
効能・効果	別紙参照	
改訂の概要	「特定の背景を有する患者に関する注意」又は「慎重投与」の項に、骨粗鬆症に対してビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者において低カルシウム血症の発現が増加したとの国内データベース調査の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	<p><u>MID-NET®を用いた調査結果の概要（別添）を踏まえ、以下のように考えられることから、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性がある</u>と判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本調査では、65歳未満の年齢区分においても全体集団と同様の傾向が認められていることから、低カルシウム血症の発現が上昇するリスクは、年齢によらず腎機能障害の程度による影響が大きいと示唆されたこと。 ● 成分別の解析では、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物及びリセドロン酸ナトリウム水和物のいずれにおいても、ビスホスホネート系薬剤全体と同様の傾向が認められることから、腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスクは、ビスホスホネート系薬剤に共通したリスクであると示唆されたこと。 <p>上述の機構見解の適切性及び機構見解を踏まえた使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、骨粗鬆症の効能を有するビスホスホネート系薬剤の使用上の注意を改訂することが適切と判断した。</p>	

<https://www.pmda.go.jp/files/000249792.pdf>

薬生安発 0117 第 1 号
令和 5 年 1 月 17 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

(略)

下線は変更箇所

改訂案
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>重篤な腎機能障害のある患者</p> <p>(1) 重篤な腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p><u>(2) 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、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症（補正血清カルシウム値が8mg/dL未満）のリスクが増加したとの報告がある。</u></p>

<https://www.pmda.go.jp/files/000249921.pdf>

特定の背景を有する患者への注意喚起として、MID-NET®での結果が9項へ追記された。

- **MID-NET[®]**を活用することで、実臨床下での患者集団を対象に、医薬品の使用実態や安全性に関する状況を迅速かつ効率的に把握することが可能であった。
- **MID-NET[®]**に基づく調査は、医薬品の安全対策に必要な注意喚起の強化のためのエビデンスだけではなく、現状の注意喚起の適切性の評価にも活用可能であり、医薬品安全性監視活動の適正化に寄与した。