

2021年3月23日の製造販売承認取得以降、5月28日までの間に、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が10例報告されています(推定使用患者数約5,500人)。

このうち1例は、因果関係は不明ですが、死亡に至った症例として報告されています。

【対処】

- ・緊急時対応準備
- ・投与後30分は観察
- ・アナフィラキシー対処等について患者や家族に説明

【帰宅後】

- ・投与後数時間は油断せず、体調について十分に注意する。
- ・皮膚、呼吸器、循環器、消化器に異常があれば受診。

CONTENT

Page2

2021. 6

No. 299

DRUG SAFETY UPDATE

医薬品安全対策情報

Page2~5

医薬品・医療機器等
安全性情報Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No.383

厚生労働省医薬・生活衛生局

・MID-NETについて

Page6

薬事委員会報告
ダイジェスト重
要

安全性速報

2021年6月
21-01号ジョイクル®関節注30mgによる
ショック、アナフィラキシーについて

2021年3月23日の製造販売承認取得以降、5月28日までの間に、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が10例報告されています(推定使用患者数約5,500人¹⁾)。このうち1例は、因果関係は不明ですが、死亡に至った症例として報告されています。このため、本剤の「使用上の注意」の「警告」を新設し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」を改訂することと致しました。

注) 推定使用患者数は承認から2021年5月28日まで

本剤の使用にあたっては、下記の事項に十分にご留意ください。

- 本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、投与に際しては、緊急時に十分な対応のできる準備をしてください。
- 本剤投与後少なくとも30分間は、医師の管理下で患者の状態を十分に観察してください。また、本剤投与後のショック、アナフィラキシーの発現は、投与直後に限らず、医療機関から帰宅後に発現している症例も報告されている点に留意してください。
- 患者又は家族等に対して、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。

【お問い合わせ先】

販売元：小野薬品工業株式会社 くすり相談室

(電話 0120-626-190 受付時間：土日・祝日・会社休日を除く9時~17時)

ジョイクルの概要図



重要 速やかに改訂添付文書を作成します

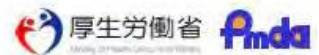
ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒		520 漢方製剤
改訂箇所	改訂内容	
[重大な副作用] 追記	間質性肺炎: 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	

**医薬品・医療機器等
安全性情報**
 Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information
No.383
 厚生労働省医薬・生活衛生局

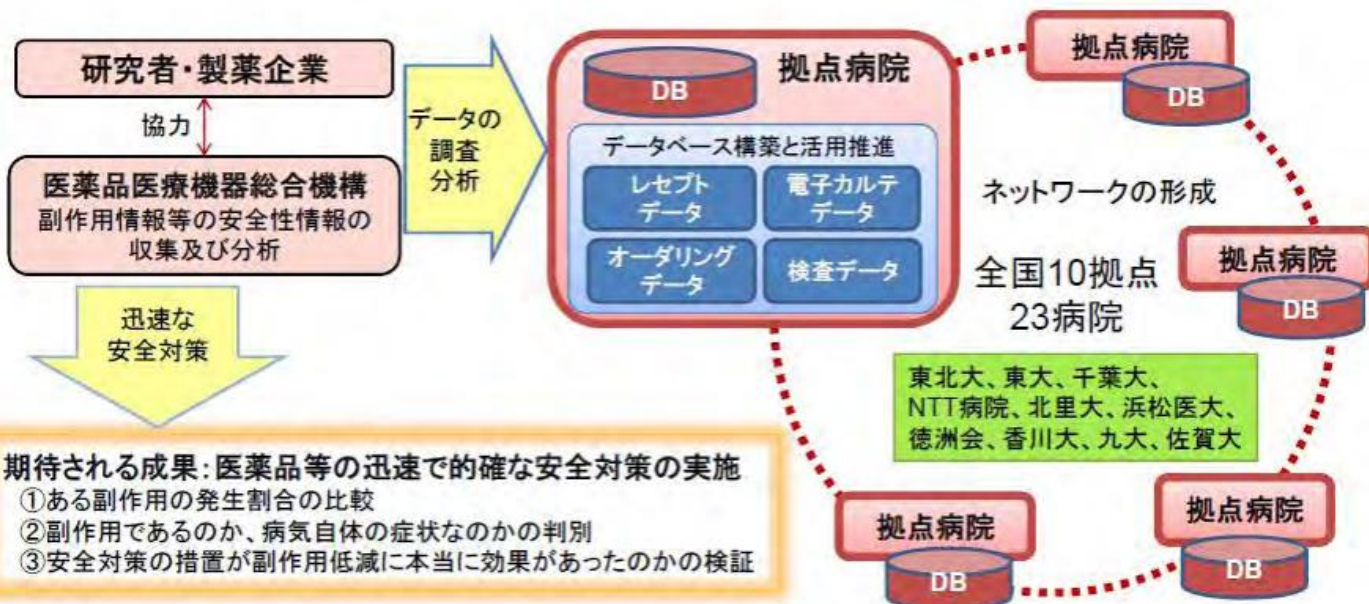
MID-NETについて

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。



医療情報データベース基盤整備事業



- 期待される成果: 医薬品等の迅速で的確な安全対策の実施**
- ①ある副作用の発生割合の比較
 - ②副作用であるのか、病気自体の症状なのかの判別
 - ③安全対策の措置が副作用低減に本当に効果があったのかの検証

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。

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。

MID-NETによる医薬品安全対策の高度化

○ 従来の安全対策の限界

- ❑ 全ての副作用が報告されるとは限らない（報告バイアス）
- ❑ 分母（投与数）が不明で、副作用頻度を算出できない
- ❑ 企業が医療機関から個別に情報収集するため、高コスト

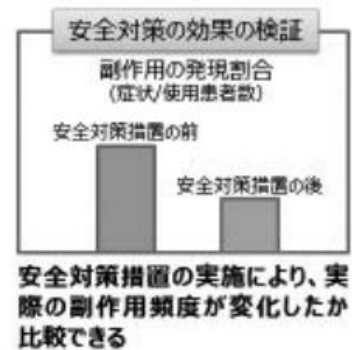
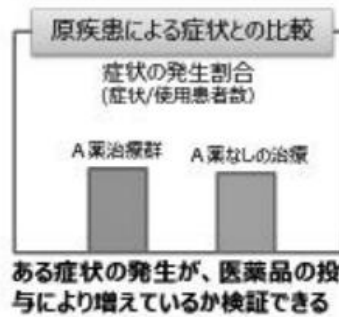
自発報告件数の比較



※ 薬剤Aの報告件数が多いのは、投与患者総数が多いだけかもしれない。

MID-NET
の活用により

○ MID-NETの活用方法



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。

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型肝炎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。）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。

（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。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。

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

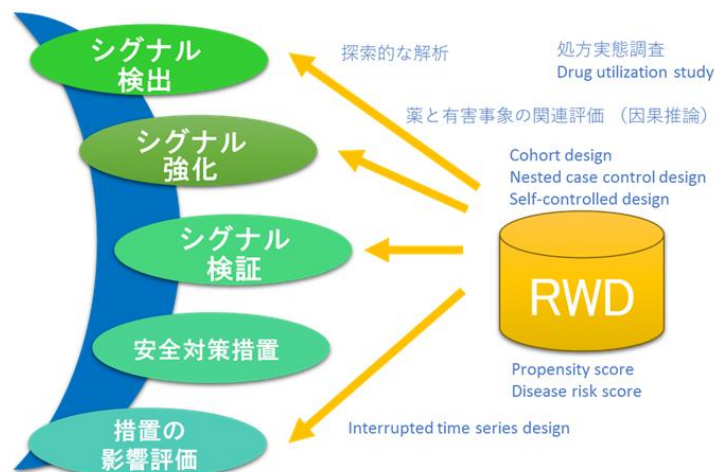
この中でも、医薬品の安全対策に直結する取組である、(3) 行政利活用の活性化についてご説明いたします。現在実施している行政利活用では、「4. これまでの実績」でご紹介したように、文献報告や症例報告など一定の安全性情報が集積されている医薬品について、調査テーマを明確化した上で安全対策措置の主たる根拠となりうる調査や追加の安全対策措置の根拠となりうる調査を重点的に行ってまいりました。今後は、早期安全性シグナルモニタリングとして、文献報告や症例報告などの安全性情報が集積される前の段階から定型的な解析を実施することで、MID-NETの特徴である検査値データを有効的に活用していく予定です。具体的には、①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。

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。

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。

安全性監視活動の各ステージで活用



【新規仮採用申請薬】

フェインジェクト静注500mg 10mL(カルホキシマルトス第二鉄:ゼリア)6078円

【効】鉄欠乏性貧血

ベネクレスタ錠10mg、50mg、100mg(ベネクラクス:アヅヴィ)872.8、3956.6、7585.9円

【効】再発・難治の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含)、急性骨髄性白血病

ベンリスタ皮下注200mgオトインジェクター(ベリムマブ:GSK)25002円

【効】既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

ゲーフィス錠5mg(エロピキシバット:EAファーマ)100.2円

【効】慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

ユリス錠1mg(ドチヌラド:富士)54.8円

【効】痛風、高尿酸血症【備】尿酸排泄型。ユリノームと競合。

リンヴォック錠7.5mg、15mg(ウパダシチニブ:アヅヴィ)2550.9、4972.8円

【効】関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、関節症性乾癬

ポライビー点滴静注用30mg、140mg(ポラツズマブ:中外)298825、1364330円

【効】再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

ジクトルテープ75mg(ジクロフェナクNa:久光)156.5円

【効】各種がんにおける鎮痛

ロナセンテープ20mg(プロナンセリン:大日本)267.3円

【効】統合失調症

【緊急購入等】

オルミエント錠2mg(バリシチニブ:リリー)2705.9円

【効】SARS-CoV-2による肺炎(酸素吸入を要する患者)、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎

ソリクア配合注ソロスター(インスリングルルギン:サノフィ)6308円

【効】インスリン療法が適応となる2型糖尿病 【備】持参薬の継続

セファゾリンNa点滴静注用1gバッグオーツカ 生食100mL付(CEZ:大塚)462円

【新規院外処方申請】

エルネオパNF1号・2号輸液 1500mL(大塚)1513、1613円

【効】経中心静脈栄養の補給 【備】規格追加

【後発提案薬】

- ・プレガバリンOD錠25mg、75mg「DSEP」(21.8、36.3円)←リリカ25mg、75mg(62、103.4円)
- ・セレコキシブ錠100mg「JG」(11.6円)←セレコックス錠100mg(64.6円)
- ・リバスチグミンテープ9mg「DSEP」(154.2円)←リバスタッチパッチ9mg(332.7円)
- ・エルデカルシトールカプセル0.5μg(検討中)(20.9円)←エディロールカプセル0.5μg(65.2円)
- ・ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5μg「ケミファ」(384.4円)←レミッチカプセル2.5μg(914.7円)
(ナルフラフィンODが7・8月の発売との情報もあり、買えるようならそちらを購入)
- ・エルトリプタン錠20mg「ファイザー」(265.2円)←レルパックス錠20mg(610.4円)
- ・レパグリニド錠0.5mg「サワイ」(20.1円)←シュアポスト錠0.5mg(56.7円)
- ・タクロリムス錠1mg「トーワ」(240.2円)←プログラフカプセル1mg(563.9円)
- ・ガンシクロビル点滴静注用500mg「ファイザー」(5264円)←デノシン点滴静注500mg(12303円)
- ・アレンドロン酸錠35mg「ファイザー」(127.6円)←フォサマック35mg(424.9円)

【削除・切り替え提案薬】

- ・アレサガテープ、ムコスタ顆粒、コニール錠8mg他、日医工等の後発供給不能による切り替え。