



2021年8月26日放送

最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.383, 384

厚生労働省 医薬・生活衛生 医薬・安全対策課
中村 有沙

令和3年6月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報383号、令和3年7月発刊の384号についてご紹介いたします。

383号の1番目は「MID-NETについて」です。

医療情報データベースの一つである Medical Information Database NETwork、「MID-NET」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。

本号では、本格運用の開始から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。

このような背景のもとに、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」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。

これらを踏まえ、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。

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 7 病院、3 病院グループの 10 拠点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。

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。

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（行政利活用）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、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。

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 において次の 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。

最後に、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。

2番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その323）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報383号をご覧ください。

384号の1番目は「クロザピンに係る血液モニタリング及び再投与について」です。

クロザピン製剤（販売名：クロザリル錠）は治療抵抗性統合失調症治療薬として使用されており、平成21年4月の製造販売承認時より、本剤により生じうる重篤な副作用である無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順である、クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）による患者モニタリングを主とした安全対策が行われています。

今般、令和3年5月24日に開催された令和3年度第7回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会での検討を踏まえて、血液モニタリング頻度や再投与検討基準等の見直しがなされましたので、本号では、その内容を紹介します。

本剤は海外では1969年10月にオーストリアで初めて承認されましたが、1975年1月に承認されたフィンランドにおいて発売後6カ月間（投与患者数約3,000例）で死亡8例を含む16例の無顆粒球症の発現が報告されたことから、各国において本剤の一時販売停止又は開発中止の措置が行われました。その後、既存の抗精神病薬で治療困難な統合失調症患者に対する本剤の有効性が着目され、本剤投与による無顆球症の発現予防、早期発見及び治療を目的とした患者モニタリングを導入することにより、無顆粒球症による死亡率を減少させることが示されたとして、投与対象を他剤に反応性不良又は耐容性不良の統合失調症患者に限定して臨床開発が行われ、承認及び販売されました。

このような経緯があることから、本邦でも製造販売承認時より、CPMSによる患者モニタリングが行われており、本剤の添付文書及びCPMS運用手順では、投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回、26週間以降は2週に1回の血液検査を実施することが規定されていました。

また、添付文書の禁忌の項に、「CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことがある患者」「無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者」が設定されていました。一方、CPMS運用手順では、以下4つの条件を満たした場合にクロザリル適正使用委員会における審議を行った上で、本剤の再投与を許容する場合があります。

ことが規定されており、実際に運用されていました。

条件 1: 白血球数 3,000/mm³ 未満又は好中球数 1,500/mm³ 未満で本剤を中止するまで、
本剤の投与開始から 18 週間以上が経過していること

条件 2: 無顆粒球症（好中球数 500/mm³ 未満）まで至っていないこと

条件 3: CPMS 登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連が否定されて
いること

条件 4: 患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること

こういった安全対策がとられていた中、令和 3 年 3 月、公益社団法人 日本精神神経学会、
一般社団法人 日本臨床精神神経薬理学会、一般社団法人 日本神経精神薬理学会及び日本
統合失調症学会の連名で、(1) 投与開始 52 週以降の血液検査間隔を 4 週に 1 回とするこ
と、(2) CPMS の再投与検討条件を緩和すること、(3) 無顆粒球症又は重度の好中球減少
症の既往歴のある患者にも投与可能とすること、を求める要望書が提出されました。

この要望書において、無顆粒球症の発現頻度は日本も諸外国も約 1% であり、52 週以降
の発現は少なく、諸外国では 4 週に 1 回の検査間隔であることが示されました。また、現
行の CPMS 運用手順では、再投与を行う場合、CPMS 登録医により本剤と発現した白血球
数又は好中球数減少との関連が否定されている必要があるが、関連がないと考えられても
完全に否定することは難しいこと等の見解が示されました。

厚生労働省では上記の学会からの要望を踏まえ、添付文書及び CPMS 運用手順の見直し
を検討することとしました。

今回、海外添付文書の記載状況、公表文献、関連ガイドライン、国内外の標準的教科書、
本邦における無顆粒球症等の発現状況、再投与の状況等を調査した結果は次のとおりでし
た。

(1) 投与開始 52 週以降の血液検査間隔について

- 本邦における好中球数減少及び無顆粒球症の発現割合は海外における発現割合よ
りも高いと結論付けられない。
- 当初は 52 週以降の血液検査間隔が 2 週に 1 回であった海外の複数の国・地域にお
いて、4 週に 1 回と変更しても、明らかな問題は報告されていない。
- 緊急事態宣言下において 42 日まで血液検査間隔を延長した結果、新たな安全性の
懸念は見られていない。

(2) 白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与について

- 国内外で、実際に再投与が行われており、再投与例で明らかな問題は報告されてい
ない。

(3) 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者に対する本剤の投与

- 本剤以外の要因によると考えられる無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴
がクロザピン誘発性の無顆粒球症のリスクであるという報告はない。
- 海外の複数の国・地域では、本剤以外の要因によると考えられる無顆粒球症又は重

度の好中球減少症の既往歴のある患者は禁忌に設定されておらず、臨床上明らかな問題は報告されていない。

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、次の添付文書改訂を行って差し支えないと判断しました。

- 「重要な基本的注意」の項に、52週以降は4週に1回の血液検査とすることが可能である旨を追記する。
- 禁忌の項に設定されている「CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことのある患者」の記載を、「CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止し、CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者」に変更するとともに、「重要な基本的注意」の項に、再投与の可否についてはCPMSで定められた血液内科医等と相談し検討するとともに、本剤の再投与を可能とする場合には、本剤の投与開始時と同様の血液検査モニタリングを実施する旨の注意喚起を追記する。
- 「無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者」を「禁忌」の項から削除し「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行う旨の注意喚起を追記する。

また、CPMS運用手順における再投与検討基準についても、CPMS登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連がないと考えられており、患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ているならば、クロザリル適正使用委員会における審議を行った上で再投与を行うことが可能となるよう条件を変更して差し支えないといたしました。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、検査間隔の変更やCPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止したことのある患者等への投与を行う際には、添付文書をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

2番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その324）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報384号をご覧ください。

冊子は厚生労働省やPMDAのホームページ、PMDAメディアナビからダウンロードすることができます。