

MID-NET[®]・NDB の行政利活用の調査実施状況について
 (令和7年10月25日～令和8年3月6日調査結果公表分)

調査・研究の名称	調査対象品目	調査結果 公表日	調査結果の 概要	備考
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8年 3月2日	別添資料1	-
MID-NET [®] に基づく特例承認又は緊急承認を受けた COVID-19 治療薬の安全性プロファイル等の評価	エンシトレルビル フマル酸 カシリビマブ(遺伝子組換え)・イムデビマブ(遺伝子組換え) ソトロビマブ(遺伝子組換え) 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8年 3月2日	別添資料2	-

	ニルマトレルビル・リトナビル モルヌピラビル レムデシビル			
MID-NET®を用いた免疫チェックポイント阻害剤処方患者における間質性肺炎の発現状況の評価	ヒト型抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体: セミプリマブ (遺伝子組換え) ヒト型抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体: ニボルマブ (遺伝子組換え) ヒト化抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体: ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 抗 PD-L1 ヒト化モノクロナール抗体: アテゾリズマブ (遺伝子組換え) ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクロナール抗体: アベルマブ (遺伝子組換え) ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクロナール抗体: デュルバルマブ (遺伝子組換え)	令和 8 年 3 月 2 日	別添資料3	-
ピオグリタゾン塩酸塩による骨折発現のリスク評価	ピオグリタゾン塩酸塩 アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩配合剤 ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド配合剤	令和 8 年 3 月 2 日	別添資料4	-

調査・研究 の名称	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
調査対象 品目	2021年7月時点で、本邦で COVID-19 治療薬として処方され得た以下の医薬品（以下、「COVID-19 治療薬」） 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）・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
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2020年1月16日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（以下、「COVID-19」）の治療においては、当初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7日にはレムデシビルが COVID-19 治療薬として初めて特例承認された。新たなエビデンスの報告等を踏まえ、COVID-19 治療として推奨される医薬品は更新されているものの、本邦における実臨床でのベネフィット・リスクに関する情報は不十分である。
調査目的	COVID-19 治療薬が処方された入院患者を対象に、先立って評価した COVID-19 治療の処方状況の調査結果（以下、「処方状況調査結果」） ¹ を踏まえ実施可能な範囲で、肝機能検査値異常、腎機能検査値異常等の安全性等の評価を行う。
MID-NET® の選定理由 とデータ期間	<p>選定理由：保険適用前の COVID-19 治療薬を調査対象医薬品としており、電子診療記録が集積されているデータベースを選択する必要があったため</p> <p>データ期間：2019年1月1日～2021年12月31日</p>
調査方法 の概略	<p>■ 対象集団</p> <p>2020年4月1日～2021年12月31日の期間において、COVID-19に関連する傷病（以下、「COVID-19 関連病名」：ICD-10：U07.1（疑い病名を含む）、B34.2、B34.9、J18.0、J18.9 又は J20.9 のうちいずれか）の診療開始日の記録が1回以上ある患者を COVID-19 患者として特定した。うち、以下の全ての条件に該当する患者を対象集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ 条件1：各 COVID-19 治療薬について、2020年4月1日以降の初回処方日の前後14日間に COVID-19 関連病名を有する患者 ◇ 条件2：初回処方日の前後14日間に COVID-19 にかかる入院加算の初回算定を有し、かつ、当該算定の前後14日間に入院日及び COVID-19 に関連する病名の診療開始日が1回以上あり、初回処方日の翌日以降に退院日を有する患者

¹ 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「MID-NET®を用いた調査結果の概要」
(<https://www.pmda.go.jp/files/000253129.pdf>)

◇ 条件3：最も早い COVID-19 治療薬の処方日 (t0) の前後 14 日間に COVID-19 にかかる入院加算の初回算定を有し、かつ、当該算定の前後 14 日間に入院日があり、t0 の翌日以降に退院日を有する患者

そして、t0 時点で処方された COVID-19 治療薬の組合せごとに群分けを行い、評価項目別に設定した以下の条件を踏まえて、各薬剤群において各評価項目に対する解析対象集団を特定した。

評価項目	解析対象集団の定義
肝機能検査値異常	入院日から t0 における AST 及び ALT の値がいずれも 500 IU/L 未満、及びいずれかの値は 100 IU/L 未満の患者
腎機能検査値異常	入院日から t0 における eGFR の値が 60 mL/min/1.73m ² 以上である患者
高カリウム血症	入院日から t0 における血清カリウムの値が 5.5 mmol/L 未満である患者
低ナトリウム血症	入院日から t0 における血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以上である患者
ICU 入室	t0 に ICU 入室に関する加算がない患者
呼吸療法の導入	t0 に呼吸療法に関する診療行為※1 がない患者
死亡	対象集団全体

※1 酸素吸入、ネーザルハイフロー、非侵襲的換気、人工呼吸器や体外式膜型人工肺等に関する診療行為

■ 解析を行う項目及び方法

患者数が 20 人以上確保された薬剤群を対象に、患者数、追跡期間※1 及び患者背景を確認した上で、それぞれの評価項目に対応する以下のアウトカムの発現数並びに発現率及び 95%信頼区間を算出した。発現率及び 95%信頼区間については、性別・年齢で調整した人-時間法にもとづくポアソン回帰による推定を実施した。また、患者数が 200 人以上確保された薬剤群については、デキサメタゾン群を比較対照※2 とする Cox 比例ハザードモデルを用いて、粗ハザード比及び調整済みハザード比とその 95%信頼区間を算出した。調整に用いた因子は、各群の患者数及びアウトカムの発現数を踏まえ、基本的な患者背景因子である性別及び年齢のみとした。

評価項目	アウトカムの定義※3
肝機能検査値異常	同日の検査における AST 及び ALT の値がいずれも 100 IU/L 以上、又はいずれかの値が 500 IU/L 以上※4
腎機能検査値異常	eGFR が 60 mL/min/1.73m ² 未満※5
高カリウム血症	血清カリウム値が 5.5 mmol/L 以上※4
低ナトリウム血症	血清ナトリウム値が 125 mmol/L 未満※4
ICU 入室	ICU に関する加算がある
呼吸療法の導入	呼吸療法に関する診療行為※6 がある
死亡	死亡に関する記録がある

※1 追跡期間開始日：COVID-19 治療薬の初回処方日の翌日

追跡期間終了日：以下のうち最も早い日

- 処方継続期間終了日
- 他の COVID-19 治療薬の追加日又は切り替え日の前日
- 退院日
- データ期間終了日

なお、追跡期間を最大 30 日とする等、追跡終了の条件を変更させた追加解析を実施した。

※2 処方状況調査結果において処方患者数が多かったこと、また、COVID-19 に限定はされないものの重症感染症患者に対しては一定の使用実績があることから、比較対照に選定した。

※3 該当するアウトカム定義にそれぞれ初めて該当した日をアウトカムの発現日とした。

※4 「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、令和 3 年 12 月 6 日廃止）

※5 「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」（日本腎臓学会）

※6 酸素吸入、ネーザルハイフロー、非侵襲的換気、人工呼吸器や体外式膜型人工肺等に関する診療行為

<p>調査結果の概略</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 各薬剤群における各評価項目の発現割合は別添表 1-1 及び表 1-2、デキサメタゾン群に対する粗のハザード比及び性別・年齢調整済みハザード比とその 95% 信頼区間は別添表 2 のとおりである。 ➤ 臨床検査値異常のうち肝機能検査値異常、腎機能検査値異常、高カリウム血症については、ナファモスタットメシル酸塩群の肝機能及び腎機能検査値異常は性別・年齢調整済みハザード比の 95% 信頼区間の下限が 1 を上回り、アジスロマイシン水和物群の肝機能検査値異常及びレムデシビル/デキサメタゾン群の高カリウム血症は 95% 信頼区間の上限が 1 を下回った。それ以外の薬剤の 95% 信頼区間は 1 を含んでいた。低ナトリウム血症については、いずれの薬剤においても性別・年齢調整済みハザード比の 95% 信頼区間は 1 を含んでいた。 ➤ 臨床検査値異常以外の評価項目のうち、ICU 入室については、ファビピラビル群及びレムデシビル/デキサメタゾン群は、性別・年齢調整済みハザード比の 95% 信頼区間の下限が 1 を上回った。アジスロマイシン水和物群及びナファモスタットメシル酸塩群は、95% 信頼区間の上限が 1 を下回った。呼吸療法の導入については、ナファモスタットメシル酸塩群及びレムデシビル/デキサメタゾン群は、性別・年齢調整済みハザード比の 95% 信頼区間の下限が 1 を上回った。死亡については、ナファモスタットメシル酸塩群のみ性別・年齢調整済みハザード比の 95% 信頼区間の下限が 1 を上回った。レムデシビル群、ファビピラビル群及びレムデシビル/デキサメタゾン群は、95% 信頼区間の上限が 1 を下回った。 ➤ なお、追跡終了の条件を変更させた追加解析において、得られた傾向に大きな違いはなかった。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 記述的な発現割合の解析結果に基づく評価には限界があるものの、各薬剤群における各評価項目の発現割合（別添表 1-1 及び表 1-2）について、ベネフィット・リスクバランスが保たれていないことをうかがわせる薬剤はないと考えられた。 ➤ 記述的な解析結果に基づく評価には限界があるため、実施可能な範囲で行った比較解析（処方患者数が多く、重症感染症患者に対して一定の使用実績があるデキサメタゾンを比較対照に選定）結果に基づく考察は以下のとおりであり、本比較解析結果（別添表 2）からも、ベネフィット・リスクバランスに大きな問題は認められないと考えられた。 <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床検査値異常に関しては、性別・年齢調整済みハザード比に基づく結果ではあるものの、ナファモスタットメシル酸塩群を除いては、デキサメタゾン群に対してリスクが高い傾向は認められなかった。 ● 臨床検査値異常以外の評価項目に関して、性別・年齢調整済みハザード比に基づく結果ではあるものの、デキサメタゾン群に対して、ファビピラビル群では ICU 入室の発現率、レムデシビル/デキサメタゾン群では ICU 入室及び呼吸療法の導入、ナファモスタットメシル酸塩群では ICU 入室、呼
----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

吸療法の導入及び死亡の発現率が高い傾向が認められた。

- 血液浄化療法を実施する際の還流血液の凝固防止としての効能・効果を有するナファモスタットメシル酸塩については、初回処方時点で血液浄化療法を実施した患者が約半数いたことを踏まえると、COVID-19 治療における血液浄化療法を要するような重症度の高い患者が含まれていた可能性が考えられる。他の COVID-19 治療薬についても、投与対象となった患者の重症度が影響した可能性が考えられる。
- 以上のとおり、本比較解析結果は、性別・年齢のみ調整した比較解析結果であり、いずれの評価項目においても、前述のように COVID-19 の重症度等の影響が考えられる。

■ **本調査の主な限界**

- 発現割合の記述に基づくベネフィット・リスクバランスに及ぼす影響の考察には限界がある。また、デキサメタゾン群との比較解析結果についても、性別・年齢のみの調整であり、COVID-19 の重症度、その他の潜在的な交絡因子が結果に影響を与えている可能性も否定はできないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意する必要がある。

表 1-1. 調査 2 における臨床検査値異常等の発現割合 (単剤群)

評価項目		単剤群全体	レムデシビル 群	ファビピラビル 群	イベルメクチン 群	アジスロマイシ ン水和物群	ナファモスタッ トメシル酸塩 単群	カモスタット メシル酸塩群
肝機能 検査値異常	対象者数 (N, (%))	3513(100%)	554(100%)	195(100%)	58(100%)	796(100%)	377(100%)	90(100%)
	発現数 (N, (%))	235(6.7%)	21(3.8%)	12(6.2%)	0	41(5.2%)	68(18%)	<10*
腎機能 検査値異常	対象者数 (N, (%))	2111(100%)	384(100%)	121(100%)	44(100%)	455(100%)	103(100%)	56(100%)
	発現数 (N, (%))	185(8.8%)	26(6.8%)	<10*	<10*	46(10.1%)	22(21.4%)	10(17.9%)
高カリウム血症	対象者数 (N, (%))	3639(100%)	567(100%)	196(100%)	58(100%)	802(100%)	405(100%)	93(100%)
	発現数 (N, (%))	170(4.7%)	13(2.3%)	<10*	<10*	32(4%)	39(9.6%)	<10*
低ナトリウム血 症	対象者数 (N, (%))	3725(100%)	574(100%)	198(100%)	58(100%)	804(100%)	470(100%)	93(100%)
	発現数 (N, (%))	28(0.8%)	<10*	0	0	<10*	<10*	<10*
ICU 入室	対象者数 (N, (%))	2980(100%)	329(100%)	97(100%)	61(100%)	767(100%)	447(100%)	89(100%)
	発現数 (N, (%))	151(5.1%)	22(6.7%)	17(17.5%)	<10*	19(2.5%)	<10*	<10*
呼吸療法の導入	対象者数 (N, (%))	1630(100%)	234(100%)	85(100%)	46(100%)	346(100%)	158(100%)	71(100%)
	発現数 (N, (%))	383(23.5%)	59(25.2%)	26(30.6%)	<10*	76(22%)	54(34.2%)	<10*
死亡	対象者数 (N, (%))	3923(100%)	582(100%)	214(100%)	61(100%)	857(100%)	485(100%)	97(100%)
	発現数 (N, (%))	213(5.4%)	<10*	<10*	<10*	51(6%)	67(13.8%)	<10*
評価項目		デキサメタゾン 群	シクロニド 群	バリシチニブ 群	トシリズマブ 群	ヒドロキシクロ ロキン硫酸塩剤	カシリビマブ・ イムデビマブ群	
肝機能 検査値異常	対象者数 (N, (%))	1192(100%)	113(100%)	27(100%)	30(100%)	13(100%)	63(100%)	
	発現数 (N, (%))	85(7.1%)	<10*	<10*	0	<10*	0	
腎機能 検査値異常	対象者数 (N, (%))	761(100%)	82(100%)	23(100%)	21(100%)	12(100%)	46(100%)	
	発現数 (N, (%))	67(8.8%)	<10*	0	<10*	0	<10*	
高カリウム血症	対象者数 (N, (%))	1255(100%)	118(100%)	27(100%)	32(100%)	14(100%)	67(100%)	
	発現数 (N, (%))	67(5.3%)	0	0	0	0	<10*	
低ナトリウム血 症	対象者数 (N, (%))	1264(100%)	118(100%)	28(100%)	32(100%)	14(100%)	67(100%)	
	発現数 (N, (%))	11(0.9%)	0	0	0	0	0	
ICU 入室	対象者数 (N, (%))	937(100%)	123(100%)	24(100%)	29(100%)	14(100%)	57(100%)	
	発現数 (N, (%))	79(8.4%)	<10*	<10*	0	<10*	0	
呼吸療法の導入	対象者数 (N, (%))	474(100%)	90(100%)	<10*	<10*	11(100%)	95(100%)	
	発現数 (N, (%))	122(25.7%)	20(22.2%)	0	<10*	<10*	<10*	
死亡	対象者数 (N, (%))	1311(100%)	126(100%)	28(100%)	32(100%)	14(100%)	110(100%)	
	発現数 (N, (%))	80(6.1%)	0	0	0	0	0	

* 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。

注) サリルマブ単剤群及びロピナビル・リトナビル配合剤単剤群では上記評価項目の対象者数がいずれも 10 未満であり、MID-NET®の公表基準に基づき集計値が特定できないようにマスクする必要があることを踏まえ、記載を省略した。

表 1-2. 調査 2 における臨床検査値異常等の発現割合 (併用群)

評価項目		レムデシビル/ /デキサメタ ゾン群	レムデシビル/ バリシチニブ 群	レムデシビル/ トシリズマブ 群	ファビピラビル /アジスロマイ シン水和物群	ファビピラビル/ ナファモスタッ トメシル酸塩群	ファビピラビル /デキサメタゾ ン群	ナファモスタッ トメシル酸塩/ デキサメタゾン群
肝機能	対象者数 (N, (%))	794(100%)	54(100%)	22(100%)	40(100%)	30(100%)	95(100%)	42(100%)
検査値異常	発現数 (N, (%))	73(9.2%)	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*
腎機能	対象者数 (N, (%))	556(100%)	37(100%)	16(100%)	26(100%)	20(100%)	47(100%)	20(100%)
検査値異常	発現数 (N, (%))	39(7%)	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*
高カリウム血症	対象者数 (N, (%))	843(100%)	55(100%)	23(100%)	42(100%)	31(100%)	96(100%)	46(100%)
	発現数 (N, (%))	20(2.4%)	<10*	<10*	0	<10*	<10*	14(30.4%)
低ナトリウム血症	対象者数 (N, (%))	843(100%)	54(100%)	23(100%)	42(100%)	31(100%)	96(100%)	46(100%)
	発現数 (N, (%))	<10*	0	0	0	0	0	<10*
ICU 入室	対象者数 (N, (%))	377(100%)	42(100%)	20(100%)	13(100%)	27(100%)	58(100%)	43(100%)
	発現数 (N, (%))	66(17.5%)	<10*	0	<10*	<10*	<10*	<10*
呼吸療法の導入	対象者数 (N, (%))	113(100%)	<10*	<10*	16(100%)	<10*	17(100%)	<10*
	発現数 (N, (%))	57(50.4%)	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*
死亡	対象者数 (N, (%))	859(100%)	55(100%)	23(100%)	42(100%)	32(100%)	96(100%)	47(100%)
	発現数 (N, (%))	14(1.6%)	<10*	0	0	<10*	<10*	<10*
評価項目		デキサメタゾン/ シクレソニド群	レムデシビル/ ナファモスタッ トメシル酸塩/ デキサメタゾン 群	レムデシビル/ デキサメタゾン/ バリシチニブ群	レムデシビル/ デキサメタゾン/ トシリズマブ群	ファビピラビル/ ナファモスタッ トメシル酸塩/ デキサメ タゾン群	レムデシビル/ アジスロマイ シン水和物/ デキサメ タゾン/ バリシチ ニブ群	ファビピラビル/ ナファモスタッ トメシル酸塩/ デキサ メタゾン/ シクレソ ニド群
肝機能	対象者数 (N, (%))	20(100%)	22(100%)	101(100%)	23(100%)	42(100%)	29(100%)	21(100%)
検査値異常	発現数 (N, (%))	0	0	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*
腎機能	対象者数 (N, (%))	10(100%)	17(100%)	74(100%)	14(100%)	26(100%)	20(100%)	<10*
検査値異常	発現数 (N, (%))	0	<10*	<10*	<10*	10(38.5%)	0	<10*
高カリウム血症	対象者数 (N, (%))	20(100%)	23(100%)	102(100%)	22(100%)	42(100%)	30(100%)	21(100%)
	発現数 (N, (%))	0	<10*	<10*	0	10(23.8%)	<10*	<10*
低ナトリウム血症	対象者数 (N, (%))	19(100%)	23(100%)	103(100%)	23(100%)	42(100%)	30(100%)	21(100%)
	発現数 (N, (%))	0	0	0	0	<10*	0	0
ICU 入室	対象者数 (N, (%))	18(100%)	20(100%)	46(100%)	10(100%)	43(100%)	28(100%)	19(100%)
	発現数 (N, (%))	0	<10*	<10*	<10*	<10*	0	<10*
呼吸療法の導入	対象者数 (N, (%))	12(100%)	0	<10*	0	<10*	<10*	<10*
	発現数 (N, (%))	<10*	0	<10*	0	<10*	<10*	<10*
死亡	対象者数 (N, (%))	20(100%)	23(100%)	107(100%)	23(100%)	43(100%)	30(100%)	21(100%)
	発現数 (N, (%))	<10*	0	0	0	<10*	0	<10*

* 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。

表 2. 調査 2 における臨床検査値異常等のデキサメタゾン単剤群に対する各群のハザード比及び 95%信頼区間

肝機能検査値異常	N (人)	対象者数 (人)	追跡期間 (人年)	発現数	粗発現率(/年) [95%CI]	性別・年齢		粗ハザード比 [95%CI]	調整済みハザード比 [95%CI]
						調整済み発現率(/年) [95%CI]	調整済みハザード比 [95%CI]		
対照群	1311	1192	24.76	85	3.43 [2.78-4.25]	3.98[2.92-5.44]	reference	reference	
曝露群 1	582	554	8.66	21	2.43 [1.58-3.72]	2.62[1.24-5.51]	0.67 [0.42-1.09]	0.63 [0.39-1.02]	
曝露群 2	214	195	4.32	12	2.78 [1.58-4.89]	2.69[0.94-7.72]	0.82 [0.45-1.51]	0.82 [0.44-1.5]	
曝露群 3	857	796	16.85	41	2.43 [1.79-3.31]	2.99[2.03-4.4]	0.67 [0.46-0.97]	0.65 [0.44-0.95]	
曝露群 4	485	377	9.43	68	7.21 [5.68-9.14]	7.15[5.09-10.03]	2.28 [1.65-3.15]	2.27 [1.64-3.14]	
曝露群 5	859	794	17.48	73	4.18 [3.32-5.25]	3.89[2.41-6.27]	1.11 [0.81-1.53]	0.98 [0.71-1.36]	
腎機能検査値異常									
対照群	1311	761	15.32	67	4.37 [3.44-5.56]	7.8[5.64-10.79]	reference	reference	
曝露群 1	582	384	5.51	26	4.72 [3.21-6.93]	11.39[6.4-20.26]	0.98 [0.62-1.55]	1.14 [0.72-1.81]	
曝露群 2	214	121	*	<10*	2.87 [1.44-5.74]	3.81[1.05-13.87]	0.68 [0.33-1.42]	0.76 [0.36-1.59]	
曝露群 3	857	455	8.77	46	5.25 [3.93-7.01]	6.56[4.36-9.88]	1.17 [0.8-1.71]	1.02 [0.7-1.49]	
曝露群 4	485	103	1.57	22	14.05 [9.25-21.34]	23.61[11.68-47.7]	3.05 [1.88-4.95]	3.33 [2.03-5.44]	
曝露群 5	859	556	12.12	39	3.22 [2.35-4.4]	5.33[3.06-9.3]	0.73 [0.49-1.09]	0.83 [0.55-1.25]	
高カリウム血症									
対照群	1311	1255	26.52	67	2.53 [1.99-3.21]	4.11[3.03-5.59]	reference	reference	
曝露群 1	582	567	8.72	13	1.49 [0.87-2.57]	**	0.55 [0.3-1]	0.66 [0.36-1.21]	
曝露群 2	214	196	*	<10*	1.86 [0.93-3.71]	2.08[0.6-7.15]	0.74 [0.35-1.53]	0.85 [0.41-1.78]	
曝露群 3	857	802	17.08	32	1.87 [1.32-2.65]	1.92[1.2-3.07]	0.73 [0.47-1.11]	0.65 [0.42-1.01]	
曝露群 4	485	405	10.92	39	3.57 [2.61-4.89]	4.67[3.07-7.12]	1.55 [1.04-2.31]	1.47 [0.99-2.18]	
曝露群 5	859	843	19.25	20	1.04 [0.67-1.61]	1.59[0.78-3.27]	0.4 [0.24-0.67]	0.5 [0.3-0.84]	
低ナトリウム血症									
対照群	1311	1264	27.71	11	0.4 [0.22-0.72]	**	reference	reference	
曝露群 1	582	574	*	<10*	0.33 [0.11-1.02]	**	0.87 [0.24-3.15]	1.13 [0.31-4.11]	
曝露群 2	214	198	4.56	0	-	-	-	-	
曝露群 3	857	804	*	<10*	0.51 [0.27-0.99]	**	1.36 [0.55-3.34]	1.05 [0.42-2.6]	
曝露群 4	485	470	*	<10*	0.22 [0.07-0.69]	0.23[0.05-1.14]	0.59 [0.16-2.14]	0.54 [0.15-1.93]	
曝露群 5	859	843	*	<10*	0.1 [0.03-0.41]	0.25[0.04-1.77]	0.26 [0.06-1.19]	0.38 [0.08-1.73]	

ICU 入室		N (人)	対象者数 (人)	追跡期間 (人年)	発現数	粗発現率(/年) [95%CI]	性別・年齢	粗ハザード比 [95%CI]	性別・年齢調整済み
							調整済み発現率(/年) [95%CI]		ハザード比 [95%CI]
対照群	デキサメタゾン	1311	937	19.62	79	4.03 [3.23-5.02]	3.11 [2.18-4.46]	reference	reference
曝露群 1	レムデシビル	582	329	4.58	22	4.8 [3.16-7.29]	4.68 [2.22-9.88]	1.01 [0.63-1.62]	0.89 [0.55-1.44]
曝露群 2	ファビピラビル	214	97	2.25	17	7.57 [4.71-12.18]	6.85 [2.92-16.09]	1.95 [1.15-3.3]	1.76 [1.04-2.99]
曝露群 3	アジスロマイシン水和物	857	767	16.77	19	1.13 [0.72-1.78]	0.85 [0.43-1.68]	0.28 [0.17-0.46]	0.29 [0.17-0.48]
曝露群 4	ナファモスタットメシル酸塩	485	447	*	<10*	0.38 [0.16-0.91]	0.32 [0.08-1.24]	0.11 [0.05-0.28]	0.11 [0.05-0.28]
曝露群 5	レムデシビル/デキサメタゾン	859	377	7.55	66	8.75 [6.87-11.13]	9.3 [5.92-14.6]	2.11 [1.52-2.93]	1.83 [1.31-2.57]
呼吸療法の導入									
対照群	デキサメタゾン	1311	474	8.49	122	14.37 [12.04-17.17]	13.14 [9.95-17.36]	reference	reference
曝露群 1	レムデシビル	582	234	3.12	59	18.92 [14.66-24.42]	30.37 [18.69-49.35]	1.11 [0.81-1.52]	1.21 [0.87-1.68]
曝露群 2	ファビピラビル	214	85	1.63	26	15.99 [10.89-23.48]	26.38 [14.78-47.07]	1.17 [0.77-1.8]	1.24 [0.8-1.9]
曝露群 3	アジスロマイシン水和物	857	346	5.48	76	13.87 [11.07-17.36]	18.05 [13.34-24.44]	0.87 [0.66-1.17]	0.87 [0.65-1.16]
曝露群 4	ナファモスタットメシル酸塩	485	158	2.55	54	21.14 [16.19-27.6]	26.1 [17.17-39.66]	1.41 [1.02-1.95]	1.45 [1.05-2.01]
曝露群 5	レムデシビル/デキサメタゾン	859	113	1.46	57	39.13 [30.19-50.73]	64.65 [36.5-114.5]	2.43 [1.77-3.33]	2.51 [1.79-3.51]
死亡									
対照群	デキサメタゾン	1311	1311	28.56	80	2.8 [2.25-3.49]	4.93 [3.75-6.47]	reference	reference
曝露群 1	レムデシビル	582	582	*	<10*	0.86 [0.43-1.73]	1.79 [0.73-4.41]	0.36 [0.17-0.75]	0.42 [0.2-0.88]
曝露群 2	ファビピラビル	214	214	*	<10*	0.6 [0.19-1.87]	1.12 [0.22-5.67]	0.21 [0.06-0.65]	0.26 [0.08-0.82]
曝露群 3	アジスロマイシン水和物	857	857	18.71	51	2.73 [2.07-3.59]	**	1.13 [0.79-1.62]	0.93 [0.64-1.34]
曝露群 4	ナファモスタットメシル酸塩	485	485	14.12	67	4.74 [3.73-6.03]	5.52 [3.99-7.64]	1.58 [1.13-2.21]	1.51 [1.08-2.11]
曝露群 5	レムデシビル/デキサメタゾン	859	859	19.82	14	0.71 [0.42-1.19]	2.03 [1.04-3.97]	0.29 [0.16-0.53]	0.4 [0.22-0.72]

* 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。

** 推定されず

調査・研究 の名称	MID-NET®に基づく特例承認又は緊急承認を受けた COVID-19 治療薬の安全性プロファイル等の評価
調査対象品 目	本邦で新型コロナウイルス感染症（以下、「COVID-19」）に対する治療薬として特例承認又は緊急承認された以下の医薬品（以下、「特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬」） エンシトレルビル フマル酸、カシリビマブ（遺伝子組換え）・イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ（遺伝子組換え）、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）、ニルマトレルビル・リトナビル、モルヌピラビル、レムデシビル
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ COVID-19 は、本邦で初めて感染者が確認された 2020 年 1 月 16 日以降、ワクチンの普及等により感染者数が減少に転じた時期もあったが感染者数の増減を繰り返しており、依然としてその流行には注視する必要がある。PMDA では 2021 年度から 2023 年度に COVID-19 治療薬の処方実態を調査するとともに、ベネフィット・リスク評価を実施した^{1,2}。その後、多数の COVID-19 治療薬が特例承認又は緊急承認されたこと、また、特例承認又は緊急承認された医薬品は、承認時点の情報が限られていることから、特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬について、例えば、安全性等に係る事項として広く評価され得る臨床検査値異常等を対象に、実臨床での発現割合を確認し記述することは、探索的なベネフィット・リスク評価に留まるものの、有用となる可能性が考えられる。 ■ また、特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬のうち、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）（以下、「チキサゲビマブ・シルガビマブ」）については、ペラミビル水和物を比較対照とした早期安全性シグナルモニタリングのシグナル検出（以下、「シグナルモニタリング」）において、白血球数減少及び血小板数減少に関する安全性シグナルが認められた³。しかしながら、シグナルモニタリングの結果は性別・年齢のみを調整した結果であることから、本調査において、当該シグナルに対して併存疾患等の患者背景についても可能な限り考慮できるような比較調査を実施することとした。
調査目的	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査 1（処方状況の確認）： 特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬の処方実態を確認する。 ■ 調査 2（臨床検査値異常等の発現割合の確認）： 特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬の処方患者における臨床検査値異常等の発現頻度をそれぞれ探索的に確認する。 ■ 調査 3（チキサゲビマブ・シルガビマブによる白血球数減少及び血小板数減少のリスク評価）：

¹ 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「MID-NET®を用いた調査結果の概要」
(<https://www.pmda.go.jp/files/000253129.pdf>)

² 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「MID-NET®を用いた調査結果の概要」
(<https://www.pmda.go.jp/files/000279372.pdf>)

³ 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（シグナル検出）
「MID-NET®を用いた調査結果の概要（2023年6月時点報告）」(<https://www.pmda.go.jp/files/000253133.pdf>)。なお、本調査の計画立案後に公表された「MID-NET®を用いた調査結果の概要（2024年3月時点報告）」においても同様の結果が得られている
(<https://www.pmda.go.jp/files/000267391.pdf>)

	チキサゲビマブ・シルガビマブ及びペラミビル水和物の新規処方患者を対象に血球減少及び血小板数減少の発現状況等を比較する。
MID-NET® の選定理由とデータ期間	選定理由：保険適用前の COVID-19 治療薬を調査対象医薬品としており、電子診療記録が集積されているデータベースを選択する必要があったため データ期間：2013年1月1日～2023年12月31日 データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関(10拠点32病院)のデータを利用
調査方法の概略	<p>■ 調査の対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査 1 (処方状況の確認) 2020年1月1日から2023年12月31日までの期間に特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬の処方がある患者を調査の対象集団とした。 ● 調査 2 (臨床検査値異常等の発現割合の確認)： 特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬のうち、チキサゲビマブ・シルガビマブ及びカシリビマブ・イムデビマブは、効能効果が「SARS-CoV-2 による感染症及び SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」であることから、調査の対象集団を以下の通り 2 パターン設定した⁴。 <p><調査 2-1: COVID-19 の診療開始日を有し、入院を要した患者> 2021年7月1日から2023年12月31日までの期間において、特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬の処方日があり、その処方日の前14日から処方日の翌日の範囲に ICD-10 コードの U07.1 (疑い病名含む) の診療開始日が1回以上ある患者を特定し、この条件を満たす処方日のうち最も早い日を t0 とした。このうち、t0 の前14日から t0 の翌日の範囲に入院日があり、対応する退院日が t0 の翌日以降にあり、除外基準(「t0 の前180日から t0 までの期間の着目する臨床検査値が CTCAE Grade 1 以上の事象又は欠測」等)に該当しない患者を調査の対象集団とし、t0 時点で処方された特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬ごとに群分けを行った。</p> <p><調査 2-2: COVID-19 の診療開始日を有さない患者> 2021年7月1日から2023年12月31日までの期間において、チキサゲビマブ・シルガビマブ又はカシリビマブ・イムデビマブの処方がある患者を特定し、この期間における処方日のうち最も早い日を t0 とした。このうち、データ期間中の最初の医療記録日が t0 の180日以上前にあり、除外基準(「t0 の前14日から t0 までの期間に ICD-10 コードの U07.1 (疑い病名を含む) の診療開始日が1回以上ある」、「t0 の前180日から t0 までの期間の着目する臨床検査値が CTCAE Grade 1 以上の事象又は欠測」等)に該当しない患者を調査の対象集団とし、t0 時点で処方された特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬ごとに群分けを行った。</p>

⁴ 調査の計画立案時点ではチキサゲビマブ・シルガビマブは発症抑制目的での投与に限定されていたものの、使用予定のデータ期間には計画立案時以降の期間も含めていたため、当該期間では上記限定が解除され治療目的でも投与可となっている可能性も考慮し、調査 2 では 2 パターンを設定する計画とした。ただし、調査開始後もチキサゲビマブ・シルガビマブは発症抑制目的での投与に限定されたままであった

● **調査3 (チキサゲビマブ・シルガビマブによる白血球数減少及び血小板数減少のリスク評価)**

2014年1月1日から2023年12月31日までの期間において、チキサゲビマブ・シルガビマブ又はペラミビル水和物の処方がある患者を特定し、この期間における処方日のうち最も早い日を t_0 とした。このうち、データ期間中の最初の医療記録日が t_0 の180日以上前にあり、除外基準※1に該当しない患者を調査の対象集団とし、 t_0 時点で処方された薬剤がチキサゲビマブ・シルガビマブである患者を曝露群、ペラミビル水和物である患者を対照群※2に分類した。

※1 除外基準

- ① t_0 時点でチキサゲビマブ・シルガビマブとペラミビルの両方が処方されている
- ② t_0 時点で追跡期間終了の条件に該当している
- ③ t_0-180 日から t_0 日までの期間 (t_0-180 日及び t_0 を含む) を Look back 期間とし、Look back 期間に CTCAE Grade 1 以上の着目する臨床検査値異常がある
- ④ Look back 期間に着目する臨床検査値を持たない (欠測)。
- ⑤ 観察期間の開始日が t_0-364 日から t_0-180 日の間にある
- ⑥ 観察期間の開始日から t_0 までの期間に、ペラミビルの処方がある。

※2 対照群

チキサゲビマブ・シルガビマブは一般流通がなく、国からの供給は発症抑制目的での投与に限定されており⁵、他に発症抑制を効果効果に有する薬剤には、カシリビマブ (遺伝子組換え)・イムデビマブ (遺伝子組換え) (以下、「カシリビマブ・イムデビマブ」) がある。本調査の契機となったチキサゲビマブ・シルガビマブのシグナルモニタリングはペラミビル水和物以外にカシリビマブ・イムデビマブも比較対照として行ったが、カシリビマブ・イムデビマブはチキサゲビマブ・シルガビマブに比べて、MID-NETにおける処方患者数が1/10程度と少なく⁶、患者背景を可能な限り調整する解析を行うにあたり対象者数の観点で限界がある等の課題が考えられた。一方、ペラミビル水和物はインフルエンザウイルス感染症に対する医薬品で効果効果は異なるものの、一定の使用実績があり既に白血球数減少及び血小板数減少のリスクが知られていることから、本調査でも引き続きペラミビル水和物を対照群に設定した。

■ **追跡期間の定義**

<追跡期間の開始日> t_0 の翌日

<追跡期間の終了日>

調査2-1では以下の①～⑤、調査2-2及び調査3では以下の①、④～⑥のいずれか早い日とした。

- ① 処方期間※1の終了日
- ② 他の群に属する特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬又はデキサメタゾン、トシリズマブ、バリシチニブ、ファビピラビル※2の追加もしくは切替え日の前日※3
- ③ 退院日
- ④ 観察期間終了日
- ⑤ アウトカムの発現日
- ⑥ 他の群に属する医薬品の追加もしくは切替え日の前日※3

※1 処方期間の特定方法

処方日に処方日数を加えた日と後続の処方日が連日の場合に、処方が継続しているとみなし、最後の処方日に処方日数と30日を加えた日を処方期間の終了日とした。

⁵ 「新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬「チキサゲビマブ及びシルガビマブ」の医療機関への配分について」事務連絡令和4年9月1日 (令和6年5月24日最終改正)

⁶ 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 (シグナル検出) 「MID-NET[®]を用いた調査結果の概要 (2023年6月時点報告)」 (<https://www.pmda.go.jp/files/000253134.pdf>) なお、本調査の計画立案後に公表された「MID-NET[®]を用いた調査結果の概要 (2024年3月時点報告)」 (<https://www.pmda.go.jp/files/000267390.pdf>) においても同様の結果が得られている

※2 「COVID-19 に対する薬物治療の考え方（日本感染症学会）」の第 8 版（2021 年 7 月 31 日）以降で治療薬として記載されており、2021 年 7 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の間に COVID-19 治療薬として用いられる可能性があるため。

※3 調査 2-1 及び調査 2-2 の ICU 入室、呼吸療法の導入、死亡の解析においては、本条件を削除する追跡終了の条件を変更させた追加解析も実施した。

■ アウトカム定義（調査 2、3 のみで使用）

調査 2 では以下の事象すべてを評価項目とし、該当するアウトカム定義にそれぞれ初めて該当した日をアウトカムの発現日とした。

調査 3 では、白血球数減少及び血小板数減少について CTCAE Grade 3 以上の事象を主要評価項目とし、該当するアウトカム定義にそれぞれ初めて該当した日をアウトカムの発現日とした。CTCAE Grade 2 以上の事象を評価項目とする解析は、感度解析とした。

評価項目		定義
肝機能検査値異常	CTCAE Grade 2 以上	男性: 同日検査における AST が 90 U/L 以上及び ALT が 126U/L 以上 女性: 同日検査における AST が 90U/L 以上及び ALT が 69U/L 以上
	CTCAE Grade 3 以上	男性: 同日検査における AST が 150 U/L 以上及び ALT が 210 U/L 以上 女性: 同日検査における AST が 150 U/L 以上及び ALT が 115U/L 以上
腎機能検査値異常	CTCAE Grade 2 以上	eGFR が 60 未満
	CTCAE Grade 3 以上	eGFR が 30 未満
白血球数減少	CTCAE Grade 2 以上	白血球数が 3,000 / μ L 未満
	CTCAE Grade 3 以上	白血球数が 2,000 / μ L 未満
血小板数減少	CTCAE Grade 2 以上	血小板数が 75,000 / μ L 未満
	CTCAE Grade 3 以上	血小板数が 50,000 / μ L 未満
好中球数減少	CTCAE Grade 2 以上	好中球数が 1,500 / μ L 未満
	CTCAE Grade 3 以上	好中球数が 1,000 / μ L 未満
ICU 入室		ICU に関する算定がある
呼吸療法の導入		呼吸療法に関する診療行為※1 がある
死亡		死亡に関する記録がある

※1 酸素吸入、ネーザルハイフロー、非侵襲的換気、人工呼吸器や体外式膜型人工肺等に関する診療行為

■ 解析を行う項目及び方法

● 調査 1（処方状況の確認）

➢ 2020 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の期間における月毎の処方患者数の集計を行った。

● 調査 2（臨床検査値異常等の発現割合の確認）：

➢ 各群の患者数、追跡期間及び患者背景を確認した上で、それぞれのアウトカムの発現数及び発現割合を算出した。

● 調査 3（チキサゲピマブ・シルガピマブによる白血球数減少及び血小板数減少のリスク評価）

➢ 曝露群及び対照群の患者数、追跡期間及び患者背景※1 を確認した上で、主解析として、Cox 比例ハザードモデルを用い、各アウトカム定義に関する粗ハザード比及び調整ハザード比並びに各 95%信頼区間を推定した。調整ハザード比

	<p>については、高次元傾向スコアに基づいた Standardized Mortality Ratio Weight 法を用いて重み付けを行い、推定した。また、参考として、性別及び年齢のみで調整した調整ハザード比も推定した。</p> <p>※1 確認対象とした患者背景因子 性別・年齢に加え、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 9.0 版」において、チキサゲビマブ・シルガビマブの発症抑制における投与対象として挙げられた疾患である免疫不全症、HIV 感染症、造血細胞移植又は固形臓器移植、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群（以下、「チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象疾患」）及びそれに関連する治療薬（以下、「チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象併用薬」）</p>
<p>調査結果の概略</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 調査 1（処方状況の確認） <ul style="list-style-type: none"> ➢ いずれの特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬についても、別添図 1 のとおり承認後早期から処方されていることが確認された。レムデシビルはどの流行期においても一定数の処方患者数が確認されたが、カシリビマブ・イムデビマブは 2021 年 8 月前後、ソトロビマブは 2022 年 2 月前後をピークに処方患者数は減少した。一方、モルヌピラビルは承認後継続して処方されており、2023 年 7 月前後におけるモルヌピラビルの処方患者数はレムデシビルの処方患者数よりも多かった。 ● 調査 2（臨床検査値異常等の発現割合の確認） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 臨床検査値異常等の発現割合は別添表 1 のとおりであり、各群で発現割合は異なっていた。なお、追跡終了の条件を変更させた追加解析において、得られた傾向に大きな違いはなかった。 ● 調査 3（チキサゲビマブ・シルガビマブによる白血球数減少及び血小板数減少のリスク評価） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 組入れ基準を満たし除外基準に該当しなかった患者数は、白血球数減少のリスク評価では曝露群が 819 人、対照群が 5,306 人であり、血小板数減少のリスク評価では曝露群が 701 人、対照群が 3,718 人であった。 ➢ 高次元傾向スコアによる調整前の対象集団において、チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象疾患のいずれかの記録を有する患者の割合は、白血球数減少のリスク評価では、曝露群、対照群でそれぞれ 98.5%、9.3%、血小板数減少のリスク評価では、曝露群、対照群でそれぞれ 98.4%、9.7%であり、両群において顕著な相違が認められた。チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象併用薬の記録を有する患者の割合についても両群において顕著な相違が認められた。 ➢ 高次元傾向スコアによる調整を行うことで、チキサゲビマブ・シルガビマブ投与対象疾患のいずれかの記録を有する患者の割合は、白血球数減少のリスク評価では曝露群、対照群でそれぞれ 98.5%、89.7%、血小板数減少のリスク評価では曝露群、対照群でそれぞれ 98.4%、87.3%となり、群間の差異は小さくなっていた。一方、チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象併用薬の記録を有する患者の割合は、高次元傾向スコアによる調整を行っても群間の差異の改善は見られず、依然として群間で顕著な相違が認められた。 ➢ 追跡期間の要約統計量、アウトカム発現者数、粗ハザード比、調整ハザード等

は別添表 2 のとおりであり、粗ハザード比及び性別・年齢調整済みハザード比は、白血球数減少及び血小板数減少のいずれにおいても 95%信頼区間の下限が 1 を超えていた。一方で、高次元傾向スコアに基づいた調整ハザード比は、白血球数減少では 0.75 (95%信頼区間: 0.31- 1.79)、血小板数減少では 0.87 (95%信頼区間: 0.21- 3.62) であり、95%信頼区間の下限はいずれも 1 を下回った。感度解析で評価した CTCAE Grade 2 以上の白血球数減少及び血小板数減少については別添表 3 のとおりであり、同様の傾向が示された。

■ 結果を踏まえた考察

● 調査 1 (処方状況の確認)

- いずれの特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬についても承認後早い段階からの処方が確認され、医療現場でのニーズが高かったものと推察される。一方、その後の処方数の推移は治療薬毎に異なっており、それぞれの流行期における流行株や患者の重症度が処方状況に影響したものと考えられた。

● 調査 2 (臨床検査値異常等の発現割合の確認)

- 臨床検査値以外の評価項目を含め各群で発現頻度が異なっていたものの、投与対象となる原疾患の重症度や流行期等の薬剤以外の影響もあると考えられ、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすような結果ではないと考えた。

● 調査 3 (チキサゲビマブ・シルガビマブによる白血球数減少及び血小板数減少のリスク評価)

- 本調査の契機となったチキサゲビマブ・シルガビマブのシグナルモニタリングでは性別・年齢のみを調整した調査であったが、本調査では高次元傾向スコアによる調整を行うことで、曝露群と対照群におけるチキサゲビマブ・シルガビマブ投与対象疾患の分布に関しては、調整前より揃えられていると考えた。
- チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象疾患及び投与対象併用薬について、曝露群と対照群とで分布に顕著な相違が認められている状態での比較結果 (粗ハザード比及び性別・年齢調整済みハザード比の結果) からは、白血球数減少及び血小板数減少のいずれにおいても、チキサゲビマブ・シルガビマブとの関連を示唆するものであったが、曝露群と対照群におけるチキサゲビマブ・シルガビマブ投与対象疾患の分布を調整前より揃えた状態での比較結果 (高次元傾向スコア調整ハザード比) からは、チキサゲビマブ・シルガビマブとの関連は示唆されなかった。

■ 本調査の主な限界

調査 2 においては、発現割合の記述に留まるものであり、ベネフィット・リスクバランスに及ぼす影響の考察には限界がある。調査 3 においては、高次元傾向スコアの手法を用いて交絡因子の調整を可能な限り行っているものの、患者背景の調整には限界があり、チキサゲビマブ・シルガビマブ投与対象併用薬については群間で顕

	著な差異が認められたこと等から、残差交絡や潜在的な交絡因子が結果に影響を与えている可能性は否定できない。
--	------------------------------------------------------

表 1. 調査 2 における臨床検査値異常等の発現割合

		調査 2-1 : COVID-19 の診療開始日を有し、入院を要した患者					調査 2-2 : COVID-19 の 診療開始日を 有さない患者	
評価項目		レムデシビル 群	モルヌピラビル 群	ニルマトレルビル ・リトナビル群	エンシトレルビル フマル酸群	ソトロビマブ 群	カシリビマブ・ イムデビマブ群	チキサゲビマブ・ シルガビマブ群
白血球数 減少	対象者数 (N, (%))	5578 (100%)	1505 (100%)	356 (100%)	19 (100%)	640 (100%)	220 (100%)	863 (100%)
	Grade3 以上 (N, (%))	59 (1.1%)	14 (0.9%)	<10*	0	<10*	<10*	31 (3.6%)
	Grade2 以上 (N, (%))	389 (7.0%)	93 (6.2%)	17 (4.8%)	0	22 (3.4%)	<10*	59 (6.8%)
血小板数 減少	対象者数 (N, (%))	3845 (100%)	991 (100%)	264 (100%)	15 (100%)	463 (100%)	183 (100%)	742 (100%)
	Grade3 以上 (N, (%))	34 (0.9%)	<10*	0	0	<10*	0	10 (1.3%)
	Grade2 以上 (N, (%))	76 (2.0%)	<10*	0	0	<10*	0	18 (2.4%)
好中球数 減少	対象者数 (N, (%))	5414 (100%)	1447 (100%)	334 (100%)	19 (100%)	596 (100%)	205 (100%)	777 (100%)
	Grade3 以上 (N, (%))	125 (2.3%)	24 (1.7%)	<10*	0	<10*	<10*	34 (4.4%)
	Grade2 以上 (N, (%))	428 (7.9%)	98 (6.8%)	24 (7.2%)	<10*	31 (5.2%)	13 (6.3%)	52 (6.7%)
肝機能 検査値 異常	対象者数 (N, (%))	3433 (100%)	1082 (100%)	232 (100%)	12 (100%)	422 (100%)	147 (100%)	842 (100%)
	Grade3 以上 (N, (%))	20 (0.6%)	<10*	<10*	0	<10*	0	<10*
	Grade2 以上 (N, (%))	44 (1.3%)	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*
腎機能 検査値 異常	対象者数 (N, (%))	956 (100%)	170 (100%)	48 (100%)	<10*	91 (100%)	47 (100%)	131 (100%)
	Grade3 以上 (N, (%))	<10*	<10*	<10*	0	0	0	0
	Grade2 以上 (N, (%))	28 (2.9%)	<10*	<10*	0	<10*	0	<10*
評価項目		レムデシビル 群	モルヌピラビル 群	ニルマトレルビル ・リトナビル群	エンシトレルビ ル フマル酸群	ソトロビマブ 群	カシリビマブ・ イムデビマブ群	チキサゲビマブ・ シルガビマブ群
死亡	対象者数 (N, (%))	6373 (100%)	1742 (100%)	380 (100%)	20 (100%)	710 (100%)	311 (100%)	1128 (100%)
	発現数 (N, (%))	337 (5.3%)	66 (3.8%)	<10*	0	10 (1.4%)	0	<10*
ICU 入室	対象者数 (N, (%))	5545 (100%)	1661 (100%)	364 (100%)	20 (100%)	639 (100%)	279 (100%)	1128 (100%)
	発現数 (N, (%))	63 (1.1%)	20 (1.2%)	<10*	0	<10*	<10*	<10*
呼吸療法 導入	対象者数 (N, (%))	4922 (100%)	1548 (100%)	337 (100%)	16 (100%)	621 (100%)	280 (100%)	1128 (100%)
	発現数 (N, (%))	1703 (34.6%)	370 (23.9%)	62 (18.4%)	<10*	92 (14.8%)	22 (10.0%)	25 (2.2%)

* 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。

注) 調査 2-1 のチキサゲビマブ・シルガビマブ群として 45 名特定されたものの、国からの供給は発症抑制目的での投与に限定されていたこと及び特定された患者の多くは SARS_Cov2 抗原に関する検査結果が陰性であったことから、当該患者は、調査 2-1 の対象として意図した効能効果「SARS-CoV-2 による感染症」に対しての処方ではないものの COVID-19 の診療開始日を有する特殊な患者であることが想定された。また、いずれの評価項目においてもアウトカム発現数は 10 未満であり、MID-NET®の公表基準に基づき集計値が特定できないようにマスクする必要があることも踏まえ、記載を省略した。

注) 調査 2-2 のカシリビマブ・イムデビマブ群では上記評価項目の対象者数が 10 未満であり、MID-NET®の公表基準に基づき集計値が特定できないようにマスクする必要があるため記載を省略した。

表 2. 調査 3 におけるチキサゲビマブ・シルガビマブと白血球数減少及び血小板数減少との関連 (CTCAE Grade3 以上)

曝露区分	対象者数 (人)	総追跡期間 (人年)	アウトカム 発現数 (N)	粗発現率 (人/人年)	粗ハザード比 [95%CI]	性別・年齢 調整済ハザード比 [95%CI]	SMRW で重み付けした ハザード比* [95%CI]	
白血球数 減少	対照群 曝露群	5306 819	394.437 65.109	48 42	0.122 0.645	reference 5.36 [3.55-8.08]	reference 5.37 [3.54-8.14]	reference 0.75 [0.31-1.79]
血小板数 減少	対照群 曝露群	3718 701	276.480 56.780	34 16	0.123 0.282	reference 2.30 [1.28-4.14]	reference 2.27 [1.26-4.08]	reference 0.87 [0.21-3.62]

SMRW: standardized mortality ratio weighting, CI: confidence interval

* 高次元傾向スコアは、疾患、医薬品及び処置の各次元から発現頻度が上位 200 位以内のコードを選択し M バイアス値を算出した上で、比較する 2 群のうち、患者数が少ない群における患者数の 1/10 個の共変量で算出した。なお、事前に規定した性別、年齢、チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象疾患を含めて 200 個の変数で高次元傾向スコアを算出した。

表 3. 調査 3 におけるチキサゲビマブ・シルガビマブと白血球数減少及び血小板数減少との関連 (CTCAE Grade2 以上)

曝露区分	対象者数 (人)	総追跡期間 (人年)	アウトカム 発現数 (N)	粗発現率 (人/人年)	粗ハザード比 [95%CI]	性別・年齢 調整済ハザード比 [95%CI]	SMRW で重み付けした ハザード比* [95%CI]	
白血球数 減少	対照群 曝露群	5306 819	382.078 63.379	251 84	0.657 1.325	reference 2.06 [1.62-2.63]	reference 2.09 [1.64-2.66]	reference 1.00 [0.61-1.64]
血小板数 減少	対照群 曝露群	3718 701	275.034 56.402	63 26	0.229 0.461	reference 2.03 [1.30-3.19]	reference 2.00 [1.27-3.14]	reference 1.18 [0.45-3.04]

SMRW: standardized mortality ratio weighting, CI: confidence interval

* 高次元傾向スコアは、疾患、医薬品及び処置の各次元から発現頻度が上位 200 位以内のコードを選択し M バイアス値を算出した上で、比較する 2 群のうち、患者数が少ない群における患者数の 1/10 個の共変量で算出した。なお、事前に規定した性別、年齢、チキサゲビマブ・シルガビマブの投与対象疾患を含めて 200 個の変数で高次元傾向スコアを算出した。

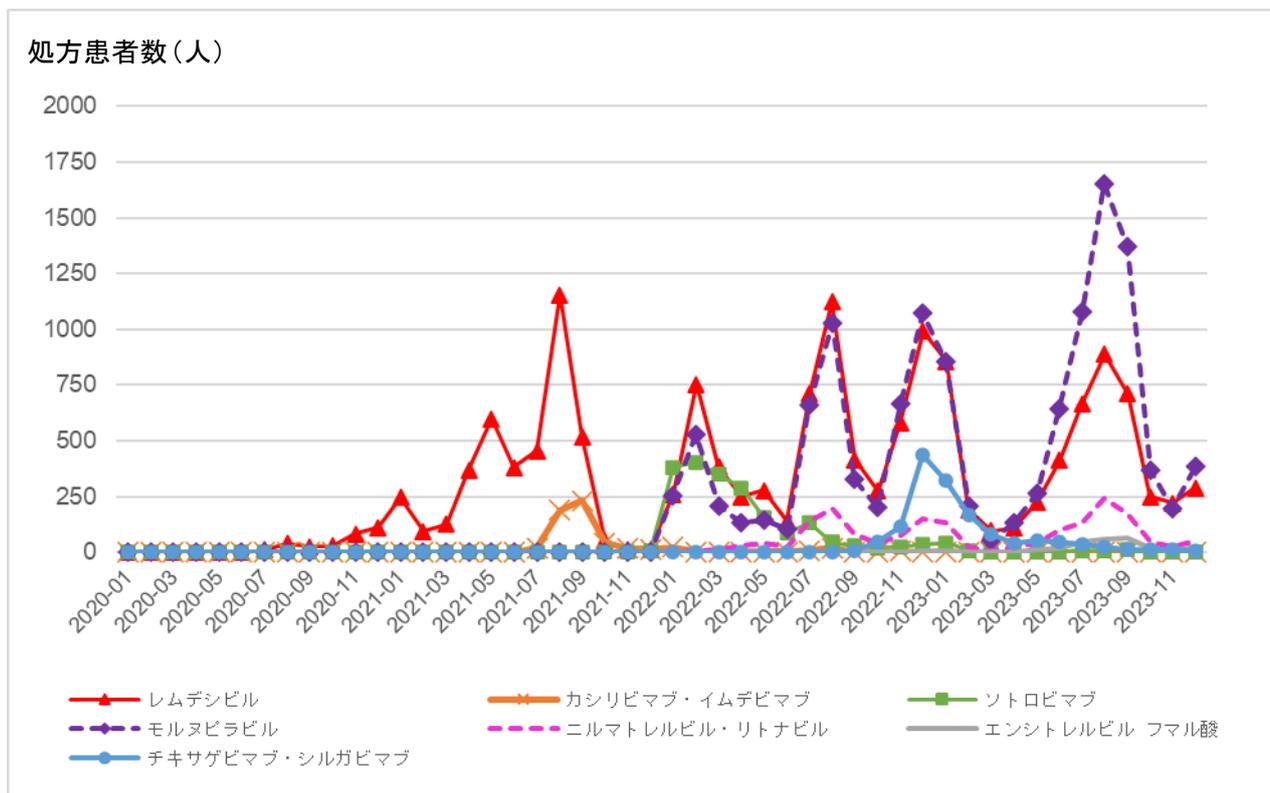


図1. 調査1における特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬の処方患者数の月別推移

調査・研究の名称	MID-NET®を用いた免疫チェックポイント阻害剤処方患者における間質性肺炎の発現状況の評価
調査対象品目	<p>以下のプログラム細胞死 1 に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクロナール抗体（以下、「抗 PD-1 抗体医薬品」）</p> <ul style="list-style-type: none"> • ヒト型抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体：セミプリマブ（遺伝子組換え） • ヒト型抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体：ニボルマブ（遺伝子組換え） • ヒト化抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） <p>以下のプログラム細胞死リガンド 1 に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクロナール抗体（以下、「抗 PD-L1 抗体医薬品」）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 抗 PD-L1 ヒト化モノクロナール抗体：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） • ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクロナール抗体：アベルマブ（遺伝子組換え） • ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクロナール抗体：デュルバルマブ（遺伝子組換え）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本邦では一部の抗悪性腫瘍剤において、諸外国に比べて間質性肺炎の発現率が高いことが報告されており、2004 年から 2017 年に厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構に報告された間質性肺炎の副作用が疑われる症例報告の約 50%では、抗悪性腫瘍剤が被疑薬として含まれている。 ■ 抗悪性腫瘍剤の中でも、免疫チェックポイント阻害剤は作用機序の観点から間質性肺炎を含む免疫関連有害事象が懸念されている。間質性肺炎については、本邦で製造販売承認を受けた全ての抗 PD-1 抗体医薬品及び抗 PD-L1 抗体医薬品において、使用上の注意の警告の項等にて注意喚起が行われており、一定程度の副作用報告が集積している。 ■ 抗 PD-1 抗体医薬品及び抗 PD-L1 抗体医薬品の処方後における、間質性肺炎の発現に影響を及ぼす因子に関する網羅的な情報は、副作用の早期発見による重症化の予防といったリスク最小化策の検討に資する可能性がある。
調査目的	抗 PD-1 抗体医薬品又は PD-L1 抗体医薬品が処方されたがん患者における、間質性肺炎の発現に影響を及ぼす因子を探索的に評価する。
MID-NET®の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：バリデーションされたアウトカム定義が利用可能であることに加え、臨床検査値を用いた評価を実施するために選択</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2023年12月31日</p> <p>データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関（10 拠点 31 病院）のデータを利用</p>
調査方法の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査対象集団 <p>2014年9月2日から2023年12月31日までの期間（組入れ期間）に調査対象品目が初めて処方され、その処方日（以下、「新規処方日」）の前後 30 日以内のがんに関する傷病名を有する患者を組み入れ、以下の除外基準に該当しなかった患者を本調査の対象集団とした。</p> <p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ① 以下の a 及び b の両方の基準に該当する患者。 <ol style="list-style-type: none"> a) 新規処方日の 91 日以前に、医療情報を有さない。 b) 新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までの期間に、病理検査の実施がない。 ② 新規処方日に、2 剤以上の調査対象品目の処方がある患者。

- ③ 新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間（Look back 期間）に、副次アウトカム 1（詳細な定義はアウトカムの項を参照）の発現日がある患者。
- ④ 新規処方日の翌日以降の追跡が不能であった患者。
- ⑤ 新規処方日時点で、18 歳未満である患者。

■ 追跡期間

追跡期間の開始日と終了日を以下のとおり設定した。

- 追跡期間の開始日：新規処方日の翌日
- 追跡期間の終了日：以下のうち、最も早い日
 - ①アウトカムの発現日、②処方継続期間の終了日*、③新規処方日時点の調査対象品目とは異なる調査対象品目が処方された日の前日、④新規処方日時点の併用薬剤（調査対象品目を除く全ての抗悪性腫瘍剤）とは異なる併用薬剤（調査対象品目を除く全ての抗悪性腫瘍剤）が処方された日の前日、⑤肺に関する手術が実施された日の前日、⑥医療情報が発生した最後の日

* 処方継続期間の終了日は、新規処方日を起点とし、先行する処方日と後続の処方日の間隔が Gap period（60 日）以下であれば、処方が継続していると判断し、最終の処方日に Grace period（100 日）を加えた日と定義した。

■ アウトカムの定義

アウトカムは間質性肺炎とし、病名、医薬品、画像検査、検査値等の条件を組み合わせ、以下の主要アウトカム[†]、副次アウトカム 1[†]、副次アウトカム 2 のとおり設定した。

† 「国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」にて作成された、治療を要する間質性肺炎（ただし、放射線肺炎、放射線肺線維症は除く）の定義を用いた。

<主要アウトカム[†]>

以下の全ての条件に合致すること。

- 1) 間質性肺炎に関する確定病名を有すること（病名の開始日を「Index date」とする）。
- 2) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、ステロイド、免疫抑制剤又は抗線維化剤の処方があること。
- 3) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、コンピュータ断層撮影（以下、「CT」）検査の実施又は CT 読影料の加算があること。
- 4) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、Krebs von den Lungen-6（以下、「KL-6」）の検査値が 450 U/mL 以上又は肺サーファクタントプロテイン D（以下、「SP-D」）の検査値が 110 ng/mL 以上に該当すること。

<副次アウトカム 1[†]>

以下の全ての条件に合致すること。

- 1) 間質性肺炎に関する病名（疑い病名も含む）を有すること（病名の開始日を「Index date」とする）。
- 2) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、ステロイド、免疫抑制剤又は抗線維化剤の処方があること。
- 3) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、CT 検査の実施又は CT 読影料の加算があること。
- 4) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、KL-6 の検査値が 450 U/mL 以

	<p>上又は SP-D の検査値が 110 ng/mL 以上に該当すること。</p> <p><副次アウトカム 2> 以下の全ての条件に合致すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 間質性肺炎に関する確定病名を有すること（病名の開始日を「Index date」とする）。 2) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、ステロイド、免疫抑制剤又は抗線維化剤の処方があること。 3) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、CT 検査の実施又は CT 読影料の加算があること。 4) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、KL-6 の検査値が 450 U/mL 以上又は SP-D の検査値が 110 ng/mL 以上に該当すること。 5) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、酸素吸入に関する診療行為が実施されていること。 <p>■ 統計解析</p> <p>全体集団及び調査対象医薬品ごとに、患者数、各アウトカムの発現数及び発現割合を集計した。また、以下の主解析、副次解析、サブグループ解析及び追加解析を実施した。</p> <p><主解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 全体集団において、主要アウトカムについて、Cox 比例ハザードモデルを用いて、各因子（別添 1）のハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。ハザード比については、粗ハザード比に加えて、全ての因子を独立変数として加えたモデルで推定した調整ハザード比を推定した。なお、調査対象医薬品については、ニボルマブ（遺伝子組換え）に対するハザード比を推定した。 <p><副次解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 副次アウトカム 1 及び副次アウトカム 2 について、主解析と同様の解析を実施した。 <p><サブグループ解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 全体集団から、新規処方日の前後 30 日以内に非小細胞肺癌に関連する病名を有する患者に限定して、主解析と同様の解析を実施した[‡]。 <p style="margin-left: 2em;">‡ がん種（①肺癌／②その他のがん）については、調整ハザード比を推定するモデルの独立変数から除いた。</p> <p><追加解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 上記の解析（主解析、副次解析及びサブグループ解析）の結果を踏まえて、独立変数にがんに対する放射線療法を追加し、上記の解析と同様の解析を実施した。
<p>調査結果の概略</p>	<p>■ 調査対象集団</p> <p>組入れ基準を満たす患者は 15,195 人であり、そのうち除外基準に該当せず、本調査の対象集団として含まれた患者は 12,905 人であった。全体集団及び各医薬品の患者数、各アウトカムの発現数及び発現割合は別添 2 のとおりであり、全体集団における各アウトカムの発現割合は、主要アウトカムで 3.00%、副次アウトカム 1 で 7.99%、副次アウトカム 2 で 1.70%であった。</p> <p>全体集団におけるアウトカムの発現までの日数の中央値と四分位範囲は、主要アウトカムで 85.0 日（44.0 日 - 169.0 日）、副次アウトカム 1 で 77.0 日（35.0 日 - 147.0 日）、副次アウトカム 2 で 79.0 日（35.0 日 - 148.5 日）であった。なお、アベルマブ（遺伝子組換え）及びセミプリマブ（遺伝子組換え）の群では、主要アウトカムが発現していなかったため、当</p>

該群の患者を除外した 12,640 人で以降の解析を実施した。

■ 各因子とアウトカムとの関連

全体集団における、各因子の患者数、各アウトカムの発現数、発現割合並びにハザード比及びその 95%信頼区間は別添 3 のとおりであった。

検討した因子のうち、調査対象医薬品以外の因子とアウトカムとの関連について、主解析では、特に、以下の因子のハザード比が高い値を示した：男性（1.30 [0.99-1.70]）、65 歳以上の患者（1.41 [1.10-1.81]）、肺癌の病名を有する患者（1.67 [1.30-2.16]）、抗細胞殺傷性 T リンパ球抗原 4（以下、「CTLA-4」）医薬品の処方がある患者（2.20 [1.49-3.24]）、間質性肺炎の既往を有する患者（1.68 [1.32-2.15]）、肺病変の既往を有する患者（1.25 [1.00-1.56]）、C 反応性蛋白が高値の患者（0.3~1.0 mg/dL : 1.28 [0.97-1.67]、1.0 mg/dL 以上 : 1.45 [1.13-1.86]）、乳酸脱水素酵素が 222 mg/dl より高い患者（1.51 [1.23-1.86]）。副次解析、サブグループ解析、追加解析でも同様の傾向が示された。

調査対象医薬品とアウトカムとの関連について、主解析におけるニボルマブ（遺伝子組換え）に対する調整ハザード比は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）で 1.32 [1.01-1.72]、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）で 0.64 [0.41-0.98]、デュルバルマブ（遺伝子組換え）で 1.11 [0.74-1.67] であった。副次解析（副次アウトカム 1 及び副次アウトカム 2）の結果は、主解析の結果と同様の傾向が認められた。また、非小細胞肺癌の病名を有する集団（サブグループ解析）における調整ハザード比は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）では主解析の結果と同様の傾向が認められたが、デュルバルマブ（遺伝子組換え）では 2.40 [1.26-4.54] と主解析よりも高い値を示した。一方、主要アウトカムに関する追加解析において、主解析（全体集団）では、ニボルマブ（遺伝子組換え）に対する調整ハザード比は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）で 1.28 [0.98-1.68]、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）で 0.63 [0.41-0.98]、デュルバルマブ（遺伝子組換え）で 0.93 [0.61-1.44] であり、サブグループ解析では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）で 1.57 [0.93-2.65]、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）で 0.64 [0.29-1.41]、デュルバルマブ（遺伝子組換え）で 1.66 [0.83-3.35] であった。

■ 結果を踏まえた考察

- 本調査は、探索的な検討ではあるものの、抗 PD-1 抗体医薬品及又は PD-L1 抗体医薬品が処方されたがん患者における間質性肺炎の発現に関わる多くの因子の候補が特定された。具体的には、男性、65 歳以上の患者、肺癌の病名を有する患者、抗 CTLA-4 医薬品の処方がある患者、間質性肺炎の既往を有する患者、肺病変の既往を有する患者、C 反応性蛋白が高値の患者、乳酸脱水素酵素が 222 mg/dl より高い患者において間質性肺炎の発現リスクが高い傾向が示唆された。
- また、調査対象医薬品間の間質性肺炎の発現リスクについては、ニボルマブ（遺伝子組換え）と比較して、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の発現リスクが高い傾向が示唆された。非小細胞肺癌の病名を有する患者に限定したサブグループ解析では、ニボルマブ（遺伝子組換え）と比較して、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のみならず、デュルバルマブ（遺伝子組換え）についても発現リスクが高い傾向が示唆された。しかしながら、追加解析において、がんに対する放射線療法の有無についても調整した結果、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の調整ハザード比は 2.40 から 1.66 に低下した。非小細胞肺

癌の病名を有する患者において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の処方患者の多くは、がんに対する放射線療法を有しており、根治的化学放射線療法後の維持療法の患者であることが想定されるところ、追加解析結果を踏まえると、放射線療法による肺臓炎の影響で、ニボルマブ（遺伝子組換え）と比較してデュルバルマブ（遺伝子組換え）における発現リスクが高い傾向となった可能性が考えられた。

- 本調査では、探索的調査の結果であり、がんのステージ、治療ライン、効能又は効果等が考慮できていないことや医薬品によっては患者数が少なく、十分な精度が担保できていないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。また、同時期に取得した因子又は取得時期の前後関係が不明である因子を同時に評価しているため、適切に評価できていない因子がある可能性は否定できない。具体的には、喫煙については、間質性肺炎の既往、肺病変の既往や肺癌等の中間因子の可能性のある因子と同時に評価しているため、発現リスクを過小評価している可能性があると考ええる。

表 1. 医薬品と患者背景因子

因子	特定時期	特定方法	カテゴリー
医薬品群	新規処方日	医薬品の処方情報から特定した。	①ニボルマブ（遺伝子組換え）／②ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）／③アベルマブ（遺伝子組換え）／④アテゾリズマブ（遺伝子組換え）／⑤デュルバルマブ（遺伝子組換え）／⑥セミプリマブ（遺伝子組換え）
性別	新規処方日		①男性／②女性
年齢	新規処方日		①65歳未満／②65歳以上
がん種	新規処方日の前後 30 日以内	肺癌に関連する病名（疑い病名を含む）の付与状況から特定した。	①肺癌／②その他
新規処方時期	新規処方日		①COVID-19 流行以前の期間（2020 年 1 月 15 日以前の期間）／②流行後の期間（2020 年 1 月 15 日より後の期間）
免疫チェックポイント阻害剤以外の抗悪性腫瘍剤	新規処方日	抗 PD-1 抗体医薬品、抗 PD-L1 抗体薬品及び抗 CTLA-4 抗体医薬品以外の抗悪性腫瘍剤の処方から特定した。	①あり／②なし
抗 CTLA-4 抗体医薬品	新規処方日		①あり／②なし
抗 PD-1 抗体医薬品／抗 PD-L1 抗体薬品以外の抗悪性腫瘍剤	新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までの期間	抗 PD-1 抗体医薬品及び抗 PD-L1 抗体薬品以外の抗悪性腫瘍剤の処方から特定した（抗 CTLA-4 抗体医薬品を含む）。	①あり／②なし
腎機能	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	期間における新規処方日に最も近い検査日の情報から特定した。	①60 mL/min/1.73 m ² 以上（欠測含む）／②30 以上 60 未満／③30 未満
がんに対する手術*	新規処方日の 90 日前から新規処方日まで		①あり／②なし
肺に関する手術	データ期間の開始日から新規処方日の前日までの期間		①あり／②なし
胸部癌に対する放射線療法	データ期間の開始日から新規処方日までの期間		①あり／②なし
間質性肺炎の既往	データ期間の開始日から新規処方日までの期間	間質性肺炎の確定病名が付与されているか	①あり／②なし
肺病変の既往	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	間質性肺炎、肺癌、感染症以外の肺病変に関する病名（疑い病名を含む）が付与されているか	①あり／②なし
喫煙	データ期間の開始日から新規処方日までの期間	入院情報から特定した。なお、特定期間に入院記録が 1 度もない患者は「②なし」に分類した。	①あり／②なし
自己免疫疾患の既往	データ期間の開始日から新規処方日までの期間	病名（疑い病名を含む）が付与されているか**	①あり／②なし
好中球リンパ球比	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	新規処方日に最も近い検査日の好中球数とリンパ球数の情報から特定した。	①3 以下（欠測含む）／②3 超
C 反応性蛋白	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	新規処方日に最も近い検査日の情報から特定した。	①0.3 mg/dL 以下（欠測含む）／②0.3～1.0／③1.0 以上
乳酸脱水素酵素	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	新規処方日に最も近い検査日の情報から特定した。	①222 IU/L 以下（欠測含む）／②222 超
がんに対する放射線療法***	新規処方日の 90 日前から新規処方日まで		①あり／②なし

* サブグループ解析では、特定時期を「新規処方日の 250 日前から新規処方日まで」としている。

** 自己免疫疾患に分類され得る疾患を広く特定できるよう、広範な定義を用いている。なお、代表的な疾患として、以下の疾患を含めている：溶血性貧血、抗リン脂質抗体症候群、特発性血小板減少性紫斑病、サルコイドーシス、パセドウ病を含む甲状腺炎、1 型糖尿病、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、天疱瘡、乾癬、エリテマトーデス、関節リウマチ、ベーチェット病、膠原病、等。

*** 追加解析のみで考慮した因子である。なお、サブグループ解析では、特定時期を「新規処方日の 50 日前から新規処方日まで」としている。

表 2. 全体集団及び各調査対象医薬品の患者数、各アウトカムの発現数及び発現割合

	患者数	主要アウトカム		副次アウトカム 1		副次アウトカム 2	
		発現数	(割合)	発現数	(割合)	発現数	(割合)
全体集団	12,905	387	(3.00)	1,031	(7.99)	220	(1.70)
ニボルマブ (遺伝子組換え)	5,525	148	(2.68)	320	(5.79)	83	(1.50)
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)	4,402	171	(3.88)	451	(10.25)	98	(2.23)
アベルマブ (遺伝子組換え)	234	0	(0.00)	<10*	(-)	0	(0.00)
アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	1,757	31	(1.76)	131	(7.46)	18	(1.02)
デュルバルマブ (遺伝子組換え)	956	37	(3.87)	123	(12.87)	21	(2.20)
セミプリマブ (遺伝子組換え)	31	0	(0.00)	<10*	(-)	0	(0.00)

*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。

表3. 各因子のハザード比及びその95%信頼区間

	全体集団										サブグループ [†]					
	患者数	主要アウトカム				副次アウトカム1				副次アウトカム2				主要アウトカム		
		cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	患者数	aHR [95%信頼区間]			
全体集団	12,640													3,077		
調査対象医薬品																
ニボルマブ (遺伝子組換え)	5,525	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	739	1.00		
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)	4,402	1.31 [1.05 - 1.64]	1.32 [1.01 - 1.72]	1.65 [1.43 - 1.90]	1.40 [1.18 - 1.66]	1.36 [1.01 - 1.82]	1.42 [0.99 - 2.03]	1,471	1.68 [1.01 - 2.80]							
アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	1,757	0.63 [0.42 - 0.92]	0.64 [0.41 - 0.98]	1.23 [1.01 - 1.51]	0.89 [0.70 - 1.13]	0.65 [0.39 - 1.08]	0.71 [0.40 - 1.27]	482	0.65 [0.30 - 1.42]							
デュルバルマブ (遺伝子組換え)	956	1.39 [0.97 - 2.00]	1.11 [0.74 - 1.67]	2.18 [1.77 - 2.68]	1.44 [1.13 - 1.82]	1.39 [0.86 - 2.25]	1.24 [0.72 - 2.12]	385	2.40 [1.26 - 4.54]							
性別																
女性	3,669	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	755	1.00							
男性	8,971	1.57 [1.23 - 2.02]	1.30 [0.99 - 1.70]	1.33 [1.15 - 1.54]	1.19 [1.02 - 1.39]	1.97 [1.39 - 2.81]	1.55 [1.06 - 2.26]	2,322	1.00 [0.67 - 1.48]							
年齢																
65歳未満	3,740	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	777	1.00							
65歳以上	8,900	1.46 [1.15 - 1.86]	1.41 [1.10 - 1.81]	1.23 [1.07 - 1.42]	1.17 [1.01 - 1.35]	1.44 [1.04 - 1.97]	1.40 [1.01 - 1.94]	2,300	1.24 [0.85 - 1.81]							
がん種																
その他のがん	7,606	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00									
肺癌	5,034	2.33 [1.90 - 2.86]	1.67 [1.30 - 2.16]	2.61 [2.29 - 2.96]	2.02 [1.73 - 2.37]	2.55 [1.94 - 3.36]	1.60 [1.14 - 2.24]									
初回処方時期																
COVID-19流行前	3,569	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1,240	1.00							
COVID-19流行後	9,071	0.76 [0.62 - 0.94]	0.89 [0.70 - 1.12]	0.93 [0.82 - 1.06]	0.90 [0.78 - 1.05]	0.67 [0.51 - 0.88]	0.75 [0.55 - 1.03]	1,837	0.81 [0.57 - 1.15]							
免疫チェックポイント阻害剤以外の抗悪性腫瘍剤 (t ₀)																
なし	8,308	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2,094	1.00							
あり	4,332	0.79 [0.63 - 0.98]	0.91 [0.70 - 1.18]	1.40 [1.24 - 1.59]	1.48 [1.27 - 1.72]	0.82 [0.61 - 1.09]	1.03 [0.73 - 1.46]	983	0.95 [0.65 - 1.38]							
抗CTLA-4抗体医薬品 (t ₀)																
なし	11,774	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2,890	1.00							
あり	866	1.79 [1.29 - 2.48]	2.20 [1.49 - 3.24]	1.26 [1.00 - 1.59]	1.71 [1.31 - 2.24]	1.94 [1.28 - 2.94]	2.71 [1.64 - 4.50]	187	2.75 [1.33 - 5.69]							
抗PD-1抗体医薬品/抗PD-L1抗体医薬品以外の抗悪性腫瘍剤 (t ₀ の前90日)																
なし	6,884	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1,717	1.00							
あり	5,756	0.94 [0.77 - 1.15]	1.07 [0.84 - 1.34]	0.91 [0.80 - 1.03]	1.14 [0.99 - 1.31]	0.98 [0.75 - 1.28]	1.14 [0.84 - 1.56]	1,360	0.79 [0.53 - 1.17]							
腎機能																
60mL/min/1.73 m ² 以上 (不明を含む)	8,090	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2,133	1.00							
30以上60未満	4,091	0.99 [0.80 - 1.22]	0.98 [0.79 - 1.22]	0.88 [0.77 - 1.00]	0.99 [0.87 - 1.14]	0.99 [0.75 - 1.32]	1.01 [0.76 - 1.36]	883	1.17 [0.84 - 1.63]							
30未満	459	0.69 [0.37 - 1.29]	0.67 [0.35 - 1.27]	0.82 [0.58 - 1.16]	1.00 [0.70 - 1.43]	0.98 [0.48 - 2.01]	0.97 [0.47 - 2.01]	61	* [* - *]							

cHR:粗ハザード比、aHR:調整ハザード比

*推定不能であった。

†全体集団から、新規処方日の前後30日以内に非小細胞肺癌に関連する病名を有する患者に限定して評価した。

表3. 各因子のハザード比及びその95%信頼区間(続き)

	全体集団										サブグループ [†]								
	患者数	主要アウトカム				副次アウトカム1				副次アウトカム2				主要アウトカム					
		cHR	95%信頼区間		aHR	95%信頼区間		cHR	95%信頼区間		aHR	95%信頼区間		cHR	95%信頼区間		aHR	95%信頼区間	
がんに対する手術																			
なし	11,411	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		2,736	1.00		
あり	1,229	0.66	[0.45 - 0.98]	0.80	[0.53 - 1.19]	0.60	[0.47 - 0.77]	0.77	[0.60 - 0.99]	0.70	[0.42 - 1.17]	0.89	[0.53 - 1.50]			341	0.75	[0.43 - 1.33]	
肺に関する手術																			
なし	11,451	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		2,509	1.00		
あり	1,189	1.32	[0.99 - 1.77]	0.96	[0.70 - 1.30]	1.02	[0.84 - 1.24]	0.77	[0.63 - 0.95]	1.39	[0.95 - 2.04]	1.03	[0.69 - 1.54]			568	0.85	[0.54 - 1.33]	
胸部癌に対する放射線療法																			
なし	9,573	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1,874	1.00		
あり	3,067	1.39	[1.13 - 1.73]	1.06	[0.83 - 1.34]	1.25	[1.10 - 1.44]	1.02	[0.87 - 1.18]	1.49	[1.13 - 1.98]	1.12	[0.82 - 1.53]			1,203	0.77	[0.53 - 1.11]	
間質性肺炎の既往																			
なし	11,013	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		2,509	1.00		
あり	1,627	1.93	[1.52 - 2.44]	1.68	[1.32 - 2.15]	1.16	[0.97 - 1.37]	1.09	[0.91 - 1.30]	2.35	[1.74 - 3.17]	2.09	[1.53 - 2.85]			568	2.06	[1.45 - 2.91]	
肺病変の既往																			
なし	8,335	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1,237	1.00		
あり	4,305	1.84	[1.50 - 2.24]	1.25	[1.00 - 1.56]	1.80	[1.59 - 2.03]	1.29	[1.12 - 1.47]	1.95	[1.50 - 2.54]	1.25	[0.94 - 1.67]			1,840	1.16	[0.83 - 1.60]	
喫煙																			
なし	5,513	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		940	1.00		
あり	7,127	1.59	[1.28 - 1.97]	1.15	[0.90 - 1.46]	1.35	[1.19 - 1.53]	1.02	[0.88 - 1.17]	1.76	[1.31 - 2.34]	1.14	[0.83 - 1.58]			2,137	1.20	[0.82 - 1.74]	
自己免疫疾患の既往																			
なし	3,280	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		659	1.00		
あり	9,360	1.16	[0.92 - 1.48]	1.04	[0.81 - 1.32]	1.03	[0.89 - 1.19]	0.96	[0.83 - 1.10]	1.08	[0.79 - 1.47]	0.94	[0.68 - 1.29]			2,418	0.97	[0.66 - 1.42]	
好中球リンパ球比																			
3以下(欠測含む)	5,489	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1,174	1.00		
3超	7,151	1.23	[1.00 - 1.50]	0.95	[0.76 - 1.18]	1.16	[1.02 - 1.31]	0.91	[0.80 - 1.04]	1.38	[1.05 - 1.81]	0.93	[0.70 - 1.25]			1,903	0.91	[0.65 - 1.27]	
C反応性蛋白																			
0.3 mg/dL以下(欠測含む)	5,248	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1,045	1.00		
0.3~1.0	2,681	1.48	[1.14 - 1.94]	1.28	[0.97 - 1.67]	1.32	[1.12 - 1.56]	1.15	[0.97 - 1.36]	2.12	[1.46 - 3.09]	1.77	[1.21 - 2.59]			630	1.09	[0.70 - 1.69]	
1.0以上	4,711	1.80	[1.43 - 2.27]	1.45	[1.13 - 1.86]	1.68	[1.46 - 1.94]	1.34	[1.15 - 1.56]	2.89	[2.09 - 4.00]	2.28	[1.61 - 3.23]			1,402	1.58	[1.08 - 2.31]	
乳酸脱水素酵素																			
222 IU/L以下(欠測含む)	8,170	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1,821	1.00		
222超	4,470	1.59	[1.30 - 1.94]	1.51	[1.23 - 1.86]	1.57	[1.39 - 1.78]	1.40	[1.24 - 1.60]	1.88	[1.44 - 2.45]	1.73	[1.32 - 2.27]			1,256	1.42	[1.04 - 1.93]	

cHR:粗ハザード比、aHR:調整ハザード比

*推定不能であった。

†全体集団から、新規処方日の前後30日以内に非小細胞肺癌に関連する病名を有する患者に限定して評価した。

調査・研究の名称	ピオグリタゾン塩酸塩による骨折発現のリスク評価
調査対象品目	以下のピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 <ul style="list-style-type: none"> ピオグリタゾン塩酸塩 アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩配合剤 ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド配合剤
調査背景	<p>■ ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤について、女性では外国の臨床試験をはじめ複数の先行研究にて一貫した骨折の発現リスクの増加が認められているが、男性では一貫した結果は得られていない。また、多くの先行研究は欧米の2型糖尿病患者を対象として評価されており、本邦を含むアジアの2型糖尿病患者を対象とした研究は限られている。</p> <p>■ 本調査では、本邦における大規模医療情報データベースを用い、性別による差異の有無を含め、ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤が処方された2型糖尿病患者における骨折の発現リスクについて調査した。</p>
調査目的	2型糖尿病患者におけるピオグリタゾン塩酸塩含有製剤処方後の骨折の発現リスクを、メトホルミン塩酸塩含有製剤を対照として調査対象集団の全体及び性別ごとに評価する。
NDBの選定理由とデータ期間	<p>選定理由：異なる医療機関にわたり患者を追跡可能であること及び日本における患者の悉皆性が高いことを考慮して選択した。</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2021年3月31日</p>
調査方法の概略	<p>■ 調査デザイン コホートデザイン</p> <p>■ 調査対象集団 2012年4月1日から2021年3月31日までの期間において、ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤又はメトホルミン塩酸塩含有製剤¹の処方又は調剤（以下、「処方」）がある患者のうち、最も早い処方日（t_0）と同月又は前月に2型糖尿病に関する傷病名が付与されている患者を特定した。このうち、以下の①～④のいずれの除外基準も満たさない患者を調査対象集団とした。なお、t_0においてピオグリタゾン塩酸塩含有製剤が処方されている患者を曝露群、メトホルミン塩酸塩含有製剤が処方されている患者を対照群に分類した。</p> <p>① t_0より1年以上前に診療報酬請求がない患者</p> <p>② t_0において、ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤及びメトホルミン塩酸塩含有製剤の双方、又はピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩配合剤が処方されている患者</p> <p>③ t_0より前の全期間において、ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤、メトホルミン塩酸塩含有製剤、又はピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩配合剤が処方されている患者</p> <p>④ t_0が最終の診療報酬請求がある月の末日である患者</p> <p>¹メトホルミン塩酸塩、アナグリプチン・メトホルミン塩酸塩配合剤、アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩配合剤又はビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩配合剤</p> <p>■ 追跡期間 追跡期間の開始日と終了日を以下のとおり定義した。</p>

- 追跡開始日： t_0 の翌日
- 追跡終了日：以下のうち最も早い日
 - ① 処方継続期間²の終了日
 - ② 異なる群（曝露群又は対照群）に分類された薬剤の処方日
 - ③ ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩配合剤の処方日
 - ④ アウトカム発現日
 - ⑤ 最終の診療報酬請求がある月の末日

² 処方日に処方日数を加えた日と、後続の処方日の間隔（Gap period）が63日以内の場合に、処方が継続しているとみなした。その上で、処方が継続しているとみなした最後の処方日に処方日数と63日（Grace period）を加えた日を処方継続期間の終了日とした。

■ アウトカム定義

- 骨折に係る病名の付与日（診療開始日又は入院年月日）の前14日から後14日の期間に、検査（X線撮影）及び処置（整復術、固定術、人工骨頭置換術又は人工関節置換術）が実施されていることと定義した。なお、病名の付与日をアウトカム発現日と定義した。
- 骨折の発現部位を問わない全骨折及び骨折の発現部位（上肢、遠位上肢、下肢、大腿骨、遠位下肢、脊椎、肋骨及び胸骨、骨盤並びにその他）別にアウトカムを定義した。

■ 解析方法

- 主要解析として、調査対象集団の全体及び性別ごとに、全骨折及び骨折の各発現部位のそれぞれをアウトカムとした上で、Cox 比例ハザードモデルを用い、曝露群の対照群に対するアウトカム発現の調整ハザード比³とその95%信頼区間を推定した。
- サブグループ解析として、調査対象集団の全体を以下の①～④の集団に限定し、全骨折について主要解析と同様の解析を実施した。
 - ① 年齢階級別（65歳未満、65歳以上）の患者
 - ② 骨折既往歴の無い患者
 - ③ その他の糖尿病治療薬の処方がない患者⁴
 - ④ 経口ステロイドの処方が無い患者
- 感度解析として、調査対象集団の全体における全骨折について、主要解析における条件設定を以下の①～③のとおり、それぞれ変更した解析を実施した。
 - ① アウトカム定義に用いる骨折に係る病名を確定病名に限定し、処置の条件を除外⁵
 - ② アウトカム定義に用いる時系列条件を14日から7日に変更⁶
 - ③ 処方継続期間を定義するための Grace period を365日に変更

³ 性別（調査対象集団の全体の評価のみ）、年齢、2型糖尿病の罹病期間、既往歴（骨折、骨粗鬆症、関節リウマチ、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病性細小血管症）及び処方歴（dipeptidyl peptidase-4 阻害薬（以下、「DPP-4 阻害薬」）、スルホニル尿素薬、sodium glucose cotransporter 2 阻害薬（以下、「SGLT2 阻害薬」）、インスリン、経口ステロイド薬及び睡眠薬）で調整。

⁴ ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤又はメトホルミン塩酸塩含有製剤以外のその他の糖尿病治療薬（DPP-4 阻害薬、スルホニル尿素薬、SGLT2 阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシターゼ阻害薬、glucagon-like peptide-1 受容体作動薬、インスリン及び配合剤）が処方されていない患者に限定した上で、追跡終了日の基準^⑥として「その他の糖尿病治療薬の処方日」を追加。

⁵ アウトカム定義：骨折に係る確定病名の付与日の前14日から後14日の期間に、検査（X線撮影）が実施されていること。

⁶ アウトカム定義：骨折に係る病名の付与日の前7日から後7日の期間中に、検査（X線撮影）及び処置（整復術、固定術、人工骨頭置換術又は人工関節置換術）が実施されていること。

調査結果の
概略

■ 患者背景

- 本調査の調査対象集団は 3,234,950 人（曝露群：397,080 人、対照群：2,837,870 人）であり、このうち、男性が 1,975,647 人（曝露群：239,017 人、対照群：1,736,630 人）、女性が 1,259,303 人（曝露群：158,063 人、対照群：1,101,240 人）であった（別添 表 1-1～表 1-3）。
- 調査対象集団の全体及び男性では、年齢、慢性腎臓病及び糖尿病細小血管症の既往、DPP-4 阻害薬、スルホニル尿素薬及び SGLT2 阻害薬の処方について、曝露群及び対照群間で標準化差が 0.1 を超える差異が認められた。女性では、これら因子に加えて、骨粗鬆症の既往について、曝露群及び対照群間で標準化差が 0.1 を超える差異が認められた。

■ 曝露群の対照群に対する骨折発現の調整ハザード比

- 主要解析における全骨折の調整ハザード比（95%信頼区間）は、調査対象集団の全体で 1.35（1.33 - 1.37）、男性で 1.30（1.27 - 1.33）、女性で 1.38（1.36 - 1.41）であった（別添 表 2）。
- 主要解析における骨折の各発現部位の調整ハザード比について、調査対象集団の全体において、遠位下肢で 1.61（1.55 - 1.66）、遠位上肢で 1.48（1.43 - 1.53）と特に高く、全ての発現部位でその信頼区間の下限は 1 を超えていた。男性及び女性においても同様に、遠位下肢と遠位上肢で特に調整ハザード比は高く、全ての発現部位でその信頼区間の下限は 1 を超えていた。
- サブグループ解析における調整ハザード比について、各調整ハザード比は 1.33～1.42 であり、いずれのサブグループ解析においても、その信頼区間の下限は 1 を超えていた（別添 表 3）。
- 感度解析における調整ハザード比について、各調整ハザード比は 1.31～1.35 であり、いずれの感度解析においても、その信頼区間の下限は 1 を超えていた（別添 表 4）。

■ 結果を踏まえた考察

- 調査対象集団の全体におけるピオグリタゾン塩酸塩含有製剤処方後の骨折の発現リスクは、メトホルミン塩酸塩含有製剤と比較して高く、全てのサブグループ解析及び感度解析においても同様であった。また、骨折の発現部位別では、特に遠位肢でピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による骨折の発現リスクが高かった。
- 性別ごとの評価においても、ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤処方後の骨折の発現リスクは、男性及び女性ともにメトホルミン塩酸塩含有製剤と比較して高く、性別間で発現リスクの程度に大きな差異は認められなかった。また、骨折の発現部位別の評価においても性別間で大きな差異は認められず、ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤処方後の骨折の発現リスクは性別に関わらない共通のリスクと考えられた。
- 本調査は、臨床的観点を踏まえて骨折のアウトカム定義を設定しているものの、その妥当性についてバリデーションは実施されていないことや、潜在的な交絡因子（例：骨密度や Body Mass Index 等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないこと等の限界があることに留意が必要である。

表 1-1. 曝露及び対照群別の患者背景（調査対象集団の全体）

	曝露群 (n=397,080)		対照群 (n=2,837,870)	
	人数	(%)	人数	(%)
基本属性				
性別				
男性	239,017	(60.19)	1,736,630	(61.19)
女性	158,063	(39.81)	1,101,240	(38.81)
年齢				
29 歳以下	3,199	(0.81)	47,332	(1.67)
30～39 歳	11,709	(2.95)	142,429	(5.02)
40～49 歳	35,590	(8.96)	384,656	(13.55)
50～59 歳	62,934	(15.85)	578,633	(20.39)
60～64 歳	49,953	(12.58)	374,994	(13.21)
65～69 歳	57,918	(14.59)	442,243	(15.58)
70～74 歳	57,425	(14.46)	364,033	(12.83)
75～79 歳	52,358	(13.19)	254,428	(8.97)
80～84 歳	38,976	(9.82)	151,221	(5.33)
85～89 歳	19,713	(4.96)	71,179	(2.51)
90 歳以上	7,305	(1.84)	26,722	(0.94)
2 型糖尿病の罹病期間				
3 年未満	128,326	(32.32)	946,730	(33.36)
3 年以上～5 年未満	67,218	(16.93)	430,853	(15.18)
5 年以上～7 年未満	57,568	(14.50)	427,761	(15.07)
7 年以上～9 年未満	45,391	(11.43)	372,826	(13.14)
9 年以上～10 年未満	17,966	(4.52)	145,903	(5.14)
10 年以上～	80,611	(20.30)	513,797	(18.11)
既往歴				
骨折	32,495	(8.18)	245,881	(8.66)
骨粗鬆症	32,916	(8.29)	170,886	(6.02)
関節リウマチ	40,991	(10.32)	318,318	(11.22)
慢性腎臓病	111,493	(28.08)	985,296	(34.72)
慢性閉塞性肺疾患	11,034	(2.78)	84,318	(2.97)
糖尿病細小血管症	160,067	(40.31)	1,356,432	(47.80)
処方又は調剤歴				
DPP-4 阻害薬	268,571	(67.64)	1,702,234	(59.98)
スルホニル尿素薬	133,896	(33.72)	598,431	(21.09)
SGLT2 阻害薬	18,168	(4.58)	243,906	(8.59)
インスリン	43,383	(10.93)	392,873	(13.84)
経口ステロイド薬	20,021	(5.04)	138,781	(4.89)
睡眠薬	73,558	(18.52)	429,319	(15.13)

DPP-4 阻害薬：dipeptidyl peptidase-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬：sodium glucose cotransporter 阻害薬

表 1-2. 曝露及び対照群別の患者背景 (男性)

	曝露群 (n=239,017)		対照群 (n=1,736,630)	
	人数	(%)	人数	(%)
基本属性				
年齢				
29歳以下	2,022	(0.85)	26,238	(1.51)
30～39歳	8,245	(3.45)	91,896	(5.29)
40～49歳	26,772	(11.20)	275,891	(15.89)
50～59歳	43,183	(18.07)	385,195	(22.18)
60～64歳	31,988	(13.38)	235,098	(13.54)
65～69歳	35,432	(14.82)	265,633	(15.30)
70～74歳	33,028	(13.82)	207,681	(11.96)
75～79歳	28,595	(11.96)	137,610	(7.92)
80～84歳	19,475	(8.15)	74,374	(4.28)
85～89歳	8,130	(3.40)	29,347	(1.69)
90歳以上	2,147	(0.90)	7,667	(0.44)
2型糖尿病の罹病期間				
3年未満	81,606	(34.14)	602,299	(34.68)
3年以上～5年未満	41,694	(17.44)	270,969	(15.60)
5年以上～7年未満	34,669	(14.50)	263,891	(15.20)
7年以上～9年未満	26,672	(11.16)	225,507	(12.99)
9年以上～10年未満	10,397	(4.35)	86,337	(4.97)
10年以上～	43,979	(18.40)	287,627	(16.56)
既往歴				
骨折	13,601	(5.69)	114,283	(6.58)
骨粗鬆症	5,149	(2.15)	28,488	(1.64)
関節リウマチ	18,083	(7.57)	143,738	(8.28)
慢性腎臓病	68,911	(28.83)	620,187	(35.71)
慢性閉塞性肺疾患	8,532	(3.57)	64,161	(3.69)
糖尿病細小血管症	96,286	(40.28)	839,064	(48.32)
処方又は調剤歴				
DPP-4阻害薬	163,036	(68.21)	1,048,190	(60.36)
スルホニル尿素薬	80,710	(33.77)	368,145	(21.20)
SGLT2阻害薬	11,777	(4.93)	158,466	(9.12)
インスリン	25,625	(10.72)	244,104	(14.06)
経口ステロイド薬	10,690	(4.47)	73,255	(4.22)
睡眠薬	35,113	(14.69)	210,122	(12.10)

DPP-4阻害薬：dipeptidyl peptidase-4阻害薬、SGLT2阻害薬：sodium glucose cotransporter阻害薬

表 1-3. 曝露及び対照群別の患者背景 (女性)

	曝露群 (n=158,063)		対照群 (n=1,101,240)	
	人数	(%)	人数	(%)
基本属性				
年齢				
29 歳以下	1,177	(0.74)	21,094	(1.92)
30～39 歳	3,464	(2.19)	50,533	(4.59)
40～49 歳	8,818	(5.58)	108,765	(9.88)
50～59 歳	19,751	(12.50)	193,438	(17.57)
60～64 歳	17,965	(11.37)	139,896	(12.70)
65～69 歳	22,486	(14.23)	176,610	(16.04)
70～74 歳	24,397	(15.43)	156,352	(14.20)
75～79 歳	23,763	(15.03)	116,818	(10.61)
80～84 歳	19,501	(12.34)	76,847	(6.98)
85～89 歳	11,583	(7.33)	41,832	(3.80)
90 歳以上	5,158	(3.26)	19,055	(1.73)
2 型糖尿病の罹病期間				
3 年未満	46,720	(29.56)	344,431	(31.28)
3 年以上～5 年未満	25,524	(16.15)	159,884	(14.52)
5 年以上～7 年未満	22,899	(14.49)	163,870	(14.88)
7 年以上～9 年未満	18,719	(11.84)	147,319	(13.38)
9 年以上～10 年未満	7,569	(4.79)	59,566	(5.41)
10 年以上～	36,632	(23.18)	226,170	(20.54)
既往歴				
骨折	18,894	(11.95)	131,598	(11.95)
骨粗鬆症	27,767	(17.57)	142,398	(12.93)
関節リウマチ	22,908	(14.49)	174,580	(15.85)
慢性腎臓病	42,582	(26.94)	365,109	(33.15)
慢性閉塞性肺疾患	2,502	(1.58)	20,157	(1.83)
糖尿病細小血管症	63,781	(40.35)	517,368	(46.98)
処方又は調剤歴				
DPP-4 阻害薬	105,535	(66.77)	654,044	(59.39)
スルホニル尿素薬	53,186	(33.65)	230,286	(20.91)
SGLT2 阻害薬	6,391	(4.04)	85,440	(7.76)
インスリン	17,758	(11.23)	148,769	(13.51)
経口ステロイド薬	9,331	(5.90)	65,526	(5.95)
睡眠薬	38,445	(24.32)	219,197	(19.90)

DPP-4 阻害薬 : dipeptidyl peptidase-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬 : sodium glucose cotransporter 阻害薬

表 2. 骨折発現の調整ハザード比及びその 95%信頼区間（主要解析）

	曝露群			対照群			調整ハザード比 ¹	
	アウトカム 発現数	総追跡期間 (1,000 人年)	発現率 (/1,000 人年)	アウトカム 発現数	総追跡期間 (1,000 人年)	発現率 (/1,000 人年)	推定値	(95%信頼区間)
調査対象集団の全体								
全骨折	22,761	804.93	28.28	114,823	6,347.18	18.09	1.35	(1.33-1.37)
上肢	6,145	835.44	7.36	30,205	6,510.17	4.64	1.42	(1.38-1.46)
遠位上肢	4,634	838.06	5.53	22,301	6,524.15	3.42	1.48	(1.43-1.53)
下肢	7,352	835.73	8.80	33,713	6,512.49	5.18	1.44	(1.40-1.48)
大腿骨	3,346	843.76	3.97	13,760	6,553.98	2.10	1.26	(1.21-1.31)
遠位下肢	4,264	839.02	5.08	20,826	6,527.35	3.19	1.61	(1.55-1.66)
脊椎	4,829	839.38	5.75	20,980	6,534.82	3.21	1.34	(1.30-1.39)
肋骨及び胸骨	5,099	837.60	6.09	30,255	6,510.23	4.65	1.14	(1.10-1.17)
骨盤	640	846.49	0.76	3,065	6,565.11	0.47	1.29	(1.18-1.40)
その他	5,825	835.57	6.97	27,422	6,511.79	4.21	1.47	(1.43-1.51)
男性								
全骨折	9,193	504.01	18.24	48,341	3,883.52	12.45	1.30	(1.27-1.33)
上肢	2,135	517.01	4.13	11,371	3,954.72	2.88	1.34	(1.28-1.40)
遠位上肢	1,500	518.05	2.90	7,982	3,960.83	2.02	1.36	(1.29-1.44)
下肢	2,574	516.87	4.98	12,083	3,955.40	3.05	1.44	(1.38-1.51)
大腿骨	936	520.13	1.80	3,770	3,972.34	0.95	1.31	(1.22-1.41)
遠位下肢	1,706	517.73	3.30	8,555	3,959.40	2.16	1.52	(1.44-1.60)
脊椎	1,743	518.33	3.36	7,645	3,964.36	1.93	1.31	(1.24-1.38)
肋骨及び胸骨	2,658	516.01	5.15	15,822	3,945.75	4.01	1.14	(1.10-1.19)
骨盤	254	520.70	0.49	1,285	3,974.63	0.32	1.28	(1.11-1.46)
その他	2,332	516.47	4.52	11,596	3,952.13	2.93	1.41	(1.34-1.47)
女性								
全骨折	13,568	300.92	45.09	66,482	2,463.66	26.99	1.38	(1.36-1.41)
上肢	4,010	318.43	12.59	18,834	2,555.44	7.37	1.47	(1.42-1.52)
遠位上肢	3,134	320.00	9.79	14,319	2,563.32	5.59	1.54	(1.48-1.60)
下肢	4,778	318.86	14.98	21,630	2,557.09	8.46	1.43	(1.39-1.48)
大腿骨	2,410	323.63	7.45	9,990	2,581.64	3.87	1.24	(1.18-1.30)
遠位下肢	2,558	321.28	7.96	12,271	2,567.95	4.78	1.67	(1.60-1.74)
脊椎	3,086	321.05	9.61	13,335	2,570.46	5.19	1.36	(1.31-1.42)
肋骨及び胸骨	2,441	321.59	7.59	14,433	2,564.48	5.63	1.13	(1.08-1.18)
骨盤	386	325.79	1.18	1,780	2,590.48	0.69	1.29	(1.16-1.45)
その他	3,493	319.11	10.95	15,826	2,559.66	6.18	1.51	(1.46-1.57)

¹ Cox 比例ハザードモデルで推定。性別（調査対象集団の全体の評価のみ）、年齢、2 型糖尿病の罹病期間、既往歴（骨折、骨粗鬆症、関節リウマチ、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病性細小血管症）、及び処方歴（dipeptidyl peptidase-4 阻害薬、スルホニル尿素薬、sodium glucose cotransporter 阻害薬、インスリン、経口ステロイド薬及び睡眠薬）で調整。

表 3. 骨折発現の調整ハザード比及びその 95%信頼区間 (サブグループ解析)

	曝露群			対照群			調整ハザード比 ¹	
	アウトカム 発現数	総追跡期間 (1,000 人年)	発現率 (/1,000 人年)	アウトカム 発現数	総追跡期間 (1,000 人年)	発現率 (/1,000 人年)	推定値	(95%信頼区間)
年齢階級別								
65 歳未満の患者	5,451	341.63	15.96	40,967	3,555.42	11.52	1.40	(1.36-1.44)
65 歳以上の患者	17,310	463.30	37.36	73,856	2,791.76	26.45	1.33	(1.30-1.35)
骨折既往歴の無い患者	19,366	757.39	25.57	94,619	5,935.43	15.94	1.36	(1.34-1.39)
その他の糖尿病治療薬の処方がない患者 ²	2,735	113.96	24.00	13,276	919.89	14.43	1.42	(1.36-1.48)
経口ステロイドの処方の無い患者	21,525	774.33	27.80	107,656	6,097.15	17.66	1.35	(1.33-1.37)

¹Cox 比例ハザードモデルで推定。性別、年齢、2 型糖尿病の罹病期間、既往歴（骨折、骨粗鬆症、関節リウマチ、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病性細小血管症）、及び処方歴（dipeptidyl peptidase-4 阻害薬、スルホニル尿素薬、sodium glucose cotransporter 阻害薬、インスリン、経口ステロイド薬及び睡眠薬）で調整。

²ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤又はメトホルミン塩酸塩含有製剤以外の糖尿病治療薬（dipeptidyl peptidase-4 阻害薬、スルホニル尿素薬、sodium glucose cotransporter 阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシターゼ阻害薬、glucagon-like peptide-1 受容体作動薬、インスリン及び配合剤）が処方されていない患者に限定した上で、追跡終了日の基準^⑥として「その他の糖尿病治療薬の開始日」を追加。

表 4. 骨折発現の調整ハザード比及びその 95%信頼区間 (感度解析)

	曝露群			対照群			調整ハザード比 ¹	
	アウトカム 発現数	総追跡期間 (1,000 人年)	発現率 (/1,000 人年)	アウトカム 発現数	総追跡期間 (1,000 人年)	発現率 (/1,000 人年)	推定値	(95%信頼区間)
アウトカム定義の変更 ^{1 2}	36,500	781.05	46.73	189,979	6,209.49	30.59	1.31	(1.29-1.32)
アウトカム定義の変更 ^{2 3}	21,887	806.20	27.15	110,536	6,354.12	17.40	1.35	(1.33-1.37)
Grace period の変更 ⁴	27,511	957.01	28.75	134,496	7,221.06	18.63	1.32	(1.30-1.33)

¹Cox 比例ハザードモデルで推定。性別、年齢、2 型糖尿病の罹病期間、既往歴（骨折、骨粗鬆症、関節リウマチ、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病性細小血管症）、及び処方歴（dipeptidyl peptidase-4 阻害薬、スルホニル尿素薬、sodium glucose cotransporter 阻害薬、インスリン、経口ステロイド薬及び睡眠薬）で調整。

²アウトカム定義：骨折に係る確定病名の付与日の前 14 日から後 14 日の期間に、検査（X 線撮影）が実施されていること。

³アウトカム定義：骨折に係る病名の付与日の前 7 日から後 7 日の期間中に、検査（X 線撮影）及び処置（整復術、固定術、人工骨頭置換術又は人工関節置換術）が実施されていること。

⁴Grace period : 365 日