

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸による臨床検査値異常のリスク評価 (シグナル検出) ①
調査対象品目	エンシトレルビル フマル酸 (以下、「エンシトレルビル」)
調査目的	<p>エンシトレルビル処方後の臨床検査値異常の発現頻度をモルヌピラビル^{*1}処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。</p> <p>^{*1} 本調査で対象とする臨床検査値異常に関するモルヌピラビルのリスクは明らかではないものの、2023年6月15日時点でモルヌピラビルの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常に関連する情報は記載されていない。</p>
データソース	<p>MID-NET® (データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日)</p>
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p><全体集団> データ期間中に曝露医薬品 (エンシトレルビル) 又は対照医薬品 (モルヌピラビル) が処方された患者 (ただし、初回処方日にエンシトレルビル又はモルヌピラビルの両方が処方された患者は除く) を全体集団とした^{*2}。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群 (エンシトレルビル群) と対照群 (モルヌピラビル群) に分類した。</p> <p>^{*2} ベースライン検査値に関する条件がないため、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p><サブグループ1> 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲又は欠測の患者をサブグループ1とした。</p> <p><サブグループ2> 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした。</p> <p>■ アウトカム 肝機能、腎機能、血液及びその他の4系統に分類した各種臨床検査値異常</p> <p>■ 追跡期間 追跡開始日：初回処方日</p>

	<p>追跡終了日：次のうち最も早い日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 処方継続期間^{*3}の終了日 ・ アウトカムの発現日 ・ 他群に属する医薬品の処方日 ・ データ期間中の最後の診療記録日 <p>*3 1つの処方期間（処方日+処方日数）とその後の処方日までの間隔が30日以内であれば、処方は継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに30日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。</p> <p>■ 解析項目</p> <p>全体集団、サブグループ1及びサブグループ2を対象に、以下の指標を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露群及び対照群における発現率 ・ 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比 <p>上記の解析を、以下のとおりデータ期間を拡大しながら繰り返し実施しており、本概要では3回目までの結果を含めている。なお、MID-NET[®]の利活用期間の範囲内で更にデータ期間を拡大した解析を実施する予定である。</p> <p><データ期間></p> <p>1回目：2016年1月1日～2023年1月31日</p> <p>2回目：2016年1月1日～2023年2月28日</p> <p>3回目：2016年1月1日～2023年5月10日</p>
調査結果の概略	<p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データ期間（2016年1月1日～2023年5月10日）中にエンシトレルビルが処方された患者は12人であり、モルヌピラビルが処方された患者は2,239人であった。 <p>■ アウトカムの発現リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各群のアウトカム発現率は別紙のとおり。エンシトレルビルが処方されたすべての患者において、いずれのアウトカムの発現も認められなかった。 ・ なお、アウトカムを発現した患者が0人であったため、対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比は算出できなかった。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <p>エンシトレルビル処方患者において、安全性シグナルは認められなかった。なお、本結果はモニタリング継続中の一時点の結果であり、本剤の安全性について引き続き検討が必要である。</p>
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本調査は、医薬品と関連する可能性がある事象（シグナル）を速やかに把握する目的で実施しており、患者背景を厳密に調整しておらず、探索的な調査であるため、シグナルが認められたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、また、シグナルが認められなかったことが医薬品の安全性を示

	<p>すものでもない。</p> <ul style="list-style-type: none">• 本調査におけるアウトカムの発現率は、シグナルの有無を判定するための指標の一つであり、調査対象となった集団の特徴（性別、年齢、合併症、併用薬等）による影響を受けるとともに、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行状況及び流行株等によっても集団の特徴は変化し得る。したがって、本調査におけるアウトカムの発現率は、本調査の対象集団とは異なる集団も含めた一般的な集団での発現率を必ずしも示すものではなく、曝露群又は対照群の一方の発現率のみから医薬品と有害事象の関連を検討することは困難である。
--	---

表 1. エンシトレルビル群におけるアウトカムの発現率一覧（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）

アウトカム	アウトカム発現率（/1,000人月）		
	全体集団	ベースライン検査値が 基準範囲内又は欠測の集団 （サブグループ 1）	ベースライン検査値が 基準範囲内の集団 （サブグループ 2）
肝機能	N=12	N=12	N<10
AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）	0	0	0
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
腎機能	N=12	N=12	N<10
eGFR 低下（60 未満）	0	0	0
eGFR 低下（30 未満）	0	0	0
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）	0	0	0
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）	0	0	0

血液（白血球関連）	N=12	N=12	N<10
白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 4）	0	0	0
好酸球増加	0	0	0
リンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
血液（ヘモグロビン）	N=12	N=12	N<10
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2 以上）	0	0	0
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade3 以上）	0	0	0
血液（血小板）	N=12	N=12	N<10
血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
その他（間質性肺炎バイオマーカー）	N=12	N=12	N=0
SP-A 上昇	0	0	-
SP-D 上昇	0	0	-
KL-6 上昇	0	0	-
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	0	0	-
その他（ナトリウム）	N=12	N=12	N<10
ナトリウム低下	0	0	0

* 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にマスクしている。

N: 患者数

表 2. モルヌピラビル群におけるアウトカムの発現率一覧（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）

アウトカム	アウトカム発現率（/1,000人月）		
	全体集団	ベースライン検査値が 基準範囲内又は欠測の集団 （サブグループ 1）	ベースライン検査値が 基準範囲内の集団 （サブグループ 2）
肝機能	N=2,239	N=1,707	N=1,015
AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）	48.74	16.33	20.80
AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）	24.86	7.73	9.78
ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	38.54	13.19	15.28
ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	17.85	4.63	5.42
ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	17.90	10.09	14.21
ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	4.00	1.54	2.17
T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）	17.34	2.31	2.17
T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）	6.87	0.77	0
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）	7.44	1.54	1.08
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	26.70	9.30	10.90
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	12.05	2.31	2.17
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	5.15	0.77	1.08
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	1.14	0	0
腎機能	N=2,239	N=1,355	N=722
eGFR 低下（60 未満）	796.69	122.54	134.59
eGFR 低下（30 未満）	249.63	14.43	9.07
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）	155.95	50.47	47.81
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）	132.44	11.31	7.55

血液（白血球関連）	N=2,239	N=1,385	N=475
白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）	91.03	23.14	47.73
白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）	23.17	1.99	4.65
好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）	86.21	29.29	65.13
好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）	30.24	10.98	25.88
好中球減少（CTCAE Grade 4）	4.58	0.99	2.32
好酸球増加	19.54	6.97	14.01
リンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）	379.89	64.21	112.58
リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）	132.97	22.14	35.63
血液（ヘモグロビン）	N=2,239	N=1,287	N=649
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2 以上）	281.50	41.58	48.92
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade3 以上）	71.39	6.79	5.30
血液（血小板）	N=2,239	N=1,729	N=914
血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）	52.96	13.71	18.34
血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）	26.02	6.84	9.74
その他（間質性肺炎バイオマーカー）	N=2,239	N=2,166	N=25
SP-A 上昇	10.33	1.18	0
SP-D 上昇	9.17	3.56	0
KL-6 上昇	33.27	8.33	0
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	44.07	11.92	0
その他（ナトリウム）	N=2,239	N=1,978	N=1,322
ナトリウム低下	249.26	121.41	148.91

* 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にマスクしている。

N: 患者数