

調査・研究 の名称	NDBを用いたロモソズマブ（遺伝子組換え）による心血管系事象発現のリスク評価
調査対象 品目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 以下の骨粗鬆症治療薬 ロモソズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本剤は、2019年1月に本邦で「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」の効能又は効果で製造販売承認され、2019年3月に販売が開始された。 ■ 本剤の心血管系事象のリスクについては承認時より注意喚起されていたが、個別症例報告及び海外の添付文書の記載を踏まえ、2019年9月に本剤の添付文書に警告を新設する等、心血管系事象に関する注意喚起が強化された。 ■ その後も本剤による心血管系事象に関する個別症例報告が複数集積しているが、個別症例報告のみでは本剤以外の心血管系事象に関連する因子の影響を排除できず、本剤と心血管系事象との関連を評価することに一定の限界がある。 ■ 本調査の開始時点において、海外の医療情報データベースを用いた疫学調査では副甲状腺ホルモン製剤に比べて本剤の心血管系事象のリスクが高い傾向は認められていないが、日本人を対象とする同様の調査は実施されていない。
調査目的	<p>本剤処方後における心血管系事象の発現頻度をテリパラチド（遺伝子組換え）又はテリパラチド酢酸塩[*]と比較し、本剤と心血管系事象との関連を評価する。</p> <p>[*] 骨粗鬆症治療薬を対象とした。</p>
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</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2023年3月31日</p>
調査方法の 概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査対象集団 <p>2019年3月4日から2023年3月31日までの期間において、本剤又はテリパラチド（遺伝子組換え）若しくはテリパラチド酢酸塩（以下、「テリパラチド」）の処方又は調剤（以下、「処方」）があった患者を特定し、本剤又はテリパラチドの最も早い処方日をt_0とした。このうち、t_0の過去1年以上前に診療報酬請求があり、除外基準^{*1}を満たさない患者を調査対象集団とし、t_0時点の薬剤が本剤である患者を曝露群、テリパラチドである患者を対照群^{*2}に分類した。</p> <p>※1 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> ①t_0において40歳未満の患者 ②t_0の前日から過去1年の間に本剤又はテリパラチドの処方がある患者 ③同日に本剤及びテリパラチドの処方がある患者 ④t_0以前において抗悪性腫瘍剤の処方がある患者 ⑤追跡期間が0日の患者 <p>※2 対照群</p> <p>テリパラチドは本剤と効能又は効果が同一であり、本剤の販売開始前から使用されていること、及び本調査期間を通じて重篤な心血管系事象に関する注意喚起はテリパラチドの添付文書に記載されていないことから、テリパラチドを対照群に設定した。</p>

■ 追跡期間

以下のとおり、追跡期間の開始日と終了日を定義した。

- 追跡期間の開始日： t_0 の翌日
- 追跡期間の終了日：以下のいずれかの最も早い日とした。
 - ① 心血管系事象の発現日
 - ② 処方継続期間[※]の終了日
 - ③ 異なる群（曝露群又は対照群）に分類された薬剤の処方日
 - ④ 最終の診療報酬請求がある月の末日
 - ⑤ 追跡開始日から13か月後

※ 処方継続期間の特定方法

処方日に処方日数（下表参照）を加えた日と後続の処方日の間隔が30日以下の場合に、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継続期間の終了日とした。

一般名	用法	処方日数
ロモソズマブ（遺伝子組換え）	月1回	30日
テリパラチド（遺伝子組換え）	1日1回	処方数×28日
テリパラチド酢酸塩	週1回	7日
	1日1回を週2回	処方数/2×7日

■ アウトカム定義

心血管系事象（急性心筋梗塞^{※1}、急性冠症候群^{※2}又は脳卒中（脳出血^{※3}又は脳梗塞^{※4}）の複合事象）とし、傷病名、医薬品又は診療行為を組み合わせで定義した。また、追跡期間中に初めて心血管系事象の定義を満たした入院年月日を発現日と定義した。

※1「急性心筋梗塞」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、入院年月日から30日後までの期間において、「経皮的冠動脈インターベンション」、「冠動脈バイパス手術」、「大動脈バルーンパンピング」、「経皮的心肺補助法」又は「血栓溶解法」の実施がある。

※2「急性冠症候群」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、入院年月日から30日後までの期間において、「経皮的冠動脈インターベンション」、「冠動脈バイパス手術」、「大動脈バルーンパンピング」、「経皮的心肺補助法」又は「血栓溶解法」の実施がある。

※3「脳出血」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、以下の①及び②の条件を満たす。

①入院年月日の前日から入院年月日の30日後までの期間において、「コンピュータ断層撮影」、「磁気共鳴血管画像撮影」又は「磁気共鳴コンピュータ断層撮影」の実施がある。

②入院年月日から30日後までの期間において、「抗浮腫薬」若しくは「降圧剤（注射）」の処方、又は「血腫除去術」の実施がある。

※4「脳梗塞」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、以下の①及び②の条件を満たす。

①入院年月日の前日から入院年月日の30日後までの期間において、「コンピュータ断層撮影」、「磁気共鳴血管画像撮影」又は「磁気共鳴コンピュータ断層撮影」の実施がある。

②入院年月日から30日後までの期間において、「脳保護薬」、「抗血小板薬（注射）」、「抗凝固薬（注射）」、「血栓溶解薬」若しくは「抗浮腫薬」の処方、又は「開頭術」若しくは「血栓回収療法」の実施がある。

	<p>■ 解析方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者背景を集計し、患者背景の群間の差異は、Absolute Standardized mean Difference（以下、「ASD」）を用いて評価した。ASDは、0.1を基準として群間差を検討した。 Cox 比例ハザードモデルを用いて、対照群に対する曝露群における心血管系事象の粗ハザード比及び調整ハザード比^{※1}並びにそれぞれの95%信頼区間を推定した。 添付文書の記載を踏まえ、心血管系事象^{※2}の既往歴別（なし、t_0の過去1年以内にあり、t_0の過去1年より前にあり）の部分集団解析を実施した。 一般的に、女性より男性の方が心血管系事象を発現するリスクが高いと考えられていることを考慮し、性別（男性、女性）の部分集団解析を実施した。 <ul style="list-style-type: none"> ※1 年齢、性別、既往歴（心血管系事象、脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。 ※2 アウトカム定義と同じ定義を用いた。
調査結果の概略	<p>■ 患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> 本調査の解析対象集団は、曝露群が251,219人、対照群が500,445人であった。曝露群及び対照群の両群ともに80~89歳の患者が最も多く、年齢の分布は両群に差異は認められなかった（別添、表1参照）。 曝露群及び対照群において差異が認められた患者背景は患者の性別及び抗凝固薬の処方の有無であった。男性の割合はそれぞれ9.33%、14.14%（ASD:0.15）であり、抗凝固薬の処方を受けた患者の割合はそれぞれ7.13%、10.32%（ASD:0.11）であった。その他の患者背景については、ASDが0.1を上回る差異は認められなかった。 <p>■ リスク評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 追跡期間における心血管系事象は、曝露群で1,853人、対照群で3,427人に認められ、対照群に対する曝露群における心血管系事象の調整済みハザード比（95%信頼区間）は1.00（0.94 - 1.06）であった（別添、表2-1参照）。 心血管系事象の既往歴別のサブグループ解析の結果、心血管系事象の既往歴がない集団、t_0の過去1年以内にある集団、t_0の過去1年より前にある集団において、対照群に対する曝露群における心血管系事象の調整済みハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ1.01（0.95 - 1.08）、0.93（0.72 - 1.21）、1.00（0.85 - 1.18）であった（別添、表2-2参照）。 性別のサブグループ解析の結果、対照群に対する曝露群における心血管系事象の調整済みハザード比（95%信頼区間）は、男性で0.93（0.81 - 1.07）、女性で1.02（0.96 - 1.09）であった（別添、表2-3参照）。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <ul style="list-style-type: none"> 曝露群及び対照群の患者背景については、男性の割合及び抗凝固薬の処方を受けた患者の割合に差異が認められたものの、全体として大きな差異は認められなかった。 本剤と心血管系事象発現の関連を評価した結果、性別や心血管系事象の既往歴によらず、テリパラチドと比較して、本剤の心血管系事象の発現リスクが高い傾向は一貫して認められなかった。

	<ul style="list-style-type: none">• 本調査で用いたアウトカム定義については、MID-NET[®]でバリデートされた定義を参考としているものの、NDBにおいてバリデーションは実施されていないこと、曝露の情報の信頼性や患者の追跡可能性に一定の限界があること、潜在的な交絡因子（喫煙、BMI、生活習慣等）が結果に影響を与えている可能性が否定できないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。
--	---

表 1. 患者背景

	曝露群		対照群		ASD
	人数	(%)	人数	(%)	
対象患者数	251,219	(100.00)	500,445	(100.00)	-
年齢					
40～49 歳	894	(0.36)	1,989	(0.40)	0.01
50～59 歳	5,143	(2.05)	11,744	(2.35)	0.02
60～69 歳	22,467	(8.94)	49,153	(9.82)	0.03
70～79 歳	85,317	(33.96)	167,886	(33.55)	0.01
80～89 歳	111,302	(44.30)	212,325	(42.43)	0.04
90～99 歳	25,741	(10.25)	56,180	(11.23)	0.03
100 歳以上	355	(0.14)	1,168	(0.23)	0.02
性別					
男性	23,450	(9.33)	70,752	(14.14)	0.15
既往歴					
心血管系事象 ^{※1}					
なし	238,681	(95.01)	465,872	(93.09)	0.08
t ₀ の過去1年以内にあり	1,626	(0.65)	6,023	(1.20)	0.06
t ₀ の過去1年より前にあり	10,912	(4.34)	28,550	(5.70)	0.06
脂質異常症	90,686	(36.10)	183,442	(36.66)	0.01
糖尿病	28,724	(11.43)	68,974	(13.78)	0.07
高血圧	141,156	(56.19)	292,831	(58.51)	0.05
心不全	67,291	(26.79)	154,806	(30.93)	0.09
慢性閉塞性肺疾患	4,966	(1.98)	11,615	(2.32)	0.02
慢性腎臓病	16,606	(6.61)	29,411	(5.88)	0.03
併用薬					
抗血小板薬	31,811	(12.66)	77,612	(15.51)	0.08
抗凝固薬	17,917	(7.13)	51,622	(10.32)	0.11

※1 アウトカム定義と同じ定義を用いた。

表 2-1. 本剤と心血管系事象（急性心筋梗塞、急性冠症候群又は脳卒中（脳出血又は脳梗塞））の関連

曝露区分	対象者数 (人)	追跡期間 (100人年)	心血管系事象 の発現数	粗発現率 (/100人年)	粗発現率比	粗ハザード比 ^{※1} (95%信頼区間)	調整ハザード比 ^{※1,※2} (95%信頼区間)
対照群	500,445	2,810.74	3,427	1.22	reference	reference	reference
曝露群	251,219	1,697.68	1,853	1.09	0.90	0.90 (0.85 - 0.96)	1.00 (0.94 - 1.06)

※1 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

※2 年齢、性別、既往歴（心血管系事象、脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。

表 2-2. 部分集団解析結果（心血管系事象の既往歴別）：本剤と心血管系事象（急性心筋梗塞、急性冠症候群又は脳卒中（脳出血又は脳梗塞））の関連

心血管系事象 ^{※1} の既往歴	曝露区分	対象者数 (人)	追跡期間 (100人年)	心血管系事象 の発現数	粗発現率 (/100人年)	粗発現率比	粗ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	調整ハザード比 ^{※2,※3} (95%信頼区間)
なし	対照群	465,872	2,634.62	2,696	1.02	reference	reference	reference
	曝露群	238,681	1,620.19	1,565	0.97	0.94	0.95 (0.89 - 1.01)	1.01 (0.95 - 1.08)
t ₀ の過去1年以内に既往あり	対照群	6,023	28.97	258	8.90	reference	reference	reference
	曝露群	1,626	9.15	71	7.76	0.87	0.92 (0.71 - 1.20)	0.93 (0.72 - 1.21)
t ₀ の過去1年より前に既往あり	対照群	28,550	147.15	473	3.21	reference	reference	reference
	曝露群	10,912	68.34	217	3.18	0.99	0.99 (0.84 - 1.16)	1.00 (0.85 - 1.18)

※1 アウトカム定義と同じ定義を用いた。

※2 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

※3 年齢、性別、既往歴（脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。

表 2-3. 部分集団解析結果（性別）：本剤と心血管系事象（急性心筋梗塞、急性冠症候群又は脳卒中（脳出血又は脳梗塞））の関連

性別	曝露区分	対象者数 (人)	追跡期間 (100 人年)	心血管系事象 の発現数	粗発現率 (/100 人年)	粗発現率比	粗ハザード比 ^{※1} (95%信頼区間)	調整ハザード比 ^{※1,※2} (95%信頼区間)
男性	対照群	70,752	365.86	758	2.07	reference	reference	reference
	曝露群	23,450	142.45	258	1.81	0.87	0.88 (0.77 - 1.02)	0.93 (0.81 - 1.07)
女性	対照群	429,693	2,444.88	2,669	1.09	reference	reference	reference
	曝露群	227,769	1,555.22	1,595	1.03	0.94	0.95 (0.89 - 1.01)	1.02 (0.96 - 1.09)

※1 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

※2 年齢、既往歴（心血管系事象、脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。