

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	対照群	5306	394.437	48	0.122	reference	reference	reference
減少	曝露群	819	65.109	42	0.645	5.36 [3.55-8.08]	5.37 [3.54-8.14]	0.75 [0.31-1.79]
血小板数	対照群	3718	276.480	34	0.123	reference	reference	reference
減少	曝露群	701	56.780	16	0.282	2.30 [1.28-4.14]	2.27 [1.26-4.08]	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	対照群	5306	382.078	251	0.657	reference	reference	reference
減少	曝露群	819	63.379	84	1.325	2.06 [1.62-2.63]	2.09 [1.64-2.66]	1.00 [0.61-1.64]
血小板数	対照群	3718	275.034	63	0.229	reference	reference	reference
減少	曝露群	701	56.402	26	0.461	2.03 [1.30-3.19]	2.00 [1.27-3.14]	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。

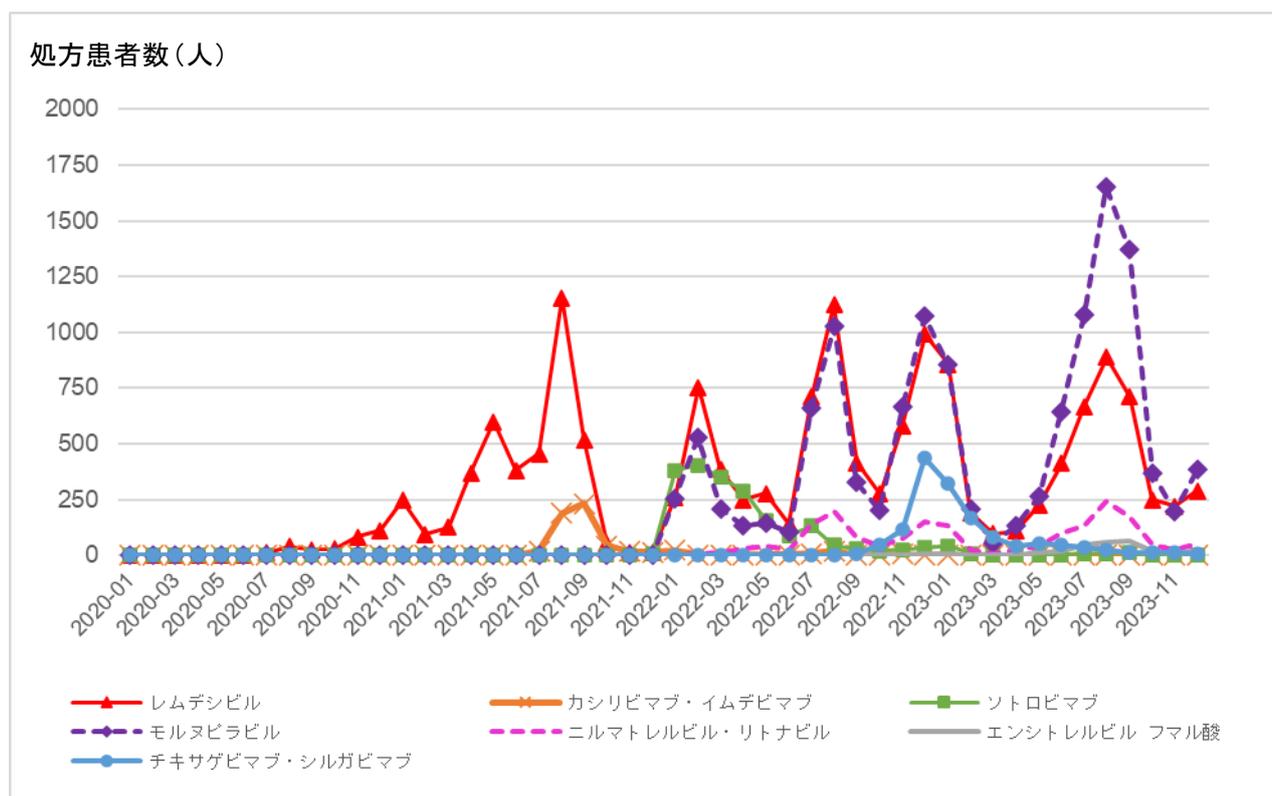


図1. 調査1における特例承認・緊急承認 COVID-19 治療薬の処方患者数の月別推移