

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

MID-NET[®]を活用したリアルワールドデータに基づく
新型コロナウイルス感染症治療薬の評価手法の開発のための研究

研究代表者 宇山 佳明
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部長

研究要旨：

【目的】

SARS-Cov-2 による感染症（以下「COVID-19」という。）の治療に用いられる医薬品（以下「COVID-19 治療薬」という。）について、MID-NET[®]を活用してリスク・ベネフィット評価を適切かつ効率的に実施するため、先行研究で用いられている対象集団、曝露・対照、アウトカム、共変量の各種設定について、MID-NET[®]における利用可能性を検討するとともに、医薬品ごとのベネフィット/リスク評価を探索的に実施して課題を整理し、今後の調査計画の立案に資することを目的とする。

【研究方法】

MID-NET[®]に含まれる、COVID-19 に対する診療や治療の記録を有する患者（以下「COVID-19 患者」という。）の特徴を明らかにするため、COVID-19 又はその関連疾患における、疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 版（以下「ICD-10」という。）（2013 年版）の記録の有無、COVID-19 病原体検査（以下「COVID-19 検査」という。）の結果値の記録の有無等によりコホートを同定し、COVID-19 に対する診療や治療時に記録され得る ICD-10、COVID-19 検査の陽性結果を有する患者における COVID-19 治療薬の処方状況、入院治療を要する患者集団の患者背景（例：年齢、処方された COVID-19 治療薬、肝又は腎機能）等評価した。

また、入院治療を要した患者集団のうち、COVID-19 治療薬の処方があった患者集団における入院日数及び対象とする COVID-19 治療薬の処方日数を集計した。

【結果・考察】

ICD-10 の記録件数の月別推移において、COVID-19 検査の結果値又はその実施に係る算定記録を有する患者では、U07.1「コロナウイルス感染症 2019、ウイルスが同定されたもの」と同様に B34.2「コロナウイルス感染症、部位不明」等の関連疾患の ICD-10 も 2020 年 4 月以降にその記録件数が増加していた。B34.2 等を活用する際には、COVID-19 患者以外も特定され得るため、COVID-19 の診療に特異的な他の情報と組み合わせる等の対応が必要ではあるものの、COVID-19 患者を漏れなく抽出するためには、これらの関連疾患も含めて集団を特定する必要があると考えられた。COVID-19 検査の記録状況については、本邦における COVID-19 に関する PCR 検査の実施患者数の推移に対応するような増加・減少傾向が観察されたものの、陽性結果が記録される前に既に U07.1 等の ICD-10 で診療が記録されている場合も認められ、他機関で実施された COVID-19 検査結果等が含まれないなど、MID-NET[®]での COVID-19 検査に関する記録は一部である可能性が示唆された。そのため、入院治療を要する患者集団の定義において、COVID-19 検査の陽性結果の代わりに COVID-19 の入院治療に係る加算の活用を検討したところ、COVID-19 の入院治療に特異的でない加算の扱いには留意する必要があるものの、入院加算を活用することで入院治療を要した COVID-19 患者をより適切に抽出できる可能性が示唆された。また入院時や入院翌日から退院日までの肝又は腎機能障害の発現について検討したところ、入院時に肝又は腎機能障害を発現している患者が一定程度存在し、入院後には重症度が悪化している割合が高かったことから、COVID-19 治療薬によるリスク・ベネフィット評価においては、入院時の患者背景や治療薬の影響等を考慮した上で、処方開始前からの変化量等を指標にすることが適切と考えられた。

入院治療を要した患者に処方されている COVID-19 治療薬としては、ファビピラビルやデキサメタゾンの処方割合が高かった。今回の調査では、処方時点の ICD-10 を問わず集計対象としているために COVID-19 以外の治療用途が含まれている可能性があるものの、処方患者数の多かった COVID-19 治療薬の患者集団における入院期間や処方日数については治療薬間でばらつきが認められ、用途の違いが影響したものと考えられた。また、処方日数の結果から、MID-NET[®]において各治療薬の処方期間を定義する際には、治療薬ごとに対象期間内での処方状況や記録状況を考慮することの重要性が示唆された。

【結論】

MID-NET[®]を活用して COVID-19 治療薬のベネフィット/リスク評価を実施することは可能と考えられたが、本研究での結果を考慮した解析計画とすることで、より適切な調査の実施につながることを示唆された。

研究分担者

野中 孝浩	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医療情報活用部 疫学課長	
石黒 智恵子	同組織 医療情報活用部 准スペシャリスト
駒嶺 真希	同組織 医療情報活用部 調査専門員
一丸 勝彦	同組織 医療情報活用部 MID-NET運営課長
原田 紗世子	同組織 医療情報活用部 主任専門員
陰山 卓哉	同組織 医療情報活用部 疫学課長補佐
岸場 真理	同組織 医療情報活用部 調査専門員

A. 研究目的

本邦で初めて SARS-Cov-2 による感染症（以下「COVID-19」という。）患者が確認された 2020 年 1 月 16 日以降[1]、その感染者は増加し未だ世界的流行を見せている。その治療には様々な医薬品（以下「COVID-19 治療薬」という。）が用いられているが、日本人を対象とした実臨床での治療成績は必ずしも十分とは言えず、早急なベネフィット/リスク評価が望まれる。

国内の協力医療機関（7 つの国立大学病院、1 つの私立大学病院グループ、2 つの民間医療機関グループ）の医療情報を含むデータベースである MID-NET®[2]は、コロナ禍においても実臨床の情報が円滑に収集できるため COVID-19 治療薬のベネフィット/リスク評価に適している可能性がある。しかしながら、対象集団の特定方法等、適切な評価を行う上で必要な知見は十分ではない。

本研究では、COVID-19 治療薬について MID-NET®を活用してベネフィット/リスク評価を適切かつ効率的に実施するため、先行研究で用いられている対象集団、曝露・対照、アウトカム、共変量の各種設定について、MID-NET®における利用可能性を検討するとともに、医薬品ごとのベネフィット/リスク評価を探索的に実施して課題を整理し、今後の調査計画の立案に資することを目的とする。

B. 研究方法

コホートデザインを用いた疫学研究として、まず MID-NET®から抽出した研究対象集団の抽出データを基に複数のコホートを設定し（表1）、COVID-19 に対する診療や治療の記録を有する患者（以下「COVID-19患者」という。）の特徴評価（検討事項 1）に関する記述分析を行った。次に、入院治療を要した患者のうち、COVID-19治療薬が処方された患者（以下「COVID-19治療薬群」という。）を特定し、

入院治療を要したCOVID-19患者を対象とした医薬品のベネフィット/リスク評価の探索的評価（検討事項2）に関する記述分析を行った。

MID-NET®に含まれるデータ種別：

- 電子カルテデータ（病名オーダ、検体検査情報、細菌検査情報等）
- レセプトデータ（レセプト傷病等）
- DPCデータ（DPC傷病等）

表1. 研究対象集団及び各コホートの条件

集団	条件
研究対象集団	2019 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日に、COVID-19 に対する疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 版（以下「ICD-10」という。）（2013 年版）の U07.1 若しくはその関連疾患（以下「COVID-19 関連疾患」という。）の ICD-10*、又は COVID-19 病原体検査（以下「COVID-19 検査」という。）の結果値の記録を有する患者
コホート 0	研究対象集団のうち、2020 年 1 月 1 日から 2020 年 11 月 30 日に、抽出に用いた記録の日付がある患者
コホート 1	コホート 0 のうち、2020 年 1 月 1 日から 2020 年 11 月 30 日に ICD-10 の B34.2、B34.9、J18.0、J18.9、J20.9、U07.1 の記録がある患者
コホート 2	コホート 1 のうち、2020 年 4 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日†に COVID-19 検査の陽性結果の記録がある患者
コホート 3	コホート 2 のうち、2020 年 4 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日に COVID-19 検査の陽性結果の検体採取日があり、当該採取日前後 30 日間に入院日がある患者
コホート 3'	コホート 1 のうち、2020 年 4 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日に入院日があり、当該入院日に COVID-19 の入院治療に係る加算等‡の初回算定がある患者

* B34.2、B34.8、B34.9、B97.2、B97.8、J12.8、J12.9、J16.8、J17.1、J17.8、J18.0、J18.8、J18.9、J20.8、J20.9、P23.0、P23.8、P23.9、U04.9、U07.2（対応するコード名については、「G. 表 1（別表） ICD-10（2013 年版）のコード名一覧」参照）

† 全ての MID-NET®協力医療機関で DPC データが取得できる期間

‡ 救急管理加算1、救急医療管理加算（新型コロナウイルス感染症・診療報酬上臨時的取扱・中等症以上）等

B-1. 検討事項 1：COVID-19 患者集団の特徴評価

MID-NET®に含まれる COVID-19 患者の特徴を明らかにするため、コホート 0 からコホート 3' を対象に、ICD-10 や COVID-19 検査の記録状況、患者背景（例：年齢、処方された COVID-19 治療薬）を評価した。

B-1-1. コホート0を用いた記述分析

COVID-19 に対する診療や治療時に記録され得る ICD-10 を選定するため、次の集計を実施した。

- 〔集計Ⅰ〕データ種別ごとの ICD-10 の記録件数
- 〔集計Ⅱ〕DPC データの項目別の ICD-10 の記録件数
- 〔集計Ⅲ〕病名オーダにおける ICD-10 の記録件数の月別推移

B-1-2. コホート1を用いた記述分析

COVID-19検査の活用可能性を検討するため、次の集計を実施した。

- ・ [集計Ⅳ] COVID-19検査の記録件数の月別推移
- ・ [集計Ⅴ] COVID-19検査の結果値の内訳
- ・ [集計Ⅵ] 一人当たりのCOVID-19検査の記録件数
- ・ [集計Ⅶ] COVID-19検査の陽性患者数
- ・ [集計Ⅷ] 病名と陽性結果の前後関係の確認

陽性患者の定義：

SARS-CoV-2核酸検出（以下「核酸検出」という。）
又はSARS-CoV-2抗原検出（定性）のいずれかの陽性結果が一度でも記録されている患者

B-1-3. コホート2を用いた記述分析

陽性患者の特徴を明らかにするため、次の集計を実施した。

- ・ [集計Ⅸ] 陽性患者における入院治療の有無

入院治療の定義（集計Ⅷの結果を踏まえた設定）：

陽性結果の検体採取日当日又はその前後30日間に入院日がある

- ・ [集計Ⅹ] 陽性患者におけるCOVID-19治療薬（表2）の処方有無

表2. 本研究で対象としたCOVID-19治療薬*

	一般名
COVID-19の 適応あり†	レムデシビル
	デキサメタゾン‡
適応外使用†	ファビピラビル§
	シクレソニド
	ナファモスタットメシル酸塩
	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	サリルマブ（遺伝子組換え）
	ロピナビル・リトナビル配合剤
	ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤
	ネルフィナビルメシル酸塩
	イベルメクチン
	アジスロマイシン
	カモスタットメシル酸塩

* 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（以下「診療の手引き」という。）第1～3版、COVID-19に対する薬物治療の考え方（以下「薬物治療の考え方」という。）第1～6版[3-11]

† 2020年10月31日時点

‡ 妊婦に対してはプレドニゾロンを使用

§ 治験薬としての処方も集計対象とした

B-1-4. コホート3及びコホート3'を用いた記述分析

入院治療を要したCOVID-19患者の特徴を明らかにするため、次の集計を実施した。

- ・ [集計Ⅺ] 入院時の患者背景
- ・ [集計Ⅻ] 入院日から退院日までのCOVID-19治療薬の処方患者数
- ・ [集計Ⅼ] 入院時及び入院翌日から退院日における肝機能及び腎機能障害（表3）の該当者数

表3. 肝機能障害及び腎機能障害の分類

肝機能障害*	検査値 AST又はALT	Grade 1	Grade 2	Grade 3
		50以上 100未満	100以上 500未満	500以上
腎機能障害†	eGFR (mL/min/ 1.73m ²)	軽度 60以上 90未満	中等度 30以上 60未満	高度 30未満

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

* 「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）[12]

† 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」[13]

- ・ [集計ⅭⅣ] 入院時及び入院翌日から退院日における重症度マーカーの記録状況

B-2. 検討事項2：入院治療を要したCOVID-19患者を対象とした医薬品のベネフィット/リスク評価の探索的評価

- ・ [集計ⅭⅤ] 入院日数及び処方日数

本研究の抽出データにおいて、その処方目的がCOVID-19の治療に限定されるレムデシビルの2020年4月から2020年9月までの処方患者は24人であり、コホート3'ではこれらの患者全てが含まれていた。一方、コホート3ではその一部しか含まれていなかった。よって、本解析ではコホート3'を基にCOVID-19治療薬群を特定した。

B-3. 倫理面への配慮

本研究計画は独立行政法人医薬品医療機器総合機構の倫理審査委員会により審議され、2020年11月に承認された（番号：R2-2）。

C. 研究結果

C-1. 検討事項1

コホート0、コホート1、コホート2、コホート3、コホート3'としてそれぞれ、124328人、114624人、961人、507人、8972人が特定された（図1）。

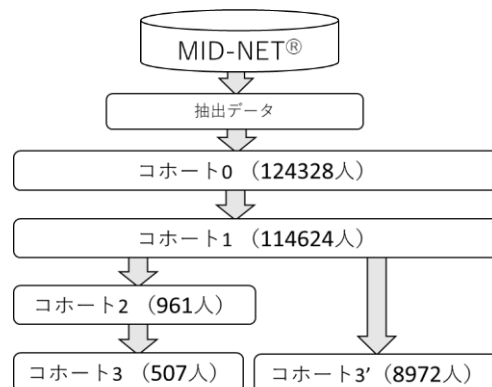


図1. コホート3'までの特定フロー図

C-1-1. コホート0を用いた記述分析

[集計Ⅰ]データ種別ごとのICD-10の記録件数

いずれのデータ種別においても、COVID-19に対するICD-10のU07.1（「新型コロナウイルス感染症2019、ウイルスが同定されたもの」）が最も多く記録されていたが、COVID-19関連疾患のICD-10も記録されていた（図2）。

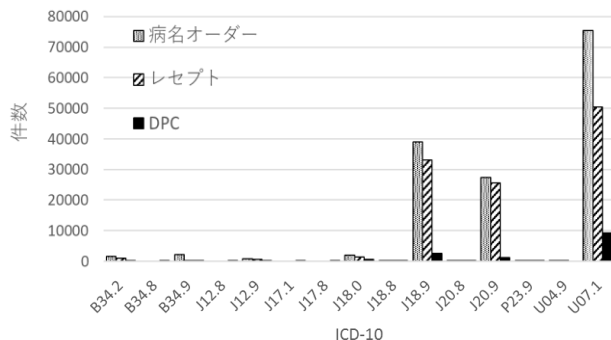


図2. コホート0におけるデータ種別ごとのICD-10の記録件数

[集計Ⅱ]DPCデータの項目別のICD-10の記録件数

U07.1は入院時併存症（図3の灰色部分）の項目に最も多く記録されていた。

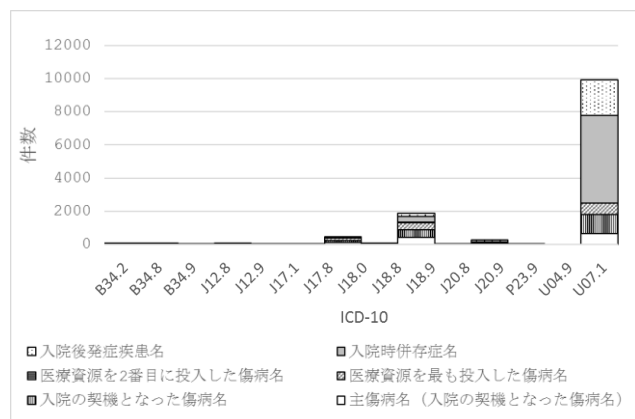


図3. コホート0におけるDPCデータの項目別のICD-10の記録件数

[集計Ⅲ]病名オーダにおけるICD-10の月別推移

ICD-10記録件数の月別推移では、U07.1において、2020年4月以降の増加傾向が見られた。また、コホート0のうち、COVID-19検査の結果値又はその実施に係る算定記録（レセプトデータの核酸検出等）を有する患者を対象にICD-10の月別推移を確認したところ、U07.1と同様に、B34.2、B34.9、J18.0、J18.9、J20.9についても2020年4月以降、増加傾向が認められた。

C-1-2. コホート1を用いた記述分析

COVID-19 検査の結果値は、電子カルテデータの検体検査情報又は細菌検査情報に記録されていた。細菌検査情報では、検体検査情報と異なり標準コード（JLAC10）を用いた標準化がなされていない

ため、院内の検査名称を基に COVID-19 検査のデータを特定した。院内の検査名称には、測定方法を区別しない名称に加え、結果値を含めた名称が存在したため、検査名称を基に結果値を抽出する作業等を行った。

[集計Ⅳ]COVID-19検査の記録件数の月別推移

記録件数の月別推移では、2020年8月及び11月に記録件数のピークが確認された。

[集計Ⅴ]COVID-19検査の結果値の内訳

COVID-19 検査の結果値の内容は、検体検査情報だけでなく、細菌検査情報としても記録されており、その内容は多様であったため、結果値の内訳集計（表4）では陽性又は陰性とみなせる結果値をまとめて集計した（例：「陽性」、「+」、「ヨウセイ」は陽性として分類）。なお、陽性又は陰性以外にも、画像参照等の結果値が記録されており、陽性が陰性かを判断できない場合には不明として集計には含まなかった。

表4. コホート1におけるCOVID-19検査の結果内訳

	右記 いずれかの 検査	検体検査情報			細菌 検査 情報
		核酸検出検査		抗原 検査	
		PCR法	LAMP法		
総実施件数	57906	30824	13767	8566	8969
陰性	54248	28359	12904	8297	8771
陽性	2583	1624	671	231	191

[集計Ⅵ]一人当たりのCOVID-19検査の記録件数

いずれかの COVID-19 検査の記録を有する患者は45588人で一人当たりの平均件数は1.27件だった。

[集計Ⅶ]COVID-19検査の陽性患者数

いずれかの COVID-19 検査の記録を有する患者（45588人）のうち、1回でも陽性結果を有する患者は1579人（3.5%）だった。

[集計Ⅷ]病名と陽性結果の前後関係の確認

U07.1又はCOVID-19関連疾患のICD-10の付与日とCOVID-19検査の陽性結果の検体採取日の間隔を確認したところ、519人（32.8%）で初回の陽性結果の検体採取日の前に初回のICD-10が付与されていた。

C-1-3. コホート2を用いた記述分析

[集計Ⅸ・Ⅹ]陽性患者における入院治療の有無・陽性患者におけるCOVID-19治療薬の処方有無

コホート2のうち、入院治療が必要及び不要であった患者は、それぞれ507人（52.8%）及び454人（47.2%）で、そのうちCOVID-19治療薬の処方のあった患者はそれぞれ231人及び10人未満であった。

C-1-4. コホート3/コホート3' を用いた記述分析
[集計X I]入院時の患者背景

表5. コホート3/コホート3' の入院時患者背景

		コホート3	コホート3'
年齢, 中央値		56	75
併存疾患*, 人数(%)	慢性閉塞性肺疾患	<10	173 (1.9)
	慢性腎臓病	17 (3.4)	424 (4.7)
	糖尿病	187 (36.9)	1196 (13.3)
	高血圧	26 (5.1)	960 (10.7)
	心血管疾患	30 (5.9)	541 (6.0)
COVID-19の入院 に係る加算, 人数(%)	入院に係る加算**	210 (41.4)	6842 (76.3)
	中等症以上の入院†	230 (45.4)	1945 (21.7)
	重症の入院‡	155 (30.6)	1491 (16.6)
呼吸支援, 人数(%)	酸素吸入	126 (24.9)	2778 (31.0)
	非侵襲的な人工呼吸§	<10	43 (0.5)
	侵襲的な人工呼吸¶	21 (4.1)	773 (8.6)
ICU入室, 人数(%)		15 (3.0)	744 (8.3)

* 診療の手引き第3版[5]のリスク疾患のうち患者数の多い5つ
 ** 救急管理加算1
 † 救急医療管理加算（新型コロナウイルス感染症・診療報酬上臨時的取扱・中等症以上）等
 ‡ 救命救急入院料1（新型コロナウイルス感染症・診療報酬上臨時的取扱）等
 § ハイフローセラピー、鼻マスク式補助換気法等
 ¶ 経皮の心肺補助法、体外式陰圧人工呼吸器治療、人工心肺等

[集計X II]入院日から退院日までのCOVID-19治療薬の処方患者数

表6. コホート3/コホート3' における入院日から退院日までのCOVID-19治療薬の処方患者数

COVID-19治療薬*	コホート3, 人数(%)	コホート3', 人数(%)
レムデシビル**	15 (3.0)	24 (0.3)
デキサメタゾン†	70 (13.8)	236 (2.6)
ファビピラビル‡	143 (28.2)	224 (2.5)
シクレソニド§	20 (3.9)	86 (1.0)
ナファモスタットメシル酸塩**	51 (10.1)	198 (2.2)
イベルメクチン‡	29 (5.7)	49 (0.5)
アジスロマイシン水和物†	35 (6.9)	378 (4.2)

*他のCOVID-19治療薬はコホート3/コホート3' いずれかの処方患者数が10人未満だったため、表への記載は省略
 ** 注射剤
 † 経口剤及び注射剤
 ‡ 経口剤
 § 吸入剤

[集計X III]入院時及び入院翌日から退院日までの肝機能障害、腎機能障害の該当患者数

表7. コホート3/コホート3' における肝機能障害、腎機能障害の該当患者数

		分類	コホート3 人数(%)	コホート3' 人数(%)
肝機能	入院時	欠測*	65 (12.8)	453 (5.0)

障害		Grade 1	85 (16.8)	1397 (15.6)
		Grade 2	26 (5.1)	854 (9.5)
		Grade 3	<10	190 (2.1)
	入院翌日から退院日	欠測*	138 (27.2)	1140 (12.7)
		Grade 1	140 (27.6)	2907 (32.4)
		Grade 2	73 (14.4)	1555 (17.3)
		Grade 3	<10	262 (2.9)
	腎機能障害	入院時	欠測†	65 (12.8)
		軽度	212 (41.8)	2787 (31.7)
		中等度	105 (20.7)	2925 (33.3)
		重症度	16 (3.2)	1444 (16.4)
	入院翌日から退院日	欠測†	136 (26.8)	1312 (14.6)
		軽度	259 (51.1)	4220 (48.0)
		中等度	125 (24.7)	3435 (39.1)
		重症度	24 (4.7)	1503 (17.1)

* AST、ALTいずれの検査値の記録がなかった患者
 † 推算GFRの記録がなかった患者

[集計X IV]入院時及び入院翌日から退院日までの重症度マーカーの記録状況
 重症度マーカーとして活用され得る、D ダイマー、CRP、LDH、フェリチン、血清クレアチニン、リンパ球、トロポニン I、KL-6[5]のうち、CRP、血清クレアチニン、LDH、リンパ球については、入院時における記録割合が8割以上であり（例：コホート3では、CRP 及び血清クレアチニンで87.4%、LDHで86.2%、リンパ球で84.2%）、入院翌日から退院日の期間においても7割以上の患者で記録されていた。

C-2. 検討事項 2
[集計X V]入院日数及び処方日数の確認

表8. コホート3' における処方患者数上位5つのCOVID-19治療薬及びレムデシビルの処方患者における入院日数及び処方日数

治療薬	入院日数, 中央値 [四分位範囲]	処方日数, 中央値 [四分位範囲]
レムデシビル*	20.5 [14-50]	5 [5-10]
デキサメタゾン	20 [12-33.5]	3 [1-5]
ファビピラビル	18 [13-25]	3 [2-4]
シクレソニド**	14 [9-22]	1 [1-1]
ナファモスタットメシル酸塩	21.5 [12-43]	5 [3-9]
アジスロマイシン水和物	16 [9-29]	1 [1-3]

*処方目的がCOVID-19に限定されるため選定
 ** 吸入剤のため処方回数に相当

D. 考察
 結果に基づく考察及び MID-NET[®]を活用してCOVID-19 治療薬のベネフィット/リスク評価を行う上での疫学的観点（D-1）及びMID-NET[®]運営管理の観点（D-2）からの課題と留意事項は下記のとおりである。

D-1. 疫学的観点での課題と留意事項
D-1-1. 対象集団の特定における課題と留意事項

① ICD-10 の選定について

・ コホート0を用いた集計Ⅰ-Ⅲに対する考察

COVID-19 関連疾患の ICD-10 である B34.2、B34.9、J18.0、J18.9、J20.9 も U07.1 と同様に 2020 年 4 月以降増加傾向が見られたことから、COVID-19 に対する診療や治療時には U07.1 に加え、COVID-19 関連疾患の ICD-10 である B34.2、B34.9、J18.0、J18.9、J20.9 も記録される可能性が示唆された。

・ 疫学的観点での課題と留意事項

COVID-19 患者を網羅的に抽出するためには U07.1 以外の B34.2、B34.9、J18.0、J18.9、J20.9 も条件として加える必要があると考えられたが、U07.1 以外の ICD-10 は COVID-19 に対する診療記録を持たない患者にも付与される可能性があるため、これらの疑い病名のみを有する患者は除外することや、COVID-19 の診療に特異的な他の情報（例：中等症以上の入院に係る加算）と組み合わせる等の条件を検討する必要があると考えられた。

② COVID-19 検査の結果値の活用について

・ コホート1を用いた集計Ⅴ-Ⅵに対する考察

COVID-19 検査の結果値は、検体検査情報だけでなく細菌検査情報としても記録されており、記録件数の月別推移としては、本邦における COVID-19 に関する PCR 検査の実施患者数の推移[14]に対応し得る増加・減少傾向が観察された。一人当たりの平均記録件数が 1.27 件と、1 回の検査記録しか持たない患者が多く存在したのは、陽性患者の割合が 3.5%程度と少なく、陽性結果を持たない患者が多く存在したためと考えられた。この理由として、COVID-19 検査が COVID-19 以外の疾患に対する入院時スクリーニングあるいは退院時の陰性確認として実施されることが想定された。以上を踏まえ、MID-NET[®]協力医療機関を受診し COVID-19 検査を実施した患者であっても、大多数は陰性であることを前提とした調査を計画することが必要と考えられた。

・ コホート1を用いた集計Ⅷに対する考察

初回の陽性結果の検体採取日前に U07.1 等の ICD-10 が付与された患者が存在した点については、ICD-10 の付与から初回の COVID-19 検査の陽性判定までに時間を要した又は MID-NET[®]協力医療機関受診前に他機関で既に陽性判定がなされていた等の可能性が考えられ、MID-NET[®]には、MID-NET[®]協力医療機関で COVID-19 の治療を受ける患者における全ての COVID-19 検査の結果値が必ずしも格納されていないという可能性が示唆された。

・ 疫学的観点での課題と留意事項

COVID-19 検査の結果値は、陽性患者を漏れなく抽出する条件としては限界があると考えられた。

したがって、COVID-19 患者を網羅的に特定するためには、COVID-19 検査の結果だけではなく、病名及び診療行為を組み合わせた条件等についても検討が必要である。また一方で、COVID-19 検査の結果は、COVID-19 患者の特定には有用な情報であるため、対象集団等における記録状況を確認した上でその活用可能性を引き続き検討することは意義があると考えられた。

③ COVID-19 に対する入院加算等の活用について

・ コホート3及びコホート3'を用いた集計ⅩⅠに対する考察

コホート 3' として 8972 人が特定された点については、厚生労働省のオープンデータ[14]に基づく 2020 年 9 月 30 日までの COVID-19 に関する PCR 検査の陽性患者が 83179 人（入院治療の要否問わず）であることを鑑みると、MID-NET[®]協力医療機関における COVID-19 の入院患者を過大に特定した可能性がある。コホート 3' を定義する条件には、U07.1 以外の ICD-10 と、COVID-19 に対する入院に特異的ではない「救急管理加算 1」が含まれているため、COVID-19 以外の疾患に対して救急管理が必要とされた入院患者もコホート 3' に含まれた可能性があると考えられた。

一方、コホート 3' において、中等症以上の COVID-19 入院に特異的な加算を有した患者として 3436 人特定されたことから、コホート 3 では逆に、MID-NET[®]協力医療機関における COVID-19 の入院患者を過小に特定している可能性がある。これは、前述のとおり、全ての COVID-19 検査の検査値が MID-NET[®]に格納されていないことが影響したためと考えられた。

・ 疫学的観点での課題と留意事項

入院治療の定義に入院加算が活用できる可能性はあるものの、COVID-19 の入院治療に特異的でない「救急管理加算 1」を条件に含める場合は入院時の ICD-10 を確認する等、COVID-19 以外の入院患者が含まれないような条件を検討する必要があると考えられた。

中等症以上の COVID-19 入院に対しては特異的な加算が利用可能と考えるため、評価対象とする COVID-19 治療薬が使われ得る患者の特徴を踏まえ、中等症以上の患者を対象とすることも一案ではないかと考えられた。

D-1-2. 曝露群・対照群の定義における課題と留意事項

・ コホート3及びコホート3'を用いた集計ⅩⅡ及びⅩⅤに対する考察

入院日から退院日までに処方される COVID-19 治療薬としては、ファビピラビル、デキサメタゾン、ナファモスタットメシル酸塩の順で処方割合が高

く、ファビピラビルの処方割合が高かった点については、治療薬としての処方も集計に含まれていることが影響したと考えられた。

処方患者数の多かった COVID-19 治療薬の患者集団における入院期間は 14–20 日程度で、処方日数については治療薬間でばらつきが認められ、各治療薬の用途の違いが影響したと推察された。加えて、今回の調査では、ICD-10 として COVID-19 関連疾患も含めており処方時点の ICD-10 を問わず集計対象としているため、COVID-19 以外の治療用途が含まれている可能性も考えられた。ただし、処方日数について、本検討は探索的評価であることから、例えば、処方期間中での同薬剤の追加処方は処方日数の算出に含めていない等、詳細な処方状況や記録状況を考慮した処理は行わなかったため、実際の投与期間はこれよりも長い可能性がある点に留意する必要がある。

- 疫学的観点での課題と留意事項

曝露群又は対照群として、COVID-19 治療薬群を適切に設定するためには、処方時点での ICD-10 を確認し、COVID-19 以外の治療用途での処方患者を除外するとともに、対象とするデータ期間での処方傾向を考慮する必要があると考えられた。そして、各治療薬の処方期間の定義を検討する際には、治療薬ごとに対象データ期間内での処方状況や記録状況を考慮することの重要性が示唆された。

ベネフィット/リスク評価における対照群は、比較妥当性を高めるという観点より実薬対照群を設定することが望ましいが、患者数の観点から実薬対照群の設定が難しく、非曝露群を比較対照とする場合も想定される。この場合は、患者背景の相違により適応による交絡が生じる可能性があるため、中等症以上の COVID-19 入院に対して特異的な加算を用いて中等症以上の入院患者に限定する等、比較妥当性を高めるための検討が必要である。なお、COVID-19 治療薬が処方され得る患者集団の特徴は十分明らかとは言えないため、実薬対照群が設定可能な場合でも、曝露群と対照群の患者背景を明確にした上で、比較妥当性が担保されるよう計画することが必要と考えられた。

D-1-3. アウトカムの定義における課題と留意事項

- コホート3及びコホート3'を用いた集計XIIIに対する考察

入院翌日から退院日における肝機能障害及び腎機能障害の該当者数が入院時に比べて多かった点について、入院時の患者背景や治療薬の影響等を考慮した評価が必須ではあるものの、治療状況が肝機能又は腎機能に影響した可能性も考えられた。

- 疫学的観点での課題と留意事項

入院時に肝機能障害及び腎機能障害に該当した

患者が一定数存在したことから、肝機能障害及び腎機能障害の発現をアウトカムとする場合は、入院時からの変化量等で評価する必要があると考えられた。

D-1-4. 共変量の定義における課題と留意事項

- コホート3及びコホート3'を用いた集計XIVに対する考察

重症度マーカーの記録を有する患者の割合は検査によって大きく異なっており、これは検査の実施目的等が影響した可能性があると考えられた。

- 疫学的観点での課題と留意事項

重症度マーカーは入院時の重症度評価に活用できる可能性はあるものの、COVID-19 検査の陽性結果を有したコホート 3 においても記録を有する患者の割合は検査によって大きく異なったため、臨床的意義に加えて、記録状況も考慮して活用を検討する必要がある。しかしながら、CRP、LDH、血清クレアチニン、リンパ球については、入院時及び入院翌日から退院日において記録を有する患者の割合が 7 割以上存在し、経時的な変化を評価できる可能性も示唆されたため、当該マーカーは患者背景の確認や医薬品による影響評価等に活用できる可能性が示唆された。

D-2. MID-NET[®]運営管理の観点での課題と留意事項

D-2-1. COVID-19検査の結果値の記録先

- コホート1を用いた集計前の処理に対する考察

COVID-19検査の結果値は、検体検査情報だけではなく細菌検査情報としても記録されており、記録状況は病院の運用状況に依存するものと考えられた。

- MID-NET[®]運営管理の観点での課題

COVID-19の検査情報を網羅的に解析に供するためには、記録先（検体検査情報又は細菌検査情報）により、手動でのデータクリーニング等も考慮する必要があり、調査目的や利用できる情報量を確認しながら情報の粒度を統一することで、適切な解析（例：測定方法別の集計）への活用が可能と考えられた。

E. 結語

MID-NET[®]を活用して COVID-19 治療薬のベネフィット/リスク評価を実施することは可能と考えられたが、本研究で得られた課題や留意事項を考慮した解析計画とすることで、より適切な調査の実施につながることを示唆された。

F. 参考文献

- 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html

2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. MID-NET®.
<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>
 3. 診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第1版 2020年3月17日
 4. 同上 第2版 2020年5月18日
 5. 同上 第3版 2020年9月4日
 6. 一般社団法人日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第1版 2020年2月26日
 7. 同上 第2版 2020年4月28日
 8. 同上 第3版 2020年5月8日
 9. 同上 第4版 2020年5月28日
 10. 同上 第5版 2020年2月26日
 11. 同上 第6版 2020年2月26日
- 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について

G. 表1 (別表) ICD-10 (2013年版) のコード名一覧

ICD-10	コード名
B34.2	コロナウイルス感染症, 部位不明
B34.8	部位不明のその他のウイルス感染症
B34.9	ウイルス感染症, 詳細不明
B97.2	他章に分類される疾患の原因であるコロナウイルス
B97.8	他章に分類される疾患の原因であるその他のウイルス病原体
J12.8	その他のウイルス肺炎
J12.9	ウイルス肺炎, 詳細不明
J16.8	その他の明示された感染病原体による肺炎
J17.1	他に分類されるウイルス性疾患における肺炎
J17.8	他に分類されるその他の疾患における肺炎
J18.0	気管支肺炎, 詳細不明
J18.8	その他の肺炎, 病原体不詳
J18.9	肺炎, 詳細不明
J20.8	その他の明示された病原体による急性気管支炎
J20.9	急性気管支炎, 詳細不明
P23.0	ウイルスによる先天性肺炎
P23.8	その他の病原体による先天性肺炎
P23.9	先天性肺炎, 詳細不明
U07.1	コロナウイルス感染症 2019, ウイルスが同定されたもの
U07.2	コロナウイルス感染症 2019, ウイルスが同定されていないもの
U04.9	重症急性呼吸器症候群 [SARS], 詳細不明