

令和六年度 博士後期課程学位論文

スルファメトキサゾール/トリメトプリムを用いた  
ニューモシスチス肺炎の発症抑制適正化に関する研究

武蔵野大学大学院

薬科学研究科 博士後期課程

竹田 晃輝

## 目次

1. 略語 .....	3
2. 要旨 .....	6
3. 序論 .....	11
4. 本論 .....	16
4.1. 第1章 ニューモシスチス肺炎発症抑制に対するスルファメトキサゾール/トリ メトプリム; 200/40 mg/day の後方視的研究.....	16
4.2. 第2章 副作用自発報告データベースを用いたスルファメトキサゾール/トリメ トプリムとメトトレキサート併用安全性に関する研究.....	47
6. 総括 .....	66
7. 引用文献 .....	67
8. 謝辞 .....	71
9. Appendix.....	72

## 1. 略語

略語	標記
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Cre	クレアチニン
CTCAE	有害事象共通用語規準
eGFR	推算糸球体濾過量
FAERS	米国食品医薬品局有害事象報告システム
FDA	米国食品医薬品局
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	高位グループ用語
HLT	高位用語
HR	ハザード比
JADER	医薬品副作用データベース
K	カリウム
LLT	下層語
MedDRA	国際医薬用語集
mpsl	メチルプレドニゾロン
MTX	メトトレキサート
Na	ナトリウム
PCP	ニューモシスチス肺炎
PLT	血小板数
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
psl	プレドニゾロン
PT	基本語
ROR	報告オッズ比
SMD	標準化平均差
SOC	器官別大分類
SS	力価強度
ST	スルファメトキサゾール/トリメトプリム

WBC	白血球数
$\gamma$ -GTP	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
95%CI	95%信頼区間

本論文の基礎となる公表論文等

1. Takeda K, Okada A, Sera S, Oishi T, Nagai N, Efficacy and safety of a low-dose sulfamethoxazole/trimethoprim regimen in preventing pneumocystis pneumonia: A retrospective study using a large-scale electronic medical record database. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2024; S1341-321X(24)00278-2.

## 2. 要旨

### 《背景・目的》

近年, 免疫抑制療法の発達により, 非ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性患者におけるニューモシスチス肺炎 (PCP) の発症が問題となっている. PCP の発症抑制には, スルファメトキサゾール / トリメトプリム (ST); 400/80 mg/day のレジメンが一般的な用法, 用量とされているものの, 高い副作用発現率や, 相乗的な葉酸合成阻害作用が想定されるメトトレキサート (MTX) との併用安全性が問題となっており, 忍容性の観点から, ST; 200/40 mg/day への減量が必要となることがしばしばある. PCP の治療, 及び発症抑制に対する ST の適応は, 海外における無作為化比較試験成績, 及び承認状況, 国内外の成書やガイドラインでの第一選択薬との位置づけ, 並びに 1976 年の本邦承認以降の臨床使用実態を鑑み, 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で評価が行われた. 当該会議における公知申請への妥当性に係る報告書に基づき, 医学薬学上公知であるものとして新たな臨床試験を実施することなく承認申請が行われ, 2012 年に一部変更承認を取得した.

本研究は, ST を用いた PCP 発症抑制適正化のため, 近年の医療デジタルトランスフォーメーションの推進に伴う医療データベースを利用したアプローチにより, 本邦医療現場における ST; 200/40 mg/day の位置づけ, 及び MTX との併用安全性に関する検討を行った.

### 《方法》

#### (1) PCP 発症抑制に対する ST; 200/40 mg/day の後方視的研究

解析には, 電子カルテデータベースである, RWD データベース (RWD-DB) (リアルワールドデータ株式会社, 京都, 日本) を用いた. データセットの抽出は下図にしたがって行った (Fig.2.1).

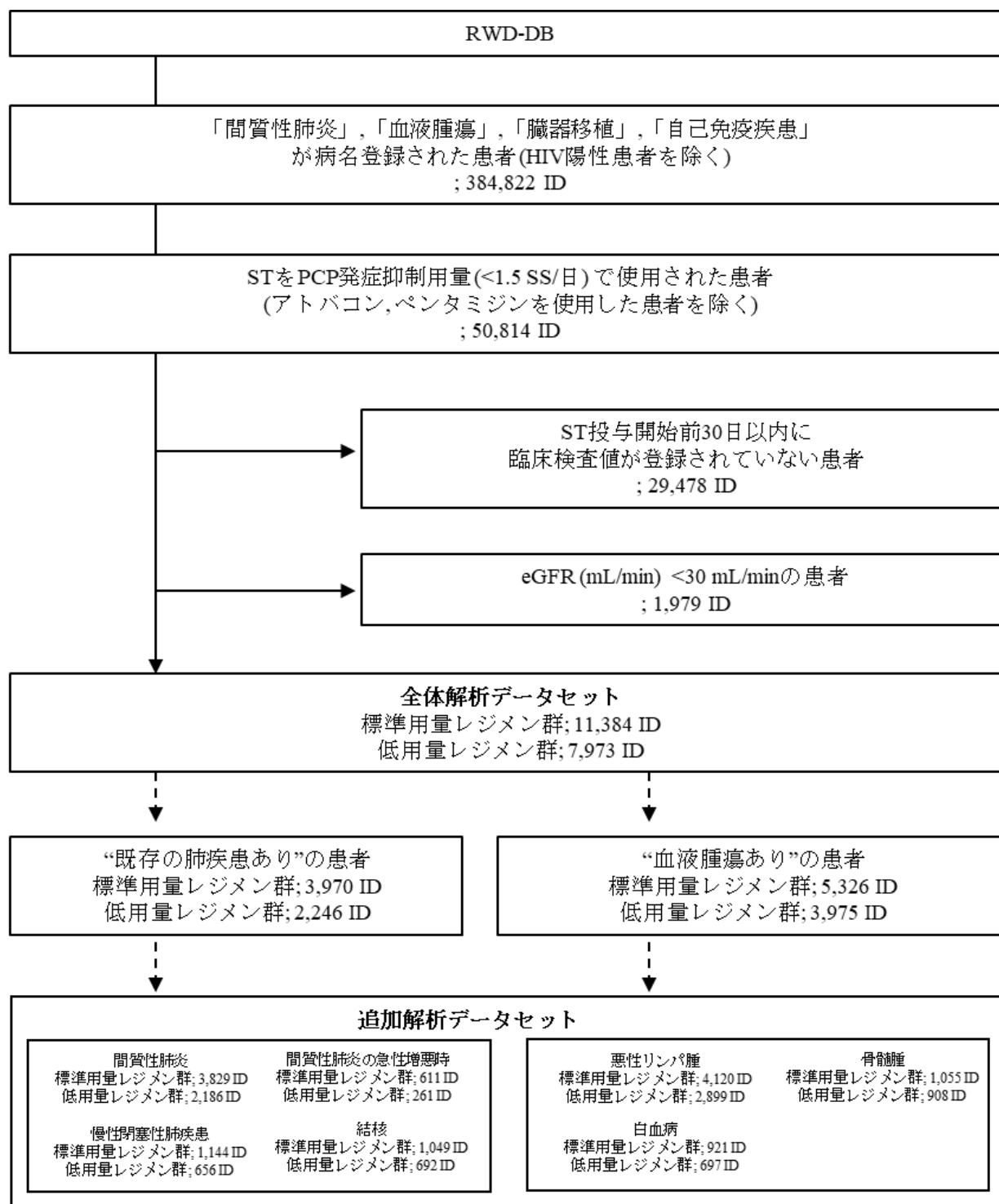


Fig.2.1. データ抽出手順

eGFR, 推算糸球体濾過量; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; RWD-DB, リアルワールドデータ-データベース; SS, 力価単位; ST, スルファメトキサゾール/トリメトプリム; PCP, ニューモシスチス肺炎.

ST; 400/80 mg/day を 1 力価強度 (SS) とし, 1 日当たりの投与量が  $>0.7$  SS かつ  $\leq 1.5$  SS の患者を標準用量レジメン群,  $\leq 0.7$  SS の患者を低用量レジメン群とした. 全体解析データセットに登録された患者に対し, “性別”, “年齢”, “既存の肺疾患の有無”, “移植歴の有無 (骨髄移植歴あり/その他移植歴あり/なし)”, “悪性腫瘍の有無 (血液腫瘍あり/その他腫瘍あり/なし)”, “自己免疫疾患の有無”, “生物学的製剤使用の有無”, “ステロイド使用歴 ( $<20$  mg  $\geq 20$  mg かつ  $<50$  mg  $\geq 50$  mg)”, 及び “推算糸球体濾過量 (eGFR)” の値を用いて, 投与レジメンの分類に対する傾向スコアを算出し, レジメン群間の患者背景の偏りを調整した. また, 全体解析データセットから, “既存の肺疾患あり” の患者, 及び “血液腫瘍あり” の患者を抽出し, サブグループを設定した. “既存の肺疾患あり” の集団から, サブグループに抽出された患者は, 病名として「間質性肺炎」, 「結核」, 「慢性閉塞性肺疾患」が登録された患者, 及び PCP 発症抑制の必要性が高いと報告されている「間質性肺炎の急性増悪時」と判断された患者に分類した. “血液腫瘍あり” の集団から, サブグループに抽出された患者は, 病名として「リンパ腫」, 「骨髄腫」, 「白血病」が登録された患者とした. 以上の手順で設定したサブグループを追加解析データセットとした.

#### ①PCP 発症抑制効果の解析

ST 投与開始後 24 週間において, ST の PCP 治療用量である, ST; 3600/720 mg/day から ST; 4800/960 mg/day が使用された患者を“PCP 発症疑い症例”とし, その累積発生率を比較した. また, Cox 比例ハザードモデルを用いて, “PCP 発症疑い症例”の発生に影響を及ぼす因子を探索した.

#### ②安全性の解析

全体解析データセットに含まれた患者に対し, 肝機能に関する項目 (アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇, ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ上昇, 血液データに関する項目 (白血球減少, 血小板減少, 貧血, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症), 及び腎機能に関する項目 (クレアチニン上昇, eGFR 減少) について副作用発現頻度の解析を行った. eGFR 減少の定義は日本腎臓学会の基準を用い, それ以外の項目は有害事象共通用語規準 (CTCAE) ver.5.0 に基づく副作用の発現, またはベースラインからの CTCAE Grade の悪化とした. また, ワイブル分布に基づくパラメータ推定を用いて, 副作用発現時間の解析を行った.



## (2) 副作用自発報告データベースを用いた ST と MTX 併用安全性に関する研究

解析には、日本、及び米国における副作用自発報告データベースである医薬品副作用データベース (JADER)、及び米国食品医薬品局有害事象報告システム (FAERS) を用いた。JADER においては 2004 年 1 月～2024 年 3 月、FAERS においては 2014 年 7 月～2024 年 4 月までに登録されたレポートを抽出した。レポートの重複を削除後、JADER においては、“被疑薬”として“メトトレキサート”，かつ“原疾患”として、“関節リウマチ”が登録された患者を、FAERS においては、“primary suspect”として“methotrexate”，かつ“indi\_pt”として、“rheumatoid arthritis”が登録された患者を抽出した。その後、ST が PCP 発症抑制用量 (ST; 400/80 mg/day 以下) で併用された患者を ST (+) 群、併用されなかった患者を ST (-) 群とした。

ST (-) 群に対する ST (+) 群の副作用報告割合比 (ROR) を算出し、MTX 使用時における ST 併用副作用シグナルの解析を行った。解析は、国際医薬用語集 (MedDRA) における、基本語 (PT)、及びそのプライマリー器官別大分類 (SOC) ごとに行った。ST 併用副作用シグナルの定義は、ROR の 95%信頼区間の下限が 1 より大きく、フィッシャーの正確確率検定の結果が 0.05 未満とした。

## (3) 統計解析

全ての統計解析は、統計処理ソフト R (version 4.2.0) を用いた。

### 《結果》

#### (1) PCP 発症抑制に対する ST ; 200/40 mg/day の後方視的研究

##### ①PCP 発症抑制効果の解析

調整後の全体解析データセットには、標準用量レジメン群 (11,382 ID)、低用量レジメン群 (7,988 ID) が含まれ、ST 投与量の中央値 (四分位範囲) は、標準用量レジメン群 1.06 (1.00-1.33) SS/day、低用量レジメン群 0.50 (0.44-0.60) SS/day であった。Cox 比例ハザードモデルに組み込まれた因子は、“投与レジメン”、“性別”、“既存の肺疾患の有無”、“血液腫瘍の有無”であり、PCP 発症疑い症例の累積発生率は、標準用量レジメン群で 0.67%、低用量レジメン群で 0.47% を示し、2 群間に有意差は認められなかった。また、PCP 発症疑い症例を有意に上昇させる因子として、“既存の肺疾患あり” (ハザード比 1.79) が挙げられた。また、追加解析データセット

における全てのサブグループにおいて、PCP 発症疑い症例の累積発生率は、標準用量レジメン群と低用量レジメン群で顕著な差はなかった。

## ②安全性の解析

標準用量レジメン群、及び低用量レジメン群ともにベースラインにおける臨床検査データに大きな差は認められなかった。標準用量レジメン群と比較して低用量レジメン群では、全ての項目で副作用発現率が 1.0 から 7.7%の範囲で低い傾向であった。また、全ての副作用項目において、投与後初期に発現する傾向にあった。

## (2) 副作用自発報告データベースを用いた ST と MTX 併用安全性に関する研究

JADER において、ST (-) 群、及び ST (+) 群でそれぞれ 41,876 件、及び 364 件、FAERS において、ST (-) 群、及び ST (+) 群でそれぞれ 567,538 件、及び 653 件のレポートが抽出された。

JADER における ST (+) 群において、MTX の ST 併用副作用シグナルとして、「胃腸障害 (SOC)」(34 件, ROR; 2.2, 95%CI; 1.6-3.2), 及び「感染症および寄生虫症 (SOC)」(108 件, ROR; 1.3, 95%CI; 1.0-1.6) などが検出された。また、FAERS における ST (+) 群においては、「血液およびリンパ系障害 (SOC)」(68 件, ROR; 4.0, 95%CI; 3.1-5.2), 及び「感染症および寄生虫症 (SOC)」(88 件, ROR; 1.7, 95%CI; 1.4-2.2) が検出された。それらの副作用は、葉酸合成阻害作用との関連が報告されており、ST との相乗的な影響が示唆された。

## 《結論》

本研究は、ST を用いた PCP 発症抑制適正化を目的に、大規模な医療データベースを用いて、本邦医療現場における ST 標準用量レジメンに対する低用量レジメンの臨床的位置づけを検討した初めての研究である。低用量レジメンは、標準用量レジメンと比較して PCP 発症抑制効果は同程度であり、安全性は高い傾向が示された。また、臨床上問題となりやすい MTX と ST 併用時における副作用発現傾向に関する解析においては、相乗的な葉酸合成阻害作用と関連が疑われる副作用が複数検出され、併用時の安全確保の観点からも ST 低用量レジメンが望ましい可能性が示唆された。

### 3. 序論

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は, *Pneumocystis jirovecii* を病原体とし, 免疫不全患者で発症する重篤な肺炎である[1]. 近年, 免疫抑制療法の発達により, ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性患者以外の患者での PCP 発症が増加している[2]. 非 HIV 陽性患者における PCP は, 病態が急激に悪化し, 呼吸不全と死亡リスクが高いことから適切な発症抑制管理が求められている[3]. リスク因子としては, ステロイド製剤, 免疫抑制剤の使用, 及び悪性腫瘍が挙げられ[4], これらのリスク因子を有する場合, 患者の状態に応じて, スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST) の使用が PCP 発症抑制の第一選択とされている[5-9].

スルファメトキサゾール, 及びトリメトプリムはそれぞれ葉酸合成経路上のジヒドロプテロイン酸合成酵素, 及びジヒドロ葉酸還元酵素を阻害し, 相乗的な抗真菌作用を発揮する製剤である[10]. Fig.3.1 に本邦における, PCP の治療及び発症抑制に対する ST の適応追加までの経緯を示した. 本邦における ST 使用の歴史は古く, 1976 年に一般感染症の治療薬として承認されている[11]. 一方で, PCP の治療, 及び発症抑制に対する ST の適用に関するエビデンスは, 欧米諸国で先行して構築され, 本邦においては適用外使用として, PCP 発症抑制薬, 及び治療薬として医療現場で標準的に実施されている実態があった. そこで, 本邦における, PCP の治療, 及び発症抑制に対する ST の適応は, 海外における無作為化比較試験成績, 及び承認状況, 国内外の成書やガイドラインでの第一選択薬との位置づけ, 並びに 1976 年の本邦承認以降の臨床使用実態を鑑み, 2011 年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において評価が行われた[12]. 当該会議における公知申請への妥当性に係る報告書に基づき, 医学薬学上公知であるものとして新たな臨床試験を実施することなく承認申請が行われ, 2012 年に PCP の治療, 及び発症抑制に対する ST の適応が追加された[12]. PCP の発症抑制に対する, ST の用法, 用量は, 1 錠を ST; 400/80 mg とし, 1 錠または, 2 錠を連日, または週 3 日投与すること, また, 患者の状態, 特に腎障害のある患者 ( $15 \leq$  クレアチニンクリアランス (CCr)  $\leq 30$ ) では, 通常の  $1/2$  の量に調節して慎重に投与することとされている (Table 3.1)[9].

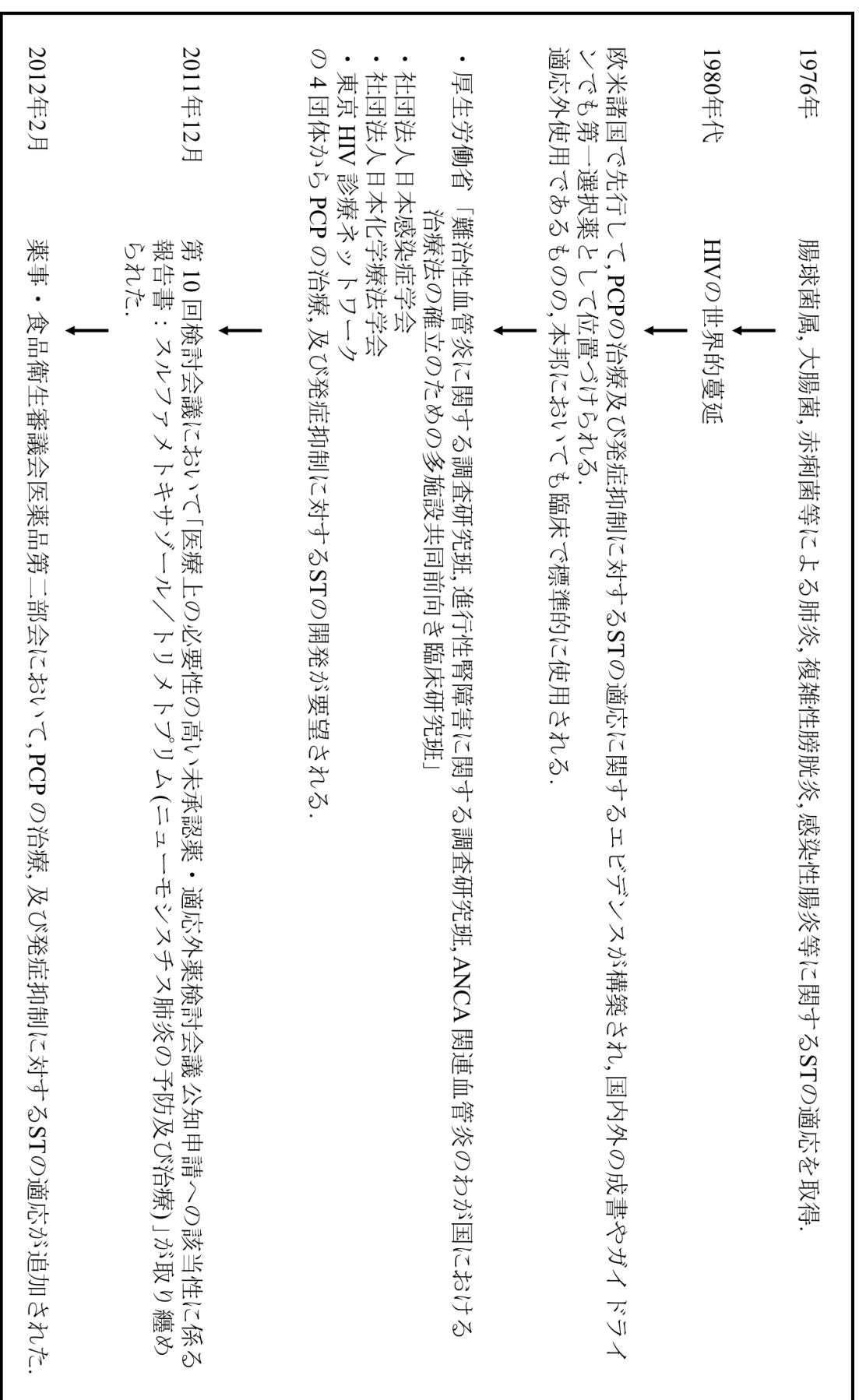


Fig.3.1 PCPの治療及び発症抑制に対するSTの適応追加までの経緯.

HIV, ヒト免疫不全ウイルス; ST, スルファメトキサゾール/トリメトプリム; PCP, ニューモシスチス肺炎.

Table 3.1 ST添付文書におけるPCPの治療及び発症抑制に対する用法及び用量と関連する注意事項.

用法及び用量			用法及び用量に関連する注意	
<ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制>			腎障害のある患者には、下表を目安に投与量を調節し、慎重に投与すること。	
(1) 治療に用いる場合			CCrを指標とした用量調節の目安	
通常、以下の1日量を3～4回に分割し、経口投与する。 ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。				
1日量		配合錠	CCr (mL/min)	推奨用量
	成人	9～12錠	30<CCr	通常用量
	小児	トリメトプリムとして15～20 mg/kg	15≤CCr≤30	通常の1/2量
			CCr<15	投与しないことが望ましい
			CCr、クレアチニンクリアランス。	
(2) 発症抑制に用いる場合				
通常、以下の1日量を連日又は週3日経口投与する。				
1日量と回数		配合錠		
	成人	1～2錠を1回		
	小児	トリメトプリムとして4～8 mg/kgを2回に分割		

造血細胞移植ガイドライン、及び成書等で PCP 発症抑制の第一選択とされている ST であるが[5-8]、臨床で使用する際の課題が 2 点指摘されている。1 点目は、副作用発現である。2004 年第一四半期から 2023 年第一四半期において、本邦の医薬品副作用データベース (JADER) に被疑薬として、ST は 7,385 件の副作用報告があり、肝機能異常、血液障害系の副作用報告が上位を占めた (Table 3.2, 3.3)。

Table 3.2 本邦の副作用自発報告データベースにおける報告件数(全6,010薬品).

順位	医薬品 (一般名)	報告件数
1	コロナウイルスRNAワクチン	103,809
2	プレドニゾロン	42,974
3	メトトレキサート	41,022
4	ニボルマブ	37,527
5	ベバシズマブ	26,026
6	タクロリムス水和物	24,919
7	ペムブロリズマブ	23,686
：	：	：
55	ST	7,385
：	：	：

ST、スルファメトキサゾール/トリメトプリム。

Table 3.3 JADERに報告されたSTのAEの内訳(7,385件).

順位	副作用	報告数
1	肝機能異常	233
2	血小板数減少	232
3	汎血球減少症	210
4	高カリウム血症	207
5	スティーヴンス・ジョンソン症候群	197
5	発疹	197
5	無顆粒球症	197
8	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	186
9	薬疹	181
10	白血球数減少	174

2004年第一四半期から2023年第一四半期

また、ST を用いた PCP 発症抑制で一般的な投与量である、ST; 400/ 80 mg/day においても忍容性が問題となり[13-15], Park らの研究によると、ステロイド治療を受けているリウマチ患者において、ST; 400/ 80 mg/day を使用した際、副作用の発生率は 100 人年あたり 33.5 と高い値を示した[13]. ST の副作用発生率は用量依存的であることが報告されており、可能な限り ST; 200/40 mg/day などの低用量の使用が推奨されている[14,15]. しかし、ST; 200/40 mg/day の有効性、及び安全性に関するエビデンスは少数かつ、比較的小規模であることから[16-18], PCP 発症抑制効果の減弱を危惧し、標準的な ST; 400/ 80 mg/day の使用が多いのが現状である。

課題の 2 点目は、薬物相互作用である。ST の添付文書では、併用が予測される多くの免疫抑制剤は併用注意とされている (Table 3.4)[9].

Table 3.4 ST と併用注意とされている薬剤 (添付文書より一部改変 [9]).

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少等があらわれることがある。	共に葉酸合成阻害作用を有するため。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇することがある。	トリメトプリムが CYP2C8 を阻害するため。
スルホニルウレア系経口糖尿病用剤	これらの薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。	ST がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制するため。
ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血があらわれることがある。	
フェニトイン	フェニトインの作用を増強することがある。	
シクロスポリン	腎機能障害が増強されることがある。	共に腎毒性を有するため。
タクロリムス水和物		
ジゴキシン製剤	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	尿細管分泌を低下させるため。

特に関節リウマチ等の治療に頻用される、メトトレキサート (MTX) との併用は、葉酸合成阻害作用を相乗的に増加させることが知られている[9]. 複数の症例報告や、システマティックレビューにより MTX の副作用発現に対する危険因子として ST の使用が挙げられるが[19-21], 本邦において、PCP 発症抑制用量の ST と MTX の併用時における副作用発現に関して定量的、かつ、網羅的に研究した報告は未だない。

近年、医療デジタルトランスフォーメーションの推進に伴い、医療データベースを用いた研究アプローチが注目されている[22]. 医療データベースを用いた疫学研究は、ランダム化比較試験の結果を補完し、実臨床を反映したエビデンスとなる[23]. 特に、電子カルテデータ

ベースや、副作用自発報告データベースは、幅広い情報量を有する[23,24]. STのように、実際に臨床で副作用発現や薬物相互作用が問題となっており、投与が求められる薬剤のレジメン間のベネフィット・リスクや、副作用発現の注意点を評価することに適している.

上記より、ST を用いた PCP 発症抑制適正化のため、本邦医療現場における ST; 200/40 mg/day の位置づけ、及び診療上問題となりやすい関節リウマチ患者における、ST と MTX との併用安全性に関する検討を行った.

## 4. 本論

### 4.1. 第1章 ニューモシスチス肺炎発症抑制に対するスルファメトキサゾール/トリメトプリム; 200/40 mg/day の後方視的研究

#### 4.1.1. 目的

PCP 発症抑制に対する ST; 200/40 mg/day の有効性と安全性の検討, 及び ST; 400/80 mg/day との臨床的位置付けを検討する.

#### 4.1.2. 方法

##### 4.1.2.1. データベース

本研究では, 電子カルテ由来の診療情報データベースである, RWD データベース (RWD-DB) を用いた. RWD-DB は, リアルワールドデータ株式会社 (京都, 日本) の支援を受けて, 一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構 (京都, 日本) によって管理されている[25-27]. 2022 年 9 月時点で全国 229 医療機関, 約 2,560 万人の電子カルテ由来の診療情報 (Table 4.1.1) が登録され, 生年, 性別, ICD-10 病名, 医薬品使用歴, 臨床検査値, 診療行為等の基本的な情報が網羅されている[27].



Table 4.1.1 RWD データベースに含まれる情報項目一覧.

項目	データソース	データ項目
患者基本	電子医療記録	生年, 性別, 病床数, EMRの観察期間開始日・終了日, 死亡の有無, 死亡日, レセプトの観察期間開始日・終了日, DPCの観察期間開始日・終了日
病名	電子医療記録	病名, ICD-10, 傷病名コード, 開始日, 終了日, 主傷病, 疑い, 診療科
	レセプト	病名, ICD-10, 傷病名コード, 診療月, 開始日, 主傷病, 疑い, 転帰
医薬品	電子医療記録	レセプト電算処理システムコード, 薬価コード, 薬剤名, 用量, 単位, 診療科, 開始日, 終了日
臨床検査	電子医療記録	検査名, 検査日, 検査検体, 結果, 単位
入退院情報	電子医療記録	入院日, 退院日
診療行為	レセプト	対象日, 診療行為コード, 診療行為
細菌検査	電子医療記録	検査材料名, 検査日, 菌名, 菌量, 感受性試験有無, 感受性試験結果
DPC	DPCデータ	様式1 (入退院サマリーなど)

#### 4.1.2.2. 研究デザイン

本研究のデザインは, 非 HIV 陽性患者を対象とし, PCP の発症抑制に対する ST 低用量, 及び標準用量レジメンの有効性, 及び安全性に関する後方視的観察研究である.

ST 投与レジメンは, 1 日投与量 (SS/日) を用いて分類した. ST; 400/80 mg を 1 力価強度 (SS) とし, 1 回処方量 (SS) を次回処方間隔日数で除して, 1 日投与量 (SS/日) を算出した. 1 日投与量 (SS/日) が, 0.7 SS/日より大きく 1.5 SS/日以下の患者を標準用量レジメン群, 0.7 SS/日以下の患者を低用量レジメン群に分類した. (例. 1 回処方量 (7 SS) ÷ 次回処方間隔日数 (7 日間) = 1 SS/ 日).

本研究は, 武蔵野大学薬学部・薬学研究所研究倫理委員会の承認 (承認番号: R4-04) を受け, 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い実施した.

#### 4.1.2.3. データセット

データ抽出の手順を Fig.4.1.1 に示した. 適切な匿名加工を目的として, 匿名加工情報の作成時に HIV 病名を持つ患者を除外した上で研究データセットの提供を受けた. 2007 年 6 月-2023 年 2 月の期間において, RWD-DB に登録された患者のうち, 「間質性肺炎」, 「血液腫瘍」, 「臓器移植」, 「自己免疫疾患」が病名登録された患者を抽出した (384,822 ID)(Appendix 1.1-1.4). 次に, アトバコン, ペンタミジンを使用した患者を除き, ST が PCP 発症抑制用量 (1.5 SS/日以下) で使用された患者を抽出した (50,814 ID). その後, ST 投与開始前 30 日以内に臨床検査値が登録されていない患者 (29,478 ID), 及び推算糸球体濾過量 (eGFR) が 30 mL/min 未満の患者 (1,979 ID) を除き, 全体解析データセットとした (標準用量レジメン群 11,384 ID, 低用量レジメン群 7,973 ID). 全体解析データセットに登録された患者に対し, ”性別”, ”年齢”, ”既存の肺疾患の有無” (Appendix 1.5), ”移植歴の有無 (骨髄移植歴あり/その他移植歴あり/なし)” (Appendix 1.3), ”悪性腫瘍の有無 (血液腫瘍あり/その他腫瘍あり/なし)” (Appendix 1.6), ”自己免疫疾患の有無” (Appendix 1.4), ”生物学的製剤使用の有無”, ”ステロイド使用歴 (<20 mg/≥20 mg かつ<50 mg/≥50 mg)”, 及び”eGFR”の値を調査した.

全体解析データセットから, ”既存の肺疾患あり”の患者 (標準用量レジメン群 3,970 ID, 低用量レジメン群 2,246 ID), 及び”血液腫瘍あり” (標準用量レジメン群 5,326 ID, 低用量レジメン群 3,975 ID) の患者を抽出してサブグループを設定した. ”既存の肺疾患あり”の集団から, サブグループに抽出された患者は, 病名として「間質性肺炎」, 「結核」, 「慢性閉塞性肺疾患」が登録された患者, 及び PCP 発症抑制の必要性が高いと報告されている, 「間質性肺炎の急性増悪時」と判断された患者に分類した[28](Appendix 1.1, 2.1, 2.2). 「間質性肺炎の急性増悪」は, 「間質性肺炎」の病名登録, ST 投与前 30 日以内におけるステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン (mpsl): 500 mg-1000 mg/day×3 日間, またはプレドニゾロン (psl): 20 mg/day) の実施, かつ, 診療行為として, 肺を含む写真診断をステロイドパルス療法の前後 14 日以内の実施をもって定義した. ”血液腫瘍あり”の集団から, サブグループに抽出された患者は, 病名として「リンパ腫」, 「骨髄腫」, 「白血病」が登録された患者とした (Appendix 2.3-2.5). 以上の手順で設定したサブグループを追加解析データセットとした.

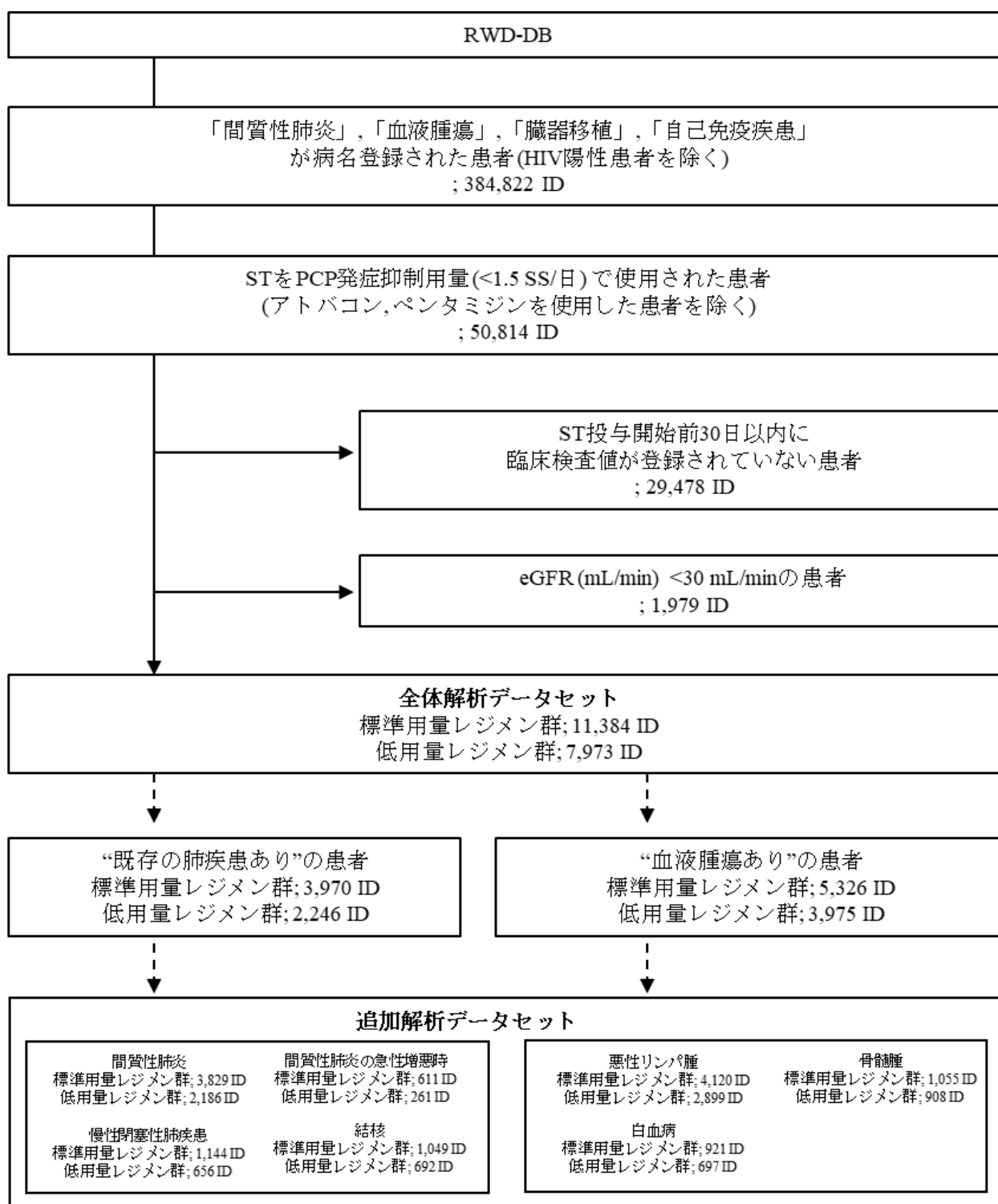


Fig.4.1.1 データ抽出手順.

eGFR, 推算糸球体濾過量; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; RWD-DB, リアルワールドデータ-データベース; SS, 力価単位; ST, スルファメトキサゾール/トリメトプリム; PCP, ニューモシスチス肺炎.

#### 4.1.2.4. PCP 発症抑制効果の解析

ST 投与開始後 24 週間において、追跡期間中に PCP 治療用量である ST; 3600/720 mg/day から ST; 4800/960 mg/day が使用された患者を PCP 発症疑い症例とし[9], 全体解析データセット, 及び追加解析データセットにおいて、その累積発生率を ST 投与レジメン群間で比較した。また、PCP 発症疑い症例の累積発生率に影響を及ぼす因子の探索を行った。

#### 4.1.2.5. 安全性に関する解析

医薬品との因果関係を否定できない有害事象を副作用と定義し、ST 投与期間における副作用の発現頻度を調査した。調査した項目は、肝機能に関わる項目では、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (IU/L), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (IU/L), 及びガンマグルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) (IU/L) の上昇を、腎機能に関わる項目では、クレアチニン (Cre) (mg/dL) 上昇, また、eGFR (mL/min) の減少を、血液系に関わる項目では、血小板数 (PLT) (/ $\mu$ L), 及び白血球数 (WBC) (/ $\mu$ L) の減少, 貧血, 低ナトリウム (Na) 血症, 及び高カリウム (K) 血症の発現頻度を調査した。ST 投与前 30 日以内に投与日に最も近い日付に測定された検査値をベースラインとし、副作用発現の定義は、eGFR 減少については日本腎臓学会の基準を用い[29], それ以外の項目は有害事象共通用語規準 (CTCAE) ver.5.0 に基づく副作用の発現, またはベースラインからの CTCAE Grade の悪化とした (Appendix 3.1, 3.2)[30]。また ST 投与開始後、副作用発現時間の解析を行った。

#### 4.1.2.6. 統計解析

要約統計量は、カテゴリ変数に関して頻度と百分率、連続変数に関しては中央値と四分位範囲を用いた。変数間の比較は、フィッシャーの正確確率検定、及びマンホイットニーの U 検定を用い、 $P < 0.05$  で有意に差があると判断した。

レジメン群間の患者背景の偏りを調整するため、ロジスティック回帰分析を用いて傾向スコアを算出し、逆確率重みづけを行った。ロジスティック回帰分析はレジメン群の分類を目的変数とし、説明変数はベースラインにおける、“性別”, “年齢”, “既存の肺疾患の有無”, “移植歴の有無 (骨髄移植歴あり/その他移植歴あり/なし)”, “悪性腫瘍の有無 (血液腫瘍あり/その他腫瘍あり/なし)”, “自己免疫疾患の有無”, “生物学的製剤使用の有無”, “ステロイド使用歴 ( $<20$  mg/ $\geq 20$  mg かつ  $<50$  mg/ $\geq 50$  mg)”, 及び“eGFR”とした。重みづけ前後の患者背景の

偏りの評価は、標準化平均差 (SMD) を用いた。SMD <0.1 の場合、患者背景の偏りは無視できるものとした。

全体解析データセットにおける PCP 発症疑い症例累積発生率に影響を及ぼす因子の探索を行うため、COX 比例ハザードモデルを用いた。単変量 COX 比例ハザードモデルにおいて  $P < 0.1$  かつ、PCP 発症疑い症例が 10 例以上の因子を抽出し、“投与レジメン群” と共に多変量 COX 比例ハザードモデルにおける説明変数とした。多変量 COX 比例ハザードモデルにおいて、 $P < 0.05$  で有意に PCP 発症疑い症例の発生に影響を及ぼす因子とした。

副作用発現時間の解析は、ワイブル分布に基づくパラメータ推定を用いた[31,32]。ワイブル形状パラメータ  $\beta$  の 95%CI の上限が 1 未満の場合；初期故障型 (時間経過とともに副作用発現率が低下) とし、 $\beta$  の 95%CI が 1 を含む場合；偶発故障型 (一定のペースで副作用発現)、 $\beta$  の 95%CI の下限が 1 を超える場合；摩耗故障型 (時間とともに副作用発現率が上昇) と分類した。

すべての統計解析は、統計ソフトウェア R (ver.4.2.0) を使用した。

#### 4.1.3. 結果

##### 4.1.3.1. データ抽出結果

Fig.4.1.1 に全体解析データセット, 及び追加解析データセットにおけるデータ抽出結果を示した. 19,357 ID の患者が全体解析データセットに含まれ, そのうち 11,384 ID が標準用量レジメン群, 7,973 ID が低用量レジメン群に分類された.

追加解析データセットにおいて, ”既存の肺疾患あり”の患者における, 「間質性肺炎」のサブグループは, 3,829 ID が標準用量レジメン群, 2,186 ID が低用量レジメン群に, 「間質性肺炎の急性増悪時」におけるサブグループは, 611 ID が標準用量レジメン群, 261 ID が低用量レジメン群に, 「慢性閉塞性肺疾患」のサブグループは, 1,144 ID が標準用量レジメン群, 656 ID が低用量レジメン群に, 「結核」のサブグループは, 1,049 ID が標準用量レジメン群, 692 ID が低用量レジメン群に分類された.

”血液腫瘍あり”の患者において, 「悪性リンパ腫」のサブグループは, 4,120 ID が標準用量レジメン群, 2,899 ID が低用量レジメン群に, 「骨髄腫」のサブグループは, 1,055 ID が標準用量レジメン群, 908 ID が低用量レジメン群に, 「白血病」のサブグループは, 921 ID が標準用量レジメン群, 697 ID が低用量レジメン群に分類された.

##### 4.1.3.2. ST 投与レジメンごとの 1 日服用量 (SS/日)

Table 4.1.2 ST 投与レジメンごとの 1 日服用量.

		標準用量レジメン n=11,384		低用量レジメン n=7,973		P
投与量	(SS/日)	1.06	(1.00–1.33)	0.5	(0.44–0.60)	<0.05*

中央値 (四分位範囲) を記載.

\*; マンホイットニーのU検定における $P<0.05$ .

標準用量レジメン群における ST の 1 日投与量 (SS/日) の中央値は 1.06 (四分位範囲; 1.00-1.33) SS/日であり, 低用量レジメン群においては 0.50 (0.44-0.60) SS/日であった (Table 4.1.2).

#### 4.1.3.3. 患者背景

Table 4.1.3 に ST 投与レジメンごとの重みづけ前後の患者背景を示した。

重みづけ実施前において，“年齢”，“既存の肺疾患あり”，“その他移植歴あり”，“その他腫瘍あり”，“自己免疫疾患あり”，“生物学的製剤使用歴あり”，“ステロイド製剤使用歴あり (psl< 20 mg)”，“eGFR”において，低用量レジメン群，標準用量レジメン群の間で分布に偏りがあった(SMD>0.1)．“移植歴”がある患者の割合は，標準用量レジメン群で，0.7% (骨髄移植歴あり；0.4%，その他移植歴あり；0.3%)，低用量レジメン群で，1.7% (骨髄移植歴あり；0.5%，その他移植歴あり；1.2%)，“悪性腫瘍”の既往がある患者の割合は，標準用量レジメン群で 78.3% (血液腫瘍あり；46.8%，その他腫瘍あり；31.5%)，低用量レジメン群で 79.0% (血液腫瘍あり；49.9%，その他腫瘍あり；29.1%) であり，“ステロイド製剤使用者”の割合は，標準用量レジメン群で 85.2% (<20 mg; 13.2%，≥20 mg かつ<50 mg; 24.4%，≥50 mg; 47.6%)，低用量レジメン群で 85.4% (<20 mg; 18.0%，≥20 mg かつ<50 mg; 24.7%，≥50 mg; 42.7%) であった．重みづけ後，全ての項目において偏りが調整された (SMD<0.1)．

また，全体解析データセットに登録された患者背景の項目のうち，登録数が多い順に一部抜粋を行った (Table 4.1.4)．“既存の肺疾患”に登録された病名で最も登録数が多かったものは「間質性肺炎」(ICD-10 コード; J849) の 4,816 ID であり，「肺炎」(J189) が 2,760 ID，「肺結核」(A162) が 1,616 ID と次いで多かった．「移植歴」に登録された病名で最も登録数が多かったものは，「腎移植後」(Z940) の 88 ID であり，「生体腎移植後」(Z940) が 34 ID，「同種骨髄移植後」(Z948) が 32 ID であった．“悪性腫瘍”に登録された病名で最も登録数が多かったものは，「悪性リンパ腫」(C859) の 3,986 ID であり，「肺癌」(C349) が 3,047 ID，「非ホジキンリンパ腫」(C859) が 2,452 ID であった．“自己免疫疾患”に登録された病名で最も登録数が多かったものは，「関節リウマチ」(M0690) の 4,043 ID であり，「全身性エリテマトーデス」(M329) が 2,863 ID，「シェーグレン症候群」(M350) が 2,043 ID と次いで多かった．“生物学的製剤使用患者”の中で，登録された生物学的製剤の中で最も多かったものは「トシリズマブ」の 430 ID であり，「バシリキシマブ」が 328 ID，「ゴリムマブ」が 206 ID と次いで多かった．

Table 4.1.3 ST投与レジメンごとの重みづけ前後の患者背景.

	重みづけ前				重みづけ後			
	患者背景	標準用量レジメン n=11,384	低用量レジメン n=7,973	SMD	標準用量レジメン n=11,382	低用量レジメン n=7,988	SMD	
性別								
男性	6,694 ( 58.8% )	4,300 ( 53.9% )	<0.1*	6,468 ( 56.8% )	4,538 ( 56.8% )	<0.1*		
年齢	70 ( 61-77 )	73 ( 64-80 )	0.17	72 ( 62-79 )	72 ( 62-79 )	<0.1*		
既存の肺疾患	3,970 ( 34.9% )	2,246 ( 28.2% )	0.15	3,634 ( 31.9% )	2,535 ( 31.7% )	<0.1*		
移植歴								
骨髄移植歴あり	41 ( 0.4% )	42 ( 0.5% )	<0.1*	51 ( 0.5% )	35 ( 0.4% )	<0.1*		
その他移植歴あり	33 ( 0.3% )	95 ( 1.2% )	0.11	81 ( 0.7% )	54 ( 0.7% )	<0.1*		
悪性腫瘍								
血液腫瘍あり	5,326 ( 46.8% )	3,975 ( 49.9% )	<0.1*	5,472 ( 48.1% )	3,835 ( 48.0% )	<0.1*		
その他腫瘍あり	3,584 ( 31.5% )	2,320 ( 29.1% )	0.11	3,477 ( 30.5% )	2,441 ( 30.6% )	<0.1*		
自己免疫疾患	3,536 ( 31.1% )	3,174 ( 39.8% )	0.18	3,951 ( 34.7% )	2,771 ( 34.7% )	<0.1*		
生物学的製剤	210 ( 1.8% )	447 ( 5.6% )	0.20	399 ( 3.5% )	273 ( 3.4% )	<0.1*		
ステロイド製剤 (psl換算)								
<20 mg	1,505 ( 13.2% )	1,439 ( 18.0% )	0.13	1,722 ( 15.1% )	1,207 ( 15.1% )	<0.1*		
≥20 mgかつ<50 mg	2,781 ( 24.4% )	1,972 ( 24.7% )	<0.1*	2,794 ( 24.5% )	1,942 ( 24.3% )	<0.1*		
≥50 mg	5,415 ( 47.6% )	3,407 ( 42.7% )	<0.1*	5,207 ( 45.7% )	3,677 ( 46.0% )	<0.1*		
eGFR (mL/min)	71.5 ( 57.9-87.0 )	68.0 ( 53.5-84.0 )	0.14	70.0 ( 55.0-87.0 )	70.0 ( 55.0-87.0 )	<0.1*		

eGFR, 推算糸球体濾過量; psl, プレドニゾロン; SMD, 標準化平均差.  
登録人数とその割合, または中央値と四分位範囲を記載.  
\*, SMD<0.1.



Table 4.1.4 全体解析データセットに登録された患者背景の詳細な報告数(登録数が多い順)(一部抜粋).

既存の肺疾患 (6,216 ID)		
ICD10コード	ICD10病名	登録人数
J849	間質性肺炎	4,816
J189	肺炎	2,760
A162	肺結核	1,616
J159	細菌性肺炎	1,349
U071	COVID-19	1,114
J449	慢性閉塞性肺疾患	972
J439	肺炎腫	955
J13	肺炎球菌肺炎	656
J841	特発性器質化肺炎	647
J189	急性肺炎	631

移植歴 (211 ID)		
ICD10コード	ICD10病名	登録人数
Z940	腎移植後	88
Z940	生体腎移植後	34
Z948	同種骨髄移植後	32
Z948	自家末梢血幹細胞移植後	20
Z948	臍帯血移植後	20
Z948	同種末梢血幹細胞移植後	13
T860	GVHD・骨髄移植後	12
T868	GVHD・臍帯血移植後	7
T861	腎移植拒絶反応	7
T868	GVHD・末梢血幹細胞移植後	5

悪性腫瘍 (15,205 ID)		
ICD10コード	ICD10病名	登録人数
C859	悪性リンパ腫	3,986
C349	肺癌	3,047
C859	非ホジキンリンパ腫	2,452
C169	胃癌	2,185
C189	大腸癌	2,168
C900	多発性骨髄腫	1,964
C833	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1,856
D469	骨髄異形成症候群	1,212
C61	前立腺癌	1,036
C259	膝癌	941

自己免疫疾患 (6,710 ID)		
ICD10コード	ICD10病名	登録人数
M0690	関節リウマチ	4,043
M329	全身性エリテマトーデス	2,863
M350	シェーグレン症候群	2,043
M359	膠原病	1,987
M359	I g G 4 関連疾患	553
M351	混合性結合組織病	539
K754	自己免疫性肝炎	463
M353	リウマチ性多発筋痛	386
R768	低補体血症	299
M321	ループス腎炎	222

生物学的製剤 (657 ID)		登録人数
薬剤名		
トシリズマブ		430
バシリキシマブ		328
ゴリムマブ		206
アダリムマブ		179
イソフリキシマブ		163
セルトリズマブ ペゴール		49
サリルマブ		40
ウスデキヌマブ		17
ベドリズマブ		15
イキセキズマブ		4

COVID-19, 新型コロナウイルス感染症; GVHD, 移植片対宿主病; IgG4, 免疫グロブリンG4.

#### 4.1.3.4. PCP 発症抑制効果の解析

単変量 COX 比例ハザード回帰において、PCP 発症疑いの発生に対し、“男性” (ハザード比 (HR): 1.51, 95% 信頼区間 (95% CI): 0.98–2.33), “既存の肺疾患あり” (1.93, 1.29–2.91), および “血液腫瘍あり” (0.61, 0.37–1.00) ( $P < 0.1$ ) の関連が検出された (Table 4.1.5). また, “男性” における PCP 発症疑い症例累積発生率は, 0.71% であり, “既存の肺疾患あり” では 0.88%, “血液腫瘍あり” においては 0.50% であった (Fig.4.1.2).

Table 4.1.5 全体解析データセットにおける、PCP発症疑い症例発生に対する単変量COX比例ハザード回帰.

患者背景	PCP発症疑い症例数	単変量解析		
		HR	95%CI	P
投与レジメン				
	低用量/ 標準用量 ( 32 ) / ( 60 )	0.76	( 0.49 - 1.17 )	0.21
性別				
	男性 / 女性 ( 61 ) / ( 32 )	1.51	( 0.98 - 2.33 )	<0.1
年齢		1.01	( 0.99 - 1.02 )	0.37
既存の肺疾患				
	あり / なし ( 42 ) / ( 50 )	1.93	( 1.29 - 2.91 )	<0.05*
移植歴				
	骨髄移植歴あり/移植歴なし ( 1 ) / ( 91 )	1.66	( 0.23 - 11.95 )	0.61
	その他移植歴あり/移植歴なし ( 1 ) / ( 91 )	0.85	( 0.11 - 6.13 )	0.86
悪性腫瘍				
	血液腫瘍あり/悪性腫瘍なし ( 38 ) / ( 26 )	0.61	( 0.37 - 1.00 )	<0.1
	その他腫瘍あり/悪性腫瘍なし ( 29 ) / ( 26 )	0.79	( 0.46 - 1.35 )	0.39
自己免疫疾患				
	あり / なし ( 32 ) / ( 60 )	0.98	( 0.64 - 1.50 )	0.93
生物学的製剤				
	あり / なし ( 0 ) / ( 93 )	0.00	( 0.00 - 0.00 )	0.00
ステロイド製剤 (psl換算)				
	< 20 mg ( 8 ) / ( 14 )	0.60	( 0.26 - 1.41 )	0.25
	≥20 mgかつ<50 mg ( 23 ) / ( 14 )	1.02	( 0.52 - 1.98 )	0.96
	≥50 mg ( 48 ) / ( 14 )	1.15	( 0.63 - 2.10 )	0.65
eGFR (mL/min)		1.00	( 0.99 - 1.01 )	0.46

eGFR, 推算糸球体濾過量; HR, ハザード比; PCP, pneumocystis pneumonia; psl, prednisolone; 95%CI, 95%信頼区間.

\*; 単変量COX比例ハザード回帰における $P < 0.05$ .

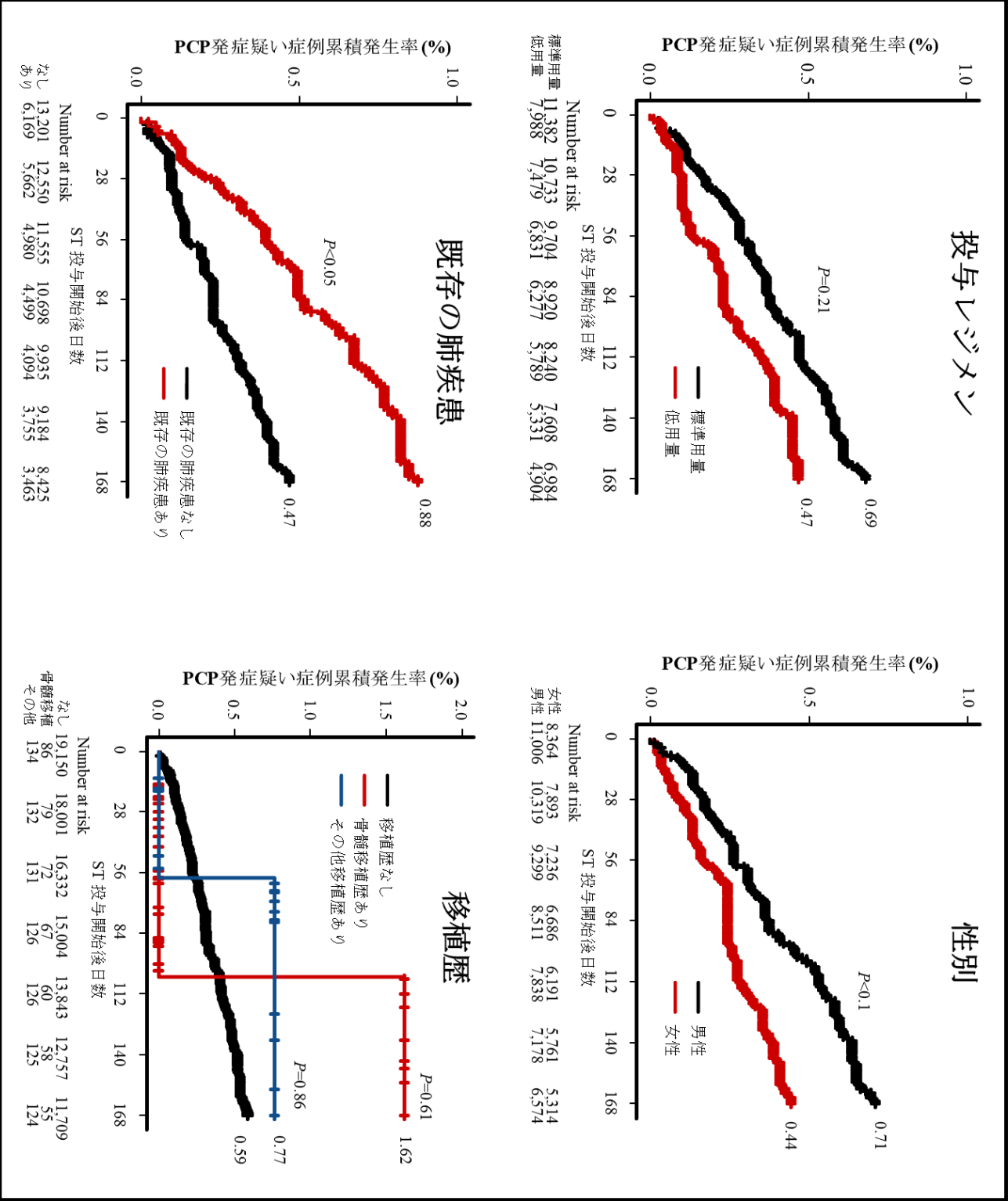


Fig.4.1.2 全体解析データセットにおけるPCP発症疑い症例累積発生率(単変量COX比例ハザードモデル).

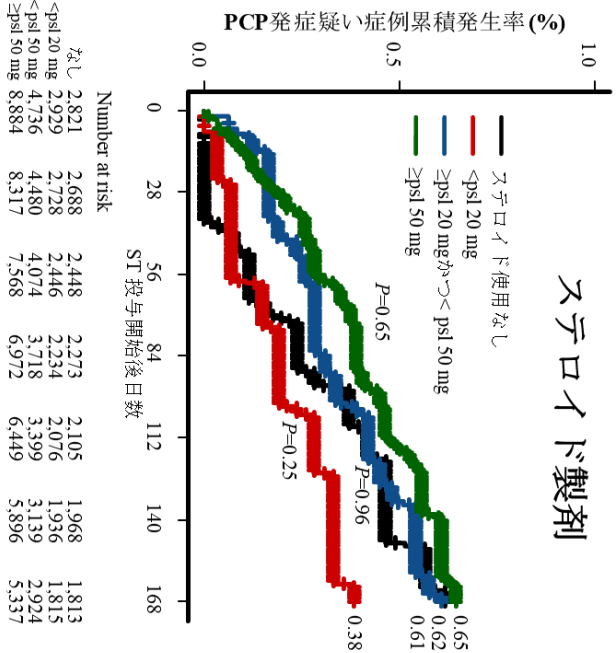
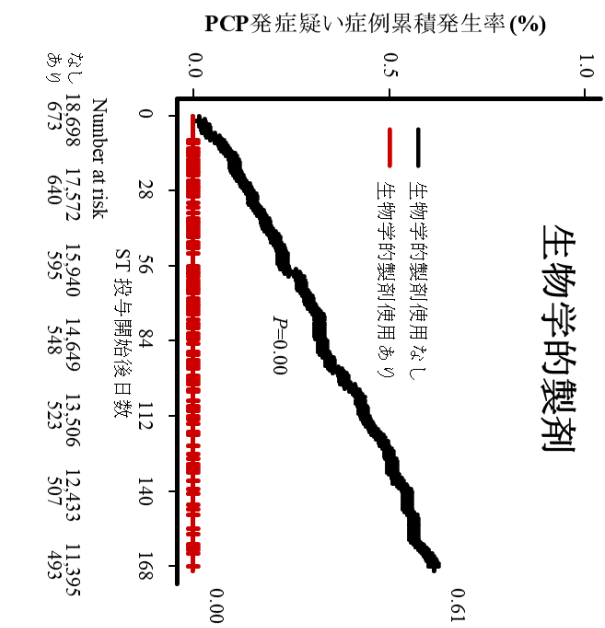
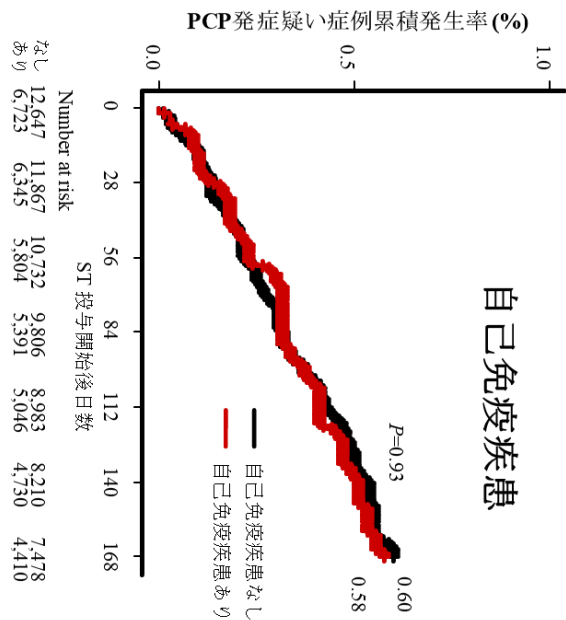
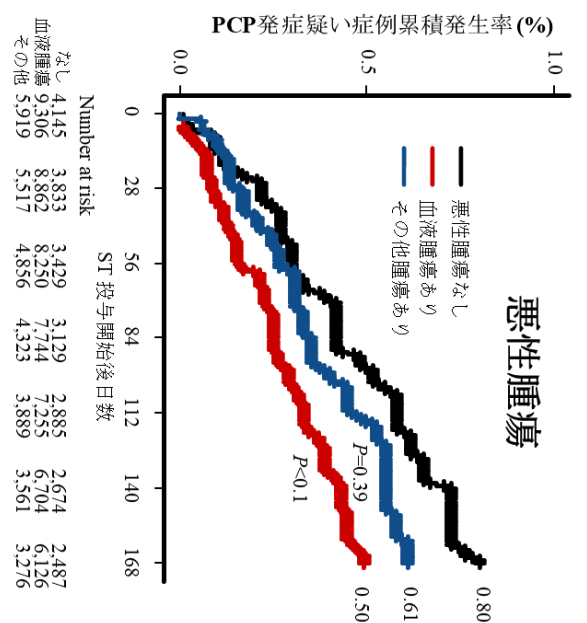


Fig.4.1.2 全体解析データセットにおけるPCP発症疑い症例累積発生率(単変量COX比例ハザードモデル).

Table 4.1.6 全体解析データセットにおける PCP 発症疑い症例発生に対する多変量 COX 比例ハザード回帰.

患者背景	PCP発症疑い症例数	多変量解析		
		HR	95%CI	P
投与レジメン	低用量/標準用量 ( 32 ) / ( 60 )	0.76	( 0.49 - 1.18 )	0.23
性別	男性/女性 ( 61 ) / ( 32 )	1.46	( 0.94 - 2.26 )	0.09
既存の肺疾患	あり/なし ( 42 ) / ( 50 )	1.79	( 1.14 - 2.80 )	<0.05*
悪性腫瘍	血液腫瘍あり/悪性腫瘍なし ( 38 ) / ( 26 )	0.72	( 0.44 - 1.20 )	0.21

HR, ハザード比; 95%CI, 95%信頼区間.

\*, 多変量COX比例ハザード回帰における $P<0.05$ .

単変量 COX 比例ハザード回帰の結果から, PCP 発症疑いの発生に対し有意に影響を及ぼす因子( $P<0.1$ ) として検出された, ”男性”, ”既存の肺疾患あり”, 及び”血液腫瘍あり”に”投与レジメン”を加え, PCP 発症疑い症例発生に対する多変量 COX 比例ハザード回帰を行った (Table 4.1.6). PCP 発症疑い症例の発生を有意に増加させる因子として, ”既存の肺疾患あり”が挙げられた (HR; 1.79, 95%CI; 1.14-2.80) ( $P<0.05$ ). 全体解析データセットにおいて, PCP 発症疑い症例の累積発生率は, 標準用量群で 0.67%, 低用量群で 0.47%であり 2 群間に有意差はなかった (HR : 0.76, 95%CI: 0.49-1.18) ( $P = 0.23$ ) (Table 4.1.6, Fig.4.1.3a). また, ”男性”における PCP 発症疑い症例累積発生率は, 0.67%であり (Fig.4.1.3b), ”既存の肺疾患あり”では 0.80% (Fig.4.1.3c), ”血液腫瘍あり”においては 0.53%であった (Fig.4.1.3d).

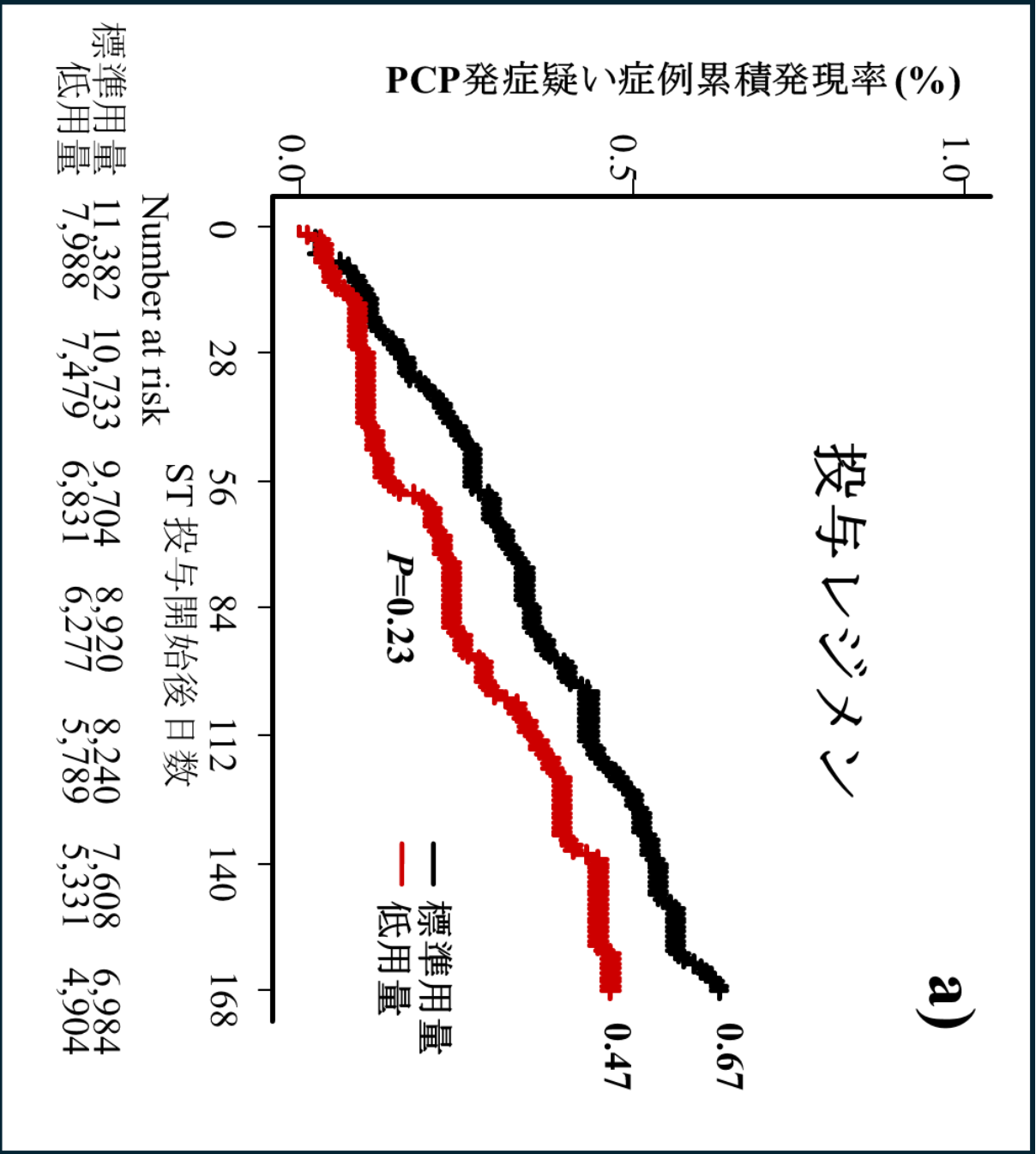


Fig.4.1.3 全体解析データセットにおけるPCP発症疑い症例累積発生率(多変量COX比例ハザードモデル).

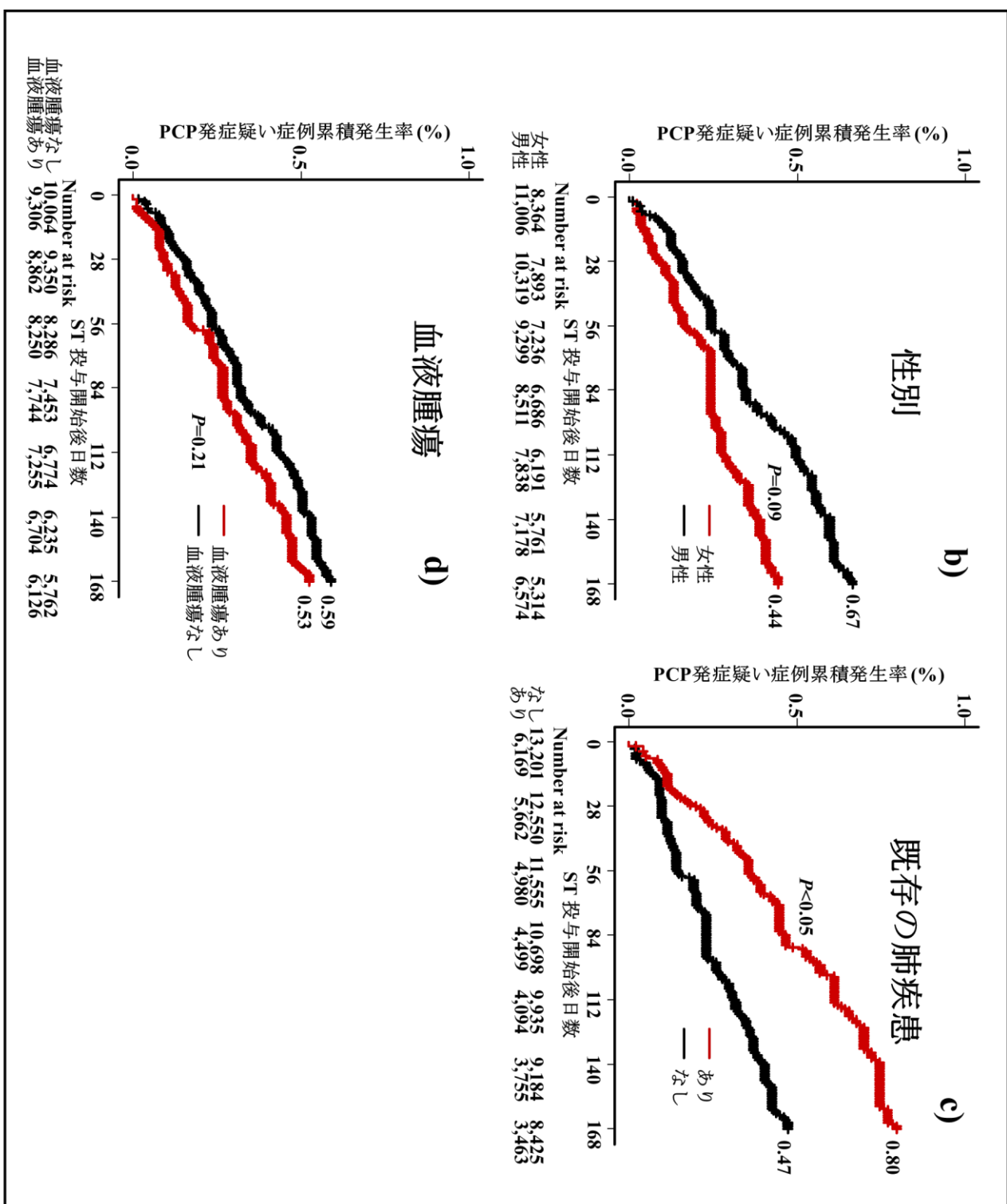


Fig.4.1.3 全体解析データセットにおけるPCP発症疑い症例累積発生率(多変量COX比例ハザードモデル).

次に, 追加解析データセットにおける ST 投与レジメン間の PCP 発症疑い症例累積発生率を比較した. Fig.4.1.4 に”既存の肺疾患あり”における患者における, サブグループ解析の結果を示した. 標準用量レジメン群, 及び低用量レジメン群における PCP 発症疑い症例累積発生率は, 「間質性肺炎」が登録された患者において, 0.58%, 及び 0.30% ( $P=0.07$ ) (Fig.4.1.4a), 「間質性肺炎の急性増悪時」における患者において, 1.38%, 及び 1.53% ( $P=0.84$ ) (Fig.4.1.4b), 「結核」が登録された患者において 0.25%, 及び 0.58% ( $P=0.13$ ) (Fig.4.1.4c), 「慢性閉塞性肺疾患」が登録された患者において, 共に 0.85% ( $P=0.98$ ) (Fig.4.1.4d) であり, 全てのサブグループにおいて有意な差は検出されなかった.



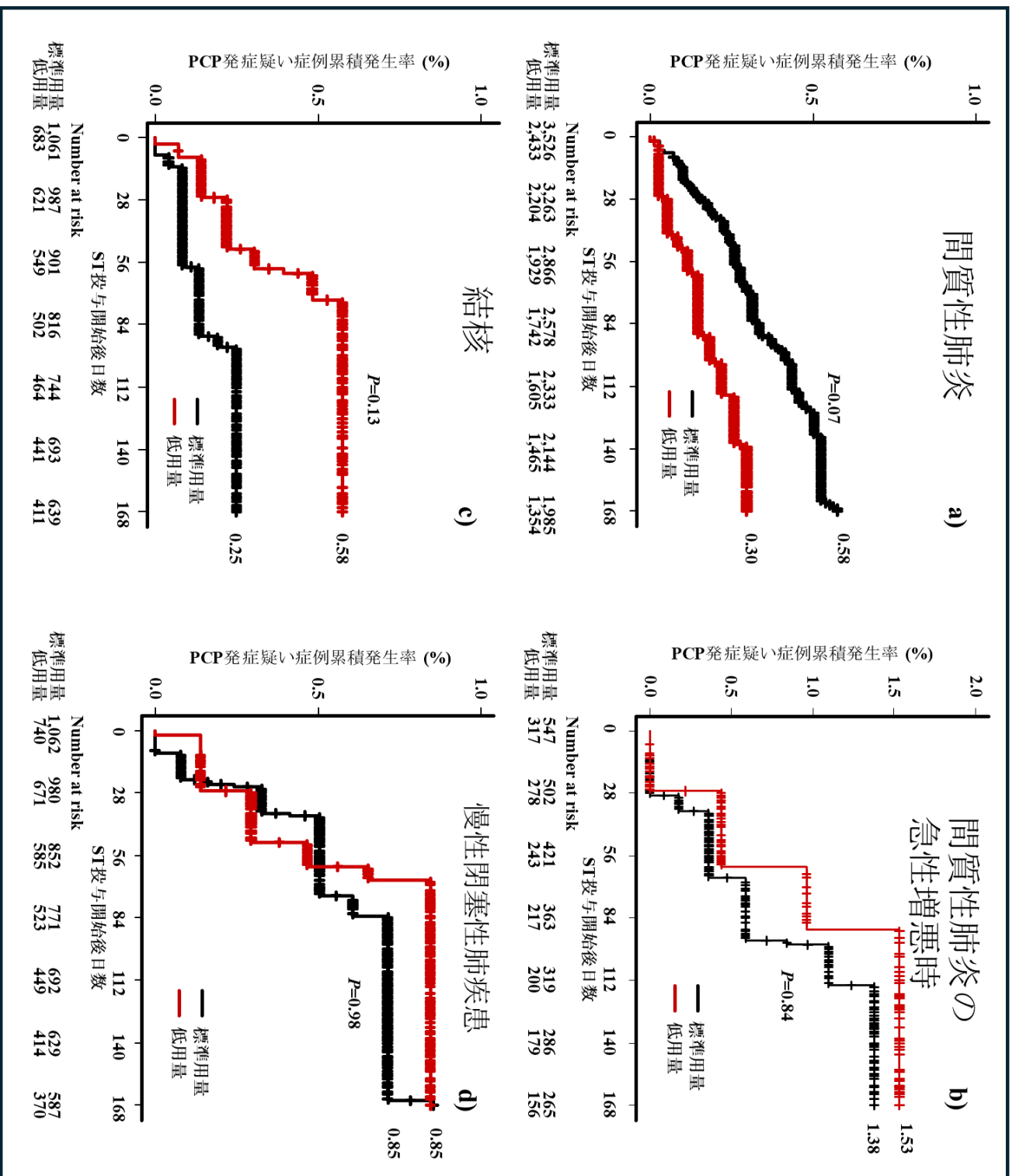


Fig.4.1.4 “既存の肺疾患”を有する患者におけるサザグルーゾのPCP発症疑い症例累積発生率.

Fig.4.1.5 に”血液腫瘍”が登録された患者におけるサブグループ解析の結果を示した。標準用量レジメン群, 及び低用量レジメン群における PCP 発症疑い症例累積発生率は, 「悪性リンパ腫」が登録された患者において, 0.41%, 及び 0.28% ( $P=0.38$ ) (Fig.4.1.5a), 「骨髄腫」が登録された患者において, 0.85%, 及び 0.35% ( $P=0.37$ ) (Fig.4.1.5b), 「白血病」が登録された患者において 1.06%, 及び 0.75% ( $P=0.38$ ) (Fig.4.1.5c) であり, 全てのサブグループにおいて有意な差は検出されなかった。

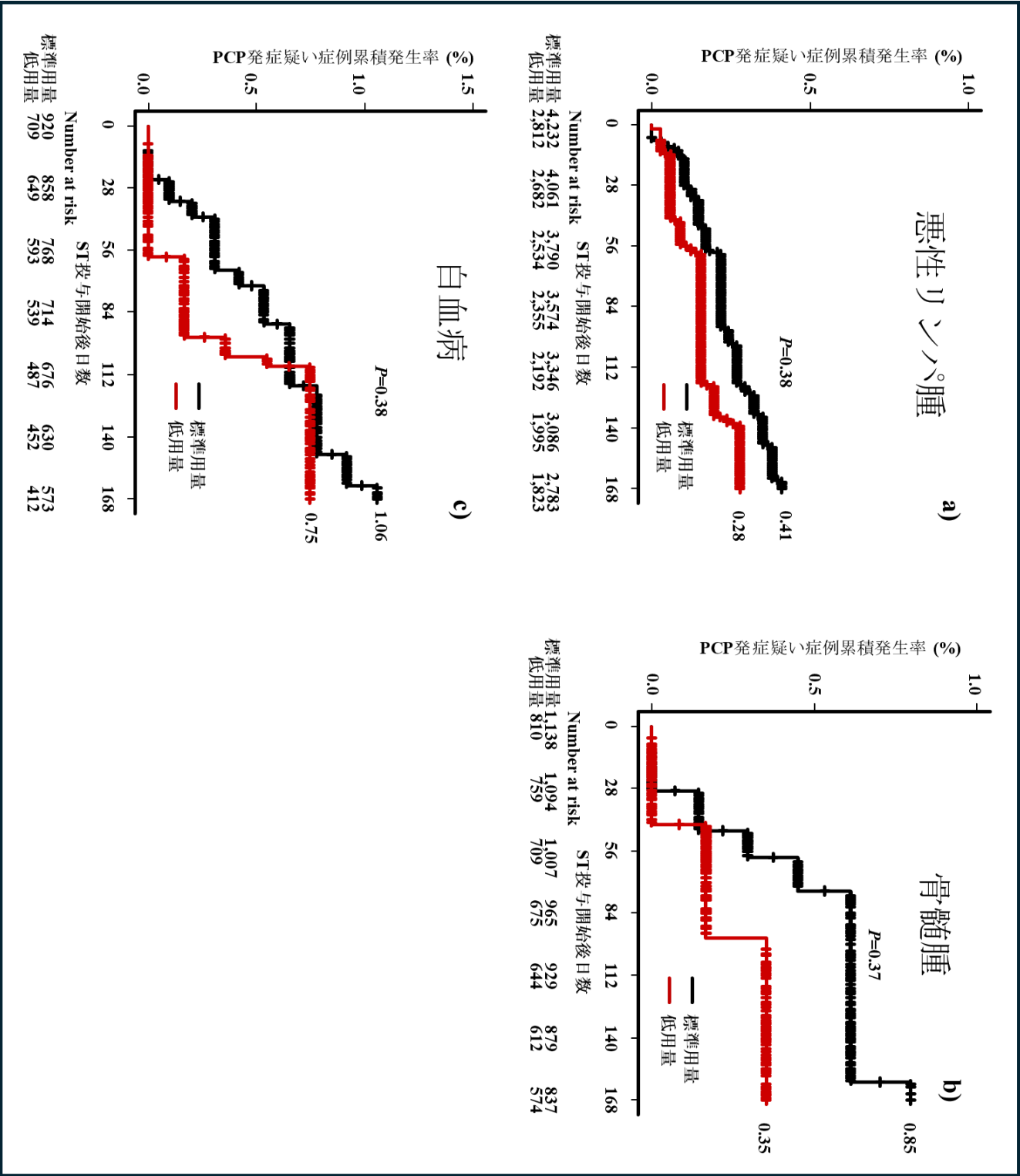


Fig.4.1.5 “血液腫瘍”を有する患者におけるサゾグリブのPCP発症疑い症例累積発生率.

#### 4.1.3.5. 安全性の解析

Table 4.1.7 ST 投与開始後の副作用発現率.

臨床検査値	副作用		標準用量 n= 11,382	低用量 n= 7,988	P
ALT	ベースライン ALT 上昇	(IU/L)	20 (13.0-35.0) 5,014 (44.1%)	20 (13.0-35.0) 3,182 (39.8%)	<0.05*
AST	ベースライン AST 上昇	(IU/L)	21 (16.0-30.0) 3,699 (32.5%)	21 (16.0-30.0) 2,461 (30.8%)	<0.05*
γ-GTP	ベースライン γ-GTP 上昇	(IU/L)	31.0 (19.0-58.0) 4,035 (35.4%)	31.0 (19.0-58.0) 2,654 (33.2%)	<0.05*
Cr	ベースライン Cr 上昇	(mg/dL)	0.7 (0.6-0.9) 4,019 (35.3%)	0.7 (0.6-1.0) 2,375 (29.7%)	<0.05*
eGFR	ベースライン eGFR 減少	(mL/min)	70.0 (55.0-87.0) 6,901 (60.6%)	70.0 (55.0-87.0) 4,223 (52.9%)	<0.05*
PLT	ベースライン PLT 上昇	(x10 <sup>4</sup> /μL)	21.9 (14.8-30.0) 4,190 (36.8%)	22 (14.4-30.1) 2,780 (34.8%)	<0.05*
WBC	ベースライン WBC 減少	(x10 <sup>4</sup> /μL)	7,100.0 (4580.0-10300.0) 4,771 (41.9%)	7,100.0 (4457.0-10300.0) 3,265 (40.9%)	<0.05*
Hb	ベースライン 貧血	(x10 <sup>4</sup> /μL)	11.5 (9.8-1.3) 2,005 (17.6%)	11.3 (9.6-13.0) 1,204 (15.1%)	<0.05*
Na	ベースライン 低Na血症	(mEq/L)	139.0 (137.0-141.0) 5,796 (50.9%)	139.0 (137.0-141.0) 3,758 (47.0%)	<0.05*
K	ベースライン 高K血症	(mEq/L)	4.1 (3.9-4.4) 4,901 (43.1%)	4.1 (3.9-4.4) 3,121 (39.1%)	<0.05*

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; γ-GTP, ガンマグルタミルトランスベプチダーゼ; Cr, クレアチニン; eGFR, 推算糸球体濾過量; PLT, 血小板数; Hb, ヘモグロビン; WBC, 白血球数; Na, ナトリウム; K, カリウム; 95%CI, 95%信頼区間.

Table 4.1.7 に ST 投与後の副作用発現率を示した. ベースラインの臨床検査値は 2 群間に顕著な差は検出されなかった. 標準用量レジメン群と比較すると, 低用量レジメン群ではすべての副作用の発生率が 1.0%から 7.7%低かった ( $P < 0.05$ ). 「eGFR 減少」の発生率が最も高く (標準用量レジメン群で 60.6%, 低用量レジメン群で 52.9%), 一方で, 「貧血」の発生率は最も低かった (標準用量レジメン群で 17.6%, 低用量レジメン群で 15.1%).

Table 4.1.8a 副作用発現 Grade (肝機能に関する項目).

CTCAE grade		標準用量 n=5,014	低用量 n=3,182
ALT 上昇	Grade 1	4,699 (93.7%)	2,973 (93.4%)
	Grade 2	197 (3.9%)	134 (4.2%)
	Grade 3	108 (2.1%)	72 (2.3%)
	Grade 4	10 (0.2%)	3 (0.1%)
CTCAE grade		標準用量 n=3,699	低用量 n=2,461
AST 上昇	Grade 1	3,461 (93.6%)	2,314 (94.0%)
	Grade 2	149 (4.0%)	91 (3.7%)
	Grade 3	79 (2.1%)	49 (2.0%)
	Grade 4	10 (0.3%)	6 (0.2%)
CTCAE grade		標準用量 n=4,035	低用量 n=2,654
γ-GTP 上昇	Grade 1	3,444 (85.4%)	2,247 (84.6%)
	Grade 2	465 (11.5%)	315 (11.9%)
	Grade 3	119 (2.9%)	90 (3.4%)
	Grade 4	6 (0.2%)	3 (0.1%)

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;  
CTCAE, 有害事象共通用語規準; γ-GTP, ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ.

Table 4.1.8 (a～c) に副作用発現 Grade 及びベースラインからの Grade の変化を示した. 肝機能に関する項目に関して, Grade 1 の副作用発現が最も割合が多かった (「ALT 上昇」; 標準用量レジメン 93.7% (4699 ID/5,014 ID), 低用量レジメン 93.4% (2,973 ID/3,182 ID), 「AST 上昇」; 標準用量レジメン 93.6% (3,461 ID/3,699 ID), 低用量レジメン 94.0% (2,314 ID/2,461 ID), 「γ-GTP 上昇」; 標準用量レジメン 85.4% (3,444 ID/4,035 ID), 低用量レジメン 84.6 % (2,247 ID/2,654 ID)) (Table 4.1.8a).

Table 4.1.8b 副作用発現 Grade (腎機能に関する項目).

CTCAE grade変化				標準用量 n=4,019	低用量 n=2,375
Cr上昇	なし	→	Grade 1	3,377 (84.0%)	1,886 (79.4%)
	なし	→	Grade 2	81 (2.0%)	55 (2.3%)
	なし	→	Grade 3	10 (0.2%)	4 (0.2%)
	なし	→	Grade 4	3 (0.1%)	0 (0.0%)
	Grade 1	→	Grade 2	532 (13.2%)	415 (17.5%)
	Grade 1	→	Grade 3	4 (0.1%)	5 (0.2%)
	Grade 2	→	Grade 3	10 (0.3%)	9 (0.4%)
	Grade 2	→	Grade 4	2 (0.1%)	1 (0.0%)
eGFR区分変化				標準用量 n=6,901	低用量 n=4,223
eGFR減少	G1	→	G2	2,206 (32.0%)	1,398 (33.1%)
	G1	→	G3a	24 (0.4%)	24 (0.6%)
	G1	→	G3b	11 (0.2%)	8 (0.2%)
	G1	→	G4	3 (0.1%)	2 (0.0%)
	G1	→	G5	1 (0.0%)	0 (0.0%)
	G2	→	G3a	3,195 (46.3%)	1,769 (41.9%)
	G2	→	G3b	149 (2.2%)	81 (1.9%)
	G2	→	G4	17 (0.2%)	4 (0.1%)
	G2	→	G5	3 (0.0%)	4 (0.1%)
	G3a	→	G3b	1,050 (15.2%)	707 (16.7%)
	G3a	→	G4	18 (0.3%)	11 (0.3%)
	G3a	→	G5	1 (0.0%)	1 (0.0%)
	G3b	→	G4	217 (3.1%)	211 (5.0%)
	G3b	→	G5	5 (0.1%)	3 (0.1%)

Cr, クレアチニン; CTCAE, 有害事象共通用語規準; eGFR, 推算糸球体濾過量.

腎機能に関する項目に関して, 「Cr 上昇」は「なし」→「Grade 1」の副作用発現が最も割合が多かった. (標準用量レジメン 93.7% (3,377 ID/4,019 ID), 低用量レジメン 93.4% (1,886 ID/2,375 ID)). 「eGFR 減少」は, G2→G3a への副作用発現が最も割合が多かった (標準用量レジメン 46.3 % (3,195 ID/6,901 ID), 低用量レジメン 41.9 % (1,769 ID/4,223 ID) (Table 4.1.8b)).

Table 4.1.8c 副作用発現 Grade (血液系に関する項目).

CTCAE grade変化				標準用量 n=4,190	低用量 n=2,780
PLT減少	なし	→	Grade 1	2,797 (66.8%)	1,749 (62.9%)
	なし	→	Grade 2	184 (4.4%)	101 (3.6%)
	なし	→	Grade 3	54 (1.3%)	48 (1.7%)
	なし	→	Grade 4	46 (1.1%)	41 (1.5%)
	Grade 1	→	Grade 2	420 (10.0%)	280 (10.1%)
	Grade 1	→	Grade 3	72 (1.7%)	79 (2.9%)
	Grade 1	→	Grade 4	24 (0.6%)	28 (1.0%)
	Grade 2	→	Grade 3	203 (4.9%)	154 (5.5%)
	Grade 2	→	Grade 4	49 (1.2%)	41 (1.5%)
	Grade 3	→	Grade 4	341 (8.1%)	259 (9.3%)
CTCAE grade変化				標準用量 n=4,771	低用量 n=3,265
WBC減少	なし	→	Grade 1	1,798 (37.7%)	1,255 (38.4%)
	なし	→	Grade 2	875 (18.3%)	561 (17.2%)
	なし	→	Grade 3	592 (12.4%)	353 (10.8%)
	なし	→	Grade 4	198 (4.2%)	138 (4.2%)
	Grade 1	→	Grade 2	366 (7.7%)	266 (8.2%)
	Grade 1	→	Grade 3	177 (3.7%)	110 (3.4%)
	Grade 1	→	Grade 4	48 (1.0%)	34 (1.0%)
	Grade 2	→	Grade 3	343 (7.2%)	270 (8.3%)
	Grade 2	→	Grade 4	65 (1.4%)	50 (1.5%)
	Grade 3	→	Grade 4	309 (6.5%)	229 (7.0%)
CTCAE grade変化				標準用量 n=2,005	低用量 n=1,204
貧血	なし	→	Grade 1	1,958 (97.6%)	1,162 (96.5%)
	なし	→	Grade 3	5 (0.2%)	3 (0.2%)
	Grade 1	→	Grade 3	26 (1.3%)	25 (2.1%)
	Grade 2	→	Grade 3	17 (0.9%)	14 (1.2%)

CTCAE grade変化				標準用量 n=5,796	低用量 n=3,758
低Na血症	なし	→	Grade 1	4,934 (85.1%)	3,196 (85.0%)
	なし	→	Grade 2	71 (1.2%)	51 (1.4%)
	なし	→	Grade 3	7 (0.1%)	4 (0.1%)
	なし	→	Grade 4	5 (0.1%)	1 (0.0%)
	Grade 1	→	Grade 2	664 (11.5%)	437 (11.6%)
	Grade 1	→	Grade 3	58 (1.0%)	26 (0.7%)
	Grade 1	→	Grade 4	7 (0.1%)	12 (0.3%)
	Grade 2	→	Grade 3	38 (0.7%)	28 (0.7%)
	Grade 2	→	Grade 4	4 (0.1%)	2 (0.1%)
	Grade 3	→	Grade 4	8 (0.1%)	1 (0.0%)
CTCAE grade変化				標準用量 n=4,901	低用量 n=3,121
高K血症	なし	→	Grade 1	4,315 (88.0%)	2,654 (85.0%)
	なし	→	Grade 2	251 (5.1%)	163 (5.2%)
	なし	→	Grade 3	89 (1.8%)	82 (2.6%)
	なし	→	Grade 4	94 (1.9%)	90 (2.9%)
	Grade 1	→	Grade 2	101 (2.1%)	81 (2.6%)
	Grade 1	→	Grade 3	27 (0.6%)	22 (0.7%)
	Grade 1	→	Grade 4	9 (0.2%)	14 (0.4%)
	Grade 2	→	Grade 3	12 (0.3%)	7 (0.2%)
	Grade 2	→	Grade 4	3 (0.1%)	4 (0.1%)
	Grade 3	→	Grade 4	0 (0.0%)	5 (0.2%)

CTCAE, 有害事象共通用語規準; PLT, 血小板数; Hb, ヘモグロビン; WBC, 白血球数; Na, ナトリウム; K, カリウム.

血液系に関する項目に関して、全ての項目で”なし”→”Grade 1”の副作用発現が最も割合が多かった. (「PLT 減少」; 標準用量レジメン 66.8% (2,797 ID/4,190 ID), 低用量レジメン 62.9% (1,749 ID/2,780 ID), 「WBC 減少」; 標準用量レジメン 37.7% (1,798 ID/4,771 ID), 低用量レジメン 38.4% (1,255 ID/3,265 ID), 「低 Na 血症」; 標準用量レジメン 85.7% (4,934 ID/5,758 ID), 低用量レジメン 85.7% (3,196 ID/3,731 ID), 「高 K 血症」; 標準用量レジメン 95.1% (4,566 ID/4,800 ID), 低用量レジメン 92.7% (2,817 ID/3,030 ID)) (Table 4.1.8c).



Fig.4.1.6 に副作用発現日数の分布を示した。中央値として副作用発現までの時間が最も短かったのは、「低ナトリウム血症」であり、標準用量レジメン群、及び標準用量レジメン群において 8 日 (標準用量レジメン群; 四分位範囲; 3-20, 低用量レジメン群; 四分位範囲; 3-23) であった。一方で、副作用発現までの時間が最も長かったのは、AST 上昇の 27 日であった (標準用量レジメン群; 四分位範囲; 8-66, 低用量レジメン群; 四分位範囲; 8-72)。

ワイブル分布におけるパラメータを Table 4.1.9 に示した。全ての副作用において、形状パラメータ  $\beta$  の 95 %CI の上限が 1 を下回っており、時間とともに副作用発現が少なくなる性質、初期故障型を示していた。

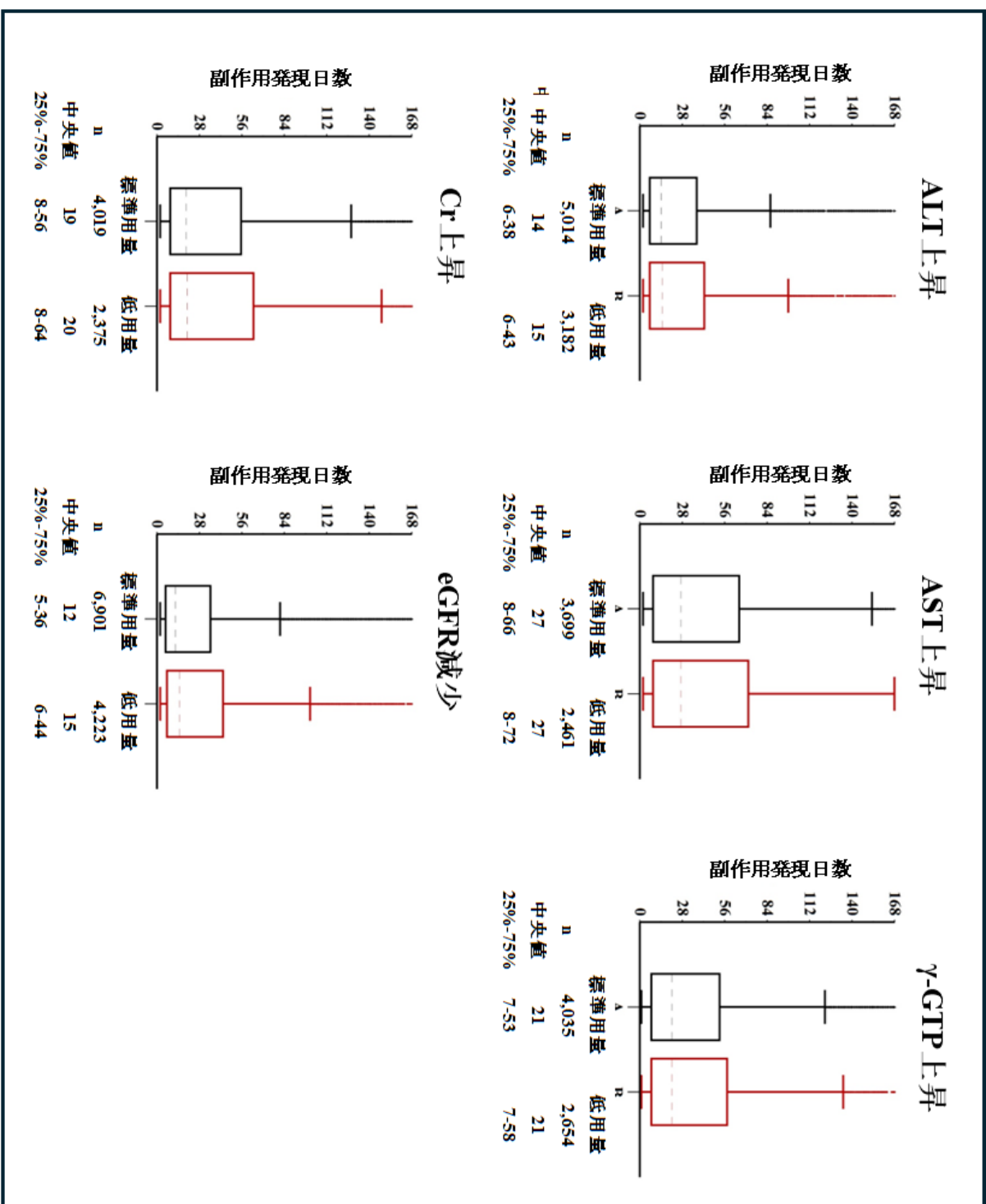


Fig.4.1.6 副作用発現日数の分布.  
 ALT, アラニゼアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; γ-GTP, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ; Cr, クレアチニン; eGFR, 推算糸球体濾過量.  
 箱ひげ図は最小値-第1四分位-中央値-第3四分位-最大値とし、中央値は点線で示した.

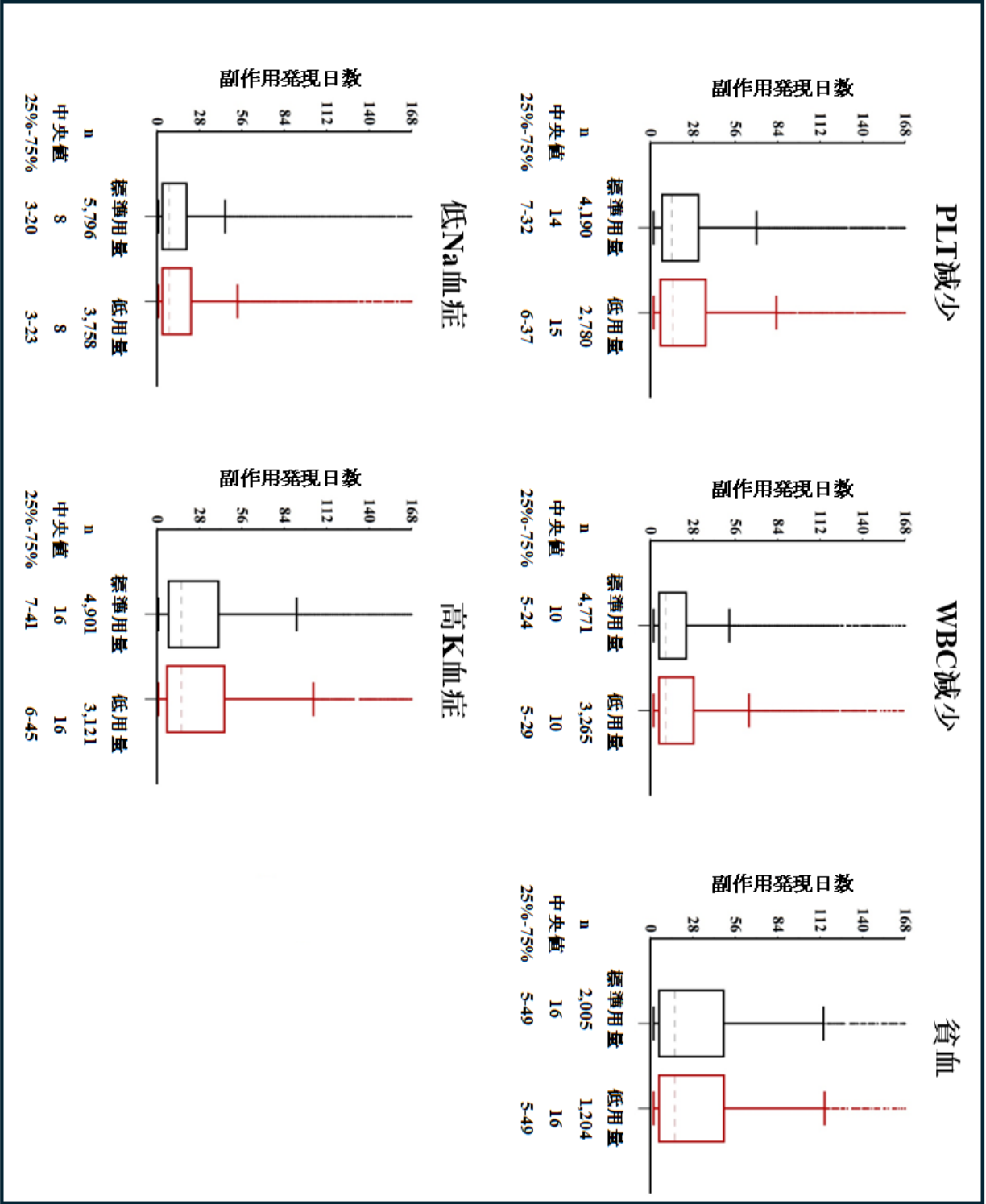


Fig.4.1.6 副作用発現日数の分布.  
PLT, 血小板数; WBC, 白血球数; Na, ナトリウム; K, カリウム.  
箱ひげ図は、最小値-第1四分位-中央値-第3四分位-最大値とし、中央値は点線で示した.

Table 4.1.9 ワイブル分布におけるパラメータ.

副作用	レジメン	副作用 発現人数	尺度パラメータ; $\alpha$		形状パラメータ; $\beta$	
			$\alpha$	95% CI	$\beta$	95% CI
ALT 上昇	標準用量	5,014	27.51	26.60 - 28.42	0.88	0.86 - 0.90
	低用量	3,182	30.16	28.86 - 31.46	0.87	0.84 - 0.89
AST 上昇	標準用量	3,699	42.30	40.75 - 43.84	0.93	0.91 - 0.95
	低用量	2,461	43.58	41.61 - 45.55	0.93	0.90 - 0.96
$\gamma$ -GTP 上昇	標準用量	4,035	35.78	34.51 - 37.06	0.91	0.89 - 0.93
	低用量	2,654	37.55	35.83 - 39.28	0.88	0.85 - 0.91
Cr 上昇	標準用量	4,019	26.96	25.99 - 27.92	0.90	0.88 - 0.92
	低用量	2,375	28.98	27.66 - 30.30	0.89	0.86 - 0.92
eGFR 減少	標準用量	6,901	20.53	19.80 - 21.26	0.84	0.83 - 0.86
	低用量	4,223	22.36	21.40 - 23.32	0.88	0.86 - 0.90
PLT 減少	標準用量	4,190	30.71	29.06 - 32.36	0.90	0.88 - 0.92
	低用量	2,780	30.91	28.71 - 33.10	0.86	0.84 - 0.89
WBC 減少	標準用量	4,771	36.33	34.99 - 37.66	0.85	0.84 - 0.87
	低用量	3,265	38.43	36.62 - 40.24	0.84	0.82 - 0.86
貧血	標準用量	2,005	25.98	25.20 - 26.76	0.86	0.83 - 0.89
	低用量	1,204	30.59	29.48 - 31.69	0.85	0.81 - 0.89
低Na血症	標準用量	5,796	29.18	28.17 - 30.19	0.75	0.74 - 0.77
	低用量	3,758	30.65	29.28 - 32.03	0.72	0.70 - 0.74
高K血症	標準用量	4,901	16.49	15.89 - 17.09	0.87	0.85 - 0.88
	低用量	3,121	17.51	16.68 - 18.34	0.83	0.81 - 0.85

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;  $\gamma$ -GTP, ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ; Cr, クレアチニン; eGFR, 推算糸球体濾過量; PLT, 血小板数; WBC, 白血球数; Na, ナトリウム; K, カリウム; 95%CI, 95%信頼区間

#### 4.1.4. 考察

本研究は、本邦の臨床現場における大規模なリアルワールドデータを用いて、PCP の発症抑制における、標準用量の ST に対する低用量の ST の臨床的位置づけを評価した初めての研究である。

近年、免疫抑制療法の発達により、PCP の適切な発症抑制管理の必要性が高まっているが [4], PCP 発症抑制の第一選択薬である ST は、高い副作用発現率が問題となっている [13,33]. 可能な限り低用量で ST を使用することが望ましいが、低用量レジメンの PCP 発症抑制効果を裏付ける大規模な研究は実施されていない。近年の医療デジタルトランスフォーメーションの進展に伴い、電子カルテデータベースの整備と利活用が推進されている背景を踏まえ、PCP 発症抑制の必要性が高い疾患の既往歴を持つ非 HIV 患者を対象に、大規模統合電子カルテデータベースを用いて、低用量 ST の有効性と安全性に関する研究を行うことは ST による PCP 発症抑制の適正化に資すると考えられた。

ST が PCP 発症抑制用量で使用された患者のうち、標準用量レジメン群 ( $>0.7$  SS/日かつ  $\leq 1.5$  SS/日) 11,384 ID, 低用量レジメン群 ( $\leq 0.7$  SS) 7,973 ID が全体解析データセットに組み込まれた (Fig.4.1.1). ST の 1 日投与量の中央値は、標準用量レジメン群において 1.06 SS (四分位範囲 : 1.00-1.33 SS), 低用量レジメン群で 0.50 SS (0.44-0.60 SS) であった (Table 4.1.2). したがって、低用量レジメン群、及び標準用量レジメン群は、概ね ST; 400/80 mg/日、及び ST; 200/40 mg/日を反映した。

重みづけ後、標準用量レジメン群に対する低用量レジメン群の PCP 発症疑い症例累積発生率の HR は 0.76 (95%CI : 0.49-1.18) であり、2 群間に有意差は認められなかった (Table 4.1.6, Fig.4.1.3a). Utsunomiya らは、全身性関節リウマチ患者を対象とした、PCP 発症抑制において、標準用量レジメン群と低用量レジメン群の有効性に顕著な差はないと報告した [16]. さらに、Zmarlicka らは、腎移植患者における低用量レジメンの有益性を報告しており [34], 本研究の結果はそれらのエビデンスをより強固にするものである。

多変量 COX 比例ハザード回帰により、「既存の肺疾患あり」が PCP 発症疑い症例発生リスク因子であることが示された (Table 4.1.6). 本研究では、より詳細な分析を行うため、「既存の肺疾患」が登録された患者をより細分類し、サブグループ解析を行った。「間質性肺炎」、「間質性肺炎の急性増悪時」、「結核」、及び「慢性閉塞性肺疾患」の全てのサブグループにおいて、標準用量レジメン群と低用量レジメン群の PCP 発症疑い症例累積発生率に有意差は認められなかった (Fig.4.1.4). 特に、PCP 発症抑制の必要性が高いステロイドパルス療法を受けた

「間質性肺炎の急性増悪時」のサブグループにおいて[28], PCP 発症疑い症例の累積発生率は標準用量レジメン群において 1.53%と低用量レジメン群で 1.38%であり, 2 群間に有意差は認められなかった ( $P=0.84$ ) (Fig.4.1.4b). よって, より PCP 発症リスクが高い症例でも低用量レジメンの有効性が示された. その一方で, 統計的有意差は認められなかったものの, 「結核」のサブグループにおいては, 標準用量レジメン群と低用量レジメン群における PCP 発症疑い症例累積発生率は, それぞれ 0.25%, 及び 0.58%と低用量レジメン群において大きかった. 「結核」の既往を有する患者における, ST を用いた PCP 発症抑制に関する研究については未だ報告がないが, 当該患者集団においては, 気道上皮細胞の障害や, 線毛運動の機能低下などにより, 免疫機能の低下によらず肺真菌症が成立しうることが報告されており, 特殊な PCP 感染経路をたどった可能性がある. 本検討においては, サブグループでの比較的小数例における検討であったが, 「結核」の既往を有する患者における, PCP 発症抑制に対する ST の最適投与量については, 症例数を増やしたさらなる検証が必要であることが示唆された[35]. また, 単変量解析において, PCP 発症疑い症例発生との関連が疑われた”血液腫瘍あり”の患者を細分類した, 「悪性リンパ腫」, 「骨髄腫」, 及び「白血病」のサブグループにおいては, 低用量レジメン群と標準用量レジメン群に有効性の差は認められなかった (Fig.4.1.5).

本邦において, 生物学的製剤の使用と PCP 発症との関連が報告されている[36]. 本研究では, PCP 発症疑い症例で生物学的製剤が使用された患者は存在しなかった. さらに, 年齢, 移植歴, 腫瘍, 自己免疫疾患, ステロイド使用は PCP 発症の危険因子であると報告されている[1,36-38]. 一方で, 本研究においては, これらの因子が ST を用いた PCP 発症抑制下において, PCP 発症リスク因子とはならない可能性が示された (Table 4.1.5). PCP 発症リスク因子については, さらに詳細な調査が必要である.

ST 投与中の副作用発現率に関して, 低用量レジメン群は標準用量レジメン群と比較して, 副作用発現率が 1.0%から 7.7%低かった ( $P < 0.05$ )(Table 4.1.7). 最も頻度の高い副作用は「eGFR 減少」で, 標準用量レジメン群において 60.6%, 低用量レジメン群において 52.9%の患者に発生した (Table 4.1.7). 血清 Cr は eGFR の計算に用いられるが, トリメトプリムは近位尿細管の有機カチオントランスポーターを阻害することで Cr レベルを上昇させると報告されている[39]. 実際に腎機能障害が発生したかを判断するには, さらに詳細な研究が必要である.

副作用発現の重症度は, 低用量レジメン群, 標準用量レジメン群ともに, 「WBC 減少」以外の副作用において, Grade1 の副作用発現, またはベースラインの Grade からの 1 段階上昇が

80%以上を占めており、比較的軽微な副作用発現であった (Table 4.1.8). 一方、「WBC 減少」に関しては Grade1 の副作用発現、またはベースラインの Grade から 1 段階上昇が、低用量レジメン群において 61.9%、標準用量レジメン群において 59.1%と比較的少ない割合を示し、より重症化しやすい傾向が示された (Table 4.1.8c).

副作用発現時間解析において、全ての副作用における、副作用発現日数の中央値は 1 か月以内を示した (Fig.4.1.6). また、ワイブル分布を用いた解析の結果、初期故障型を示した (Table 4.1.9). バクタ配合錠のインタビューフォームにおける情報によると、副作用報告であった 2,027 例のうち、1,816 例 (89.6%) が投与開始後 1 か月以内の発生であった[11]. これらのことから、ST 投与開始後、1 か月以内の早期により慎重な副作用発現モニタリングが必要であり、特に低 Na 血症においてより注意が必要であることが示唆された.

本邦における、ST の市販後調査によると、最も一般的な副作用は胃腸障害であり、皮膚障害を含む過敏症反応がそれに次いで多かった[11]. 本研究では、データセットの制限上、副作用の発現定義が臨床検査値に基づいていたため、これらの副作用の発生率の違いを評価することはできなかった. しかし、Yamashita らの報告によると、臨床検査値に基づく副作用評価に関して、ST < 6 SS/週は ST ≥ 6 SS/週よりも安全であるとされている[18]. これは、安全性の観点から、低用量レジメンが標準用量レジメンよりも推奨されることを示している.

#### 4.1.5. 小括

ST 低用量レジメンは、PCP 発症抑制において標準用量レジメンと同程度の有効性を示し、臨床検査値に関連する安全性も高い傾向にあった.

## 4.2. 第2章 副作用自発報告データベースを用いたスルファメトキサゾール/トリメトプリムとメトトレキサート併用安全性に関する研究

### 4.2.1. 目的

日米の副作用自発報告データベースを用い、関節リウマチの治療時に使用される機会の多い ST と MTX の併用時における副作用発現傾向を定量的、かつ網羅的に解析することで、ST と MTX の併用安全性について検討する。

### 4.2.2. 副作用自発報告データベースを用いた医薬品安全性監視

医薬品開発で実施される治験においては、一般的に 5toos と呼ばれる限界が指摘されている[40]. (too few; 症例数が少ない, too narrow; 特殊な患者が除外されている, too median-aged; 高齢者や小児は除外されている, too simple; 投与方法が単純, too brief : 投与期間が短い). 各国・地域の薬事規制では、医薬品副作用の自発報告等の情報収集、その他の製造販売後の安全対策の仕組みを有し、臨床実態を反映した情報の補完を行っている[41].

副作用自発報告データベースとして、本邦では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が管理する副作用自発報告データベースである JADER、及び米国では、米国食品医薬品局 (FDA) が管理する FDA 有害事象報告システム (FAERS) がある[42,43].

JADER 及び FAERS のデータベース構造を以下に示した[42,43].

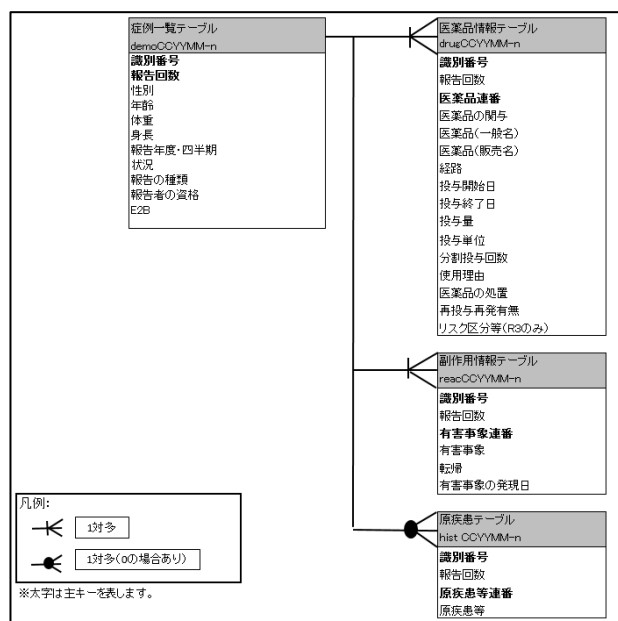


Fig.4.2.1 JADER のデータベース構造.



JADER は症例一覧テーブル, 医薬品情報テーブル, 副作用情報テーブル, 原疾患テーブルの 4 つのテーブルから構成されており, 識別番号で各副作用報告症例が紐づけられている (Fig.4.2.1)[42]. 2024 年 3 月時点で, 933,818 件の症例が報告されている. また, 報告者の割合は医師が 70.8%と最も多く, 次いで薬剤師が 14.3%であった[44].

FAERS のデータベースの構造を以下に示した (Fig.4.2.2)[43].

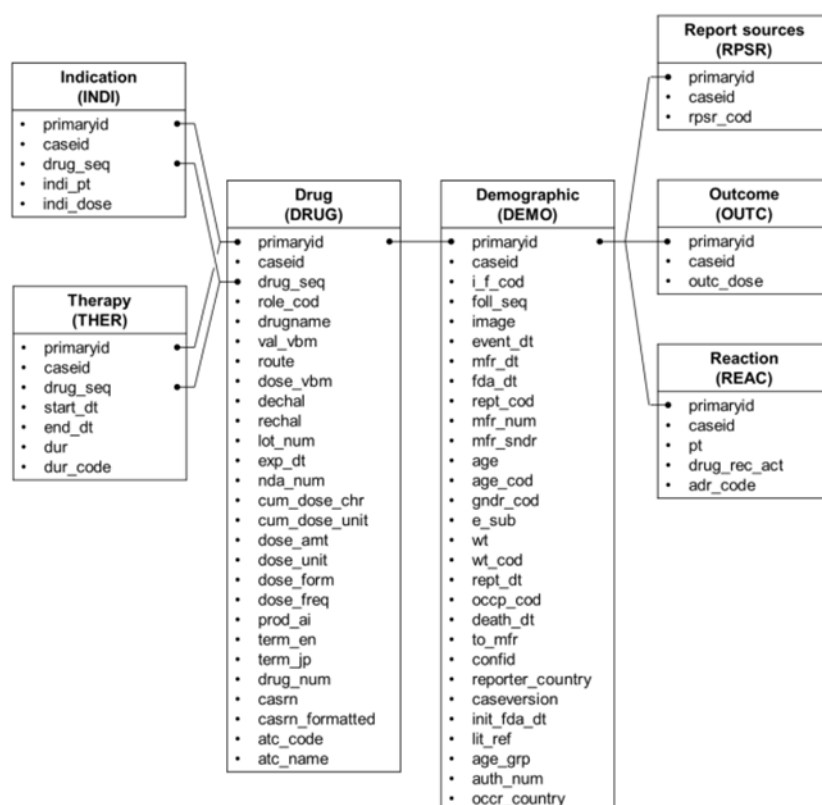


Fig.4.2.2 FAERS のデータベース構造.

Indication テーブル (適応症情報等), Therapy テーブル (医薬品使用期間等), Drug テーブル (医薬品名, 用法用量に関する情報等), Demographic テーブル (年齢, 性別, 体重等の患者基本情報), Report sources (副作用報告者の属性) テーブル, Outcome テーブル (転機), Reaction テーブル (副作用名) の 7 つのテーブルから構成されている[43]. 2024 年 3 月時点で, 19,270,008 件の症例が報告されている. また, 報告者の割合は医療従事者が 42.9%と最も多く, 次いで患者

からの報告が 23.7%と, JADER と比較して, 患者自身が報告者となる割合が高い特徴がある[44].

上記データベースを利用した医薬品安全性監視の手法の一つに, 安全性シグナルの検出がある[41]. WHO はシグナルを, 「それまでに知られていなかったか不完全にしか証拠づけられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関する情報」と定義している[45]. シグナル検出に用いられる解析方法には, 非比例的分析に基づく手法が提案されており, 薬剤疫学分野に特有な手法として発展し, 医薬品安全性監視に応用されている[46].

#### 4.2.3. 方法

##### 4.2.3.1. データベース

日米の副作用自発報告データベースである, JADER, 及び FAERS を用いた.

##### 4.2.3.2. データ抽出

JADER データベースは, 2004 年 1 月~2024 年 3 月までに登録されたレポートを, FAERS においては, 2014 年 7 月~2024 年 4 月までに登録されたレポートを抽出した. レポートの重複を削除後, JADER においては, ”被疑薬”として”メトトレキサート”, かつ”原疾患”として, “関節リウマチ”が登録された患者を, FAERS においては, ”primary suspect”として”methotrexate”, かつ”indi\_pt”として, “rheumatoid arthritis”が登録された患者を抽出した. その後, ST が PCP 発症抑制用量 (ST; 400/80 mg/day 以下) で併用された患者を ST (+) 群, 併用されなかった患者を ST (-) 群とした. また, その際, ST; 400/80 mg/day より大きく, ST; 3600/720 mg/day 未満の投与量で ST が使用された患者は除外した.

##### 4.2.3.3. 副作用報告リスク比とシグナル検出

抽出されたすべての副作用報告を, 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 26.0 に従ってコード化した[47]. MedDRA はヒトに使用される医療用製品のため, 国際的な規制情報の共有を促進するために高品質で特異性が高い標準化された医学用語集である[47]. MedDRA は器官別大分類 (SOC), 高位グループ用語 (HLGT), 高位用語 (HLT), 基本語 (PT), 及び下層語 (LLT) の 5 階層構造となっており, すべての SOC からの検索に際し重複集計を避けるため, 各 PT には 1 つのプライマリーSOC が割り当てられている (Fig.4.2.3)[47]. JADER, 及び FAERS においては, 副作用名は PT で報告され, プライマリーSOC との紐づけを行った.

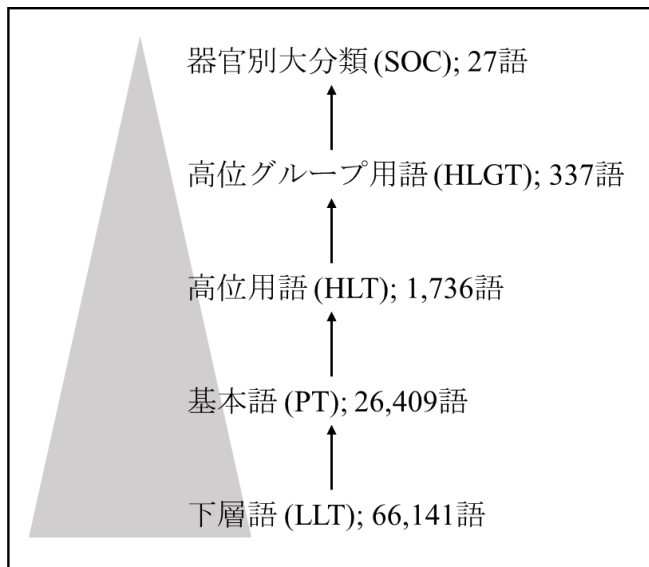


Fig.4.2.3 MedDRAの階層構造.

MTX 使用時における ST 併用副作用シグナルを検出するため ST (-) 群に対する ST (+) 群における副作用報告オッズ比 (ROR) を算出した (Fig.4.2.4)[46].

	注目するAE	それ以外の全AE
ST (+)	$n_{11}$	$n_{12}$
ST (-)	$n_{21}$	$n_{22}$

$$\text{ROR} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

$$\text{ROR 95\%CI} = \exp \left( \ln (\text{ROR}) \pm 1.96 \times \sqrt{1/n_{11} + 1/n_{12} + 1/n_{21} + 1/n_{22}} \right)$$

Fig.4.2.4 2×2 の分割表と報告オッズ比の計算.

ST 併用副作用シグナルの定義は, ROR の 95%信頼区間の下限が 1 より大きく, フィッシャーの正確確率検定の結果が 0.05 未満とした[48]. シグナル検出は報告された副作用 (PT), 及びそのプライマリーSOC の分類ごとに行った[47].

MTX 使用時における ST 併用副作用シグナルを視覚化するために volcano plot を用いた. volcano plot は, ROR の自然対数値 ( $\ln \text{ROR}$ ) を横軸, Fisher の正確確率検定による  $P$  値の常用対数を符号反転した値を縦軸とした散布図である. 横軸正方向ほど  $\ln \text{ROR}$  の値が大きく

なることから,ST 併用時に報告が多い副作用であることを意味し,縦軸正方向ほど  $P$  値が小さくなることから統計的有意差が顕著な副作用であることを示唆する [49].

#### 4.2.4. 結果

##### 4.2.4.1. データ抽出結果

JADERにおいて、ST (+) 群 186 ID (PT 報告; 364 件), 及び ST (-) 群; 27,510 ID (PT 報告; 41,876 件) の報告が抽出された. また, FAERS においては, ST (+) 群; 137 ID (PT 報告; 653 件), 及び ST (-) 群; 135,617 ID (PT 報告; 567,538 件) の報告が抽出された (Fig.4.2.5).

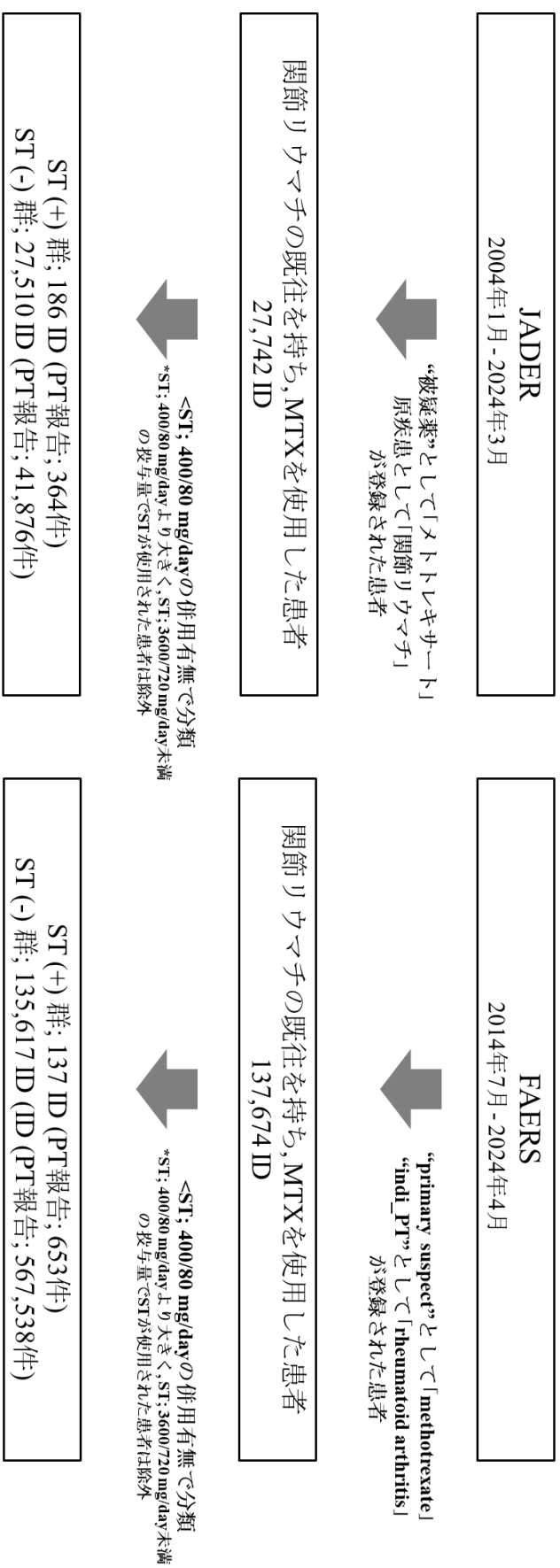
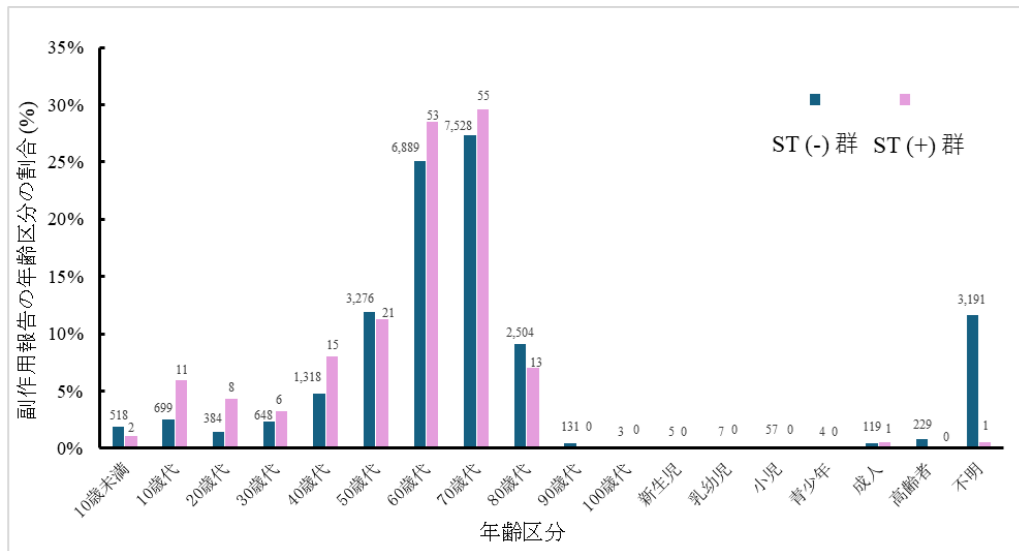


Fig.4.2.5 JADER及びFAERSにおけるデータ抽出結果.

#### 4.2.4.2. 患者背景

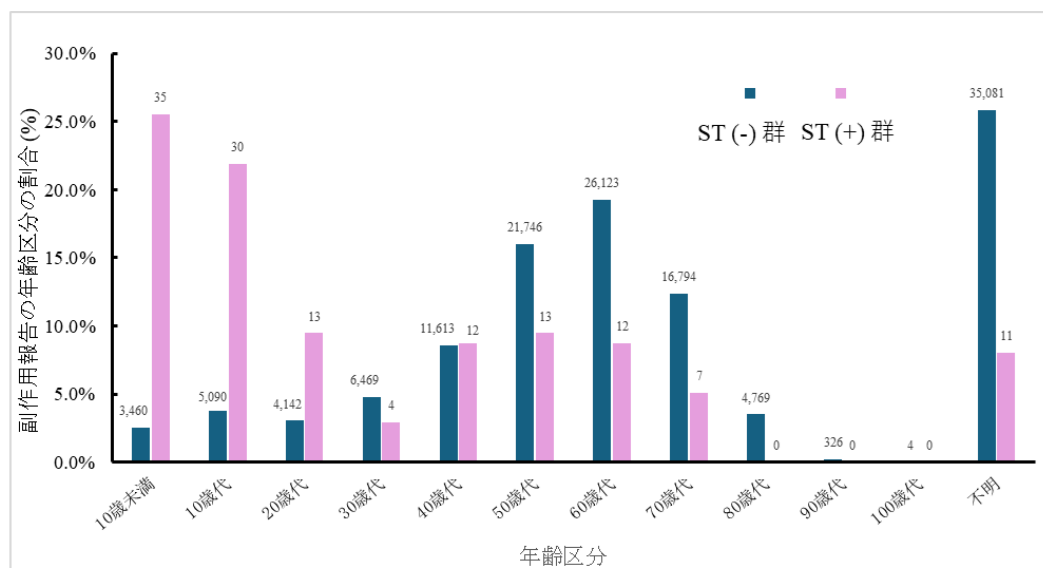
##### <年齢分布>



横軸に副作用報告年齢区分, 縦軸に報告数の割合を表記. 棒の上に報告数を表記.

Fig.4.2.6 JADER における MTX の年齢区分別副作用報告数.

JADER において, 副作用報告の年齢区分において最も割合が大きかったのは, ST(-) 群, ST(+) 群共に, 60 歳代 (ST(-) 群; 6,899 件 (25.0%), ST(+) 群; 53 件 (28.5%)), 次いで 70 歳代 (ST(-) 群; 7,528 件 (27.4%), ST(+) 群; 55 件 (29.6%))であった (Fig.4.2.6).



横軸に副作用報告年齢区分, 縦軸に報告数の割合を表記. 棒の上に報告数を表記.

Fig.4.2.7 FAERS における MTX の年齢区分別副作用報告数.

FAERS において、副作用報告の年齢区分において最も割合が大きかったのは、ST (-) 群において、60 歳代 (26,123 件 (19.3%)), 次いで 50 歳代 (21,746 件 (16.0%)) であった。ST (+) 群においては、10 歳未満 (35 件 (25.5%)) の報告が最も多く、次いで 10 歳代 (30 件 (21.9%)) の報告が多かった (Fig.4.2.7)。

#### <性別>

JADER における性別の分布。

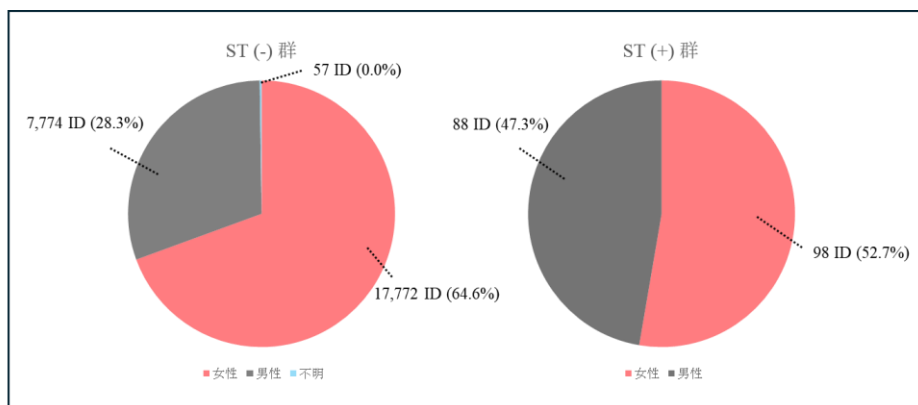


Fig.4.2.8 JADER における MTX の副作用報告の性別の構成。

JADER において、ST (-) 群, ST (+) 群共に女性の構成割合が大きく、ST (-) 群においては 17,772 ID (64.6%), ST (+) 群においては 98 ID (52.7%) であった (Fig.4.2.8)。

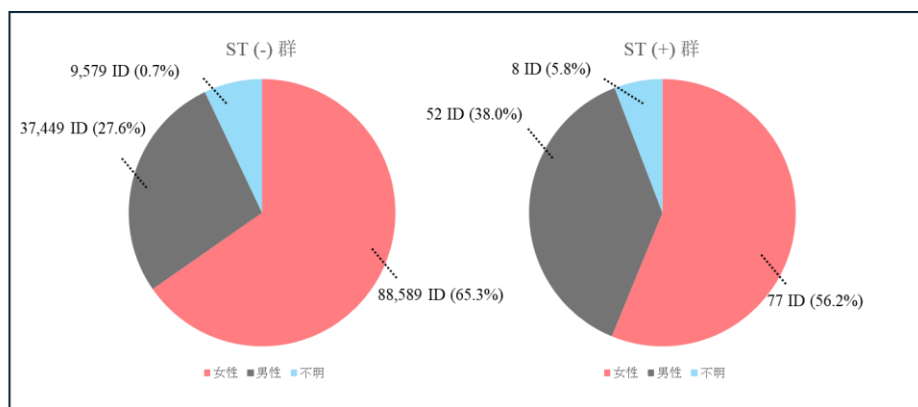


Fig.4.2.9 FAERS における MTX の副作用報告の性別の構成。

FAERS においても、ST (-) 群, ST (+) 群共に女性の構成割合が大きく、ST (-) 群においては 88,589 ID (65.3%), ST (+) 群においては 77 ID (56.2%) であった (Fig.4.2.9)。



<MTX 投与量>

Table 4.2.1 JADER, 及び FAERS における MTX の投与量.

MTX投与量 (mg/週)				
		ST (-)		
		ST (-)		
JADER	8	(4-10)	8	(6-15)
FAERS	15	(10-20)	12	(12-25)

MTX の投与量の中央値は JADER と比較して FAERS で高い傾向にあった。また, JADER において, ST(-) 群と ST (+) 群の MTX 投与量の中央値は共に 8 mg/週を示した。一方で, FAERS においては, MTX の中央値として, ST (-) 群において 15 mg, ST (+) 群において 12 mg と ST (+) 群においてやや低い傾向にあったが, 統計的有意差はなかった (Table 4.2.1).

<葉酸併用率>

Table 4.2.2 JADER, 及び FAERS における葉酸併用率.

葉酸併用	JADER				FAERS			
	ST (-)		ST (+)		ST (-)		ST (+)	
	27,510		186		135,617		137	
なし (%)	23,584	( 85.7% )	110	( 59.1% )	122,143	( 90.1% )	121	( 88.3% )
あり (%)	3,926	( 14.3% )	76	( 40.9% )	13,474	( 9.9% )	16	( 11.7% )

JADER における葉酸併用患者は, ST(-) 群において, 3,926 ID (14.3%), ST(+) 群において 76 ID (40.9%) であり, ST (+) 群で併用率が高い傾向にあった。一方で FAERS においては, ST(-) 群において, 13,474 ID (9.9%), ST(+) 群において 16 ID (11.7%) であり, 統計的有意差はなかった (Table 4.2.2).

#### 4.2.4.3. JADERにおけるMTXのST併用副作用シグナルの検出

JADERにおける、ST (+) 群、及び ST (-) 群の MTX の副作用報告数 (SOC) と ROR、及び volcano plot を示した (Table 4.2.3, Fig. 4.2.10). ST (+) 群, ST (-) 群における副作用報告を合計すると、最も多い副作用報告は、「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SOC)」(10,735) 件であり、次いで、「感染症および寄生虫症 (SOC)」(10,405 件), 「血液およびリンパ系障害 (SOC)」(4,441 件) であった (Table 4.2.3).

MTX の ST 併用副作用シグナルとして、「臨床検査 (SOC)」(ST (+) 群 45 件, ROR; 2.5, 95%CI; 1.8-3.4), 「胃腸障害 (SOC)」(ST (+) 群 34 件, ROR; 2.2, 95%CI; 1.6-3.2), 「感染症および寄生虫症 (SOC)」(ST (+) 群 108 件, ROR; 1.3, 95%CI; 1.0-1.6) が検出された (Fig.5.12). 最も、ST 併用時に副作用報告が増加し、統計的有意差が顕著な副作用は「臨床検査 (SOC)」であった (Fig. 4.2.10).

Table 4.2.3 IADERにおける ST (+) 群及びST (-) 群のMTXの副作用報告数(SOC) とROR.

副作用	報告数			ROR		95%CI		P
	ST (-)	ST (+)	計					
<b>胃腸障害</b>	<b>1,859</b>	<b>34</b>	<b>1,893</b>	<b>2.2</b>	<b>1.6</b>	<b>- 3.2</b>	<b>2.9E-05</b>	
一般・全身障害および投与部位の状態	1,239	10	1,249	0.9	0.5	- 1.7	0.12	
外科および内科処置	16	0	16	-	-	-	0.87	
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>10,297</b>	<b>108</b>	<b>10,405</b>	<b>1.3</b>	<b>1.0</b>	<b>- 1.6</b>	<b>4.1E-03</b>	
肝胆道系障害	1,096	8	1,104	0.8	0.4	- 1.7	0.12	
眼障害	148	1	149	0.8	0.1	- 5.6	0.36	
筋骨格系および結合組織障害	649	2	651	0.4	0.1	- 1.4	0.06	
血液およびリンパ系障害	4,393	48	4,441	1.3	1.0	- 1.8	0.02	
血管障害	294	0	294	-	-	-	0.08	
呼吸器, 胸部および縦隔障害	3,567	31	3,598	1.0	0.7	- 1.4	0.08	
耳および迷路障害	22	0	22	-	-	-	0.83	
社会環境	4	0	4	-	-	-	0.97	
傷害, 中毒および処置合併症	900	2	902	0.3	0.1	- 1.0	0.01	
心臓障害	339	5	344	1.7	0.7	- 4.2	0.10	
神経系障害	1,227	14	1,241	1.3	0.8	- 2.3	0.07	
腎および尿路障害	1,061	8	1,069	0.9	0.4	- 1.7	0.13	
生殖系および乳房障害	72	1	73	1.6	0.2	- 11.5	0.34	
精神障害	92	0	92	-	-	-	0.45	
製品の問題	5	0	5	-	-	-	0.96	
先天性, 家族性および遺伝性障害	33	0	33	-	-	-	0.75	
代謝および栄養障害	399	2	401	0.6	0.1	- 2.3	0.19	
内分泌障害	63	1	64	1.8	0.3	- 13.2	0.32	
妊娠, 産褥および周産期の状態	38	0	38	-	-	-	0.72	
皮膚および皮下組織障害	648	6	654	1.1	0.5	- 2.4	0.16	
免疫系障害	470	6	476	1.5	0.7	- 3.3	0.11	
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーナを含む)	10,703	32	10,735	0.3	0.2	- 0.4	3.2E-16	
<b>臨床検査</b>	<b>2,242</b>	<b>45</b>	<b>2,287</b>	<b>2.5</b>	<b>1.8</b>	<b>- 3.4</b>	<b>1.5E-07</b>	

ROR: 報告オッズ比, 95%CI: 95%信頼区間,  $\Gamma$  イッシャーの正確確率検定のP値を記載.シグナルとしてされた検出 (RORの95%信頼区間の下限>1かつ $P<0.05$ ) された副作用を太字で記載.

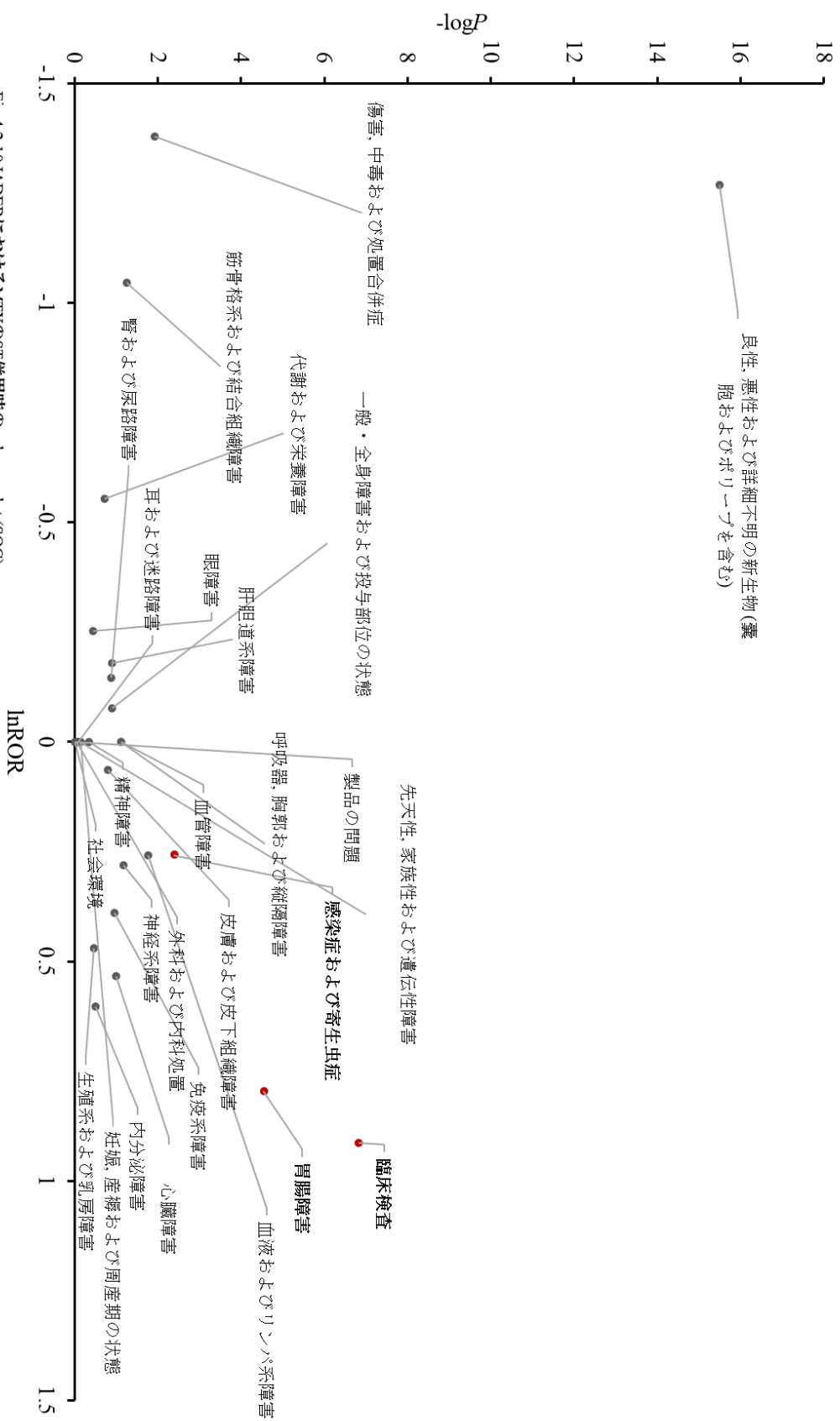


Fig.4.2.10 JADERにおけるMTXのST併用時のvolcano plot (SOC).

報告オッズ比の自然対数 (lnROR) を横軸、フレイシャーの正確確率検定のP値の逆数の常用対数 ( $-\log P$ ) を縦軸に記載した。横軸正方向の点ほどST併用時における副作用報告が多く、縦軸正方向にある点ほど統計的に有意な副作用であることを示唆する。シグナルとして検出された副作用を赤字、赤色のバーカーで記載した。

#### 4.2.4.4. FAERS における MTX の ST 併用副作用シグナル検出

FAERS における, ST (+) 群, 及び ST (-) 群の MTX の副作用報告数 (SOC) と ROR, 及び volcano plot を示した (Table 4.2.4, Fig. 4.2.11). ST (+) 群, ST (-) 群における副作用報告を合計すると, 最も多い副作用報告は, 「一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC)」(120,594 件) であり, 「筋骨格系および結合組織障害 (SOC)」(69,566 件), 「胃腸障害 (SOC)」(49,923 件) であった.

MTX の ST 併用副作用シグナルとして, 「血液およびリンパ系障害 (SOC)」(ST (+) 群 68 件, ROR; 4.0, 95%CI; 3.1-5.2), 「代謝および栄養障害 (SOC)」(ST (+) 群 20 件, ROR; 2.6, 95%CI; 1.7-4.1), 「神経系障害 (SOC)」(ST (+) 群 73 件, ROR; 2.5, 95%CI; 2.0-3.2), 「感染症および寄生虫症 (SOC)」(ST (+) 群 88 件, ROR; 1.7, 95%CI; 1.4-2.2) が検出された (Table 4.2.4). 最も, ST 併用時に副作用報告が増加し, 統計的有意差が顕著な副作用は「血液およびリンパ系障害 (SOC)」であった (Fig. 4.2.11).

Table 4.2.4 FAERSにおけるST(+) 群及びST(-) 群のMTXの副作用報告数(SOC)とROR.

副作用	報告数			ROR	95%CI	P
	ST(-)	ST(+)	計			
胃腸障害	49,879	44	49,923	0.7	0.6 - 1.0	0.01
一般・全身障害および投与部位の状態	120,483	111	120,594	0.8	0.6 - 0.9	1.0E-03
外科および内科処置	3,504	0	3,504	-	-	0.02
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>46,982</b>	<b>88</b>	<b>47,070</b>	<b>1.7</b>	<b>1.4 - 2.2</b>	<b>2.3E-06</b>
肝胆道系障害	9,752	4	9,756	0.4	0.1 - 0.9	0.01
眼障害	6,836	3	6,839	0.4	0.1 - 1.2	0.03
筋骨格系および結合組織障害	69,520	46	69,566	0.5	0.4 - 0.7	4.5E-06
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>15,854</b>	<b>68</b>	<b>15,922</b>	<b>4.0</b>	<b>3.1 - 5.2</b>	<b>4.2E-20</b>
血管障害	8,315	13	8,328	1.4	0.8 - 2.4	0.06
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25,834	1	25,835	3.2E-02	4.5E-03 - 2.3E-01	1.9E-12
耳および迷路障害	1,709	0	1,709	-	-	0.14
社会環境	3,468	0	3,468	-	-	0.02
傷害、中毒および処置合併症	40,107	30	40,137	0.6	0.4 - 0.9	2.4E-03
心臓障害	6,644	6	6,650	0.8	0.4 - 1.7	0.13
<b>神経系障害</b>	<b>26,871</b>	<b>73</b>	<b>26,944</b>	<b>2.5</b>	<b>2.0 - 3.2</b>	<b>1.3E-11</b>
腎および尿路障害	7,973	15	7,988	1.7	1.0 - 2.8	0.02
生殖系および乳房障害	1,777	0	1,777	-	-	0.13
精神障害	10,388	16	10,404	1.3	0.8 - 2.2	0.05
製品の問題	1,647	0	1,647	-	-	0.15
先天性、家族性および遺伝性障害	1,627	1	1,628	0.5	0.1 - 3.8	0.29
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>6,819</b>	<b>20</b>	<b>6,839</b>	<b>2.6</b>	<b>1.7 - 4.1</b>	<b>1.2E-04</b>
内分泌障害	1,086	0	1,086	-	-	0.29
妊娠、産後および周産期の状態	726	0	726	-	-	0.43
皮膚および皮下組織障害	29,511	24	29,535	0.7	0.5 - 1.0	0.02
免疫系障害	17,296	22	17,318	1.1	0.7 - 1.7	0.08
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびボリーナを含む)	14,469	16	14,485	1.0	0.6 - 1.6	0.10
臨床検査	38,461	52	38,513	1.2	0.9 - 1.6	0.03

ROR: 報告オッズ比. 95%CI: 95%信頼区間. フライッシャーの正確確率検定のP値を記載.  
シグナルとしてされた検出(RORの95%信頼区間の下限>1かつP<0.05)された副作用を太字で記載.

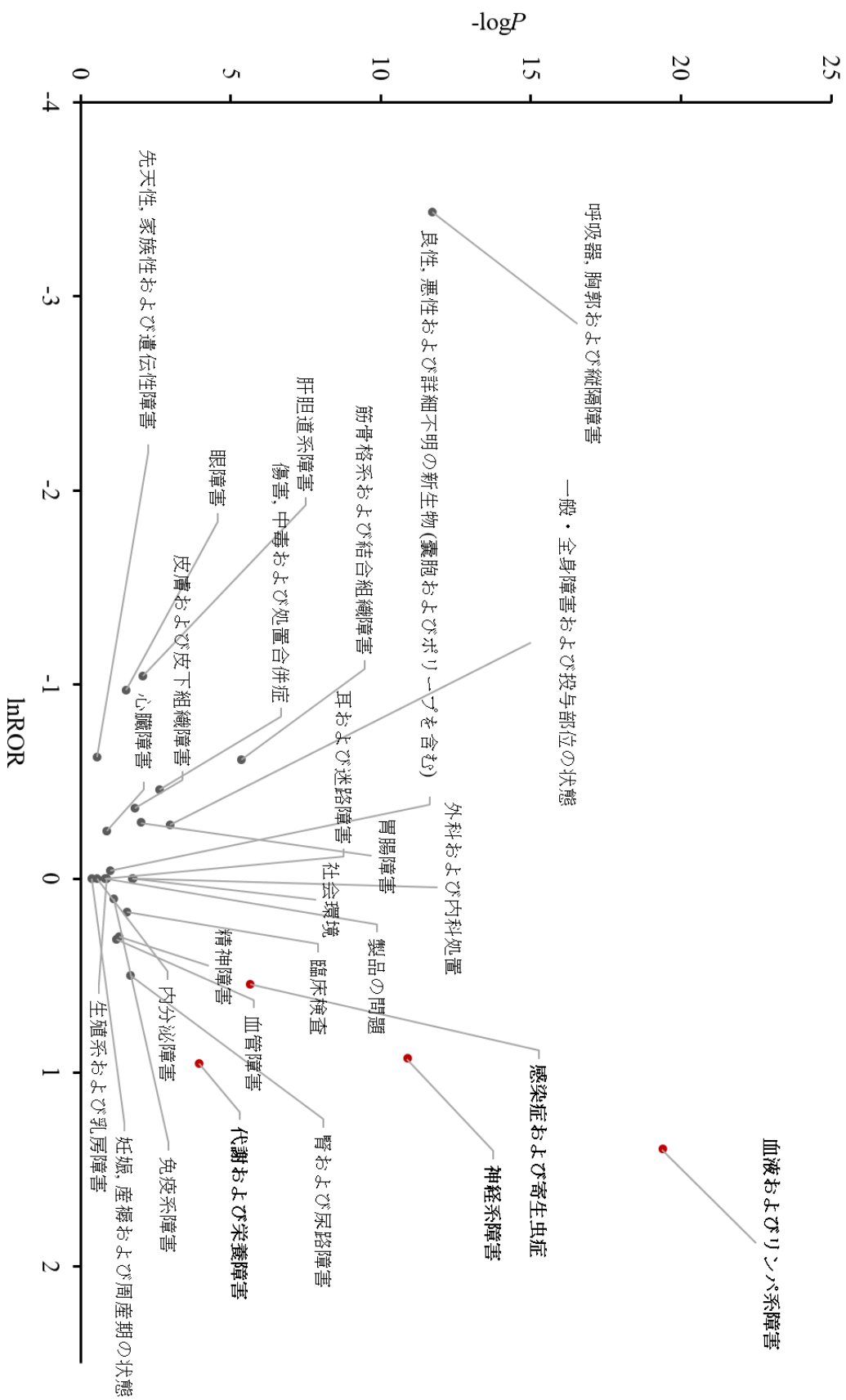


Fig.4.2.11 FAERSにおけるMTXのST併用時のvolcano plot (SOC).

報告オッズ比の自然対数 (lnROR) を横軸、フイッシャーの正確確率検定のP値の逆数の常用対数 ( $-\log P$ ) を縦軸に記載した。横軸正方向の点ほどST併用時における副作用報告が多く、縦軸正方向にある点ほど統計的に有意差が顕著な副作用であることを示唆する。シグナルとして検出された副作用を太字、赤色のバーカーで記載した。

#### 4.2.5. 考察

ST と MTX は、共に葉酸合成経路阻害作用を増強させることが知られており、医薬品添付文書では「併用注意」とされ、併用時の副作用発現の重篤性が指摘されている[9,50]。一方で、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドラインにおいて、PCP の発症リスクを有する場合、PCP の発症抑制を目的に ST の投与が推奨されている[51]。

関節リウマチの治療において頻用される MTX には多くの副作用が知られており、特に、感染症・肺障害・血液障害等の重篤な副作用への注意が必要である[50,52]。2014 年 12 月 31 日までに報告された MTX との因果関係を否定できない 582 例の死亡症例のうち、死亡の主な原因が感染症と考えられた症例は 107 例 (18.4%) を占め、そのうちの 55 例 (51.4%) が PCP を含む日和見感染症であった[51]。ST と MTX の併用時における副作用発現に関して定量的かつ網羅的に研究した報告は未だなく、それらの情報は日常診療を行う上で意思決定の一助となる。

本研究では、本邦における副作用自発報告データベースに加え、症例数や年齢分布の違い、より高用量での MTX 使用時における ST 併用の副作用発現への影響を検討するため、米国の副作用自発報告データベースを用いて、関節リウマチ患者における ST と MTX 併用安全性に関する研究を行った。

データ抽出の結果、JADER において、ST (+) 群 186 ID (PT 報告; 364 件)、及び ST (-) 群; 27,510 ID (PT 報告; 41,876 件) の報告が抽出された。また、FAERS においては、ST (+) 群; 137 ID (PT 報告; 653 件)、及び ST (-) 群; 135,617 ID (ID (PT 報告; 567,538 件) の報告が抽出された (Fig.4.2.5)。JADER, FAERS 共に女性の割合がやや大きい傾向を示した (Fig.4.2.8, Fig.4.2.9)。

JADER における副作用報告の年齢区分において、60 から 70 歳代が、ST (-) 群で 52.4%、ST (+) 群においては 58.1% を占めた。FAERS においても、ST (-) 群については 50 から 60 歳代が 35.3% を占めたが、ST (+) 群においては、10 歳未満から 10 歳代の患者の報告が 47.4% と最も多く、FAERS の ST (+) 群において、若年層の患者データを多く含む集団となった (Fig.4.2.6, Fig.4.2.7)。

本邦において、MTX 使用患者における、PCP 発症抑制に対する ST の投与量は、ST; 400/80 mg/day を連日投与、または ST; 800/40 mg/day の週 3 日投与がガイドラインで提案されている[6,51]。よって、本研究においては ST; 400/80 mg/day 以下が使用された患者を ST (+) 群と設定した。その一方で、米国においては、成人投与量として、ST; 800/160 mg/day の連日投与が推奨されていることから[53]、小児に対して、より低用量の ST の使用が実施されている可能



性が示唆された。本邦、及び米国において ST; 800/40 mg/day の使用は、他の適応症との投与量がオーバーラップしているため、本研究においては解析対象からは除外した[9,53]。

MTX の投与量の中央値は JADER と比較して FAERS で高い傾向にあった。また、葉酸併用率は、JADER における ST (+) 群で顕著に高い傾向があり、より副作用発現に対して厳密に管理されている可能性が示唆された (Table 4.2.1, 4.2.2)。

JADER における ST (+) 群において、MTX の ST 併用副作用シグナルとして、「臨床検査 (SOC)」(45 件, ROR; 2.5, 95%CI; 1.8-3.4), 「胃腸障害 (SOC)」(34 件, ROR; 2.2, 95%CI; 1.6-3.2), 及び「感染症および寄生虫症 (SOC)」(108 件, ROR; 1.3, 95%CI; 1.0-1.6) が検出された (Table 4.2.3, Fig.4.2.10)。ST (+) 群において、「臨床検査 (SOC)」については、PT として「血小板数減少 (PT)」(8 件) が、「胃腸障害 (SOC)」については、PT として「口内炎 (PT)」(8 件) が、「感染症および寄生虫症 (SOC)」では PT として「肺炎 (PT)」(23 件) の報告が最も多く、それぞれシグナルとして検出された (Appendix 4.1-4.3)。複数の症例報告、及びコホート研究において、関節リウマチ患者における MTX と ST との併用は骨髄抑制発症や、下痢、嘔吐の危険因子として言及されており、本研究もそれらのエビデンスを支持する結果となった[19-21]。

FAERS における ST (+) 群において、MTX の ST 併用副作用シグナルとして、「血液およびリンパ系障害 (SOC)」(68 件, ROR; 4.0, 95%CI; 3.1-5.2), 「代謝および栄養障害 (SOC)」(20 件, ROR; 2.6, 95%CI; 1.7-4.1), 「神経系障害 (SOC)」(73 件, ROR; 2.5, 95%CI; 2.0-3.2), 「感染症および寄生虫症 (SOC)」(88 件, ROR; 1.7, 95%CI; 1.4-2.2) が検出された (Table 4.2.4, Fig.4.2.11)。「感染症および寄生虫症 (SOC)」については、ST (+) 群において、PT として「医療機器関連感染 (PT)」(6 件) の報告が最も多く、次いで「蜂巣炎 (PT)」(7 件) の報告が多かった (Appendix 4.7)。また、JADER においては、「臨床検査 (SOC)」として、血球減少系の副作用がシグナルとして検出されたが、FAERS においても、「血液およびリンパ系障害 (SOC)」として、内容が類似した PT が MTX の ST 併用副作用シグナルとして検出されており、「発熱性好中球減少症 (PT)」(23 件) の報告が最も多かった (Appendix 4.4)。上記から、FAERS においても、JADER と同様に、MTX と ST 併用時における、感染症、及び血球減少に関して注意が必要である傾向が示された。

その他、シグナルとして検出された「代謝および栄養障害 (SOC)」には、ST (+) 群において、PT として「ビタミン D 欠乏症 (PT)」(7 件) の報告が、「神経系障害 (SOC)」(73 件) には、「神経根障害 (PT)」(7 件)、及び「頭痛 (PT)」(7 件) の報告が最も多くを占めた (Appendix 4.5, 4.6)。ST 併用の因果関係は不明であるが、既往歴等を含めたさらなる調査が必要である。

#### 4.2.6. 小括

本研究で MTX の ST 併用副作用シグナルとして検出された, 胃腸障害, 感染症, 及び骨髄抑制は, 葉酸合成阻害作用との関連が報告されており, MTX の投与量依存的な副作用として問題となっている[54,55]. よって, ST と MTX 併用時には, 治療効果と副作用発現リスクを鑑み, 症例ごとに 適宜減量を考慮する必要があることが示唆された.

## 6. 総括

本研究は、ST を用いた PCP 発症抑制適正化を目的に、大規模な医療データベースを用いて、本邦医療現場における ST 標準用量レジメンに対する低用量レジメンの臨床的位置づけを検討した初めての研究である。低用量レジメンは、標準用量レジメンと比較して PCP 発症抑制効果は同程度であり、安全性は高い傾向が示された。一方で、本研究は後方視的研究であり、未知の交絡や、レジメンの選択バイアスの影響を受けた可能性がある。特に、本研究対象集団は、悪性腫瘍や、ステロイド使用患者が多く、ST 投与レジメンの選択以外の影響を受けた可能性がある。また、ST レジメン間の安全性に関する解析は、臨床検査値の異常をベースとしており、臨床において副作用発現頻度の高い、「皮膚障害」や「胃腸障害」への影響は考慮できていない。電子カルテデータベースで得られた本結果をもとに、今後は上記を考慮したデザインで前方視的な検証が必要である。

MTX と ST 併用時における副作用発現傾向に関する解析においては、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」など、相乗的な葉酸合成阻害作用と関連が疑われる副作用が複数シグナルとして検出され、診療上注意が必要となる可能性のある副作用が明らかとなった。また、症例数、検出感度、及びデータベース上の制限から、患者の既往歴、年齢、及び性別等を考慮した ST 投与レジメン間の MTX の副作用発現傾向の違いを解析することはできなかったが、これらの副作用は、投与量依存的に発現することが報告されており[54,55]、併用する ST もより低用量が望ましい可能性が示唆された。

上記より、ST 低用量レジメンはベネフィット・リスクの観点から臨床的意義が大きいこと、及び MTX 併用時の注意点を示すことができ、ST を用いた PCP 発症抑制適正化に貢献すると考える。

## 7. 引用文献

- 1) Stern A, et al., Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014.
- 2) Chiu C.Y, et al., Incidence of *pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus on intravenous pentamidine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Fungi*, 2023; 9(4): 406.
- 3) Kovacs J A, et al., *Pneumocystis carinii pneumonia*: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*, 1984;100(5): 663-671.
- 4) Haseeb A, et al., Trimethoprim-sulfamethoxazole (bactrim) dose optimization in *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP) management: a systematic review. *Int J Environ Res Publ Health*, 2022; 19: 2833.
- 5) Teruya K, 今日の臨床サポート\_ニューモシスチス肺炎, ELSEVIER; 2024.4. (参照; 2025-01-02). (<https://clinicalsup.jp/jpoc/contentpage.aspx?diseaseid=198#ID0001>)
- 6) 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会, 造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療. 2021; 20. (参照; 2025-01-02). ([https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01\\_04\\_shinkin02.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_04_shinkin02.pdf))
- 7) 厚生労働省, 2012 年 2 月 1 日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録, 薬事・食品衛生審議会, 2012-02-01. (参照; 2025-01-02). (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002bfem.html>).
- 8) 藤田次郎, 呼吸器病レジデントマニュアル 第 6 版, 医学書院; 2021. p. 222.
- 9) バクタ配合錠 医薬品添付文書. 塩野義製薬株式会社. 2023. (参照; 2025-01-02). ([https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/baktar/packageinsert\\_pdf.html](https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/baktar/packageinsert_pdf.html))
- 10) Suradej S, Study of DHPS and DHFR genes of *Pneumocystis jirovecii* in Thai HIV-infected patients. *Med Mycol*, 2008;46(4):389-392.
- 11) バクタ配合錠 インタビューフォーム. 塩野義製薬株式会社. 2024. (参照; 2025-01-02). ([https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/baktar/packageinsert\\_pdf.html](https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/baktar/packageinsert_pdf.html))
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 審査報告書, 2012-07-03. (参照; 2025-01-02). ([https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200106/34001800\\_22100AMX00812\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200106/34001800_22100AMX00812_A100_1.pdf))
- 13) Park JW, et al., *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids—clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim–sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther*, 2019; 21: 207.
- 14) Kaplan JE, et al., Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the national institutes of health, and the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *MMWR Recomm Rep (Morb Mortal Wkly Rep)*, 2009; 58:1–CE4.

- 15) Di Cocco P, et al., A systematic review of two different trimethoprim-sulfamethoxazole regimens used to prevent *Pneumocystis jirovecii* and no prophylaxis at all in transplant recipients: appraising the evidence. *Transplant Proc*, 2009; 41: 1201–1203.
- 16) Utsunomiya M, et al., An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis* prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract*, 2020; 4.
- 17) Otani T, et al. Risk factors associated with increased discontinuation rate of trimethoprim–sulfamethoxazole used as a primary prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia*: a retrospective cohort study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021; 67.
- 18) Yamashita K, et al. Safety and efficacy evaluation of low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV uninfected patients undergoing hemodialysis: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*, 2021; 21: 664.
- 19) Groenendal H, et al., Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole--a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol*, 1990; 15(5): 358-60.
- 20) Cudmore J, et al., Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Fam Physician*, 2014; 60(1): 53–56.
- 21) Bourré-Tessier J, et al., Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010; 37(7): 1416–21.
- 22) 陳 惠一, 米国に見る医療デジタル変革と薬局事業—患者中心医療へのシフト—, 薬局薬学, 2022; 14: 1-7.
- 23) 康永 秀生, リアルワールドデータが切り拓く医療の未来, 医学のあゆみ, 2023; 284: 564-567.
- 24) 株式会社 JMDC, 電子カルテデータベース. 2025-01-03. (参照; 2025-01-02). (<https://www.phm-jmdc.com/emr-database>)
- 25) 株式会社 JMDC, JMDC meets real world data Co., Ltd. 2024-07-05. (参照; 2025-01-02). ([https://www.jmdc.co.jp/wp-content/uploads/2022/07/news20220712\\_2.pdf](https://www.jmdc.co.jp/wp-content/uploads/2022/07/news20220712_2.pdf))
- 26) 株式会社 JMDC, ビッグデータ(医療分野). 2022-07-12. (参照; 2025-01-02). (<https://www.jmdc.co.jp/bigdata/>)
- 27) 一般社団法人 健康・医療・教育情報評価推進機構, HCEI のデータベース概要, 2023-12-15. (参照; 2025-01-02). (<https://www.hcei.or.jp/page/database>)
- 28) Enomoto T, et al. Preventive effect of sulfamethoxazole-trimethoprim on *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with interstitial pneumonia. *Intern Med*, 2008;47:15–20.
- 29) 日本腎臓学会, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 ver.1, vol. 3. 東京医学社; 2018.
- 30) Common Terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.

- 31) Hatano M, et al., Analysis of clozapine-induced seizures using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One*, 2023; 18(6).
- 32) 山田 雅之, 自殺または糖尿病関連副作用における各種インターフェロン製剤間の発現時期プロファイルの比較. *J Pharmacoepidemiol*, 2014; 19(1): 23-30.
- 33) Hashimoto M, et al., Sulfamethoxazole-trimethoprim for pneumocystis pneumonia prophylaxis, causes of discontinuation and thrombocytopenia observed during administration: a single center retrospective study. *J Infect Chemother*, 2024; 30: 141–146.
- 34) Zmarlicka M, et al., Tolerability of low-dose sulfamethoxazole/trimethoprim for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in kidney transplant recipients. *Prog Transplant*, 2015; 25: 210–216.
- 35) 渡辺 哲, et al., 結核重症例, 合併症重症例における治療, 管理の進歩. *kekaku*, 2014; 89(5): 571-582.
- 36) Kameda H, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of *Pneumocystis pneumonia* in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med*, 2011; 50: 305–313.
- 37) National Comprehensive Cancer Network. National comprehensive cancer Network (NCCN) clinical practice Guidelines in oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 2; 2023.
- 38) Limper AH, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183: 96–128.
- 39) Kawato R, et al. Effect of prophylactic dose of trimethoprim-sulfamethoxazole on serum creatinine in Japanese patients with connective tissue diseases. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2022;15:11795441221085141.
- 40) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構, 今日からできる！How to RMP. 2023-03-23. (参照; 2025-01-02) (<https://www.pmda.go.jp/files/000234455.pdf>)
- 41) 漆原尚巳, 自発報告に基づくシグナル検出ができること、できないこと-その理論と実践-, *Jpn. J. Drug Inform.*, 2020; 21(4): 135-141.
- 42) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医薬品関連情報 副作用が疑われる症例報告に関する情報. 2024-04-01. (参照; 2025-01-02) (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>)
- 43) U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). 2024-01-08. (参照; 2025-01-02) (<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fdaadverse-event-reporting-system-faers>)
- 44) ArkMS 株式会社, レポートデータについて, 2024-07-18. (参照; 2025-01-02) (<https://pro.czeek.com/web/reportdata.html>)

- 45) Edwards, et al., Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *THE LANCET*, 2000; 356: 1255-59.
- 46) 藤田利治, 副作用評価におけるシグナル検出. *Jpn J Pharmacoepidemiol*, 2009; 14 (1): 27-35
- 47) Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA Hierarchy, 2023-06-06. (<https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>)
- 48) Ethan A B, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Immunother*, 2021; 44(3): 132-139.
- 49) 奥中 真白, 大規模副作用データベースを用いたがん薬物療法に関する薬学的検討, 明治薬科大学大学院薬学研究科博士論文.
- 50) ファイザー株式会社, リウマトレックスカプセル 2 mg 適正使用情報 vol.21, 2015.
- 51) 一般社団法人 日本リウマチ学会, 間接リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版, 羊土社, 2016.
- 52) リウマトレックスカプセル 医薬品添付文書. ファイザー株式会社. 2024. (2025-01-02). ([https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic\\_med?japic\\_code=00045664](https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00045664))
- 53) MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC., BACTRIM DS [Package insert], 2009-09-30. (参照; 2025-01-02). (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0138a156-859a-48a3-bf5a-e2db0cc7f2f9>)
- 54) Onda K, et al. Methotrexate-related adverse events and impact of concomitant treatment with folic acid and tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An assessment using the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*, 2023; 14.
- 55) Khalid M Hamed, et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 2022; 14(9).

## 8. 謝辞

本研究の実施にあたり, ご指導いただきました武蔵野大学薬学部 永井 尚美教授に心から御礼申し上げます. また, 本論文をご精読頂きコメント等を頂きました市瀬 浩志教授, 三原 潔教授に深く感謝いたします.

さらに, 本論文の主論文の共著者である, 三重県立志摩病院 大石 輝樹先生, 武蔵野大学薬学部 世良 庄司先生, 岡田 章先生に感謝申し上げます.



## 9. Appendix

### Appendix 1.1 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (間質性肺炎).

ICD-10コード	ICD-10病名
J841	びまん性間質性肺炎
J841	びまん性肺胞傷害
J841	リンパ球性間質性肺炎
J841	炎症後肺線維症
J841	気腫合併肺線維症
J841	急性間質性肺炎
J841	呼吸細気管支炎関連性間質性肺疾患
J841	通常型間質性肺炎
J841	特発性間質性肺炎
J841	特発性器質化肺炎
J841	特発性非特異性間質性肺炎
J841	肺線維症
J841	剥離性間質性肺炎
J841	非特異性間質性肺炎
J849	間質性肺炎
J849	間質性肺疾患
M0515	関節リウマチ性間質性肺炎

## Appendix 1.2 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (血液腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C810	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫	C910	MLL再構成型Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C811	結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫	C910	Ph陽性急性リンパ性白血病
C812	混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫	C910	TEL-AML1陽性Bリンパ芽球性白血病
C813	リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫	C910	TEL-AML1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C814	リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫	C910	Tリンパ芽球性白血病
C817	古典的ホジキンリンパ腫	C910	Tリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C819	ホジキンリンパ腫	C910	急性リンパ性白血病
C851	B細胞性非ホジキンリンパ腫	C910	高2倍体性Bリンパ芽球性白血病
C851	CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫	C910	高2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C852	縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫	C910	小児急性リンパ性白血病
C859	リンパ腫	C910	低2倍体性Bリンパ芽球性白血病
C859	悪性リンパ腫	C910	低2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C859	胃悪性リンパ腫	C911	慢性リンパ性白血病
C859	眼内悪性リンパ腫	C913	B細胞性前リンパ球性白血病
C859	眼窩悪性リンパ腫	C913	前リンパ球性白血病
C859	頸部悪性リンパ腫	C914	ヘアリー細胞白血病
C859	結腸悪性リンパ腫	C915	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫
C859	結膜悪性リンパ腫	C915	くすぶり型白血病
C859	甲状腺悪性リンパ腫	C915	成人T細胞白血病リンパ腫
C859	骨悪性リンパ腫	C915	成人T細胞白血病リンパ腫・くすぶり型
C859	細網肉腫	C915	成人T細胞白血病リンパ腫・リンパ腫型
C859	十二指腸悪性リンパ腫	C915	成人T細胞白血病リンパ腫・急性型
C859	縦隔悪性リンパ腫	C915	成人T細胞白血病リンパ腫・慢性型
C859	小腸悪性リンパ腫	C916	T細胞性前リンパ球白血病
C859	心臓悪性リンパ腫	C917	T細胞性大顆粒リンパ球白血病
C859	精巣悪性リンパ腫	C917	慢性NK細胞リンパ増殖性疾患
C859	大腸悪性リンパ腫	C918	パーキット白血病
C859	中枢神経系原発悪性リンパ腫	C919	リンパ性白血病
C859	直腸悪性リンパ腫	C920	FLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病
C859	脳悪性リンパ腫	C920	RAEB-T
C859	臍胸関連リンパ腫	C920	急性骨髄性白血病
C859	非ホジキンリンパ腫	C920	急性骨髄性白血病・最末分化型
C859	扁桃悪性リンパ腫	C920	成熟を伴う急性骨髄性白血病
C859	脾悪性リンパ腫	C920	成熟を伴わない急性骨髄性白血病
C900	POEMS症候群	C921	慢性骨髄性白血病
C900	ペンスジョーンズ型多発性骨髄腫	C921	慢性骨髄性白血病移行期
C900	形質細胞性骨髄腫	C921	慢性骨髄性白血病急性転化
C900	骨髄腫腎	C921	慢性骨髄性白血病慢性期
C900	多発性骨髄腫性関節症	C922	非定型慢性骨髄性白血病
C900	非分泌型骨髄腫	C923	骨髄性肉腫
C900	無症候性骨髄腫	C924	急性前骨髄球性白血病
C901	形質細胞白血病	C925	急性骨髄単球性白血病
C902	骨外性形質細胞腫	C927	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
C903	形質細胞腫	C927	好塩基球性白血病
C904	孤立性骨形質細胞腫	C927	二次性白血病
C910	BCR-ABL1陽性Bリンパ芽球性白血病	C928	骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病
C910	BCR-ABL1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫	C929	骨髄性白血病
C910	Bリンパ芽球性白血病	C929	低形成性白血病
C910	Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫	C929	非定型の白血病
C910	E2A-PBX1陽性Bリンパ芽球性白血病	D467	小児骨髄異形成症候群
C910	E2A-PBX1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫	D467	小児不応性血球減少症
C910	IL3-IGH陽性Bリンパ芽球性白血病	D469	骨髄異形成症候群
C910	IL3-IGH陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫	D469	分類不能型骨髄異形成症候群
C910	MLL再構成型Bリンパ芽球性白血病		

Appendix 1.3 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (移植歴).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
T860	GVHD・骨髄移植後	T869	抗体関連型拒絶反応
T860	移植片対宿主病	T869	慢性拒絶反応
T860	急性移植片対宿主病	Z940	死体腎移植後
T860	骨髄移植拒絶反応	Z940	腎移植後
T860	慢性移植片対宿主病	Z940	生体腎移植後
T861	移植拒絶における腎尿細管間質性障害	Z940	脳死腎移植後
T861	腎移植急性拒絶反応	Z941	心臓移植後
T861	腎移植拒絶反応	Z942	死体肺移植後
T861	腎移植不全	Z942	生体肺移植後
T861	腎移植慢性拒絶反応	Z942	脳死肺移植後
T862	心臓移植拒絶反応	Z943	心臓移植後
T862	心臓移植不全	Z943	肺移植後
T863	心肺移植拒絶反応	Z944	肝移植後
T863	心肺移植不全	Z944	死体肝移植後
T864	肝移植拒絶反応	Z944	生体肝移植後
T864	肝移植不全	Z944	脳死肝移植後
T868	GVHD・末梢血幹細胞移植後	Z945	死体皮膚移植後
T868	GVHD・臍帯血移植後	Z945	生体皮膚移植後
T868	移植歯不全	Z945	皮膚移植後
T868	角膜移植拒絶反応	Z946	骨移植後
T868	骨移植拒絶反応	Z946	生体骨移植後
T868	骨移植不全	Z947	角膜移植後
T868	再植歯不全	Z948	移植歯
T868	腸移植拒絶反応	Z948	死体脾移植後
T868	腸移植不全	Z948	歯の移植術後
T868	肺移植拒絶反応	Z948	自家末梢血幹細胞移植後
T868	肺移植不全	Z948	小腸移植後
T868	皮膚移植拒絶反応	Z948	生体小腸移植後
T868	皮膚移植不全	Z948	同種骨髄移植後
T868	脾移植拒絶反応	Z948	同種末梢血幹細胞移植後
T868	脾移植不全	Z948	脳死小腸移植後
T869	T細胞関連型拒絶反応	Z948	脳死脾移植後
T869	移植片拒絶	Z948	被移植歯
T869	急性拒絶反応	Z948	脾移植後
T869	拒絶反応	Z948	臍帯血移植後
T869	抗体関連型拒絶反応		

# Appendix 1.4 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (自己免疫疾患).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
M0520	リウマトイド血管炎	M0680	リウマチ様関節炎・合併症なし
M0530	リウマチ性胸膜炎	M0680	関節リウマチ・合併症なし
M0530	悪性関節リウマチ	M0680	多発性リウマチ性関節炎・合併症なし
M0530	関節リウマチ性ミオパチー	M0681	関節リウマチ・肩関節・合併症なし
M0530	関節リウマチ性心炎	M0682	関節リウマチ・肘関節・合併症なし
M0530	関節リウマチ性心筋炎	M0683	関節リウマチ・手関節・合併症なし
M0530	関節リウマチ性心膜炎	M0684	関節リウマチ・指関節・合併症なし
M0580	血清反応陽性関節リウマチ・合併症なし	M0684	尺側偏位
M0581	血清反応陽性関節リウマチ・肩関節・合併症なし	M0685	関節リウマチ・股関節・合併症なし
M0582	血清反応陽性関節リウマチ・肘関節・合併症なし	M0686	関節リウマチ・膝関節・合併症なし
M0583	血清反応陽性関節リウマチ・手関節・合併症なし	M0687	関節リウマチ・足関節・合併症なし
M0584	血清反応陽性関節リウマチ・指関節・合併症なし	M0687	関節リウマチ・趾関節・合併症なし
M0585	血清反応陽性関節リウマチ・股関節・合併症なし	M0688	関節リウマチ・顎関節・合併症なし
M0586	血清反応陽性関節リウマチ・膝関節・合併症なし	M0688	関節リウマチ・胸椎・合併症なし
M0587	血清反応陽性関節リウマチ・足関節・合併症なし	M0688	関節リウマチ・頸椎・合併症なし
M0587	血清反応陽性関節リウマチ・趾関節・合併症なし	M0688	関節リウマチ・腰椎・合併症なし
M0588	血清反応陽性関節リウマチ・顎関節・合併症なし	M0688	関節リウマチ・脊椎・合併症なし
M0588	血清反応陽性関節リウマチ・胸椎・合併症なし	M0690	リウマチ様関節炎
M0588	血清反応陽性関節リウマチ・頸椎・合併症なし	M0690	関節リウマチ
M0588	血清反応陽性関節リウマチ・腰椎・合併症なし	M0690	多発性リウマチ性関節炎
M0588	血清反応陽性関節リウマチ・脊椎・合併症なし	M0691	関節リウマチ・肩関節
M0590	血清反応陽性関節リウマチ	M0692	関節リウマチ・肘関節
M0591	血清反応陽性関節リウマチ・肩関節	M0693	関節リウマチ・手関節
M0592	血清反応陽性関節リウマチ・肘関節	M0694	関節リウマチ・指関節
M0593	血清反応陽性関節リウマチ・手関節	M0695	関節リウマチ・股関節
M0594	血清反応陽性関節リウマチ・指関節	M0696	関節リウマチ・膝関節
M0595	血清反応陽性関節リウマチ・股関節	M0697	関節リウマチ・足関節
M0596	血清反応陽性関節リウマチ・膝関節	M0697	関節リウマチ・趾関節
M0597	血清反応陽性関節リウマチ・足関節	M0698	関節リウマチ・顎関節
M0597	血清反応陽性関節リウマチ・趾関節	M0698	関節リウマチ・胸椎
M0598	血清反応陽性関節リウマチ・顎関節	M0698	関節リウマチ・頸椎
M0598	血清反応陽性関節リウマチ・胸椎	M0698	関節リウマチ・腰椎
M0598	血清反応陽性関節リウマチ・頸椎	M0698	関節リウマチ・脊椎
M0598	血清反応陽性関節リウマチ・腰椎	M321	SLE眼底
M0598	血清反応陽性関節リウマチ・脊椎	M321	リブマン・ザックス心内膜炎
M0600	RS3PE症候群	M321	ループス胸膜炎
M0600	血清反応陰性関節リウマチ	M321	ループス腎炎
M0601	血清反応陰性関節リウマチ・肩関節	M321	ループス腸炎
M0602	血清反応陰性関節リウマチ・肘関節	M321	ループス肺炎
M0603	血清反応陰性関節リウマチ・手関節	M321	ループス腹膜炎
M0604	血清反応陰性関節リウマチ・指関節	M321	ループス膀胱炎
M0605	血清反応陰性関節リウマチ・股関節	M321	全身性エリテマトーデス性ミオパチー
M0606	血清反応陰性関節リウマチ・膝関節	M321	全身性エリテマトーデス性間質性肺炎
M0607	血清反応陰性関節リウマチ・足関節	M321	全身性エリテマトーデス性呼吸器障害
M0607	血清反応陰性関節リウマチ・趾関節	M321	全身性エリテマトーデス性心膜炎
M0608	血清反応陰性関節リウマチ・顎関節	M321	全身性エリテマトーデス性脳動脈炎
M0608	血清反応陰性関節リウマチ・胸椎	M321	全身性エリテマトーデス性脊髄炎
M0608	血清反応陰性関節リウマチ・頸椎	M321	全身性エリテマトーデス性脳炎
M0608	血清反応陰性関節リウマチ・腰椎	M321	全身性エリテマトーデス性脳脊髄炎
M0608	血清反応陰性関節リウマチ・脊椎	M321	中枢神経ループス
M0610	成人スチル病	M329	ステロイド抵抗性全身性エリテマトーデス
M0620	リウマチ性滑液包炎	M329	顔面播種状粟粒性狼瘡
M0630	リウマチ性皮下結節	M329	全身性エリテマトーデス
M0640	炎症性多発性関節障害	M351	膠原病性間質性肺炎
M0680	ムチランス変形	N258	遷延性副甲状腺機能亢進症

# Appendix 1.5 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (既存の肺疾患).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
J849	間質性肺疾患, 詳細不明	J152	ブドウ球菌性肺炎
C349	気管支または肺の特定されない部分の悪性腫瘍	J188	特定不能の微生物によるその他の肺炎
J841	びまん性間質性肺炎	J181	特定不能の微生物による大葉性肺炎
J189	肺炎, 原因不明	J64	特定不能の塵肺症
A162	肺結核	B371	肺カンジダ症
J449	慢性閉塞性肺疾患, 原因不明	J129	特定不能のウイルス性肺炎
J159	細菌性肺炎, 原因不明	J81	肺水腫
A419	敗血症, 原因不明	I272	その他の二次性疾患肺高血圧症
J439	肺気腫, 原因不明	J61	アスベストやその他の鉱物繊維による塵肺症
B49	真菌症, 原因不明	J981	肺虚脱
M332	多発性筋炎性呼吸器疾患	B89	詳細不明の寄生虫病
A481	レジオネラ症	J702	急性薬剤性間質性肺疾患
J13	肺炎球菌による肺炎	A403	肺炎球菌による敗血症
M351	その他の重複症候群	C884	粘膜関連リンパ組織の節外辺縁帯B細胞リンパ腫[MALTリンパ腫]
J157	マイコプラズマ肺炎	J672	鳥類愛護家肺
C341	上葉肺がん	D143	気管支良性腫瘍
U071	COVID-19	J110	インフルエンザ肺炎
J704	薬剤性間質性肺疾患, 原因不明	J151	シュードモナスによる肺炎
C343	下葉肺がん	J958	術後肺炎
I269	肺血栓塞栓症	E854	臓器限定性アミロイドーシス
B441	その他の肺アスペルギルス症	I501	詳細不明の左室不全
C795	悪性リンパ腫骨髄浸潤	J14	インフルエンザ菌による肺炎
R91	肺腫瘍	J701	放射線による慢性およびその他の肺症状
J160	クラミジア肺炎	A430	肺ノカルジア症
A310	肺結核菌感染症	A420	肺放線菌症
J180	気管支肺炎, 特定されていない微生物	J156	その他のグラム陰性菌による肺炎
J679	特定されていない有機粉塵による過敏性肺炎	J202	急性気管支炎連鎖球菌
J82	他に分類されない肺好酸球増多症	J432	中心小葉性気腫
J678	その他の有機粉塵による過敏性肺炎	J628	シリカを含むその他の粉塵による塵肺症
C780	呼吸器および消化管の二次性悪性腫瘍	S273	肺挫傷
D860	肺サルコイドーシス	A482	非肺炎性レジオネラ症 [ポンティアック熱]
J840	自己免疫性肺胞蛋白症	B068	風疹肺炎
J700	放射線による急性肺症状	B420	肺スポロトリコーシス
J690	食物および嘔吐物の吸入による肺炎	C348	気管支および肺の悪性腫瘍
M331	皮膚筋炎性呼吸器疾患	I280	肺血管の動静脈瘻
I270	原発性肺高血圧症	I469	心停止, 原因不明
B250	サイトメガロウイルス性肺炎	J120	アデノウイルス肺炎
D381	気管, 気管支および肺の不確定な挙動を示す腫瘍	J122	パラインフルエンザウイルス肺炎
M0510	特定されていない部位の関節リウマチを伴うリウマチ性肺疾患	J150	クレブシエラ肺炎による肺炎
R590	局所性リンパ節腫大	J440	(急性) 下気道感染症を伴う慢性閉塞性肺疾患
C771	胸腔内リンパ節の二次性および特定されていない悪性腫瘍	J65	結核に伴う塵肺症
B450	肺クリプトコッカス症	J670	農夫肺
M321	狼瘡肺炎	J680	化学物質, ガス, 煙霧, 蒸気による気管支炎および肺炎
R060	呼吸困難	J851	肺炎を伴う肺膿瘍
R048	肺出血	J959	術後肺合併症
B909	呼吸器結核および特定不能の結核の後遺症	S2730	肺合併症なし胸腔に達する挫傷または開放創
A491	特定不能の部位の連鎖球菌感染症	Z122	肺がん検査
J984	肺のその他の疾患	Z902	肺切除後
C342	中葉, 気管支または肺の悪性腫瘍	A150	肺結核
R942	肺機能検査の異常結果	C966	単索性ランゲルハンス細胞組織球症
C340	肺門肺がん	I260	肺塞栓症
J441	(急性) 増悪を伴う慢性閉塞性肺疾患	I371	非リウマチ性肺弁不全
A70	クラミジア・オウム感染症	J121	RSウイルス肺炎
B440	侵襲性肺アスペルギルス症	J154	その他の連鎖球菌による肺炎
J852	肺炎を伴わない肺膿瘍	J431	汎小葉性肺気腫
J448	びまん性汎細気管支炎	J953	手術後の慢性肺不全
I279	特定不能の肺性心疾患	M0019	肺炎球菌性多発性関節炎

Appendix 1.6 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

Appendix 1.6.1 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C009	口唇癌	C160	胃噴門部癌
C01	舌根部癌	C160	噴門食道接合部癌
C021	舌縁癌	C161	胃底部癌
C029	舌癌	C162	胃体部癌
C030	上顎歯肉癌	C163	胃前庭部癌
C031	下顎歯肉癌	C163	幽門前庭部癌
C039	歯肉癌	C164	幽門癌
C049	口腔底癌	C164	胃幽門部癌
C050	硬口蓋癌	C165	胃小弯部癌
C052	口蓋垂癌	C169	胃癌
C059	口蓋癌	C169	早期胃癌
C060	頬粘膜癌	C169	胃進行癌
C069	口腔癌	C169	残胃癌
C069	小唾液腺癌	C169	胃消化管間質腫瘍
C07	耳下腺癌	C169	スキルス胃癌
C07	耳下腺悪性腫瘍	C169	胃癌・HER2過剰発現
C080	顎下腺癌	C169	KIT (CD117) 陽性胃消化管間質腫瘍
C081	舌下腺癌	C169	胃カルチノイド
C089	唾液腺癌	C169	胃癌末期
C099	扁桃癌	C169	進行性胃癌
C099	扁桃肉腫	C169	胃悪性間葉系腫瘍
C101	喉頭蓋前面癌	C169	胃管癌
C102	中咽頭側壁癌	C169	胃肉腫
C109	中咽頭癌	C170	十二指腸癌
C109	中咽頭肉腫	C170	十二指腸カルチノイド
C110	上咽頭上壁癌	C171	空腸癌
C111	上咽頭後壁癌	C171	空腸神経内分泌腫瘍
C119	上咽頭癌	C172	回腸癌
C119	上咽頭悪性腫瘍	C179	小腸癌
C119	鼻咽腔癌	C179	KIT (CD117) 陽性小腸消化管間質腫瘍
C131	下咽頭披裂喉頭蓋ヒダ癌	C180	盲腸癌
C132	下咽頭後部癌	C180	回盲部癌
C139	下咽頭癌	C181	虫垂癌
C140	咽頭癌	C182	上行結腸癌
C150	頸部食道癌	C184	横行結腸癌
C151	胸部食道癌	C185	脾弯曲部癌
C151	胸部中部食道癌	C186	下行結腸癌
C151	胸部下部食道癌	C187	S状結腸癌
C151	胸部上部食道癌	C189	大腸癌
C152	腹部食道癌	C189	結腸癌
C153	上部食道癌	C189	遺伝性非ポリポーシス大腸癌
C154	中部食道癌	C189	大腸カルチノイド
C155	下部食道癌	C19	直腸S状部結腸癌
C155	バレット食道癌	C19	直腸S状部癌
C158	食道胃接合部癌	C19	直腸S状結腸癌
C159	食道癌	C20	直腸癌
C159	早期食道癌	C20	直腸癌術後再発
C159	食道表在癌	C20	直腸神経内分泌腫瘍
C159	食道悪性黒色腫	C20	直腸カルチノイド
C160	噴門癌	:	:

Appendix 1.6.2 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C20	直腸消化管間質腫瘍	C340	肺門部腺癌
C210	肛門癌	C340	主気管支ノ悪性腫瘍
C211	肛門管癌	C341	上葉肺癌
C211	痔瘻癌	C341	上葉肺腺癌
C220	肝癌	C341	上葉非小細胞肺癌
C220	肝細胞癌	C341	上葉肺扁平上皮癌
C220	原発性肝癌	C341	上葉小細胞肺癌
C221	肝内胆管癌	C341	パンコースト症候群
C221	胆管細胞癌	C341	上葉肺大細胞癌
C223	肝血管肉腫	C342	中葉肺癌
C227	肝のう胞腺癌	C342	中葉肺腺癌
C227	混合型肝癌	C342	中葉非小細胞肺癌
C23	胆のう癌	C342	中葉小細胞肺癌
C23	胆嚢癌	C342	中葉肺扁平上皮癌
C240	胆管癌	C343	下葉肺癌
C240	下部胆管癌	C343	下葉肺腺癌
C240	総胆管癌	C343	下葉非小細胞肺癌
C240	遠位胆管癌	C343	下葉肺扁平上皮癌
C240	肝外胆管癌	C343	下葉小細胞肺癌
C240	胆のう管癌	C348	細気管支肺胞上皮癌
C241	十二指腸乳頭部癌	C349	肺癌
C241	十二指腸乳頭癌	C349	非小細胞肺癌
C248	肝門部胆管癌	C349	原発性肺癌
C249	胆道癌	C349	肺腺癌
C250	膵頭部癌	C349	小細胞肺癌
C251	膵体部癌	C349	肺扁平上皮癌
C252	膵尾部癌	C349	EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌
C252	膵尾癌	C349	肺癌による閉塞性肺炎
C253	膵管癌	C349	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
C253	膵管内乳頭粘液性腺癌	C349	肺大細胞神経内分泌癌
C254	悪性膵内分泌腫瘍	C349	肺小細胞癌
C257	膵頸部癌	C349	ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
C258	膵体尾部癌	C349	肺腺扁平上皮癌
C259	膵癌	C349	気管支癌
C269	KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍	C349	肺大細胞癌
C300	鼻腔癌	C349	肺絨毛癌
C300	鼻腔悪性黒色腫	C349	癌性肺炎
C300	嗅神経芽腫	C349	肺癌肉腫
C310	上顎癌	C349	肺粘表皮癌
C310	上顎洞癌	C349	肺胞上皮癌
C313	蝶形骨洞癌	C37	胸腺癌
C319	副鼻腔癌	C37	悪性胸腺腫
C320	声門癌	C37	浸潤型胸腺腫
C321	声門上癌	C37	胸腺カルチノイド
C329	喉頭癌	C380	心臓悪性腫瘍
C33	気管癌	C381	前縦隔悪性腫瘍
C340	肺門部肺癌	C381	前縦隔セミノーマ
C340	肺門部小細胞癌	C383	悪性縦隔腫瘍
C340	肺門部扁平上皮癌	C383	縦隔胚細胞腫瘍
C340	肺門部非小細胞癌	:	:

Appendix 1.6.3 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C383	縦隔絨毛癌	C450	限局性悪性胸膜中皮腫
C383	縦隔癌	C451	腹膜中皮腫
C402	大腿骨遠位端骨肉腫	C459	悪性中皮腫
C402	大腿骨近位部悪性骨腫瘍	C459	中皮腫
C410	上顎骨悪性腫瘍	C469	カポジ肉腫
C412	腰椎悪性腫瘍	C479	悪性神経鞘腫
C413	鎖骨悪性腫瘍	C479	神経線維肉腫
C414	仙骨悪性腫瘍	C480	後腹膜悪性腫瘍
C419	悪性骨腫瘍	C480	後腹膜脂肪肉腫
C419	原発性骨腫瘍	C480	後腹膜胚細胞腫瘍
C419	骨肉腫	C480	腎周囲脂肪肉腫
C419	軟骨肉腫	C481	腸間膜悪性腫瘍
C433	鼻尖悪性黒色腫	C481	腸間膜消化管間質腫瘍
C433	鼻部悪性黒色腫	C482	腹膜癌
C437	足底部悪性黒色腫	C490	頸部悪性軟部腫瘍
C437	母趾悪性黒色腫	C491	前腕悪性軟部腫瘍
C439	悪性黒色腫	C492	大腿悪性軟部腫瘍
C441	下眼瞼基底細胞癌	C493	胸部悪性軟部腫瘍
C441	下眼瞼部扁平上皮癌	C495	骨盤内悪性軟部腫瘍
C441	眼角基底細胞癌	C495	殿部悪性線維性組織球腫
C442	外耳道癌	C496	背部悪性軟部腫瘍
C443	顔面基底細胞癌	C496	背部脂肪肉腫
C443	頬部皮膚癌	C499	血管肉腫
C443	頬部基底細胞癌	C499	リンパ管肉腫
C443	下顎部有棘細胞癌	C499	悪性軟部腫瘍
C443	顔面皮膚癌	C499	肉腫
C443	顔面有棘細胞癌	C499	横紋筋肉腫
C443	前額部基底細胞癌	C499	脂肪肉腫
C443	前額部有棘細胞癌	C500	乳房パジェット病
C443	鼻部基底細胞癌	C500	乳輪部乳癌
C443	頬部メルケル細胞癌	C501	乳房中央部乳癌
C443	頬部有棘細胞癌	C502	乳房上内側部乳癌
C444	頸部皮膚悪性腫瘍	C503	乳房下内側部乳癌
C445	会陰部パジェット病	C504	乳房上外側部乳癌
C445	前胸部有棘細胞癌	C505	乳房下外側部乳癌
C446	手部有棘細胞癌	C508	乳房境界部乳癌
C446	上肢皮膚癌	C509	乳癌
C446	前腕有棘細胞癌	C509	術後乳癌
C447	下腿有棘細胞癌	C509	乳癌再発
C447	大腿有棘細胞癌	C509	進行乳癌
C449	皮膚悪性腫瘍	C509	炎症性乳癌
C449	皮膚癌	C509	乳癌・HER2過剰発現
C449	有棘細胞癌	C509	乳腺悪性腫瘍
C449	基底細胞癌	C509	乳房血管肉腫
C449	乳房外パジェット病	C519	外陰癌
C449	皮膚付属器癌	C519	外陰部パジェット病
C449	皮膚扁平上皮癌	C52	膣癌
C449	隆起性皮膚線維肉腫	C52	膣癌
C450	悪性胸膜中皮腫	C531	子宮膣部癌
C450	胸膜中皮腫	:	:



Appendix 1.6.4 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C539	子宮頸癌	C710	大脳深部神経膠腫
C539	子宮頸部腺癌	C710	大脳乏突起神経膠腫
C541	子宮内膜癌	C711	前頭葉神経膠腫
C542	子宮肉腫	C711	前頭葉膠芽腫
C542	子宮平滑筋肉腫	C712	側頭葉膠芽腫
C549	子宮体癌	C712	側頭葉神経膠腫
C549	子宮癌肉腫	C713	頭頂葉神経膠腫
C549	子宮体癌再発	C713	頭頂葉膠芽腫
C55	子宮癌	C716	小脳膠芽腫
C55	子宮癌再発	C717	中脳神経膠腫
C56	卵巣癌	C717	脳幹神経膠腫
C56	卵巣悪性腫瘍	C717	脳幹膠芽腫
C56	再発卵巣癌	C719	悪性神経膠腫
C56	卵巣未熟奇形腫	C719	膠芽腫
C56	卵巣明細胞腺癌	C719	神経膠腫
C570	卵管癌	C719	悪性脳腫瘍
C58	絨毛癌	C719	原発性脳腫瘍
C609	陰茎癌	C719	原発性悪性脳腫瘍
C609	陰茎有棘細胞癌	C719	乏突起神経膠腫
C61	前立腺癌	C719	膠肉腫
C61	去勢抵抗性前立腺癌	C720	悪性脊髄腫瘍
C61	前立腺癌再発	C720	脊髄神経膠腫
C61	前立腺神経内分泌癌	C723	視神経膠腫
C629	精巣癌	C725	脳神経悪性腫瘍
C629	精巣悪性腫瘍	C73	甲状腺癌
C629	精上皮腫	C73	甲状腺乳頭癌
C629	精巣セミノーマ	C73	甲状腺髄様癌
C629	胎児性精巣腫瘍	C73	甲状腺悪性腫瘍
C64	腎癌	C73	悪性甲状腺腫
C64	腎細胞癌	C73	甲状腺未分化癌
C64	腎悪性腫瘍	C73	甲状腺濾胞癌
C64	腎肉腫	C740	副腎皮質ノ悪性腫瘍
C65	腎盂癌	C740	副腎皮質癌
C65	腎盂腺癌	C741	悪性褐色細胞腫
C65	腎盂尿路上皮癌	C749	副腎癌
C66	尿管癌	C749	副腎悪性腫瘍
C670	膀胱三角部膀胱癌	C749	神経芽腫
C671	膀胱円蓋部膀胱癌	C750	副甲状腺癌
C672	膀胱側壁部膀胱癌	C760	頭頸部癌
C673	膀胱前壁部膀胱癌	C760	頸部悪性腫瘍
C674	膀胱後壁部膀胱癌	C760	頸部癌
C675	膀胱頸部膀胱癌	C761	胸部神経芽腫
C676	尿管口部膀胱癌	C762	腹部悪性腫瘍
C677	尿膜管癌	C765	下肢悪性腫瘍
C679	膀胱癌	C770	頸部リンパ節転移
C679	膀胱尿路上皮癌	C770	鎖骨上リンパ節転移
C680	尿道癌	C771	縦隔リンパ節転移
C680	尿道尿路上皮癌	C771	肺門リンパ節転移
C696	眼窩悪性腫瘍	C771	気管支リンパ節転移
C700	悪性髄膜腫	:	:

Appendix 1.6.5 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C771	胸腔内リンパ節の悪性腫瘍	C794	転移性脊髄硬膜外腫瘍
C771	胸骨傍リンパ節転移	C794	転移性脊髄硬膜内腫外腫瘍
C772	腹腔内リンパ節ノ悪性腫瘍	C795	転移性骨腫瘍
C772	腹腔リンパ節転移	C795	悪性リンパ腫骨髄浸潤
C772	大動脈周囲リンパ節転移	C795	骨転移癌
C772	後腹膜リンパ節転移	C795	脊椎転移
C772	胃周囲リンパ節転移	C795	肺癌骨転移
C772	肝門部リンパ節転移	C795	胸椎転移
C772	腸間膜リンパ節転移	C795	大腿骨転移性骨腫瘍
C773	腋窩リンパ節転移	C795	骨盤転移
C774	兎径部リンパ節転移	C795	腰椎転移
C775	骨盤内リンパ節転移	C795	乳癌骨転移
C775	腸骨リンパ節転移	C795	前立腺癌骨転移
C778	多部位リンパ節転移	C795	肋骨転移
C779	リンパ節転移	C795	骨髄転移
C780	転移性肺腫瘍	C795	多発性骨髄腫骨髄浸潤
C780	転移性肺癌	C795	頸椎転移
C781	転移性縦隔腫瘍	C795	大腸癌骨転移
C782	癌性胸膜炎	C795	転移性頭蓋骨腫瘍
C782	癌性胸水	C795	成人T細胞白血病骨髄浸潤
C782	胸膜播種	C795	腎癌骨転移
C782	転移性胸膜腫瘍	C795	腫瘍性腰椎病的骨折
C784	転移性十二指腸癌	C795	食道癌骨転移
C784	転移性小腸腫瘍	C795	胃癌骨転移
C785	転移性大腸腫瘍	C795	子宮癌骨転移
C785	転移性直腸腫瘍	C795	腫瘍性胸椎病的骨折
C786	癌性腹膜炎	C795	腫瘍性大腿骨病的骨折
C786	癌性腹水	C795	肝癌骨転移
C786	腹膜播種	C795	甲状腺癌骨転移
C786	腹膜転移	C795	腫瘍性上腕骨病的骨折
C786	転移性後腹膜腫瘍	C795	腫瘍性脊椎病的骨折
C786	腹膜偽粘液腫	C795	腫瘍性病的骨折
C787	転移性肝腫瘍	C795	膵臓癌骨転移
C787	転移性肝癌	C796	転移性卵巣癌
C787	肝転移	C797	転移性副腎腫瘍
C788	転移性脾腫瘍	C798	癌性リンパ管症
C788	転移性脾腫瘍	C798	癌性心膜炎
C788	転移性消化器腫瘍	C798	頸部転移性腫瘍
C790	転移性腎腫瘍	C798	転移性胸壁腫瘍
C791	転移性膀胱癌	C798	転移性子宮癌
C792	転移性皮膚腫瘍	C798	転移性腔腫瘍
C792	皮膚白血病	C798	癌性リンパ管炎
C792	乳癌皮膚転移	C798	転移性口腔癌
C793	転移性脳腫瘍	C798	転移性軟部腫瘍
C793	髄膜癌腫症	C799	転移性腫瘍
C793	髄膜白血病	C799	全身性転移性癌
C793	後頭部転移性腫瘍	C799	多発性癌転移
C793	脊髄播種	C799	転移性癌
C793	前頭部転移性腫瘍	C799	転移性扁平上皮癌
C794	転移性脊髄腫瘍	:	:

Appendix 1.6.6 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C799	卵巣癌全身転移	C833	T細胞組織球豊富型大細胞型B細胞性リンパ腫
C800	原発不明癌	C833	形質芽球性リンパ腫
C800	神経内分泌細胞癌・原発部位不明	C833	皮膚原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・下肢型
C809	悪性腫瘍	C833	大細胞型びまん性リンパ腫
C809	腫瘍随伴症候群	C835	Tリンパ芽球性リンパ腫
C809	悪性腫瘍に伴う貧血	C835	リンパ芽球性リンパ腫
C809	胚細胞腫	C835	Bリンパ芽球性リンパ腫
C809	癌	C837	バーキットリンパ腫
C809	癌性貧血	C838	血管内大細胞型B細胞性リンパ腫
C809	悪性腫瘍合併皮膚筋炎	C838	びまん性大細胞型・バーキット中間型分類不能B細胞性リンパ腫
C809	癌性悪液質	C838	原発性滲出性リンパ腫
C809	神経内分泌細胞癌	C838	HHV8多中心性キャッスルマン病随伴大細胞型B細胞性リンパ腫
C809	ガン性皮膚潰瘍	C838	びまん性大細胞型・ホジキン中間型分類不能B細胞性リンパ腫
C809	イトトン・ランバート症候群	C838	リンパ腫様肉芽腫症
C809	重複癌	C840	菌状息肉症
C809	胎児性癌	C844	末梢性T細胞リンパ腫
C809	傍腫瘍性辺縁系脳炎	C844	末梢性T細胞リンパ腫・詳細不明
C809	末期癌	C844	Tゾーンリンパ腫
C809	悪性奇形腫	C844	レンネルトリリンパ腫
C809	癌性ニューロパチー	C845	慢性活動性EBウイルス感染症
C809	癌性ミエロパチー	C846	未分化大細胞リンパ腫
C809	神経内分泌腫瘍	C846	ALK陽性未分化大細胞リンパ腫
C809	脊索腫	C847	ALK陰性未分化大細胞リンパ腫
C809	卵黄嚢腫瘍	C848	皮膚T細胞リンパ腫
C810	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫	C851	B細胞性非ホジキンリンパ腫
C811	結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫	C851	CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫
C811	結節硬化型ホジキン病	C851	B細胞リンパ腫
C812	混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫	C852	縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫
C813	リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫	C859	悪性リンパ腫
C814	リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫	C859	非ホジキンリンパ腫
C817	古典的ホジキンリンパ腫	C859	リンパ腫
C819	ホジキンリンパ腫	C859	胃悪性リンパ腫
C820	濾胞性リンパ腫・グレード1	C859	頸部悪性リンパ腫
C820	中細胞型濾胞性リンパ腫	C859	小腸悪性リンパ腫
C821	濾胞性リンパ腫・グレード2	C859	脳悪性リンパ腫
C821	混合型濾胞性リンパ腫	C859	大腸悪性リンパ腫
C823	濾胞性リンパ腫・グレード3a	C859	甲状腺悪性リンパ腫
C824	濾胞性リンパ腫・グレード3b	C859	縦隔悪性リンパ腫
C824	大細胞型濾胞性リンパ腫	C859	脾悪性リンパ腫
C829	濾胞性リンパ腫	C859	十二指腸悪性リンパ腫
C830	リンパ形質細胞性リンパ腫	C859	精巣悪性リンパ腫
C830	小リンパ球性リンパ腫	C859	扁桃悪性リンパ腫
C830	節性辺縁帯リンパ腫	C859	眼窩悪性リンパ腫
C830	脾辺縁帯リンパ腫	C859	結腸悪性リンパ腫
C830	脾B細胞性リンパ腫/白血病・分類不能型	C859	直腸悪性リンパ腫
C830	ヘアリー細胞白血病亜型	C859	胃非ホジキンリンパ腫
C831	マントル細胞リンパ腫	C859	中枢神経系原発悪性リンパ腫
C833	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	C859	骨悪性リンパ腫
C833	中枢神経系原発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	C859	心臓悪性リンパ腫
C833	高齢者EBV陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	:	:

Appendix 1.6.7 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
C859	びまん性リンパ腫	C917	慢性NK細胞リンパ増殖性疾患
C859	膿胸関連リンパ腫	C918	バーキット白血病
C859	脾原発性悪性リンパ腫	C919	リンパ性白血病
C860	節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型	C920	急性骨髄性白血病
C861	肝脾T細胞リンパ腫	C920	FLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病
C862	腸管症関連T細胞リンパ腫	C920	RAEB-t
C865	血管免疫芽球形T細胞リンパ腫	C920	成熟を伴わない急性骨髄性白血病
C866	リンパ腫様丘疹症	C921	慢性骨髄性白血病
C866	皮膚原発性CD30陽性T細胞リンパ増殖性疾患	C921	慢性骨髄性白血病急性転化
C866	皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫	C921	慢性骨髄性白血病慢性期
C880	原発性マクログロブリン血症	C922	非定型慢性骨髄性白血病
C884	MALTリンパ腫	C923	顆粒球肉腫
C884	胃MALTリンパ腫	C924	急性前骨髄球性白血病
C884	甲状腺MALTリンパ腫	C925	急性骨髄単球性白血病
C884	肺MALTリンパ腫	C927	芽球形形質細胞様樹状細胞腫瘍
C884	直腸MALTリンパ腫	C927	二次性白血病
C884	大腸MALTリンパ腫	C928	骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病
C900	多発性骨髄腫	C929	骨髄性白血病
C900	骨髄腫腎	C929	低形成性白血病
C900	ペンスジョーンズ型多発性骨髄腫	C930	急性単球性白血病
C900	POEMS症候群	C931	慢性骨髄単球性白血病
C900	形質細胞性骨髄腫	C939	単球性白血病
C900	非分泌型骨髄腫	C940	赤白血病
C900	無症候性骨髄腫	C942	急性巨核芽球形白血病
C900	多発性骨髄腫性関節症	C944	急性骨髄線維症
C900	クロウ・深瀬症候群	C946	分類不能の骨髄異形成及び骨髄増殖性腫瘍
C901	形質細胞白血病	C947	アグレッシブNK細胞白血病
C903	形質細胞腫	C950	急性白血病
C903	孤立性骨髄腫	C950	混合型白血病
C910	急性リンパ性白血病	C951	慢性白血病
C910	Ph陽性急性リンパ性白血病	C959	白血病
C910	Bリンパ芽球形白血病	C966	ランゲルハンス細胞組織球症
C910	Tリンパ芽球形白血病/リンパ腫	C966	好酸球形肉芽腫
C910	Bリンパ芽球形白血病/リンパ腫	C966	肺好酸球形肉芽腫症
C910	Tリンパ芽球形白血病	D002	胃上皮内癌
C910	BCR-ABL1陽性Bリンパ芽球形白血病	D022	気管支上皮内癌
C910	小児急性リンパ性白血病	D045	背部ボーエン病
C911	慢性リンパ性白血病	D045	前胸部ボーエン病
C913	B細胞性前リンパ球性白血病	D045	腹部ボーエン病
C913	前リンパ球性白血病	D047	足背ボーエン病
C914	ヘアリー細胞白血病	D047	下腿ボーエン病
C914	ヘアリーセル白血病	D049	ボーエン病
C915	成人T細胞白血病リンパ腫	D061	子宮腔部上皮内癌
C915	成人T細胞白血病リンパ腫・リンパ腫型	D069	子宮頸部上皮内癌
C915	成人T細胞白血病リンパ腫・急性型	D070	子宮内膜上皮内癌
C915	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫	D073	子宮上皮内癌
C915	成人T細胞白血病リンパ腫・慢性型	D090	膀胱上皮内癌
C915	成人T細胞白血病リンパ腫・クスプリ型	D099	上皮内癌
C916	T細胞性前リンパ球白血病	D103	軟口蓋良性腫瘍
C917	T細胞性大顆粒リンパ球白血病	:	:

Appendix 1.6.8 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

D-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
D103	頬粘膜乳頭腫	D157	頸部脂肪腫
D103	頬粘膜良性腫瘍	D158	頸部軟性線維腫
D105	中咽頭乳頭腫	D159	頭部脂肪腫
D105	中咽頭良性腫瘍	D160	肩甲部脂肪腫
D109	咽頭乳頭腫	D161	背部脂肪腫
D110	耳下腺良性腫瘍	D162	背部軟性線維腫
D117	顎下腺良性腫瘍	D163	胸部軟性線維腫
D120	盲腸腺腫	D164	腹部脂肪腫
D122	上行結腸腺腫	D165	腋窩アクロコルドン
D123	横行結腸腺腫	D166	上腕脂肪腫
D124	下行結腸腺腫	D167	下腿脂肪腫
D125	S状結腸腺腫	D168	結腸脂肪腫
D126	大腸腺腫	D169	十二指腸脂肪腫
D126	大腸腺腫症	D170	腎血管筋脂肪腫
D126	大腸ポリポーシス	D171	脂肪腫
D126	家族性大腸ポリポーシス	D172	軟性線維腫
D128	直腸腺腫	D173	多発性血管脂肪腫
D130	食道乳頭腫	D174	肝血管腫
D130	食道平滑筋腫	D175	血管腫
D131	胃腺腫	D176	海綿状血管腫
D131	胃ポリープ症	D177	頭部血管腫
D131	胃十二指腸ポリポーシス	D178	顔面血管腫
D131	胃良性腫瘍	D179	静脈性血管腫
D132	十二指腸腺腫	D180	脾血管腫
D132	十二指腸ブルネル腺腫	D181	グロムス腫瘍
D134	肝のう腫	D182	咽頭血管腫
D135	胆のう腺筋腫症	D183	陰嚢皮膚血管腫
D135	胆のう腺筋症	D184	喉頭血管腫
D135	胆のう腺筋腫	D185	脊椎血管腫
D136	十二指腸乳頭部腺腫	D186	大腿血管腫
D137	膵管内乳頭粘液性腺腫	D187	脳血管腫
D138	膵のう腫	D188	リンパ管腫
D139	膵管内管状腺腫	D189	腹腔内リンパ管腫
D140	膵粘液性のう胞腺腫	D190	腋窩リンパ管腫
D141	クローンカイト・カナダ症候群	D191	頸部良性軟部腫瘍
D142	消化管ポリポーシス	D192	良性軟部組織腫瘍
D143	鼻腔良性腫瘍	D193	良性軟部腫瘍
D144	副鼻腔乳頭腫	D194	線維腫
D145	肺良性腫瘍	D195	リンパ脈管筋腫症
D146	肺過誤腫	D196	木村病
D147	胸腺腫	D197	黄色線維腫
D148	左心房粘液腫	D198	平滑筋腫
D149	心臓粘液腫	D199	腱鞘巨細胞腫
D150	心臓ノ良性腫瘍	D200	太田母斑
D151	心膜のう腫	D201	顔面色素性母斑
D152	良性縦隔腫瘍	D202	顔面母斑
D153	頭蓋骨骨腫	D203	足趾色素性母斑
D154	頸椎良性腫瘍	D204	足趾母斑
D155	骨腫	D205	大腿母斑
D156	骨軟骨腫	:	:

Appendix 1.6.9 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
D229	母斑	D321	脊髄髄膜腫
D229	母斑細胞母斑	D333	聴神経鞘腫
D229	青色母斑	D333	三叉神経鞘腫
D233	頬部皮膚良性腫瘍	D333	脳神経良性腫瘍
D234	頸部皮膚良性腫瘍	D34	甲状腺腺腫
D235	背部皮膚良性腫瘍	D34	甲状腺良性腫瘍
D236	肘部皮膚良性腫瘍	D34	濾胞性甲状腺腺腫
D237	下腿石灰化上皮腫	D350	褐色細胞腫
D239	表皮のう腫	D350	副腎腺腫
D239	皮膚線維腫	D351	副甲状腺腺腫
D239	皮膚良性腫瘍	D352	下垂体腺腫
D239	脂腺のう腫症	D352	プロラクチン産生下垂体腺腫
D239	脂腺腫	D352	TSH産生下垂体腺腫
D239	石灰化上皮腫	D352	ゴナドトロピン産生腺腫
D239	組織球腫	D352	下垂体微小腺腫
D239	毛母腫	D353	良性頭蓋咽頭腫
D239	毛包腫	D360	皮膚良性リンパ腺腫症
D24	乳腺線維腺腫	D361	神経鞘腫
D24	線維腺腫	D361	神経線維腫
D24	乳管内乳頭腫	D361	神経節細胞腫
D24	乳腺腫	D361	脊髄硬膜外神経鞘腫
D24	乳腺乳頭腫	D367	頸部のう腫
D250	子宮粘膜下筋腫	D369	ポリープ
D251	壁内子宮平滑筋腫	D369	多形性腺腫
D252	漿膜下子宮平滑筋腫	D369	乳頭腫
D259	子宮筋腫	D370	耳下腺腫瘍
D259	子宮筋腫術後	D370	咽頭腫瘍
D259	巨大子宮筋腫	D370	扁桃腫瘍
D259	多発性子宮筋腫	D370	顎下腺腫瘍
D259	子宮体部筋腫	D370	下咽頭腫瘍
D27	卵巣のう腫	D370	舌根部腫瘍
D27	卵巣良性腫瘍	D370	鼻咽頭腫瘍
D27	卵巣腫瘍茎捻転	D370	舌腫瘍
D27	卵巣のう腫茎捻転	D370	口唇腫瘍
D27	卵巣のう腫破裂	D370	口蓋腫瘍
D27	卵巣奇形腫	D370	歯肉腫瘍
D27	卵巣成熟のう胞性奇形腫	D370	口腔腫瘍
D27	卵巣成熟奇形腫	D370	頬粘膜腫瘍
D294	陰のう被角血管腫	D370	唾液腺腫瘍
D294	陰のう血管角化腫	D370	副咽頭間隙腫瘍
D294	陰嚢被角血管腫	D370	口腔底腫瘍
D313	脈絡膜母斑	D371	胃粘膜下腫瘍
D320	髄膜腫	D371	胃腫瘍
D320	円蓋部髄膜腫	D371	胃間葉系腫瘍
D320	大脳鎌髄膜腫	D372	小腸腫瘍
D320	後頭蓋窩髄膜腫	D372	十二指腸腫瘍
D320	小脳橋角部髄膜腫	D372	十二指腸粘膜下腫瘍
D320	多発性髄膜腫	D372	小腸間葉系腫瘍
D320	中頭蓋窩髄膜腫	D373	虫垂腫瘍
D320	頭頂部髄膜腫	:	:

Appendix 1.6.10 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
D374	大腸腫瘍	D385	鼻腔腫瘍
D374	回盲部腫瘍	D385	鼻副鼻腔腫瘍
D374	上行結腸腫瘍	D385	上顎洞腫瘍
D374	盲腸腫瘍	D385	中耳腫瘍
D374	S状結腸腫瘍	D385	鼻中隔腫瘍
D374	横行結腸腫瘍	D385	篩骨洞腫瘍
D374	横行結腸粘膜下腫瘍	D390	子宮腫瘍
D374	結腸腫瘍	D390	子宮頸部腫瘍
D374	結腸粘膜下腫瘍	D390	子宮内膜腫瘍
D374	下行結腸腫瘍	D391	卵巣腫瘍
D374	下行結腸粘膜下腫瘍	D391	ホルモン産生卵巣腫瘍
D374	上行結腸粘膜下腫瘍	D392	存続絨毛症
D374	盲腸粘膜下腫瘍	D397	外陰腫瘍
D375	直腸腫瘍	D397	卵管腫瘍
D375	直腸間葉系腫瘍	D397	陰腫瘍
D376	肝腫瘍	D397	付属器腫瘍
D376	胆のう腫瘍	D400	前立腺腫瘍
D376	十二指腸乳頭部腫瘍	D401	精巣腫瘍
D376	胆管腫瘍	D407	陰のう腫瘍
D376	肝門部腫瘍	D407	陰茎腫瘍
D376	胆管内乳頭状腫瘍	D407	精のう腺腫瘍
D377	膵腫瘍	D407	精巣上体腫瘍
D377	膵管内乳頭粘液性腫瘍	D410	腎腫瘍
D377	脾腫瘍	D411	腎盂腫瘍
D377	腫瘍性脾のう胞	D412	尿管腫瘍
D377	食道腫瘍	D413	尿道腫瘍
D377	膵頭部腫瘍	D413	外尿道口腫瘍
D377	ガストリノーマ	D414	膀胱腫瘍
D377	食道粘膜下腫瘍	D421	硬膜内髄外脊髄腫瘍
D377	膵神経内分泌腫瘍	D430	前頭葉腫瘍
D377	インスリノーマ	D430	頭頂葉腫瘍
D377	肛門腫瘍	D431	小脳橋角部腫瘍
D377	膵粘液性のう胞腫瘍	D431	小脳腫瘍
D377	グルカゴノーマ	D431	延髄腫瘍
D377	腸腫瘍	D431	脳幹部腫瘍
D377	膵管内管状腫瘍	D432	脳腫瘍
D379	消化器腫瘍	D432	多発性脳腫瘍
D379	粘膜下腫瘍	D432	脳室内腫瘍
D380	喉頭腫瘍	D433	聴神経腫瘍
D380	声帯腫瘍	D433	視神経腫瘍
D380	喉頭蓋腫瘍	D434	脊髄腫瘍
D381	肺腫瘍	D434	胸髄腫瘍
D381	肺腺腫症	D434	硬膜外脊髄腫瘍
D382	胸膜腫瘍	D434	頸髄腫瘍
D383	縦隔腫瘍	D434	脊柱管内腫瘍
D383	前縦隔腫瘍	D434	砂時計腫
D383	後縦隔腫瘍	D434	馬尾神経腫瘍
D383	中縦隔腫瘍	D440	甲状腺腫瘍
D383	縦隔奇形腫	D441	副腎腫瘍
D384	胸腺腫瘍	:	:

Appendix 1.6.11 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名	ICD-10コード	ICD-10病名
D441	非機能性副腎腫瘍	D480	仙骨腫瘍
D441	副腎髓質腫瘍	D480	肋骨腫瘍
D441	副腎皮質腫瘍	D480	上顎骨腫瘍
D443	下垂体腫瘍	D480	下顎骨腫瘍
D443	トルコ鞍部腫瘍	D480	下顎腫瘍
D444	頭蓋咽頭腫	D480	鎖骨腫瘍
D445	松果体腫瘍	D480	大腿骨近位部骨腫瘍
D447	傍神経節腫	D480	腸骨腫瘍
D447	異所性褐色細胞腫	D480	頭蓋底腫瘍
D449	ホルモン産生腫瘍	D480	胸骨腫瘍
D45	真性赤血球増加症	D480	顔面骨腫瘍
D45	真性多血症	D480	後頭骨腫瘍
D460	不応性血小板減少症	D480	骨巨細胞腫
D460	1系統に異形成を伴う不応性血球減少症	D480	上腕骨近位部骨腫瘍
D460	不応性好中球減少症	D480	上腕骨骨幹部骨腫瘍
D461	環状鉄芽球を伴う不応性貧血	D480	恥骨腫瘍
D462	芽球増加を伴う不応性貧血-2	D480	蝶形骨腫瘍
D462	芽球増加を伴う不応性貧血-1	D480	膝関節腫瘍
D462	芽球増加を伴う不応性貧血	D480	脛骨腫瘍
D462	芽球増加型不応性貧血	D481	皮下腫瘍
D462	RAEB	D481	手掌部軟部腫瘍
D464	不応性貧血	D481	軟部腫瘍
D465	多血球系異形成を伴う不応性血球減少症	D481	足底部軟部腫瘍
D466	5q-症候群	D481	大腿軟部腫瘍
D469	骨髓異形成症候群	D481	頸部軟部腫瘍
D469	分類不能型骨髓異形成症候群	D481	前腕軟部腫瘍
D471	骨髓増殖性疾患	D481	肘部軟部腫瘍
D471	骨髓増殖性腫瘍	D481	上腕軟部腫瘍
D471	好中球性白血病	D481	背部皮下腫瘍
D472	単クローン性免疫グロブリン血症	D481	肩軟部腫瘍
D472	意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症	D481	下腿皮下腫瘍
D472	抗MAG抗体陽性ニューロパシー	D481	頭部皮下腫瘍
D473	本態性血小板血症	D481	下腿軟部腫瘍
D474	骨髓線維症	D481	膝部軟部腫瘍
D474	原発性骨髓線維症	D481	顔面皮下腫瘍
D474	続発性骨髓線維症	D481	背部軟部腫瘍
D475	好酸球性白血病	D481	腹部皮下腫瘍
D477	キャッスルマン病	D482	末梢神経腫瘍
D477	メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患	D483	後腹膜腫瘍
D477	B細胞性移植後リンパ増殖性疾患	D484	腸間膜腫瘍
D477	特発性多中心性キャッスルマン病	D484	大網腫瘍
D480	骨腫瘍	D485	皮膚腫瘍
D480	胸椎腫瘍	D485	顔面皮膚腫瘍
D480	脊椎腫瘍	D485	外耳腫瘍
D480	頸椎腫瘍	D485	外耳道腫瘍
D480	腰椎腫瘍	D485	皮膚付属器腫瘍
D480	骨盤骨腫瘍	D485	鼻尖部皮膚腫瘍
D480	上顎腫瘍	D486	乳腺腫瘍
D480	大腿骨腫瘍	D486	乳房腫瘍
D480	頭蓋骨腫瘍	:	:



Appendix 1.6.12 RWD-DB からの抽出病名と ICD-10 コード (悪性腫瘍).

ICD-10コード	ICD-10病名
D487	頸部腫瘍
D487	頸部リンパ節腫瘍
D487	頸部リンパ節腫
D487	眼窩腫瘍
D487	骨盤腫瘍
D487	リンパ節腫瘍
D487	下腹部腫瘍
D487	心臓腫瘍
D487	リンパ節腫
D487	腋窩腫瘍
D487	上腹部腫瘍
D487	胸壁腫瘍
D487	鼻咽部腫瘍
D487	頬部腫瘍
D487	結膜腫瘍
D487	眼瞼部腫瘍
D487	下腿腫瘍
D487	耳介腫瘍
D487	背部腫瘍
D487	下顎部腫瘍
D487	大腿腫瘍
D487	殿部腫瘍
D487	涙腺腫瘍
D487	眼内腫瘍
D487	項部リンパ節腫
D487	手関節部腫瘍
D489	腫瘍
D489	顔面腫瘍
D489	奇形腫
D489	血管内皮腫
C252	膵尾癌

Appendix 2.1 追加解析データセットの抽出病名と ICD-10 コード (結核).

ICD-10コード	ICD-10病名
A162	肺結核

Appendix 2.2 追加解析データセットの抽出病名と ICD-10 コード (慢性閉塞性肺疾患).

ICD-10コード	ICD-10病名
J449	慢性閉塞性肺疾患, 原因不明
J441	(急性) 増悪を伴う慢性閉塞性肺疾患
J440	(急性) 下気道感染症を伴う慢性閉塞性肺疾患
J439	肺気腫, 原因不明

Appendix 2.3 追加解析データセットの抽出病名と ICD-10 コード (リンパ腫).

ICD-10コード	ICD-10病名
C810	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫
C811	結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫
C812	混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫
C813	リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫
C814	リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫
C817	古典的ホジキンリンパ腫
C819	ホジキンリンパ腫
C851	B細胞性非ホジキンリンパ腫
C851	CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫
C852	縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫
C859	リンパ腫
C859	悪性リンパ腫
C859	胃悪性リンパ腫
C859	眼内悪性リンパ腫
C859	眼窩悪性リンパ腫
C859	頸部悪性リンパ腫
C859	結腸悪性リンパ腫
C859	結膜悪性リンパ腫
C859	甲状腺悪性リンパ腫
C859	骨悪性リンパ腫
C859	十二指腸悪性リンパ腫
C859	縦隔悪性リンパ腫
C859	小腸悪性リンパ腫
C859	心臓悪性リンパ腫
C859	精巣悪性リンパ腫
C859	大腸悪性リンパ腫
C859	中枢神経系原発悪性リンパ腫
C859	直腸悪性リンパ腫
C859	脳悪性リンパ腫
C859	膿胸関連リンパ腫
C859	非ホジキンリンパ腫
C859	扁桃悪性リンパ腫
C859	脾悪性リンパ腫
C910	BCR-ABL1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	E2A-PBX1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	IL3-IGH陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	MLL再構成型Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	TEL-AML1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	Tリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	高2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	低2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C915	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫
C915	成人T細胞白血病リンパ腫

Appendix 2.4 追加解析データセットの抽出病名と ICD-10 コード (骨髄腫).

ICD-10コード	ICD-10病名
C900	ベンスジョーンズ型多発性骨髄腫
C900	形質細胞性骨髄腫
C900	非分泌型骨髄腫
C900	無症候性骨髄腫
C900	多発性骨髄腫

Appendix 2.5 追加解析データセットの抽出病名と ICD-10 コード (白血病).

ICD-10コード	ICD-10病名
C901	形質細胞白血病
C910	BCR-ABL1陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	Bリンパ芽球性白血病
C910	E2A-PBX1陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	IL3-IGH陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	MLL再構成型Bリンパ芽球性白血病
C910	Ph陽性急性リンパ性白血病
C910	TEL-AML1陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	Tリンパ芽球性白血病
C910	急性リンパ性白血病
C910	高2倍体性Bリンパ芽球性白血病
C910	小児急性リンパ性白血病
C910	低2倍体性Bリンパ芽球性白血病
C911	慢性リンパ性白血病
C913	B細胞性前リンパ球性白血病
C913	前リンパ球性白血病
C914	ヘアリー細胞白血病
C915	くすぶり型白血病
C916	T細胞性前リンパ球白血病
C917	T細胞性大顆粒リンパ球白血病
C918	バーキット白血病
C919	リンパ性白血病
C920	FLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病
C920	急性骨髄性白血病
C920	成熟を伴う急性骨髄性白血病
C920	成熟を伴わない急性骨髄性白血病
C921	慢性骨髄性白血病
C922	非定型慢性骨髄性白血病
C924	急性前骨髄球性白血病
C925	急性骨髄単球性白血病
C927	好塩基球性白血病
C927	二次性白血病
C928	骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病
C929	骨髄性白血病
C929	低形成性白血病
C929	非定型的白血病

### Appendix 3.1 CTCAE ver.5.0 に基づく副作用発現の基準.

AE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT上昇	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
AST上昇	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
γ-GTP上昇	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-2.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 2.0-2.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>2.5-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>2.5-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
Cr上昇	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN
PLT減少	<LLN-75,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN-75.0×10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0-50.0×10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0-25.0×10 <sup>9</sup> /L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0×10 <sup>9</sup> /L
WBC減少	<LLN-3,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN-3.0×10 <sup>9</sup> /L	<3,000-2,000/mm <sup>3</sup> ; <3.0-2.0×10 <sup>9</sup> /L	<2,000-1,000/mm <sup>3</sup> ; <2.0-1.0×10 <sup>9</sup> /L	<1,000/mm <sup>3</sup> ; <1.0×10 <sup>9</sup> /L
貧血	<LLN10.0 g/dL; <LLN6.2 mmol/L; <LLN100 g/L	<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	
低Na血症	<LLN-130 mmol/L	125-129 mmol/Lで症状がない	125-129 mmol/Lで症状がある; 120-124 mmol/Lで症状の有無は問わない	<120 mmol/L; 生命を脅かす
高K血症	>ULN-5.5 mmol/L	>5.5-6.0 mmol/L; 治療を要する	>6.0-7.0 mmol/L; 入院を要する	>7.0 mmol/L; 生命を脅かす

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; γ-GTP, ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ; Cr, クレアチニン; PLT, 血小板数; Hb, ヘモグロビン;  
WBC, 白血球数; Na, ナトリウム; K, カリウム; ULN, 基準値上限; LLN, 基準値下限.

Appendix 3.2 日本腎臓学会の基準に基づく糸球体ろ過機能の基準.

AE	Grade 1	Grade 2	Grade 3a	Grade 3b	Grade 4	Grade 5
eGFR減少	> 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	60–89 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	45–59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	30–44 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	15–29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	< 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>

eGFR, 推算糸球体濾過量

Appendix 4.1 JADER における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 臨床検査】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
血小板数減少	421	8	429	2.2	1.1	-	4.5	0.02
好中球数減少	191	5	196	3.0	1.2	-	7.4	0.02
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	68	2	70	3.4	0.8	-	13.9	0.10
薬物濃度増加	83	2	85	2.8	0.7	-	11.4	0.13
B型肝炎DNA増加	2	1	3	57.7	5.2	-	637.5	0.03
C-反応性蛋白増加	56	1	57	2.1	0.3	-	14.9	0.30
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53	1	54	2.2	0.3	-	15.8	0.29
フィブリン分解産物増加	0	1	1	-	-	-	-	0.01
プロトロンビン時間延長	1	1	2	115.4	7.2	-	1847.9	0.02
リンパ球数減少	50	1	51	2.3	0.3	-	16.7	0.29
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1	2	115.4	7.2	-	1847.9	0.02
肝機能検査異常	9	1	10	12.8	1.6	-	101.4	0.08
血中アルカリホスファターゼ増加	17	1	18	6.8	0.9	-	51.1	0.13
血中アルブミン減少	10	1	11	11.5	1.5	-	90.3	0.09
血中カリウム減少	7	1	8	16.5	2.0	-	134.3	0.06
血中コリンエステラーゼ減少	0	1	1	-	-	-	-	0.01
心電図QT延長	6	1	7	19.2	2.3	-	160.1	0.06
全血球数減少	19	1	20	6.1	0.8	-	45.5	0.15
薬物濃度減少	0	1	1	-	-	-	-	0.01

ROR; 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.

Appendix 4.2 JADER における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 胃腸障害】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
口内炎	329	8	337	2.8	1.4	-	5.8	0.01
下痢	110	5	115	5.3	2.1	-	13.0	2.8E-03
大腸穿孔	21	4	25	22.1	7.6	-	64.8	5.7E-05
悪心	87	3	90	4.0	1.3	-	12.7	0.04
直腸潰瘍	7	3	10	49.7	12.8	-	193.0	7.2E-05
腸炎	34	2	36	6.8	1.6	-	28.4	0.03
胃腸出血	64	1	65	1.8	0.2	-	13.0	0.32
憩室穿孔	13	1	14	8.9	1.2	-	68.0	0.11
口腔障害	20	1	21	5.8	0.8	-	43.1	0.15
口腔内潰瘍形成	64	1	65	1.8	0.2	-	13.0	0.32
上部消化管出血	3	1	4	38.5	4.0	-	370.5	0.03
舌炎	5	1	6	23.1	2.7	-	198.0	0.05
穿孔性胃潰瘍	11	1	12	10.5	1.4	-	81.4	0.09
大腸潰瘍	8	1	9	14.4	1.8	-	115.6	0.07
腹水	59	1	60	2.0	0.3	-	14.1	0.31

ROR; 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.

Appendix 4.3 JADER における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 感染症および寄生虫症】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
肺炎	1503	23	1526	1.8	1.2	-	2.8	3.6E-03
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1487	11	1498	0.8	0.5	-	1.5	0.10
細菌性肺炎	270	5	275	2.1	0.9	-	5.2	0.06
敗血症	377	5	382	1.5	0.6	-	3.7	0.12
B型肝炎再活性化	165	4	169	2.8	1.0	-	7.6	0.04
敗血症性ショック	163	4	167	2.8	1.0	-	7.7	0.04
播種性結核	100	3	103	3.5	1.1	-	11.0	0.05
肺結核	142	3	145	2.4	0.8	-	7.7	0.09
B型肝炎	47	2	49	4.9	1.2	-	20.3	0.06
エプスタイン・バーウイルス感染	88	2	90	2.6	0.6	-	10.7	0.14
サイトメガロウイルス感染	142	2	144	1.6	0.4	-	6.6	0.22
菌血症	77	2	79	3.0	0.7	-	12.3	0.12
誤嚥性肺炎	39	2	41	5.9	1.4	-	24.6	0.04
帯状疱疹	390	2	392	0.6	0.1	-	2.4	0.19
腹膜炎	60	2	62	3.9	0.9	-	15.8	0.08
JCウイルス感染	11	1	12	10.5	1.4	-	81.4	0.09
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	2	1	3	57.7	5.2	-	637.5	0.03
インフルエンザ	34	1	35	3.4	0.5	-	24.8	0.22
ウイルス性出血性膀胱炎	35	1	36	3.3	0.4	-	24.1	0.23
ウイルス性脳炎	11	1	12	10.5	1.4	-	81.4	0.09
カンピロバクター胃腸炎	1	1	2	115.4	7.2	-	1847.9	0.02
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	7	1	8	16.5	2.0	-	134.3	0.06
サイトメガロウイルス感染再燃	36	1	37	3.2	0.4	-	23.4	0.23
サイトメガロウイルス性肺炎	51	1	52	2.3	0.3	-	16.4	0.29
シェードモナス感染	19	1	20	6.1	0.8	-	45.5	0.15
シェードモナス性尿路感染	1	1	2	115.4	7.2	-	1847.9	0.02
ブドウ球菌感染	75	1	76	1.5	0.2	-	11.1	0.34
ブドウ球菌性敗血症	28	1	29	4.1	0.6	-	30.3	0.20
ヘルペスウイルス感染	9	1	10	12.8	1.6	-	101.4	0.08
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	30	1	31	3.8	0.5	-	28.3	0.21
感染	154	1	155	0.7	0.1	-	5.3	0.35
感染性胸水	53	1	54	2.2	0.3	-	15.8	0.29
感染性腸炎	30	1	31	3.8	0.5	-	28.3	0.21
気管支肺アスペルギルス症	65	1	66	1.8	0.2	-	12.8	0.32
偽膜性大腸炎	18	1	19	6.4	0.9	-	48.1	0.14
急性腎盂腎炎	35	1	36	3.3	0.4	-	24.1	0.23
結核	107	1	108	1.1	0.1	-	7.7	0.37
口腔ヘルペス	6	1	7	19.2	2.3	-	160.1	0.06
口腔感染	1	1	2	115.4	7.2	-	1847.9	0.02
骨髄炎	97	1	98	1.2	0.2	-	8.5	0.37
細菌性関節炎	125	1	126	0.9	0.1	-	6.6	0.37
四肢腫瘍	18	1	19	6.4	0.9	-	48.1	0.14
処置後感染	21	1	22	5.5	0.7	-	40.9	0.16
進行性多巣性白質脳症	35	1	36	3.3	0.4	-	24.1	0.23
大腸菌性腎盂腎炎	3	1	4	38.5	4.0	-	370.5	0.03
虫垂炎	22	1	23	5.2	0.7	-	39.0	0.16
腸球菌性尿路感染	1	1	2	115.4	7.2	-	1847.9	0.02
尿路感染	107	1	108	1.1	0.1	-	7.7	0.37
膿瘍	2	1	3	57.7	5.2	-	637.5	0.03
播種性ムコール症	3	1	4	38.5	4.0	-	370.5	0.03
蜂巣炎	239	1	240	0.5	0.1	-	3.4	0.26

ROR; 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.



Appendix 4.4 FAERS における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 血液およびリンパ系障害】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
発熱性好中球減少症	1502	23	1525	13.8	9.0	-	20.9	1.7E-18
好中球減少症	1379	12	1391	7.7	4.3	-	13.6	1.1E-07
汎血球減少症	3021	9	3030	2.6	1.4	-	5.0	0.01
血小板減少症	1412	6	1418	3.7	1.7	-	8.3	0.01
凝血異常	150	5	155	29.2	11.9	-	71.4	1.2E-06
骨髓機能不全	712	3	715	3.7	1.2	-	11.4	0.04
貧血	1610	3	1613	1.6	0.5	-	5.0	0.17
白血球減少症	1276	2	1278	1.4	0.3	-	5.5	0.25
有熱性骨髓無形成	221	2	223	7.9	2.0	-	31.8	0.03
血液毒性	240	1	241	3.6	0.5	-	25.9	0.21
網状赤血球増加症	0	1	1	-	-	-	-	1.1E-03
顆粒球減少症	20	1	21	43.5	5.8	-	324.8	0.02

ROR: 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.

Appendix 4.5 FAERS における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 代謝および栄養障害】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
ビタミンD欠乏	89	7	96	69.1	31.9	-	149.7	2.8E-11
低血糖	83	5	88	52.8	21.3	-	130.5	7.0E-08
高血糖	84	2	86	20.8	5.1	-	84.5	4.4E-03
脱水	478	2	480	3.6	0.9	-	14.6	0.09
高アンモニア血症	34	1	35	25.6	3.5	-	187.3	0.04
高クレアチニン血症	3	1	4	290.2	30.1	-	2793.1	4.6E-03
高コレステロール血症	172	1	173	5.1	0.7	-	36.2	0.16
低アルブミン血症	138	1	139	6.3	0.9	-	45.2	0.14

ROR: 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.

Appendix 4.6 FAERS における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 神経系障害】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
神経根障害	60	7	67	102.5	46.7	-	225.1	2.1E-12
頭痛	4070	7	4077	1.5	0.7	-	3.2	0.09
痙攣発作	492	6	498	10.7	4.8	-	24.0	2.6E-05
脳症	347	5	352	12.6	5.2	-	30.6	5.8E-05
不全片麻痺	218	5	223	20.1	8.2	-	48.9	6.8E-06
意識レベルの低下	80	4	84	43.7	16.0	-	119.7	3.0E-06
昏睡	165	4	169	21.2	7.8	-	57.3	4.7E-05
反射消失	15	4	19	233.2	77.2	-	704.5	6.6E-09
可逆性後白質脳症症候群	353	3	356	7.4	2.4	-	23.2	0.01
顔面麻痺	172	3	175	15.2	4.8	-	47.8	1.1E-03
構語障害	219	3	222	12.0	3.8	-	37.5	2.1E-03
味覚不全	128	3	131	20.5	6.5	-	64.4	4.8E-04
てんかん	189	2	191	9.2	2.3	-	37.2	0.02
意識変容状態	104	2	106	16.8	4.1	-	68.1	0.01
会話障害	180	2	182	9.7	2.4	-	39.1	0.02
振戦	382	2	384	4.6	1.1	-	18.3	0.06
くも膜下出血	44	1	45	19.8	2.7	-	143.8	0.05
てんかん重積状態	75	1	76	11.6	1.6	-	83.6	0.08
運動失調	100	1	101	8.7	1.2	-	62.5	0.10
顔面不全麻痺	44	1	45	19.8	2.7	-	143.8	0.05
記憶障害	494	1	495	1.8	0.2	-	12.5	0.32
傾眠	557	1	558	1.6	0.2	-	11.1	0.34
神経学的症状	86	1	87	10.1	1.4	-	72.8	0.09
脳血管発作	537	1	538	1.6	0.2	-	11.5	0.33
白質脳症	412	1	413	2.1	0.3	-	15.0	0.30
平衡障害	217	1	218	4.0	0.6	-	28.6	0.20
腓骨神経麻痺	28	1	29	31.1	4.2	-	228.8	0.03

ROR; 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.

Appendix 4.7 FAERS における MTX の副作用 (PT) 報告 (ST(+)) 群において報告のあった副作用報告を抜粋) 【SOC; 感染症および寄生虫症】.

副作用	報告数			ROR	95%CI			P
	ST (-)	ST (+)	計					
医療機器関連感染	131	9	140	60.5	30.7	-	119.5	1.2E-13
蜂巣炎	714	7	721	8.6	4.1	-	18.2	2.2E-05
細菌尿	11	6	17	478.5	176.4	-	1297.6	2.8E-14
敗血症	1491	6	1497	3.5	1.6	-	7.9	0.01
菌血症	114	5	119	38.4	15.6	-	94.4	3.2E-07
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	482	4	486	7.3	2.7	-	19.5	2.3E-03
会陰感染	17	4	21	205.8	69.0	-	613.1	1.0E-08
気管切開部位感染	0	4	4	-	-	-	-	1.7E-12
細菌感染	171	4	175	20.4	7.6	-	55.3	5.4E-05
カンジダ感染	276	3	279	9.5	3.0	-	29.7	3.9E-03
ブドウ球菌感染	368	3	371	7.1	2.3	-	22.2	0.01
感染	2631	3	2634	1.0	0.3	-	3.1	0.22
好中球減少性敗血症	179	3	182	14.6	4.7	-	45.9	1.2E-03
アスペルギルス感染	148	2	150	11.8	2.9	-	47.6	0.01
パラインフルエンザウイルス感染	26	2	28	67.1	15.9	-	283.1	4.8E-04
口腔ヘルペス	556	2	558	3.1	0.8	-	12.6	0.11
上気道感染	513	2	515	3.4	0.8	-	13.6	0.10
髄膜炎菌性敗血症	0	2	2	-	-	-	-	1.3E-06
大腸菌性菌血症	28	2	30	62.3	14.8	-	261.9	5.6E-04
敗血症性ショック	751	2	753	2.3	0.6	-	9.3	0.16
肺炎	3757	2	3759	0.5	0.1	-	1.8	0.12
カプノサイトファーガ感染	10	1	11	87.0	11.1	-	681.0	0.01
サイトメガロウイルス感染	229	1	230	3.8	0.5	-	27.1	0.20
ロタウイルス胃腸炎	0	1	1	-	-	-	-	1.1E-03
下気道感染	1455	1	1456	0.6	0.1	-	4.2	0.31
気管支肺アスペルギルス症	110	1	111	7.9	1.1	-	56.8	0.11
気道感染	498	1	499	1.7	0.2	-	12.4	0.32
限局性感染	427	1	428	2.0	0.3	-	14.5	0.30
全身性カンジダ	40	1	41	21.8	3.0	-	158.5	0.05
带状疱疹	1178	1	1179	0.7	0.1	-	5.2	0.35
中枢神経系脳室炎	14	1	15	62.2	8.2	-	473.5	0.02
脳炎	171	1	172	5.1	0.7	-	36.4	0.16

ROR: 報告オッズ比, 95%CI; 95%信頼区間. フィッシャーの正確確率検定のP値を記載.