

MID-NET・NDB の行政利活用の調査実施状況について
 (令和6年6月 20日～令和6年 10月 24日調査結果公表分)*

調査・研究の名称	調査対象品目	調査結果 公表日	調査結果の 概要	備考
MID-NET®を用いた ACE 阻 害薬による肝障害関連指標 への影響評価	アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル 塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリ ル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物	令和6年 8月 27日	別添資料1)	-
MID-NET®を用いたミロガバ リンベシル酸塩による腎機能 検査値異常のリスク評価(シ グナル強化)	ミロガバリンベシル酸塩	令和6年 8月 27日	別添資料2-1) 別添資料2-2)	-
MID-NET®を用いた非心原性 脳梗塞再発抑制にかかる診 療下におけるジェネリック医 薬品のベネフィットリスクバラ ンスの評価に関する疫学調 査	本邦で製造販売され、非心原性脳梗塞再発抑制に用いられる抗血小板薬のうち、以下 の先発医薬品及びジェネリック医薬品。ただし、配合剤は除く。 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール	令和6年 10月4日	別添資料3)	
NDB を用いた非ステロイド性 抗炎症薬による心血管系イ ベント発現のリスク評価	以下の非ステロイド性抗炎症薬(以下、「NSAIDs」)の経口剤 アセメタシン、アンピロキシカム、イブプロフェン、インドメタシン ファルネシル、エトド ラク、オキサプロジン、ザルトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、セレコ キシブ、チアプロフェン酸、チアラミド塩酸塩、ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカ ム、ブコローム、プラノプロフェン、フルフェナム酸アルミニウム、フルルビプロフェン、	令和6年 10月8日	別添資料4)	

	<p>プログルメタシンマレイン酸、メフェナム酸、メロキシカム、モフェゾラク、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ロルノキシカム</p> <p>NSAIDsと同様に解熱鎮痛消炎剤に分類される以下の医薬品の経口剤</p> <p>アスピリン(薬効小分類 114 のみ)</p>			
<p>MID-NET®に基づく COVID-19 ワクチンに関する安全性プロファイル等の評価</p>	<p>2022 年 1 月末時点で、新型コロナウイルスによる感染症の予防の効能・効果で製造販売承認が取得された以下のワクチン</p> <p>コロナウイルス修飾ウリジン(SARS-CoV-2)RNA ワクチン(コミナティ筋注、コミナティ筋注 5~11 歳用)、コロナウイルス修飾ウリジン(SARS-CoV-2)RNA ワクチン(スパイクバックス筋注)、コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)</p>	<p>令和6年 10月24日</p>	<p>別添資料5)</p>	<p>-</p>

* 令和6年3月23日～令和6年6月19日の調査結果公表はなかった

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年8月27日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いた ACE 阻害薬による肝障害関連指標への影響評価
調査対象 品目	アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、「ACE 阻害薬」）は、高血圧症に対して広く使用されている医薬品であり、臨床試験等の結果を踏まえて、注意事項等情報の「その他の副作用」の項にて、肝機能障害の関連事象について注意喚起がされている。 ■ 一方で、「重大な副作用」の項での注意喚起の状況は、医薬品によって異なっている（注意喚起がされている医薬品は、エナラプリルマレイン酸塩、テモカプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩及びリシノプリル水和物である）。
調査目的	ACE 阻害薬処方後の肝機能障害に関連する検査値異常の発現頻度を比較し、ACE 阻害薬の医薬品ごとの肝機能検査値異常の発現リスクの異同について評価する。
MID-NET® の選定理由 とデータ期間	<p>選定理由：臨床検査値を指標とした評価を実施するために選択 データ期間に利用可能であった全ての MID-NET®協力医療機関(10 拠点 22 病院) のデータを利用</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2019年12月31日</p>
調査方法 の概略	<p>データ期間中に ACE 阻害薬の処方がある患者を対象として、追跡期間中の肝機能検査値異常の発現状況を評価した。なお、ACE 阻害薬の新規処方の前 90 日間（新規処方開始日を含む）に、①いずれかの肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）又は総ビリルビン（以下、「T-BIL」））においてグレード 2†以上の異常がある患者（検査値ごとに最も新規処方開始日に近い時点で測定された検査値で評価した）、②抗がん剤の処方又は放射線治療が実施されている患者又は③B 型・C 型肝炎に対する抗ウイルス薬の処方がある患者を対象集団から除外し、さらに④新規処方以降の追跡が不能な患者についても対象集団から除外した。新規処方時点で処方された医薬品に応じて、対照群をエナラプリルマレイン酸塩、それ以外の医薬品についてはそれぞれ曝露群として扱った。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新規処方の定義： データ期間中の ACE 阻害薬の処方のうち、最も早い時点の処方であること。なお、新規処方を適切に特定するために、新規処方の 91 日以上前に診療記録がない患者についても対象集団から除外した。 • 追跡期間の定義： ACE 阻害薬の新規処方開始日の翌日から、①最後の処方終了日の 30 日後、②新規

† 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知）を基準に設定した（AST, グレード 1 以下：100 U/L 未満, グレード 2 以上：100 U/L 以上；ALT, グレード 1 以下：100 U/L 未満, グレード 2 以上：100 U/L 以上；ALP, グレード 1 以下：805 U/L 未満, グレード 2 以上：805 U/L 以上；T-BIL, グレード 1 以下：3.0 mg/dL 未満, グレード 2 以上：3.0 mg/dL 以上）。

	<p>処方時点とは異なる成分の ACE 阻害薬の処方開始日又は③データ期間中の最後の医療記録日のいずれか早い日までの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 肝機能検査値異常の定義： <アウトカム①> 以下の a)又は b)を満たし、その記録日の前 90 日間に全ての肝機能検査値がグレード 1[†]以下であること。 <ul style="list-style-type: none"> a) グレード 2[†]以上の AST 及び ALT が同日に記録されていること。 b) グレード 2[†]以上の ALP 及び T-BIL が同日に記録されていること。 なお、追跡期間中に当該定義を初めて満たした日をアウトカム①の発現日とする。 <アウトカム②> いずれかの肝機能検査値（AST、ALT、ALP 又は T-BIL）がグレード 3[‡]以上であること。 なお、追跡期間中に当該定義を初めて満たした日をアウトカム②の発現日とする。 ● 解析項目及び方法： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 各群において、患者数並びに追跡期間の中央値及び四分位範囲を集計した。また、追跡期間中の検査の実施状況[§]について、100 人日あたりの実施回数の中央値及び四分位範囲を集計した。 ➢ アウトカムの発現状況については、各群における追跡期間中にアウトカム定義に該当した患者数及びその割合を算出した。また、アウトカム発現までの期間について、群ごとに中央値及び四分位範囲を算出した。 ➢ 肝機能検査値異常の発現リスクについて、対照群であるエナラプリルマレイン酸塩と各曝露群を比較するために、Cox 比例ハザードモデルを用い、アウトカム①及びアウトカム②に関する粗ハザード比及び調整ハザード比並びにそれらの 95%信頼区間を推定した。調整ハザード比を推定する際に、対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた Inverse Probability Weighting を用いた。なお、性別、年齢（65 歳以上か否か）、肝機能検査値異常の既往歴[†]、糖尿病治療薬の処方の有無、脂質異常症治療薬の処方の有無及び心不全の並存を、基本的な共変量として、高次元傾向スコアを推定するモデルに含めた。また、対照群と曝露群の組合せごとに、群間で高次元傾向スコアが重なっている集団に限定した解析についても、実施した。各医薬品で効能又は効果に差異があるため（エナラプリルマレイン酸塩及びリシノプリル水和物は心不全に関する効能又は効果を有する等）、心不全を有さず、高血圧症の病名を有する患者に限定した集団においても同様の解析を感度解析として実施した。
調査結果 の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 対象集団 ● データ期間中に ACE 阻害薬の新規処方を有する患者数**は 34,070 人であり、その

[†] 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v5.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ版を基準に設定した。

[§] 検査の実施は、アウトカムを判断可能な検査を実施していたか否かで判断した。アウトカム①の評価においては、AST 及び ALT が同日に測定されていること又は ALP 及び T-BIL が同日に測定されていることをもって実施と判断した。アウトカム②の評価においては、AST、ALT、ALP 又は T-BIL が測定されていることをもって実施と判断した。

** 新規処方時点で、複数の ACE 阻害薬の医薬品が処方されている患者については対象集団から除外している。

うち除外基準に該当しなかった患者数は29,817人であった。各群の内訳は、対照群であるエナラプリルマレイン酸塩の処方患者が最も多く、12,448人であった（別添表1）。また、アウトカム①の評価に関して、追跡期間の中央値は30～166.5日であり、100人日あたりの検査回数の中央値は、曝露群1（カプトプリル）を除いた全ての群で1回以上であった。曝露群1（カプトプリル）に関しては、多くの患者が1回の処方のみ（追跡期間の中央値が30日）であり、追跡期間中の検査も実施されていなかった（別添表1）。アウトカム②の評価に関しても、同様の傾向が認められた（別添表2）。

■ 肝機能検査値異常の発現頻度の比較

- アウトカム①に関する、エナラプリルマレイン酸塩を対照とした曝露群1（カプトプリル）、曝露群2（アラセプリル）、曝露群4（シラザプリル水和物）、曝露群7（ペリンドプリルエルブミン）及び曝露群10（テモカプリル塩酸塩）の調整ハザード比は0.68～1.37であり、信頼区間も1.00を含んでいた（別添図1）。曝露群5（イミダプリル塩酸塩）及び曝露群8（リシノプリル水和物）に関する調整ハザード比はそれぞれ0.72及び0.69であり、信頼区間の上限が1.00未満であった（別添図1）。曝露群3（デラプリル塩酸塩）については、調整ハザード比が4.91であったが、信頼区間は1.00を含み、曝露群11（トランドラプリル）については調整ハザード比が3.44で信頼区間の下限が1.00を超えていた（別添図1）。曝露群6（キナプリル塩酸塩）及び曝露群9（ベナゼプリル塩酸塩）に関しては、アウトカムの発現が観測されなかった。なお、群間で高次元傾向スコアが重なっている集団に限定した解析についても、主要解析の結果と同様の傾向が認められた。
- アウトカム②に関する、エナラプリルマレイン酸塩を対照とした曝露群1（カプトプリル）、曝露群2（アラセプリル）、曝露群5（イミダプリル塩酸塩）、曝露群7（ペリンドプリルエルブミン）及び曝露群10（テモカプリル塩酸塩）の調整ハザード比は0.84～1.42であり、信頼区間も1.00を含んでいた（別添図2）。曝露群4（シラザプリル水和物）については、調整ハザード比が0.37であったが、信頼区間は1.00を含み、曝露群8（リシノプリル水和物）については調整ハザード比が0.74で信頼区間の上限が1.00未満であった（別添図2）。曝露群3（デラプリル塩酸塩）については、調整ハザード比が3.33であったが、信頼区間は1.00を含み、曝露群11（トランドラプリル）については調整ハザード比が2.77で信頼区間の下限が1.00を超えていた（別添図2）。曝露群6（キナプリル塩酸塩）及び曝露群9（ベナゼプリル塩酸塩）に関しては、アウトカムの発現が観測されなかった。なお、群間で高次元傾向スコアが重なっている集団に限定した解析についても、主要解析の結果と同様の傾向が認められた。
- 対象集団を高血圧症患者に限定した解析では、曝露群5（イミダプリル塩酸塩）のアウトカム①での調整ハザード比は1.14（0.82-1.59）と主要解析（ハザード比（95%信頼区間）：0.72（0.55-0.93））での傾向と異なっていた。その他の群では、アウトカム①及びアウトカム②ともに、主要解析の結果と同様の傾向が認められた。
- なお、曝露群10（テモカプリル塩酸塩）を除くアウトカムの発現数が10例以上で

ある群におけるアウトカム発現までの期間の中央値については、アウトカム①では24.0～72.0日（別添 表1）であり、アウトカム②では32.0～53.0日であった（別添表2）。曝露群10（テモカプリル塩酸塩）については、アウトカム①及びアウトカム②の発現までの期間の中央値はそれぞれ245.0日及び224.5日であった。

■ 結果を踏まえた考察

- 肝機能検査値異常の発現リスクに関して、既に注意事項等情報の重大な副作用の項にて注意喚起されているエナラプリルマレイン酸塩の発現リスクと比較して、曝露群8（リシノプリル水和物）、曝露群11（トランドラプリル）並びに肝機能検査値異常の発現が観察されなかった曝露群6（キナプリル塩酸塩）及び曝露群9（ベナゼプリル塩酸塩）を除く、他のACE阻害薬は両アウトカム定義で一貫した有意なリスク増加又は減少の傾向は認められなかった。また、曝露群3（デラプリル塩酸塩）及び曝露群11（トランドラプリル）でハザード比が比較的大きかったこと及び曝露群4（シラザプリル水和物）でハザード比が比較的小さかったことについて、特に慎重に解釈する必要があるものの、当該3群の医薬品の検討は患者数及び肝機能検査値異常の発現数が限られており、ハザード比の信頼区間の幅が広いことから、肝機能検査値異常の発現リスクに関して、エナラプリルマレイン酸塩との相対的なリスクの差異を必ずしも判断できるものではないと考えられた。
- 肝機能検査値異常の発現時期に関して、中央値は各医薬品でバラツキがあるものの、その四分位範囲や追跡期間のばらつき等を踏まえると、医薬品間で大きな差異はなく、処方後2～3カ月までに発現することが多いと考えられた。
- なお、曝露群1（カプトプリル）に関して、処方状況から、高血圧症の治療としてではなく、原発性アルドステロン症の機能確認検査のカプトプリル負荷試験^{††}として処方されている可能性が考えられた。
- 本調査では高次元傾向スコアの手法を用いて、可能な限りの交絡因子の調整を行っているものの、潜在的な交絡因子（例：高血圧症の重症度、過去の肝機能検査値異常の既往歴等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないことや群によっては患者数が少なく、交絡が十分に調整できていないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。また、高次元傾向スコアの推定は各曝露群と対照群の組合せに対して行っており、各曝露群間の比較可能性は担保されていないことから、本調査で認められた各曝露群のハザード比は必ずしも各曝露群間の肝機能検査値異常のリスクの大小関係を示しているとは限らないことに留意する必要がある。

^{††} 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン 2019.ライフサイエンス出版,東京,2019.

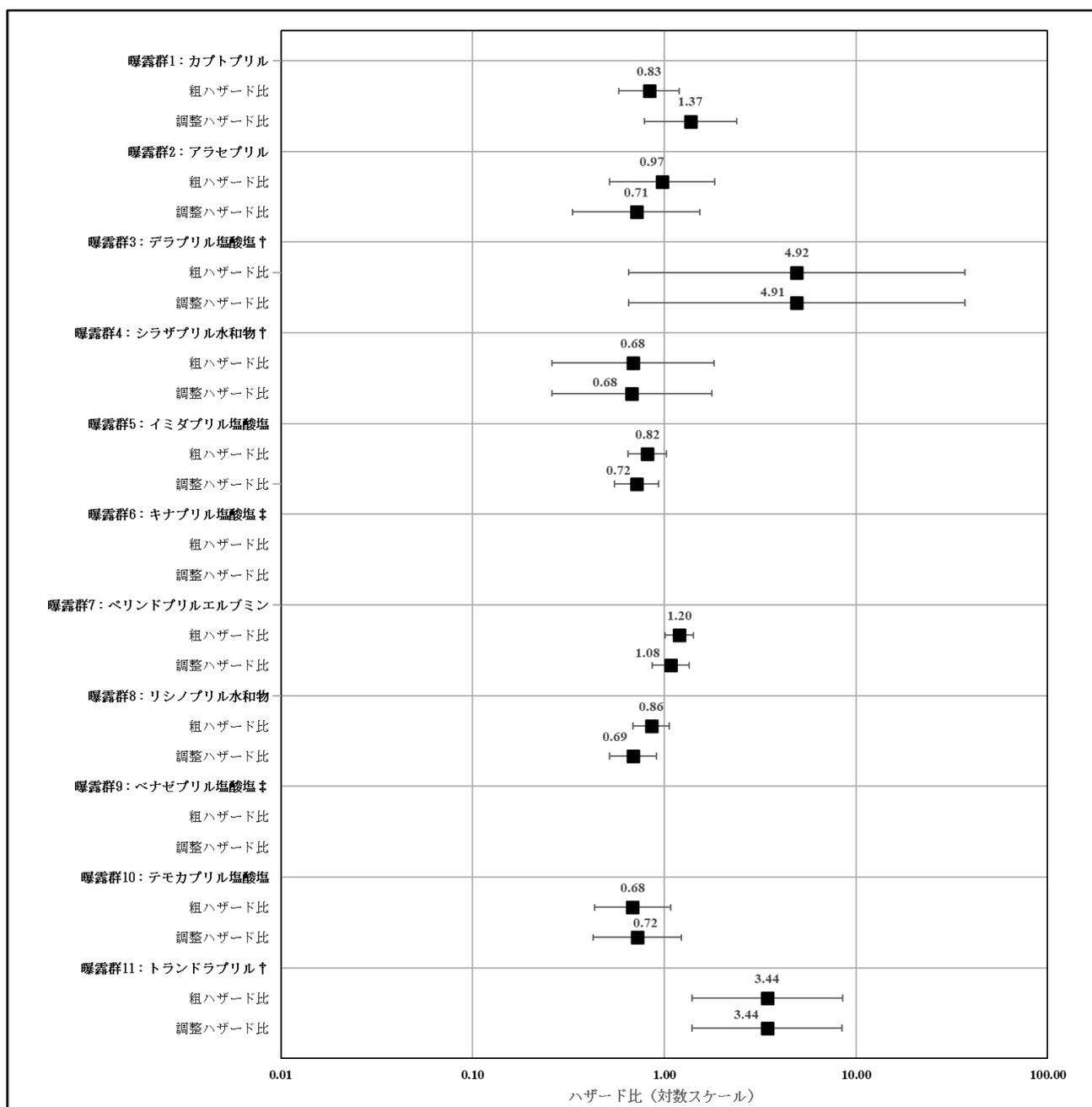


図 1. アウトカム①に対するエナラプリルマレイン酸塩を対照とした各曝露群のハザード比とその 95%信頼区間

注) 調整ハザード比の算出には、対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた Inverse Probability Weighting 法を用いた。

† 患者数の少ない群については、調整ハザード比の推定精度が低い点に留意が必要である。

‡ 曝露群 6 (キナプリル塩酸塩) 及び曝露群 9 (ベナゼプリル塩酸塩) については、アウトカムの発現数が 0 例のため、ハザード比とその 95%信頼区間をプロットしていない。

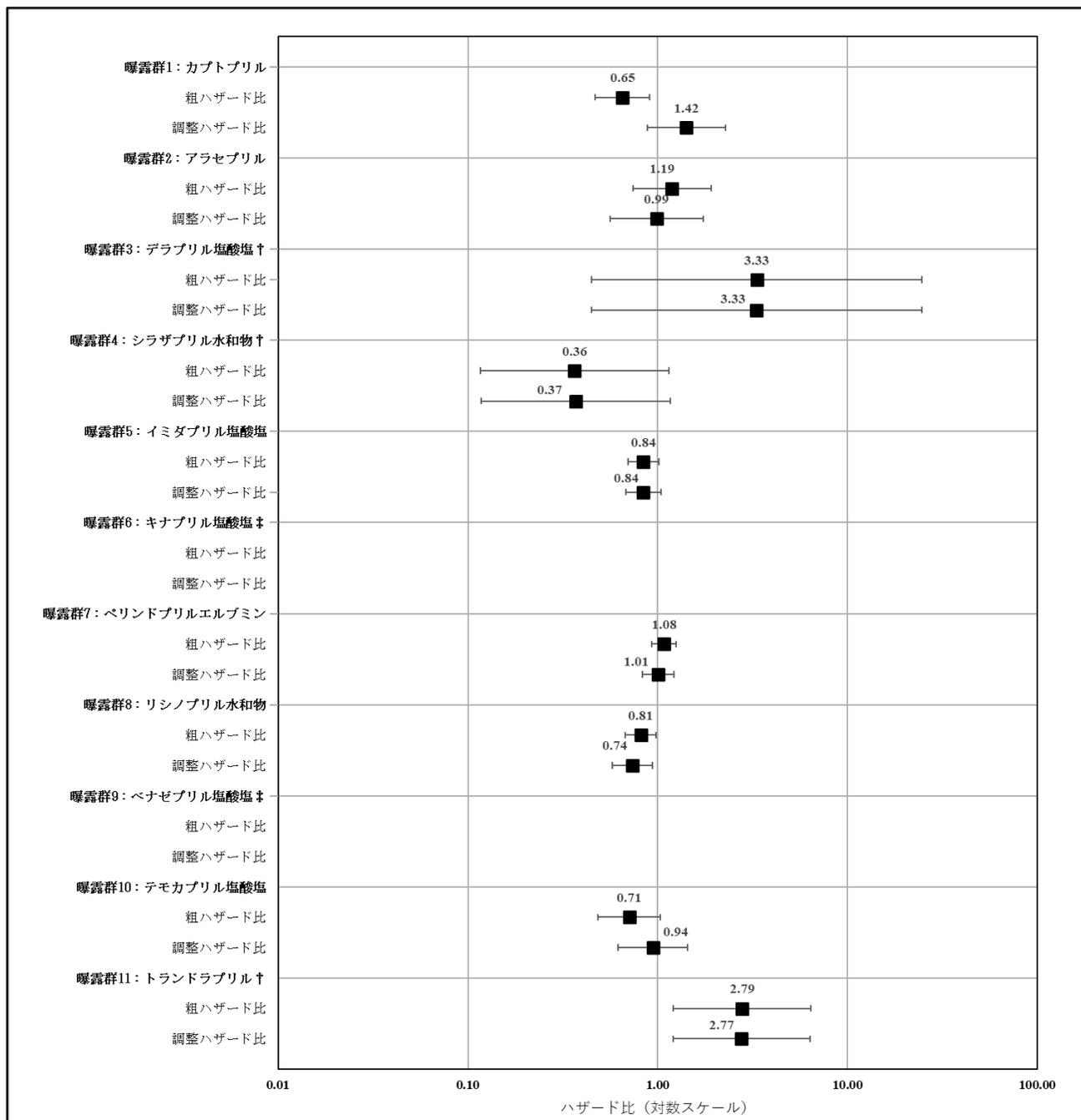


図2. アウトカム②に対するエナラプリルマレイン酸塩を対照とした各曝露群のハザード比とその95%信頼区間

注) 調整ハザード比の算出には、対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた Inverse Probability Weighting 法を用いた。

† 患者数の少ない群については、調整ハザード比の推定精度が低い点に留意が必要である。

‡ 曝露群6 (キナプリル塩酸塩) 及び曝露群9 (ベナゼプリル塩酸塩) については、アウトカムの発現数が0例のため、ハザード比とその95%信頼区間をプロットしていない。

表 1. アウトカム①に関する追跡期間、検査の実施状況及びアウトカム発現までの期間

	人数	追跡期間 (日)		検査実施状況 (回/100 人日)		アウトカム発現までの期間 (日)		
		中央値	(四分位範囲)	中央値	(四分位範囲)	発現数(%) [†]	中央値	(四分位範囲)
対照群：エナラプリルマレイン酸塩	12,448	92.0	(46.0 - 412.0)	4.0	(1.0 - 12.0)	404 (3.25)	70.0	(13.0 - 517.0)
曝露群 1：カプトプリル	3,242	30.0	(30.0 - 31.0)	0.0	(0.0 - 1.0)	38 (1.17)	24.0	(3.0 - 54.0)
曝露群 2：アラセプリル	408	59.5	(36.0 - 179.5)	2.0	(0.0 - 6.0)	10 (2.45)	25.0	(13.0 - 98.0)
曝露群 3：デラプリル塩酸塩	18	32.5	(9.0 - 38.0)	1.0	(0.0 - 3.0)	<10*	1.0	(* - *)
曝露群 4：シラザプリル水和物	128	166.5	(69.5 - 1088.0)	3.0	(1.0 - 16.5)	<10*	789.5	(* - *)
曝露群 5：イミダプリル塩酸塩	3,621	79.0	(42.0 - 351.0)	3.0	(1.0 - 10.0)	90 (2.49)	35.5	(7.0 - 294.0)
曝露群 6：キナプリル塩酸塩	17	30.0	(5.0 - 36.0)	1.0	(1.0 - 3.0)	0 (0.00)	(-)	(-)
曝露群 7：ペリンドプリルエルブミン	5,294	119.0	(53.0 - 368.0)	5.0	(2.0 - 13.0)	195 (3.68)	68.0	(11.0 - 325.0)
曝露群 8：リシノプリル水和物	3,822	87.0	(46.0 - 364.0)	4.0	(1.0 - 10.0)	100 (2.62)	72.0	(15.0 - 424.5)
曝露群 9：ベナゼプリル塩酸塩	26	116.0	(44.0 - 596.0)	4.5	(1.0 - 12.0)	0 (0.00)	(-)	(-)
曝露群 10：テモカプリル塩酸塩	716	131.5	(44.0 - 626.0)	4.0	(1.0 - 14.0)	19 (2.65)	245.0	(10.0 - 874.0)
曝露群 11：トランドラプリル	77	41.0	(28.0 - 74.0)	3.0	(1.0 - 6.0)	<10*	6.0	(* - *)

[†] 追跡期間中にアウトカム定義に該当した患者数及び発現割合 (%) を示している。

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の集計値が特定できないようマスクしている。

表 2. アウトカム②に関する追跡期間、検査の実施状況及びアウトカム発現までの期間

	人数	追跡期間 (日)			検査実施状況 (回/100 人日)			アウトカム発現までの期間 (日)			
		中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)		発現数(%) [†]	中央値	(四分位範囲)	
対照群：エナラプリルマレイン酸塩	12,448	92.0	(45.0 - 407.0)	4.0	(1.0 - 12.0)	584 (4.69)	51.0	(16.5 - 344.5)			
曝露群 1：カプトプリル	3,242	30.0	(30.0 - 31.0)	0.0	(0.0 - 1.0)	43 (1.33)	32.0	(6.0 - 67.0)			
曝露群 2：アラセプリル	408	60.0	(36.0 - 179.5)	2.0	(0.0 - 6.0)	18 (4.41)	42.5	(20.0 - 84.0)			
曝露群 3：デラプリル塩酸塩	18	32.5	(9.0 - 38.0)	1.0	(0.0 - 3.0)	<10*	1.0	(* - *)			
曝露群 4：シラザプリル水和物	128	166.5	(66.0 - 1088.0)	3.0	(1.0 - 16.5)	<10*	91.0	(* - *)			
曝露群 5：イミダプリル塩酸塩	3,621	78.0	(42.0 - 350.0)	3.0	(1.0 - 10.0)	134 (3.70)	48.5	(8.0 - 289.0)			
曝露群 6：キナプリル塩酸塩	17	30.0	(5.0 - 36.0)	1.0	(1.0 - 3.0)	0 (0.00)	(-)				
曝露群 7：ペリンドプリルエルブミン	5,294	118.0	(51.0 - 367.0)	5.0	(2.0 - 13.0)	260 (4.91)	49.0	(14.0 - 246.5)			
曝露群 8：リシノプリル水和物	3,822	87.0	(46.0 - 358.0)	4.0	(1.0 - 10.0)	139 (3.64)	53.0	(16.0 - 352.0)			
曝露群 9：ベナゼプリル塩酸塩	26	116.0	(44.0 - 596.0)	4.5	(1.0 - 12.0)	0 (0.00)	(-)				
曝露群 10：テモカプリル塩酸塩	716	128.5	(44.0 - 626.0)	4.0	(1.0 - 14.5)	28 (3.91)	224.5	(9.5 - 853.0)			
曝露群 11：トランドラプリル	77	41.0	(24.0 - 74.0)	3.0	(1.0 - 6.0)	<10*	6.0	(* - *)			

† 追跡期間中にアウトカム定義に該当した患者数及び発現割合 (%) を示している。

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の集計値が特定できないようマスクしている。

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年8月27日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いたミロガバリンベシル酸塩による腎機能検査値異常のリスク評価（シグナル強化）											
調査対象 品目	ミロガバリンベシル酸塩（以下、「ミロガバリン」）											
調査目的	<p>ミロガバリン処方後の腎機能検査値異常の発現頻度をプレガバリン処方後の腎機能検査値異常の発現頻度と比較する*1。</p> <p>*1 ミロガバリン及びプレガバリンの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する副作用は本調査計画時点で表1のとおり注意喚起されている。</p> <p>表1. 注意事項等情報におけるアウトカムに関連する副作用の注意喚起状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカムの 系統</th> <th>一般名</th> <th>アウトカムに関連する 重大な副作用の注意喚起</th> <th>アウトカムに関連する その他の副作用の注意喚起</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">腎機能</td> <td>ミロガバリン</td> <td>関連する記載なし</td> <td>関連する記載なし</td> </tr> <tr> <td>プレガバリン</td> <td>0.1%未満：腎不全</td> <td>0.3%以上 1%未満：血中クレアチニン増加 頻度不明：乏尿</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカムの 系統	一般名	アウトカムに関連する 重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連する その他の副作用の注意喚起	腎機能	ミロガバリン	関連する記載なし	関連する記載なし	プレガバリン	0.1%未満：腎不全	0.3%以上 1%未満：血中クレアチニン増加 頻度不明：乏尿
アウトカムの 系統	一般名	アウトカムに関連する 重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連する その他の副作用の注意喚起									
腎機能	ミロガバリン	関連する記載なし	関連する記載なし									
	プレガバリン	0.1%未満：腎不全	0.3%以上 1%未満：血中クレアチニン増加 頻度不明：乏尿									
データソース	MID-NET® (データ期間：2016年1月1日～2022年6月30日)											
調査方法 の概略	<p>■ 調査対象集団 ＜全体集団＞ データ期間中に曝露医薬品（ミロガバリン）又は対照医薬品（プレガバリン）が処方された患者（ただし、初回処方日*2にミロガバリン及びプレガバリンの両方が処方された患者は除く）のうち、データ期間中の最初の診療記録日が初回処方日の181日以上前にある患者を全体集団とした*3。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（ミロガバリン群）と対照群（プレガバリン群）に分類した。</p> <p>*2 データ期間中の曝露医薬品又は対照医薬品の処方日のうち、最も早い処方日。</p> <p>*3 全体集団は、表2におけるベースライン値に関する条件がないため、ベースライン値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p>＜サブグループ1＞ 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内又は欠測の患者をサブグループ1とした（表2における集計カテゴリが①、②又は④に該当する集団）。</p> <p>＜サブグループ2＞ 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした（表2における集計カテゴリが①又は②に該当する集団）。</p> <p>表2. ベースライン値*4の判定</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>集計カテゴリ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eGFR</td> <td>①90 mL/min/1.73 m² 以上 ②60 mL/min/1.73 m² 以上、90 mL/min/1.73 m² 未満 ③60 mL/min/1.73 m² 未満 ④欠測</td> </tr> </tbody> </table> <p>*4 ベースライン値は、初回処方日の180日前から初回処方日までの検査結果とした。なお、複数の検査結果が存在する場合は、初回処方日に最も近い日の検査結果をベースライン値とした。</p>	検査項目	集計カテゴリ	eGFR	①90 mL/min/1.73 m ² 以上 ②60 mL/min/1.73 m ² 以上、90 mL/min/1.73 m ² 未満 ③60 mL/min/1.73 m ² 未満 ④欠測							
検査項目	集計カテゴリ											
eGFR	①90 mL/min/1.73 m ² 以上 ②60 mL/min/1.73 m ² 以上、90 mL/min/1.73 m ² 未満 ③60 mL/min/1.73 m ² 未満 ④欠測											

■ アウトカム
腎機能検査値異常
アウトカム定義の詳細は、表3のとおりである。

表3. アウトカム定義で用いる臨床検査値の定義

アウトカム	アウトカム定義
eGFR 低下 (60 未満)	eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 未満
eGFR 低下 (30 未満)	eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 未満
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン*5 急性腎障害病期 1 参考)	以下のいずれかの条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンがベースライン値から 1.5 倍以上に増加 血清クレアチニンがベースライン値からの変化量として 0.3 mg/dL 以上増加
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン*5 急性腎障害病期 3 参考)	以下のいずれかの条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンがベースライン値から 3 倍以上に増加 血清クレアチニンが 4 mg/dL 以上 患者の年齢が 18 歳未満且つ、eGFR が 35 mL/min/1.73 m² 未満

*5 急性腎障害のための KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドライン

■ 追跡期間
追跡開始日：初回処方日
追跡終了日：次のうち最も早い日

- 処方継続期間*6 の終了日
- アウトカムの発現日
- 他群に属する医薬品の処方開始日
- データ期間中の最後の診療記録日

*6 1 つの処方期間 (処方日+処方日数) とその後の処方日までの間隔が 30 日以内であれば、処方継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに 30 日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。

■ 解析項目
全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象に、以下の指標を算出した。

- 曝露群及び対照群における発現率
- 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

調査結果の概略

■ 対象集団

- 本調査における患者数、並びに性別及び年齢分布は表 4 のとおりであった。また、全体集団におけるベースライン値の分布については、表 5 (別添) のとおりであった。

表 4. 全体集団における患者数、並びに性別及び年齢分布

		曝露群 (n=7,760)	対照群 (n=40,560)
性別	男性, n (%)	3,587 (46.2)	19,568 (48.2)
	女性, n (%)	4,173 (53.8)	20,992 (51.8)
年齢	65 歳未満, n (%)	3,028 (39.0)	15,623 (38.5)
	65 歳以上, n (%)	4,732 (61.0)	24,937 (61.5)
	平均 (SD)	66.0 (14.9)	65.8 (15.3)
	中央値 (Q1-Q3)	69.0 (56.0-77.0)	69.0 (56.0-77.0)

SD：標準偏差、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位

■ アウトカムの発現リスク

- 各群におけるアウトカムの発現率及び性・年齢調整ハザード比は別添のとおりであった。

	<ul style="list-style-type: none"> • サブグループ 2 を対象とした解析において、eGFR 低下（60 未満）及び血清クレアチニン上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）における性・年齢調整ハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 0.99 (0.90-1.08)及び 0.92 (0.79-1.06)であった。また、より重症なアウトカムである eGFR 低下（30 未満）及び血清クレアチニン上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）における性・年齢調整ハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.32 (0.99-1.77) 及び 1.17 (0.81-1.69)であった（表 6 及び図 1（ともに別添））。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対象とするアウトカムの性・年齢調整ハザード比等を確認したところ、ミロガバリンと腎機能検査値異常の関連が示唆された。
調査の留意事項	<p>■ 本調査は、医薬品とアウトカムの関連について速やか、かつ探索的に検討しており、調査計画及び統計解析では一部の患者背景に限定して調整している。このため、本調査で医薬品とアウトカムとの間に関連が示唆されたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、当該アウトカムが副作用である可能性については他の情報も踏まえて検討する必要がある。</p>

表 5. 全体集団におけるベースライン値の分布

検査項目	カテゴリ	曝露群	対照群
		(n=7,760)	(n=40,560)
血清クレアチニン	①ULN 以下, n (%)	4,063 (52.4)	21,730 (53.6)
	②ULN より大きい, n (%)	1,406 (18.1)	7,796 (19.2)
	③欠測, n (%)	2,291 (29.5)	11,034 (27.2)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	①90 以上, n (%)	835 (10.8)	4,521 (11.1)
	②60 以上、90 未満, n (%)	2,624 (33.8)	14,038 (34.6)
	③60 未満, n (%)	2,010 (25.9)	10,967 (27.0)
	④欠測, n (%)	2,291 (29.5)	11,034 (27.2)

ULN：日本臨床検査標準協議会共用基準範囲の上限値

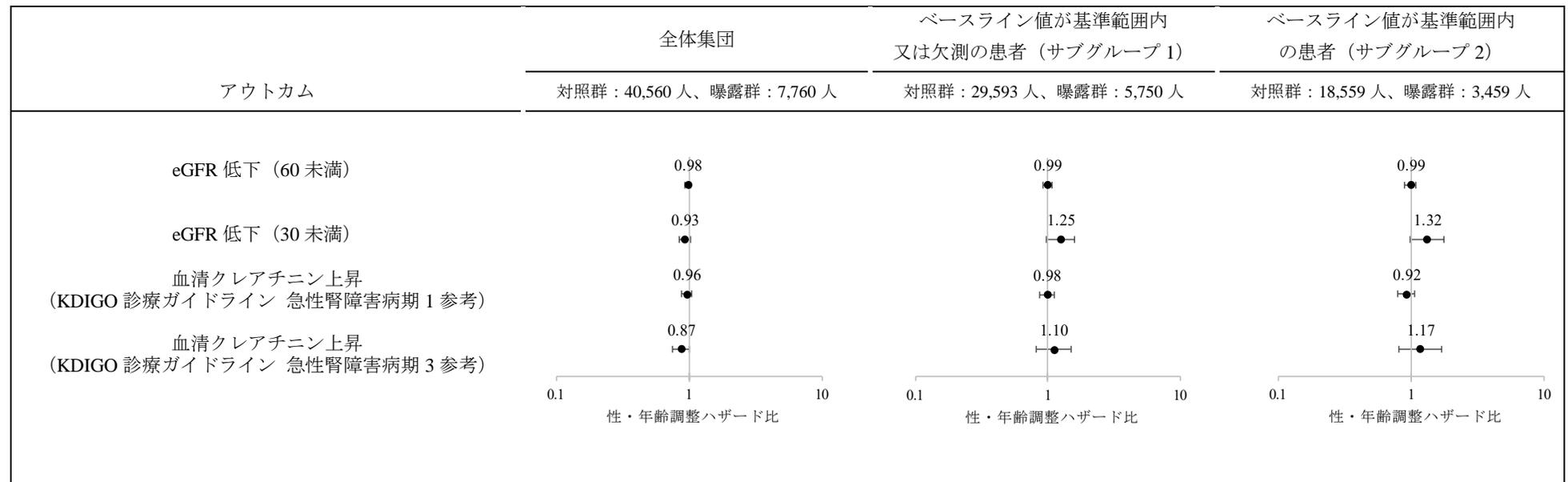
(男性：1.07 mg/dL、女性：0.79 mg/dL)、eGFR：推算糸球体濾過量

表 6. 曝露群（ミロガバリン）及び対照群（プレガバリン）における腎機能検査値異常の発現率及び対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

アウトカム		全体集団		ベースライン値が 基準範囲内又は欠測の患者 (サブグループ 1)		ベースライン値が 基準範囲内の患者 (サブグループ 2)	
		曝露群	対照群	曝露群	対照群	曝露群	対照群
		(n=7,760)	(n=40,560)	(n=5,750)	(n=29,593)	(n=3,459)	(n=18,559)
eGFR 低下 (60 未満)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	1,251.955	1,100.213	424.198	381.366	529.151	474.718
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.98 (0.93-1.02)	Reference	0.99 (0.92-1.08)	Reference	0.99 (0.90-1.08)	Reference
eGFR 低下 (30 未満)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	195.565	174.572	42.340	31.257	46.446	32.572
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.93 (0.84-1.02)	Reference	1.25 (0.98-1.59)	Reference	1.32 (0.99-1.77)	Reference
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	268.632	249.391	169.952	157.4	181.466	179.352
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.96 (0.88-1.04)	Reference	0.98 (0.87-1.11)	Reference	0.92 (0.79-1.06)	Reference
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	81.749	78.014	25.556	21.072	28.142	21.848
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.87 (0.75-1.00)	Reference	1.10 (0.81-1.50)	Reference	1.17 (0.81-1.69)	Reference

eGFR：推算糸球体濾過量、KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes

図 1. 対照群（プレガバリン）に対する曝露群（ミロガバリン）の腎機能検査値異常に関する性・年齢調整ハザード比のフォレストプロット



eGFR：推算糸球体濾過量、KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年8月27日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたミロガバリンベシル酸塩による腎機能検査値異常のリスク評価（シグナル強化）											
調査対象品目	ミロガバリンベシル酸塩（以下、「ミロガバリン」）											
調査目的	<p>ミロガバリン処方後の腎機能検査値異常の発現頻度をワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤処方後の腎機能検査値異常の発現頻度と比較する*1。</p> <p>*1 ミロガバリン及びワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（経口剤）の注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する副作用は本調査計画時点で表1のとおり注意喚起されている。</p> <p>表1. 注意事項等情報におけるアウトカムに関連する副作用の注意喚起状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカムの系統</th> <th>一般名</th> <th>アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起</th> <th>アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">腎機能</td> <td>ミロガバリン</td> <td>関連する記載なし</td> <td>関連する記載なし</td> </tr> <tr> <td>ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（経口剤）</td> <td>関連する記載なし</td> <td>関連する記載なし</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカムの系統	一般名	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起	腎機能	ミロガバリン	関連する記載なし	関連する記載なし	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（経口剤）	関連する記載なし	関連する記載なし
アウトカムの系統	一般名	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起									
腎機能	ミロガバリン	関連する記載なし	関連する記載なし									
	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（経口剤）	関連する記載なし	関連する記載なし									
データソース	MID-NET® （データ期間：2016年1月1日～2023年8月31日）											
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団 ＜全体集団＞ データ期間中に曝露医薬品（ミロガバリン）又は対照医薬品（ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤）が処方された患者（ただし、初回処方日*2にミロガバリン及びワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤の両方が処方された患者は除く）のうち、データ期間中の最初の診療記録日が初回処方日の181日以上前にある患者を全体集団とした*3。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（ミロガバリン群）と対照群（ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤群）に分類した。</p> <p>*2 データ期間中の曝露医薬品又は対照医薬品の処方日のうち、最も早い処方日。 *3 全体集団は、表2におけるベースライン値に関する条件がないため、ベースライン値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p>＜サブグループ1＞ 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内又は欠測の患者をサブグループ1とした（表2における集計カテゴリが①、②又は④に該当する集団）。</p> <p>＜サブグループ2＞ 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした（表2における集計カテゴリが①又は②に該当する集団）。</p> <p>表2. ベースライン値*4の判定</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>集計カテゴリ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">eGFR</td> <td>①90 mL/min/1.73 m² 以上</td> </tr> <tr> <td>②60 mL/min/1.73 m² 以上、90 mL/min/1.73 m² 未満</td> </tr> <tr> <td>③60 mL/min/1.73 m² 未満</td> </tr> <tr> <td>④欠測</td> </tr> </tbody> </table> <p>*4 ベースライン値は、初回処方日の180日前から初回処方日までの検査結果とした。なお、複数の検査結果が存在する場合は、初回処方日に最も近い日の検査結果をベースライン値とした。</p>	検査項目	集計カテゴリ	eGFR	①90 mL/min/1.73 m ² 以上	②60 mL/min/1.73 m ² 以上、90 mL/min/1.73 m ² 未満	③60 mL/min/1.73 m ² 未満	④欠測				
検査項目	集計カテゴリ											
eGFR	①90 mL/min/1.73 m ² 以上											
	②60 mL/min/1.73 m ² 以上、90 mL/min/1.73 m ² 未満											
	③60 mL/min/1.73 m ² 未満											
	④欠測											

■ アウトカム
腎機能検査値異常
アウトカム定義の詳細は、表3のとおりである。

表3. アウトカム定義で用いる臨床検査値の定義

アウトカム	アウトカム定義
eGFR 低下 (60 未満)	eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 未満
eGFR 低下 (30 未満)	eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 未満
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン*5 急性腎障害病期 1 参考)	以下のいずれかの条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンがベースライン値から 1.5 倍以上に増加 血清クレアチニンがベースライン値からの変化量として 0.3 mg/dL 以上増加
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン*5 急性腎障害病期 3 参考)	以下のいずれかの条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンがベースライン値から 3 倍以上に増加 血清クレアチニンが 4 mg/dL 以上 患者の年齢が 18 歳未満且つ、eGFR が 35 mL/min/1.73 m² 未満

*5 急性腎障害のための KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドライン

■ 追跡期間
追跡開始日：初回処方日
追跡終了日：次のうち最も早い日

- 処方継続期間*6 の終了日
- アウトカムの発現日
- 他群に属する医薬品の処方開始日
- データ期間中の最後の診療記録日

*6 1 つの処方期間 (処方日+処方日数) とその後の処方日までの間隔が 30 日以内であれば、処方継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに 30 日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。

■ 解析項目
全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象に、以下の指標を算出した。

- 曝露群及び対照群における発現率
- 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

調査結果の概略

■ 対象集団

- 本調査における患者数、並びに性別及び年齢分布は表 4 のとおりであった。また、全体集団におけるベースライン値の分布については、表 5 (別添) のとおりであった。

表 4. 全体集団における患者数、並びに性別及び年齢分布

		曝露群 (n=16,235)	対照群 (n=12,904)
性別	男性, n (%)	7,514 (46.3)	5,537 (42.9)
	女性, n (%)	8,721 (53.7)	7,367 (57.1)
年齢	65 歳未満, n (%)	6,481 (39.9)	4,736 (36.7)
	65 歳以上, n (%)	9,754 (60.1)	8,168 (63.3)
	平均 (SD)	65.8 (14.9)	66.6 (16.1)
	中央値 (Q1-Q3)	69.0 (56.0-77.0)	70.0 (56.0-79.0)

SD：標準偏差、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位

■ アウトカムの発現リスク

- 各群におけるアウトカムの発現率及び性・年齢調整ハザード比は別添のとおりであった。

	<ul style="list-style-type: none"> • サブグループ 2 を対象とした解析において、eGFR 低下（60 未満）及び血清クレアチニン上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）における性・年齢調整ハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.56 (1.42-1.72)及び 2.21 (1.85-2.64)であった。また、より重症なアウトカムである eGFR 低下（30 未満）及び血清クレアチニン上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）における性・年齢調整ハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 3.54 (2.25-5.58) 及び 3.80 (2.06-7.01)であった（表 6 及び図 1（ともに別添））。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対象とするアウトカムの性・年齢調整ハザード比等を確認したところ、ミロガバリンと腎機能検査値異常が関連する可能性が示唆された。
調査の留意事項	<p>■ 本調査は、医薬品とアウトカムの関連について速やか、かつ探索的に検討しており、調査計画及び統計解析では一部の患者背景に限定して調整している。このため、本調査で医薬品とアウトカムとの間に関連が示唆されたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、当該アウトカムが副作用である可能性については他の情報も踏まえて検討する必要がある。</p>

表 5. 全体集団におけるベースライン値の分布

検査項目	カテゴリ	曝露群	対照群
		(n=16,235)	(n=12,904)
血清クレアチニン	①ULN 以下, n (%)	8,406 (51.8)	6,175 (47.9)
	②ULN より大きい, n (%)	3,003 (18.5)	2,406 (18.6)
	③欠測, n (%)	4,826 (29.7)	4,323 (33.5)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	①90 以上, n (%)	1,642 (10.1)	1,092 (8.5)
	②60 以上、90 未満, n (%)	5,495 (33.8)	4,068 (31.5)
	③60 未満, n (%)	4,272 (26.3)	3,421 (26.5)
	④欠測, n (%)	4,826 (29.7)	4,323 (33.5)

ULN：日本臨床検査標準協議会共用基準範囲の上限値

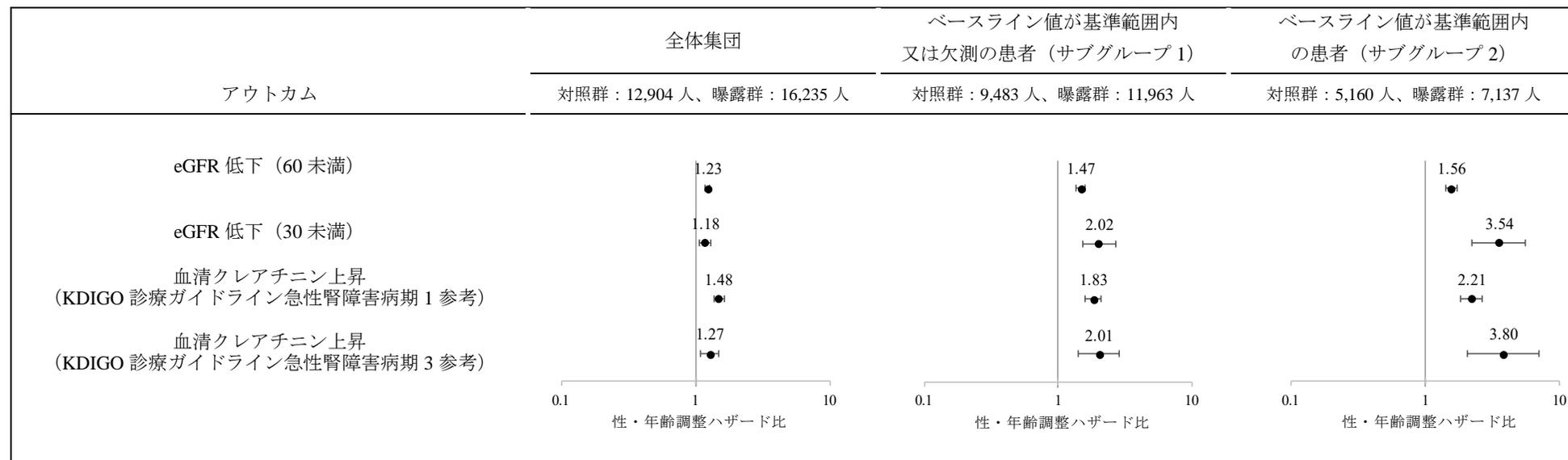
(男性：1.07 mg/dL、女性：0.79 mg/dL)、eGFR：推算糸球体濾過量

表 6. 曝露群（ミロガバリン）及び対照群（ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤）における腎機能検査値異常の発現率及び対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

アウトカム		全体集団		ベースライン値が 基準範囲内又は欠測の患者 (サブグループ 1)		ベースライン値が 基準範囲内の患者 (サブグループ 2)	
		曝露群	対照群	曝露群	対照群	曝露群	対照群
		(n=16,235)	(n=12,904)	(n=11,963)	(n=9,483)	(n=7,137)	(n=5,160)
eGFR 低下 (60 未満)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	1,071.756	955.783	386.104	277.358	503.091	341.440
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.23 (1.17-1.28)	Reference	1.47 (1.36-1.60)	Reference	1.56 (1.42-1.72)	Reference
eGFR 低下 (30 未満)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	165.114	150.402	36.439	18.336	39.454	11.408
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.18 (1.07-1.30)	Reference	2.02 (1.52-2.67)	Reference	3.54 (2.25-5.58)	Reference
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	245.741	169.471	161.566	89.110	185.938	83.080
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.48 (1.36-1.62)	Reference	1.83 (1.60-2.08)	Reference	2.21 (1.85-2.64)	Reference
血清クレアチニン上昇 (KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考)	アウトカム発現率 (/1000 人年)	66.427	54.786	22.508	11.188	23.312	5.935
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.27 (1.09-1.47)	Reference	2.01 (1.41-2.88)	Reference	3.80 (2.06-7.01)	Reference

eGFR：推算糸球体濾過量、KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes

図 1. 対照群（ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤）に対する曝露群（ミロガバリン）の腎機能検査値異常に関する性・年齢調整ハザード比のフォレストプロット



eGFR：推算糸球体濾過量、KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年10月4日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いた非心原性脳梗塞再発抑制にかかる診療下におけるジェネリック医薬品のベネフィットリスクバランスの評価に関する疫学調査
調査対象 品目	本邦で製造販売され、非心原性脳梗塞再発抑制に用いられる抗血小板薬のうち、以下の先発医薬品及びジェネリック医薬品。ただし、配合剤は除く。 アスピリン ¹ 、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール（以下、「対象医薬品」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 近年の一部ジェネリック医薬品の品質問題に端を発し、広く供給不安の問題が顕在化するなど、ジェネリック医薬品に対する信頼性の低下が、ジェネリック医薬品の普及拡大の障壁となるおそれがある。 ■ 安全性に関する懸念も皆無とはいえ、企業が実施している安全性情報の収集に関わらず、客観的に評価可能な医療情報データベースを活用した安全性の調査はその解消に資すると考えられる。 ■ 調査の実施可能性を考慮し、一定規模の患者数が見込める非心原性脳梗塞再発抑制に係る診療下における抗血小板薬を対象に、ジェネリック医薬品と先発医薬品の処方実態や臨床転帰に関する異同について検討する。
調査目的	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査1（実態評価）： アスピリン、クロピドグレル硫酸塩及びシロスタゾールのジェネリック医薬品及び先発医薬品の処方実態を確認する。 ■ 調査2（リスク評価）： クロピドグレル硫酸塩及びシロスタゾールのジェネリック医薬品及び先発医薬品の脳梗塞再発及び出血性イベントの発現状況等を比較する。
MID-NET® の選定理由 とデータ期間	<p>選定理由：本調査の評価項目の一つとして設定した脳梗塞再発を特定するにあたり、「入院にて治療を行った急性期脳梗塞」に関するアウトカムバリデーション研究を既に実施していること、及び対象医薬品が処方されている患者が一定程度存在していると想定されたことから選択</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2023年3月31日</p> <p>データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関（10拠点22病院）のデータを利用</p>
調査方法 の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査の対象集団 <p>本調査では、調査1及び調査2において、対象医薬品ごとにコホートを設定した。2009年7月1日以降に対象医薬品の処方のある患者のうち、対象医薬品の初回処方日（以下、「t_0」）の30日前からt_0当日までの間に脳梗塞の診断記録があり、t_0-90日より前に医療情報が存在し、除外基準[*]を満たさない患者を調査の対象集団とした。t_0時点の対象医薬品ごとに Authorized Generic²（以下、「AG」）を除くジェネリック医薬品（以下、「曝露群」）と AG を含む先発医薬品（以下、「対照群」）</p>

¹ アスピリンについては、バイアスピリン錠 100mg を先発医薬品、その他のアスピリン腸溶錠をジェネリック医薬品として取り扱った。

² https://www.hokeni.org/docs/2022112800017/file_contents/AG.pdf より特定した。

を比較するコホートをそれぞれ設定した。

※ 除外基準（調査2では以下の①～⑤を用い、調査1では①③④⑤を除外基準として用いる）

- ① t0-90日からt0当日までの期間（以下、「Look back 期間」）に、心原性脳梗塞又は心房細動の病名が付与されている、又は機械的血栓回収療法が施行されている
- ② Look back 期間に、「頭蓋内出血、硬膜下血腫、眼底出血、鼻出血、肺出血、腹部血腫、後腹膜出血、上部消化管出血、下部消化管出血」のいずれかの病名が付与されている
- ③ t0時点で、クロピドグレル硫酸塩及びシロスタゾールの両方の処方がある、またはジェネリック医薬品と先発品の処方が混在する
- ④ t0時点での対象医薬品の処方が一般名対応用コードのみで記録されている
- ⑤ t0時点の対象医薬品について、追跡期間が0日である

■ 追跡期間の定義

<追跡期間の開始日>t0の翌日

<追跡期間の終了日>

調査1では以下の①～③、調査2では以下の①～④のいずれか早い日とする。

- ① 最後の処方終了日の30日後
- ② t0時点の対象医薬品と同一の一般名で異なる群に属する対象医薬品の処方開始日^{*}
- ③ データ期間の終了日
- ④ アウトカムの発現日

^{*}調査1では、切替え後の患者の処方継続期間を別途集計する必要があるため、当該患者は引き続き追跡を継続し、追跡終了条件①と③のうち最も早い日を追跡終了日とする。

■ アウトカム定義（調査2のみで使用）

調査対象集団のうち追跡開始日以降に、以下のアウトカム定義にそれぞれ初めて該当した日をアウトカムの発現日として設定した。

<有効性評価項目：脳梗塞再発>

MID-NET[®]を用いて行われた「入院にて治療を行った急性期脳梗塞」のバリデーション研究³で定義された Definition-8（陽性的中度 84.3%、感度 88.9%）を満たした場合

<安全性評価項目：入院治療を伴う出血性イベント>

「頭蓋内出血、硬膜下血腫、眼底出血、鼻出血、肺出血、腹部血腫、後腹膜出血、上部消化管出血、下部消化管出血」のいずれかの病名が、DPCデータ様式1における「主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに新規に付与された場合

³ Tanigawa M, Kohama M, Nonaka T, et al. Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 May;31(5):524-533.

<安全性探索的評価項目 1：輸血又は止血処置を伴う出血性イベント>

以下の条件 1 かつ条件 2 を満たした場合

- 条件 1. 「頭蓋内出血、硬膜下血腫、眼底出血、鼻出血、肺出血、腹部血腫、後腹膜出血、上部消化管出血、下部消化管出血」のいずれかの病名が新規に付与された場合（疑い病名か否かは問わない）
- 条件 2. 条件 1 の病名が付与された、前後 30 日以内に輸血投与又は止血処置が行われた場合

<安全性探索的評価項目 2：全ての出血性イベント>

「頭蓋内出血、硬膜下血腫、眼底出血、鼻出血、肺出血、腹部血腫、後腹膜出血、上部消化管出血、下部消化管出血」のいずれかの病名が新規に付与された場合（疑い病名か否かは問わない）

■ 解析を行う項目及び方法

● 調査 1（実態評価）

<処方実態等の確認>

各コホートの曝露群と対照群における継続患者及び切替え患者^{*}をそれぞれ特定し、継続患者については t_0 を含む t_0 前 90 日間、切替え患者については t_0 を含む t_0 前 90 日間及び切替え日を含む切替え日前 90 日間の患者背景（性別、年齢、医薬品の処方歴及び疾患の既往歴等）及び追跡期間を集計した。なお、患者背景を確認する期間中に同じ検査項目が複数回測定されている場合には、 t_0 又は切替え日に最も近い時点（ t_0 又は切替え日を含む）の検査値を集計対象とした。また、同日に同じ検査項目が複数回測定されている場合には、臨床的に重症度の高い検査値を集計対象とした。

※ 切替え患者の定義：

追跡期間中に先発医薬品から同一有効成分のジェネリック医薬品に切り替えた患者、又はジェネリック医薬品から同一有効成分の先発医薬品に切り替えた患者

● 調査 2（リスク評価）

- 各コホートの曝露群及び対照群の患者数、追跡期間、アウトカムの発現数、アウトカム発現までの期間等の要約統計量を算出した。
- 主解析として、Cox 比例ハザードモデルを用い、各アウトカム定義に関する粗ハザード比及び調整ハザード比並びに各 95%信頼区間を推定した。調整ハザード比に関しては、患者背景因子として集計した因子の中から、事前に規定した 25 種類の臨床的に重要と考えられる共変量について、各コホートの曝露群と対照群の組合せごとに推定した傾向スコアに基づいた Standardized Mortality Ratio Weight 法（以下、「SMRW 法」）を用いて重み付けを行って推定した。

調査結果

■ 調査 1（実態評価）

<p>の概略</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 対象集団 組入れ基準を満たし、除外基準に該当しなかった患者数はアスピリンで 15,373 人、クロピドグレル硫酸塩で 12,168 人、シロスタゾールで 7,894 人であった(別添表 1)。 ● 処方実態等の確認 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ジェネリック医薬品から先発医薬品に切り替えた患者(曝露群における切替え患者)の割合及び先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた患者(対照群における切替え患者)の割合は別添表 1 のとおりであった。曝露群の患者数が限定的であったアスピリンを除くと、各コホートの切替え患者の割合は、曝露群では 2.4~6.9%、対照群では 1.1~8.4%であり、クロピドグレル硫酸塩ではジェネリック医薬品から先発医薬品に切り替えた患者の割合が最も高く、シロスタゾールでは先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた患者の割合が最も高かった。 ➢ 追跡期間に関しては別添表 2 のとおりであった。継続患者に比べて切替え患者の患者数が十分ではなく、追跡期間の中央値にばらつきが認められたが、対照群の切替え患者より曝露群の方が切替え前の追跡期間が短い傾向にあった。 ➢ 患者背景について、いずれのコホートにおいても薬剤の切替えに影響を及ぼしたと想定されるような傾向は認められなかった。 ■ 調査 2 (リスク評価) ● 対象集団 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 組入れ基準を満たし、除外基準に該当しなかった患者数は 13,804 人であった。各コホートの人数の内訳及び患者背景は別添表 3 のとおりであり、クロピドグレル硫酸塩の曝露群の症例数は対照群と比較すると限定的であった。シロスタゾールの曝露群と対照群の間に明らかな患者背景の分布の相違は認められなかったが、クロピドグレル硫酸塩では、年齢、性別及び脂質異常症治療薬の併用の有無をはじめとする因子について、曝露群と対照群の分布に相違が認められた。 ● 有効性及び安全性評価項目の発現頻度の比較 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 各コホートの追跡期間の要約統計量、アウトカム発現までの日数の要約統計量、アウトカム発現者数、アウトカム発現割合は別添表 4 及び表 5 のとおりであり、各アウトカムについてカプランマイヤー法により推定した 2 年累積発現率は別添表 6 のとおりであった。曝露群と対照群の間で、追跡期間の日数及びアウトカム発現までの日数の中央値に差が認められており、対照群で中央値が遅い傾向が認められた。対照群は組入れ期間の開始日(2009 年 7 月)から販売が開始されていたが、曝露群はクロピドグレル硫酸塩で 2015 年 6 月、シロスタゾールの一般名を持つ医薬品のうち本調査において処方患者の大半を占めたシロスタゾール OD 錠で 2014 年 6 月に販売が開始されており、最長の追跡可能期間に
------------	--

相違があったことが原因であると考えられた。そこで、追加解析として、追跡期間終了日の条件の一つに「追跡開始日から2年」を追加して解析したところ、アウトカム発現までの中央値は曝露群と対照群の間で、有効性評価項目についてはほぼ同等の日数となることが確認された（別添表4及び表5）。以上より、対照群のアウトカム発現の中央値が遅い原因は、最長の追跡可能期間の相違によるものであると考えられ、病理学的な要因によるものではないと考えられた。

- 傾向スコアに基づいた SMRW 法を用いた重み付けを行った結果、シロスタゾールでは全ての共変量について Standardized Mean Difference (SMD) の絶対値は低く、両群の患者背景が適切に調整されたが、クロピドグレル硫酸塩では SMD の絶対値が高い共変量が残存した。
- 有効性評価項目に関する対照群に対する曝露群の全期間を対象とした調整ハザード比は、クロピドグレル硫酸塩において 1.23 (95%信頼区間: 0.90-1.70)、シロスタゾールにおいて 0.87 (95%信頼区間: 0.68-1.11) であり、95%信頼区間は 1.00 を含んでいた（別添図 1）。
- 安全性評価項目、安全性探索的評価項目 1、安全性探索的評価項目 2 に関する対照群に対する曝露群の全期間を対象とした調整ハザード比は、クロピドグレル硫酸塩においてそれぞれ 1.04 (95%信頼区間: 0.63-1.72)、0.88 (95%信頼区間: 0.55-1.39)、0.78 (95%信頼区間: 0.62-0.97) であり、95%信頼区間は 1.00 を含んでいた（別添図 1）。一方で、シロスタゾールではそれぞれ 0.68 (95%信頼区間: 0.46-0.99)、0.86 (95%信頼区間: 0.62-1.19)、0.67 (95%信頼区間: 0.58-0.78) であり、一部の評価項目で 95%信頼区間の上限が 1.00 を下回った（別添図 2）。
- クロピドグレル硫酸塩では患者背景の調整が不十分となったため、クロピドグレル硫酸塩及びシロスタゾールについて傾向スコアに基づいて、1対1でマッチングする追加解析を実施した結果、それぞれ 631 組、1526 組の患者が対象となり、SMRW 法を用いて調整したハザード比の結果と比較したハザード比の傾向の変化は認められなかった（別添図 1 及び図 2）。

■ 結果を踏まえた考察

• 調査 1 (実態評価)

- 一般的には、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えることが想定されるが、ジェネリック医薬品から先発医薬品に切り替える患者も一定数存在することが確認された。特に、クロピドグレル硫酸塩のジェネリック医薬品から先発医薬品に切り替える患者の割合が高く、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替える患者が少なかった理由として、本調査の対象者において、クロピドグレル硫酸塩の AG を含む先発医薬品の処方件数が多かったこと、AG の販売日を起点に先発医薬品の処方数は減少し、AG の処方数が増加したことから、対照群（先発医薬品）に含めた AG への切替えが考えられた。
- ジェネリック医薬品の継続患者と切替え患者、ジェネリック医薬品と先発医薬

品の切替え患者の比較において、併存疾患や併用薬等の患者背景因子については、いずれのコホートにおいても特段の差異や一貫した傾向は認められなかったことから、ジェネリック医薬品から先発医薬品への切替え理由や切替え前の追跡期間が短かった理由については、医療情報データベース上では捕捉できない、患者や医療従事者等の個々の判断に起因すると考えられた。

- **調査2 (リスク評価)**

- 本邦で製造販売承認を有し脳梗塞再発抑制治療の第一選択薬として処方される抗血小板薬二剤について、傾向スコアを用いた重み付け及びマッチングにより患者背景を調整した解析を実施した結果、
 - ✓ 有効性評価項目（脳梗塞再発）については、未調整及び調整済みハザード比の推定の結果、対照群（先発医薬品）と曝露群（ジェネリック医薬品）の間で発現リスクに明らかな差異は認められなかった。
 - ✓ 安全性評価項目（出血性イベント）については、安全性評価項目（入院治療を伴う出血性イベント）、安全性探索的評価項目 1（輸血又は止血処置を伴う出血性イベント）、安全性探索的評価項目 2（全ての出血性イベント）の三種類のアウトカム定義を設定して検討した。その結果、シロスタゾールの安全性評価項目において、重み付けによる調整ハザード比の信頼区間の上限がわずかに 1.00 を下回ったが、マッチングによる調整ハザード比の結果と併せて評価すると、発現リスクに明らかな差異が認められるとは判断できないと考えた。また、安全性探索的評価項目 2 で曝露群の発現リスクが低い結果が得られたが、当該定義は病名の付与のみで、かつ疑い病名も含む条件でアウトカムを捕捉するものであったことから、軽度の出血を多く捕捉している可能性や出血が発症していない症例を捕捉している可能性も否定できないと考えられた。
- したがって、本調査結果は慎重に解釈する必要があるものの、本調査結果を以て抗血小板薬のジェネリック医薬品及び先発医薬品における脳梗塞再発及び出血性イベントの発現リスクに明らかな差異があるとは結論付けられないと考えた。

- **本調査の主な限界**

- 電子カルテにおける処方オーダーの商品名の情報を基に先発医薬品又はジェネリック医薬品に分類しており、実際に調剤された医薬品の商品名の情報が取得できないため、曝露群と対照群の誤分類が生じている可能性がある。
- 調査2において、有効性評価項目はアウトカムバリデーションが実施された定義を利用したが、三種類の安全性評価項目はいずれもアウトカムバリデーションが実施されていない定義であるため慎重に結果を解釈する必要がある。
- 調査2において、傾向スコアの手法を用いて交絡因子の調整を可能な限り行っているものの、潜在的な交絡因子が結果に影響を与えている可能性は否定でき

	<p>ない。例えば、Body mass index (BMI) や喫煙歴に関しては、いずれの群においても 6 割以上の割合の患者で情報が入手不能であり、十分な共変量としての調整が実施できなかった可能性がある。</p>
--	--

表 1. 調査 1 における各コホートの人数の内訳

コホート	曝露群 (ジェネリック医薬品)			対照群 (先発医薬品)		
	総患者数	継続患者数 (割合)	切替え患者数 (割合)	総患者数	継続患者数 (割合)	切替え患者数 (割合)
アスピリン	26	- (-)	- (-)	15,347	- (-)	- (-)
クロピドグレル硫酸塩	794	739 (93.1%)	55 (6.9%)	11,374	11,244 (98.9%)	130 (1.1%)
シロスタゾール	2,386	2,328 (97.6%)	58 (2.4%)	5,508	5,046 (91.6%)	462 (8.4%)

注) アスピリンについては、曝露群の人数が限定的であったため、継続患者及び切替え患者の検討を実施しないこととした。

表 2. 調査 1 における継続患者及び切替え患者の追跡期間の要約統計量

コホート	継続患者			切替え患者					
	患者数	中央値	(四分位範囲)	患者数	切替え前			切替え後	
					中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)
クロピドグレル硫酸塩									
曝露群 (ジェネリック医薬品)	739	63	(40 - 227)	55	7	(4 - 26)	52	(37 - 87)	
対照群 (先発医薬品)	11,244	77	(44 - 339)	130	285	(62 - 713)	277	(53 - 1,456)	
シロスタゾール									
曝露群 (ジェネリック医薬品)	2,328	62	(40 - 210)	58	13.5	(5 - 53)	61	(39 - 211)	
対照群 (先発医薬品)	5,046	70	(43 - 218)	462	463.5	(104 - 1,084)	442.5	(146 - 1,268)	

表 3. 調査 2 における患者背景

		クロピドグレル硫酸塩		シロスタゾール	
		曝露群 (ジェネリック医薬品) n = 729	対照群 (先発医薬品) n = 8,065	曝露群 (ジェネリック医薬品) n = 1,527	対照群 (先発医薬品) n = 3,483
年齢		74.8 (±12.2)	71.9 (±11.6)	72.5 (12.7)	71.1 (12.2)
性別	女性	313 (42.9)	3,037 (37.7)	603 (39.5)	1,365 (39.2)
	男性	416 (57.1)	5,028 (62.3)	924 (60.5)	2,118 (60.8)
喫煙歴	あり	100 (13.7)	1,045 (13.0)	179 (11.7)	263 (7.6)
	なし	180 (24.7)	1,407 (17.4)	231 (15.1)	448 (12.9)
	不明	449 (61.6)	5,613 (69.6)	1,117 (73.1)	2,772 (79.6)
BMI	25.0 以上	59 (8.1)	689 (8.5)	85 (5.6)	186 (5.3)
	25.0 未満	205 (28.1)	1,706 (21.2)	321 (21.0)	481 (13.8)
	不明	465 (63.8)	5,670 (70.3)	1,121 (73.4)	2,816 (80.8)
既往の有無	急性心筋梗塞	54 (7.4)	591 (7.3)	75 (4.9)	179 (5.1)
	うっ血性心不全	184 (25.2)	2,243 (27.8)	391 (25.6)	779 (22.4)
	睡眠時無呼吸症候群	<10* (<1.4)	115 (1.4)	24 (1.6)	39 (1.1)
	末梢動脈疾患	<10* (<1.4)	81 (1.0)	25 (1.6)	29 (0.8)
臨床検査値*	消化性潰瘍	67 (9.2)	1,827 (22.7)	282 (18.5)	801 (23.0)
	AST (U/L)	26.5 (28.3)	28.5 (52.3)	26.6 (28.3)	25.3 (17.6)
	ALT (U/L)	21.8 (28.1)	23.2 (40.2)	23.0 (26.8)	22.0 (19.0)
	ALP (U/L)	93.6 (49.2)	91.8 (49.1)	93.2 (53.1)	96.9 (55.3)
	GGT (U/L)	37.9 (49.7)	40.5 (62.5)	41.4 (63.0)	40.7 (67.4)
	T-BIL (mg/dL)	0.7 (0.5)	0.7 (0.4)	0.75 (0.43)	0.73 (0.48)
	LDL-C (mg/dL)	116.6 (40.5)	116.9 (37.9)	116.4 (37.0)	117.0 (36.9)
	eGFR	61.3 (21.2)	62.3 (23.9)	63.6 (30.8)	63.8 (28.7)
	ヘモグロビン (g/dL)	13.1 (2.0)	13.2 (2.0)	13.0 (2.0)	13.1 (1.9)
	アルブミン(g/dL)	3.9 (0.6)	3.9 (0.6)	3.83 (0.61)	3.93 (0.58)
併用薬	ヘモグロビン A1c (%)	6.3 (1.2)	6.4 (1.3)	6.33 (1.29)	6.32 (1.21)
	抗血小板薬 2 剤併用療法	155 (21.3)	3,145 (39.0)	236 (15.5)	633 (18.2)
	降圧薬	316 (43.3)	4,021 (49.9)	740 (48.5)	1,638 (47.0)
	経口血糖降下薬	105 (14.4)	1,326 (16.4)	235 (15.4)	532 (15.3)
	インスリン製剤	64 (8.8)	923 (11.4)	138 (9.0)	350 (10.0)
	脂質異常症治療薬	495 (67.9)	3,193 (39.6)	539 (35.3)	1,108 (31.8)

表 3. 調査 2 における患者背景

		クロピドグレル硫酸塩		シロスタゾール	
		曝露群 (ジェネリック医薬品) n = 729	対照群 (先発医薬品) n = 8,065	曝露群 (ジェネリック医薬品) n = 1,527	対照群 (先発医薬品) n = 3,483
組入りに係る脳 梗塞の病型	アルガトロバン	310 (42.5)	1,651 (20.5)	132 (8.6)	399 (11.5)
	エダラボン	367 (50.3)	2,000 (24.8)	256 (16.8)	630 (18.1)
	非ステロイド性抗炎症薬	130 (17.8)	1,831 (22.7)	372 (24.4)	889 (25.5)
	アテローム血栓性脳梗塞	336 (46.1)	2,010 (24.9)	198 (13.0)	426 (12.2)
	ラクナ梗塞	75 (10.3)	1,560 (19.3)	316 (20.7)	658 (18.9)
	その他の脳梗塞	318 (43.6)	4,495 (55.7)	1,013 (66.3)	2,399 (68.9)
組入りに係る脳 梗塞の発症日か ら対象医薬品投 与開始日までの 日数	0 日	469 (64.3)	3,329 (41.3)	686 (44.9)	1,444 (41.5)
	1~7 日	129 (17.7)	2,564 (31.8)	468 (30.6)	995 (28.6)
	8~14 日	52 (7.1)	871 (10.8)	172 (11.3)	426 (12.2)
	15 日以上	79 (10.8)	1,301 (16.1)	201 (13.2)	618 (17.7)

注) 連続変数については、平均値±SD の値を提示した。カテゴリカル変数については、人数、%の値を提示した。

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の集計値が特定できないようマスクしている。

略語：AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; ALP, アルカリフォスファターゼ; BMI, body mass index; GGT, ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ; 総ビリルビン; LDL-C, Low Density Lipoprotein cholesterol; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

表 4. 調査 2 のクロピドグレル硫酸塩における追跡期間及び各アウトカム発現までの期間

アウトカム	ジェネリック医薬品 n = 729		先発医薬品 n = 8,065		ジェネリック医薬品 n = 729		先発医薬品 n = 8,065			
	追跡期間 (日数)		追跡期間 (日数)		発現者数	発現までの日数		発現者数	発現までの日数	
	中央値	(四分位範囲)	中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)
全ての追跡期間での検討										
有効性評価項目	54	(33 - 144)	73	(43 - 302)	41	226	(75 - 486)	509	396	(89 - 1,131)
安全性評価項目	56	(34 - 147)	74	(44 - 316)	16	238	(83.5 - 654.5)	253	891	(371 - 1,654)
安全性探索的評価項目 1	55	(34 - 147)	74	(44 - 310)	19	82	(42 - 627)	342	557	(148 - 1,398)
安全性探索的評価項目 2	54	(34 - 129)	71	(43 - 277)	79	311	(66 - 725)	1,609	583	(182 - 1,357)
最長の追跡期間を 2 年間に限定した時の検討										
有効性評価項目	54	(33 - 144)	73	(43 - 302)	35	189	(31 - 407)	330	152.5	(32 - 366)
安全性評価項目	56	(34 - 147)	74	(44 - 316)	13	205	(82 - 617)	112	335.5	(141.5 - 508.5)
安全性探索的評価項目 1	55	(34 - 147)	74	(44 - 310)	16	59.5	(41.5 - 305.5)	196	202	(52.5 - 395.5)
安全性探索的評価項目 2	54	(34 - 129)	71	(43 - 277)	61	223	(48 - 401)	915	218	(71 - 434)

表 5. 調査 2 のシロスタゾールにおける追跡期間及び各アウトカム発現までの期間

アウトカム	ジェネリック医薬品 n = 1,527		先発医薬品 n = 3,483		ジェネリック医薬品 n = 1,527		先発医薬品 n = 3,483			
	追跡期間 (日数)		追跡期間 (日数)		発現者数	発現までの日数		発現者数	発現までの日数	
	中央値	(四分位範囲)	中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)
全ての追跡期間での検討										
有効性評価項目	60	(39 - 228)	79	(44 - 303)	86	288	(60 - 705)	263	626	(142 - 1,491)
安全性評価項目	61	(39 - 231)	81	(45 - 311)	31	692	(198 - 1,359)	125	1,080	(370 - 2,110)
安全性探索的評価項目 1	61	(39 - 231)	78	(44 - 310)	46	509	(198 - 1,116)	140	791	(140 - 1,865.5)
安全性探索的評価項目 2	60	(39 - 222)	77	(43 - 287)	208	451	(184 - 1,089)	816	824.5	(210.5 - 1,837)
最長の追跡期間を 2 年間に限定した時の検討										
有効性評価項目	60	(39 - 228)	79	(44 - 303)	66	166.5	(40 - 348)	147	165	(31 - 395)
安全性評価項目	61	(39 - 231)	81	(45 - 311)	16	212.5	(84.5 - 408.5)	47	245	(115 - 512)
安全性探索的評価項目 1	61	(39 - 231)	80	(44 - 310)	30	278	(76 - 432)	67	131	(40 - 346)
安全性探索的評価項目 2	60	(39 - 222)	77	(43 - 287)	131	249	(88 - 414)	380	181	(47 - 436)

表 6. 調査 2 における各アウトカムの 2 年累積発現率

アウトカム	クロピドグレル硫酸塩		シロスタゾール	
	ジェネリック医薬品		ジェネリック医薬品	
	n = 729		n = 1,527	
	2 年累積発現率 (%)		2 年累積発現率 (%)	
	点推定値 (95%信頼区間)		点推定値 (95%信頼区間)	
有効性評価項目	16.9	(11.9 - 23.8)	12.1	(10.9 - 13.4)
安全性評価項目	7.4	(4.0 - 13.5)	6.6	(5.7 - 7.7)
安全性探索的評価項目 1	5.7	(3.1 - 10.4)	8.5	(7.5 - 9.7)
安全性探索的評価項目 2	24.7	(19.2 - 31.6)	35.0	(33.3 - 36.7)

注) 2 年累積発現率は、カプランマイヤー法により推定した。

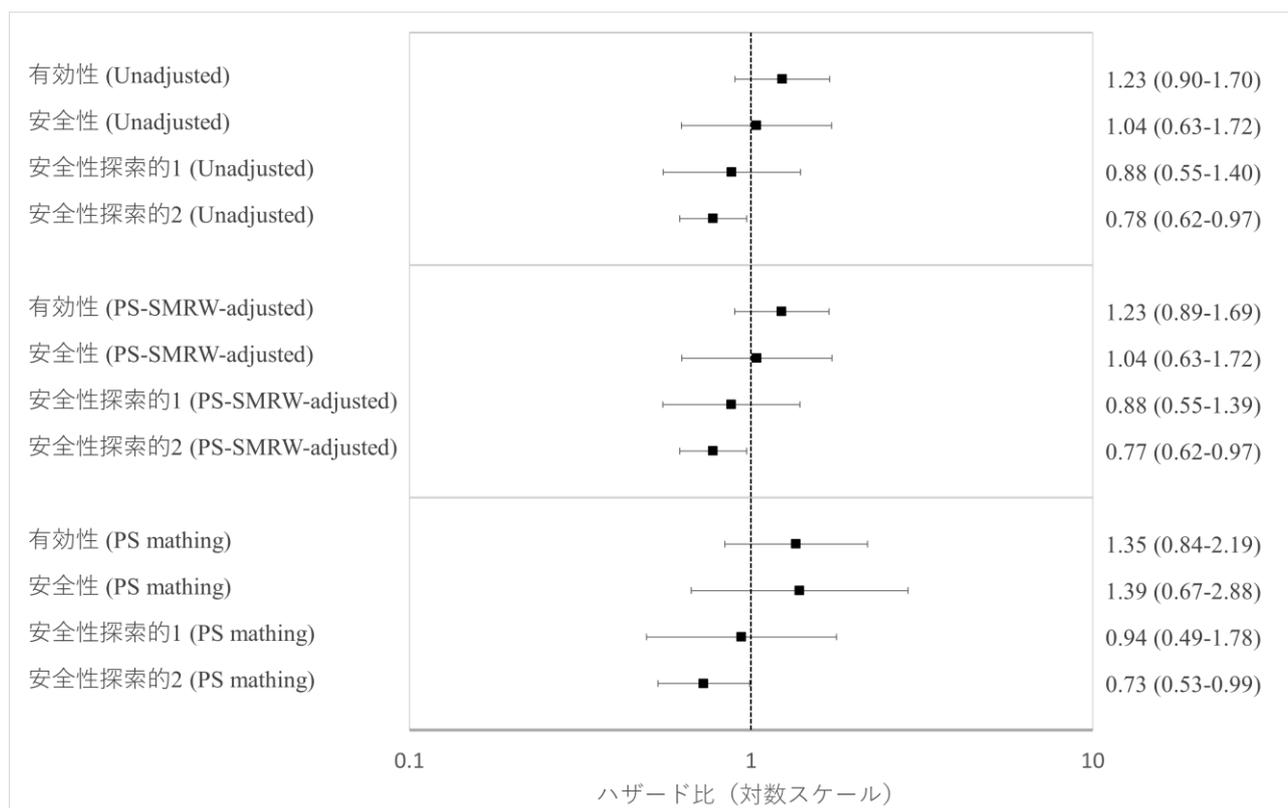


図 1. クロピドグレル硫酸塩における先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその 95% 信頼区間

注) 調整ハザード比の推定には、各コホートの対照群と曝露群の組合せごとに推定した傾向スコアに基づいた SMRW 法を用いた。また、アウトカム発現者数の少ない評価項目については、調整ハザード比の推定精度が低い点に留意が必要である。

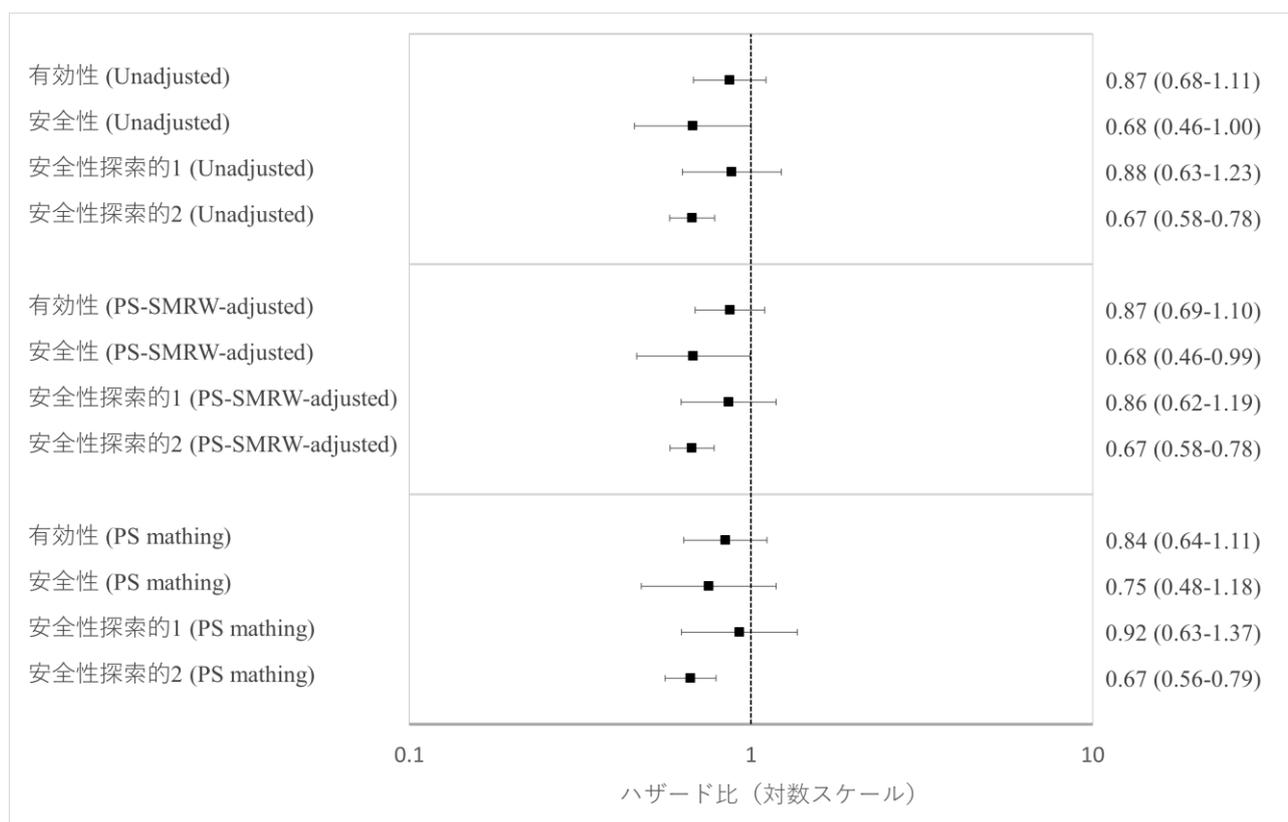


図 2. シロスタゾールにおける先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその 95%信頼区間

注) 調整ハザード比の推定には、各コホートの対照群と曝露群の組合せごとに推定した傾向スコアに基づいた SMRW 法を用いた。また、アウトカム発現者数の少ない群については、調整ハザード比の推定精度が低い点に留意が必要である。

調査・研究 の名称	NDB を用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価
調査対象 品目	<p>■ 以下の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の経口剤</p> <p>アセメタシン、アンピロキシカム、イブプロフェン、インドメタシン ファルネシル、エトドラク、オキサプロジン、ザルトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、セレコキシブ、チアプロフェン酸、チアラミド塩酸塩、ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカム、ブコローム、プラノプロフェン、フルフェナム酸アルミニウム、フルルビプロフェン、プログルメタシンマレイン酸、メフェナム酸、メロキシカム、モフェゾラク、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ロルノキシカム</p> <p>■ NSAIDs と同様に解熱鎮痛消炎剤に分類される以下の医薬品の経口剤</p> <p>アスピリン（薬効小分類 114 のみ）</p>
調査背景	<p>■ 米国では、米国食品医薬品局（FDA）により、アスピリンを除くすべての NSAIDs について、Boxed Warning 及び Warnings and Precautions に「致命的な心筋梗塞と脳卒中」を追記した上で、以下のような心血管系イベントに関する具体的な注意喚起を記載するよう添付文書の改訂が指示されている¹。また、欧州でも同様に、欧州医薬品庁（EMA）により、すべての NSAIDs について、心血管系イベントの注意喚起を追記するよう添付文書の改訂が指示されている²。</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAIDs 使用后、最初の数週間でも心臓発作や脳卒中が生じる可能性があること NSAIDs の長期間の使用はリスクを増大させる可能性があること 高用量の使用はリスクが高いこと <p>¹ Food and Drug Administration. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. https://www.fda.gov/media/92768/download. Accessed 2024/8/1.</p> <p>² European Medicines Agency. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-same-cardiovascular-precautions-diclofenac-selective-cox-2-inhibitors_en.pdf. Accessed 2024/8/1.</p> <p>■ 本邦では、NSAIDs のうちセレコキシブ及びジクロフェナクナトリウムについては注意事項等情報において心血管系イベントが注意喚起されている一方、その他の NSAIDs については注意喚起はされておらず、心血管系イベントの注意喚起状況が NSAIDs で異なっている。</p>
調査目的	慢性疾患患者（関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群又は腱・腱鞘炎）を対象とし、NSAIDs の使用時期及び処方継続期間の日数と心血管系イベント発現との関連を検討する。
NDB の選 定理由とデ ータ期間	<p>選定理由：異なる医療機関における処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2012年4月1日～2020年3月31日</p>
調査方法の 概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p>2013年1月1日から2020年3月31日までの期間（組入れ期間）において、慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群又は腱・腱鞘炎）の傷病名の付与と同月又はその1か月後の末日までに NSAIDs の調剤又は処方がある患者を特定した。また、当該 NSAIDs の調剤又は処方のうち、組入れ期間において最も早い調剤日又は処方日を t_0 とした。このうち、① t_0 において20歳未満の患者、② t_0 の270日以上前に診療報酬請求がない患者、又は③ t_0 前180日間に NSAIDs の処方継続期間³の開始日又は終了日がある患者を除外し、調査対象集団とした。なお、t_0 を追跡開始日とし、心血管系イベントの発現日又は最終の診療報酬請求がある月の末日のうち最も早い日を追跡終了日とした。</p>

³ NSAIDs の処方日又は調剤日に処方日数を加えた期間。なお、先行する処方継続期間の終了日と後続の処方継続期間の開始日が 14 日以内の場合は、両者をまとめて一つの処方継続期間とした。

■ 解析対象集団

Nested case-control デザインに基づき、以下のケース又はコントロールの定義を満たす患者を解析対象集団とした。

- ケース：追跡期間中に心血管系イベント（急性冠症候群⁴、脳梗塞⁵及び脳出血⁶の複合アウトカム）を発現した患者（最も早い入院年月日を Index date とした）
- コントロール：各ケースに対し、Index date 時点において非ケースの患者のうち、マッチング因子（性別、年齢、追跡開始年及び心血管系イベントの既往の有無）が一致する患者（ケース 1 例につき最大 10 例をランダムサンプリング）

⁴ 「急性冠症候群」の傷病名がある入院年月日が記録されており、入院年月日の前日から 30 日後までの期間において、「経皮的冠動脈インターベンション」、「冠動脈バイパス手術」、「大動脈バルーンパンピング」、「経皮的心肺補助法」又は「血栓溶解法」のうち少なくとも 1 つの実施があること

⁵ 「脳梗塞」の傷病名がある入院年月日が記録されており、入院年月日の前日から 30 日後までの期間において、「コンピュータ断層撮影」、「磁気共鳴血管画像撮影」又は「磁気共鳴コンピュータ断層撮影」のうち少なくとも 1 つの実施があり、かつ、「脳保護薬」、「抗血小板薬（注射）」、「抗凝固薬（注射）」、「血栓溶解薬」、「抗浮腫薬」、「開頭術」又は「血栓回収療法」のうち少なくとも 1 つの処方又は実施があること

⁶ 「脳出血」の傷病名がある入院年月日が記録されており、入院年月日の前日から 30 日後までの期間において、「コンピュータ断層撮影」、「磁気共鳴血管画像撮影」又は「磁気共鳴コンピュータ断層撮影」のうち少なくとも 1 つの実施があり、かつ、「抗浮腫薬」、「降圧剤（注射）」又は「血腫除去術」のうち少なくとも 1 つの処方又は実施があること

■ 曝露又は非曝露

- 曝露区分 1：Index date 当日までの期間に処方継続期間の開始日を有する NSAIDs のうち、Index date に最も近い処方継続期間の終了日を有する NSAIDs に注目して、当該 NSAIDs の処方継続期間の終了日と Index date との位置関係を踏まえて、次のとおり分類⁷した。

① Current use：処方継続期間の終了日が Index date の前 14 日間にある、又は処方継続期間が Index date 以前に開始し Index date 以降に終了している

② Recent use：処方継続期間の終了日が Index date の 15 日前から 90 日前の期間にある

③ Past use：処方継続期間の終了日が Index date の 91 日前から 180 日前の期間にある

- 曝露区分 2：曝露区分 1 にて Current use に分類された患者を対象に、Current use に分類された処方継続期間の日数⁸を踏まえて、次のとおり分類⁹した。

① Short use：処方継続期間の日数が 30 日未満

② Medium use：処方継続期間の日数が 30 日以上 90 日未満

③ Long use：処方継続期間の日数が 90 日以上

- 非曝露（Nonuse）：Index date の前 180 日間にいずれの NSAIDs の処方継続期間の開始日又は終了日がない。

⁷ 分類された曝露区分内に異なる NSAIDs の処方継続期間の終了日も存在した場合、その患者の NSAIDs 名は「複数 NSAIDs」とした。

⁸ 処方継続期間が Index date 以前に開始し Index date 以降に終了している場合には、その患者の処方継続期間の日数は、処方継続期間の開始日から index date までの日数で算出した。

⁹ 曝露区分 2 では複数 NSAIDs は評価対象外とした。

■ 解析方法

条件付きロジスティック回帰¹⁰を用い、非曝露に対する曝露区分 1 及び曝露区分 2 における各 NSAIDs の調整オッズ比と 95%信頼区間を推定した。なお、対比を用い、各曝露区分の調整オッズ比の統合値と 95%信頼区間を推定した。

¹⁰ マッチングペアを層別因子とし、高血圧、糖尿病、脂質異常症、不整脈、抗血小板薬、抗凝固薬、心不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び関節リウマチを調整因子とした。

調査結果の概略

■ 解析対象集団

- 調査対象集団 31,403,138 人のうち、ケース及びコントロールとして、それぞれ 833,757 人及び 8,337,570 人を特定した。

- ケース及びコントロールにおける患者背景については、高血圧（ケース：62.55%、コントロール：55.21%、以下同順）、糖尿病（21.26%、14.15%）、不整脈（14.48%、10.11%）、心不全（34.96%、28.42%）及び慢性腎臓病の既往（7.64%、4.72%）並びに抗血小板薬（32.61%、22.64%）及び抗凝固薬（11.95%、7.50%）の処方分布において、標準化差が0.1を超える差異がみられた。

■ NSAIDsの使用時期と心血管系イベント発現の関連性（曝露区分1）

- NSAIDsの使用時期と心血管系イベント発現の関連性を評価した結果は別紙図1のとおりである。Nonuseに対する各曝露区分の調整オッズ比の統合値（95%信頼区間）は、Current useで1.41（1.36-1.46）、Recent useで1.00（0.96-1.04）、Past useで0.96（0.91-1.01）であった。Current useにおいて、調整オッズ比が最も高かったNSAIDsはアスピリンの20.47（19.79-21.18）であり、オキサプロジン及びフルルビプロフェン以外のNSAIDsにおいては、調整オッズ比の点推定値は1.00を上回っていた。また、複数NSAIDsの調整オッズ比は2.63（2.57-2.69）であった。なお、アスピリン及び複数NSAIDsを除いた場合におけるNonuseに対するCurrent useの調整オッズ比の統合値は1.24（1.19-1.28）であった。
- 曝露区分1の判定に用いるNSAIDsについて、Index date前日までの期間に処方継続期間の開始日を有するNSAIDsに限定した上で、Index dateに最も近い処方継続期間の終了日を有するNSAIDsに注目して同様の解析を実施した結果は、別紙図2のとおりである。Nonuseに対するCurrent useの調整オッズ比の統合値（95%信頼区間）は1.20（1.16-1.25）であった。Current useにおいて、アスピリンの調整オッズ比は1.22（1.13-1.33）、複数NSAIDsの調整オッズ比は1.61（1.57-1.66）であり、Index date当日までの期間に処方継続期間の開始日を有するNSAIDsを含めた場合と比較し、大きく減少した。

■ NSAIDsの処方継続期間の日数と心血管系イベント発現の関連性（曝露区分2）

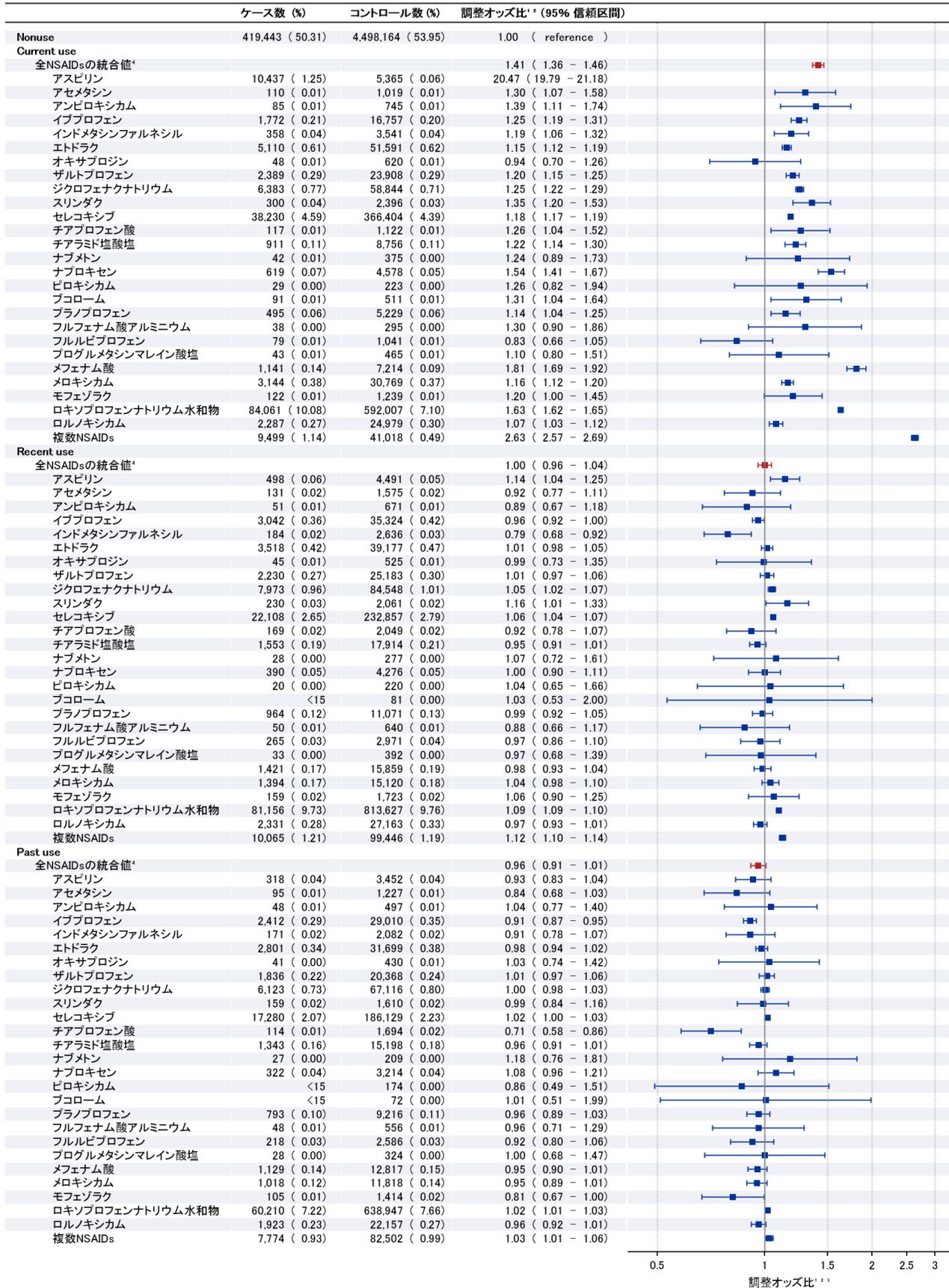
NSAIDsの処方継続期間の日数と心血管系イベント発現の関連性を評価した結果は、別紙図3のとおりである。Nonuseに対する各曝露区分の調整オッズ比の統合値（95%信頼区間）は、Short useで1.50（1.43-1.58）、Medium useで1.15（1.01-1.31）、Long useで1.10（0.96-1.25）であった。

■ 結果を踏まえた考察

- NSAIDsの使用時期と心血管系イベント発現の関連性を評価した結果、Nonuseと比較してCurrent useにて、NSAIDs（アスピリンを除く）による心血管系イベント発現のリスク増加傾向が認められた。なお、オキサプロジン及びフルルビプロフェンではCurrent useの調整オッズ比の点推定値は1.00を下回っていたものの、ケース数がそれぞれ48例及び79例と限られており、本調査の結果から心血管系イベント発現のリスクが低いと判断することは困難であった。
- アスピリンについては、Current useにて高い調整オッズ比が認められたものの、Index date前日までの期間に処方継続期間の開始日を有するNSAIDsに限定することで調整オッズ比が大きく低下した。これより、Current useにて高い調整オッズ比が認められた理由は、心血管系イベント発現の処置として処方されたアスピリンが解析対象（薬効小分類114）に含まれていたことと推察された。なお、Index date前日までの期間に処方継続期間の開始日を有するNSAIDsに限定した場合においてもアスピリンの調整オッズ比は1.00を上回っていたが、心血管系イベント発現リスクが高い患者に対して、アスピリンが予防的

に処方されていた可能性も否定できないこと等を踏まえると、本調査の結果からは、アスピリンと心血管系イベント発現との関連は評価できなかった。

- NSAIDs の処方継続期間の日数と心血管系イベント発現の関連性を評価した結果、Nonuse と比較して Short use にて、NSAIDs（アスピリンを除く）による心血管系イベント発現のリスク増加傾向が認められた。本調査では処方継続期間の日数の増加に伴う心血管系イベント発現のリスク増加傾向は認められなかったものの、Medium use 及び Long use においては、心血管系イベントの発現数が少なく信頼区間が広いこと等に留意が必要である。
- 本調査は、先行研究や臨床的観点を踏まえて心血管系イベント発現を特定する条件を設定しているものの、その条件の妥当性についてバリデーションは実施されていないこと、潜在的な交絡因子（例：飲酒歴や Body Mass Index 等）及び曝露状況の変化に影響する追跡期間中の交絡因子の変化等が結果に影響を与えている可能性は否定できないこと、一般用医薬品・要指導医薬品として使用される NSAIDs については捕捉できていないこと等の限界があることに留意が必要である。



¹⁾ 条件付きロジスティック回帰モデルを用いて推定。

²⁾ 高血圧、糖尿病、脂質異常症、不整脈、抗血小板薬、抗凝固薬、心不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び関節リウマチで調整。

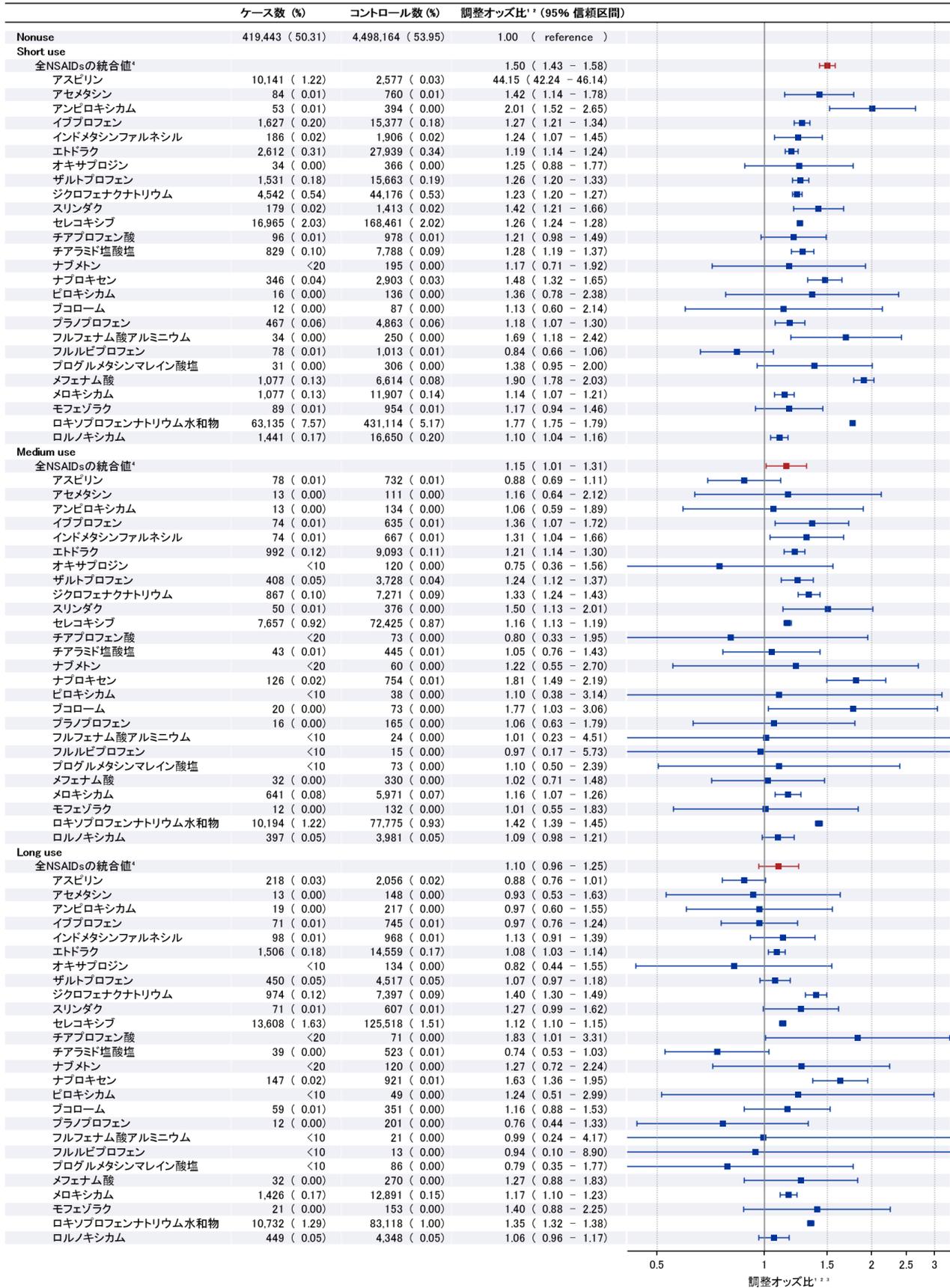
³⁾ Current useにおけるアスピリンの調整オッズ比については示していない。

⁴⁾ 対比を用いて推定。

図 1. NSAIDs の使用時期と心血管系イベント発現の関連性



図 2. NSAIDs の使用時期と心血管系イベント発現の関連
 (Index date 前日までの期間に処方継続期間の開始日を有する NSAIDs に限定)



¹ 条件付きロジスティック回帰モデルを用いて推定。

² 高血圧、糖尿病、脂質異常症、不整脈、抗血小板薬、抗凝固薬、心不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患及び関節リウマチで調整。

³ Short useにおけるアスピリンの調整オッズ比については示していない。

⁴ 対比を用いて推定。

図 3. NSAIDs の処方継続期間の日数と心血管系イベント発現の関連性

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年10月24日

調査・研究 の名称	MID-NET®に基づく COVID-19 ワクチンに関する安全性プロファイル等の評価
調査対象 品目	2022年1月末時点で、新型コロナウイルスによる感染症（以下、「COVID-19」）の予防の効能・効果で製造販売承認が取得された以下のワクチン（以下、「COVID-19 ワクチン」） <ul style="list-style-type: none"> • コロナウイルス修飾ウリジン（SARS-CoV-2）RNA ワクチン（コミナティ筋注、コミナティ筋注5～11歳用）（以下、「コミナティ」） • コロナウイルス修飾ウリジン（SARS-CoV-2）RNA ワクチン（スパイクボックス筋注）（以下、「スパイクボックス筋注」） • コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）（以下、「バキスゼブリア筋注」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬事承認された COVID-19 ワクチンの安全性に関しては、個別の副反応疑い報告に基づく安全性評価に加え、様々な調査が実施されてきているが、継続的に多様な情報源を活用し、安全性プロファイルを調査し、情報提供することは重要。 ■ 本調査では、本邦の実臨床下における COVID-19 ワクチンの安全性に関する情報提供を目的として、MID-NET®を活用して調査を実施することとした。
調査目的	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査 1（検査値の経時的推移の確認） COVID-19 ワクチン接種前後の各種検査値の経時的推移等を確認する。 ■ 調査 2（有害事象発現状況の探索的評価） COVID-19 ワクチン接種後の有害事象の発現状況について、Self-Controlled Case Series（以下、「SCCS」）デザインを用いて探索的に評価する。
MID-NET® の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：臨床検査結果を指標とした評価を実施するために選択</p> <p>データ期間：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査 1 2020年2月18日～2022年7月31日 • 調査 2 ①2020年1月15日～2022年7月31日 ②2019年1月1日～2022年7月31日 <p>データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関（10拠点 22病院）のデータを利用</p>
調査方法 の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査 1 • 対象集団 調査 1 では、対象集団を 2 つ作成した。 <ul style="list-style-type: none"> A) 本邦にて COVID-19 ワクチンの接種が開始された 2020 年 2 月 18 日以降に COVID-19 ワクチンの接種記録を有する症例 B) COVID-19 ワクチンの接種記録を有する症例のうち、接種記録数を被接種回数とみなした症例※ <p>※ 初回の接種記録日時点（以下、「t₁」）の年齢に基づき、18 歳以上の症例については、</p>

2021年11月11日（追加免疫の承認日）の前日までに初回のCOVID-19ワクチンの接種記録を有する症例、18歳未満の症例については、観察期間中に2回のCOVID-19ワクチン接種記録がある症例とした。

- **COVID-19 ワクチンの接種記録日前後における経時的推移を確認した検査項目**
複数の検査項目について、COVID-19 ワクチンの接種記録日前後における経時的推移を確認したが、本調査結果概要においては、一例としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の経時的推移を掲載した。
- **観察期間の定義**
観察期間は、データ期間中の最初の診療記録日から最後の診療記録日までとした。
- **解析を行う項目及び方法**
対象集団 A において、 t_1 時点の COVID-19 ワクチンの接種記録を基に COVID-19 ワクチンの商品名で分類し、以下について集計した。
 - 観察期間における COVID-19 ワクチンの接種記録状況
 - 観察期間の開始日から t_1 の前日までに記録された医薬品の処方歴及び既往歴

対象集団 B において、各 COVID-19 ワクチンの接種記録日前後における検査値の経時的推移を箱ひげ図により描画した。

- t_1 及び2回目のワクチン接種記録日（以下、「 t_2 」）を起点に各接種記録日の前日までの検査値が正常範囲内にあった症例に関して、検査値の経時的推移を箱ひげ図により描画した。なお、 t_2 を起点とする場合には、 t_1 の翌日以降に検査記録日を有する検査値を対象とした。

■ 調査 2

- **対象集団**
調査 2 では、対象集団を 2 つ作成した。なお、SCCS デザインを用いて COVID-19 ワクチン接種後に発現した事象の発現率比を推定するため、組入れ基準を設定した。

C) データ期間①に COVID-19 ワクチンの接種記録を有する症例のうち、以下の組入れ基準を満たした症例

※ 組入れ基準

- ① COVID-19 ワクチンの接種記録数を被接種回数とみなした症例
- ② 観察期間の開始日から t_1 前までに少なくとも 1 回の診療記録を有する症例
- ③ 観察期間中に評価対象に選定した事象が認められた症例
- ④ 観察期間中に死亡していない症例
- ⑤ いずれかのワクチン接種日以降にショック・アナフィラキシーを発現していない症例

また、評価対象とした事象の発現に対して COVID-19 の流行が及ぼす影響を確認するために、以下の集団を設定した。

D) 対象集団 C のデータ期間①をデータ期間②に変更して同様に特定した症例

- **観察期間の定義**

観察期間は、データ期間中における最初の診療記録日から以下のいずれかの早い日までとした。

- ① COVID-19 の病名記録日
- ② t_2 の前日 (t_1 と t_2 の接種間隔が 20 日未満の場合)
- ③ データ期間中の最後の診療記録日

- **評価対象とした事象及び定義**

本調査で評価対象とした事象及び各事象の定義は、以下のとおりとした。なお、事象の発現日は傷病名の診療記録日とした。

- 評価対象とした事象

血小板減少を伴う血栓症、心膜炎、心筋炎、脳梗塞、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、脳出血、肺塞栓症、虫垂炎、ベル麻痺、免疫性血小板減少症、播種性血管内凝固症候群、脳脊髄炎、ナルコレプシー、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎、帯状疱疹、リンパ節腫脹、疼痛（局所性又は全身性）、倦怠感、脱力感

- 定義

各事象に関連する傷病名を ICD¹10 コードで定義し、当該事象による初回の入院のみを評価対象とした。なお、「血小板減少を伴う血栓症」については、血小板数が 15 万 / μ L 未満の条件を病名と組み合わせた。

- **解析を行う項目及び方法**

- 観察期間の開始日から t_1 の前日までの医薬品の処方歴及び既往歴を確認した。
- 本調査の SCCS デザインでは、COVID-19 ワクチンの各接種記録日から 21 日間をリスク期間、観察期間から各リスク期間を除いた期間をコントロール期間と定義した。条件付きポアソン回帰モデルを用いて、対象集団 C におけるコントロール期間に対するリスク期間の各事象の発現率比、95%信頼区間及び p 値を推定した。
- 参考情報として、評価対象とした事象の発現に対して COVID-19 の流行が及ぼす影響を確認する解析を実施した。当該解析では、観察期間開始日から 2020 年 1 月 14 日までを参照期間、観察期間から各リスク期間及び参照期間を除いた期間をコントロール期間と定義した。条件付きポアソン回帰モデルを用いて、対象集団 D における参照期間に対するコントロール期間の各事象の発現率比、95%信頼区間及び p 値を推定した。

¹ International statistical Classification of Diseases and related health problems

調査結果
の概略

■ 調査1の結果

• 対象集団

いずれかの COVID-19 ワクチンの接種記録を有した症例数及び件数は表1のとおりであった。表1を踏まえて、以降の調査対象を t₁ にコミナティの記録を有する症例に限定した。

表1. 対象集団 A における COVID-19 ワクチンの接種記録状況

一般名	接種記録件数	接種記録を有する 症例数	接種記録数の 中央値 (四分位範囲)
コミナティ	134,969	64,851	2 (2.0-3.0)
スパイクバックス筋注	2	2	1 (1.5-2.0)
バキスゼブリア筋注	0	0	0

• 接種記録状況等

性別、年齢別等の分布は表2のとおりであった。

表2. 対象集団 A における COVID-19 ワクチンの接種記録状況

		コミナティ (N=64,851)	
性別			
	男性	28,061	(43.3)
	女性	36,790	(56.7)
年齢			
	平均年齢 (±標準偏差)	50.69 ±	19.90
	5~12 歳	41	(0.1)
	12~17 歳	2,204	(3.4)
	18~29 歳	10,107	(15.6)
	30~39 歳	8,249	(12.7)
	40~49 歳	10,276	(15.8)
	50~59 歳	11,695	(18.0)
	60~69 歳	7,997	(12.3)
	70~79 歳	9,082	(14.0)
	80 歳以上	5,200	(8.0)
	COVID-19 ワクチン接種記録		
	接種記録を 1 回以上有する人数	64,851	(100.00)
	接種記録を 2 回以上有する人数	51,687	(79.7)
	接種記録を 3 回以上有する人数	17,105	(26.4)
	接種記録を 4 回以上有する人数	1,325	(2.0)
	接種記録を 5 回以上有する人数	1	(0.0)
	COVID-19 ワクチン接種記録間隔 (日)		
	1 回目~2 回目 (中央値,四分位範囲)	21.0	(21.0 - 21.0)
	2 回目~3 回目 (中央値,四分位範囲)	242.0	(222.0 - 259.0)
	3 回目~4 回目 (中央値,四分位範囲)	161.0	(154.0 - 169.0)
	4 回目~5 回目 (中央値,四分位範囲)	237.0	(237.0 - 237.0)
	COVID-19 ワクチン接種時点の入院の有無		
	1 回目	299	(0.5)
	2 回目	84	(0.1)
	3 回目	5	(0.0)
	4 回目	0	(0)
	5 回目	0	(0)
	t ₁ の前日までの既往歴		
	悪性腫瘍	7,238	(11.2)
	慢性閉塞性肺疾患	239	(0.4)
	気管支喘息	1,925	(3.0)
	慢性腎臓病	708	(1.1)

糖尿病	8,392	(12.9)
高血圧	7,723	(11.9)
脂質異常症	5,513	(8.5)
関節リウマチ	647	(1.0)
t1 の前日までの医薬品の処方歴		
ステロイド薬	2,053	(3.2)
JAK 阻害薬*	16	(0.0)
免疫抑制薬	206	(0.3)
生物学的製剤	65	(0.1)
ACE 阻害薬*	507	(0.8)
ARB*	3,818	(5.9)
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	3,959	(6.1)
抗凝固薬	2,218	(3.4)
抗血小板薬	2,791	(4.3)
COVID-19 治療薬	696	(1.1)

* JAK 阻害薬：ヤヌスキナーゼ阻害薬、ACE 阻害薬：アンジオテンシン酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

● 対象集団 B における各種検査値の経時的推移

t₁ 及び t₂ を起点として検査結果値の中央値の経時的推移を箱ひげ図により確認したが、いずれの検査項目においても特段の変化は認められなかった。図 1 には一例として AST の結果を示した。

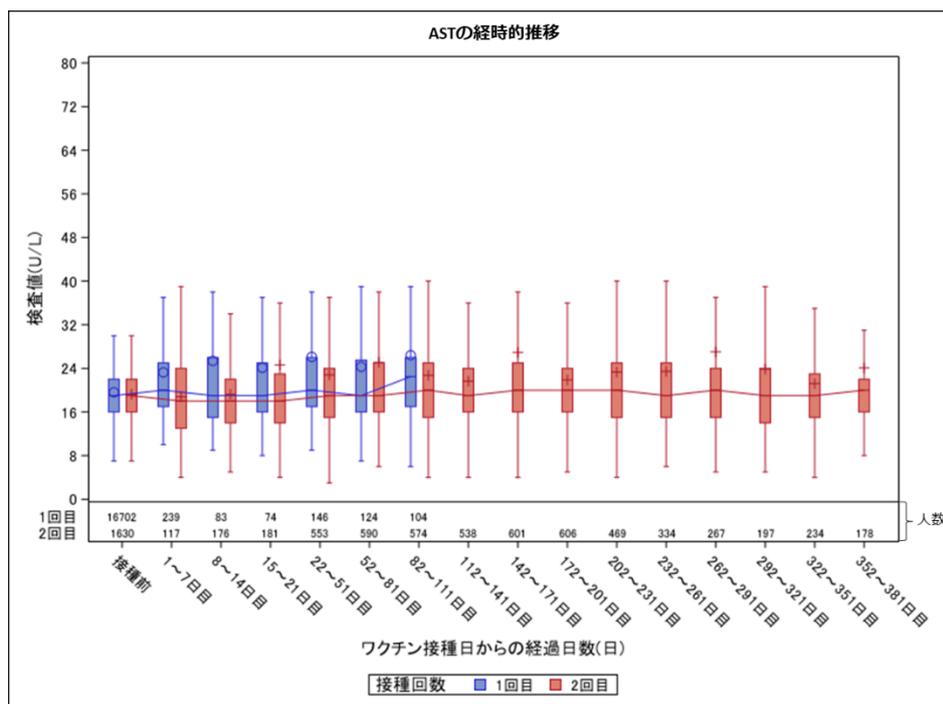


表 3. 対象集団 C における COVID-19 ワクチンの接種記録状況等

		コミュニティ (N=380)	
性別	男性	210	(55.3)
	女性	170	(44.7)
年齢	平均年齢 (±標準偏差)	68.10 ±	16.65
	5～12 歳	0	(0.0)
	12～17 歳	2	(0.5)
	18～29 歳	15	(3.9)
	30～39 歳	13	(3.4)
	40～49 歳	19	(5.0)
	50～59 歳	47	(12.4)
	60～69 歳	63	(16.6)
	70～79 歳	124	(32.6)
	80 歳以上	97	(25.5)
COVID-19 ワクチン接種記録			
	接種記録を 1 回有する人数	121	(31.8)
	接種記録を 2 回有する人数	111	(29.2)
	接種記録を 3 回有する人数	26	(6.8)
	接種記録を 4 回有する人数	2	(0.5)
	接種記録を 5 回有する人数	0	(0)
COVID-19 ワクチン接種記録間隔 (日)			
	1 回目～2 回目 (中央値,四分位範囲)	21.0	(21.0 - 21.0)
	2 回目～3 回目 (中央値,四分位範囲)	232.5	(222.0 - 249.0)
	3 回目～4 回目 (中央値,四分位範囲)	150.5	(150.0 - 151.0)
COVID-19 ワクチン接種時点の入院の有無			
	1 回目	3	(0.8)
	2 回目	0	(0)
	3 回目	0	(0)
	4 回目	0	(0)
	5 回目	0	(0)
t1 の前日までの既往歴			
	悪性腫瘍	49	(12.9)
	慢性閉塞性肺疾患	2	(0.5)
	気管支喘息	14	(3.7)
	慢性腎臓病	7	(1.8)
	糖尿病	73	(19.2)
	高血圧	75	(19.7)
	脂質異常症	56	(14.7)
	関節リウマチ	7	(1.8)
t1 の前日までの医薬品の処方歴			
	ステロイド薬	25	(6.6)
	JAK 阻害薬*	0	(0)
	免疫抑制薬	2	(0.5)
	生物学的製剤	0	(0)
	ACE 阻害薬*	8	(2.1)
	ARB*	45	(11.8)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	47	(12.4)
	抗凝固薬	42	(11.1)
	抗血小板薬	53	(13.9)
	COVID-19 治療薬	8	(2.1)

* JAK 阻害薬：ヤヌスキナーゼ阻害薬、ACE 阻害薬：アンジオテンシン酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

• 対象集団 C における各事象の発現率比

対象集団 C における解析の結果、コントロール期間に対するリスク期間における発

現率比は、別表 1 のとおりであった。いずれの事象においても発現率比の 95%信頼区間に 1 を含んでおり、統計学的に有意な結果は得られなかった。

- **対象集団 D における各事象の発現率比**

対象集団 D における解析の結果、参照期間に対するコントロール期間における発現率比は、別表 2 のとおりであった。ベル麻痺を除く全ての事象で発現率比の点推定値は 1 を下回っており、特に、脳梗塞、脳出血及び虫垂炎に関しては、95%信頼区間の上限が 1 を下回っていた。

- **調査 1 及び 2 の結果を踏まえた考察**

- 本調査には多くの限界が存在することに留意して結果を解釈する必要があるものの、以下を踏まえると、本調査において COVID-19 ワクチンの接種による特段の安全性上の懸念は示されなかったと考えられる。

- 調査 1 の結果、いずれの検査項目についても検査値に特段の変化は認められなかったことから、COVID-19 ワクチンの接種によって、検査値に特段の変化は生じないと考えられる。

- 調査 2 の結果、コントロール期間に対するリスク期間の発現率比の 95%信頼区間に 1 を含んでいた。また、帯状疱疹の発現率比の点推定値が高い傾向を示したものの、帯状疱疹については外来治療が行われることが多く、本調査では入院に限定したため総発現数は 10 未満と少なく、さらに参照期間に対するコントロール期間における発現率比の点推定値は 1 を下回り、低い傾向にあった。これらのことを踏まえると、コントロール期間に対するリスク期間における発現率比は適切に推定できていないおそれがあると考えられる。なお、本邦で実施された観察研究²や帯状疱疹に関するメタ解析⁴の結果からは、COVID-19 ワクチンと各事象の関連は示唆されていない。

- **本調査の主な限界**

- 調査 1 及び調査 2 に共通した限界は以下のとおりであった。

- ✓ コミナティ以外の COVID-19 ワクチンについては、十分な接種記録者数を確認できなかったため、評価できなかった。

- ✓ COVID-19 ワクチンの接種記録を用いて接種の有無を定義したこと、及び他院における COVID-19 ワクチンの接種記録が取得できないことを踏まえると、被接種回数の誤分類やリスク期間をコントロール期間に誤分類している可能性がある。

- 調査 2 で推定した COVID-19 ワクチン接種後における各事象の発現率比は、以上の限界に加え、以下を含む限界がある点に留意が必要である。

² Y. Takeuchi, M. Iwagami, S. Ono et al., A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan, Vaccine, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.088>

³ C. Ishiguro, W. Mimura, Y. Uemura et al., Multiregional Population-Based Cohort Study for Evaluation of the Association Between Herpes Zoster and mRNA Vaccinations for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2: The VENUS Study. Open Forum Infectious Disease 2023;1-10

⁴ Fengge Wang, Yidan Gao, Abram L. Wagner et al., A systematic review and meta-analysis of herpes zoster occurrence/recurrence after COVID-19 infection and vaccination. J Med Virol. 2024;96:1-10

	<ul style="list-style-type: none">✓ 本調査の SCCS デザインで推定した発現率比は、リスク期間を 21 日間に設定した結果であり、COVID-19 ワクチン接種後に認められた事象が、COVID-19 ワクチン接種によって引き起こされた事象であるとは必ずしも言えない。✓ MID-NET®では「COVID-19 ワクチンを接種していない者」を特定できないため、時間依存性共変量について調整できないこと、及びコントロール期間における各事象の発現者数を網羅できないことを踏まえると、発現率比は適切に推定されていないおそれがある。✓ SCCS デザインに一般的に求められる前提条件を満たしていることを完全には保証できないため、発現率比は適切に推定されていないおそれがある。
--	---

別表 1. SCCS デザインを用いて推定したコントロール期間に対するリスク期間における発現率比

事象名†	総発現数	リスク期間		コントロール期間		発現率比‡	95%信頼区間		p 値
		発現数	追跡期間 (人年)	発現数	追跡期間 (人年)				
血小板減少を伴う血栓症	4	1	0.08	3	3.68	§ (§ -	§)	§
脳梗塞	161	7	6.76	154	149.39	1.70 (0.74 -	3.87)	0.21
急性心筋梗塞	61	0	1.97	61	48.80	* (* -	*)	*
深部静脈血栓症	17	0	0.46	17	13.40	* (* -	*)	*
脳出血	62	1	1.97	61	45.76	0.98 (0.13 -	7.42)	0.98
肺塞栓症	4	0	0.11	4	1.49	* (* -	*)	*
虫垂炎	51	1	1.54	50	34.22	1.05 (0.14 -	8.12)	0.96
ベル麻痺	5	0	0.23	5	7.20	* (* -	*)	*
播種性血管内凝固症候群	2	0	0.17	2	2.73	* (* -	*)	*
脳脊髄炎	4	0	0.25	4	3.14	* (* -	*)	*
帯状疱疹	6	1	0.37	5	6.62	6.29 (0.57 -	69.55)	0.13
リンパ節腫脹	3	0	0.17	3	3.24	* (* -	*)	*
疼痛 (局所性又は全身性)	10	0	0.46	10	9.91	* (* -	*)	*

†リスク期間又はコントロール期間で認められた事象

‡条件付きポアソン回帰モデルにより算出した発現率比

*計算不可

§推定不可

別表 2. SCCS デザインを用いて推定した参照期間に対するコントロール期間における発現率比

事象名†	総発現数	コントロール期間		参照期間		発現率比‡	95%信頼区間	p 値
		発現数	追跡期間 (人年)	発現数	追跡期間 (人年)			
血小板減少を伴う血栓症	7	3	9.11	3	6.72	0.83 (0.15 - 4.52)	0.83	
脳梗塞	243	156	308.64	79	142.21	0.54 (0.39 - 0.75)	0	
急性心筋梗塞	86	61	99.09	25	35.47	0.34 (0.18 - 0.64)	0	
深部静脈血栓症	26	17	26.85	9	16.82	0.72 (0.28 - 1.89)	0.51	
脳出血	96	62	108.84	33	52.8	0.48 (0.28 - 0.8)	0.01	
肺塞栓症	9	4	12.96	5	3.71	0.04 (0 - 0.38)	0	
虫垂炎	91	50	106.54	40	51.96	0.28 (0.17 - 0.49)	0	
ベル麻痺	6	5	9.94	1	3.59	1.59 (0.16 - 15.89)	0.69	
播種性血管内凝固症候群	2	2	3.99	0	0.67	* (* - *)	*	
脳脊髄炎	6	4	7.14	2	3.11	0.25 (0.02 - 2.76)	0.26	
帯状疱疹	10	5	15.1	4	6.15	0.33 (0.07 - 1.51)	0.15	
リンパ節腫脹	5	3	8.01	2	2.71	0.19 (0.02 - 2.16)	0.18	
疼痛 (局所性又は全身性)	24	10	36.05	14	15.21	0.14 (0.05 - 0.41)	0	

†リスク期間又はコントロール期間で認められた事象

‡条件付きポアソン回帰モデルにより算出した発現率比

*計算不可