

## 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 <sup>1</sup> 、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"> <li>■ 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。</li> <li>■ 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。</li> <li>■ 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。</li> </ul>
調査目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>調査1（実態評価）</b>： 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。</li> <li>■ <b>調査2（リスク評価）</b>： 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。</li> </ul>
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"> <li>■ <b>調査の対象集団</b> 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、「<math>t_0</math>」）の30日前から<math>t_0</math>当日までの間に脳梗塞の診断記録があり、<math>t_0-90</math>日より前に医療情報が存在し、除外基準<sup>*</sup>を満たさない患者を調査の対象集団とした。<math>t_0</math>時点の対象医薬品ごとに Authorized Generic<sup>2</sup>（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」）</li> </ul>

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> [https://www.hokeni.org/docs/2022112800017/file\\_contents/AG.pdf](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<sup>※</sup>
- 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<sup>®</sup>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<sup>3</sup>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

<sup>3</sup> 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<sup>\*</sup>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"> <li>● <b>対象集団</b>        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)。</li>   <li>● <b>処方実態等の確認</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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。</li> <li>➢ 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。</li> <li>➢ 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。</li> </ul> </li>   <li>■ <b>調査 2 (リスク評価)</b></li> <li>● <b>対象集団</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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。</li> </ul> </li>   <li>● <b>有効性及び安全性評価項目の発現頻度の比較</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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</li> </ul> </li> </ul>
------------	--

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ペプチダーゼ; 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 )
<b>全ての追跡期間での検討</b>										
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 )
<b>最長の追跡期間を 2 年間に限定した時の検討</b>										
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 )
<b>全ての追跡期間での検討</b>										
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 )
<b>最長の追跡期間を 2 年間に限定した時の検討</b>										
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。

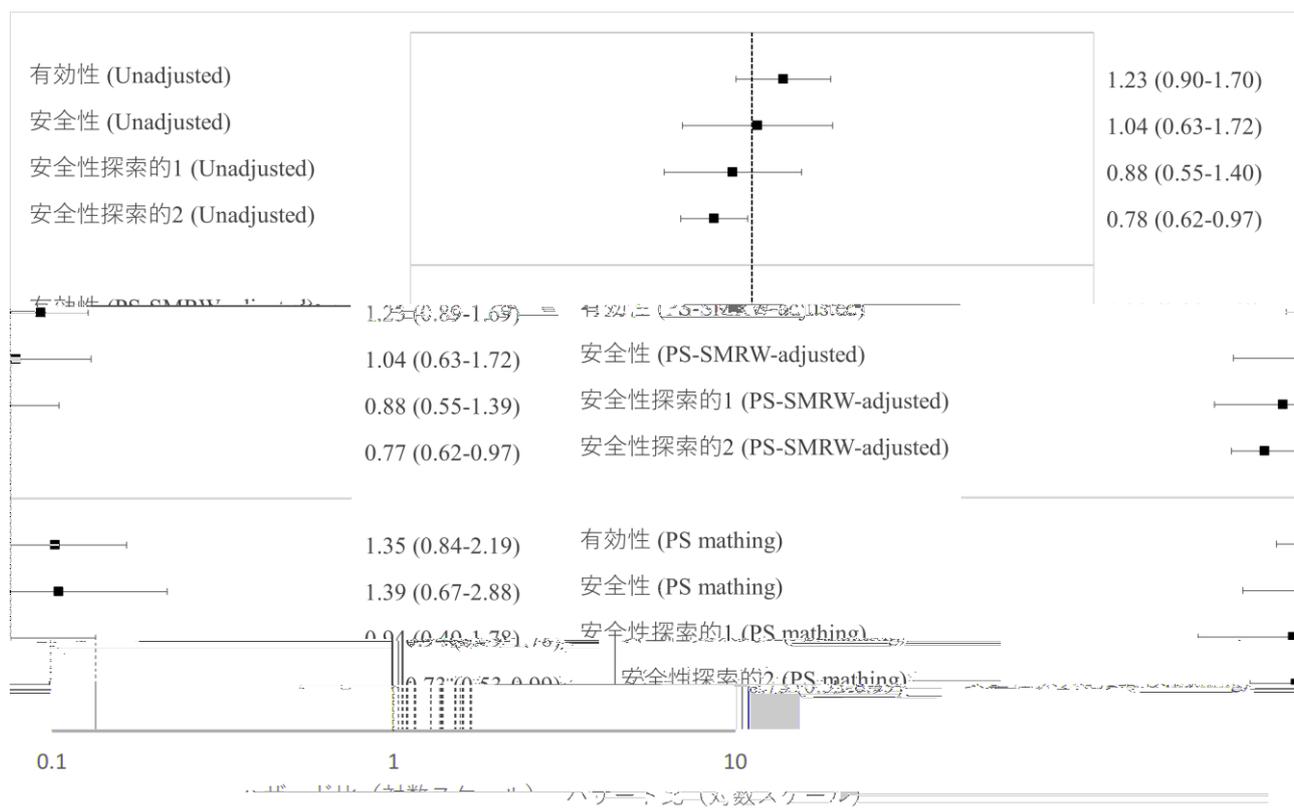


図1. クロピドグレル硫酸塩における先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその95%信頼区間

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。

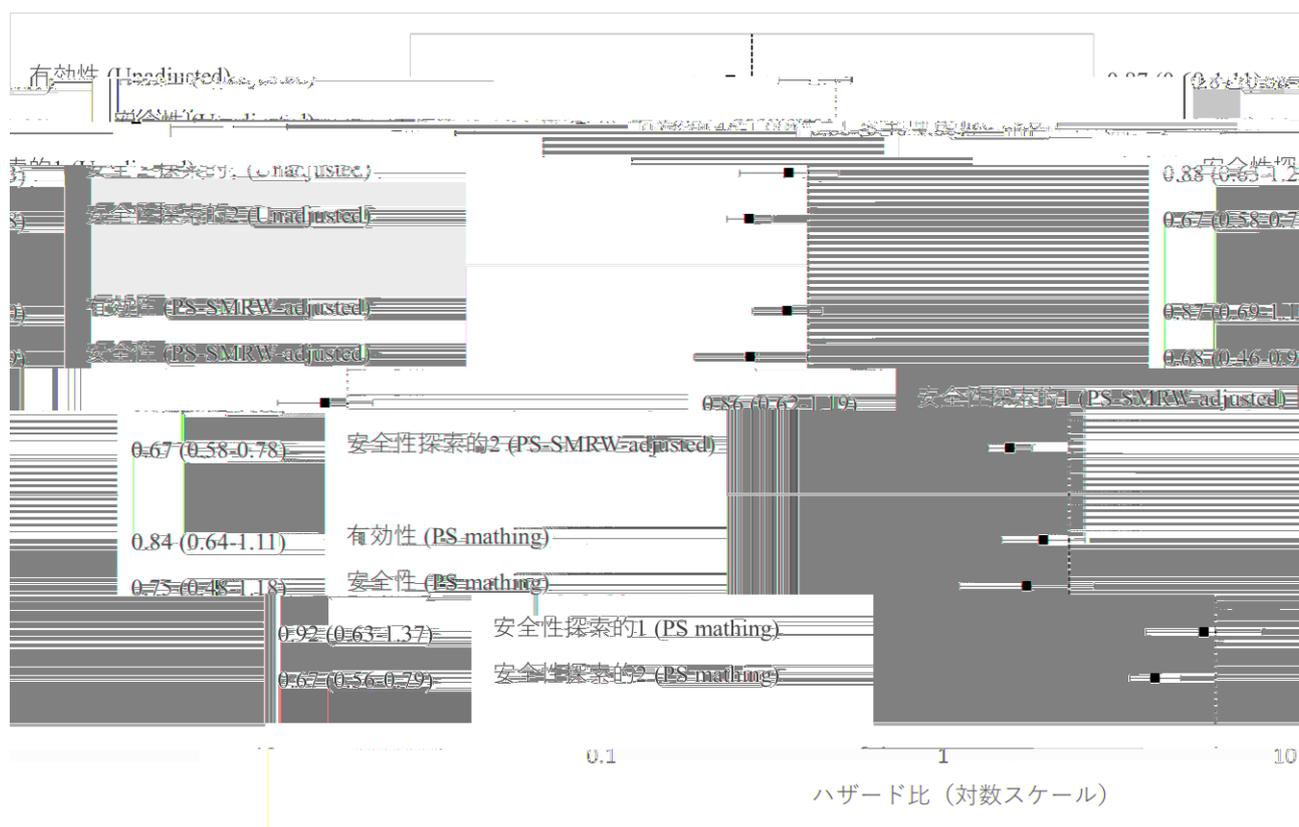


図2. シロスタゾールにおける先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその95%信頼区間

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。