

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年3月21日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いたスタチンに属するジェネリック医薬品の安全性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ている HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下、「スタチン」）を有効成分とする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。 アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン、ピタバスタチンカルシウム水和物、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム
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恐れがある。</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スタチンを対象に、ジェネリック医薬品と先発医薬品の処方実態や安全性情報（既に注意事項等情報にて注意喚起がされている肝機能検査値異常）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>： スタチンのジェネリック医薬品及び先発医薬品の処方実態、肝機能検査の実施状況等を確認する。</li> <li>■ <b>調査2（リスク評価）</b>： スタチンのジェネリック医薬品及び先発医薬品の肝機能検査値異常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：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：2013年1月1日～2022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></li> </ul> <p>2014年1月1日以降にスタチンの新規処方のある患者のうち、データ期間中の最初の医療記録日からスタチンの新規処方日（以下、「<math>t_0</math>」）までの間に脂質異常症の診断記録があり、除外基準※を満たさない患者を調査の対象集団とした。<math>t_0</math>時点のスタチンの有効成分ごとに Authorized Generic<sup>1</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」）を比較するコホートをそれぞれ設定した。</p> <p>※ 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① <math>t_0</math>に複数のスタチンが処方されている</li> <li>② <math>t_0</math>のスタチンの商品名に関するデータ項目に先発医薬品又はジェネリック医薬品に分類</li> </ol>

<sup>1</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。

できる情報が記録されていない

- ③  $t_0$ を含む  $t_0$ 前 180 日間（以下、「Look Back 期間」）に抗がん剤の処方又は放射線治療が実施されている
- ④ Look Back 期間に B 型・C 型肝炎に対する抗ウイルス薬の処方がある
- ⑤ 追跡期間が 0 日である
- ⑥ （調査 2 にのみ適用）Look Back 期間中に、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」）、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼ（以下、「GGT」）又は総ビリルビン（以下、「T-BIL」））において有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events)（以下、「CTCAE」）v5.0 に基づく Grade 2 以上の異常がある（検査値ごとに、 $t_0$ に最も近い時点で測定された検査値で評価した）

#### ■ 新規処方の定義

2014 年 1 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日の間に初めて処方されたスタチンを新規処方と定義した。なお、新規処方を適切に特定するために、新規処方の 181 日以上前に診療記録がない患者については対象集団から除外した。

#### ■ 追跡期間の定義

<追跡期間の開始日>

$t_0$ の翌日

<追跡期間の終了日>

調査 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 90 日後
- ②  $t_0$  時点のスタチンとは異なるスタチン（有効成分が異なるスタチン、又は同一有効成分の先発医薬品若しくはジェネリック医薬品への切替え）が処方された日の前日
- ③ データ期間中の最後の医療記録日
- ④ アウトカムの発現日

#### ■ アウトカム定義（調査 2 のみで使用）

追跡期間中に、以下のアウトカム定義 1～3 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。なお、Grade の分類は、CTCAE v5.0 に従った。

<アウトカム定義 1>

AST 及び ALT が同日に Grade 2 以上、又は T-BIL、ALP 及び GGT が同日に Grade 2 以上を示す。

<アウトカム定義 2>

AST 及び ALT が同日に Grade 3 以上、又は T-BIL、ALP 及び GGT が同日に Grade 3 以上を示す。

<アウトカム定義 3>

T-BIL > 3 mg/dL かつ AST > 90 U/L 又は ALT<sup>※</sup> > 126 U/L (男性)<sup>2,3</sup>

※女性の場合：ALT > 69 U/L

## ■ 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<sub>0</sub> を含む t<sub>0</sub> 前 90 日間、切替え患者については t<sub>0</sub> を含む t<sub>0</sub> 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、追跡期間、1 日処方量、検査結果、医薬品の処方歴及び疾患の既往歴) 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<sub>0</sub> 又は切替え日に最も近い時点 (t<sub>0</sub> 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

<肝機能検査の実施状況の確認>

各肝機能検査項目 (AST、ALT、ALP、GGT 又は T-BIL) について、Look Back 期間及び追跡期間における検査記録を有する患者数とその割合、検査の実施頻度及び臨床的に最も重症度の高い値を基に分類した Grade 別患者数とその割合を集計した。なお、同日の検査記録は、その回数によらず 1 回として集計した。

### ● 調査 2 (リスク評価)

<肝機能検査値異常の発現リスク評価>

- 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、アウトカム定義 1~3 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。調整ハザード比の推定に際しては、各コホートの曝露群と対照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 Standardized Mortality Ratio Weight 法 (以下、

<sup>2</sup> Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

<sup>3</sup> 「MID-NET<sup>®</sup>を用いた医薬品による肝機能障害のリスク評価法に係る調査」で用いた基準

	<p>「SMRW 法」) を用いて重み付けを行い、高次元傾向スコアが重複する集団に限定 (以下、「調整後の集団」) した。なお、高次元傾向スコアを推定する際の基本的な共変量として、Look Back 期間における情報を確認し、性別、年齢 (65 歳以上か否か)、各肝機能検査値異常の有無、腎機能検査値異常の有無、脂質異常症関連の検査値異常の有無、スタチン以外の脂質異常症治療薬の処方の有無、脂質異常症合併症の有無、脂肪肝の有無及びその他の肝疾患の有無を含めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ サブグループ解析として、除外基準⑥「～Grade 2 以上の異常がある」を「～Grade 1 以上の異常がある」に変更した集団を対象に、アウトカム定義 1 に関する調整ハザード比及び 95%信頼区間を推定した。</li> <li>➤ スタチンの新規処方開始からアウトカムの発現までの期間が長い場合、スタチンによる副作用とは考えにくいことが想定されるため、追跡期間に上限 (30 日、90 日、180 日、360 日) を設定した追加解析を実施した。追加解析では、アウトカム定義 1 に関する調整ハザード比及び 95%信頼区間を推定した。</li> </ul>
<p>調査結果 の概略</p>	<p>■ 調査 1 (実態評価)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 対象集団 <p>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 55,387 人であった (別添表 1)。なお、2017 年 12 月 8 日にジェネリック医薬品 (AG を除く) の販売が開始されたロスバスタチンカルシウムにおいては、比較可能性の観点から、2017 年 12 月 7 日までに <math>t_0</math> を有する患者 (以下、「歴史対照」) を除き、2017 年 12 月 8 日以降に <math>t_0</math> を有する患者 (以下、「同時対照」) を対照群に設定した。</p> </li> <li>● 処方実態等の確認 <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。各コホートの切替え患者の割合は、曝露群では 2.3～12.8%、対照群では 1.9～23.5%であった。なお、比較的患者数が多かったコホートのうち、ロスバスタチンカルシウムにおいて、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、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は最も低かった。</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。特に、切替え患者が比較的多かったコホートのうち、ロスバスタチンカルシウムにおいては、切替え前の追跡期間に関して曝露群と対照群で四分位範囲に重なりがなく、曝露群の切替え前の追跡期間の中央値は 7 日と短かった。</li> <li>➤ Low Density Lipoprotein (以下、「LDL」) コレステロール値については、各コホートの切替え患者における <math>t_0</math> に最も近い時点と切替え日に最も近い時点の検</li> </ul> </li> </ul>

査値（中央値）を比べると、 $t_0$  に最も近い時点で正常範囲よりも高い値を示した曝露群又は対照群が多く認められたが、いずれの群においても切替え日に最も近い時点では正常範囲内に低下していた。

- その他の患者背景について、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。

• **肝機能検査の実施状況の確認**

- 曝露群及び対照群における各肝機能検査記録を有する患者の割合及び検査頻度（中央値）を集計した。表 3 は、患者数が一定数確保できたアトルバスタチンカルシウム水和物の結果を例示した。検査記録を有する患者の割合については、両群ともにいずれの検査項目も追跡期間に比べて Look Back 期間の方が高かったが、検査頻度については、いずれの検査項目も同程度又は追跡期間の方が高かった。その他のコホートにおいても同様の結果であった。

表 3. アトルバスタチンカルシウム水和物処方患者における期間別の各肝機能検査記録を有する患者の割合及び検査頻度

肝機能 検査項目	検査記録を有する患者の割合 (%)		検査頻度の中央値 (回/100 日)	
	Look Back 期間	追跡期間	Look Back 期間	追跡期間
曝露群				
ALP	82.7	73.1	0.56	1.11
ALT	94.5	85.8	1.11	1.74
AST	94.5	85.7	1.11	1.73
GGT	91.1	80.3	1.11	1.37
T-BIL	87.8	79.0	1.11	1.38
対照群				
ALP	82.1	69.6	1.11	1.06
ALT	94.3	80.2	1.11	1.48
AST	93.1	79.7	1.11	1.46
GGT	89.4	74.4	1.11	1.19
T-BIL	82.5	69.3	1.11	1.05

- 曝露群及び対照群の Look Back 期間と追跡期間別に各肝機能検査結果の Grade 別の患者割合を集計した。図 1 は、患者数が一定数確保できたアトルバスタチンカルシウム水和物の結果を例示した。いずれの検査項目も Look Back 期間に比べて追跡期間の方が Grade 1～Grade 4 の割合が高い傾向にあった。その他のコホートでも同様の結果であった。

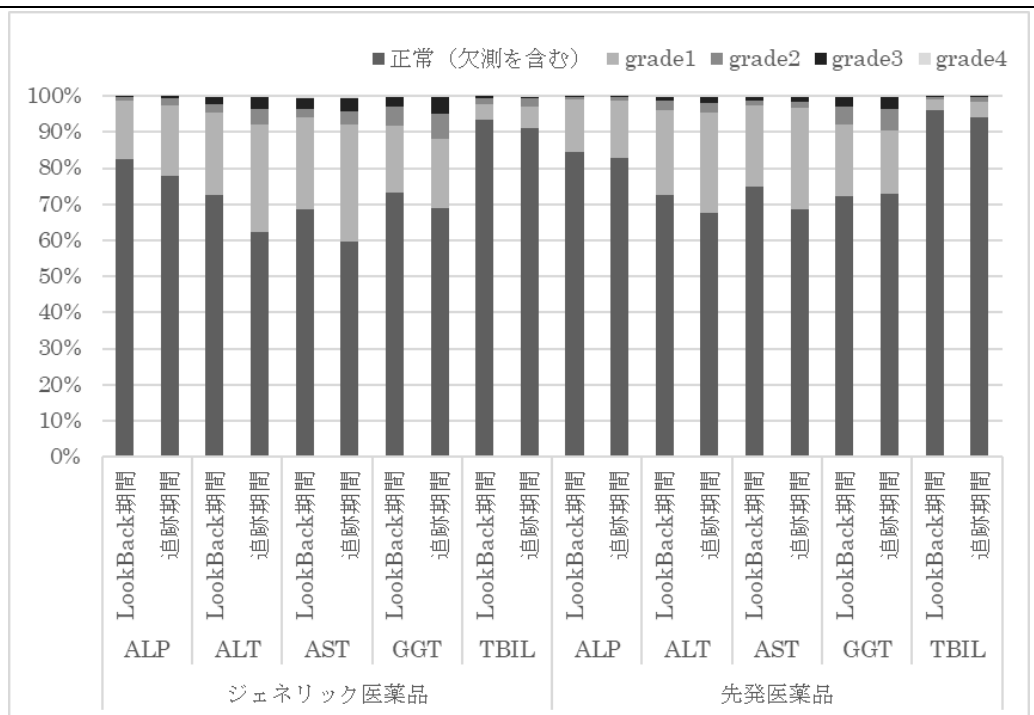


図 1. アトルバスタチンカルシウム水和物処方患者における期間別の各肝機能検査結果の Grade 別の患者の割合

■ 調査 2 (リスク評価)

• 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 50,379 人であった。各コホートの内訳は表 4 のとおりであった。なお、ロスバスタチンカルシウムの対照群は、調査 1 と同様に歴史対照を除き、同時対照とした。

表 4. 調査 2 における各コホートの内訳

コホート (一般名)	曝露群	対照群
アトルバスタチンカルシウム水和物	12,821	2,957
シンバスタチン	261	363
ピタバスタチンカルシウム水和物	4,939	6,493
プラバスタチンナトリウム	3,893	2,267
フルバスタチンナトリウム	106	325
ロスバスタチンカルシウム	2,239	13,715

• 肝機能検査値異常の発現頻度の比較

- 各コホートの追跡期間の要約統計量、アウトカム発現者数及びアウトカム発現までの日数の要約統計量は、別添表 5 のとおりであった。主解析における調整後の集団において、アトルバスタチンカルシウム水和物における追跡期間の中央値は曝露群が 145 日、対照群が 100 日と対象としたコホートの中で最も差が大きく、アウトカム発現までの日数の中央値についても、曝露群が 57 日、対照群が 15 日とピタバスタチンカルシウム水和物の次に差が大きかった。
- 調整後の集団を対象とした主解析の結果、アウトカム定義 1 に関する対照群に対する曝露群の調整ハザード比は、アトルバスタチンカルシウム水和物におい

て 2.03 (95%信頼区間 : 1.16-3.56) であった。アトルバスタチンカルシウム水和物以外の 5 つのコホートにおける調整ハザード比は 0.47~1.02 であり、95%信頼区間も 1.00 を含んでいた (別添図 2)。アウトカム定義 2 に関するハザード比は、アトルバスタチンカルシウム水和物において 2.45 (95%信頼区間 : 1.31-4.61) であった。その他の 5 つのコホートにおけるハザード比は 0.23~1.02 であり、プラバスタチンナトリウムにおいては、95%信頼区間の上限が 0.97 であり、1.00 を下回ったが、その他のコホートにおいては、95%信頼区間は 1.00 を含んでいた (別添図 3)。アウトカム定義 3 に関するハザード比は、アトルバスタチンカルシウム水和物において 5.17 (95%信頼区間 : 1.81-14.8) であった。その他の 5 つのコホートにおけるハザード比は 0.55~1.88 であり、95%信頼区間は 1.00 を含んでいた (別添図 4)。

- Grade 1 以上の肝機能検査値異常がない集団のサブグループ解析の結果、アウトカム定義 1 に関する対照群に対する曝露群の調整ハザード比 (各コホートの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評価) は、ピタバスタチンカルシウム水和物において 1.53 (95%信頼区間 : 1.02-2.30) であり、95%信頼区間の下限が 1.00 を上回った (別添図 5)。その他のコホートは主解析と同様の傾向であった。
- 主解析における調整後の集団に対して追跡期間に上限を設定した追加解析の結果、発現が一定数認められたアウトカム定義 1 に関する対照群に対する曝露群の調整ハザード比は、アトルバスタチンカルシウム水和物において、追跡期間が短くなるにつれて 1.00 に近づく傾向が認められた。その他のコホートにおいては、一貫した傾向は認められなかった (別添図 6)。

## ■ 結果を踏まえた考察

### • 処方実態等の確認

- 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、ロスバスタチンカルシウム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、ロスバスタチンカルシウムの AG を含む先発医薬品の処方件数が最も多かったこと、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極端に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。なお、

新規処方時点と切替え時点の LDL コレステロール値を比べると、切替え時点で正常範囲に改善していたことから、有効性を理由にジェネリック医薬品から先発医薬品には切り替えられていない可能性が考えられた。

- **肝機能検査の実施状況の確認**

- いずれのコホートにおいても、群間で特段の差異は認められず、曝露群及び対照群ともに、追跡期間における各肝機能検査記録を持つ患者の割合は低下したが、検査頻度は高くなった。このことから、処方薬がジェネリック医薬品か先発医薬品かによって副作用のモニタリング状況に特段の差異はないことが想定され、患者の状態等を考慮して、必要な患者に対してはより頻回に肝機能検査を実施し、各患者の肝機能リスクに応じて適切に副作用のモニタリングが実施されている可能性が考えられた。
- いずれのコホートにおいても、曝露群及び対照群ともに、肝機能検査記録を持つ患者において、追跡期間における Grade 1～Grade 4 の割合が増加する傾向が認められたが、その理由の一つとして、検査頻度の上昇が考えられた。

- **肝機能検査値異常の発現頻度の比較**

- 主解析及びサブグループ解析の結果、アトルバスタチンカルシウム水和物以外のコホート（シンバスタチン、ピタバスタチンカルシウム水和物、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム）においては、先発医薬品とジェネリック医薬品で肝機能検査値異常の発現リスクに差異は認められなかった。
- アトルバスタチンカルシウム水和物において、主解析の調整ハザード比が有意に 1 を上回ったが、追跡期間に上限を設定した追加解析の結果、追跡期間が短くなるにつれて調整ハザード比は 1 に近づき、95%信頼区間も 1.00 を含んでいた。薬剤性肝障害の多くは 1～8 週間で発現すると考えられていること<sup>4</sup>、アトルバスタチンカルシウム水和物のコホートにおいては、先発医薬品に比べてジェネリック医薬品で追跡期間が長く、アウトカムの発現時期が遅い傾向が認められたことから、主解析にてアウトカムとして特定した事象には、スタチンによる肝機能検査値異常だけではなく、その他の要因によって発生した肝機能検査値異常が対照群に比べて曝露群に多く含まれている可能性も考えられた。なお、先発医薬品に比べてジェネリック医薬品で追跡期間が長く、アウトカムの発現時期が遅い傾向は、アウトカム定義 2 及びアウトカム定義 3 においても認められ、更にアウトカム発現数が一定程度確保できたアウトカム定義 2 において追跡期間に上限を設定した追加解析により、追跡期間が短くなるにつれて調整ハザード比は 1 に近づく傾向が同様に認められた。したがって、追加解析の結果も踏まえると、当該結果は慎重に解釈する必要があり、本調査結果からは、アトルバスタチンカルシウム水和物のジェネリック医薬品において、肝機能検査

<sup>4</sup> 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害. <https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf>



査値異常の発現リスクが高いと結論付けられないと考えた。

- ピタバスタチンカルシウム水和物においては、主解析では肝機能検査値異常の発現リスクに差異は認められなかったが、Grade 1 以上の肝機能検査値異常がない集団のサブグループ解析では、先発医薬品に比べてジェネリック医薬品の方が高かったことから、肝機能検査値異常の発現リスクに一貫した傾向は認められなかった。

- **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 1 において、切替え患者が少数であるコホートや切替え前の追跡期間が十分に確保できなかったコホートにおいては、切替え前後の比較ができない点に留意する必要がある。
- 調査 2 において、高次元傾向スコアの手法を用いて交絡因子の調整を可能な限り行っているものの、潜在的な交絡因子が結果に影響を与えている可能性は否定できない。また、コホート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。

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)
アトルバスタチンカルシウム水和物	14,191	13,851 ( 97.6% )	340 ( 2.4% )	3,163	2,419 ( 76.5% )	744 ( 23.5% )
シンバスタチン	293	279 ( 95.2% )	14 ( 4.8% )	394	383 ( 97.2% )	11 ( 2.8% )
ピタバスタチンカルシウム水和物	5,419	5,143 ( 94.9% )	276 ( 5.1% )	7,123	6,002 ( 84.3% )	1,121 ( 15.7% )
プラバスタチンナトリウム	4,236	4,139 ( 97.7% )	97 ( 2.3% )	2,447	2,259 ( 92.3% )	188 ( 7.7% )
フルバスタチンナトリウム	121	>10* ( * )	<10* ( * )	348	332 ( 95.4% )	16 ( 4.6% )
ロスバスタチンカルシウム	2,473	2,156 ( 87.2% )	317 ( 12.8% )	15,179	14,895 ( 98.1% )	284 ( 1.9% )

\* 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. 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 )	切替え前		切替え後	
				患者数	中央値 ( 四分位範囲 )	中央値 ( 四分位範囲 )	
アトルバスタチンカルシウム水和物							
曝露群 (ジェネリック医薬品)	13,851	145.0	( 99.0 - 472.0 )	340	425.5 ( 91.5 - 823.5 )	391.0 ( 252.0 - 429.5 )	
対照群 (先発医薬品)	2,419	139.0	( 98.0 - 418.0 )	744	69.0 ( 7.0 - 279.0 )	224.5 ( 110.0 - 1119.0 )	
シンバスタチン							
曝露群 (ジェネリック医薬品)	279	93.0	( 12.0 - 109.0 )	14	13.0 ( 7.0 - 24.0 )	121.0 ( 97.0 - 264.0 )	
対照群 (先発医薬品)	383	120.0	( 93.0 - 431.0 )	11	51.0 ( 9.0 - 221.0 )	146.0 ( 106.0 - 403.0 )	
ピタバスタチンカルシウム水和物							
曝露群 (ジェネリック医薬品)	5,143	139.0	( 97.0 - 422.0 )	276	90.0 ( 13.0 - 632.5 )	175.5 ( 111.0 - 257.0 )	
対照群 (先発医薬品)	6,002	179.0	( 107.0 - 555.0 )	1,121	314.0 ( 90.0 - 699.0 )	355.0 ( 167.0 - 1319.0 )	
プラバスタチンナトリウム							
曝露群 (ジェネリック医薬品)	4,139	125.0	( 96.0 - 364.0 )	97	6.0 ( 3.0 - 18.0 )	112.0 ( 97.0 - 171.0 )	
対照群 (先発医薬品)	2,259	145.0	( 98.0 - 447.0 )	188	17.5 ( 5.0 - 290.0 )	131.0 ( 101.0 - 977.0 )	
フルバスタチンナトリウム							
曝露群 (ジェネリック医薬品)	>10*	103.0	( * - * )	<10*	2.0 ( * - * )	193.0 ( * - * )	
対照群 (先発医薬品)	332	149.0	( 98.0 - 622.5 )	16	366.5 ( 74.0 - 758.0 )	536.0 ( 209.0 - 1562.0 )	
ロスバスタチンカルシウム							
曝露群 (ジェネリック医薬品)	2,156	133.0	( 93.0 - 349.5 )	317	7.0 ( 3.0 - 15.0 )	105.0 ( 91.0 - 136.0 )	
対照群 (先発医薬品)	14,895	168.0	( 99.0 - 497.0 )	284	110.5 ( 29.0 - 254.5 )	320.5 ( 111.0 - 980.0 )	

\* 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 5. 調査 2 における調整後の集団を対象とした各コホートの追跡期間及びアウトカム（アウトカム定義 1）発現までの期間

例：追跡期間の終了日であるアウトカムの発現を「アウトカム定義 1」とした場合

コホート	ジェネリック医薬品		先発医薬品		アウトカム 発現者数	ジェネリック医薬品		先発医薬品		
	追跡期間（日数）		追跡期間（日数）			アウトカム発現までの日数		アウトカム発現までの日数		
	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 ）	
アトルバスタチン カルシウム水和物	145	（ 98 - 479 ）	100	（ 17 - 216 ）	396	57	（ 13 - 303 ）	148	15	（ 10 - 48 ）
シンバスタチン	92	（ 9 - 104 ）	99	（ 47 - 130 ）	<10*	7	（ * - * ）	<10*	46	（ * - * ）
ピタバスタチン カルシウム水和物	138	（ 96 - 422 ）	119	（ 64 - 308 ）	161	55	（ 9 - 272 ）	155	7	（ 3 - 67 ）
プラバスタチン ナトリウム	123	（ 94 - 364 ）	98	（ 11 - 174 ）	106	52	（ 8 - 493 ）	126	23	（ 4 - 230 ）
フルバスタチン ナトリウム	98	（ 32 - 157 ）	119	（ 95 - 427 ）	<10*	157	（ * - * ）	<10*	140	（ * - * ）
ロスバスタチン カルシウム	117	（ 52 - 293 ）	126	（ 93 - 335 ）	44	26	（ 8 - 147 ）	47	42	（ 7 - 125 ）

注）高次元傾向スコアに基づいた SMRW 法で重み付けし、群間で高次元傾向スコアが共通する部分に限定した集団（主解析における調整後の集団）での結果。なお、フルバスタチンナトリウムについては、患者数が少なかったため、高次元傾向スコアではなく、基本的な共変量にて推定した傾向スコアで調整した集団を対象とした。

\* 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。

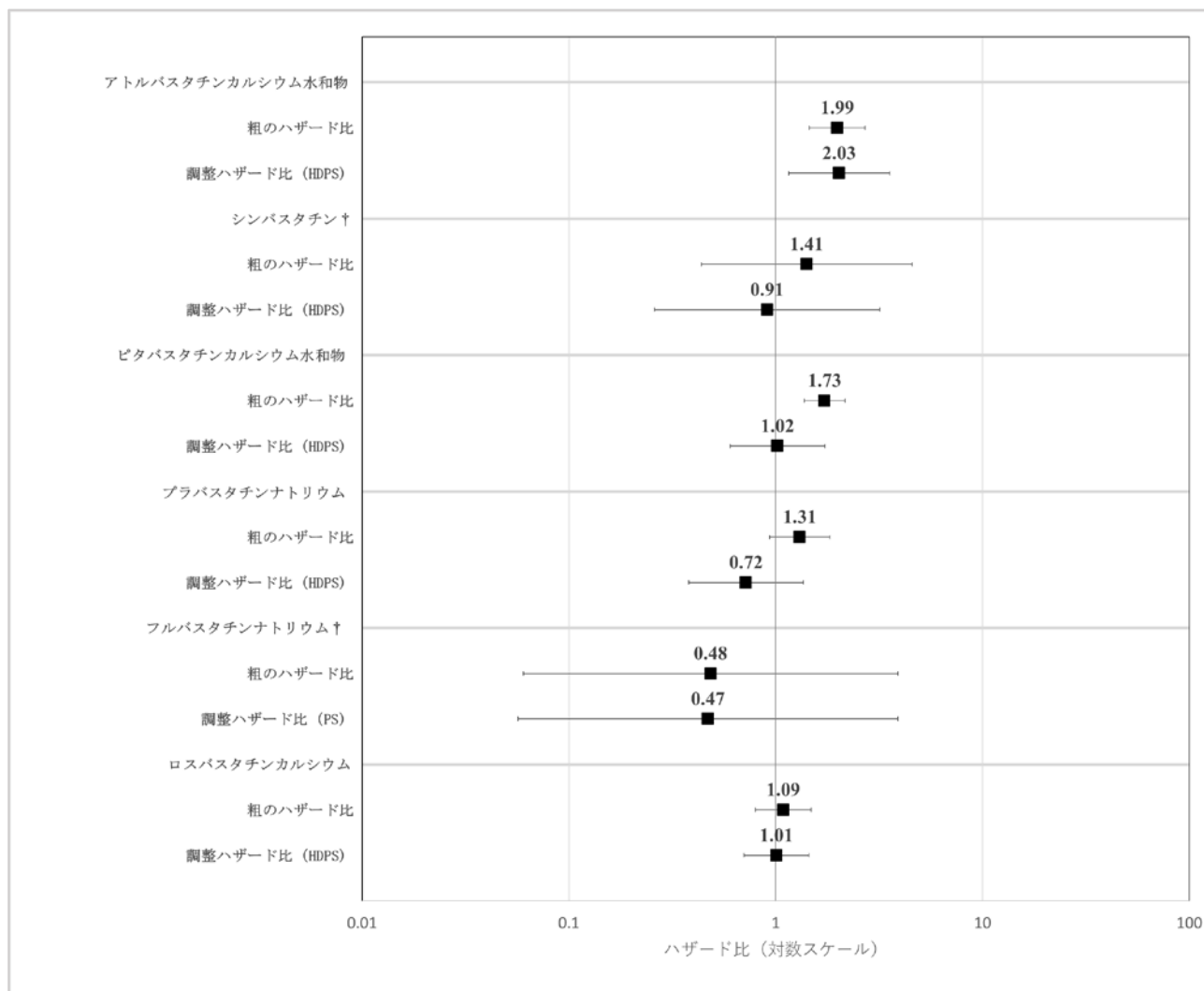


図2. アウトカム定義1に関する先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその95%信頼区間（主解析）

注) 調整ハザード比の算出には、各コホートの対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいたSMRW法を用いた。フルバスタチンナトリウムについては、患者数が少なかったため、高次元傾向スコアではなく、基本的な共変量にて推定した傾向スコアで調整したハザード比とその95%信頼区間をプロットした。

† 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。

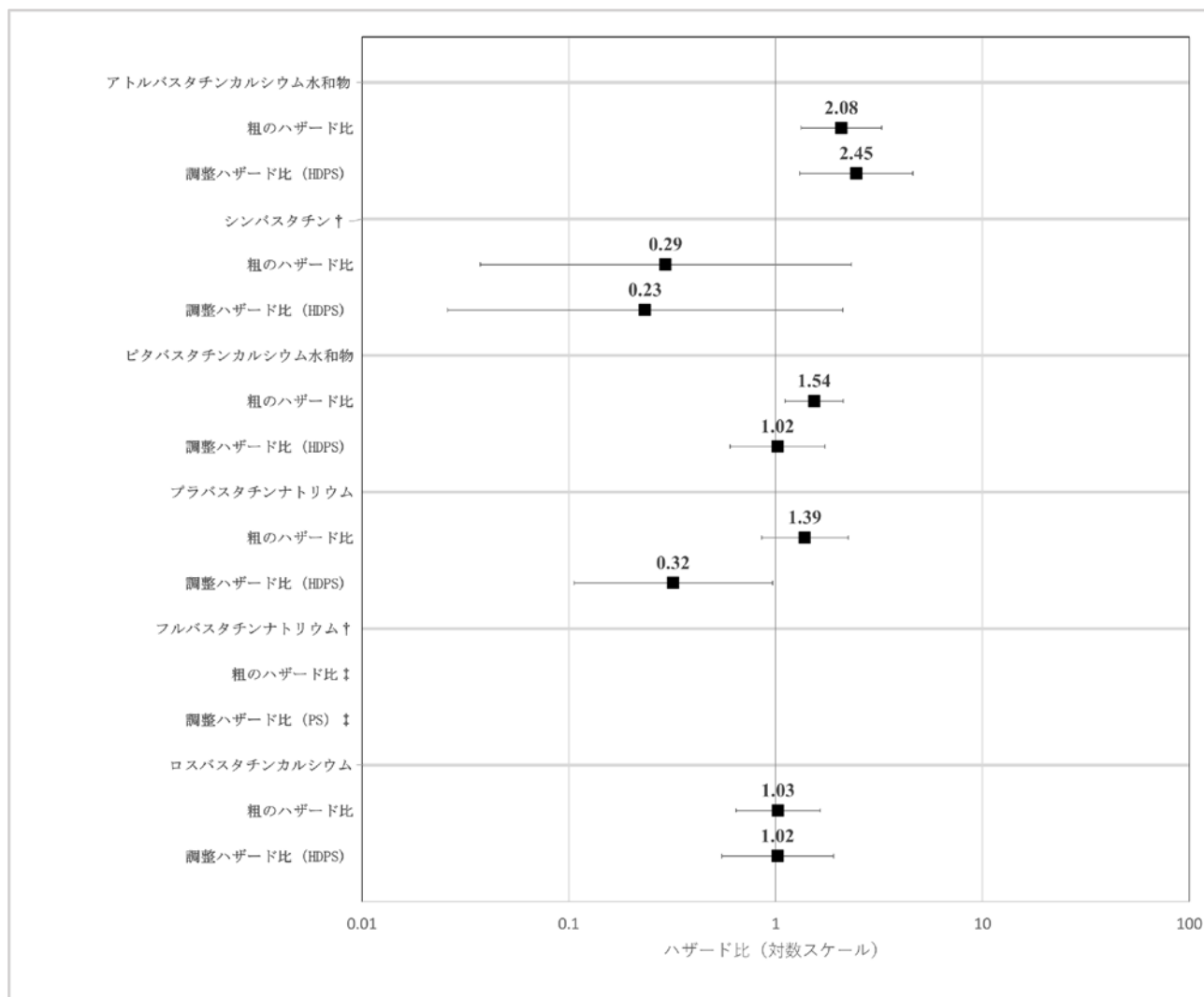


図3. アウトカム定義2に関する先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその95%信頼区間（主解析）

注) 調整ハザード比の算出には、各コホートの対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいたSMRW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。

‡ フルバスタチンナトリウムについては、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。

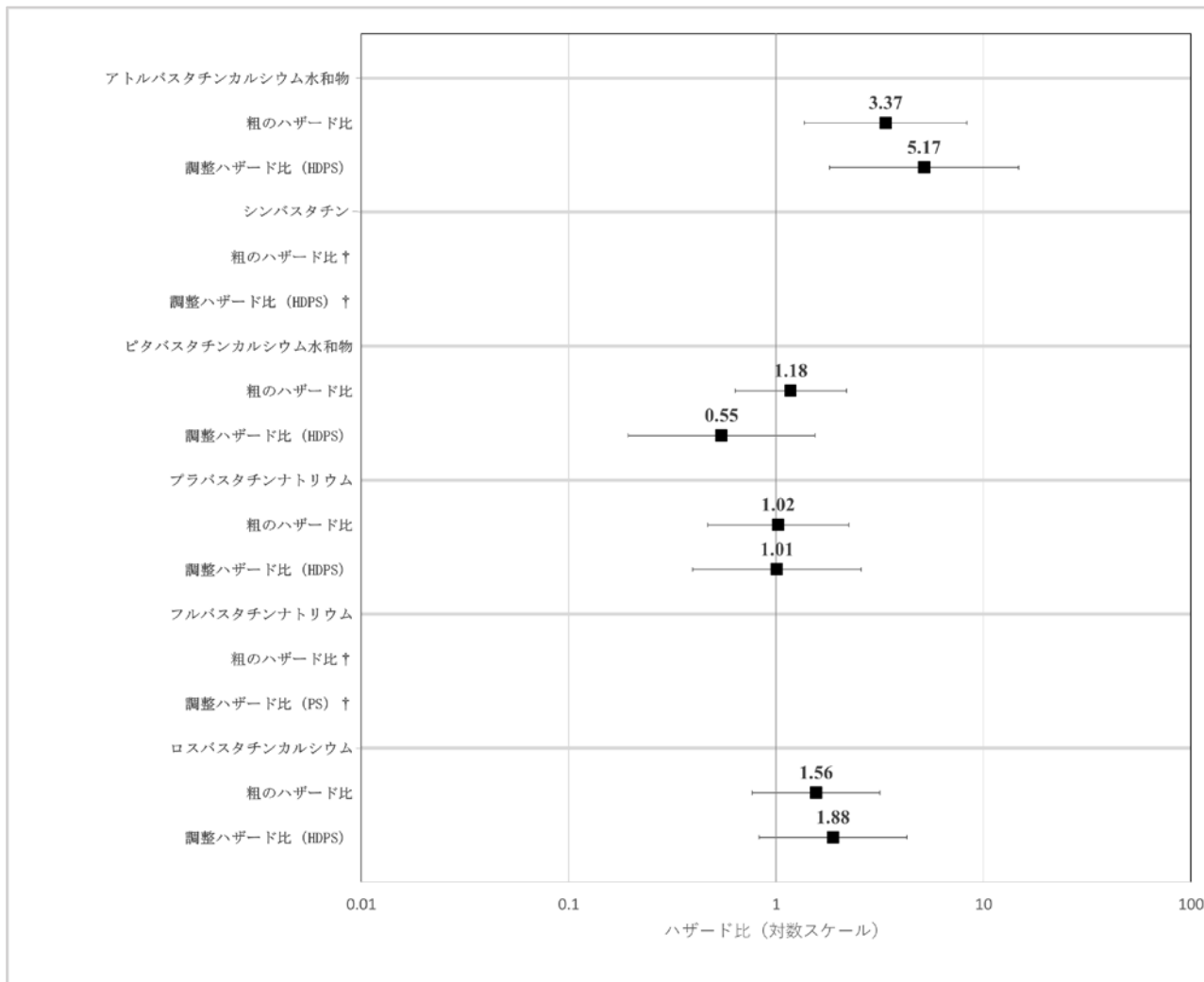


図 4. アウトカム定義 3 に関する先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその 95%信頼区間（主解析）

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

† シンバスタチン及びフルバスタチンナトリウムについては、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。

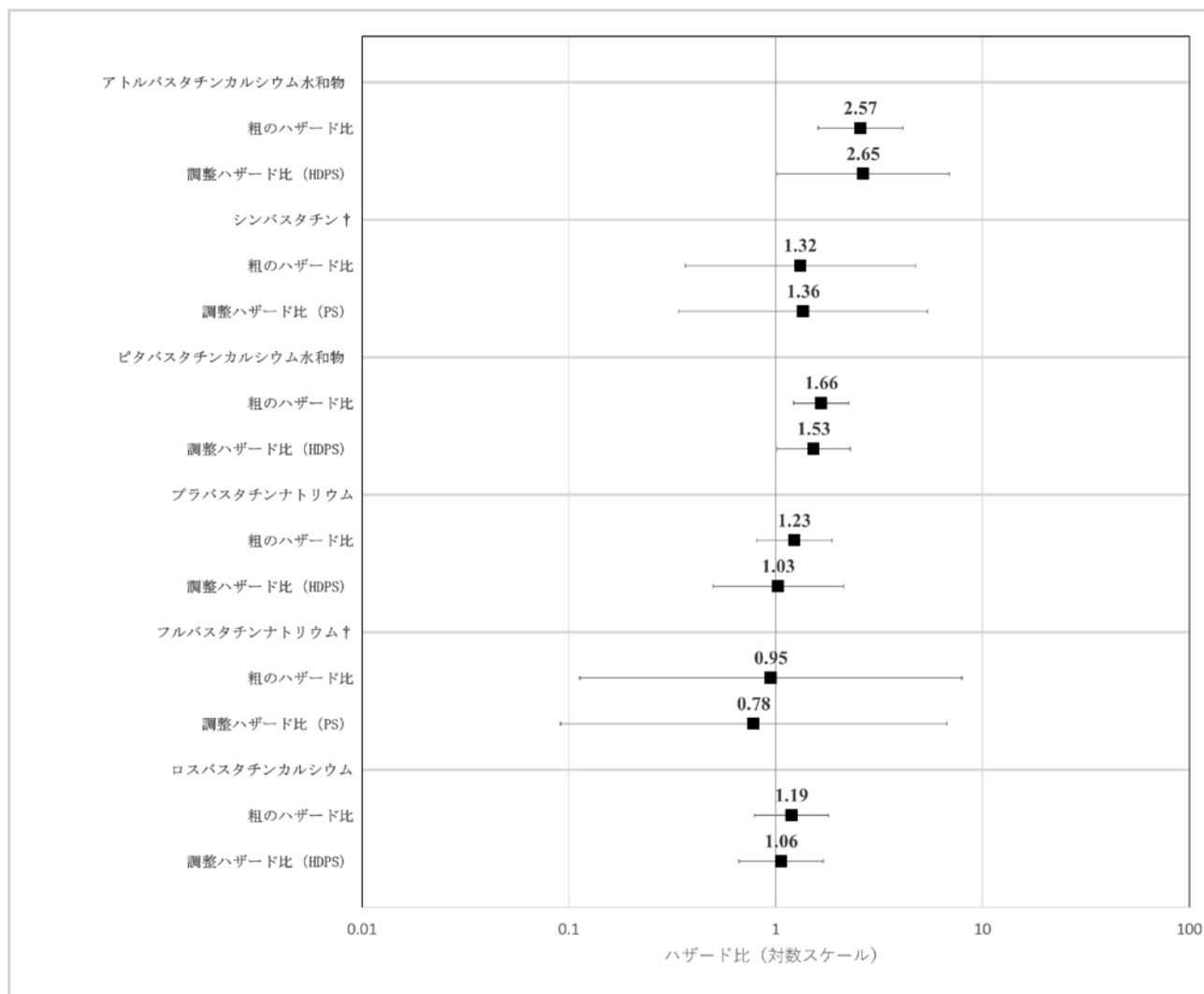


図5. アウトカム定義1に関する先発医薬品を対照とした曝露群のハザード比とその95%信頼区間 (サブグループ解析)

注) 調整ハザード比の算出には、各コホートの対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいたSMRW法を用いた。フルバスタチンナトリウムについては、患者数が少なかったため、高次元傾向スコアではなく、基本的な共変量にて推定した傾向スコアで調整したハザード比とその95%信頼区間をプロットした。

† 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。

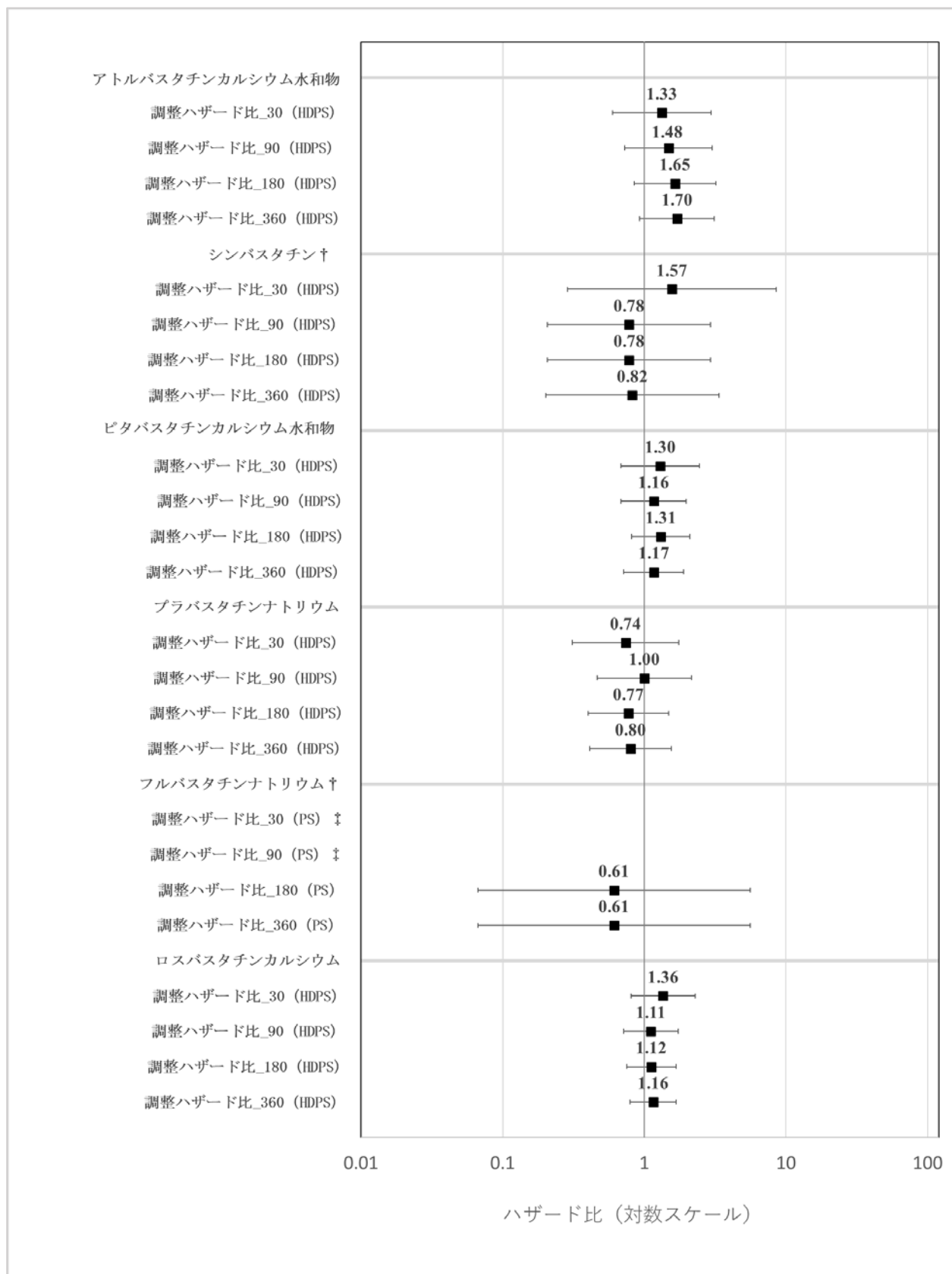


図 6. アウトカム定義 1 に関する先発医薬品を対象とした曝露群のハザード比とその 95% 信頼区間 (追加解析)

注) 調整ハザード比の算出には、各コホートの対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた SMRW 法を用いた。フルバスタチンナトリウムについては、患者数が少なかったため、高次元傾向スコアではなく傾向スコアを用いた。また、追跡期間の上限値は、コホートごとに上から順に 30 日、90 日、180 日、360 日である。

† 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。

‡ フルバスタチンナトリウムについては、調整ハザード比 (PS) \_30 及び調整ハザード比 (PS) \_90 の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。