

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。</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=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

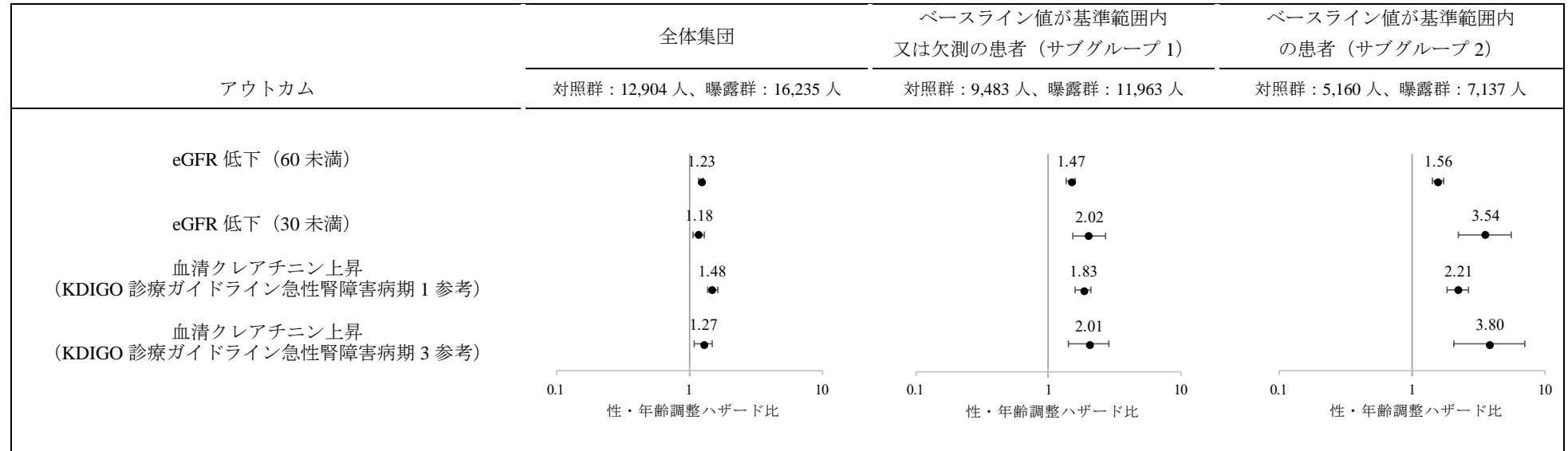
(男性：1.07 mg/dL、女性：0.79 mg/dL)、eGFR：推算糸球体濾過量

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