

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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>高用量の使用はリスクが高いこと</li> </ul> <p><sup>1</sup> Food and Drug Administration. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. <a href="https://www.fda.gov/media/92768/download">https://www.fda.gov/media/92768/download</a>. Accessed 2024/8/1.</p> <p><sup>2</sup> European Medicines Agency. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-same-cardiovascular-precautions-diclofenac-selective-cox-2-inhibitors_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-same-cardiovascular-precautions-diclofenac-selective-cox-2-inhibitors_en.pdf</a>. 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 <math>t_0</math> とした。このうち、① <math>t_0</math> において20歳未満の患者、② <math>t_0</math> の270日以上前に診療報酬請求がない患者、又は③ <math>t_0</math> 前180日間に NSAIDs の処方継続期間<sup>3</sup>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、<math>t_0</math> 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>

<sup>3</sup> 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<sup>4</sup>、脳梗塞<sup>5</sup>及び脳出血<sup>6</sup>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）

<sup>4</sup> 「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

<sup>5</sup> 「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

<sup>6</sup> 「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<sup>7</sup>した。

①Current 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

②Recent 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

③Past 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<sup>8</sup>を踏まえて、次のとおり分類<sup>9</sup>した。

①Short use：処方継続期間の日数が 30 日未満

②Medium use：処方継続期間の日数が 30 日以上 90 日未満

③Long 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。

<sup>7</sup> 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。

<sup>8</sup> 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。

<sup>9</sup> 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<sup>10</sup>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。

<sup>10</sup> 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%）の処方の分布において、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）

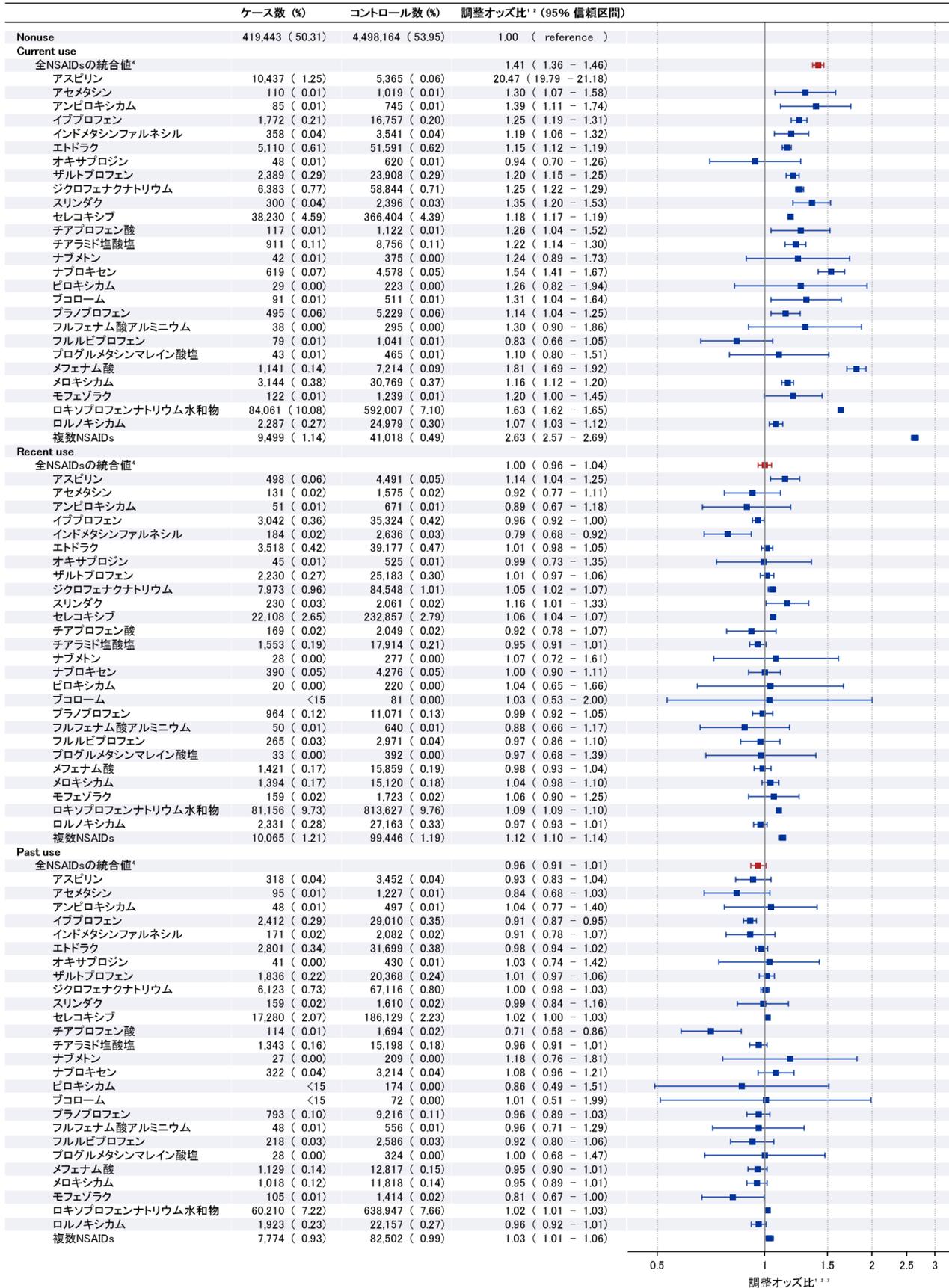
NSAIDsの処方継続期間の日数と心血管系イベント発現の関連性を評価した結果は、別紙図3のとおりである。Nonuseに対する各曝露区分の調整オッズ比の統合値（95%信頼区間）は、Short useで1.50（1.43-1.58）、Medium useで1.15（1.01-1.31）、Long useで1.10（0.96-1.25）であった。

#### ■ 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。



<sup>1)</sup> 条件付きロジスティック回帰モデルを用いて推定。

<sup>2)</sup> 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。

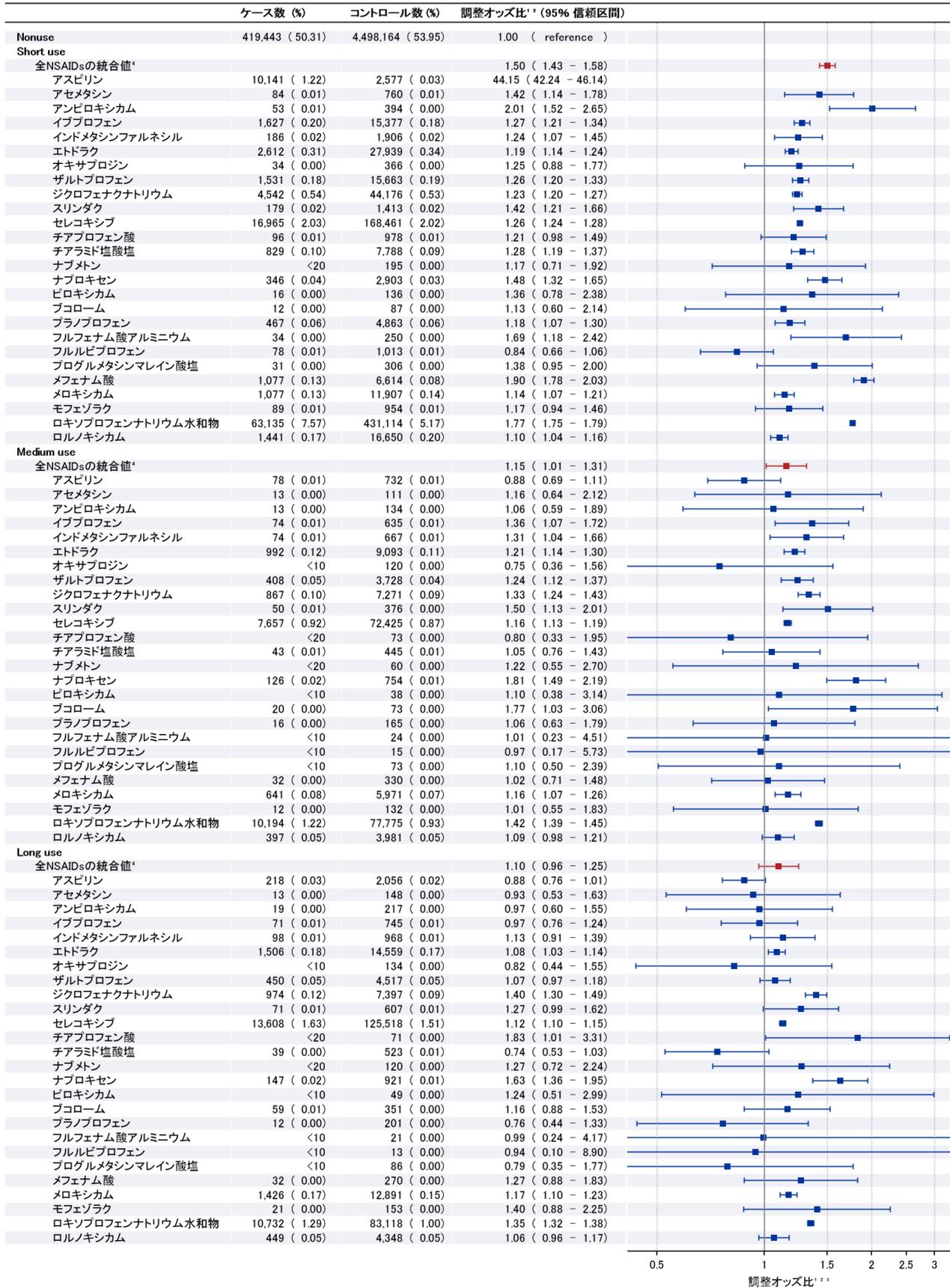
<sup>3)</sup> Current useにおけるアスピリンの調整オッズ比については示していない。

<sup>4)</sup> 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)



<sup>1</sup> 条件付きロジスティック回帰モデルを用いて推定。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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