

VigiBase を用いた不均衡分析の概要

2025 年 11 月 26 日

調査の目的	2025 年 2 月にカナダにおいて、安全性レビューの結果、カナダ国内の全ての経口抗凝固薬の製品モノグラフ（添付文書）を更新し、脾破裂リスクに関する内容を追加する方針であることが公表されたことを踏まえ、本邦で上市されている経口抗凝固薬（アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、ワルファリンカリウム）を対象として、脾破裂に関する注意喚起を行う必要性について検討する。
調査対象	■調査対象薬剤 「Apixaban (Active ingredient)」、「Edoxaban (Active ingredient)」、「Dabigatran (Active ingredient)」、「Rivaroxaban (Active ingredient)」、「Warfarin (Active ingredient)」 ■調査対象事象 MedDRA v28.0 PT 「Splenic rupture」（脾破裂）、「Spontaneous splenic rupture」（自然脾破裂）、「Splenic haemorrhage」（脾臓出血）、「Splenic haematoma」（脾血腫）
調査方法の概略	WHO（世界保健機関）個別症例安全性報告グローバルデータベース（VigiBase）※ ¹ の2025年10月5日時点のデータセットを用いて、経口抗凝固薬に関連する脾破裂の報告についての不均衡分析※ ² を行った。シグナル指標としては Information Component (IC) を算出し、IC の 95%信頼区間の下限值（IC ₀₂₅ ）が 0 を超える場合をシグナルが検出されたとみなした（Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 315–21, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009; 18: 427-36）。データ解析には、WHO のシグナル検出・管理ツールである VigiLyze を用いた。
調査結果の概略	■結果 VigiBase を用いて、経口抗凝固薬に関連する脾破裂の報告についての不均衡分析を行った結果は、表のとおりであった。 経口抗凝固薬 5 成分全てにおいて、「脾破裂」に関する副作用報告数が、データベース全体から予測される値より統計学的に有意に高いことが示された。 その他脾破裂に関連する事象として「脾臓出血」、「脾血腫」については「脾破裂」と同様の傾向が認められた。「自然脾破裂」については、データベースに含まれる全医薬品で報告数が 15 件と少なく当該事象名での検討に限界があると考えられた。

表：VigiBase データセットにおけるのシグナル検出					
成分	副作用 報告数 (実測値)	報告数 (実測値)	報告数 (予測値)	IC 値	IC 値の 95%信頼区 間下限値
「脾破裂（Splenic rupture）」（DB 全体での報告数：1253）					
Apixaban	175253	56	5	3.3	2.9
Edoxaban	21435	4	1	2.0	0.2
Dabigatran	82935	74	2	4.6	4.3
Rivaroxaban	179029	124	5	4.4	4.1
Warfarin	135718	30	4	2.7	2.2
「自然脾破裂（Spontaneous splenic rupture）」（DB 全体での報告数：15）					
Apixaban	175253	5	0	3.3	1.8
Edoxaban	21435	-	-	-	-
Dabigatran	82935	-	-	-	-
Rivaroxaban	179029	-	-	-	-
Warfarin	135718	-	-	-	-
「脾臓出血（Splenic haemorrhage）」（DB 全体での報告数：404）					
Apixaban	175253	29	2	3.8	3.2
Edoxaban	21435	1	0	1.1	-2.7
Dabigatran	82935	26	1	4.4	3.7
Rivaroxaban	179029	78	2	5.1	4.8
Warfarin	135718	24	1	3.8	3.1
「脾血腫（Splenic haematoma）」（DB 全体での報告数：251）					
Apixaban	175253	19	1	3.7	2.9
Edoxaban	21435	1	0	1.3	-2.5
Dabigatran	82935	17	0	4.1	3.4
Rivaroxaban	179029	50	1	5.0	4.6
Warfarin	135718	15	1	3.6	2.7
■結果を踏まえた考察 VigiBase を用いた不均衡分析の結果、全ての経口抗凝固薬と脾破裂の関連性が示唆された※3。経口抗凝固薬の電子添文に脾破裂に関する注意喚起を追記するにあたり、不均衡分析結果を改訂根拠の一つとすることは妥当と考えた。					

※1：VigiBase は、医薬品の有害事象報告の WHO のグローバルデータベースを情報源とする。データが限られているため、事象と医薬品との因果関係を明らかにすることは困難である可能性がある。

※2：不均衡分析は仮説生成や洗練のためのアプローチである。

※3：作成された情報、結果及び結論は、ウプサラモニタリングセンター／国際医薬品モニタリング WHO 協力センター又は WHO の意見を反映するものではない。