

調査・研究 の名称	MID-NET®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
調査対象 品目	肺動脈性肺高血圧症治療薬（以下、「PAH治療薬」）のうち、以下の7成分 エポプロステノールナトリウム、トレプロスチニル、イロプロスト、ボセンタン水和物、 アンプリセンタン、マシテンタン、セレキシパグ
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害は医薬品の投与によって発現が認められることの多い事象であり、MID-NET®で評価可能な肝機能障害の特徴を把握しておくことは、MID-NET®の今後の応用を考える上で重要である。 PAH治療薬は、本邦においていずれも全例調査が実施されており、投与後の肝機能障害の発現状況に係る情報が得られている。
調査目的	本邦において製造販売されている PAH 治療薬について、品目横断的に肝機能障害との関連を検討し、全例調査の結果と比較しつつ、MID-NET®における最適な評価手法を検討する。
MID-NET® の選定理由 とデータ 期間	<p>選定理由：MID-NET®を用いた肝機能障害のリスク評価法を検討するために選択 データ期間に利用可能であった全ての MID-NET®協力医療機関（10 拠点 22 病院）のデータを利用</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2018年3月31日</p>
調査方法 の概略	<p>主要解析では、リスク評価を目的とした場合に想定される解析として、PAH治療薬の新規処方患者における処方期間中*の肝機能検査値異常の発現率を算出した。副次解析では、全例調査に類似する集団として、PAH治療薬の処方確認された全患者を対象とし、PAH治療薬処方期間中の肝機能検査値異常の発現割合を算出した。また、MID-NET®での結果を全例調査での結果と比較して、MID-NET®を用いた肝機能障害のリスク評価法について検討した。肝機能検査項目としては、総ビリルビン（T-BIL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（AL-P）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γGTP）を対象とした。また、肝機能検査値異常の定義は、主要解析では表1のグレード1以上とし、副次解析では、グレード1以上の他、グレード2以上とした定義、グレード3とした定義及び複数の検査項目を組み合わせた指標の一例として Hy's Law¹を参考にした定義†を用いた。</p> <p>* 主要解析における処方期間は、投与間隔、来院時期のずれ等を考慮した許容日数（90日）を設定し、その範囲に同一成分の処方開始日がある場合には、まとめて一つの処方期間とした。また、処方期間の終了日は、最後の処方終了日の90日後、データ期間中の最後の医療記録日又は他のPAH治療薬の処方開始日の前日のいずれか早い日までと定義した。また、副次解析では、終了日の候補から他のPAH治療薬の処方開始日の前日を除いた定義とした。</p> <p>† 同日の検査において、T-BIL > 3 mg/dL かつ（AST > 90 U/L 又は ALT > 126 U/L（男性）又は > 69 U/L（女性））と定義した。</p>

¹ Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

表 1. 肝機能検査値異常の重症度分類

検査項目	グレード1	グレード2	グレード3
T-BIL (mg/dL)	1.6 以上 3.0 未満	3.0 以上 10 未満	10 以上
ALT (U/L)	50 以上 100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
AST (U/L)	50 以上 100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
AL-P (U/L)	402.5 以上 805 未満	805 以上 1,610 未満	1,610 以上
γGTP (U/L)	男性：96 以上 女性：48 以上	—	—

※「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知）に記載の分類を使用し、施設ごとの正常値上限には JCCLS（日本臨床検査標準協議会）が作成した共用基準範囲の上限値を用いた。

調査結果
の概略

■ 対象集団

主要解析では、データ期間における PAH 治療薬の新規処方患者 454 人²のうち初回処方日の 90 日前から初回処方日までの期間にグレード 1 以上の肝機能検査値異常のある患者、肝疾患の傷病名、抗がん剤の処方、放射線治療の実施、B 型又は C 型肝炎に関する抗ウイルス薬の処方がある患者等を除外した 36 人が解析対象集団であった。

副次解析での解析対象集団は、データ期間中に PAH 治療薬が処方された全患者 1,795 人であった。なお、副次解析においては、既往歴等による症例の除外は行っていない。

■ 主要解析

PAH 治療薬の新規処方患者 36 人のうち、最も患者数が多かったボセンタン水和物 (n=約 30) では、対象としたいずれの検査項目 (T-BIL、AST、ALT、AL-P 及び γGTP) においても、総追跡期間は 16.6~21.8 人年の範囲で、肝機能検査値異常発現率は 0.32~0.66 人/人年の範囲であった。エポプロステノール、アンブリセンタン及びマシテンタンの新規処方患者数はいずれも 10 人未満であり、発現率等に大きなばらつきが認められた。なお、トレプロスチニル、イロプロスト及びセレキシパグについては、該当患者は認められなかった。

■ 副次解析

PAH 治療薬が処方された全患者 1,795 人のうち、ボセンタン水和物の処方患者数は 1,173 人と最も多く、次いでマシテンタン 474 人、アンブリセンタン 416 人、エポプロステノール 252 人、セレキシパグ 108 人、トレプロスチニル 59 人及びイロプロスト 26 人の順であった。肝機能検査値異常の発現割合は、いずれの成分あるいは検査項目においても、グレード 1 以上からグレード 2 以上あるいはグレード 3 とグレードが上昇するにつれ発現割合は低下した。例えば、ボセンタン水和物では、各検査項目で異なるものの、グレード 1 以上の発現割合は 14.8~48.5%、グレード 2 以上の発現割合は 5.1~16.4%、グレード 3 の発現割合は 1.1~2.6%であり、Hy's Law を参考にした定義での発現割合は 2.2%であった。また、その他の PAH 治療薬について、グレード 1 以上、グレード 2 以上、グレード 3 及び Hy's Law を参考にした定義での発現割合は、各検査項目で異なるものの、マシテンタンでは 15.2~32.3%、5.7~10.5%、2.1%未満*及び 2.3%、アンブリセンタンでは 22.6~45.9%、7.9~17.5%、2.6%以下*及び 4.6%、エポプロステノールでは 35.3~52.4%、16.7~27.0%、8.3%以下*及び 13.5%であり、セレキシパグ、トレプロスチニル

² データ期間中の PAH 治療薬の処方のうち、各患者の最も早い時点の処方を新規処方とした。

及びイロプロストでは対象症例が少なく大きなばらつきが認められた。なお、本調査は PAH 治療薬間のリスク比較を目的としておらず、副次解析では PAH 治療薬ごとの患者背景の違いは解析上考慮できていないため、本調査結果に基づき PAH 治療薬間のリスクを比較することはできない。

* MID-NET[®]の公表基準に基づき 10 未満の発現数が特定できないようマスクしている。

■ MID-NET[®]と全例調査の比較

全例調査では、他の PAH 治療薬の使用歴のある患者、肝疾患の既往又は併存がある患者等も集計に含まれる。そのため、MID-NET[®]の結果としては PAH 治療薬が処方された全患者を対象とした副次解析の結果を用い、副次解析において最も症例数が多かったボセンタン水和物を対象に、MID-NET[®]の結果と製造販売後に実施された全例調査の公表結果³を比較した。患者背景並びに肝機能検査値異常等の発現数及び発現割合を表 2 及び表 3 に示す。なお、T-BIL 及び AL-P については比較可能な公表結果がなかったため記載していない。

表 2. ボセンタン水和物における全例調査と MID-NET[®]の比較（患者背景）

	全例調査 (n=5,647)	MID-NET [®] (n=1,173)
女性 n (%)	3,795 (67.2%)	873 (74.4%)
15 歳未満 n (%)	1,042 (18.5%)	147 (12.5%)
15 歳以上 65 歳未満 n (%)	2,654 (47.0%)	701 (59.8%)
65 歳以上 n (%)	1,950 (34.5%)	325 (27.7%)
肝疾患の合併 [†] n (%)	817 (14.5%)	196 (16.7%)

† 肝疾患の合併は、MID-NET[®]では電子カルテの病名オーダに肝疾患関連の病名が記録されていることによって判定しているが、全例調査では医師による判断と考えられるため、MID-NET[®]と全例調査では基準が異なる点に留意が必要である。

表 3. ボセンタン水和物における全例調査と MID-NET[®]の比較（肝機能検査値異常等の発現数及び発現割合）

検査等	全例調査 [†] (n=5,647)	MID-NET [®] (n=1,173)		
		グレード 1 以上	グレード 2 以上	グレード 3
AST	177 (3.1%)	427 (36.4%)	187 (15.9%)	30 (2.6%)
ALT	196 (3.5%)	379 (32.3%)	192 (16.4%)	30 (2.6%)
γGTP	176 (3.1%)	569 (48.5%)	—	—
肝機能障害関連 の副作用	860 (15.2%)	—	—	—
Hy's Law 定義	—	26 (2.2%)		

† MID-NET[®]では臨床検査結果の数値に基づき異常を判定しているが、全例調査では医師により異常の有無が判断されていると考えられるため、MID-NET[®]と全例調査では基準が異なる点に留意が必要である。

患者背景について、女性の割合が高く、15 歳以上 65 歳未満の患者が最も多く、15 歳未満よりも 65 歳以上の患者が多いという特徴は類似していた。また、肝疾患の合併割合も同程度と考えられた。

肝機能検査値異常について、AST、ALT、γGTP のいずれに関しても、副次解析でのグ

³ 平成 29 年 7 月 12 日付 再審査報告書 トラクリア錠 62.5mg、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171012001/100888000_21700AMY00170_A100_1.pdf

レード1以上及びグレード2以上における発現割合は、全例調査での発現割合よりも高かったが、副次解析でのグレード3における発現割合は、全例調査での発現割合と概ね同程度であった。また、副次解析における Hy's Law を参考にした定義による発現割合は、全例調査における肝機能障害関連の副作用の発現割合よりも低値を示した。

■ 結果を踏まえた考察

- 主要解析においては、肝機能検査値異常や肝疾患の既往がある患者などを除外した上で、PAH 治療薬の新規処方患者における PAH 治療薬と肝機能検査値異常との関連を検討したが、複数の PAH 治療薬による治療歴がある患者や PAH 治療薬の初回処方前にグレード1以上の肝機能検査値異常を有する患者が多く認められたなどの理由により、多数の患者が除外される結果となった。これは、PAH が難治性の疾患であり、治療の過程で PAH 治療薬を変更する症例が一定数存在し、多くの症例が肝機能障害を合併していることなどに由来するものと考えられ、PAH などの難治性疾患を対象とする調査では、十分な症例数を確保するために、対象とする集団の定義についてより慎重な検討が必要と考えられた。
- ポセンタン水和物に関し、全例調査における肝機能検査値異常の発現割合と比較すると、副次解析のグレード1以上及びグレード2以上を基準とした場合の発現割合の方が高く、より重症度の高いグレード3を基準とした発現割合と同程度であった。これは、MID-NET[®]での解析結果には、医師により PAH 治療薬との因果関係が否定された肝機能検査値異常も含まれている可能性、あるいは全例調査では重症度を考慮して副作用が判定されている可能性などに由来するものと考えられた。したがって、MID-NET[®]を用いて肝機能検査値異常の発現状況を評価する場合には、調査対象薬と因果関係のない肝機能検査値異常の影響を考慮しつつ、グレード3のように重症度が一定程度ある基準を用いることで、全例調査における副作用と同程度の発現状況を確認できる可能性が示唆された。
- 肝機能障害関連の副作用について、各検査項目ごとの評価に加えて、Hy's Law 等の複数の肝機能検査項目を組み合わせた基準も併用して用いることで、異なる視点での評価が可能になると期待される。全例調査では Hy's Law に関連した集計は報告されていないため、MID-NET[®]の結果と直接比較することはできないが、Hy's Law を参考にした定義は比較的重症度が高い症例を同定する基準と考えられるため、全例調査における肝機能障害関連の副作用発現割合よりも Hy's Law を参考にした定義の発現割合の方が低値を示したことは妥当な結果であると考えられた。
- なお、全例調査との比較において、肝機能検査値異常に関連すると考えられる患者背景因子（肝障害の重症度、抗がん剤処方の有無等）による調整は行っていないこと、その他の潜在的な交絡因子（例：患者の全身状態、各種治療歴等）が結果に影響を与えている可能性も否定でき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。