

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いた抗うつ薬による血小板減少指標への影響評価																																	
調査対象 品目	<p>下記の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、「SSRI」）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• エスシタロプラムシュウ酸塩</li> <li>• セルトラリン塩酸塩</li> <li>• パロキセチン塩酸塩水和物</li> <li>• フルボキサミンマレイン酸塩</li> </ul> <p>下記のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、「SNRI」）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• デュロキセチン塩酸塩</li> <li>• ベンラファキシン塩酸塩</li> <li>• ミルナシプラン塩酸塩</li> </ul> <p>下記のセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ボルチオキセチン臭化水素酸塩</li> </ul>																																	
調査背景	<p>■ 抗うつ薬である SSRI、SNRI 及びボルチオキセチン臭化水素酸塩については、注意事項等情報の重大な副作用の項において血小板数減少の注意喚起がなされている品目、その他の副作用の項において注意喚起がなされている品目、及びいずれの項にも注意喚起がなされていない品目があり、注意喚起状況に差異がある（表1）。</p> <p>表1. 調査対象医薬品の注意事項等情報における血小板数減少に関する記載状況</p> <table border="1" data-bbox="387 1081 1422 1473"> <thead> <tr> <th rowspan="2">分類</th> <th rowspan="2">一般名</th> <th colspan="2">血小板数減少に関する記載状況</th> </tr> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>その他の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">SSRI</td> <td>エスシタロプラムシュウ酸塩</td> <td>記載なし</td> <td>記載あり</td> </tr> <tr> <td>セルトラリン塩酸塩</td> <td>記載なし</td> <td>記載あり</td> </tr> <tr> <td>パロキセチン塩酸塩水和物</td> <td>記載あり</td> <td>記載なし</td> </tr> <tr> <td>フルボキサミンマレイン酸塩</td> <td>記載あり</td> <td>記載なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">SNRI</td> <td>デュロキセチン塩酸塩</td> <td>記載なし</td> <td>記載なし</td> </tr> <tr> <td>ベンラファキシン塩酸塩</td> <td>記載あり</td> <td>記載なし</td> </tr> <tr> <td>ミルナシプラン塩酸塩</td> <td>記載なし</td> <td>記載なし</td> </tr> <tr> <td>セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬</td> <td>ボルチオキセチン臭化水素酸塩</td> <td>記載なし</td> <td>記載なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ 上記医薬品について血小板数減少の発現リスクを評価し、新たな注意喚起又は更なる注意喚起の必要性について検討することは有用であるものの、各医薬品の個別症例報告に基づく被疑薬との因果関係評価では、他の医薬品や基礎疾患の影響等により評価が困難な場合もある。また、血小板数減少の発現リスクについて、各薬剤間において定量的に評価した先行研究等の報告はない。</p> <p>■ 本調査では、うつ病患者を対象に、SSRI、SNRI 及びボルチオキセチン臭化水素酸塩処方後の、血小板数減少の発現リスクについて検討した。</p>	分類	一般名	血小板数減少に関する記載状況		重大な副作用	その他の副作用	SSRI	エスシタロプラムシュウ酸塩	記載なし	記載あり	セルトラリン塩酸塩	記載なし	記載あり	パロキセチン塩酸塩水和物	記載あり	記載なし	フルボキサミンマレイン酸塩	記載あり	記載なし	SNRI	デュロキセチン塩酸塩	記載なし	記載なし	ベンラファキシン塩酸塩	記載あり	記載なし	ミルナシプラン塩酸塩	記載なし	記載なし	セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	記載なし	記載なし
分類	一般名			血小板数減少に関する記載状況																														
		重大な副作用	その他の副作用																															
SSRI	エスシタロプラムシュウ酸塩	記載なし	記載あり																															
	セルトラリン塩酸塩	記載なし	記載あり																															
	パロキセチン塩酸塩水和物	記載あり	記載なし																															
	フルボキサミンマレイン酸塩	記載あり	記載なし																															
SNRI	デュロキセチン塩酸塩	記載なし	記載なし																															
	ベンラファキシン塩酸塩	記載あり	記載なし																															
	ミルナシプラン塩酸塩	記載なし	記載なし																															
セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	記載なし	記載なし																															
調査目的	うつ病患者を対象に、SSRI、SNRI 及びボルチオキセチン臭化水素酸塩処方後の血小板数減少の発現頻度を品目ごとに算出し、パロキセチン塩酸塩水和物処方後の血小板数減少の発現頻度と比較して、調査対象医薬品による血小板数減少の発現リスクを評価する。																																	

MID-NET® の選定理由とデータ期間	<p>選定理由 : 臨床検査値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 : 2009年1月1日～2021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	<p>■ <b>調査デザイン</b></p> <p>コホートデザイン</p> <p>■ <b>調査対象集団</b></p> <p>データ期間中に SSRI、SNRI 及びボルチオキセチン臭化水素酸塩のいずれかが新規処方され、新規処方日と同月にうつ病の傷病名がある患者を特定した。なお、データ期間中の初回処方日の 180 日以上前に、医療情報記録がある場合 (初回処方日の前 180 日間には、SSRI、SNRI 及びボルチオキセチン臭化水素酸塩のいずれも処方されていないことが確認できる場合) に新規処方と定義した。特定した患者のうち①新規処方日の 180 日前から新規処方日の前日までに、調査対象医薬品以外の抗うつ薬を処方された患者、②新規処方日の 180 日前から新規処方日の前日までに、血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> を下回る検査結果を有する患者、③新規処方日の 180 日前から新規処方日の前日までに、血小板減少症の傷病名がある患者、④新規処方日の 180 日前から新規処方日の前日までに、がんの傷病名がある患者又はがん化学療法剤を処方された患者、⑤新規処方日に複数の抗うつ薬を処方された患者を除外し、これらの除外基準に該当しない患者を調査対象集団とした。</p> <p>新規処方日に処方された医薬品の成分に応じて、9 つの曝露群 (①エスシタロプラム群、②セルトラリン群、③フルボキサミン群、④デュロキセチン群、⑤ベンラファキシン群、⑥ミルナシプララン群、⑦ボルチオキセチン群、⑧SSRI 群 (曝露群①～③を統合した群)、⑨SNRI 群 (曝露群④～⑥を統合した群)、及び対照群 (パロキセチン群) を設定した。なお、パロキセチン塩酸塩水和物については、注意事項等情報の重大な副作用の項において血小板数減少が注意喚起されており、陽性対照との位置付けで本調査を実施した。</p> <p>■ <b>アウトカム</b></p> <p>血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 未満 (「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) (以下、「重篤度分類基準」) におけるグレード 1 以上相当) を血小板数減少と定義した。</p> <p>■ <b>追跡期間</b></p> <p>アウトカムの発生を確認する追跡期間は、新規処方日を起点として、①アウトカムの発現日、②処方継続期間*1 の終了日、③新規処方日に処方された医薬品と異なる抗うつ薬の処方日又は④最終の医療記録発生日のうち、最も早い日までの期間とした。</p> <p>*1 先行する処方期間の終了日と後続の処方期間の開始日が 30 日 (以下、「Gap period」) 以下の場合に、処方が継続しているとみなし、最後の処方開始日に処方日数と 30 日 (以下、「Grace period」) を加えた日を処方継続期間の終了日とした。</p> <p>■ <b>解析項目及び方法</b></p> <p>&lt;主解析&gt;</p> <p>9 つの曝露群について、Cox 比例ハザードモデルを用いてパロキセチン群に対する粗ハザード比及び傾向スコアの逆数で重みづけを行った調整ハザード比を推定し</p>

た。なお、傾向スコアは、各曝露群及び対照群それぞれの組合せに対して、ロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

＜副次解析＞

新規処方日と同月にうつ病の傷病名がない患者も含めた患者集団を対象に、主解析と同様の解析を実施した。

＜感度解析＞

主解析の頑健性を確認する目的で、主解析について以下のとおり条件を変更した場合における調整ハザード比を推定した。

- 感度解析①：アウトカム定義を「血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 未満又は血小板減少症の傷病名あり」に変更した場合
- 感度解析②：アウトカム定義を「血小板数 75,000/mm<sup>3</sup> 未満 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (以下、「CTCAE」) Grade 2 以上相当)<sup>\*2</sup>」に変更した場合  
\*2 重篤度分類基準の場合、グレード2以上相当
- 感度解析③：アウトカム定義を「血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満 (CTCAE Grade 3 以上相当)<sup>\*3</sup>」に変更した場合  
\*3 重篤度分類基準の場合、グレード3相当
- 感度解析④：Gap period 及び Grace period を 90 日に変更した場合
- 感度解析⑤：追跡期間終了日の条件に、「追跡開始日の 14 日後」を加えた場合

調査結果の概略

■ 対象集団

- データ期間中に SSRI、SNRI 及びボルチオキセチン臭化水素酸塩の新規処方があり、新規処方日と同月にうつ病の傷病名がある患者は 18,530 人であり、そのうち除外基準に該当しない患者（調査対象集団）は 10,407 人であった。
- 各群に該当した患者数並びに年齢及び性別の分布に関する集計結果は表 2 のとおりであった。

表 2. 患者数並びに年齢及び性別の分布に関する集計結果

	患者数	年齢	性別
		中央値 (四分位範囲)	男性患者数 (%) *
パロキセチン群	2,196	62.0 (43.0 - 75.0)	728 (33.2)
エスシタロプラム群	1,434	46.0 (32.0 - 66.0)	471 (32.8)
セルトラリン群	2,113	51.0 (35.0 - 71.0)	630 (29.8)
フルボキサミン群	1,212	50.0 (31.0 - 71.0)	402 (33.2)
デュロキセチン群	2,934	63.0 (46.0 - 75.0)	1,165 (39.7)
ベンラファキシン群	139	50.0 (38.0 - 65.0)	48 (34.5)
ミルナシプラン群	367	61.0 (44.0 - 74.0)	115 (31.3)
ボルチオキセチン群	12	42.5 (25.0 - 59.0)	< 10 (< 83.4)
<b>SSRI 群</b>	<b>4,759</b>	<b>49.0 (33.0 - 70.0)</b>	<b>1,503 (31.6)</b>
<b>SNRI 群</b>	<b>3,440</b>	<b>62.0 (46.0 - 74.0)</b>	<b>1,328 (38.6)</b>

\* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようマスクしている。

- 9つの曝露群のうち、ベンラファキシン群及びボルチオキセチン群については、傾向スコアの逆数で重みづけを行った後においても、パロキセチン群に対する

絶対標準化差が 0.1 を超える患者背景因子（傾向スコアの推定に用いた調整因子）の偏りが認められた。

### ■ 血小板数減少の発現リスク

- 主解析の結果は表 3 のとおりであった。ボルチオキセチン群はアウトカム発現がなくハザード比を推定できなかったが、他の群についてはいずれもパロキセチン群と比較してリスクの有意な上昇は認められなかった。注意事項等情報の重大な副作用に血小板数減少が注意喚起されていないエスシタロプラム群、セルトラリン群、デュロキセチン群、ミルナシプラン群及びボルチオキセチン群のうち、セルトラリン群のみ調整ハザード比の点推定値は 1 を上回っていた。

表 3. 血小板数減少の発現リスクに関する結果（主解析）

	患者数	追跡期間 (人・年)	アウトカム 発現数*	粗ハザード比 (95%信頼区間)	調整ハザード比† (95%信頼区間)
パロキセチン群	2,196	1183.8	39	reference	reference
エスシタロプラム群	1,434	698.4	< 10	0.45 (0.19 – 1.11)	0.53 (0.21 – 1.33)
セルトラリン群	2,113	1189.7	37	1.31 (0.83 – 2.06)	1.23 (0.78 – 1.94)
フルボキサミン群	1,212	761.4	22	1.46 (0.83 – 2.56)	1.48 (0.87 – 2.51)
デュロキセチン群	2,934	1529.8	32	0.73 (0.44 – 1.23)	0.74 (0.45 – 1.20)
ベンラファキシン群	139	48.5	< 10	0.77 (0.06 – 9.17)	0.48 (0.07 – 3.28)
ミルナシプラン群	367	155.4	< 10	0.83 (0.28 – 2.39)	0.70 (0.26 – 1.93)
ボルチオキセチン群	12	1.3	0	算出不可	算出不可
SSRI 群	4,759	2744.3	66	1.13 (0.75 – 1.69)	1.14 (0.76 – 1.70)
SNRI 群	3,440	1776.3	39	0.78 (0.48 – 1.26)	0.77 (0.48 – 1.21)

\* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようマスクしている。

† 傾向スコアの逆数で重みづけを行った。傾向スコアの推定には次の調整因子を用いた。調整因子：性別、年齢、併用薬（金製剤、ペニシラミン、スルフイソキサゾール、ST 合剤、キノジン、チアジド系利尿薬、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ラニチジン、リファンピシム、インターフェロン、インフリキシマブ、ペニシリン、アモキシシリン、アセトアミノフェン、ヘパリン、プロトンポンプ阻害薬、NSAIDs）、合併症（肝機能障害、腎機能障害、骨髄抑制、凝固異常、感染症、自己免疫疾患）、妊娠

- セルトラリン群については、感度解析の結果、感度解析③（調整ハザード比：1.29（95%信頼区間；0.45～3.71））を含むいずれの感度解析においても主解析と同様に調整ハザード比の点推定値は 1 を上回る傾向を示した。
- ミルナシプラン群については、感度解析①、②及び④では主解析と同様に調整ハザード比の点推定値は 1 を下回る傾向を示し（感度解析①の調整ハザード比：0.91（95%信頼区間；0.36～2.33）、感度解析②の調整ハザード比：0.41（95%信頼区間；0.06～3.02）、感度解析④の調整ハザード比：0.70（95%信頼区間；0.28～1.73））、感度解析③及び⑤では主解析と異なり調整ハザード比の点推定値は 1 を上回る傾向を示した（感度解析③の調整ハザード比：1.21（95%信頼区間；0.15～9.57）、感度解析⑤の調整ハザード比：1.11（95%信頼区間；0.33～3.77））。
- 上記以外の群は、フルボキサミン群及び SSRI 群において、いずれの感度解析

も主解析と同様に調整ハザード比の点推定値は1を上回る傾向を示し、エスシタロプラム群、デュロキセチン群、ベンラファキシン群及びSNRI群において、いずれの感度解析も主解析と同様に調整ハザード比の点推定値は1を下回る傾向を示した。

- 副次解析の結果は表4のとおりであった。いずれの群においても主解析と同様の傾向であった。

表4. 血小板数減少の発現リスクに関する結果（副次解析）

	患者数	追跡期間 (人・年)	アウトカム 発現数*	粗ハザード比 (95%信頼区間)	調整ハザード比† (95%信頼区間)
パロキセチン群	3,732	2083.8	82	reference	reference
エスシタロプラム群	1,883	844.8	11	0.50 (0.26 - 0.97)	0.52 (0.27 - 1.03)
セルトラリン群	3,238	1823.8	58	1.09 (0.78 - 1.53)	1.02 (0.72 - 1.43)
フルボキサミン群	2,139	1389.8	39	1.18 (0.79 - 1.75)	1.17 (0.79 - 1.73)
デュロキセチン群	9,671	4894.7	96	0.48 (0.35 - 0.66)	0.49 (0.35 - 0.67)
ベンラファキシン群	201	60.6	< 10	1.26 (0.30 - 5.22)	0.46 (0.12 - 1.80)
ミルナシプラン群	568	306.5	< 10	0.87 (0.43 - 1.75)	0.73 (0.37 - 1.44)
ボルチオキセチン群	16	1.4	0	算出不可	算出不可
SSRI 群	7,260	4206.3	110	0.99 (0.74 - 1.32)	0.98 (0.73 - 1.32)
SNRI 群	10,440	5325.8	109	0.51 (0.38 - 0.70)	0.51 (0.38 - 0.70)

\* MID-NET®の公表基準に基づき10例未満の集計値が特定できないようマスクしている。

† 傾向スコアの逆数で重みづけを行った。傾向スコアの推定には次の調整因子を用いた。調整因子：性別、年齢、併用薬（金製剤、ペニシラミン、スルフイソキサゾール、ST合剤、キノジン、チアジド系利尿薬、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ラニチジン、リファンピシン、インターフェロン、インフリキシマブ、ペニシリン、アモキシシリン、アセトアミノフェン、ヘパリン、プロトンポンプ阻害薬、NSAIDs）、合併症（肝機能障害、腎機能障害、骨髄抑制、凝固異常、感染症、自己免疫疾患）、妊娠

#### ■ 結果を踏まえた考察

- セルトラリン群において、主解析及び感度解析③を含むいずれの感度解析においても調整ハザード比の点推定値は1を上回る傾向を示していたことを踏まえると、セルトラリン塩酸塩に関する血小板数減少のリスクは血小板数減少の重症度によらずパロキセチン塩酸塩水和物と同程度である可能性が示唆された。
- フルボキサミンマレイン酸塩及びベンラファキシン塩酸塩以外は、注意事項等情報における重大な副作用の項において血小板数減少は注意喚起されていないものの、セルトラリン塩酸塩を除くいずれの群においても調整ハザード比の点推定値は1を下回る傾向を示していた（ボルチオキセチン群についてはアウトカム発現数が0件であった）ことから、本調査結果からはパロキセチン塩酸塩水和物と同程度のリスクを有することは示唆されていないと考えられた。
- 本調査は他の潜在的な交絡因子（例：患者の全身状態やうつ病の重症度、詳細な治療歴等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。また、傾向スコアの推定は各曝露群及び対照群の組合せに対して行っており各曝露群間の比較可能性は担保されていない

	<p>いことから、必ずしも本調査で認められた各曝露群の点推定値は各曝露群間の血小板数減少のリスクの大小関係を示しているとは限らないことに留意する必要がある。</p>
--	--