

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いた ACE 阻害薬による肝障害関連指標への影響評価
調査対象 品目	アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、「ACE 阻害薬」）は、高血圧症に対して広く使用されている医薬品であり、臨床試験等の結果を踏まえて、注意事項等情報の「その他の副作用」の項にて、肝機能障害の関連事象について注意喚起がされている。 ■ 一方で、「重大な副作用」の項での注意喚起の状況は、医薬品によって異なっている（注意喚起がされている医薬品は、エナラプリルマレイン酸塩、テモカプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩及びリシノプリル水和物である）。
調査目的	ACE 阻害薬処方後の肝機能障害に関連する検査値異常の発現頻度を比較し、ACE 阻害薬の医薬品ごとの肝機能検査値異常の発現リスクの異同について評価する。
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 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～2019年12月31日</p>
調査方法 の概略	<p>データ期間中に ACE 阻害薬の処方がある患者を対象として、追跡期間中の肝機能検査値異常の発現状況を評価した。なお、ACE 阻害薬の新規処方の前 90 日間（新規処方開始日を含む）に、①いずれかの肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）又は総ビリルビン（以下、「T-BIL」））においてグレード 2[†]以上の異常がある患者（検査値ごとに最も新規処方開始日に近い時点で測定された検査値で評価した）、②抗がん剤の処方又は放射線治療が実施されている患者又は③B 型・C 型肝炎に対する抗ウイルス薬の処方がある患者を対象集団から除外し、さらに④新規処方以降の追跡が不能な患者についても対象集団から除外した。新規処方時点で処方された医薬品に応じて、対照群をエナラプリルマレイン酸塩、それ以外の医薬品についてはそれぞれ曝露群として扱った。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新規処方の定義： データ期間中の ACE 阻害薬の処方のうち、最も早い時点の処方であること。なお、新規処方を適切に特定するために、新規処方の 91 日以上前に診療記録がない患者についても対象集団から除外した。 • 追跡期間の定義： ACE 阻害薬の新規処方開始日の翌日から、①最後の処方終了日の 30 日後、②新規

† 「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）を基準に設定した（AST, グレード 1 以下：100 U/L 未満, グレード 2 以上：100 U/L 以上；ALT, グレード 1 以下：100 U/L 未満, グレード 2 以上：100 U/L 以上；ALP, グレード 1 以下：805 U/L 未満, グレード 2 以上：805 U/L 以上；T-BIL, グレード 1 以下：3.0 mg/dL 未満, グレード 2 以上：3.0 mg/dL 以上）。

	<p>処方時点とは異なる成分の ACE 阻害薬の処方開始日又は③データ期間中の最後の医療記録日のいずれか早い日までの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 肝機能検査値異常の定義： <アウトカム①> 以下の a)又は b)を満たし、その記録日の前 90 日間に全ての肝機能検査値がグレード 1[†]以下であること。 a) グレード 2[†]以上の AST 及び ALT が同日に記録されていること。 b) グレード 2[†]以上の ALP 及び T-BIL が同日に記録されていること。 なお、追跡期間中に当該定義を初めて満たした日をアウトカム①の発現日とする。 <アウトカム②> いずれかの肝機能検査値 (AST、ALT、ALP 又は T-BIL) がグレード 3[†]以上であること。 なお、追跡期間中に当該定義を初めて満たした日をアウトカム②の発現日とする。 ● 解析項目及び方法： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 各群において、患者数並びに追跡期間の中央値及び四分位範囲を集計した。また、追跡期間中の検査の実施状況[§]について、100 人日あたりの実施回数の中央値及び四分位範囲を集計した。 ➢ アウトカムの発現状況については、各群における追跡期間中にアウトカム定義に該当した患者数及びその割合を算出した。また、アウトカム発現までの期間について、群ごとに中央値及び四分位範囲を算出した。 ➢ 肝機能検査値異常の発現リスクについて、対照群であるエナラプリルマレイン酸塩と各曝露群を比較するために、Cox 比例ハザードモデルを用い、アウトカム①及びアウトカム②に関する粗ハザード比及び調整ハザード比並びにそれらの 95%信頼区間を推定した。調整ハザード比を推定する際に、対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた Inverse Probability Weighting を用いた。なお、性別、年齢 (65 歳以上か否か)、肝機能検査値異常の既往歴[†]、糖尿病治療薬の処方の有無、脂質異常症治療薬の処方の有無及び心不全の並存を、基本的な共変量として、高次元傾向スコアを推定するモデルに含めた。また、対照群と曝露群の組合せごとに、群間で高次元傾向スコアが重なっている集団に限定した解析についても、実施した。各医薬品で効能又は効果に差異があるため (エナラプリルマレイン酸塩及びリシノプリル水和物は心不全に関する効能又は効果を有する等)、心不全を有さず、高血圧症の病名を有する患者に限定した集団においても同様の解析を感度解析として実施した。
<p>調査結果 の概略</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 対象集団 ● データ期間中に ACE 阻害薬の新規処方を有する患者数^{**}は 34,070 人であり、その

[†] 有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ版を基準に設定した。

[§] 検査の実施は、アウトカムを判断可能な検査を実施していたか否かで判断した。アウトカム①の評価においては、AST 及び ALT が同日に測定されていること又は ALP 及び T-BIL が同日に測定されていることをもって実施と判断した。アウトカム②の評価においては、AST、ALT、ALP 又は T-BIL が測定されていることをもって実施と判断した。

^{**} 新規処方時点で、複数の ACE 阻害薬の医薬品が処方されている患者については対象集団から除外している。

うち除外基準に該当しなかった患者数は 29,817 人であった。各群の内訳は、対照群であるエナラプリルマレイン酸塩の処方患者が最も多く、12,448 人であった（別添表 1）。また、アウトカム①の評価に関して、追跡期間の中央値は 30～166.5 日であり、100 人日あたりの検査回数の中央値は、曝露群 1（カプトプリル）を除いた全ての群で 1 回以上であった。曝露群 1（カプトプリル）に関しては、多くの患者が 1 回の処方のみ（追跡期間の中央値が 30 日）であり、追跡期間中の検査も実施されていなかった（別添表 1）。アウトカム②の評価に関しても、同様の傾向が認められた（別添表 2）。

■ 肝機能検査値異常の発現頻度の比較

- アウトカム①に関する、エナラプリルマレイン酸塩を対照とした曝露群 1（カプトプリル）、曝露群 2（アラセプリル）、曝露群 4（シラザプリル水和物）、曝露群 7（ペリンドプリルエルブミン）及び曝露群 10（テモカプリル塩酸塩）の調整ハザード比は 0.68～1.37 であり、信頼区間も 1.00 を含んでいた（別添 図 1）。曝露群 5（イミダプリル塩酸塩）及び曝露群 8（リシノプリル水和物）に関する調整ハザード比はそれぞれ 0.72 及び 0.69 であり、信頼区間の上限が 1.00 未満であった（別添 図 1）。曝露群 3（デラプリル塩酸塩）については、調整ハザード比が 4.91 であったが、信頼区間は 1.00 を含み、曝露群 11（トランドラプリル）については調整ハザード比が 3.44 で信頼区間の下限が 1.00 を超えていた（別添 図 1）。曝露群 6（キナプリル塩酸塩）及び曝露群 9（ベナゼプリル塩酸塩）に関しては、アウトカムの発現が観測されなかった。なお、群間で高次元傾向スコアが重なっている集団に限定した解析についても、主要解析の結果と同様の傾向が認められた。
- アウトカム②に関する、エナラプリルマレイン酸塩を対照とした曝露群 1（カプトプリル）、曝露群 2（アラセプリル）、曝露群 5（イミダプリル塩酸塩）、曝露群 7（ペリンドプリルエルブミン）及び曝露群 10（テモカプリル塩酸塩）の調整ハザード比は 0.84～1.42 であり、信頼区間も 1.00 を含んでいた（別添 図 2）。曝露群 4（シラザプリル水和物）については、調整ハザード比が 0.37 であったが、信頼区間は 1.00 を含み、曝露群 8（リシノプリル水和物）については調整ハザード比が 0.74 で信頼区間の上限が 1.00 未満であった（別添 図 2）。曝露群 3（デラプリル塩酸塩）については、調整ハザード比が 3.33 であったが、信頼区間は 1.00 を含み、曝露群 11（トランドラプリル）については調整ハザード比が 2.77 で信頼区間の下限が 1.00 を超えていた（別添 図 2）。曝露群 6（キナプリル塩酸塩）及び曝露群 9（ベナゼプリル塩酸塩）に関しては、アウトカムの発現が観測されなかった。なお、群間で高次元傾向スコアが重なっている集団に限定した解析についても、主要解析の結果と同様の傾向が認められた。
- 対象集団を高血圧症患者に限定した解析では、曝露群 5（イミダプリル塩酸塩）のアウトカム①での調整ハザード比は 1.14 (0.82 - 1.59) と主要解析（ハザード比 (95% 信頼区間) : 0.72 (0.55 - 0.93)）での傾向と異なっていた。その他の群では、アウトカム①及びアウトカム②ともに、主要解析の結果と同様の傾向が認められた。
- なお、曝露群 10（テモカプリル塩酸塩）を除くアウトカムの発現数が 10 例以上で

ある群におけるアウトカム発現までの期間の中央値については、アウトカム①では24.0～72.0日（別添 表1）であり、アウトカム②では32.0～53.0日であった（別添表2）。曝露群10（テモカプリル塩酸塩）については、アウトカム①及びアウトカム②の発現までの期間の中央値はそれぞれ245.0日及び224.5日であった。

■ 結果を踏まえた考察

- 肝機能検査値異常の発現リスクに関して、既に注意事項等情報の重大な副作用の項にて注意喚起されているエナラプリルマレイン酸塩の発現リスクと比較して、曝露群8（リシノプリル水和物）、曝露群11（トランドラプリル）並びに肝機能検査値異常の発現が観察されなかった曝露群6（キナプリル塩酸塩）及び曝露群9（ベナゼプリル塩酸塩）を除く、他のACE阻害薬は両アウトカム定義で一貫した有意なリスク増加又は減少の傾向は認められなかった。また、曝露群3（デラプリル塩酸塩）及び曝露群11（トランドラプリル）でハザード比が比較的大きかったこと及び曝露群4（シラザプリル水和物）でハザード比が比較的小さかったことについて、特に慎重に解釈する必要があるものの、当該3群の医薬品の検討は患者数及び肝機能検査値異常の発現数が限られており、ハザード比の信頼区間の幅が広いことから、肝機能検査値異常の発現リスクに関して、エナラプリルマレイン酸塩との相対的なリスクの差異を必ずしも判断できるものではないと考えられた。
- 肝機能検査値異常の発現時期に関して、中央値は各医薬品でバラツキがあるものの、その四分位範囲や追跡期間のばらつき等を踏まえると、医薬品間で大きな差異はなく、処方後2～3カ月までに発現することが多いと考えられた。
- なお、曝露群1（カプトプリル）に関して、処方状況から、高血圧症の治療としてではなく、原発性アルドステロン症の機能確認検査のカプトプリル負荷試験^{††}として処方されている可能性が考えられた。
- 本調査では高次元傾向スコアの手法を用いて、可能な限りの交絡因子の調整を行っているものの、潜在的な交絡因子（例：高血圧症の重症度、過去の肝機能検査値異常の既往歴等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないことや群によっては患者数が少なく、交絡が十分に調整できてい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、高次元傾向スコアの推定は各曝露群と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ことから、本調査で認められた各曝露群のハザード比は必ずしも各曝露群間の肝機能検査値異常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。

^{††} 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2019。ライフサイエンス出版、東京、2019。

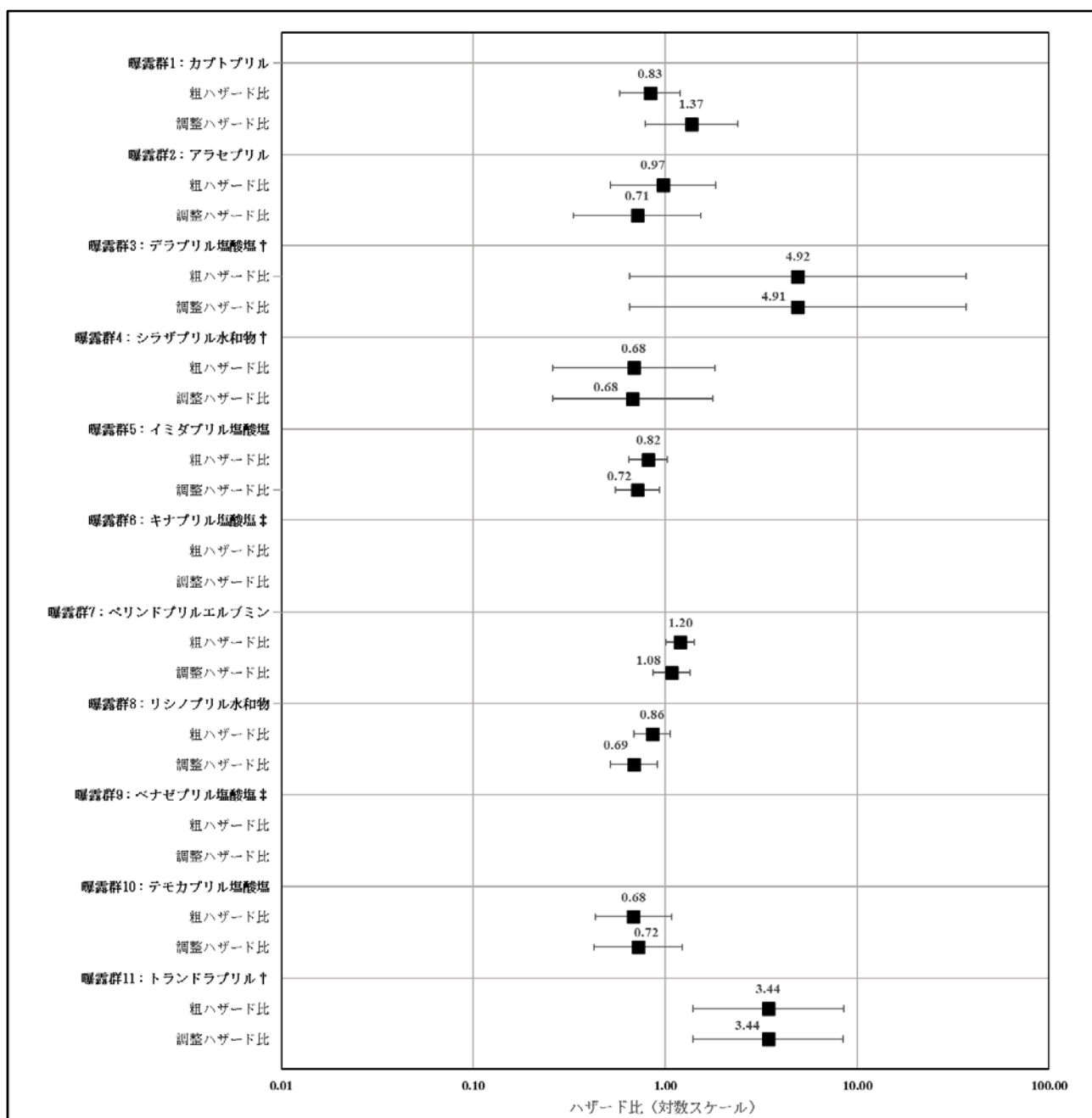


図1. アウトカム①に対するエナラプリルマレイン酸塩を対照とした各曝露群のハザード比とその95%信頼区間

注) 調整ハザード比の算出には、対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた Inverse Probability Weighting 法を用いた。

† 患者数の少ない群については、調整ハザード比の推定精度が低い点に留意が必要である。

‡ 曝露群6 (キナプリル塩酸塩) 及び曝露群9 (ベナゼプリル塩酸塩) については、アウトカムの発現数が0例のため、ハザード比とその95%信頼区間をプロットしていない。

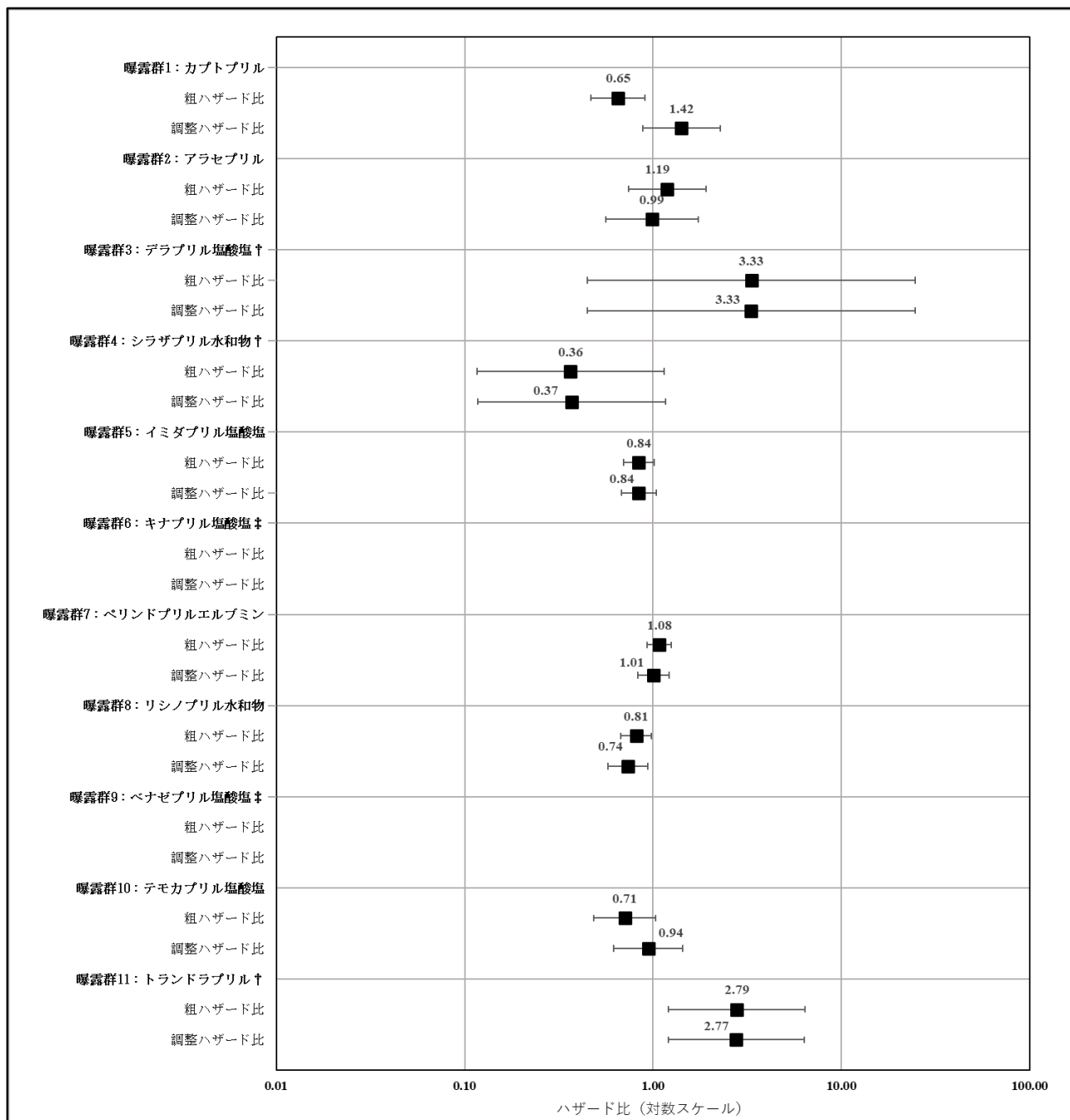


図2. アウトカム②に対するエナラプリルマレイン酸塩を対照とした各曝露群のハザード比とその95%信頼区間

注) 調整ハザード比の算出には、対照群と曝露群の組合せごとに推定した高次元傾向スコアに基づいた Inverse Probability Weighting 法を用いた。

† 患者数の少ない群については、調整ハザード比の推定精度が低い点に留意が必要である。

‡ 曝露群6 (キナプリル塩酸塩) 及び曝露群9 (ベナゼプリル塩酸塩) については、アウトカムの発現数が0例のため、ハザード比とその95%信頼区間をプロットしていない。

表 1. アウトカム①に関する追跡期間、検査の実施状況及びアウトカム発現までの期間

	人数	追跡期間 (日)			検査実施状況 (回/100 人日)			アウトカム発現までの期間 (日)			
		中央値	(四分位範囲)	中央値	(四分位範囲)	発現数(%) [†]	中央値	(四分位範囲)
対照群：エナラプリルマレイン酸塩	12,448	92.0	(46.0 - 412.0)	4.0	(1.0 - 12.0)	404 (3.25)	70.0	(13.0 - 517.0)
曝露群 1：カプトプリル	3,242	30.0	(30.0 - 31.0)	0.0	(0.0 - 1.0)	38 (1.17)	24.0	(3.0 - 54.0)
曝露群 2：アラセプリル	408	59.5	(36.0 - 179.5)	2.0	(0.0 - 6.0)	10 (2.45)	25.0	(13.0 - 98.0)
曝露群 3：デラプリル塩酸塩	18	32.5	(9.0 - 38.0)	1.0	(0.0 - 3.0)	<10*	1.0	(* - *)
曝露群 4：シラザプリル水和物	128	166.5	(69.5 - 1088.0)	3.0	(1.0 - 16.5)	<10*	789.5	(* - *)
曝露群 5：イミダプリル塩酸塩	3,621	79.0	(42.0 - 351.0)	3.0	(1.0 - 10.0)	90 (2.49)	35.5	(7.0 - 294.0)
曝露群 6：キナプリル塩酸塩	17	30.0	(5.0 - 36.0)	1.0	(1.0 - 3.0)	0 (0.00)	(-)
曝露群 7：ペリンドプリルエルブミン	5,294	119.0	(53.0 - 368.0)	5.0	(2.0 - 13.0)	195 (3.68)	68.0	(11.0 - 325.0)
曝露群 8：リシノプリル水和物	3,822	87.0	(46.0 - 364.0)	4.0	(1.0 - 10.0)	100 (2.62)	72.0	(15.0 - 424.5)
曝露群 9：ベナゼプリル塩酸塩	26	116.0	(44.0 - 596.0)	4.5	(1.0 - 12.0)	0 (0.00)	(-)
曝露群 10：テモカプリル塩酸塩	716	131.5	(44.0 - 626.0)	4.0	(1.0 - 14.0)	19 (2.65)	245.0	(10.0 - 874.0)
曝露群 11：トランドラプリル	77	41.0	(28.0 - 74.0)	3.0	(1.0 - 6.0)	<10*	6.0	(* - *)

[†] 追跡期間中にアウトカム定義に該当した患者数及び発現割合 (%) を示している。

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

表 2. アウトカム②に関する追跡期間、検査の実施状況及びアウトカム発現までの期間

	人数	追跡期間 (日)			検査実施状況 (回/100 人日)			アウトカム発現までの期間 (日)			
		中央値	(四分位範囲)		中央値	(四分位範囲)		発現数(%) [†]	中央値	(四分位範囲)	
対照群：エナラプリルマレイン酸塩	12,448	92.0	(45.0 - 407.0)	4.0	(1.0 - 12.0)	584 (4.69)	51.0	(16.5 - 344.5)			
曝露群 1：カプトプリル	3,242	30.0	(30.0 - 31.0)	0.0	(0.0 - 1.0)	43 (1.33)	32.0	(6.0 - 67.0)			
曝露群 2：アラセプリル	408	60.0	(36.0 - 179.5)	2.0	(0.0 - 6.0)	18 (4.41)	42.5	(20.0 - 84.0)			
曝露群 3：デラプリル塩酸塩	18	32.5	(9.0 - 38.0)	1.0	(0.0 - 3.0)	<10*	1.0	(* - *)			
曝露群 4：シラザプリル水和物	128	166.5	(66.0 - 1088.0)	3.0	(1.0 - 16.5)	<10*	91.0	(* - *)			
曝露群 5：イミダプリル塩酸塩	3,621	78.0	(42.0 - 350.0)	3.0	(1.0 - 10.0)	134 (3.70)	48.5	(8.0 - 289.0)			
曝露群 6：キナプリル塩酸塩	17	30.0	(5.0 - 36.0)	1.0	(1.0 - 3.0)	0 (0.00)	(-)				
曝露群 7：ペリンドプリルエルブミン	5,294	118.0	(51.0 - 367.0)	5.0	(2.0 - 13.0)	260 (4.91)	49.0	(14.0 - 246.5)			
曝露群 8：リシノプリル水和物	3,822	87.0	(46.0 - 358.0)	4.0	(1.0 - 10.0)	139 (3.64)	53.0	(16.0 - 352.0)			
曝露群 9：ベナゼプリル塩酸塩	26	116.0	(44.0 - 596.0)	4.5	(1.0 - 12.0)	0 (0.00)	(-)				
曝露群 10：テモカプリル塩酸塩	716	128.5	(44.0 - 626.0)	4.0	(1.0 - 14.5)	28 (3.91)	224.5	(9.5 - 853.0)			
曝露群 11：トランドラプリル	77	41.0	(24.0 - 74.0)	3.0	(1.0 - 6.0)	<10*	6.0	(* - *)			

[†] 追跡期間中にアウトカム定義に該当した患者数及び発現割合 (%) を示している。

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