

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年11月13日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたポリコナゾールによるその他検査値異常のリスク評価（シグナル強化）														
調査対象品目	ポリコナゾール														
調査目的	<p>ポリコナゾール処方後のカリウム上昇の発現頻度をフルコナゾール又はホスフルコナゾール処方後のカリウム上昇の発現頻度と比較する*1。</p> <p>*1 ポリコナゾール、フルコナゾール及びホスフルコナゾールの注意事項等情報において、本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する副作用は本調査計画時点で表1のとおり注意喚起されている。</p> <p>表1. 注意事項等情報におけるアウトカムに関連する副作用の注意喚起状況</p> <table border="1" data-bbox="331 674 1423 969"> <thead> <tr> <th>アウトカムの系統</th> <th>一般名</th> <th>アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起</th> <th>アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">その他 (カリウム上昇)</td> <td>ポリコナゾール</td> <td>関連する記載なし</td> <td>1%以上5%未満：高カリウム血症、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カリウム増加</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>頻度不明：高カリウム血症</td> <td>0.1%以上1%未満：低カリウム血症</td> </tr> <tr> <td>ホスフルコナゾール</td> <td>頻度不明：高カリウム血症</td> <td>1%未満：低カリウム血症</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカムの系統	一般名	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起	その他 (カリウム上昇)	ポリコナゾール	関連する記載なし	1%以上5%未満：高カリウム血症、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カリウム増加	フルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	0.1%以上1%未満：低カリウム血症	ホスフルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	1%未満：低カリウム血症
アウトカムの系統	一般名	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起												
その他 (カリウム上昇)	ポリコナゾール	関連する記載なし	1%以上5%未満：高カリウム血症、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カリウム増加												
	フルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	0.1%以上1%未満：低カリウム血症												
	ホスフルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	1%未満：低カリウム血症												
データソース	<p>MID-NET® (データ期間：2016年1月1日～2023年10月31日)</p>														
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団 &lt;全体集団&gt; データ期間中に曝露医薬品（ポリコナゾール）又は対照医薬品（フルコナゾール又はホスフルコナゾール）が処方された患者（ただし、初回処方日*2に曝露医薬品及び対照医薬品の両方が処方された患者は除く）のうち、データ期間中の最初の診療記録日が初回処方日の181日以上前にある患者を全体集団とした*3。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（ポリコナゾール群）又は対照群（フルコナゾール又はホスフルコナゾール群）に分類した。</p> <p>*2 データ期間中の曝露医薬品又は対照医薬品の処方日のうち、最も早い処方日。</p> <p>*3 全体集団は、表2におけるベースライン値に関する条件がないため、ベースライン値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者を含む。</p> <p>&lt;サブグループ1&gt; 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内又は欠測の患者をサブグループ1とした（表2における集計カテゴリが③又は⑤に該当する集団）。</p> <p>&lt;サブグループ2&gt; 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした（表2における集計カテゴリが③に該当する集団）。</p> <p>表2. ベースライン値*4の判定</p> <table border="1" data-bbox="331 1850 1064 2038"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>集計カテゴリ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カリウム</td> <td>①5.5 mmol/L より大きい ②4.8 mmol/L より大きい、5.5 mmol/L 以下 ③3.6 mmol/L 以上、4.8 mmol/L 以下 ④3.6 mmol/L 未満 ⑤欠測</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	集計カテゴリ	カリウム	①5.5 mmol/L より大きい ②4.8 mmol/L より大きい、5.5 mmol/L 以下 ③3.6 mmol/L 以上、4.8 mmol/L 以下 ④3.6 mmol/L 未満 ⑤欠測										
検査項目	集計カテゴリ														
カリウム	①5.5 mmol/L より大きい ②4.8 mmol/L より大きい、5.5 mmol/L 以下 ③3.6 mmol/L 以上、4.8 mmol/L 以下 ④3.6 mmol/L 未満 ⑤欠測														

\*4 ベースライン値は、初回処方日の 180 日前から初回処方日までの検査結果のうち、初回処方日に最も近い日の値とした。

■ アウトカム

カリウム上昇

アウトカム定義は、表 3 のとおりである。

表 3. アウトカム定義で用いる臨床検査値の定義

アウトカム	アウトカム定義
カリウム上昇 (CTCAE*5 Grade2 以上)	カリウムが 5.5 mmol/L より大きい
カリウム上昇 (CTCAE*5 Grade3 以上)	カリウムが 6.0 mmol/L より大きい

\*5 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

■ 追跡期間

追跡開始日：初回処方日の翌日

追跡終了日：次のうち最も早い日

- 処方継続期間\*6の終了日
- アウトカムの発現日
- 他群に属する医薬品の処方開始日
- データ期間中の最後の診療記録日

\*6 1 つの処方期間 (処方日+処方日数) とその後の処方日までの間隔が 30 日以内であれば、処方継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに 30 日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。

■ 解析項目

全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象に、以下の指標を算出した。

- 曝露群及び対照群における発現率
- 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

調査結果の概略

■ 対象集団

- 本調査における患者数、並びに性別及び年齢分布は表 4 のとおりであった。また、全体集団におけるベースライン値の分布については、表 5 (別添) のとおりであった。

表 4. 全体集団における患者数、並びに性別及び年齢分布

		曝露群 (n=1,319)	対照群 (n=4,196)
性別	男性, n (%)	865 (65.6)	2,324 (55.4)
	女性, n (%)	454 (34.4)	1,872 (44.6)
年齢	65 歳未満, n (%)	493 (37.4)	1,676 (39.9)
	65 歳以上, n (%)	826 (62.6)	2,520 (60.1)
	平均 (SD)	63.9 (19.3)	63.9 (18.9)
	中央値 (Q1-Q3)	69.0 (57.0-77.0)	69.0 (55.0-77.0)

SD：標準偏差、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位

■ アウトカムの発現リスク

- 各群におけるアウトカムの発現率及び性・年齢調整ハザード比は表 6 及び図 1 (ともに別添) のとおりであった。
- サブグループ 2 を対象とした解析において、カリウム上昇 (CTCAE Grade2 以上) 及びカリウム上昇 (CTCAE Grade3 以上) における性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間) は、それぞれ 1.25 (1.02-1.53) 及び 1.19 (0.86-1.65) であった (表 6 及び図 1 (ともに別添))。

	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 結果を踏まえた考察<ul style="list-style-type: none"><li>• 対象とするアウトカムの性・年齢調整ハザード比等から、ポリコナゾールとカリウム上昇の関連が示唆された。</li></ul></li></ul>
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 本調査は、医薬品とアウトカムの関連について速やか、かつ探索的に検討しており、調査計画及び統計解析では一部の患者背景に限定して調整している。このため、本調査で医薬品とアウトカムとの間に関連が示唆されたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、当該アウトカムが副作用である可能性については他の情報も踏まえて検討する必要がある。</li></ul>

表 5. 全体集団におけるベースライン値の分布

検査項目	カテゴリ	曝露群 (n=1,319)	対照群 (n=4,196)
カリウム	①5.5 より大きい, n (%)	15 (1.1)	36 (0.9)
	②ULN より大きい、5.5 以下, n (%)	98 (7.4)	227 (5.4)
	③LLN 以上、ULN 以下, n (%)	972 (73.7)	3098 (73.8)
	④LLN 未満, n (%)	195 (14.8)	619 (14.8)
	⑤欠測, n (%)	39 (3.0)	216 (5.1)

ULN：日本臨床検査標準協議会の上限値 (4.8 mmol/L)

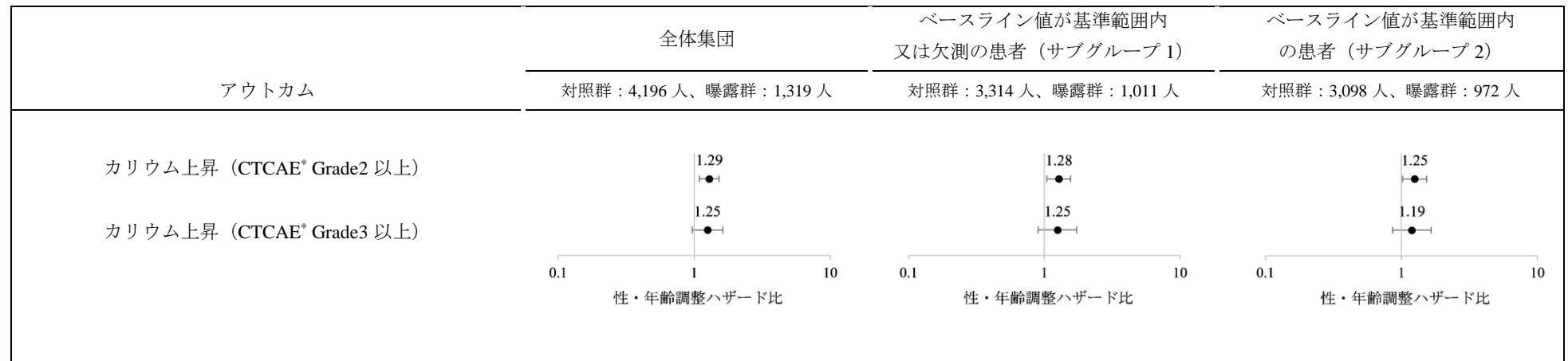
LLN：日本臨床検査標準協議会の下限値 (3.6 mmol/L)

表 6. 曝露群（ボリコナゾール）及び対照群（フルコナゾール又はホスフルコナゾール）におけるカリウム上昇の発現率及び対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

アウトカム	全体集団	ベースライン値が 基準範囲内又は欠測の患者 (サブグループ 1)		ベースライン値が 基準範囲内の患者 (サブグループ 2)			
		曝露群 (n=1,319)	対照群 (n=4,196)	曝露群 (n=1,011)	対照群 (n=3,314)	曝露群 (n=972)	対照群 (n=3,098)
カリウム上昇 (CTCAE* Grade2 以上)	アウトカム発現率 (/1,000 人年)	425.635	368.021	339.264	298.960	341.562	309.671
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.29 (1.09-1.52)	Reference	1.28 (1.04-1.56)	Reference	1.25 (1.02-1.53)	Reference
カリウム上昇 (CTCAE* Grade3 以上)	アウトカム発現率 (/1,000 人年)	166.156	148.413	122.508	111.054	120.264	115.188
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.25 (0.97-1.62)	Reference	1.25 (0.90-1.73)	Reference	1.19 (0.86-1.65)	Reference

\* Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

図 1. 対照群（フルコナゾール又はホスフルコナゾール）に対する曝露群（ボリコナゾール）のカリウム上昇に関する性・年齢調整ハザード比のフォレスト  
 プロット



\* Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0