

資料1 - 2

MID-NET の行政利活用の調査実施状況について
 (令和2年11月7日～令和3年3月12日調査結果公表分)*

利活用の承認年月日	調査・研究の名称	調査対象品目	調査結果公表日	調査結果の概要
2018/9/18	C型肝炎直接型抗ウイルス薬処方患者における腎機能検査値異常発現の定量的評価	下記のC型肝炎直接型抗ウイルス薬 ・ テラプレビル ・ シメプレビルナトリウム ・ アスナプレビル ・ ダクラタスビル塩酸塩 ・ バニプレビル ・ ソホスブビル ・ グラゾプレビル水和物 ・ エルバスビル ・ レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル ・ オムピタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル ・ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩	2020/12/23	別添資料1)

* 令和2年7月4日～令和2年11月6日の調査結果公表はなかった

調査・研究の名称	C型肝炎直接型抗ウイルス薬処方患者における腎機能検査値異常発現の定量的評価
調査対象品目	<p>下記のC型肝炎直接型抗ウイルス薬（以下「DAA」）</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ テラプレビル ➤ シメプレビルナトリウム ➤ アスナプレビル ➤ ダクラタスビル塩酸塩 ➤ バニプレビル ➤ ソホスブビル ➤ グラゾプレビル水和物 ➤ エルバスビル ➤ レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル ➤ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル ➤ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 <p>※「・」は配合剤を示している。</p>
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 本邦において、2011年11月以降、複数のDAAが上市されているが、腎機能障害に関する有害事象の注意喚起については、添付文書の「重大な副作用」の項に記載されているDAAがある一方で、「その他の副作用」の項にも記載されていないDAAもある等、差異が認められている。 ➤ これまで、DAAクラス全体を対象とした腎機能への影響評価は実施されていない。本調査では、DAAはクラスエフェクトとして腎機能に影響を及ぼすのか、有効成分ごとに腎機能への影響の程度が異なるのかに着目し、調査を実施した。
調査目的	腎機能正常のDAA処方患者におけるDAA処方開始後の腎機能検査値異常の発現率を算出し、DAAと腎機能障害の関連を検討する。
調査に用いた医療情報データベース	<p>MID-NET®：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 style="text-align: center;">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～2017年12月31日</p>
調査方法の概略	<p>ベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）が正常及び軽度の低下（45 mL/分/1.73 m²以上）であるDAAの新規処方患者を対象に、DAA処方期間中の腎機能検査値異常の発現率を、DAAの治療パターン別（結果の表中の①～⑩参照）に比較した。腎機能検査値異常の定義は、ベースラインのeGFR値が属するカテゴリから1段階以上低下した場合と定義した（カテゴリ：90以上, 90未満60以上, 60未満45以上, 45未満30以上, 30未満15以上, 15未満）。</p> <p>また、適応や販売期間が異なるDAA同士を比較するにあたり、処方件数の年月推移を確認するため処方実態調査も行った。</p>

調査結果
の概略

- 対象集団
 - データ期間における DAA 新規処方患者 5,163 人から下記の除外基準を満たす患者を除外して、対象集団とした。
 - 初回処方日より前 90 日間に eGFR の記録がない。
 - 初回処方日より前 90 日間の eGFR 値が 45 mL/分/1.73 m²未満である。
 - 初回処方日より前に腎機能障害の既往がある。
 - 糖尿病等の腎機能に影響を与えうる傷病の既往がある。
 - 初回処方日において複数の治療パターンに該当する。
 - 治療パターンごとに必要となる併用薬の処方記録がない。
 - なお、処方実態調査においては、データ期間における DAA 新規処方患者 5,163 人を対象集団とし、治療パターン別に初回処方年月を集計した。
- DAA と腎機能検査値異常の関連評価（主解析結果）
 - 治療パターン別に腎機能検査値異常の発現率及び対照との発現率比を集計した結果を下表に示す。対照は、既に腎不全等が注意喚起されているペグインターフェロン アルファ 2a 若しくは 2b（遺伝子組換え）（以下、「IFN」）又はリバビリン（以下、「Rib」）との併用がなく、かつ、添付文書の「重大な副作用」の項に腎機能障害関連の記載がない DAA のみを使用する治療パターンの中から、最も患者数が多い⑦「レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル」を選択した。

表. 治療パターン別の腎機能検査値異常の発現率及び発現率比

治療パターン [†]	患者数	腎機能検査値異常発現数	追跡期間 (人年)	発現率	発現率比 (95%信頼区間)
① テラプレビル+IFN+Rib	71	53	5.17	10.25	10.05 (6.75-14.95)
② シメプレビルナトリウム+IFN+Rib	76	15	14.30	1.05	1.03 (0.57-1.85)
③ アスナプレビル+ダクラタスビル塩酸塩	186	86	50.96	1.69	1.66 (1.16-2.38)
④ バニプレビル+IFN+Rib	<10 [‡]	0	0.45	0	0
⑤ ソホスブビル+Rib	145	28	30.00	0.93	0.91 (0.57-1.46)
⑥ グラゾプレビル水和物+エルバスビル	14	<10 [‡]	— [‡]	1.07	1.05 (— [‡])
⑦ レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル	220	45	43.92	1.02	1.00 Reference
⑧ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	34	10	6.45	1.55	1.52 (0.77-3.02)
⑨ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル+Rib	<10 [‡]	<10 [‡]	— [‡]	25.00	24.51 (— [‡])
⑩ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩	0	0	0	算出不可	算出不可

腎機能検査値異常：ベースラインの eGFR 値が属するカテゴリから 1 段階以上低下

†：①～⑩の表記のうち「+」は併用を示し、「・」は配合剤を示している。

‡：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。

- 発現率比の95%信頼区間の下限值が1.00を超えた治療パターンは、点推定値が高い順に、⑨「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル+Rib」、①「テラプレビル+IFN+Rib」及び③「アスナプレビル+ダクラタスビル塩酸塩」であった。
- その他の治療パターンである②「シメプレビルナトリウム+IFN+Rib」、⑤「ソホスブビル+Rib」、⑥「グラゾプレビル水和物+エルバスビル」及び⑧「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル」の発現率比の95%信頼区間は1を含んでいた。
- また、治療パターン④「バニプレビル+IFN+Rib」及び⑩「ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩」については、腎機能検査値異常の発現数は0であった。

■ DAA 処方実態調査

- 処方実態調査においては、処方開始時期によりC型肝炎治療に用いられる治療パターンは異なっていた（下図）。

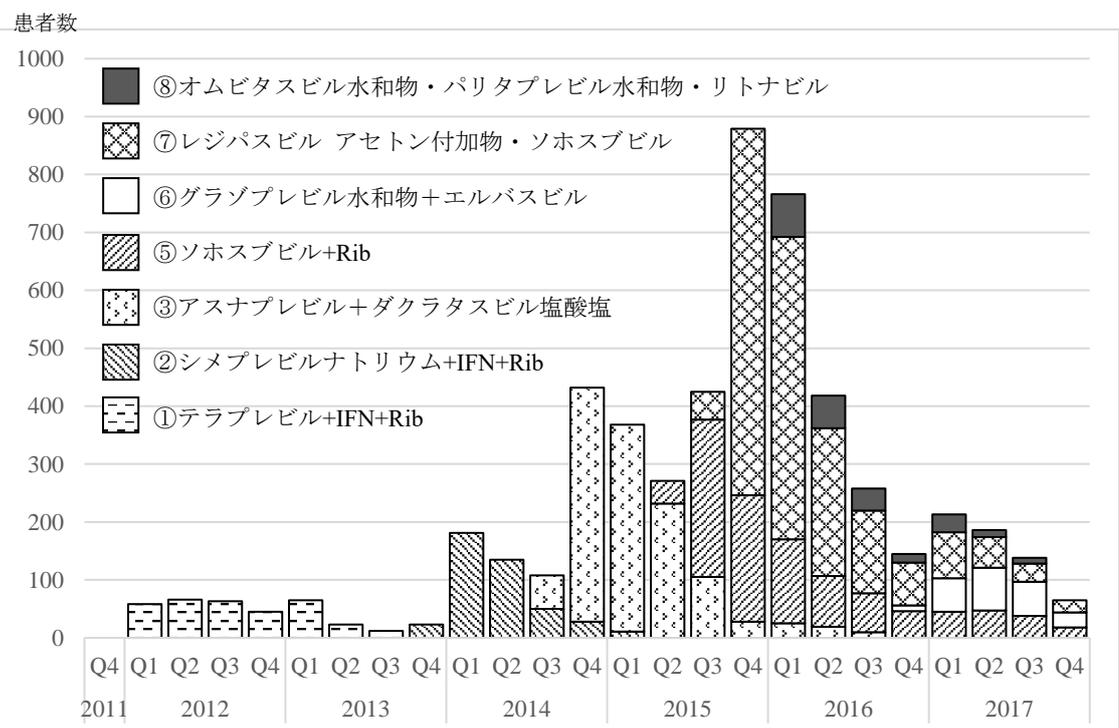


図. 治療パターン別の初回処方年月分布

Q1：1月～3月 Q2：4月～6月 Q3：7月～9月 Q4：10月～12月

MID-NET®の公表基準に基づき、各治療パターンで10未満の集計値は図中に含まれていない。その結果、10未満の集計値のみであった治療パターン④⑨⑩については、いずれの時点でも図中に記載されていない。

■ 結果を踏まえた考察

- 治療パターン③「アスナプレビル+ダクラタスビル塩酸塩」については、対照と比べて腎機能検査値異常リスクの上昇が認められたが、アスナプレビル又はダクラタスビル塩酸塩を含有する医薬品に対して、2019年1月に添付文書「使用上の注意」の改

	<p>訂指示通知が発出され、「重大な副作用」の項等において腎機能障害に関するリスクが注意喚起されている¹。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ また、①「テラプレビル+IFN+Rib」及び⑨「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル+Rib」についても、対照と比べて腎機能検査値異常リスクの上昇が認められたが、テラプレビル及びオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルに対しても添付文書「使用上の注意」の改訂指示通知が発出され、「重大な副作用」の項等において腎機能障害に関するリスクが注意喚起されている²。なお、テラプレビル及びオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルのいずれも、現時点で本邦において販売されていない。また、⑨「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル+Rib」については、十分な症例数が得られていないことから、得られた発現率比は慎重に解釈すべきであり、具体的なリスクを評価することは困難と考えられた。 ➤ 治療パターン②「シメプレビルナトリウム+IFN+Rib」及び⑤「ソホスブビル+Rib」は、対照と比べて腎機能検査値異常リスクの上昇は認められなかった。また、⑥「グラゾプレビル水和物+エルバスビル」及び⑧「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル」についても、症例数は比較的少なかったが、対照と比べて腎機能検査値異常リスクの上昇は認められなかった。 ➤ 治療パターン④「パニプレビル+IFN+ Rib」及び⑩「ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩」については、結果を解釈する上で十分な症例数が得られなかった。 ➤ 以上から、腎機能障害リスクは各 DAA で異なる可能性が示唆された。また、症例数が十分でない治療パターンがあること及び対照とした治療パターン⑦「レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル」にも腎機能障害リスクがある可能性を否定できないことから明確に結論付けることは困難であるが、腎機能障害リスクが DAA のクラスエフェクトではない可能性が示唆された。なお、感度解析³及び副次解析⁴を実施したところ、症例数が少なく発現率及び発現率比が算出できない治療パターンもあったが、得られた結果からは主解析と同様の傾向が認められた。 ➤ 処方実態調査では、処方開始時期によって主要な治療パターンが入れ替わっており、変化が認められた時期を考慮すると、各時点でより新しい DAA が処方される傾向があると考えられた。 ➤ なお、本調査では処方開始時期やそれに関連した影響は調整できておらず、また、他の潜在的な交絡因子（例：患者の全身状態や併用薬等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないなどの一定の限界があることに留意が必要である。
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹ 平成 31 年 1 月 10 日付 薬生安発 0110 第 2 号 別紙 6

² 平成 24 年 6 月 5 日付 薬食安発 0605 第 1 号 別紙 4（テラプレビル）、平成 28 年 7 月 5 日付 薬生安発 0705 第 1 号 別紙 9（オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル）

³ ベースラインの eGFR 値が属するカテゴリから 2 段階以上の低下を腎機能検査値異常とした解析

⁴ ベースラインの eGFR 値が中等度以上の低下（45 mL/分/1.73 m²未満）である患者を対象とした解析