

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 構木 泰信

〔題名〕

Disproportionality analysis on hypothyroidism with roxadustat using the Japanese adverse drug event database

(医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database:JADER) を用いたロキサデュスタットにおける甲状腺機能低下症の不均衡分析)

〔要旨〕

【背景】低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬 (HIF-PHI)は、腎性貧血を改善する新規治療薬である。HIF-PHIは、その新規メカニズムのために、実臨床における安全性は詳細には解析されていない。近年、HIF-PHIの一つであるロキサデュスタットにおいて、治験時には報告されていなかった甲状腺機能低下に関連する有害事象症例が複数報告された。HIF-PHIによる甲状腺機能低下はHIFに関連した生理学的プロセスから想定されない有害事象であるため、未だその詳細は不明である。

【目的】本研究は、日本の医薬品副作用データベース (JADER) を用いた不均衡分析を行い、HIF-PHIによる甲状腺機能低下の特徴を解析することを目的とする。

【方法】対象薬は、HIF-PHIであるロキサデュスタットとダプロデュスタットを、対照薬を赤血球造血刺激因子製剤のエポエチンベータペゴルとした。対象薬に関連する有害事象を評価するため、報告オッズ比 (ROR)と95%信頼区間 (95%CI)を算出した。RORの95%CIの下限が1以上の場合、シグナルが検出されたとみなした。

【結果】甲状腺機能低下症における各対象薬のROR (95%CI)は、ロキサデュスタット:22.1 (18.3-26.7)、ダプロデュスタット:1.3 (0.3-5.4)、エポエチンベータペゴル:1.2 (0.5-2.7)であり、シグナルはロキサデュスタットのみ検出された。

【考察】ロキサデュスタットはトリヨードチロニン (T3)との構造類似性から、甲状腺ホルモン受容体 (THR)  $\beta$ の選択的アゴニストであると報告されている。このことから、ロキサデュスタットはT3非依存的にTHRを介した甲状腺刺激ホルモン (TSH)の分泌を抑制し、甲状腺機能低下症が発症したと考えられる。一方、ダプロデュスタットはT3と構造が類似しておらず、THRを介したTSH分泌が抑制されないために、甲状腺機能低下症のシグナルが検出されなかったと考えられる。

【結論】甲状腺機能低下症とロキサデュスタット使用との間のみ不均衡が認められ、甲状腺機能低下症の発症リスクはHIF-PHI間で異なる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 2月 15日

報告番号	医博甲第1704号	氏名	構木 泰信
論文審査担当者	主査教授	石田 博	
	副査教授	朝霧 成彦	
	副査教授	北原 隆志	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Disproportionality analysis on hypothyroidism with roxadustat using the Japanese adverse drug event database (医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) を用いたロキサデュスタットにおける甲状腺機能低下症の不均衡分析)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Disproportionality analysis on hypothyroidism with roxadustat using the Japanese adverse drug event database (医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) を用いたロキサデュスタットにおける甲状腺機能低下症の不均衡分析)			
掲載雑誌名 The Journal of Clinical Pharmacology Vol. 63 No. 10 P. 1141-1146 第63巻 第10号 P. 1141~1146 (2023年10月 掲載)			
著者 (全員を記載)			
Yasunobu Kouki, Naoto Okada, Kosuke Saga, Masakazu Ozaki, Atsuyuki Saisyo, Takashi Kitahara			
(論文審査の要旨)			
【背景】低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬 (HIF-PHI) は、腎性貧血を改善する新規治療薬である。HIF-PHI は、その新規メカニズムのために、実臨床における安全性は詳細には解析されていない。近年、HIF-PHI の一つであるロキサデュスタットにおいて、治験時には報告されていなかった甲状腺機能低下に関連する有害事象症例が複数報告された。HIF-PHI による甲状腺機能低下は HIF に関連した生理学的プロセスから想定されない有害事象であるため、未だその詳細は不明である。			
【目的】本研究は、日本の医薬品副作用データベース (JADER) を用いた不均衡分析を行い、HIF-PHI による甲状腺機能低下の特徴を解析することを目的とする。			
【方法】対象薬は、HIF-PHI であるロキサデュスタットとダプロデュスタットを、対照薬を赤血球造血刺激因子製剤のエポエチンベータペゴルとした。対象薬に関連する有害事象を評価するため、報告オッズ比 (ROR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。ROR の 95%CI の下限が 1 以上の場合、シグナルが検出されたとみなした。			
【結果】甲状腺機能低下症における各対象薬の ROR (95%CI) は、ロキサデュスタット: 22.1 (18.3-26.7)、ダプロデュスタット: 1.3 (0.3-5.4)、エポエチンベータペゴル: 1.2 (0.5-2.7) であり、シグナルはロキサデュスタットのみ検出された。			
【考察】ロキサデュスタットはトリヨードチロニン (T3) との構造類似性から、甲状腺ホルモン受容体 (THR) $\beta$ の選択的アゴニストであると報告されている。このことから、ロキサデュスタットは T3 非依存的に THR を介した甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌を抑制し、甲状腺機能低下症が発症したと考えられる。一方、ダプロデュスタットは T3 と構造が類似しておらず、THR を介した TSH 分泌が抑制されないために、甲状腺機能低下症のシグナルが検出されなかったと考えられる。			
【結論】甲状腺機能低下症とロキサデュスタット使用との間のみ不均衡が認められ、甲状腺機能低下症の発症リスクは HIF-PHI 間で異なる可能性が示唆された。			
本研究は、HIF-PH 阻害薬であるロキサデュスタットにおける特異的な甲状腺機能低下症のシグナルについてリアルワールドの自発報告データを用いて明らかにしたものであり、学位論文として価値あるものと認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。