

学位論文（博士）

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）

氏名 構木 泰信

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 臨床薬理学講座

令和5年12月

目次

1.要旨	3
2.緒言	4
2.1.治験時の安全性情報収集の課題.....	4
2.2 市販後のファーマコビジランス活動.....	5
2.3.自発報告データベース（SRS）を利用した副作用評価と課題	5
2.4.低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PHI）	6
3.目的	7
4.方法	8
4.1.データベースソース	8
4.2.対象副作用	9
4.3.対象医薬品	9
4.4.統計解析	10
5.結果	11
5.1.腎性貧血治療薬の副作用プロファイル解析	11
5.2.腎性貧血治療薬による甲状腺機能低下症の比較	14
5.3.甲状腺機能低下症の発症時間解析.....	14
6.考察	16
7.結語	18
8.謝辞	19
9.参考文献	20
10.補遺	23

1.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) β 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。

2. 緒言

2.1. 治験時の安全性情報収集の課題

医薬品を実臨床で使用するためには薬事承認を目的とする臨床試験（治験）の実施が必要である。治験は医薬品の有効性と安全性をヒトにおいて調査する試験であり、健常者に対する安全性を確認する第I相試験から始まり、患者に対する有効性を検証する第III相試験と段階的に実施される。現代の医薬品開発において、安全性は最も重要な側面の一つであり、治験段階における安全性情報の取り扱い、医薬品の有効性と並んで、その開発の成否を左右する要素である。しかし、治験に参加する患者群はしばしば限定される。リアルワールドにおける患者集団は非常に多様であり、高齢者、慢性疾患や特定の医薬品に対するアレルギー歴がある患者などが含まれるが、治験では比較的少ない症例数の限られた対象集団で実施されるため、これらのグループが十分に代表されない場合が多い。そのため、これらのサブグループにおける安全性の問題が見逃される可能性があり、医薬品の薬事承認時においては有効性や安全性に関する様々な情報が不足している（表1）。

表1 市販前の臨床試験の5つの限界（5TOOs）¹

too few	症例数が少ない
too narrow	腎機能・肝機能障害、妊婦などの特殊な患者は除外
too median-aged	高齢者や小児は除外
too simple	投与方法が単純で、併用薬などが使用されない
too brief	投与期間が短く、長期投与の結果が不明

特に、安全性に関する情報は限られており、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH）E1 ガイドラインでは治験段階での安全性評価において、1,000 例に1件未満の割合で発現するような稀な副作用を検出することは期待されていないとされている²。そのため、実臨床で医薬品の使用が開始されると、治験時には観察されなかった副作用が報告される場合がある。また、治験時は長期投与のデータも不足していることが多く、遅発的に発生する副作用情報も十分収集できていない状況がある。例えば、市販後の長期投与による安全性のリスクが問題となった事例としては、選択的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬のロフェコキシブが挙げられる。ロフェコキシブとプラセボを比較した臨床試験において、ロフェコキシブによる心血管イベントがプラセボと比較して有意に増加したことが報告され³、ロフェコキシブは市場から撤退した。また、遅発的な副作用が問題となったエストロゲン様作用を有する非ステロイド性の合成ホルモン剤であるジエチルスチルベストロール（DES）は、流産防止などを目的として広く使用され、妊娠中に DES の投与を受けた妊婦から生まれた子供に成長後に腫瘍、子宮形成不全等が発生したとの報告があり、多くの国で DES の使用が禁止された⁴。

このような背景から、実臨床で使用が可能となった以降においては、市販後の医薬品安全性監視（ファーマコビジランス）が非常に重要である。

2.2 市販後のファーマコビジランス活動

ファーマコビジランスとは、「医薬品の有害な作用または医薬品に関連するその他の問題の検出・評価・理解・予防に関する科学と活動」と世界保健機関（World Health Organization:WHO）で定義されている⁵。市販後のファーマコビジランス活動はICH E2E ガイドラインに従い実施される。ICH E2E ガイドラインは市販後早期におけるファーマコビジランス活動の計画の立案を支援することを意図して作成されており、安全性検討事項の要約方法やファーマコビジランス計画の構成と観察研究の実施方法が示されている⁶。

日本の市販後安全対策としては①副作用・感染症報告制度、②再審査制度、③再評価制度の3つを柱に実施されている。副作用・感染症報告制度はサリドマイド事件を契機したWHOの勧告を受け、国内の副作用報告を収集することから始まり、現在は医薬品医療機器等法において、製薬企業や医療関係者に報告が義務付けている制度である。副作用報告制度で報告された情報は自発報告と呼ばれ、報告された自発報告は規制当局で集積され、データベースが構築されている。

2.3.自発報告データベースを利用した副作用評価と課題

日本において、自発報告は副作用報告制度に基づき収集され、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA）で集積され、Japanese Adverse Drug Event Report database（JADER）として公開されている。海外においても同様に自発報告による副作用情報が収集され、米国 Food and Drug Administration の FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）、WHO の Vigibase などが自発報告のデータベース（Spontaneous Reporting Database:SRS）として公開されている。自発報告は市販後の臨床における医薬品使用実態を反映したリアルワールドデータである。自発報告は市販前の治験時では得られないデータを含む貴重な情報源であり、実際の臨床における使用実態を反映した安全性の評価が可能となる。SRS を用いた分析の主な目的は、シグナルを検出することである。シグナルとは、「単一あるいは複数の情報源（観察及び実験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害もしくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、すでに知られていた関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性がある」と判断されたもの⁷と定義される⁸。

自発報告からのシグナル検出は伝統的なシグナル検出と統計的なシグナル検出に大別されるが⁷、近年、市販後医薬品の安全性を評価する方法として、SRS を用いた不均衡分析が使用されている^{9 10 11 12}。不均衡分析はデータマイニング手法による統計的なシグナル検出の方法の一つであり、医薬品による副作用の発現シグナルを検出するために汎用される手法である。シグナル検出とは特定の医薬品と特定のイベントとの関連の可能性についての情報であるシグナルに関して統計的手法を用いて評価するものである¹³。検出されたシグナルは、臨床的な意義と確実性を評価するためにさらに調査され、必要に応じて、追加の疫学研究や臨床試験が行われる。また、SRS を利用した研究の特徴としては、発現頻度が低いもしくは未知の副作用を検出するのに有用であり、新規の安全性の問題や既存の問題の新たな側面が明らかになる場合がある。

一方、SRS はいくつか問題点が存在する。SRS の最大の問題点は、すべての副作用や安全性の問題が報告されない過少報告である。多くの場合、軽微な副作用や、すでによく知られている副作用は報告されず、重篤な副作用のみが記録される傾向にある。この結果、データベースには偏りが生じ、実際のリスク評価が困難になる。次に、報告されるデータの質には大きなばらつきが

ある。報告者の経験や知識、解釈の違いにより、同じ副作用でも異なる方法で報告されることが多い。また、報告される情報の詳細度にも差があり、十分な情報が提供されない場合がある。それ以外に、メディアの注目を集める医薬品や、新規医薬品に関する報告が過剰になるような報告バイアスなどが問題点として挙げられる。

SRS を利用した研究の実施や解釈については注意が必要だが、SRS を利用した研究において医薬品添付文書の改訂前にシグナルが検出されたという報告もあり¹⁴、SRS を利用した研究により市販後の医薬品の安全性に対する早期発見の有用性が報告されていることを踏まえると、SRS の特徴を理解した上で、市販後安全性評価を行うことは重要である。一方で SRS はシグナル検出を行い、仮説生成することが主な目的となるため、今後の研究で検証が必要となる課題がある。

2.4.低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PHI）

腎性貧血は慢性腎臓病（Chronic kidney disease:CKD）患者の合併症の一つであり^{15,16}、腎性貧血の主な原因の一つとして、腎臓におけるエリスロポエチン（Erythropoietin :EPO）産生の低下が挙げられる¹⁷。米国における腎性貧血の有病率は、CKD ステージ3で17.4%、ステージ4で50.3%、ステージ5で53.4%である¹⁸。日本における腎性貧血の有病率は、米国での報告と同様である¹⁹。赤血球造血刺激因子製剤（Erythropoiesis-stimulating agents:ESA）は腎性貧血の標準的な治療薬であるが、ESAによるヘモグロビン値の上昇は個人差が大きく、ESAの過剰使用と心血管リスクの増加との関連が報告されている^{20,21}。そのため、腎性貧血の治療にはESAに代わる新しい治療薬が必要な状況である。

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬（Hypoxia-inducible factor-prolyl-hydroxylase inhibitor :HIF-PHI）は、EPO 転写因子の分解を阻害し、内因性 EPO 産生を増加させることで腎性貧血を改善する新規治療薬である。また、HIF-PHI は腸管での鉄吸収と造血のための鉄再循環を促進することにより、鉄供給環境を改善する²²。腎性貧血患者における HIF-PHI の有効性は多くの臨床試験で確認されているが²³⁻²⁶、新規メカニズムのために、HIF-PHI の実臨床における安全性は未だ詳細には解析されていない¹⁶。HIF-PHI に関連する潜在的な副作用には HIF の活性化等の生理学的なプロセスから想定される悪性腫瘍、網膜症、血栓塞栓症などがある²⁷。HIF-PHI であるロキサデュスタットは、臨床試験においてプラセボや ESA よりも高カリウム血症の発生率が高いことが示されている²⁴。また、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副作用症例が複数報告された^{28,29}。これらの報告を受けて、2022年11月に日本の添付文書が更新され、副作用として中枢性甲状腺機能低下症が追加された。

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副作用であり、未だその詳細は不明である。そのため、HIF-PHI による甲状腺機能低下の副作用を詳細に解析することは、HIF-PHI の適正使用を推進するうえで重要である。

3.目的

これまで述べてきたように SRS を用いた評価はリアルワールドにおける新規医薬品の稀な副作用や未知の副作用を検出できる可能性がある。本研究では、市販後の医薬品の安全性評価を行うために、日本の SRS である JADER を用いて、腎性貧血を改善する新規医薬品である 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。

4.方法

4.1.データベースソース

JADER のデータは PMDA のウェブサイト (<https://www.pmda.go.jp/index.html>) から取得した。本研究では JADER データベースで 2004 年 4 月から 2022 年 7 月までに報告された副作用情報を解析した。JADER は症例一覧テーブル (DEMO)、医薬品情報テーブル (DRUG)、副作用情報テーブル (REAC)、および原疾患テーブル (HIST) 4 つのデータテーブルから成り立っている (図 1)。本分析には DEMO、DRUG、REAC を使用した。DEMO には年齢や性別などの基本的な患者情報が含まれ、患者の年齢が 10 歳刻みで記録されている。DRUG には、医薬品の一般名、医薬品の関与、投与経路、投与開始日と終了日が記録されている。REAC には副作用の名称、転帰、副作用の発現日が記録されている。4 つのデータテーブルは識別番号を使用し結合された。DRUG の医薬品の関与は「被疑薬」、「併用薬」、「相互作用薬」の 3 つのカテゴリに分類され、すべてのデータを本研究で使用した³⁰。年齢または性別のデータが含まれていない報告は除外した。本研究では、すべての医薬品と副作用の組み合わせを分析した³¹。DEMO データは重複する患者データが含まれていない。

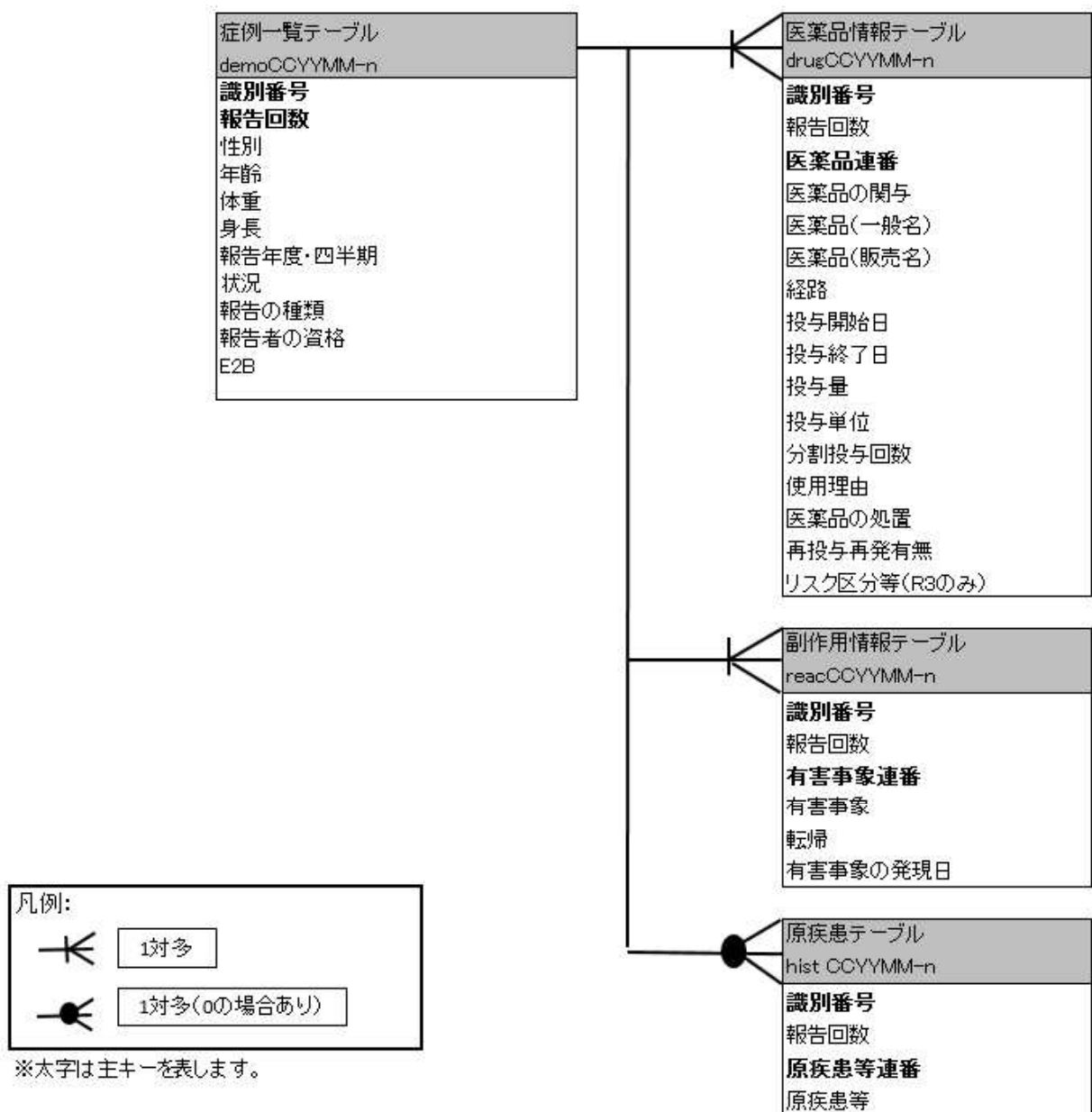


図1 JADERにおける各テーブルの関係図
 (<https://www.pmda.go.jp/files/000213668.png> より引用)

4.2.対象副作用

JADERで報告された副作用は、ICHが作成した「Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version :MedDRA) ver.25.1」で定義されている。JADERの副作用名は基本語(Preferred terms:PT)として記録されており、対象医薬品に関連する副作用はPTを用いて抽出した。甲状腺機能低下症は、MedDRA標準検索式(Standardized MedDRA Queries:SMQ) "Hypothyroidism (SMQ Code:20000160)"に含まれるPTで定義した(補表)。

4.3.対象医薬品

本研究では、日本で最も早く発売されたHIF-PHIであるロキサデュスタットとダプロデュスタ

ットを対象とした（表2）。また、対照医薬品としてESA製剤であるエポエチンベータペゴルを対象とした。

表2 HIF-PHIの日本発売年（2023年12月現在）

医薬品名	日本発売年
ロキサデュスタット	2019年11月19日
ダプロデュスタット	2020年8月26日
バダデュスタット	2020年8月26日
エナロデュスタット	2020年12月8日
モリデュスタット	2021年4月22日

4.4.統計解析

対象医薬品に関連する副作用の不均衡性を評価するため、解析期間中に20例以上のロキサデュスタットで報告されたPTベースの副作用について、報告オッズ比（Reporting odds ratio:ROR）と95%信頼区間（Confidence interval:CI）を算出した。さらに、SMQを用いて定義した甲状腺機能低下症に対する対象医薬品のRORと95%CIを算出した。RORは、対象医薬品について報告された他のすべての副作用と対象副作用のオッズとデータベースにある他のすべての医薬品と他の副作用のオッズに対する比率である³²。RORは2×2の分割表を用いて計算した。この表には4つのカテゴリーが含まれる。a：対象薬服用後に特定の副作用を経験した患者数、b：対象薬服用後に他のすべての副作用を経験した患者数、c：非対象薬服用後に特定の副作用を経験した患者数、d：非対象薬服用後に他のすべての副作用を経験した患者数³²。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³³。

$$ROR = (a / b) / (c / d)$$

$$95\%CI = \exp \left[\log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(1 / a) + (1 / b) + (1 / c) + (1 / d)} \right]$$

サブグループ解析として年齢（10歳刻み）と性別で層別化し、ロキサデュスタット関連甲状腺機能低下症のRORを算出した。さらに、対象医薬品の初回投与日から対象副作用発生日までの期間を算出した。その後、Kaplan-Meier法を用いて、ロキサデュスタット投与患者における甲状腺機能低下症発症までの期間を解析した。対象副作用が同一患者で複数回発生した場合は、対象副作用の最初の発症日を用いて発症までの期間を算出した。対象副作用の治療開始日または発症日のいずれかが不明な症例は除外した。データセットの作成と解析にはR-4.2.2（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）を使用した。

5.結果

5.1.腎性貧血治療薬の副作用プロファイル解析

調査期間中に JADER に報告された医薬品と副作用の組み合わせ総数は 5,716,272 件であった。このうちロキサデュスタット関連は 2,619 例 (0.05%)、ダプロデュスタット関連は 723 例 (0.01%)、エポエチンベータペゴル関連は 2,415 例 (0.04%) であった。20 例以上で報告されたロキサデュスタット関連の副作用は 21 件であった (表 3)。ロキサデュスタットに関連して最も多く報告された副作用は、シャント閉塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、甲状腺機能低下症の 4 つであった。このうち、シャント閉塞症 (ロキサデュスタット : 215.9 [95%CI : 185.5-251.3]、ダプロデュスタット : 31.1 [95%CI : 16.1-60.1]、エポエチンベータペゴル : 30.3 [95%CI : 20.9-43.7])、脳梗塞 (ロキサデュスタット : 6.8 [95%CI : 5.6-8.3]、ダプロデュスタット : 8.1 [95%CI : 5.7-11.4]、エポエチンベータペゴル : 3.4 [95%CI : 2.6-4.5])、深部静脈血栓症 (ロキサデュスタット : 14.3 [95%CI : 11.5-17.9]、ダプロデュスタット : 7.4 [95%CI : 4.2-13.0]、エポエチンベータペゴル : 3.5 [95%CI : 2.2-5.4]) は全医薬品でシグナルを示した。一方、甲状腺機能低下症のシグナルはロキサデュスタットでのみ検出された (ロキサデュスタット : 18.1 [95%CI : 14.5-22.7]、ダプロデュスタット : 1.6 [95%CI : 0.4-6.3]、エポエチンベータペゴル : 1.4 [95%CI : 0.6-3.2])。

表3 腎性貧血治療薬における副作用の比較（件数順）

副作用名	ロキサデュスタット		ダプロデュスタット		エポエチンベータペゴル	
	副作用数	ROR (95% CI)	副作用数	ROR (95% CI)	副作用数	ROR (95% CI)
副作用総数	2,619		723		2,415	
シャント閉塞	195	215.9 (185.5-251.3)	9	31.1 (16.1-60.1)	29	30.3 (20.9-43.7)
脳梗塞	104	6.8 (5.6-8.3)	34	8.1 (5.7-11.4)	49	3.4 (2.6-4.5)
深部静脈血栓症	83	14.3 (11.5-17.9)	12	7.4 (4.2-13.0)	19	3.5 (2.2-5.4)
甲状腺機能低下症	80	18.1 (14.5-22.7)	2	1.6 (0.4-6.3)	6	1.4 (0.6-3.2)
死亡	70	6.8 (5.3-8.6)	11	3.8 (2.1-6.9)	45	4.7 (3.5-6.3)
医療機器内血栓	69	184.0 (143.5-235.9)	2	17.5 (4.4-70.1)	4	10.5 (3.9-28.0)
心不全	57	3.1 (2.4-4.1)	24	4.8 (3.2-7.3)	31	1.8 (1.3-2.6)
高カリウム血症	53	5.4 (4.1-7.0)	11	4.0 (2.2-7.3)	10	1.1 (0.6-2.0)
食欲減退	42	1.8 (1.4-2.5)	8	1.3 (0.6-2.5)	10	0.5 (0.3-0.9)
肺炎	40	1.0 (0.7-1.3)	3	0.3 (0.1-0.8)	39	1.0 (0.8-1.4)
腎機能障害	38	1.4 (1.0-1.9)	14	1.8 (1.1-3.1)	60	2.3 (1.8-3.0)
敗血症	36	2.1 (1.5-2.9)	3	0.6 (0.2-1.9)	15	0.9 (0.6-1.6)
塞栓症	32	5.8 (4.1-8.2)	3	1.9 (0.6-6.1)	6	1.2 (0.5-2.6)
貧血	28	0.8 (0.5-1.1)	6	0.6 (0.3-1.3)	144	4.6 (3.9-5.4)
心筋梗塞	25	6.4 (4.3-9.5)	2	1.8 (0.5-7.4)	12	3.3 (1.9-5.9)
シャント血栓症	23	226.0 (146.9-347.7)	0	N.A.	2	19.3 (4.8-77.8)
胃腸出血	23	2.4 (1.6-3.5)	8	3.0 (1.5-6.0)	18	2.0 (1.3-3.2)
急性心筋梗塞	22	5.9 (3.8-8.9)	7	6.7 (3.2-14.2)	12	3.4 (2.0-6.1)
血小板数減少	21	0.4 (0.3-0.6)	4	0.3 (0.1-0.7)	30	0.6 (0.4-0.9)
塞栓症	21	30.6 (19.9-47.2)	7	36.7 (17.4-77.4)	0	N.A.

血栓症	20	14.2 (9.1-22.0)	9	23.2 (12.0-44.7)	4	3 (1.1-8.1)
-----	----	-----------------	---	------------------	---	-------------

CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio; N.A., Not available.

5.2.腎性貧血治療薬による甲状腺機能低下症の比較

SMQ に従って定義された甲状腺機能低下症 (SMQ Code:20000160) における各対象医薬品の ROR は、ロキサデュスタット : 22.1 (95%CI : 18.3-26.7) 、ダプロデュスタット : 1.3 (95%CI : 0.3-5.4) 、エポエチンベータペゴル : 1.2 (95%CI : 0.5-2.7) であった (表 4) 。この結果は、甲状腺機能低下症のシグナルがロキサデュスタットのみ検出されたことを示している。さらに、ロキサデュスタットによる甲状腺機能低下症のシグナルは年齢や性別に関係なく検出された (表 5) 。

表 4 甲状腺機能低下症 (SMQ Code:20000160) の不均衡分析

医薬品名	副作用数	ROR	95% CI
ロキサデュスタット	113	22.1	18.3-26.7
ダプロデュスタット	2	1.3	0.3-5.4
エポエチンベータペゴル	6	1.2	0.5-2.7

CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio.

表 5 ロキサデュスタットによる甲状腺機能低下症の発現と年代・性別における層別解析

	副作用数	ROR	95% CI
年代			
50 代以下	16	44.6	26.9-74.0
60 代	11	16.1	8.8-29.3
70 代	40	19.2	13.9-26.4
80 代	41	30.8	22.4-42.3
90 代以上	5	17.9	7.3-44.1
性別			
男性	64	20.9	16.3-26.9
女性	49	28.9	21.6-38.5

CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio.

5.3.甲状腺機能低下症の発症時間解析

ロキサデュスタット関連甲状腺機能低下症の発症までの時間解析は 68 例で行った。発症までの時間を解析した結果、ロキサデュスタット投与開始直後に甲状腺機能低下症が認められた。甲状腺機能低下症の約半数はロキサデュスタット投与後 50 日以内に報告された (図 2) 。一方、甲状腺機能低下症症例の 27%はロキサデュスタット投与後 100 日以上経ってから報告された。

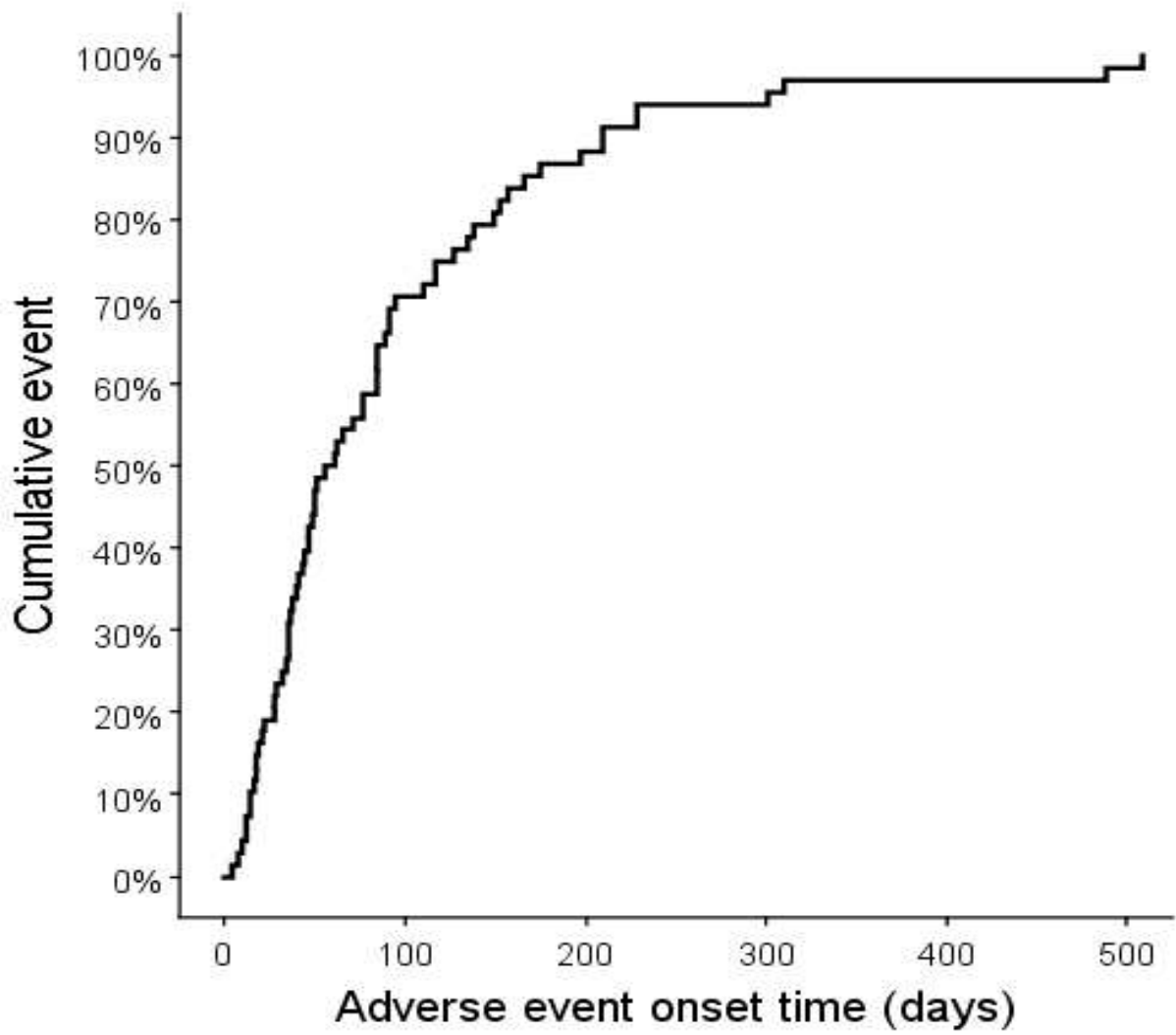


図2 ロキサデュスタット投与開始後の甲状腺機能低下症発症時間

6.考察

JADER を用いた不均衡分析の結果、ロキサデュスタットのみ甲状腺機能低下症のシグナルが検出された。さらに、このシグナルは性別や年齢に関係なく検出された。発症までの時間を解析した結果、ロキサデュスタットによる甲状腺機能低下症のほとんどの症例は、投与開始後早期に発症していた。これらの結果は、ロキサデュスタット投与中は甲状腺機能のモニタリングが必要であることを示している。

本研究は、SRS を用いてロキサデュスタットと甲状腺機能低下症との不均衡性を示した最初の報告である。HIF-PHI は諸外国に先駆けて日本で承認された。したがって、JADER には HIF-PHI 関連の副作用の報告が他の SRS よりも多く含まれている。FAERS は JADER よりも自発報告数が多い。しかし、米国において HIF-PHI の承認が遅れており、FAERS における HIF-PHI 関連の副作用報告数は比較的少ない。したがって、FAERS ではシグナルを正確に検出できない可能性がある。このことは、JADER がロキサデュスタット投与と甲状腺機能障害の不均衡性を解析するのに適した SRS であることを示している。

ロキサデュスタットによる甲状腺機能低下症のメカニズムは未だ不明である。下垂体前葉における甲状腺刺激ホルモン (Thyroid-stimulating hormone:TSH) 産生は甲状腺ホルモン受容体

(Thyroid hormone receptor:THR) により調節が行われる。TSH は甲状腺からのトリヨードチロニン (Triiodothyronine:T3) とチロキシン (Thyroxine:T4) の分泌を促進させ、分泌された T3 および T4 は THR に結合し、TSH 分泌を負に制御する。THR は $THR\alpha$ と $THR\beta$ の 2 つのアイソフォームが存在しており、ロキサデュスタットは T3 との構造類似性から、 $THR\beta$ の選択的アゴニストであると報告されている³⁴。このことから、ロキサデュスタットは T3 および T4 非依存的に THR を介した TSH の分泌を抑制するために、甲状腺機能低下症が発症した可能性が考えられる。さらに、これまでの報告では、ロキサデュスタット投与後の TSH レベルの低下は、ロキサデュスタットの投与中止後に回復することが示されている^{28,29}。この所見は、ロキサデュスタットによる甲状腺機能低下症が可逆的な副作用である可能性を示唆している。一方、ダプロデュスタットはこの研究では甲状腺機能低下症のシグナルが検出されなかった。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。また、ロキサデュスタットに関連した甲状腺機能低下症のシグナルは年齢や性別に関係なく検出された。さらに、以前の研究で、ロキサデュスタットでは TSH 値が低下したのに対し、ダプロデュスタットでは TSH 値が低下しなかったことが報告されており、TSH 値の低下は薬剤特異的な影響である可能性が示唆されている³⁵。ダプロデュスタットで報告された副作用の総数は他の医薬品に比べて少なく、今回の知見だけでは確定的な結論を出すことはできないが、これら解析結果は、HIF-PHI による甲状腺機能低下症は医薬品の構造に依存しており、クラスエフェクトではない可能性が示唆される。さらに、他の HIF-PHI であるエナロデュスタット³⁶およびバダデュスタット³⁷は、T3 と類似した構造を有しており、他の HIF-PHI と甲状腺機能低下症との関係は、リアルワールドで更なる評価が必要と考えられる。

以前の研究で、CKD 患者は甲状腺機能低下症の有病率が高いことが報告されている³⁸。しかし、エポエチンペーパータペゴル群では甲状腺機能低下症の不均衡は認められなかった。このことは、ロキサデュスタットで観察された甲状腺機能低下症のシグナルは、ロキサデュスタットに関

連した副作用であり、CKDの病態に関連したものではないことを示唆している。以前の研究で、潜在性甲状腺機能低下症の有病率は性別と年齢によって異なることが報告されている³⁹。本研究では、年齢や性別に関係なく、ロキサデュスタットに関連した甲状腺機能低下症のシグナルが検出された。この所見は、甲状腺機能低下症の発症リスクが低いと疑われる患者であっても、ロキサデュスタット投与後に甲状腺機能を定期的にモニタリングする必要性を示唆している。

甲状腺機能低下症の発症時間解析では、甲状腺機能低下症はロキサデュスタット投与開始直後から報告され、約半数の症例はロキサデュスタット投与開始後50日以内に報告された。これまでの研究では、ロキサデュスタット投与開始後約2週間から1ヵ月でTSH値の低下が認められたと報告されている^{29,35}。この研究におけるロキサデュスタット関連甲状腺機能低下症の発症時期は、過去の報告と一致していた。これらの結果は、ロキサデュスタット投与中は甲状腺機能をモニターすべきであることを示唆している。

我々の研究にはいくつかの限界がある。まず、SRSには報告バイアスや過少報告バイアスなどいくつかのバイアスがある³²。さらに、SRSには副作用の報告がすべて含まれているわけではない。したがって、SRSでは対象医薬品と対象副作用の発生との因果関係を推論することはできず、甲状腺機能低下症の発生率を正確に算出することはできない。第二に、JADERのほとんどの症例は日本人患者から報告されている。甲状腺機能低下症の発生率は、非ヒスパニック・白人の方が他の人種よりも高いと報告されている⁴⁰。したがって、ロキサデュスタット関連甲状腺機能低下症に対する人種の影響を評価する必要がある。第三に、SRSには検査データや詳細な症状が含まれていない。したがって、これらのデータに基づいて甲状腺機能低下症を診断することはできなかった。最後に、HIF-PHIの長期使用による副作用は不明である。ロキサデュスタットとダプロデュスタットが使用可能になった時期が異なるため、ロキサデュスタット投与例の蓄積により他の副作用のシグナルが検出される可能性がある。SRSを用いた我々の研究は探索的研究であり、ロキサデュスタットの使用と甲状腺機能低下症との関連を評価するためにはさらなる解析が必要である。

7.結語

本解析は、JADER を用いた不均衡分析により、HIF-PHI による甲状腺機能低下の特徴を解析し、甲状腺機能低下症とロキサデュスタット使用との間に不均衡が認められた。対照的に、ダブロデュスタット群やエポエチンベータペゴル群では甲状腺機能低下症のシグナルは観察されなかった。その結果、HIF-PHI による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。さらに、ロキサデュスタットに関連した甲状腺機能低下症のシグナルは、年齢や性別に関係なく検出された。今回の研究は探索的研究であり、ロキサデュスタットの使用と甲状腺機能低下症との関連を評価するためにはさらなる研究が必要であるが、今回の結果はロキサデュスタット投与中の甲状腺機能モニタリングの必要性を示している。

8.謝辞

本研究の遂行および関連論文作成に際し、ご指導をいただいた山口大学院医学系研究科臨床薬理学講座の北原 隆志教授、山口大学医学部附属病院薬剤部の岡田 直人講師に深く感謝申し上げます。

また、関連論文の作成にあたり、貴重なご助言をいただきました共著者の方々に深く感謝申し上げます。

最後に大学院生活を支えてくださいましたすべての皆様方に心より感謝いたします。

9.参考文献

1. Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm.* Nov 1987;21(11):915-20. doi:10.1177/106002808702101114
- 2.致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間. Accessed 12/12, 2023.
<https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf>
- 3.Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* Mar 17 2005;352(11):1092-102.
doi:10.1056/NEJMoa050493
- 4.景山茂、久保田潔編. *薬剤疫学の基礎と実践*. ライフサイエンス出版; 2021.
- 5.What is Pharmacovigilance? Accessed 12/12, 2023. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
- 6.*ICH E2E : 医薬品安全性監視の計画*. 2005.
- 7.Sakai T. [Role and Applicability of Spontaneous Reporting Databases in Medical Big Data].
Yakugaku Zasshi. 2021;141(2):165-168. doi:10.1248/yakushi.20-00196-1
- 8.Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32(2):99-110. doi:10.2165/00002018-200932020-00003
- 9.Imai T, Hazama K, Kosuge Y, Suzuki S, Ootsuka S. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Sci Rep.* Feb 16 2022;12(1):2631.
doi:10.1038/s41598-022-06611-y
- 10.Okada N, Niimura T, Zamami Y, et al. Pharmacovigilance evaluation of the relationship between impaired glucose metabolism and BCR-ABL inhibitor use by using an adverse drug event reporting database. *Cancer Med.* Jan 2019;8(1):174-181. doi:10.1002/cam4.1920
- 11.Nagai J, Ishikawa Y. Analysis of anticholinergic adverse effects using two large databases: The US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database and the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260980. doi:10.1371/journal.pone.0260980
- 12.Hagiwara H, Fukuta H, Niimura T, et al. Comparison of Hemorrhagic Risk between Prasugrel and Clopidogrel: a Retrospective Study using Adverse Drug Event Reporting Databases. *Int J Med Sci.* 2020;17(6):728-733. doi:10.7150/ijms.43168
- 13.漆原 尚. 自発報告に基づくシグナル検出ができること, できないこと
—その理論と実践—. *医薬品情報学.* 2020;21(4):135-141. doi:10.11256/jjdi.21.135
- 14.Suzuki S, Imai S, Mitsuboshi S, Kizaki H, Hashiguchi M, Hori S. Detection of Vaccine Adverse Events Before Package Insert Revisions Using a Japanese Spontaneous Reporting System. *J Clin Pharmacol.* Aug 2023;63(8):903-908. doi:10.1002/jcph.2243
- 15.Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Renal Replacement Therapy.* 2017;3(1)doi:10.1186/s41100-017-0114-y
- 16.Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors. *Pharmacol Ther.* Nov

- 2022;239:108272. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108272
- 17.Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* Aug 2017;92(2):306-312. doi:10.1016/j.kint.2017.02.035
 - 18.Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84943. doi:10.1371/journal.pone.0084943
 - 19.Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLOS ONE.* 2020;15(7):e0236132. doi:10.1371/journal.pone.0236132
 - 20.Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* Nov 19 2009;361(21):2019-2032. doi:10.1056/NEJMoa0907845
 - 21.Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* Nov 16 2006;355(20):2085-2098. doi:10.1056/NEJMoa065485
 - 22.Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int J Mol Sci.* Feb 3 2023;24(3):3037. doi:10.3390/ijms24033037
 - 23.Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* Jul 2020;31(7):1628-1639. doi:10.1681/asn.2019060623
 - 24.Chen N, Hao C, Liu B-C, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(11):1011-1022. doi:10.1056/nejmoa1901713
 - 25.Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, et al. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021;32(3):737-755. doi:10.1681/asn.2020081150
 - 26.Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2021;36(9):1616-1628. doi:10.1093/ndt/gfab191
 - 27.Yap DYH, McMahan LP, Hao CM, et al. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology (Carlton).* Feb 2021;26(2):105-118. doi:10.1111/nep.13835
 - 28.Ichii M, Mori K, Miyaoka D, et al. Suppression of thyrotropin secretion during roxadustat treatment for renal anemia in a patient undergoing hemodialysis. *BMC Nephrology.* 2021;22(1)doi:10.1186/s12882-021-02304-2
 - 29.Tokuyama A, Kadoya H, Obata A, Obata T, Sasaki T, Kashihara N. Roxadustat and thyroid-stimulating hormone suppression. *Clinical Kidney Journal.* 2021;14(5):1472-1474. doi:10.1093/ckj/sfab007
 - 30.Nakao S, Hasegawa S, Umetsu R, et al. Pharmacovigilance study of anti-infective-related acute kidney injury using the Japanese adverse drug event report database. *BMC Pharmacol Toxicol.* Aug 30 2021;22(1):47. doi:10.1186/s40360-021-00513-x
 - 31.Ishida M, Tsuchiya M, Naito J, et al. Vonoprazan-associated nephrotoxicity: extensive real-world evidence from spontaneous adverse drug reaction reports. *Kidney Int.* Sep 2022;102(3):666-668. doi:10.1016/j.kint.2022.06.007

32. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan-Feb 2002;11(1):3-10. doi:10.1002/pds.668
33. Omoto T, Asaka J, Sakai T, Sato F, Goto N, Kudo K. Disproportionality Analysis of Safety Signals for a Wide Variety of Opioid-Related Adverse Events in Elderly Patients Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2021;44(5):627-634. doi:10.1248/bpb.b20-00904
34. Yao B, Wei Y, Zhang S, et al. Revealing a Mutant-Induced Receptor Allosteric Mechanism for the Thyroid Hormone Resistance. *iScience.* 2019;20:489-496. doi:10.1016/j.isci.2019.10.002
35. Hishida K, Nakajima R, Matsui H, et al. A comparison of thyroid-stimulating hormone levels in hemodialysis patients treated with either roxadustat or daprodustat. *The Japanese Journal of Nephrology and Pharmacotherapy.* 2022;11(1):23-28. doi:10.24595/jjnp.11.1_23
36. Tonelli M, Thadhani R. Anaemia in chronic kidney disease: what do new generation agents offer? *Lancet.* Feb 19 2022;399(10326):702-703. doi:10.1016/s0140-6736(22)00120-9
37. Yeh TL, Leissing TM, Abboud MI, et al. Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. *Chem Sci.* Nov 1 2017;8(11):7651-7668. doi:10.1039/c7sc02103h
38. Yuasa R, Ohashi Y, Saito A, Tsuboi K, Shishido S, Sakai K. Prevalence of hypothyroidism in Japanese chronic kidney disease patients. *Renal Failure.* 2020;42(1):572-579. doi:10.1080/0886022x.2020.1777162
39. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, et al. Subclinical Hypothyroidism and Indices for Metabolic Syndrome in Japanese Women: One-Year Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(8):3280-3287. doi:10.1210/jc.2013-1353
40. Kakigi C, Kasuga T, Wang SY, et al. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133688. doi:10.1371/journal.pone.0133688

10.補遺

補表: List of Preferred Terms that comprise hypothyroidism

PT_CODE	Adverse events
10076644	Autoimmune hypothyroidism
10086754	Central hypothyroidism
10010510	Congenital hypothyroidism
10018096	Generalised resistance to thyroid hormone
10059844	Hypothyroidic goitre
10021114	Hypothyroidism
10087712	Hypothyroxinaemia in pregnancy
10083075	Immune-mediated hypothyroidism
10028665	Myxoedema
10060819	Myxoedema coma
10065306	Post procedural hypothyroidism
10036697	Primary hypothyroidism
10087670	Radiation hypothyroidism
10043693	Thyroid atrophy
10078564	Thyroid stimulating hormone deficiency
10087924	Transient neonatal hyperthyrotropinaemia
10060325	Anti-thyroid antibody
10084158	Anti-thyroid antibody decreased
10085912	Anti-thyroid antibody increased
10060310	Anti-thyroid antibody positive
10077172	Atrophic thyroiditis
10079165	Autoimmune thyroid disorder
10049046	Autoimmune thyroiditis
10004889	Biopsy thyroid gland abnormal
10005830	Blood thyroid stimulating hormone abnormal
10005832	Blood thyroid stimulating hormone decreased
10005833	Blood thyroid stimulating hormone increased
10006818	Butanol-extractable iodine decreased
10006819	Butanol-extractable iodine increased
10076602	Congenital thyroid disorder
10015549	Euthyroid sick syndrome
10050747	Free thyroxine index abnormal
10050748	Free thyroxine index decreased
10050749	Free thyroxine index increased

10017685	Gamma radiation therapy to thyroid
10018498	Goitre
10069432	Hashimoto's encephalopathy
10083071	Immune-mediated thyroiditis
10071250	Infectious thyroiditis
10022918	Iodine uptake abnormal
10022920	Iodine uptake decreased
10022922	Iodine uptake increased
10086276	Multifocal fibrosclerosis
10034957	Photon radiation therapy to thyroid
10036073	Polyglandular autoimmune syndrome type II
10064115	Polyglandular autoimmune syndrome type III
10037001	Protein bound iodine decreased
10037002	Protein bound iodine increased
10037784	Radioactive iodine therapy
10062098	Radiotherapy to thyroid
10060307	Reverse tri-iodothyronine decreased
10060306	Reverse tri-iodothyronine increased
10079012	Silent thyroiditis
10065359	Thyreostatic therapy
10054025	Thyroglobulin absent
10054011	Thyroglobulin decreased
10054010	Thyroglobulin increased
10054024	Thyroglobulin present
10085019	Thyroid autotransplantation
10043709	Thyroid disorder
10056525	Thyroid dysfunction in pregnancy
10043722	Thyroid electron radiation therapy
10043730	Thyroid function test abnormal
10062149	Thyroid gland scan abnormal
10077609	Thyroid hemiagenesis
10068076	Thyroid hormone replacement therapy
10075803	Thyroid hormones decreased
10063161	Thyroid hormones increased
10062126	Thyroid operation
10043757	Thyroid pain
10043764	Thyroid releasing hormone challenge test abnormal
10072829	Thyroid size decreased

10065358	Thyroid therapy
10062127	Thyroidectomy
10043778	Thyroiditis
10043780	Thyroiditis acute
10043781	Thyroiditis chronic
10043782	Thyroiditis fibrous chronic
10043784	Thyroiditis subacute
10051423	Thyroxin binding globulin abnormal
10051421	Thyroxin binding globulin decreased
10051420	Thyroxin binding globulin increased
10043814	Thyroxine abnormal
10043816	Thyroxine decreased
10055158	Thyroxine free abnormal
10055162	Thyroxine free decreased
10055163	Thyroxine free increased
10043818	Thyroxine increased
10052702	Thyroxine therapy
10044592	Tri-iodothyronine abnormal
10044594	Tri-iodothyronine decreased
10053794	Tri-iodothyronine free abnormal
10053791	Tri-iodothyronine free decreased
10053790	Tri-iodothyronine free increased
10053793	Tri-iodothyronine free normal
10044596	Tri-iodothyronine increased
10062215	Tri-iodothyronine uptake abnormal
10044601	Tri-iodothyronine uptake decreased
10044602	Tri-iodothyronine uptake increased
10060987	Ultrasound thyroid abnormal
10048207	X-ray therapy to thyroid

PT, Preferred Terms.