

資料2-2

MID-NET・NDB の行政利活用の調査実施状況について  
(令和5年6月30日～令和5年11月30日調査結果公表分)

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	備考
NDB を用いたギラン・バレー症候群の背景発現率に関する調査	該当なし	令和5年 11月6日	別添資料1)	第80回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和4年度第5回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催) 資料 1-9

<p>NDB を用いたチアジド系利尿薬及びチアジド系類似薬処方後の非黒色腫皮膚がん発現のリスク評価</p>	<p>高血圧治療薬として利用される以下の薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒドロクチアジド含有製剤</li> <li>• チアジド系利尿薬</li> <li>• チアジド系類似薬</li> <li>• アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)</li> <li>• アンジオテンシ変換酵素(ACE)阻害薬</li> <li>• カルシウム拮抗薬</li> <li>• ベータ遮断薬</li> </ul>	<p>令和5年 11月6日</p>	<p>別添資料2)</p>	<p>-</p>
<p>MID-NET を用いた乾癬治療薬による好中球減少のリスク評価</p>	<p>下記の抗IL-17抗体製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤:プロダルマブ(遺伝子組換え)</li> <li>• ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤:セクキヌマブ(遺伝子組換え)</li> <li>• ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤:イキセキズマブ(遺伝子組換え)</li> </ul> <p>下記の抗IL-23抗体製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤:リサンキズマブ(遺伝子組換え)</li> <li>• ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤:ウステキヌマブ(遺伝子組換え)</li> <li>• ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤:グセルクマブ(遺伝子組換え)</li> </ul> <p>下記のホスホジエステラーゼ4阻害剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• アプレミラスト</li> </ul>	<p>令和5年 11月21日</p>	<p>別添資料3)</p>	<p>-</p>

# MID-NET®早期安全性シグナルモニタリング（シグナル検出）

- MID-NET®を用いて、定型的な調査計画に基づき、迅速かつ効率的に医薬品の安全性に関する情報を収集することを目的
- シグナル検出の対象としている事象（アウトカム）は肝機能、腎機能、血液、その他の4系統に分類した各種臨床検査値異常

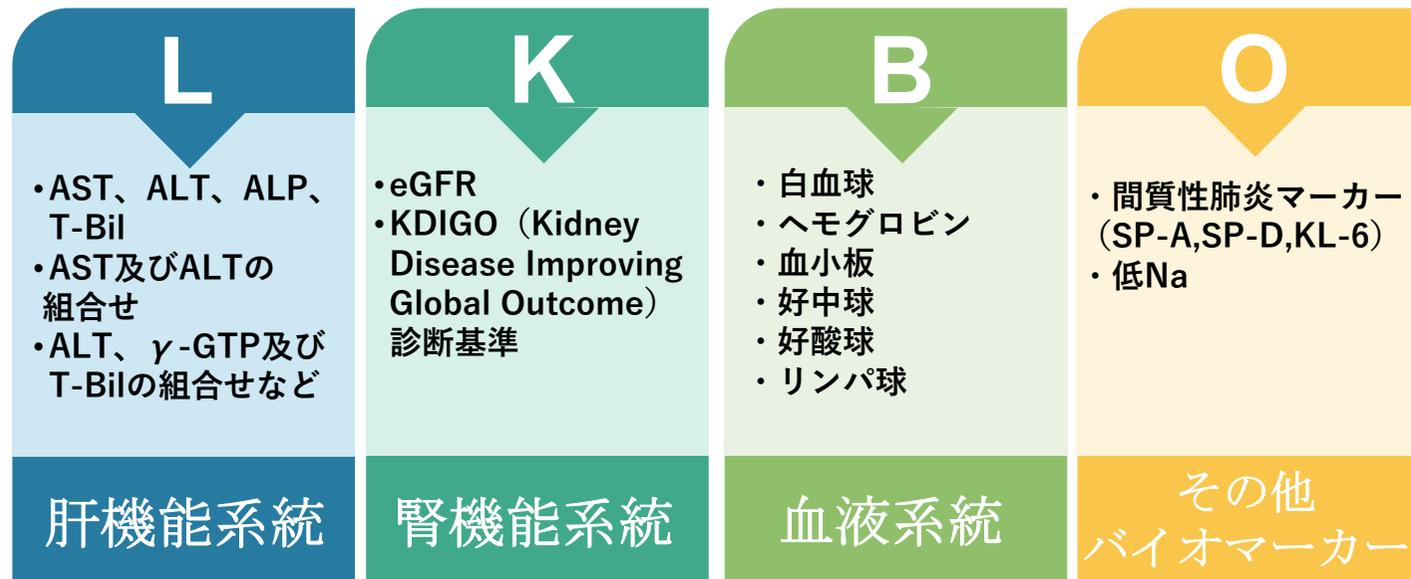
<デザイン>  
コホート

<評価指標>

- 曝露医薬品及び対照医薬品のアウトカム発現率
- 対照医薬品に対する曝露医薬品の性・年齢調整ハザード比

<解析予定>

利活用期間（2年間）の範囲内で、解析に用いるデータ期間を拡大しながら繰り返し解析



## 早期安全性シグナルモニタリングの留意点

- 早期安全性シグナルモニタリングは、医薬品の安全性に関するシグナルの有無を迅速かつ効率的に得ることを目的としているため、群間での患者背景の調整は、一般的に共通すると考えられる因子（年齢及び性別）に限られており、併用薬、合併症、重症度等の違いは厳密に調整できていないことから、本調査は、探索的な目的で実施される調査である。
- 医薬品の安全性シグナルが検出された場合であっても、直ちにそれが医薬品のリスクであることを必ずしも示しているわけではない。検出されたシグナルに対しては、その他の情報源から得られる安全性情報も踏まえて、更なる分析の要否を検討し、また必要に応じてさらに厳密に計画された薬剤疫学調査を実施した上で、新たなリスクであるかや安全対策措置の必要性等について評価を進めていくことを想定している。

## MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）（エバシールド）に関するシグナル検出※

### 調査の条件

【データ期間】 解析1回目：2016/1/1～2022/12/31、解析2回目：2016/1/1～2023/2/28、解析3回目：2016/1/1～2023/5/10

解析4回目：2016/1/1～2023/6/30、解析5回目：2016/1/1～2023/8/31

【比較対照薬】 ①イムデビマブ（遺伝子組換え）・カシリビマブ（遺伝子組換え）（ロナプリーブ）、②ペラミビル水和物（ラピアクタ）

### 結果の要約

- ・ 前回の部会報告時点（解析3回目の時点）から患者数に大きな変化は認められなかった。（エバシールド処方患者数全体で1013人→1104人）
- ・ このため、ラピアクタを対照とした5回目の解析時点においても、前回の部会報告時点（解析3回目の時点）で報告した白血球減少及び血小板数減少（図1（a）及び（b））以外の新たなシグナルは認められなかった。
- ・ ロナプリーブを対照とした解析においても、血小板数減少以外の新たなシグナルは認められなかった。

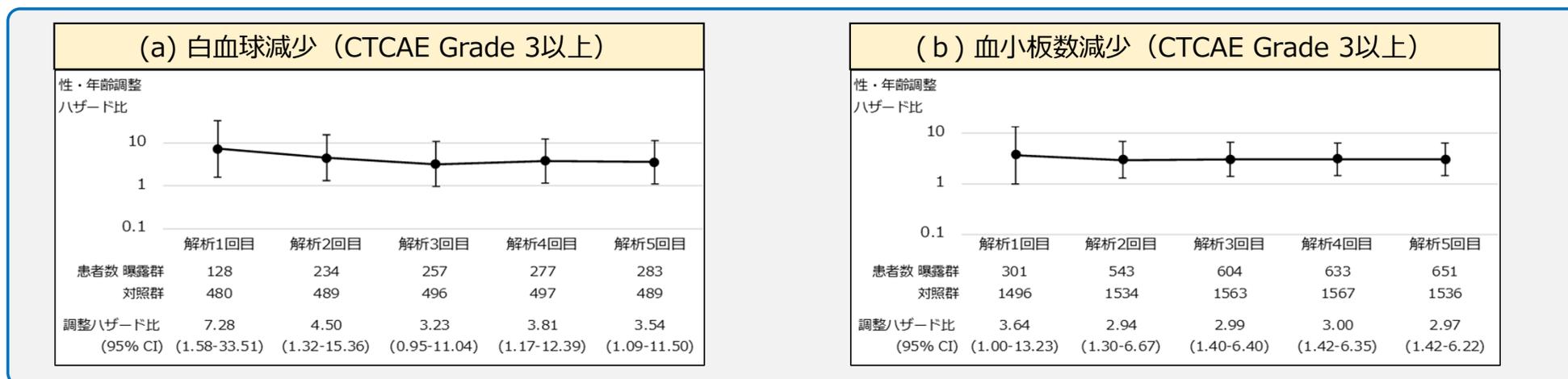


図1. 性・年齢調整ハザード比の推移（解析対象集団：ベースライン検査値が基準範囲内）

### 今後の対応について

- ・ 本調査は患者背景の調整を厳密に実施していない探索的な目的で実施される調査であり、本調査で認められたシグナルは、必ずしもリスク（医薬品の副作用）を示すものではない。
- ・ また、今回は中間的な評価であり、十分な安全性情報が集積されているわけではなく、治験での結果、副作用報告等の他の安全性情報を踏まえると、現時点で安全対策措置は不要と考えているが、引き続き安全性情報の収集に努める。
- ・ 本調査は引き続き継続し、各アウトカムの発現状況等を注視する予定であり、R5年度に本調査とは別に、MID-NETを用いて実施予定の薬剤疫学調査においても、エバシールドの安全性について検討を行う予定である。

※解析5回目のデータについては前回の部会報告時に解析対象であった22病院のうち1病院のデータが集計に含まれていないため暫定の速報となる。このため調査結果概要は作成していない。

## MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ）のシグナル検出※

### 調査の条件

【データ期間】 解析1回目：2016/1/1～2023/1/31、解析2回目：2016/1/1～2023/2/28、解析3回目：2016/1/1～2023/5/10、  
解析4回目：2016/1/1～2023/6/30、解析5回目：2016/1/1～2023/8/31

【比較対照薬】 ①モルヌピラビル（ラゲブリオ）、②オセルタミビルリン酸塩（タミフル）

### 結果の要約

- ・ ゾコーバ処方患者群は、全体で80人（前回部会報告時点（解析3回目の時点）は12人）であった。
- ・ ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測であった患者を対象とした5回目の解析時点において、ゾコーバ処方患者群に認められたアウトカムは「eGFR低下（60未満）」及び「ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2以上）」であった。いずれのアウトカムについても、ゾコーバ群の症例数は限定的であり信頼区間も広がったことから、今後の推移を確認することが重要と考える。
- ・ 参考として、アウトカム発現が認められた「eGFR低下（60未満）」及び「ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2以上）」に関する性・年齢調整ハザード比は表1（a）及び（b）のとおり。

**表1. 5回目の解析時点における「eGFR低下（60未満）」及び「ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2以上）」に関する性・年齢調整ハザード比**

#### (a) ラゲブリオを比較対照とした調査

アウトカム	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測であった患者を対象とした解析			ベースライン検査値が基準範囲内であった患者を対象とした解析		
	ゾコーバ群患者数	ラゲブリオ群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	ゾコーバ群患者数	ラゲブリオ群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)
eGFR低下（60未満）	74人	2,813人	<b>0.62 (0.09 - 4.42)</b>	22人	1,374人	<b>0.97 (0.14-6.94)</b>
ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade2以上)	71人	2,667人	<b>2.99 (0.41 - 21.95)</b>	19人	1,223人	<b>0</b> ※ゾコーバ群のアウトカム発現なし

#### (b) タミフルを比較対照とした調査

アウトカム	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測であった患者を対象とした解析			ベースライン検査値が基準範囲内であった患者を対象とした解析		
	ゾコーバ群患者数	タミフル群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	ゾコーバ群患者数	タミフル群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)
eGFR低下（60未満）	72人	52,780人	<b>1.65 (0.23 - 11.75)</b>	22人	10,228人	<b>1.38 (0.19-9.84)</b>
ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade2以上)	69人	49,011人	<b>6.39 (0.90 - 45.63)</b>	19人	7,618人	<b>0</b> ※ゾコーバ群のアウトカム発現なし

### 今後の対応について

引き続き本調査を継続して、ゾコーバの安全性情報の収集に努める。

※ 解析5回目のデータについては前回の部会報告時に解析対象であった22病院のうち1病院のデータが集計に含まれていないため暫定の速報となる。このため調査結果概要は作成していない。

調査・研究 の名称	NDBを用いたギラン・バレー症候群の背景発現率に関する調査
調査対象 品目	該当なし
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（以下、「SARS-CoV-2 ワクチン」）接種後の副反応疑い報告において、ギラン・バレー症候群（以下、「GBS」）に関する因果関係が否定できない事例がコミナティ筋注、スパイクバックス筋注それぞれで複数集積していた。</li> <li>■ GBSはSARS-CoV-2 ワクチン接種とは異なる要因（基礎疾患、COVID-19の罹患及び医薬品の投与等）によっても発症する。そのため、安全性評価にSARS-CoV-2 ワクチン接種の影響がない時期における本邦でのGBSの背景発現率と、SARS-CoV-2 ワクチン接種後におけるGBSの副反応疑い報告の頻度に基づく発現率を比較検討（O/E解析<sup>1</sup>）することが有用である。当該検討を行うために、本調査ではNDBを用いてGBSの背景発現率の算出を行った。</li> </ul>
調査目的	COVID-19の国内流行前の時期（2019年1月から2019年12月）における、本邦でのGBSの背景発現率を性別及び年齢別に推定する。
NDBの選 定理由と データ期 間	<p>選定理由：対象者数を可能な限り確保したうえで、本邦におけるGBSの背景発現率を算定するため、悉皆性の高いデータベースとして選択した。</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2019年12月31日</p>
調査方法 の概略	<p>データ期間に医科、DPC、調剤又は歯科レセプトいずれかのデータがNDBに存在する患者のうち、2010年8月1日から2018年12月31日の期間に死亡に関するデータを持つ患者、2019年1月1日から12月31日の期間におけるもっとも早いGBSの定義に該当する傷病名の付与日の前365日間にGBSの定義に該当する事象がある患者（再発・再燃患者）を除外した集団を対象集団とした。このうち、追跡期間中にGBSの定義に該当する患者を「GBS群」、該当しない患者を「非発現群」に分類した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 追跡期間の定義： 2019年1月1日から、GBSの発現日、死亡に関する記録を認めた日、データ期間の終了日のいずれか早い日までの期間。</li> <li>• GBSの定義 次の2つの定義について背景発現率を算定した。 定義1：GBSに関する傷病名（疑いを除く）の付与を有する。 定義2：GBSに関する傷病名（疑いを除く）の付与日の前日、又は付与日の当日から付与日の30日後の期間に、免疫グロブリン製剤の処方、血漿交換療法等の実施を有する。</li> <li>• 背景発現率の推定</li> </ul>

<sup>1</sup> ワクチン接種後のGBSの単位期間・症例数当たり報告率（Observed Rate）とNDBの背景発現率に基づき期待される単位期間・症例数当たり発現率（Expected Rate）との比（O/E比）を算出する解析のこと。

GBS 群及び非発現群の追跡期間を積算した期間をリスク期間とし、GBS 群の患者数をリスク期間で除した値を GBS の背景発現率とし、95%信頼区間 (95% CI) を推定した。また、性及び年齢区分 (追跡期間中の初回の診療記録における年齢又は追跡期間開始日前の直近の年齢) 別に GBS の背景発現率及び 95%信頼区間を推定した。

調査結果  
の概略

■ 対象集団

データ期間において、定義 1 に基づく再発・再燃患者を除外した対象集団として 136,595,546 人 (男性: 65,588,769 人、女性: 71,006,777 人) を特定した (表 1)。また、定義 2 に基づく再発・再燃患者を除外した対象集団として 136,604,092 人 (男性: 65,593,305 人、女性: 71,010,787 人) を特定した (表 2)。

表 1. 対象集団の性・年齢分布 (定義 1)

	男性		女性		合計	
患者数	65,588,769	(100%)	71,006,777	(100%)	136,595,546	(100%)
0~9 歳	6,223,154	(9.5%)	6,096,795	(8.6%)	12,319,949	(9.0%)
10~19 歳	6,254,537	(9.5%)	5,949,251	(8.4%)	12,203,788	(8.9%)
20~29 歳	7,152,185	(10.9%)	7,971,189	(11.2%)	15,123,374	(11.1%)
30~39 歳	8,108,315	(12.4%)	8,503,546	(12.0%)	16,611,861	(12.2%)
40~49 歳	9,793,429	(14.9%)	9,703,529	(13.7%)	19,496,958	(14.3%)
50~59 歳	8,198,762	(12.5%)	8,203,088	(11.6%)	16,401,850	(12.0%)
60~69 歳	8,274,169	(12.6%)	8,598,257	(12.1%)	16,872,426	(12.4%)
70~79 歳	7,157,391	(10.9%)	8,246,700	(11.6%)	15,404,091	(11.3%)
80~89 歳	3,726,633	(5.7%)	5,657,890	(8.0%)	9,384,523	(6.9%)
90~99 歳	683,170	(1.0%)	1,967,067	(2.8%)	2,650,237	(1.9%)
100 歳以上	17,024	(0.0%)	109,465	(0.2%)	126,489	(0.1%)

表 2. 対象集団の性・年齢分布 (定義 2)

	男性		女性		合計	
患者数	65,593,305	(100%)	71,010,787	(100%)	136,604,092	(100%)
0~9 歳	6,223,225	(9.5%)	6,096,853	(8.6%)	12,320,078	(9.0%)
10~19 歳	6,254,663	(9.5%)	5,949,372	(8.4%)	12,204,035	(8.9%)
20~29 歳	7,152,315	(10.9%)	7,971,346	(11.2%)	15,123,661	(11.1%)
30~39 歳	8,108,567	(12.4%)	8,503,809	(12.0%)	16,612,376	(12.2%)
40~49 歳	9,793,985	(14.9%)	9,703,921	(13.7%)	19,497,906	(14.3%)
50~59 歳	8,199,420	(12.5%)	8,203,540	(11.6%)	16,402,960	(12.0%)
60~69 歳	8,275,113	(12.6%)	8,598,932	(12.1%)	16,874,045	(12.4%)
70~79 歳	7,158,484	(10.9%)	8,247,710	(11.6%)	15,406,194	(11.3%)
80~89 歳	3,727,251	(5.7%)	5,658,614	(8.0%)	9,385,865	(6.9%)
90~99 歳	683,258	(1.0%)	1,967,222	(2.8%)	2,650,480	(1.9%)
100 歳以上	17,024	(0.0%)	109,468	(0.2%)	126,492	(0.1%)

■ GBS の背景発現率

性・年齢別の GBS の背景発現率は表 3 (定義 1 の場合) 及び表 4 (定義 2 の場合) のとおりで、性・年齢を区別しない全体ではそれぞれ 3.88/10 万人年 (95% CI: 3.78-3.98) 及び 1.66/10 万人年 (95% CI: 1.59-1.73) であった。性別で比較すると男性における背景発現率が高かった。また、年齢別に比較すると、加齢とともに背景発現率は増加する傾向がみられた。

表 3. 性・年齢別の GBS の背景発現率（定義 1）

	男性		女性		全体	
	発現率 [10 万人年]	95% CI	発現率 [10 万人年]	95% CI	発現率 [10 万人年]	95% CI
全年齢	4.51	[4.35-4.67]	3.31	[3.18-3.44]	3.88	[3.78-3.98]
0～9 歳	0.84	[0.61-1.07]	1.08	[0.82-1.34]	0.96	[0.79-1.13]
10～19 歳	2.78	[2.37-3.19]	3.19	[2.74-3.64]	2.98	[2.67-3.29]
20～29 歳	3.83	[3.38-4.28]	3.02	[2.64-3.40]	3.41	[3.12-3.70]
30～39 歳	4.93	[4.45-5.41]	3.45	[3.06-3.84]	4.17	[3.86-4.48]
40～49 歳	4.43	[4.01-4.85]	3.27	[2.91-3.63]	3.85	[3.57-4.13]
50～59 歳	4.92	[4.44-5.40]	3.38	[2.98-3.78]	4.15	[3.84-4.46]
60～69 歳	5.58	[5.07-6.09]	3.60	[3.20-4.00]	4.57	[4.25-4.89]
70～79 歳	6.82	[6.21-7.43]	4.64	[4.17-5.11]	5.65	[5.27-6.03]
80～89 歳	6.38	[5.56-7.20]	4.22	[3.68-4.76]	5.08	[4.62-5.54]
90～99 歳	5.17	[3.41-6.93]	1.60	[1.03-2.17]	2.51	[1.89-3.13]
80 歳以上	6.18	[5.43-6.93]	3.53	[3.11-3.95]	4.49	[4.11-4.87]
100 歳以上	0.00	[0.00-0.00]	0.99	[0.00-2.92]	0.86	[0.00-2.54]

表 4. 性・年齢別の GBS の背景発現率（定義 2）

	男性		女性		全体	
	発現率 [10 万人年]	95% CI	発現率 [10 万人年]	95% CI	発現率 [10 万人年]	95% CI
全年齢	2.02	[1.91-2.13]	1.33	[1.25-1.41]	1.66	[1.59-1.73]
0～9 歳	0.40	[0.24-0.56]	0.54	[0.36-0.72]	0.47	[0.35-0.59]
10～19 歳	0.96	[0.72-1.20]	1.26	[0.97-1.55]	1.11	[0.92-1.30]
20～29 歳	1.76	[1.45-2.07]	1.08	[0.85-1.31]	1.40	[1.21-1.59]
30～39 歳	2.10	[1.78-2.42]	1.11	[0.89-1.33]	1.59	[1.40-1.78]
40～49 歳	1.94	[1.66-2.22]	1.27	[1.05-1.49]	1.61	[1.43-1.79]
50～59 歳	2.21	[1.89-2.53]	1.23	[0.99-1.47]	1.72	[1.52-1.92]
60～69 歳	2.73	[2.37-3.09]	1.91	[1.62-2.20]	2.31	[2.08-2.54]
70～79 歳	3.39	[2.96-3.82]	2.03	[1.72-2.34]	2.66	[2.40-2.92]
80～89 歳	2.65	[2.12-3.18]	1.65	[1.31-1.99]	2.05	[1.76-2.34]
90～99 歳	1.41	[0.49-2.33]	0.32	[0.06-0.58]	0.60	[0.30-0.90]
80 歳以上	2.46	[1.99-2.93]	1.30	[1.04-1.56]	1.72	[1.48-1.96]
100 歳以上	0.00	[0.00-0.00]	0.00	[0.00-0.00]	0.00	[0.00-0.00]

■ 結果を踏まえた考察

- 本調査における GBS 背景発現率及び性別、年齢別での発現傾向は GBS の一般的な疫学情報<sup>2</sup>と同様の傾向を示した。なお、本調査のデータ期間は COVID-19 流行以前であることから、COVID-19 による背景発現率への影響は考慮できていない点に留意が必要であるが、全国規模での GBS の背景発現率に関する情報は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の GBS の発現を評価する上で参考になり得ると考えられる。
- 本調査では以下のように過小評価又は過大評価となる可能性等が考えられ、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。
  - NDB にはデータ期間中に保険診療を受けた患者に関する医療情報が記録されているが、データ期間中に一度も保険診療を受けたことのない人については、NDB に医療情報が存在せず、非発現群のリスク期間に寄与しないため、背景発現率を過大評価している可能性がある。

<sup>2</sup> ギランバレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013

I ギランバレー症候群 01 総論 ([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs/sinkei\\_gbs\\_2013\\_02.pdf](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs/sinkei_gbs_2013_02.pdf))

- |  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ NDB には死亡に関する情報が網羅的には記録されていないため、追跡期間の開始前、又は追跡期間中に死亡しているものの死亡に関する記録がない患者については、非発現群において死亡後の期間も生存しているものと見なされてリスク期間に寄与することで、背景発現率を過小評価している可能性がある。</li><li>➤ NDB 上で GBS を特定するために本調査で用いた定義は、臨床的観点を踏まえて設定しているものの、バリデーションされていないため、GBS の発現を網羅的に捕捉できていない可能性がある。</li><li>➤ NDB には保険診療を受けた時点における患者の年齢区分が記録されているが、生年月日に関する情報は記録されていない。そのため、追跡期間に保険診療を受けていない患者については、追跡期間中における年齢区分を正確に特定できないことから、年齢区分別の集計には誤分類が生じている可能性がある。</li></ul> |
|--|---|

(別添)

性・年齢別の対象集団の人数及びリスク期間（定義1）

	男性				女性				合計			
	GBS 群		非発現群		GBS 群		非発現群		GBS 群		非発現群	
	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]
計	2,944	1,449	65,585,825	65,313,613	2,340	1,142	71,004,437	70,742,098	5,284	2,591	136,590,262	136,055,711
0～9 歳	52	24	6,223,102	6,222,213	66	32	6,096,729	6,095,963	118	56	12,319,831	12,318,176
10～19 歳	174	97	6,254,363	6,253,941	190	99	5,949,061	5,948,721	364	196	12,203,424	12,202,663
20～29 歳	274	135	7,151,911	7,151,279	241	118	7,970,948	7,970,392	515	253	15,122,859	15,121,670
30～39 歳	400	205	8,107,915	8,106,686	293	139	8,503,253	8,502,039	693	344	16,611,168	16,608,725
40～49 歳	434	210	9,792,995	9,788,989	317	151	9,703,212	9,699,794	751	361	19,496,207	19,488,783
50～59 歳	403	205	8,198,359	8,188,958	277	133	8,202,811	8,196,223	680	338	16,401,170	16,385,181
60～69 歳	460	213	8,273,709	8,243,840	309	155	8,597,948	8,582,264	769	368	16,871,657	16,826,104
70～79 歳	483	233	7,156,908	7,085,782	381	190	8,246,319	8,208,342	864	423	15,403,227	15,294,124
80～89 歳	231	112	3,726,402	3,617,962	235	110	5,657,655	5,562,861	466	222	9,384,057	9,180,823
90～99 歳	33	14	683,137	638,372	<40	-*	-*	-*	<73	-*	-*	-*
80 歳以上	264	126	4,426,563	4,271,925	266	125	7,734,156	7,538,360	530	251	12,160,719	11,810,285
100 歳以上	0	0	17,024	15,592	<10	-*	-*	-*	<10	-*	-*	-*

性・年齢別の対象集団の人数及びリスク期間（定義2）

	男性				女性				合計			
	GBS 群		非発現群		GBS 群		非発現群		GBS 群		非発現群	
	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]	人数 [人]	リスク期間 [人年]
計	1,322	631	65,591,983	65,319,686	941	447	71,009,846	70,747,446	2,263	1,078	136,601,829	136,067,131
0～9 歳	<16	-*	-*	-*	33	17	6,096,820	6,096,054	<49	-*	-*	-*
10～19 歳	60	32	6,254,603	6,254,181	75	41	5,949,297	5,948,957	135	73	12,203,900	12,203,138
20～29 歳	126	62	7,152,189	7,151,557	86	39	7,971,260	7,970,704	212	100	15,123,449	15,122,260
30～39 歳	170	86	8,108,397	8,107,168	94	41	8,503,715	8,502,500	264	127	16,612,112	16,609,667
40～49 歳	190	90	9,793,795	9,789,788	123	55	9,703,798	9,700,377	313	145	19,497,593	19,490,165
50～59 歳	181	91	8,199,239	8,189,834	101	48	8,203,439	8,196,848	282	139	16,402,678	16,386,682
60～69 歳	225	100	8,274,888	8,245,008	164	78	8,598,768	8,583,079	389	178	16,873,656	16,828,087
70～79 歳	240	112	7,158,244	7,087,091	167	83	8,247,543	8,209,555	407	195	15,405,787	15,296,646
80～89 歳	<100	-*	-*	-*	<100	-*	-*	-*	188	85	9,385,677	9,182,385
90～99 歳	<10	-*	-*	-*	<10	-*	-*	-*	15	9	2,650,465	2,512,788
80 歳以上	105	48	4,427,428	4,272,748	98	46	7,735,206	7,539,373	203	93	12,162,634	11,812,120
100 歳以上	0	0	17,024	15,592	0	0	109,468	101,355	0	0	126,492	116,947

\* NDB の公表基準に基づき 10 未満の数値が特定できないようにマスクしている。

調査・研究 の名称	NDB を用いたチアジド系利尿薬及びチアジド系類似薬処方後の非黒色腫皮膚がん発現 のリスク評価
調査対象 品目	高血圧治療薬として利用される以下の薬剤（以下、「対象医薬品」） ヒドロクロチアジド（HCTZ）含有製剤、チアジド系利尿薬、チアジド系類似薬、ア ンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、 カルシウム（Ca）拮抗薬、ベータ（β）遮断薬
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2018年9月に欧州ファーマコビジランス評価委員会は、デンマーク国立がん登録 に基づく2つの疫学調査において、HCTZの累積曝露量の増加に伴う非黒色腫皮膚 がん（基底細胞がん及び有棘細胞がん）のリスク増加が観察されたことを受け、製 品情報の改訂が必要である旨を勧告した。当該勧告を受け、欧州添付文書の Special warnings and precautions、Undesirable effects、Pharmacodynamic properties に非黒色腫 皮膚がん（基底細胞がん及び有棘細胞がん）に関する内容の追記及び Package Leaflet の更新が行われた。その後、米国等においても関連する添付文書の改訂が行われた。</li> <li>■ 本邦では、上記の状況及び関連する情報を踏まえて検討が行われ、2020年、HCTZ 含有製剤の添付文書の「その他の注意」の項に「海外で実施された疫学研究におい て、ヒドロクロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリス クが増加することが報告されている。」と追記された。</li> <li>■ HCTZの非黒色腫皮膚がんに関連する研究は国外で複数実施されているが、調査計 画時点では日本人を対象とした研究報告はなかった。非黒色腫皮膚がんの発症率は 民族差が大きいことから、国外で実施された研究の結果を日本人にそのまま適用で きるかは明らかではなく、本邦における HCTZ と非黒色腫皮膚がん（基底細胞がん 及び有棘細胞がん）の関連について更に情報を収集する必要があった。</li> </ul>
調査目的	高血圧患者を対象に、対象医薬品処方後の非黒色腫皮膚がん（基底細胞がん及び有棘細 胞がん）の発現状況を評価する。
NDB の選 定理由と データ期 間	<p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規 模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2020年3月31日</p>
調査方法 の概略	<p>高血圧治療薬として対象医薬品のうちいずれかの処方を受けた患者を対象として、追跡 期間中の非黒色腫皮膚がんの発現状況を評価した。なお、対象医薬品の初回処方時点で 20歳未満であった患者、初回処方日又はそれ以前の期間において非黒色腫皮膚がんを発 現している患者、及び追跡期間の開始日と終了日が同日の患者は調査の対象から除外し た。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 追跡期間の定義： 各対象医薬品について、2010年8月1日～2020年3月31日の期間における最初 の処方日を初回処方日とし、その翌日からデータ期間終了日までの期間。</li> <li>• 非黒色腫皮膚がんの定義：</li> </ul>

基底細胞がん及び有棘細胞がんに関連する傷病名（疑い病名も含む）の付与日又はその30日後までの期間に、外科的切除術除、凍結療法、放射線療法、薬物療法のうち少なくとも一つの処置が実施されていること。

調査結果  
の概略

■ 患者背景

各対象医薬品における患者数及び背景情報を表1（別添）に示す。いずれの医薬品においても中年層以上の割合が共通して高く、年齢及び性別の分布に明らかな差は認められなかった。また、非黒色腫皮膚がんの発現に影響を与える可能性がある患者背景因子の分布についても、医薬品間で明らかな差は認めなかった。

■ 発現状況の集計

- 各対象医薬品の追跡期間、非黒色腫皮膚がんの発現数、発現割合及び発現率を表2に示す。HCTZ含有製剤において、他の対象医薬品と比較して、非黒色腫皮膚がんの発現率が明らかに高い傾向は認めなかった。
- 非黒色腫皮膚がんの発現を認めた集団において、初回の対象医薬品の処方日からアウトカム発現日までの期間（日数）の中央値は、チアジド系利尿薬で最も短く（1,279日）、Ca拮抗薬で最も長かった（1,605日）。

表2. 各対象医薬品の非黒色腫皮膚がんの発現状況

	処方患者数	追跡期間（日数） （中央値（IQR））	発現数	発現割合	発現率（/10万人年） （95%信頼区間）
HCTZ含有製剤	2,950,642	2,748 (1,527-3,431)	13,357	(0.45%)	68.79 (67.62 - 69.96)
チアジド系利尿薬	3,068,867	1,881 (820-3,027)	12,601	(0.41%)	79.33 (77.95 - 80.72)
チアジド系類似薬	1,350,079	2,072 (962-3,135)	5,651	(0.42%)	76.23 (74.25 - 78.22)
ACE阻害薬	4,664,008	2,188 (923-3,456)	19,958	(0.43%)	75.18 (74.13 - 76.22)
ARB	22,952,153	2,558 (1,248-3,479)	95,876	(0.42%)	66.79 (66.37 - 67.21)
Ca拮抗薬	28,091,326	2,599 (1,219-3,492)	124,682	(0.44%)	70.63 (70.23 - 71.02)
β遮断薬	8,270,649	2,126 (939-3,348)	33,641	(0.41%)	72.59 (71.82 - 73.37)

■ 結果を踏まえた考察

- 非黒色腫皮膚がんの発現が懸念されたHCTZ含有製剤において、他の降圧剤と比較して非黒色腫皮膚がんの発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。対象医薬品間で患者背景の明らかな差は認められず、確定病名に限定したアウトカム定義を用いた解析においても同様であった。
- 本調査は悉皆性が高いNDBを用いているものの、下記の点等から、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。
  - 非黒色腫皮膚がんの発現に影響する可能性がある因子や交絡因子等を含めて、患者背景因子の調整はできていない。
  - 複数の対象医薬品が処方された患者に対し、それぞれの医薬品で追跡期間、発現率を算出している。高血圧治療薬については、他の医薬品との併用処方や切り替えが想定されるため、特定の医薬品における非黒色腫皮膚がんのリスクが

	<p>他剤の非黒色腫皮膚がんの発現状況に影響を及ぼしている可能性が考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ アウトカム定義は臨床的観点を踏まえて作成しているもののバリデーションされていない。</li><li>➤ 曝露の情報の信頼性や患者の追跡可能性に一定の限界がある。</li><li>• 本調査中に本邦における Shizuoka study<sup>1</sup>の結果が公表され、当該調査では本調査結果と異なり HCTZ による非黒色腫皮膚がんのリスク上昇が報告された。</li><li>• 上記の課題があることから、PMDA において、対照を設定する、特定の薬剤の処方有無で解析する等のリスク評価を行うことで医薬品ごとのリスクの違いをより明らかにする調査計画を立案し実施する予定である。</li></ul>
--	--

<sup>1</sup> Hashizume, Hideo et al. “Hydrochlorothiazide increases risk of nonmelanoma skin cancer in an elderly Japanese cohort with hypertension: The Shizuoka study.” JAAD international vol. 12 49-57. 26 Apr. 2023, doi:10.1016/j.jdin.2023.04.007

表 1. 各対象医薬品における患者数及び患者背景

	HCTZ 含有製剤 N = 2,950,642	チアジド系利尿薬 N = 3,068,867	チアジド系類似薬 N = 1,350,079	ACE 阻害剤 N = 4,664,008	ARB N = 22,952,153	Ca 拮抗薬 N = 28,091,326	β 遮断薬 N = 8,270,649
年齢, n (%)							
20-24 歳	847 (0.03%)	1,286 (0.04%)	509 (0.04%)	5,348 (0.11%)	20,812 (0.09%)	23,820 (0.08%)	20,897 (0.25%)
25-29 歳	3,434 (0.12%)	3,823 (0.12%)	1,643 (0.12%)	10,005 (0.21%)	49,574 (0.22%)	67,230 (0.24%)	35,578 (0.43%)
30-34 歳	11,386 (0.39%)	11,142 (0.36%)	5,312 (0.39%)	21,446 (0.46%)	127,649 (0.56%)	167,474 (0.60%)	65,169 (0.79%)
35-39 歳	36,083 (1.22%)	30,754 (1.00%)	15,347 (1.14%)	50,165 (1.08%)	337,904 (1.47%)	401,059 (1.43%)	132,037 (1.60%)
40-44 歳	82,677 (2.80%)	69,533 (2.27%)	35,197 (2.61%)	99,194 (2.13%)	726,031 (3.16%)	823,742 (2.93%)	243,749 (2.95%)
45-49 歳	139,888 (4.74%)	115,295 (3.76%)	58,716 (4.35%)	161,567 (3.46%)	1,189,572 (5.18%)	1,360,618 (4.84%)	365,715 (4.42%)
50-54 歳	197,103 (6.68%)	159,797 (5.21%)	81,771 (6.06%)	232,337 (4.98%)	1,629,540 (7.10%)	1,888,521 (6.72%)	486,872 (5.89%)
55-59 歳	253,133 (8.58%)	205,075 (6.68%)	104,124 (7.71%)	336,045 (7.21%)	2,102,328 (9.16%)	2,496,713 (8.89%)	643,597 (7.78%)
60-64 歳	369,271 (12.51%)	305,818 (9.97%)	151,345 (11.21%)	526,236 (11.28%)	3,024,125 (13.18%)	3,681,344 (13.1%)	972,586 (11.76%)
65-69 歳	382,745 (12.97%)	359,002 (11.7%)	171,219 (12.68%)	597,329 (12.81%)	3,195,179 (13.92%)	3,947,698 (14.05%)	1,116,218 (13.5%)
70-74 歳	407,431 (13.81%)	406,961 (13.26%)	184,393 (13.66%)	626,420 (13.43%)	3,209,983 (13.99%)	3,966,731 (14.12%)	1,185,556 (14.33%)
75-79 歳	420,793 (14.26%)	463,060 (15.09%)	196,612 (14.56%)	662,734 (14.21%)	3,037,943 (13.24%)	3,788,100 (13.48%)	1,196,799 (14.47%)
80-84 歳	350,523 (11.88%)	443,239 (14.44%)	175,767 (13.02%)	613,080 (13.14%)	2,348,653 (10.23%)	2,949,369 (10.5%)	973,485 (11.77%)
85-89 歳	205,592 (6.97%)	314,431 (10.25%)	112,323 (8.32%)	440,611 (9.45%)	1,332,804 (5.81%)	1,691,946 (6.02%)	568,492 (6.87%)
90-94 歳	73,143 (2.48%)	139,450 (4.54%)	44,535 (3.30%)	212,125 (4.55%)	492,988 (2.15%)	653,668 (2.33%)	211,078 (2.55%)
95-99 歳	15,156 (0.51%)	35,856 (1.17%)	10,079 (0.75%)	61,246 (1.31%)	114,393 (0.50%)	163,553 (0.58%)	47,736 (0.58%)
100 歳以上	1,437 (0.05%)	4,345 (0.14%)	1,187 (0.09%)	8,120 (0.17%)	12,675 (0.06%)	19,740 (0.07%)	5,085 (0.06%)
性別, n (%)							
男性	1,504,575 (50.99%)	1,486,996 (48.45%)	659,400 (48.84%)	2,522,635 (54.09%)	11,709,043 (51.02%)	13,726,313 (48.86%)	4,389,687 (53.08%)
女性	1,446,067 (49.01%)	1,581,871 (51.55%)	690,679 (51.16%)	2,141,373 (45.91%)	11,243,110 (48.98%)	14,365,013 (51.14%)	3,880,962 (46.92%)
既往歴, n (%)							
2 型糖尿病	359,856 (12.2%)	599,844 (19.55%)	222,020 (16.44%)	741,618 (15.9%)	2,504,745 (10.91%)	2,482,135 (8.84%)	1,407,865 (17.02%)
COPD	47,460 (1.61%)	87,993 (2.87%)	32,717 (2.42%)	112,950 (2.42%)	340,588 (1.48%)	379,745 (1.35%)	202,303 (2.45%)
慢性腎臓病	109,595 (3.71%)	281,175 (9.16%)	89,272 (6.61%)	305,444 (6.55%)	787,407 (3.43%)	799,392 (2.85%)	563,475 (6.81%)
アルコール依存症	45,528 (1.54%)	61,010 (1.99%)	25,895 (1.92%)	74,200 (1.59%)	325,742 (1.42%)	363,874 (1.30%)	152,389 (1.84%)
HIV	9,915 (0.34%)	22,591 (0.74%)	7,560 (0.56%)	27,473 (0.59%)	88,132 (0.38%)	99,775 (0.36%)	55,271 (0.67%)
がん	879,077 (29.79%)	1,313,866 (42.81%)	538,697 (39.9%)	1,537,469 (32.96%)	6,626,979 (28.87%)	7,392,702 (26.32%)	3,095,348 (37.43%)
医薬品の処方, n (%)							
アザチオプリン	963 (0.03%)	2,115 (0.07%)	613 (0.05%)	2,917 (0.06%)	10,972 (0.05%)	12,679 (0.05%)	5,477 (0.07%)
シクロスポリン	3,781 (0.13%)	7,921 (0.26%)	2,476 (0.18%)	8,862 (0.19%)	38,090 (0.17%)	44,303 (0.16%)	15,764 (0.19%)
ミコフェノール酸	377 (0.01%)	1,520 (0.05%)	367 (0.03%)	2,112 (0.05%)	7,769 (0.03%)	7,928 (0.03%)	4,283 (0.05%)
モフェチル							
タクロリムス	20,841 (0.71%)	33,312 (1.09%)	14,521 (1.08%)	37,213 (0.80%)	195,539 (0.85%)	231,723 (0.82%)	87,629 (1.06%)
診療行為の実施, n (%)							
紫外線療法	47,466 (1.61%)	71,105 (2.32%)	32,200 (2.39%)	78,549 (1.68%)	384,058 (1.67%)	437,531 (1.56%)	173,569 (2.10%)

調査・研究 の名称	MID-NET を用いた乾癬治療薬による好中球数減少のリスク評価
調査対象 品目	<p>下記の製剤（以下、「抗 IL-17 抗体製剤」）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体製剤：ブロダルマブ（遺伝子組換え）</li> <li>・ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤：セクキヌマブ（遺伝子組換え）</li> <li>・ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤：イキセキズマブ（遺伝子組換え）</li> </ul> <p>下記の製剤（以下、「抗 IL-23 抗体製剤」）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤：リサンキズマブ（遺伝子組換え）</li> <li>・ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</li> <li>・ヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤：グセルクマブ（遺伝子組換え）</li> </ul> <p>下記のホスホジエステラーゼ 4（以下、「PDE4」）阻害剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アプレミラスト</li> </ul>
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 抗 IL-17 抗体製剤は、注意事項等情報の重大な副作用の項において好中球数減少は注意喚起されており、医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）において好中球数減少は重要な特定されたリスクとして設定されているものの、各製剤間での好中球数減少リスクの違いは明らかになっていない。</li> <li>■ 抗 IL-23 抗体製剤は、注意事項等情報については、グセルクマブ（遺伝子組換え）においては、その他の副作用の項において好中球数減少の注意喚起はなされている一方で、リサンキズマブ（遺伝子組換え）及びウステキヌマブ（遺伝子組換え）においては、好中球数減少の注意喚起はなされていない。なお、RMP については、リサンキズマブ（遺伝子組換え）及びグセルクマブ（遺伝子組換え）において、重要な潜在的リスクとして好中球数減少が設定されている。</li> <li>■ アプレミラストは、注意事項等情報において好中球数減少の注意喚起はなされておらず、RMP においてもリスクとして設定されていない。アプレミラストは PDE4 を阻害することにより細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、IL-17 及び IL-23 を含む炎症性サイトカインの発現を制御する作用を有する薬剤であり、抗 IL-23 抗体製剤における好中球数減少の発現リスクを検討する際の参考としてアプレミラストについても評価することは有用と考えられた。</li> <li>■ 個別症例報告に基づく被疑薬との因果関係評価では、他の医薬品や基礎疾患の影響等により評価が困難な場合もある。そのため、各製剤間での定量的な評価結果等の他の情報も踏まえて評価することが有用であるが、これまでに関連する先行研究等の報告はない。</li> <li>■ 本調査では、乾癬患者を対象に、抗 IL-17 抗体製剤、抗 IL-23 抗体製剤及びアプレミラスト処方後の好中球数減少の発現リスクについて検討した。</li> </ul>
調査目的	<p>&lt;主要目的&gt;</p> <p>乾癬患者を対象に、抗 IL-17 抗体製剤、抗 IL-23 抗体製剤及びアプレミラスト処方後の好中球数減少の発現頻度を品目ごとに算出し、アダリムマブ（遺伝子組換え）*1 処方後の好中球数減少の発現頻度と比較して、対象医薬品による好中球数減少の発現リスクを評価する。</p>

	<p>*1 TNF<math>\alpha</math> 阻害剤であるアダリムマブ（遺伝子組換え）は、乾癬の治療に用いられる生物学的製剤のうち、抗 IL-17 抗体製剤及び抗 IL-23 抗体製剤と同様に皮下注射製剤であり臨床的位置付けが近いと考えられること、使用経験が豊富であること、並びに血球減少症を含む重篤な血液障害が注意事項等情報の重大な副作用の項において注意喚起されていることから、陽性対照の位置付けで比較対照とした。</p> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <p>乾癬患者を対象に、抗 IL-23 抗体製剤処方後の好中球数減少の発現頻度を、抗 IL-17 抗体製剤及びアプレミラスト*2 処方後の好中球数減少の発現頻度と比較して、抗 IL-23 抗体製剤による好中球数減少の発現リスクについて多角的に評価する。</p> <p>*2 抗 IL-17 抗体製剤は、陽性対照の位置付けで比較対照とした。アプレミラストは、確立された陰性対照ではないものの、製造販売承認時までの臨床試験成績等からは明らかな好中球数減少のリスクは示されていないこと等を踏まえ、解釈の参考として比較対照とした。</p>
MID-NET <sup>®</sup> 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。</p> <p>データ期間 : 2009 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 31 日。 データ期間に利用可能であった MID-NET<sup>®</sup>協力医療機関（10 拠点 22 病院）のデータを利用</p>
調査方法の概略	<p>■ 調査デザイン コホートデザイン</p> <p>■ 調査対象集団</p> <p>データ期間中に抗 IL-17 抗体製剤、抗 IL-23 抗体製剤、アプレミラスト又はアダリムマブ（遺伝子組換え）のいずれかが新規処方され、新規処方日までに乾癬に関連する傷病名がある患者を特定した。なお、データ期間中の初回処方日の前 180 日間に、抗 IL-17 抗体製剤、抗 IL-23 抗体製剤、アプレミラスト又はアダリムマブ（遺伝子組換え）のいずれもが処方されていない場合に新規処方と定義した。特定した患者のうち①新規処方日に抗 IL-17 抗体製剤、抗 IL-23 抗体製剤、アプレミラスト、アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）又はセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）*3 のうち 2 成分以上の医薬品が処方された患者、②新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までに好中球数が 1,500/<math>\mu</math>L を下回る検査結果を有する患者、及び③新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までにがん化学療法剤又はクロザピンが処方された患者を除外し、これらの除外基準に該当しない患者を調査対象集団とした。</p> <p>新規処方日に処方された医薬品の成分に応じて、9 つの曝露群（①プロダルマブ群、②セクキヌマブ群、③イキセキズマブ群、④リサンキズマブ群、⑤ウステキヌマブ群、⑥グセルクマブ群、⑦アプレミラスト群、⑧抗 IL-17 抗体製剤群（曝露群①～③を統合した群）、⑨抗 IL-23 抗体製剤群（曝露群④～⑥を統合した群）、及び対照群（アダリムマブ群）を設定した。</p> <p>*3 TNF<math>\alpha</math> 阻害剤であるインフリキシマブ（遺伝子組換え）及びセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）は、乾癬の治療に用いられる生物学的製剤であり、いずれも血球減少症を含む重篤な血液障害が注意事項等情報の重大な副作用の項において注意喚起されていることから、好中球数減少の発現リスクに影響を与える可能性があるため除外対象とした。</p> <p>■ アウトカム 好中球数 1,000/<math>\mu</math>L 未満（Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0）</p>

(以下、「CTCAE」) Grade 3 以上相当) を好中球数減少と定義した。

## ■ 追跡期間

アウトカムの発生を確認する追跡期間は、新規処方日を起点として、①アウトカムの発現日、②処方継続期間<sup>\*4</sup>の終了日、③新規処方日に処方された医薬品と異なる群の医薬品、インフリキシマブ (遺伝子組換え) 又はセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) の処方日、④がん化学療法剤又はクロザピンの処方日、⑤最終の医療記録発生日又は⑥データ期間の終了日のうち、最も早い日までの期間とした。

<sup>\*4</sup> 注射剤 (アプレミラスト以外の医薬品) については、先行する処方期間の終了日と後続の処方期間の開始日が 30 日 (以下、「Gap period」) 未満の場合に、処方が継続しているとみなして連結した期間とし、アプレミラストについては飲み残しの可能性を考慮して処方が継続しているとみなして連結した期間に 28 日 (以下、「Grace period」) を加えた期間とした。なお、注射剤のうち自己投与が認められていない医薬品については、用法及び用法で定められた維持期における処方間隔を基に処方期間を設定し、注射剤のうち自己投与が認められている医薬品については維持期における処方間隔及び処方された製剤数を基に処方期間を設定した。

## ■ 解析項目及び方法

### <主解析>

9 つの曝露群について、Cox 比例ハザードモデルを用いてアダリムマブ群に対する粗ハザード比及び傾向スコアの逆数で重み付けを行った調整ハザード比を推定した。なお、傾向スコアは、各曝露群及び対照群それぞれの組合せに対して、ロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

### <副次解析>

Cox 比例ハザードモデルを用いて抗 IL-17 抗体製剤群及びアプレミラスト群に対する抗 IL-23 抗体製剤群の粗ハザード比及び傾向スコアの逆数で重み付けを行った調整ハザード比をそれぞれ推定した。

### <感度解析>

主解析及び副次解析の頑健性を確認する目的で、主解析及び副次解析について以下のとおり条件を変更した場合における調整ハザード比を推定した。

- 感度解析①：アウトカム定義を好中球数 500/ $\mu$ L 未満 (CTCAE Grade 4 相当) に変更した場合
- 感度解析②：アウトカム定義を好中球数 1,500/ $\mu$ L 未満 (CTCAE Grade 2 以上相当) に変更した場合
- 感度解析③：調査対象集団を新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までの好中球数が基準範囲内 2,000/ $\mu$ L~7,500/ $\mu$ L にある患者に限定した場合
- 感度解析④：調査対象集団を新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までの好中球数が基準範囲内 2,000/ $\mu$ L~7,500/ $\mu$ L にある患者に限定、及びアウトカム定義を好中球数 1,500/ $\mu$ L 未満に変更した場合
- 感度解析⑤：Gap period 及び Grace period を主解析の条件の 2 倍に変更した場合

### <追加解析>

主解析 (アウトカム定義：好中球数 1,000/ $\mu$ L 未満) における対照群のアウトカム発現数が 0 であったことから、好中球数減少のリスクを多角的に検討する目的で、好中球数 1,500/ $\mu$ L 未満のアウトカム定義に対して、Gap period 及び Grace period を 2

倍にする等の条件を変更した場合における調整ハザード比を推定した。

調査結果の概略

■ 対象集団

- データ期間中に抗 IL-17 抗体製剤、抗 IL-23 抗体製剤、アプレミラスト又はアダリムマブ（遺伝子組換え）の新規処方があり、新規処方日までに乾癬に関連する傷病名がある患者は 1,371 人であり、そのうち除外基準に該当しない患者（調査対象集団）は 1,309 人であった。
- 各群に該当した患者数並びに年齢及び性別の分布に関する集計結果は表 1 のとおりであった。

表 1. 患者数並びに年齢及び性別の分布に関する集計結果

	患者数	平均年齢（標準偏差）	男性患者数（%）
アダリムマブ群	293	51.5 (13.2)	189 (64.5)
プロダルマブ群	33	54.0 (14.9)	21 (63.6)
セクキヌマブ群	115	57.4 (15.2)	61 (53.0)
イキセキズマブ群	41	54.2 (14.3)	28 (68.3)
リサンキズマブ群	22	58.5 (17.7)	12 (54.5)
ウステキヌマブ群	195	53.3 (15.5)	124 (63.6)
グセルクマブ群	70	55.1 (13.4)	39 (55.7)
アプレミラスト群	540	59.7 (15.7)	327 (60.6)
抗 IL-17 抗体製剤群	189	56.1 (15.0)	110 (58.2)
抗 IL-23 抗体製剤群	287	54.1 (15.2)	175 (61.0)

- 9 つの曝露群のうち、プロダルマブ群、イキセキズマブ群及びリサンキズマブ群については、傾向スコアの逆数で重み付けを行った後においても、アダリムマブ群に対する絶対標準化差が 0.20 を超える患者背景因子（傾向スコアの推定に用いた調整因子）の偏りが認められた。

■ 好中球数減少の発現リスク

- 主解析の結果は表 2 のとおりであった。対照群であるアダリムマブ群においてアウトカム発現がなく、いずれの曝露群についてもハザード比が推定できなかった。
- 副次解析の結果、抗 IL-17 抗体製剤群に対する抗 IL-23 抗体製剤群の調整ハザード比は 0.40（95%信頼区間；0.02～7.60）であり、アプレミラスト群に対する抗 IL-23 抗体製剤群の調整ハザード比は 0.43（95%信頼区間；0.02～11.63）であった。
- アウトカム定義を好中球数 1,500/μL 未満に変更した感度解析②の結果は表 3 のとおりであった。プロダルマブ群、イキセキズマブ群及びリサンキズマブ群はアウトカム発現がなくハザード比が推定できなかったが、他の群についてはいずれもアダリムマブ群と比較してリスクの有意な上昇は認められなかった。
- 抗 IL-23 抗体製剤群に関する結果はそれぞれ以下のとおりであった。なお、主

解析及び副次解析の調査対象集団と異なる感度解析③及び④の対象となった患者数は、抗 IL-23 抗体製剤群が 190 例、アダリムマブ群が 193 例、抗 IL-17 抗体製剤群が 115 例、アプレミラスト群が 201 例であった。

- アダリムマブ群との比較において、アウトカム定義を好中球数 1,500/ $\mu$ L 未満とした解析（感度解析②及び④並びに追加解析）では、リスクが低下する傾向を示した。
- 抗 IL-17 抗体製剤群と比較した副次解析に対する感度解析及び追加解析のうち、感度解析①を除くいずれの解析も当該副次解析と同じくリスクが低下する傾向を示した。なお、感度解析①（アウトカム定義：好中球数 500/ $\mu$ L 未満）では抗 IL-17 抗体製剤群のアウトカム発現がなくハザード比が推定できなかった。
- アプレミラスト群と比較した副次解析に対する感度解析及び追加解析のうち、感度解析③、④及び⑤並びに一部の追加解析では当該副次解析と同じくリスクが低下する傾向を示し（感度解析③の調整ハザード比：0.33（95%信頼区間；0.01～9.07）、感度解析④の調整ハザード比：0.48（95%信頼区間；0.03～6.67）、感度解析⑤の調整ハザード比：0.52（95%信頼区間；0.02～11.57））、感度解析②並びに一部の追加解析では当該副次解析と異なりリスクが上昇する傾向を示した（感度解析②の調整ハザード比：3.88（95%信頼区間；0.62～24.48））。なお、感度解析①（アウトカム定義：好中球数 500/ $\mu$ L 未満）ではアプレミラスト群のアウトカム発現がなくハザード比が推定できなかった。

表 2.好中球数減少（1,000/ $\mu$ L 未満）の発現状況

	患者数	追跡期間 (人・年)	アウトカム 発現数*	粗ハザード比 (95%信頼区間)	調整ハザード比 (95%信頼区間)
アダリムマブ群	293	445.3	0	reference	reference
プロダルマブ群	33	45.4	0	算出不可	算出不可
セクキヌマブ群	115	153.8	<10	算出不可	算出不可
イクセキズマブ群	41	59.3	0	算出不可	算出不可
リサンキズマブ群	22	15.0	0	算出不可	算出不可
ウステキヌマブ群	195	496.4	<10	算出不可	算出不可
グセルクマブ群	70	73.0	0	算出不可	算出不可
アプレミラスト群	540	399.9	<10	算出不可	算出不可
抗 IL-17 抗体製剤群	189	271.6	<10	算出不可	算出不可
抗 IL-23 抗体製剤群	287	607.8	<10	算出不可	算出不可

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

表 3. 好中球数減少 (1,500/ $\mu$ L 未満) の発現状況

	患者数	追跡期間 (人・年)	アウトカム 発現数*	粗ハザード比 (95%信頼区間)	調整ハザード比† (95%信頼区間)
アダリムマブ群	293	425.5	10	reference	reference
プロダルマブ群	33	45.4	0	算出不可	算出不可
セクキヌマブ群	115	147.3	< 10	1.50 (0.55 – 4.10)	1.10 (0.37 – 3.24)
イクセキズマブ群	41	59.3	0	算出不可	算出不可
リサンキズマブ群	22	15.0	0	算出不可	算出不可
ウステキヌマブ群	195	495.0	< 10	0.29 (0.08 – 1.03)	0.61 (0.16 – 2.31)
グセルクマブ群	70	69.6	< 10	2.28 (0.78 – 6.70)	1.28 (0.35 – 4.68)
アプレミラスト群	540	399.9	< 10	0.26 (0.07 – 1.04)	0.26 (0.06 – 1.09)
抗 IL-17 抗体製剤群	189	265.0	< 10	0.84 (0.31 – 2.30)	0.77 (0.27 – 2.17)
抗 IL-23 抗体製剤群	287	603.0	< 10	0.63 (0.25 – 1.59)	0.76 (0.28 – 2.06)

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

† 傾向スコアの逆数で重み付けを行った。傾向スコアの推定には次の調整因子を用いた。調整因子：性別、年齢、乾癬の病型、ベースライン好中球数、インフリキシマブ（遺伝子組換え）又はセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）の使用経験、アウトカムの発現リスクを上昇させる可能性がある合併症（重度腎機能障害、乾癬以外の自己免疫疾患、ビタミン B<sub>12</sub> 又は葉酸欠乏、再生不良性貧血、肝硬変又は脾機能亢進症）、アウトカムの発現リスクを低減させる可能性がある合併症（褐色細胞腫又はクッシング症候群）、アウトカムの発現リスクを上昇させる可能性がある併用薬（抗ウイルス薬、抗甲状腺薬、フェノチアジン系抗精神病薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジン、ST 合剤、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、インターフェロン製剤、アロプリノール、リトドリン、アブリンジン、バルサルタン、カルバマゼピン、グリコペプチド系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、レボフロキサシン、プロトンポンプ阻害薬、エダラボン、半夏厚朴湯、ジアフェニルスルホン、メトトレキサート）、アウトカムの発現リスクを低減させる可能性がある併用薬（副腎皮質ホルモン製剤、炭酸リチウム）

### ■ 結果を踏まえた考察

- 抗 IL-23 抗体製剤群の結果に関する以下の点を踏まえると、本調査結果からは抗 IL-23 抗体製剤に好中球数減少のリスクがあることは示唆されていないと考えられた。
  - アダリムマブ群との比較については、アウトカム定義を好中球数 1,500/ $\mu$ L 未満とした感度解析及び追加解析において一貫してリスクは低下傾向であったこと。
  - 抗 IL-17 抗体製剤群との比較については、副次解析並びにそれに対する感度解析及び追加解析において一貫してリスクは低下傾向であったこと。
  - アプレミラスト群との比較については、副次解析並びにそれに対する感度解析及び追加解析において一貫したリスク上昇の傾向は認められなかったこと。
- 以下の点を踏まえると、抗 IL-23 抗体製剤間及び抗 IL-17 抗体製剤間のリスクに明確な違いは確認できなかった。
  - 抗 IL-23 抗体製剤のうちウステキヌマブ群とグセルクマブ群については、アダリムマブ群に対する調整ハザード比の傾向が互いに異なっていたものの、限られた症例数での結果であり 95%信頼区間が広がったこと。
  - 抗 IL-23 抗体製剤についてはリサンキズマブ群の、抗 IL-17 抗体製剤につ

いてはプロダルマブ群及びイキセキズマブ群のアウトカム発現がなくハザード比が推定できなかったこと。なお、それらの群については、傾向スコアの重み付けによる交絡調整も困難であったこと。

- 本調査は限られた症例数に基づく調査であること、アプレミラストについては生物学的製剤ではない点で臨床的位置付けが異なり<sup>\*5</sup> 比較可能性が担保されていない可能性があること、他の潜在的な交絡因子（例：患者の全身状態や乾癬に対する詳細な治療歴等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。また、調整ハザード比は95%信頼区間等も踏まえて慎重に解釈する必要があること、並びに傾向スコアの推定は各曝露群及び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、必ずしも本調査で認められた各曝露群の点推定値は各曝露群間の好中球数減少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。

<sup>\*5</sup> 「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 2022年版」（日皮会誌 2022; 132: 2271-96）において、尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則として先にアプレミラストを含む全身療法を考慮すべきである旨が記載されている。