

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"> ・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） ・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） ・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） <p>下記の製剤（以下、「抗 IL-23 抗体製剤」）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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） ・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） ・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） <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"> ・アプレミラスト
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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。 ■ 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。 ■ 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。 ■ 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。 ■ 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。
調査目的	<p><主要目的></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 TNFα 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><副次目的></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>
<p>MID-NET[®] の選定理由とデータ期間</p>	<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。</p> <p>データ期間に利用可能であった MID-NET[®] 協力医療機関（10 拠点 22 病院）のデータを利用</p>
<p>調査方法の概略</p>	<p>■ 調査デザイン</p> <p>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/μL 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 TNFα 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</p> <p>好中球数 1,000/μL 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*4 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。

*4 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/ μ 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/ μ 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/ μ L~7,500/ μ 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/ μ L~7,500/ μ 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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/ μ L 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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
イキセキズマブ群	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/ μ 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)
イキセキズマブ群	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 B₁₂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、H₂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/ μ 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^{*5}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。

*5 「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。