

# 論文要旨

関節リウマチ治療薬のリアルワールドデータ

に基づく長期安全性プロファイルの検討

コース：生物統計情報学コース

学生番号：49-196602

氏名：神坂遼

## 緒言

抗リウマチ薬に近年 JAK 阻害剤という薬剤が使用可能となった。生物学的製剤が静脈注射や皮下注射により投与される一方、JAK 阻害剤は経口投与製剤のため投与が簡便というメリットがある一方でその安全性については、国内初承認の JAK 阻害剤であるトファシチニブに対して有害事象発現に関して日本リウマチ学会から要望書が出され、その承認審査報告書では重篤な感染症や悪性腫瘍などが懸念されていた。JAK 阻害剤の安全性については症例数が少ない研究や短期の研究が多くリアルワールドにおける実際の有害事象発現状況は未だ明らかになっていないとまでは言えない状況である。そこで本研究では生物学的製剤と JAK 阻害剤の間で悪性腫瘍、重篤な感染症、帯状疱疹、間質性肺炎に着目し発現率を比較・検討することを目的とした。

## 方法

レセプトデータベースである MDV 社のデータベースを用い、関節リウマチに相当する ICD-10 コードの M05・M06 を確定診断にもつ 35 万名のうち、成人スチル病に相当する M06.1 を除外した人を対象とする。曝露期間は、各薬剤の初回処方日から最終処方日にそ

の際の処方日数を追加した日数とした。悪性腫瘍、重篤な感染症、帯状疱疹、間質性肺炎の4つの有害事象にアウトカムに関して、100人年あたりの発現率の算出（粗発現率及び曝露期間で調整した発現率）、アウトカム発現までの期間でKaplan-Meier 曲線に差があるかについて一般化 Wilcoxon 検定を用いた検討、性別・年齢を調整した COX 比例ハザードモデルを用いてハザード比の算出、及び半年毎の発現率の経時的推移の算出を行い生物学的製剤と JAK 阻害剤の比較・検討を行った。

## 結果

粗発現率及び曝露期間調整発現率は、生物学的製剤、JAK 阻害剤の順に悪性腫瘍で 1.28（調整済 1.33）、1.13（調整済 1.14）、重篤な感染症で 0.73（調整済 0.74）、1.47（調整済 1.50）、帯状疱疹で 0.23（調整済 0.23）、0.95（調整済 0.96）、間質性肺炎で 5.54（調整済 6.55）、11.97（調整済 14.37）であった。一般化 Wilcoxon 検定では悪性腫瘍( $p=0.03$ )と帯状疱疹( $p=0.007$ )のみに有意差がみられた。COX 比例ハザードモデルで年齢・性別を調整して曝露期間調整済発現率を検討した結果、重篤な感染症( $p=0.45$ 、 $HR=0.83$ )、間質性肺炎( $p=0.52$ 、 $HR=0.95$ )、に関して生物学的製剤と JAK 阻害剤の間に発現率の差はみられなかった一方、悪性腫瘍 ( $p=0.01$ 、 $HR=0.49$ )、帯状疱疹 ( $p=0.00$ 、 $HR=2.79$ ) では発現率の差がみられ、JAK 阻害剤のリスクは生物学的製剤と比較して悪性腫瘍は低くなり帯状疱疹では高くなっていた。経時的推移図では、生物学的製剤では長期的な傾向を見ることができ、JAK 阻害剤では観察開始から長くとも 2 年までの傾向を見ることが可能であった。

## 結論

生物学的製剤と JAK 阻害剤を悪性腫瘍、重篤な感染症、帯状疱疹、間質性肺炎の有害事象に関してその発現率を算出した。その結果、悪性腫瘍は生物学的製剤の方が高く、重篤な感染症、間質性肺炎では JAK 阻害剤と生物学的製剤に差はみられず、帯状疱疹では生物学的製剤に比べ JAK 阻害剤は発現リスクが高くなっていた。このことから悪性腫瘍について生物学的製剤と JAK 阻害剤について更に検討し、JAK 阻害剤の使用時には有害事象として帯状疱疹の発現に注意をする必要がある。