

2023 年 11 月 6 日

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	■ 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。 ■ 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。 ■ 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。
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	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 データ期間：2010 年 8 月 1 日～2020 年 3 月 31 日
調査方法 の概略	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。 ・ 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。 ・ 非黒色腫皮膚がんの定義：

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

	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。 ➤ 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。 ➤ 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。 • 本調査中に本邦における Shizuoka study¹ 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。 • 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。
--	--

¹ 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%)