

調査・研究の名称	G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査
調査対象品目	ナルトグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）他バイオ後続品、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ G-CSF¹製剤による血小板減少関連の症例報告が複数集積している。 ■ G-CSF 製剤は、がん化学療法時に投与される場合もあることから、血小板減少は抗悪性腫瘍薬による影響とも考えられ、個別症例報告に基づく情報のみでは本剤と血小板減少の関連を評価することに限界がある。
調査目的	抗悪性腫瘍薬を処方中の患者を対象として、血小板数減少の発現状況を G-CSF 製剤の処方の有無で比較し、G-CSF 製剤と血小板数減少との関連を検討する。
MID-NET [®] の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：臨床検査結果を指標とした評価を実施するために選択 MID-NET[®]の協力医療機関のうち、全データ期間に渡ってデータが利用可能であった 9 拠点 21 病院のデータを利用</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2018年9月30日</p>
調査方法の概略	Nested case-control デザインに基づき、同一の抗悪性腫瘍薬が投与されている患者における血小板数減少の発現の有無に着目し、G-CSF 製剤と血小板数減少の関連を評価する。
調査結果の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 対象集団 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 抗悪性腫瘍薬 177 成分のいずれかが処方されている 176,019 人のうち、抗悪性腫瘍薬の処方開始前に血小板数減少の既往がある患者、骨髄性白血病の合併又は既往がある患者等を除外した 33,124 人を対象集団とした。 ➢ このうち、抗悪性腫瘍薬の処方期間中に血小板数減少²を発現した 733 例（ケース）、及び血小板数減少発現日の前後 180 日を起点として下記の因子でマッチングした 5,592 例（コントロール）を特定した。 <p style="margin-left: 20px;">マッチング因子：性、年齢（±5 歳）、医療機関、直近で処方が開始された抗悪性腫瘍薬（一般名単位）及び抗悪性腫瘍薬の処方開始日からの日数</p> ■ 患者背景 <ul style="list-style-type: none"> ➢ マッチング因子：ケース（n=733）及びコントロール（n=5,592）において、男性の割合はそれぞれ 68.6%及び 70.3%、年齢の中央値（四分位範囲）はそれぞれ 72 歳（66-76）及び 72 歳（66-77）であった。直近の抗悪性腫瘍薬の処方開始日から血小板数減少発現日又は対応する起点日までの日数の中央値（四分位範囲）はそれぞれ 14 日（8-30）、14 日（7-28）であった。血小板数減少発現日又は対応する起点日の直近で処方されていた主な抗悪性腫瘍薬は「ゲムシタビン塩酸塩」（ケース 20.7%、コントロール 20.0%）、「テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム」（ケース 15.1%、コントロール 18.1%）、「パクリタキセル及びカルボプラチン」（ケース 10.8%、コントロール 10.8%）、「エピルビシン塩酸塩」（ケース 10.6%、コントロール 13.0%）であった。

¹ Granulocyte-colony stimulating factor（顆粒球コロニー形成刺激因子）

² Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0. (CTCAE v4.0) に基づく Grade 3 以上の症例（血小板数 5 万/mm³未満）

- ▶ **マッチング因子以外**：ICD-10³（2013年版）別での主ながん傷病名は、「消化器の悪性新生物」（ケース 74.5%、コントロール 78.9%）、「部位不明確、続発部位および部位不明の悪性新生物」（ケース 51.8%、コントロール 41.5%）であった。データ期間中の最も早い抗悪性腫瘍薬の処方日から血小板数減少発現日又は対応する起点日までの日数の中央値（四分位範囲）は、ケース及びコントロールそれぞれ 68 日（14-245）、92 日（14-355）であった。
- **G-CSF 製剤と血小板数減少との関連**
- ▶ ペグフィルグラスチム（遺伝子組み換え）（以下、「ペグフィルグラスチム」）処方後の血小板数減少に関して、血小板数減少の 2～7 日前にペグフィルグラスチムの処方がある場合、G-CSF 製剤の処方がない場合と比べて血小板数減少の相対リスク（調整オッズ比）は統計的に有意に上昇していた（次表参照）。抗悪性腫瘍薬の長期使用により生じる可能性がある造血障害の影響を排除するため、初回の抗悪性腫瘍薬の処方から 8 週間及び 12 週間に期間を限定して解析した場合や、血小板数減少の基準を血小板数 2.5 万/mm³未満（CTCAE v4.0 Grade 4）に変更した場合にも同様の傾向が認められた。ペグフィルグラスチムと血小板数減少との関連を補足的に検討するため、対象集団からペグフィルグラスチム以外の G-CSF 製剤の処方がある患者を除外し、G-CSF 製剤としてペグフィルグラスチムのみが処方された患者に対象集団を限定した上で同様にマッチングを実施して解析した。その結果、対象集団の例数が減少したものの、血小板数減少の 2～7 日前のペグフィルグラスチム処方では、処方がない場合と比べて血小板数減少の相対リスクの点推定値は上昇しており、主解析と同様の傾向が認められたが、統計的な有意差は認められなかった。
- ▶ ペグフィルグラスチム処方があった患者において、直近の抗悪性腫瘍薬の処方開始日からペグフィルグラスチム処方日までの日数の中央値（四分位範囲）は、ケース（n = 14）及びコントロール（n = 60）でそれぞれ 6 日（4 - 21）及び 6 日（6 - 23）であった。
- ▶ ペグフィルグラスチム処方後に血小板数減少の発現があったケース（n = 14）において、ペグフィルグラスチム処方日の血小板数はいずれも 6 万/mm³以上であり、その翌日から 30 日後までの期間に血小板数が 5 万/mm³未満に低下した。うち半数以上のケースでは、ペグフィルグラスチム処方日の翌日から 14 日後までの期間に血小板数が 5 万/mm³未満に低下した。
- ▶ ペグフィルグラスチム以外の G-CSF 製剤に関しては、血小板数減少発現当日に G-CSF 製剤の処方があるケースが多く、処方日における血小板数減少の相対リスクは、G-CSF 製剤の処方がない場合と比べて統計的に有意に上昇していたが、同日における血小板数減少の発現時期と G-CSF 製剤処方時期との前後関係は不明である。血小板数減少の前日における G-CSF 製剤処方においても血小板数減少の相対リスクは統計的に有意に上昇しているが、多くの症例においては G-CSF 製剤処方日以前より血小板数減少の傾向が認められた。また、血小板数減少の 2 日前から 30 日前に G-CSF 製剤が処方されていた場合、初回の抗悪性腫瘍薬の処方から 12 週間及び 16 週間に期間を限定した場合、血小板数の基準を変更した場合、あるいはペグフィルグラスチム以外の G-CSF 製剤が処方された患者に対象集団を限定した上で、主解析と同様にマッチングを実施して解析した場合においては、一部の時点で相対リスクの上昇が認められたが、一貫した傾向は示されなかった。

³ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision（疾病及び関連保健問題の国際統計分類第 10 版）

■ 結果を踏まえた考察

- ▶ ペグフィルグラスチムについては、血小板数減少の2~7日前に処方がある場合に、血小板数減少の相対リスクに統計的な有意な上昇が認められ、感度解析等においても同様の傾向が示唆された。
- ▶ ペグフィルグラスチム以外のG-CSF製剤については、抗悪性腫瘍薬による影響を否定できず、これらG-CSF製剤と血小板数減少との関連は判断できなかった。
- ▶ なお、他の潜在的な交絡因子(例:患者の全身状態や抗悪性腫瘍薬の投与量等)が結果に影響を与えている可能性は否定できないなどの一定の限界があることに留意が必要である。

表. G-CSF 製剤と血小板数減少との関連

曝露区分	ケース n=733	コントロール n=5,592	粗オッズ比 † (95%信頼区間)	調整オッズ比 †† (95%信頼区間)	0.1 1 10 100			
G-CSF 製剤処方なし	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)				
G-CSF 製剤いずれか処方	147	338	5.89 (4.48-7.74)	5.68 (4.32-7.47)				
index date †当日に処方*	100	91	18.7 (12.4-28.3)	18.1 (12.0-27.4)				
前日~7日前に処方	32	155	2.73 (1.73-4.31)	2.64 (1.68-4.17)				
8日前~30日前に処方	15	92	1.70 (0.93-3.12)	1.67 (0.91-3.05)				
前日に処方	10	26	4.95 (2.23-11.0)	4.86 (2.18-10.8)				
2日前~7日前に処方	22	129	2.21 (1.29-3.77)	2.12 (1.24-3.63)				
8日前~14日前に処方	<10	50	1.90 (0.84-4.30)	1.83 (0.81-4.13)				
15日前~21日前に処方	<10	25	0.45 (0.06-3.35)	0.45 (0.06-3.39)				
22日前~28日前に処方	<10	<20	2.31 (0.74-7.28)	2.20 (0.70-6.93)				
29日前~30日前に処方	<10	<10	11.0 (0.97-123.1)	11.7 (1.03-132.2)				
ナルトグラスチム処方	10	39	2.28 (1.04-4.98)	2.31 (1.06-5.04)				
index date †当日に処方*	<10	10	13.3 (3.20-55.0)	13.4 (3.23-55.3)				
前日に処方	<10	<10	2.55 (0.26-25.2)	2.32 (0.23-23.0)				
2日前~7日前に処方	<10	10	0.60 (0.07-5.37)	0.62 (0.07-5.64)				
8日前~14日前に処方	<10	<10	1.62 (0.32-8.07)	1.59 (0.32-7.92)				
15日前~21日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
22日前~28日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
29日前~30日前に処方	0	0	算出不可	算出不可				
フィルグラスチム処方	93	190	6.81 (4.82-9.63)	6.53 (4.62-9.25)				
index date †当日に処方*	71	57	23.2 (13.6-39.7)	22.4 (13.1-38.4)				
前日に処方	<10	12	6.06 (2.05-17.9)	6.12 (2.07-18.1)				
2日前~7日前に処方	<10	69	1.32 (0.56-3.10)	1.24 (0.52-2.91)				
8日前~14日前に処方	<10	27	0.88 (0.19-4.08)	0.84 (0.18-3.91)				
15日前~21日前に処方	<10	<20	0.77 (0.10-6.00)	0.75 (0.10-5.89)				
22日前~28日前に処方	<10	<10	5.56 (1.50-20.6)	5.01 (1.34-18.7)				
29日前~30日前に処方	<10	<10	7.56 (0.45-126.1)	7.98 (0.48-132.5)				
ペグフィルグラスチム処方	14	60	4.69 (1.85-11.9)	4.58 (1.81-11.6)				
index date †当日に処方*	0	0	算出不可	算出不可				
前日に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
2日前~7日前に処方	<10	38	7.68 (2.02-29.1)	7.40 (1.95-28.1)				
8日前~14日前に処方	<10	<20	3.15 (0.79-12.6)	3.12 (0.78-12.4)				
15日前~21日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
22日前~28日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
29日前~30日前に処方	<10	0	算出不可	算出不可				
レノグラスチム処方	30	49	8.05 (4.36-14.9)	7.79 (4.22-14.4)				
index date †当日に処方*	<30	24	14.0 (6.22-31.4)	13.4 (5.95-30.2)				
前日に処方	<10	<10	10.8 (1.69-69.3)	10.7 (1.68-67.5)				
2日前~7日前に処方	<10	12	3.70 (1.09-12.5)	3.65 (1.08-12.4)				
8日前~14日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
15日前~21日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
22日前~28日前に処方	0	<10	算出不可	算出不可				
29日前~30日前に処方	0	0	算出不可	算出不可				

†: 血小板数減少発現日又は対応する起点日 ††: 条件付きロジスティック回帰モデルにより推定

††: index date 以前の放射線治療の実施の有無を考慮した条件付きロジスティック回帰モデルにより推定

※index date 当日は G-CSF 製剤処方と血小板数減少発現の時間的な前後関係が不明

注意: MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の集計値は特定できないようマスクしています。