

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2022年2月16日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いたチアマゾールと顆粒球減少に関するリスク因子探索調査
調査対象 品目	チアマゾール（以下、「本剤」）
調査背景	<p>本剤の重大な副作用として、無顆粒球症を含む顆粒球減少が現れることが知られている。本剤による顆粒球減少の早期発見及び重篤化の予防を目的として、本剤の投与時には定期的な血液検査を実施し、顆粒球数の減少傾向を確認するよう注意事項等情報等にて注意喚起※が行われてきたが、本剤投与後に重篤な顆粒球減少が発現した症例は現在も一定数報告されている。</p> <p>※ 投与開始後2カ月間は2週に1回、それ以降も定期的に検査をすること。</p>
調査目的	抗甲状腺剤で治療中の甲状腺機能亢進症患者を対象として、本剤と顆粒球減少の関連について、本剤と同じ適応を有するプロピルチオウラシル（以下、「PTU」）と比較するとともに、本剤処方後の顆粒球減少の発現に寄与する効果修飾因子を探索する。
MID-NET® 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 データ期間に利用可能であった全ての MID-NET®協力医療機関（10 拠点 22 病院）のデータを利用</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2018年12月31日</p>
調査方法 の概略	Nested case-control デザインに基づき、抗甲状腺剤で治療中の甲状腺機能亢進症患者における顆粒球減少の発現の有無に着目し、本剤と顆粒球減少との関連を評価した上でその効果修飾因子を探索する。
調査結果 の概略	<p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗甲状腺剤で治療中の患者 13,868 人のうち、顆粒球減少の既往歴がある患者、新規処方開始日※でチアマゾール及びPTUを併用している患者等を除外した4,656人を対象とした。 本集団のうち、抗甲状腺剤の処方期間†中に顆粒球減少（好中球数が1,500/μL以下を基準とした）を発現した204人（ケース）、抗甲状腺剤の新規処方開始日からIndex date‡までの日数及び下記の因子を用いたリスクセットサンプリングにてケースとマッチングした539人（コントロール）を特定した。 <p>マッチング因子：性別、Index date 時点の年齢（± 5歳）、医療機関及びIndex dateの暦年</p> <p>※ 各患者のデータ期間中の最も早い本剤又はPTUの処方日</p> <p>† 抗甲状腺剤の新規処方開始日から、最後の処方終了日の30日後、他の抗甲状腺剤の処方開始日又はデータ期間中の最後の医療記録日のいずれか早い日までの期間</p> <p>‡ 最初に顆粒球減少を発現した日（ケース）又は対応する起点日（コントロール）</p> <p>■ 患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> ケース及びコントロールにおいて、女性の割合はそれぞれ86.76%及び89.42%、年齢が65歳以上の割合はそれぞれ24.51%及び26.35%であった。

また、ケースとコントロールにおける抗甲状腺剤の新規処方開始日から Index date までの日数の中央値（第一四分位数，第三四分位数）は、それぞれ 32.50 日（15.00 日，92.00 日）及び 30.00 日（13.00 日，85.00 日）であった。

- マッチング因子以外の因子については、Index date 前 60 日間にがん化学療法剤、消化性潰瘍治療剤、利尿剤、βラクタム系抗菌剤、非ステロイド性抗炎症剤、放射線療法（「ヨード剤」）、抗ウイルス剤又は抗てんかん剤の処方があった患者及び他の自己免疫疾患の合併症を有していた患者の割合について、ケースとコントロールで差異がみられた。

■ 本剤と顆粒球減少の関連評価

- 抗甲状腺剤の処方後における顆粒球減少の発現については、本剤と PTU で有意な差はなかったものの、PTU の処方がある患者に対する本剤の処方がある患者の顆粒球減少の調整オッズ比が低値を示した（表 1）。
- また、Index date 直前における本剤の 1 日処方量別の解析では、PTU の処方がある患者に対する本剤 15 mg/日以下の患者の顆粒球減少の調整オッズ比が低値を示したが、本剤 15 mg/日超の患者では低値を示さなかった（表 1）。

表 1. 本剤と顆粒球減少の関連

	ケース の人数	コントロール の人数	粗オッズ比 [†] (95%信頼区間)	調整オッズ比 [‡] (95%信頼区間)
PTU の 処方あり	29 (14.22%)	76 (14.10%)	1.00	1.00
本剤の 処方あり	175 (85.78%)	463 (85.90%)	0.94 (0.57-1.57)	0.70 (0.40-1.21)
本剤の Index date 直前の 1 日処方量				
15mg/日以下	136 (66.67%)	405 (75.14%)	0.83 (0.49-1.41)	0.62 (0.35-1.08)
15mg/日超	17 (8.33%)	21 (3.90%)	2.38 (1.04-5.42)	1.61 (0.66-3.94)
30mg/日未満	22 (10.78%)	37 (6.86%)	1.54 (0.71-3.33)	1.18 (0.51-2.75)
30mg/日以上				

† マッチングを考慮するために、条件付きロジスティック回帰を用いてオッズ比を算出している。

‡ 調整因子：がん化学療法剤、消化性潰瘍治療剤、利尿剤、βラクタム系抗菌剤、非ステロイド性抗炎症剤、放射線療法（「ヨード剤」）、抗ウイルス剤、抗てんかん剤及び他の自己免疫疾患の合併症の有無

■ 効果修飾因子の探索

- 対象集団（ケース 204 人、コントロール 539 人）において、本剤と顆粒球減少の効果修飾因子を探索的に検討するため、Index date 前 60 日間に下記の効果修飾因子の候補に記載した薬剤の処方の有無で患者を分類した上で、PTU に対する本剤の顆粒球減少の性・年齢調整オッズ比を算出し評価した。
- 効果修飾因子の候補のうち、抗不整脈剤、消化性潰瘍治療剤、利尿剤又は降圧剤の処方がある患者における本剤処方時の顆粒球減少のオッズ比は、それらの処方がない患者におけるオッズ比と比較して、高い傾向が認められた（表 2）。なお、がん化学療法剤の処方がある患者を除いた場合には、抗不整脈剤併用時のオッズ比に変化はなかったものの、消化性潰瘍治療剤、利尿剤又は降圧剤併用時における本剤の顆粒球減少のオッズ比が低下した。ただし、消化性潰瘍治療剤が併用されてい

る集団においては、本剤の顆粒球減少のオッズ比が2倍を下回らなかった。

- βラクタム系抗菌剤、非ステロイド性抗炎症剤又は放射線療法（「ヨード剤」）の処方がある患者における本剤の顆粒球減少のオッズ比は、それらの処方がない患者におけるオッズ比と比較して、高い傾向は認められなかった。その他の因子についてはオッズ比を算出する上で必要な患者数が得られなかった。

効果修飾因子の候補：

がん化学療法剤、抗不整脈剤、消化性潰瘍治療剤（「H₂受容体拮抗剤」及び「プロトンポンプ阻害剤」）、利尿剤（「ループ利尿剤」及び「アセタゾラミド」）、降圧剤（アンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下、「ACE阻害剤」）及び「利尿剤」を除く）、βラクタム系抗菌剤、非ステロイド性抗炎症剤、放射線療法（「ヨード剤」）、抗精神病剤、ピリン系消炎鎮痛剤、抗ウイルス剤、抗リウマチ剤、ACE阻害剤、抗てんかん剤、抗うつ剤及びチエノピリジン系抗血栓剤

表 2. 効果修飾因子の有無別の本剤と顆粒球減少との関連

	本剤の曝露状況※		ケース	コントロール	性・年齢調整オッズ比 [95%信頼区間]	
抗不整脈剤	なし	なし	<30	<80	1.00	(reference)
		あり	117	344	0.86	(0.52-1.42)
	あり	なし	<10	<10	1.00	(reference)
		あり	58	119	2.02	(0.41-9.88)
消化性潰瘍治療剤	なし	なし	<30	<80	1.00	(reference)
		あり	116	375	0.78	(0.47-1.29)
	あり	なし	<10	<10	1.00	(reference)
		あり	59	88	3.05	(0.64-14.65)
利尿剤	なし	なし	<30	<80	1.00	(reference)
		あり	146	429	0.87	(0.54-1.41)
	あり	なし	<10	<10	1.00	(reference)
		あり	29	34	2.61	(0.19-35.93)
降圧剤	なし	なし	<30	<80	1.00	(reference)
		あり	125	356	0.89	(0.54-1.47)
	あり	なし	<10	<10	1.00	(reference)
		あり	50	107	1.90	(0.39-9.33)

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

※ 本剤の曝露状況に関して、「あり」は本剤の処方患者であること、「なし」はPTUの処方患者であることを意味している。

■ 結果を踏まえた考察

- 本剤処方時の顆粒球減少の発現について、PTUに対する本剤の顆粒球減少の調整オッズ比は低値を示した。ただし、PTUに対する本剤の1日処方量別の調整オッズ比は低用量では低値、高用量では同程度又は高値と一貫した傾向は認められなかったことから、本剤とPTUの顆粒球減少の発現傾向の差異について本結果から結論付けることは困難と考えられた。
- 本剤と抗不整脈剤を併用している患者で、顆粒球減少の発現可能性が高いと考えられたが、この背景として、本剤と併用されていた抗不整脈剤の8割以上が、β遮断作用を有する薬剤（プロプラノロール塩酸塩、ビソプロロールフマル酸塩、カルベジロール等）であったこと、そして、β遮断作用を有する薬剤は甲状腺機能亢進症に伴う循環器症状（頻脈、心悸亢進等）に頻用される薬剤であることから、本調査で抗不整脈剤を併用していた患者は、甲状腺機能亢進症の病状が比較的重度な

患者であった可能性が示唆された。また、本剤と消化性潰瘍治療剤を併用している患者でも、顆粒球減少の発現可能性が高いと考えられたが、同様に、甲状腺機能亢進症の病状が比較的重度な患者における消化器症状に対して、消化性潰瘍治療剤が投与されている可能性が示唆された。したがって、これら薬剤の併用時に顆粒球減少の発現可能性が上昇したことは、併用による影響以外にも、甲状腺機能亢進症の重症度自体の影響や重症度に応じて本剤の用量が増量される可能性があること等も考慮する必要があると考えられた。

- 利尿剤又は降圧剤併用時に本剤の顆粒球減少のオッズ比が高値を示したことについては、がん化学療法剤の処方を受けている患者を除くと、顆粒球減少のオッズ比が低下したことから、これら薬剤の併用による影響だけではなく、がん化学療法剤による影響が加味されている可能性が示唆された。
- 本調査において、データベース上で特定された処方量と実際の服用量とは一致していない可能性があること、他の潜在的な交絡因子（例：甲状腺機能亢進症の重症度や他の併用薬等）が結果に影響を与えている可能性が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。