

MID-NET[®]を用いた調査結果の概要

2022年2月16日

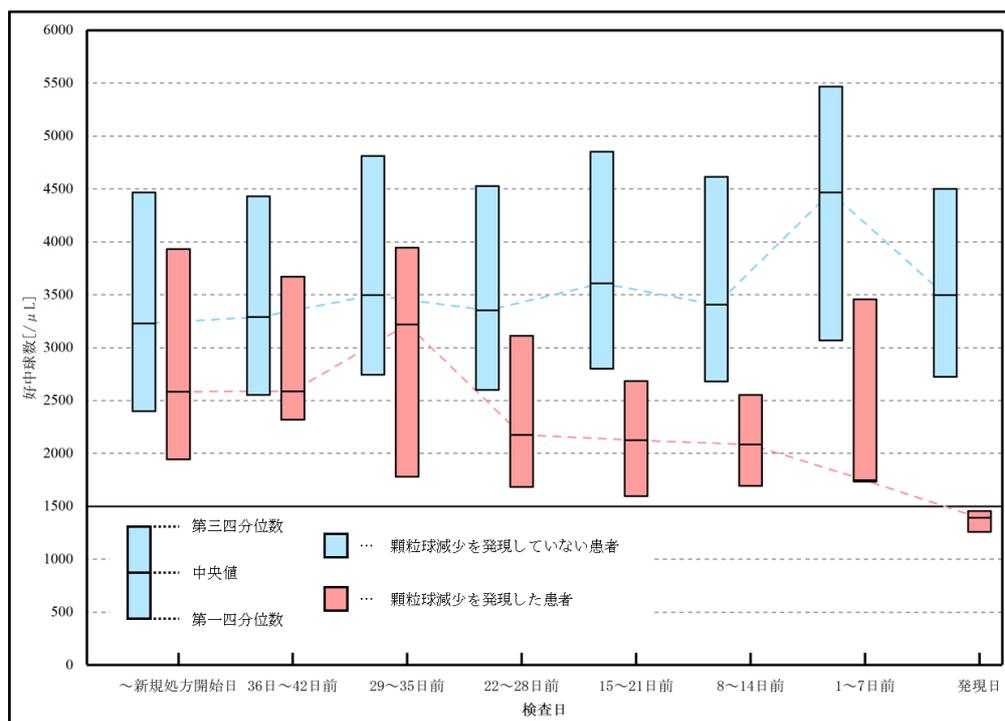
調査・研究 の名称	MID-NET [®] を用いたチアマゾールと顆粒球減少に関する検査実態調査
調査対象 品目	チアマゾール（以下、「本剤」）
調査背景	<p>本剤の重大な副作用として、無顆粒球症を含む顆粒球減少が現れることが知られている。本剤による顆粒球減少の早期発見及び重篤化の予防を目的として、本剤の投与時には定期的な血液検査を実施し、顆粒球数の減少傾向を確認するよう注意事項等情報等にて注意喚起[*]が行われてきたが、本剤投与後に重篤な顆粒球減少が発現した症例は現在も一定数報告されている。</p> <p>[*] 投与開始後2カ月間は2週に1回、それ以降も定期的に検査をすること。</p>
調査目的	現在の注意喚起の内容の適切性を検討するため、本剤処方患者を対象に定期的な血液検査の実施状況を確認する。また、血液検査の実施状況と顆粒球減少の発現状況の関連を評価する。
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	<p>本剤又は本剤と同じ適応を有するプロピルチオウラシル（以下、「PTU」）の処方がある患者を対象として、追跡期間中における定期的な血液検査の実施状況[#]及び顆粒球減少の発現状況の評価した。なお、追跡期間の開始日で本剤及び PTU を同時に処方されている患者については対象から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規処方の定義： データ期間中の本剤又は PTU の処方のうち、最も早い時点の処方であること。なお、新規処方開始日を適切に特定するために、新規処方開始日の 60 日以上前に診療記録がない患者については対象から除外した。 追跡期間の定義： 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。 血液検査の実施の定義： 白血球数並びに好中球割合又は好中球分画割合に基づき、好中球数（μL）が算出可能な検査を同日に実施していること。 顆粒球減少の定義： 好中球数が $1,500/\mu\text{L}$ 以下であること。なお、追跡期間中に当該定義を初めて満たした日を顆粒球減少の発現日とする。 <p>[#] 注意事項等情報等の記載に基づき処方開始後2カ月間は2週に1回、それ以降も検査を実施しているか否かを確認</p>

調査結果
の概略

■ 検査実施状況及び顆粒球減少の発現状況の集計（主要解析結果）

- 本剤の新規処方患者（4,371人）及びPTUの新規処方患者（557人）における定期的な血液検査の実施状況及び顆粒球減少の発現状況（処方後140日目まで）を集計した結果を表1（別添）に示す。本剤の処方患者において、処方開始から2週間おきにPeriodを区切った場合に、各Periodの顆粒球減少の発現割合は、検査を実施していない集団と比較して、定期的に検査が実施されている集団で低い傾向は認められなかった。また、定期的に検査が実施されている患者の割合は、処方期間が長くなるにつれて低下していた。PTUの処方患者においても、対象患者数が少なく、ばらつきが大きいものの、本剤の処方患者と同様の傾向であった。
- 本剤の処方患者で、Period 4（処方後43～56日目）に顆粒球減少が発現した集団（30人）とPeriod 4及びPeriod 5（処方後57～140日目）の両方に検査があり、Period 5の終了時点（処方後140日目）まで顆粒球減少を発現していない集団（1,097人）を対象に、本剤の処方後からPeriod 4までの好中球数の中央値とその四分位範囲（第一四分位数、第三四分位数）の推移を図1に示す。

図1. 本剤処方後の好中球数の推移



注) 本剤の新規処方後43～56日目に顆粒球減少が発現した集団及び発現していない集団の本剤の新規処方開始日から処方後56日目までの好中球数の中央値（第一四分位数、第三四分位数）の推移を示している。

- 顆粒球減少を発現していない集団については、全期間を通して同程度の好中球数が維持されていた。一方、Period 4に顆粒球減少を発現した集団においては、本剤の新規処方開始日から顆粒球減少の発現日にかけて、好中球数が徐々に減少する傾向が認められた。なお、個別の患者における推移では、顆粒球減少の発現日直前で好中球数が急激に減少する患者も一定数存在しており、全ての患者が図1のような推移を示すわけではないことに留意が必要である。

■ 顆粒球減少の発現頻度の比較

- 本剤と PTU の顆粒球減少の発現頻度を比較するために、PTU を対照とした性・年齢調整オッズ比を、ロジスティック回帰モデルを用いて、表 1 と同様の Period ごとに算出した (表 2)。Period 1 における本剤の顆粒球減少のオッズ比は、統計的に有意ではないものの PTU と比較して高い傾向が認められた。Period 2 以降では信頼区間も考慮すると、そのような高い傾向は認められなかった。

表 2. 各 Period における PTU を対照とした本剤の顆粒球減少のオッズ比

対象 Period	性・年齢調整オッズ比	(95%信頼区間)
Period 1	1.75	(0.93 - 3.27)
Period 2	1.23	(0.55 - 2.73)
Period 3	1.43	(0.50 - 4.07)
Period 4	1.09	(0.38 - 3.14)
Period 5	1.01	(0.45 - 2.27)

■ 結果を踏まえた考察

- 本剤処方患者において、全ての Period で検査が実施されていた場合であっても、顆粒球減少は一定程度発現しており、その割合は検査なしの場合と比較して必ずしも低い傾向が認められていないことから、定期的な血液検査の実施が顆粒球減少の早期発見や重篤化の防止に寄与しているという明確な結果は得られなかった。この背景として、定期的に検査を実施している患者は、検査を実施していない患者と比較して、顆粒球減少の危険因子を有している等により、検査実施の必要性が高かった集団である可能性が考えられた。一方、本剤の処方後 43~56 日目 (Period 4) に顆粒球減少が発現した集団では、本剤の新規処方開始日から顆粒球減少の発現日にかけて、好中球数が徐々に減少する傾向が認められた。個々の患者で必ずしも同様の推移を示すわけではないと考えられるものの、本結果から、一部の患者においては、定期的な血液検査の実施により顆粒球減少の発現傾向を早期に把握できる可能性が示唆された。
- 本剤による顆粒球減少の発現は、新規処方開始日から処方後 14 日目までの期間で最も高く、この期間で発現する可能性は PTU よりも高い傾向が認められた。当該結果は患者背景を厳密に調整できてはいないものの、本剤処方開始後の 2 週間程度は、顆粒球減少を発現する可能性が特に高いことが示唆された。
- なお、本調査では、無顆粒球症 (顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 以下となった状態) を対象とした評価はできていないこと、処方期間を処方開始から厳密に 2 週間ごとに区切っているため、来院間隔が変更された患者については、別の Period で集計されている可能性があること、他の潜在的な交絡因子 (例: 本剤の適応である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あること等の一定の限界があることに留意が必要である。

表 1. 本剤又は PTU の新規処方患者における検査実施状況及び顆粒球減少の発現状況

集計対象	本剤の処方患者				PTU の処方患者			
	対象患者人数 (検査割合†)	顆粒球減少 発現人数‡	顆粒球減少 発現割合		対象患者人数 (検査割合†)	顆粒球減少 発現人数‡	顆粒球減少 発現割合	
Period 1 (新規処方開始日～処方後 14 日目)								
追跡期間を有する患者	4,371	141	3.23	%	557	11	1.97	%
Period 1 に検査あり	2,556 (58.48%)	141	5.52	%	316 (56.73%)	11	3.48	%
Period 2 (処方後 15～28 日目)								
追跡期間を有する患者	4,070	62	1.52	%	527	<10	<2.00	%
Period 1 に検査なし	1,758 (43.19%)	20	1.14	%	234 (44.40%)	<10	<5.00	%
Period 1 に検査あり	2,312 (56.81%)	42	1.82	%	293 (55.60%)	<10	<4.00	%
Period 3 (処方後 29～42 日目)								
追跡期間を有する患者	3,887	38	0.98	%	509	<10	<2.00	%
Period 1～2 に 1 度も検査なし	1,092 (28.09%)	<18	<2.00	%	168 (33.01%)	<10	<6.00	%
Period 1～2 いずれかに検査あり	1,607 (41.34%)	<18	<2.00	%	234 (45.97%)	0	0.00	%
Period 1～2 全てに検査あり	1,188 (30.56%)	20	1.68	%	107 (21.02%)	<10	<10.00	%
Period 4 (処方後 43～56 日目)								
追跡期間を有する患者	3,426	30	0.88	%	422	<10	<3.00	%
Period 1～3 に 1 度も検査なし	727 (21.22%)	<10	<2.00	%	108 (25.59%)	<10	<10.00	%
Period 1～3 いずれかに検査あり	1,962 (57.27%)	20	1.02	%	245 (58.06%)	<10	<5.00	%
Period 1～3 全てに検査あり	737 (21.51%)	<10	<2.00	%	69 (16.35%)	0	0.00	%
Period 5 (処方後 57～140 日目)								
追跡期間を有する患者	3,066	60	1.96	%	366	<10	<3.00	%
Period 1～4 に 1 度も検査なし	580 (18.92%)	<15	<3.00	%	89 (24.32%)	<10	<12.00	%
Period 1～4 いずれかに検査あり	2,032 (66.28%)	45	2.21	%	239 (65.30%)	<10	<5.00	%
Period 1～4 全てに検査あり	454 (14.81%)	<15	<4.00	%	38 (10.38%)	<10	<27.00	%

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。

† 対象 Period ごとの追跡期間を有する患者に占める各検査状況の割合

‡ 対象 Period における顆粒球減少の発現人数