

資料1 - 2

MID-NET・NDB の行政利活用の調査実施状況について
 (令和3年11月20日～令和4年3月11日調査結果公表分)*

調査・研究の名称	調査対象品目	調査結果 公表日	調査結果の 概要	備考
MID-NET®を用いた医薬品による肝機能障害のリスク評価法に係る調査	肺動脈性肺高血圧症治療薬のうち、以下の7成分 <ul style="list-style-type: none"> • エポプロステノールナトリウム • トレプロスチニル • イロprost • ボセンタン水和物 • アンプリセンタン • マシテンタン • セレキシパグ 	2022年 2月1日	別添資料1)	-
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	• チアマゾール	2022年 2月16日	別添資料2)	-
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	• チアマゾール	2022年 2月16日	別添資料3)	-

* 令和3年7月10日～令和3年11月19日の調査結果公表はなかった

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2022年2月1日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いた医薬品による肝機能障害のリスク評価法に係る調査
調査対象 品目	肺動脈性肺高血圧症治療薬（以下、「PAH 治療薬」）のうち、以下の7成分 エポプロステノールナトリウム、トレプロスチニル、イロプロスト、ボセンタン水和物、 アンプリセンタン、マシテンタン、セレキシパグ
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害は医薬品の投与によって発現が認められることの多い事象であり、MID-NET®で評価可能な肝機能障害の特徴を把握しておくことは、MID-NET®の今後の応用を考える上で重要である。 PAH 治療薬は、本邦においていずれも全例調査が実施されており、投与後の肝機能障害の発現状況に係る情報が得られている。
調査目的	本邦において製造販売されている PAH 治療薬について、品目横断的に肝機能障害との関連を検討し、全例調査の結果と比較しつつ、MID-NET®における最適な評価手法を検討する。
MID-NET® の選定理 由とデー タ期間	<p>選定理由：MID-NET®を用いた肝機能障害のリスク評価法を検討するために選択 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3月31日</p>
調査方法 の概略	<p>主要解析では、リスク評価を目的とした場合に想定される解析として、PAH 治療薬の新規処方患者における処方期間中*の肝機能検査値異常の発現率を算出した。副次解析では、全例調査に類似する集団として、PAH 治療薬の処方確認された全患者を対象とし、PAH 治療薬処方期間中の肝機能検査値異常の発現割合を算出した。また、MID-NET®での結果を全例調査での結果と比較して、MID-NET®を用いた肝機能障害のリスク評価法について検討した。肝機能検査項目としては、総ビリルビン（T-BIL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（AL-P）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γGTP）を対象とした。また、肝機能検査値異常の定義は、主要解析では表1のグレード1以上とし、副次解析では、グレード1以上の他、グレード2以上とした定義、グレード3とした定義及び複数の検査項目を組み合わせた指標の一例として Hy's Law¹を参考にした定義[†]を用いた。</p> <p>* 主要解析における処方期間は、投与間隔、来院時期のずれ等を考慮した許容日数（90日）を設定し、その範囲に同一成分の処方開始日がある場合には、まとめて一つの処方期間とした。また、処方期間の終了日は、最後の処方終了日の90日後、データ期間中の最後の医療記録日又は他のPAH治療薬の処方開始日の前日のいずれか早い日までと定義した。また、副次解析では、終了日の候補から他のPAH治療薬の処方開始日の前日を除いた定義とした。</p> <p>† 同日の検査において、T-BIL > 3 mg/dL かつ（AST > 90 U/L 又は ALT > 126 U/L（男性）又は > 69 U/L（女性））と定義した。</p>

¹ Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

表 1. 肝機能検査値異常の重症度分類

検査項目	グレード1	グレード2	グレード3
T-BIL (mg/dL)	1.6 以上 3.0 未満	3.0 以上 10 未満	10 以上
ALT (U/L)	50 以上 100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
AST (U/L)	50 以上 100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
AL-P (U/L)	402.5 以上 805 未満	805 以上 1,610 未満	1,610 以上
γGTP (U/L)	男性：96 以上 女性：48 以上	—	—

※「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日 薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知）に記載の分類を使用し、施設ごとの正常値上限には JCCLS（日本臨床検査標準協議会）が作成した共用基準範囲の上限値を用いた。

調査結果
の概略

■ 対象集団

主要解析では、データ期間における PAH 治療薬の新規処方患者 454 人²のうち初回処方日の 90 日前から初回処方日までの期間にグレード 1 以上の肝機能検査値異常のある患者、肝疾患の傷病名、抗がん剤の処方、放射線治療の実施、B 型又は C 型肝炎に関する抗ウイルス薬の処方がある患者等を除外した 36 人が解析対象集団であった。

副次解析での解析対象集団は、データ期間中に PAH 治療薬が処方された全患者 1,795 人であった。なお、副次解析においては、既往歴等による症例の除外は行っていない。

■ 主要解析

PAH 治療薬の新規処方患者 36 人のうち、最も患者数が多かったボセンタン水和物 (n=約 30) では、対象としたいずれの検査項目 (T-BIL、AST、ALT、AL-P 及び γGTP) においても、総追跡期間は 16.6~21.8 人年の範囲で、肝機能検査値異常発現率は 0.32~0.66 人/人年の範囲であった。エポプロステノール、アンブリセンタン及びマシテンタンの新規処方患者数はいずれも 10 人未満であり、発現率等に大きなばらつきが認められた。なお、トレプロスチニル、イロプロスト及びセレキシパグについては、該当患者は認められなかった。

■ 副次解析

PAH 治療薬が処方された全患者 1,795 人のうち、ボセンタン水和物の処方患者数は 1,173 人と最も多く、次いでマシテンタン 474 人、アンブリセンタン 416 人、エポプロステノール 252 人、セレキシパグ 108 人、トレプロスチニル 59 人及びイロプロスト 26 人の順であった。肝機能検査値異常の発現割合は、いずれの成分あるいは検査項目においても、グレード 1 以上からグレード 2 以上あるいはグレード 3 とグレードが上昇するにつれ発現割合は低下した。例えば、ボセンタン水和物では、各検査項目で異なるものの、グレード 1 以上の発現割合は 14.8~48.5%、グレード 2 以上の発現割合は 5.1~16.4%、グレード 3 の発現割合は 1.1~2.6%であり、Hy's Law を参考にした定義での発現割合は 2.2%であった。また、その他の PAH 治療薬について、グレード 1 以上、グレード 2 以上、グレード 3 及び Hy's Law を参考にした定義での発現割合は、各検査項目で異なるものの、マシテンタンでは 15.2~32.3%、5.7~10.5%、2.1%未満*及び 2.3%、アンブリセンタンでは 22.6~45.9%、7.9~17.5%、2.6%以下*及び 4.6%、エポプロステノールでは 35.3~52.4%、16.7~27.0%、8.3%以下*及び 13.5%であり、セレキシパグ、トレプロスチニル

² データ期間中の PAH 治療薬の処方のうち、各患者の最も早い時点の処方を新規処方とした。

及びイロプロストでは対象症例が少なく大きなばらつきが認められた。なお、本調査は PAH 治療薬間のリスク比較を目的としておらず、副次解析では PAH 治療薬ごとの患者背景の違いは解析上考慮できていないため、本調査結果に基づき PAH 治療薬間のリスクを比較することはできない。

* MID-NET[®]の公表基準に基づき 10 未満の発現数が特定できないようマスクしている。

■ MID-NET[®]と全例調査の比較

全例調査では、他の PAH 治療薬の使用歴のある患者、肝疾患の既往又は併存がある患者等も集計に含まれる。そのため、MID-NET[®]の結果としては PAH 治療薬が処方された全患者を対象とした副次解析の結果を用い、副次解析において最も症例数が多かったボセンタン水和物を対象に、MID-NET[®]の結果と製造販売後に実施された全例調査の公表結果³を比較した。患者背景並びに肝機能検査値異常等の発現数及び発現割合を表 2 及び表 3 に示す。なお、T-BIL 及び AL-P については比較可能な公表結果がなかったため記載していない。

表 2. ボセンタン水和物における全例調査と MID-NET[®]の比較（患者背景）

	全例調査 (n=5,647)	MID-NET [®] (n=1,173)
女性 n (%)	3,795 (67.2%)	873 (74.4%)
15 歳未満 n (%)	1,042 (18.5%)	147 (12.5%)
15 歳以上 65 歳未満 n (%)	2,654 (47.0%)	701 (59.8%)
65 歳以上 n (%)	1,950 (34.5%)	325 (27.7%)
肝疾患の合併 [†] n (%)	817 (14.5%)	196 (16.7%)

† 肝疾患の合併は、MID-NET[®]では電子カルテの病名オーダに肝疾患関連の病名が記録されていることによって判定しているが、全例調査では医師による判断と考えられるため、MID-NET[®]と全例調査では基準が異なる点に留意が必要である。

表 3. ボセンタン水和物における全例調査と MID-NET[®]の比較（肝機能検査値異常等の発現数及び発現割合）

検査等	全例調査 [†] (n=5,647)	MID-NET [®] (n=1,173)		
		グレード 1 以上	グレード 2 以上	グレード 3
AST	177 (3.1%)	427 (36.4%)	187 (15.9%)	30 (2.6%)
ALT	196 (3.5%)	379 (32.3%)	192 (16.4%)	30 (2.6%)
γGTP	176 (3.1%)	569 (48.5%)	—	—
肝機能障害関連 の副作用	860 (15.2%)	—	—	—
Hy's Law 定義	—	—	26 (2.2%)	—

† MID-NET[®]では臨床検査結果の数値に基づき異常を判定しているが、全例調査では医師により異常の有無が判断されていると考えられるため、MID-NET[®]と全例調査では基準が異なる点に留意が必要である。

患者背景について、女性の割合が高く、15 歳以上 65 歳未満の患者が最も多く、15 歳未満よりも 65 歳以上の患者が多いという特徴は類似していた。また、肝疾患の合併割合も同程度と考えられた。

肝機能検査値異常について、AST、ALT、γGTP のいずれに関しても、副次解析でのグ

³ 平成 29 年 7 月 12 日付 再審査報告書 トラクリア錠 62.5mg、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171012001/100888000_21700AMY00170_A100_1.pdf

レード1以上及びグレード2以上における発現割合は、全例調査での発現割合よりも高かったが、副次解析でのグレード3における発現割合は、全例調査での発現割合と概ね同程度であった。また、副次解析における Hy's Law を参考にした定義による発現割合は、全例調査における肝機能障害関連の副作用の発現割合よりも低値を示した。

■ 結果を踏まえた考察

- 主要解析においては、肝機能検査値異常や肝疾患の既往がある患者などを除外した上で、PAH 治療薬の新規処方患者における PAH 治療薬と肝機能検査値異常との関連を検討したが、複数の PAH 治療薬による治療歴がある患者や PAH 治療薬の初回処方前にグレード1以上の肝機能検査値異常を有する患者が多く認められたなどの理由により、多数の患者が除外される結果となった。これは、PAH が難治性の疾患であり、治療の過程で PAH 治療薬を変更する症例が一定数存在し、多くの症例が肝機能障害を合併していることなどに由来するものと考えられ、PAH などの難治性疾患を対象とする調査では、十分な症例数を確保するために、対象とする集団の定義についてより慎重な検討が必要と考えられた。
- ポセンタン水和物に関し、全例調査における肝機能検査値異常の発現割合と比較すると、副次解析のグレード1以上及びグレード2以上を基準とした場合の発現割合の方が高く、より重症度の高いグレード3を基準とした発現割合と同程度であった。これは、MID-NET[®]での解析結果には、医師により PAH 治療薬との因果関係が否定された肝機能検査値異常も含まれている可能性、あるいは全例調査では重症度を考慮して副作用が判定されている可能性などに由来するものと考えられた。したがって、MID-NET[®]を用いて肝機能検査値異常の発現状況を評価する場合には、調査対象薬と因果関係のない肝機能検査値異常の影響を考慮しつつ、グレード3のように重症度が一定程度ある基準を用いることで、全例調査における副作用と同程度の発現状況を確認できる可能性が示唆された。
- 肝機能障害関連の副作用について、各検査項目ごとの評価に加えて、Hy's Law 等の複数の肝機能検査項目を組み合わせた基準も併用して用いることで、異なる視点での評価が可能になると期待される。全例調査では Hy's Law に関連した集計は報告されていないため、MID-NET[®]の結果と直接比較することはできないが、Hy's Law を参考にした定義は比較的重症度が高い症例を同定する基準と考えられるため、全例調査における肝機能障害関連の副作用発現割合よりも Hy's Law を参考にした定義の発現割合の方が低値を示したことは妥当な結果であると考えられた。
- なお、全例調査との比較において、肝機能検査値異常に関連すると考えられる患者背景因子（肝障害の重症度、抗がん剤処方の有無等）による調整は行っていないこと、その他の潜在的な交絡因子（例：患者の全身状態、各種治療歴等）が結果に影響を与えている可能性も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。

MID-NET[®]を用いた調査結果の概要

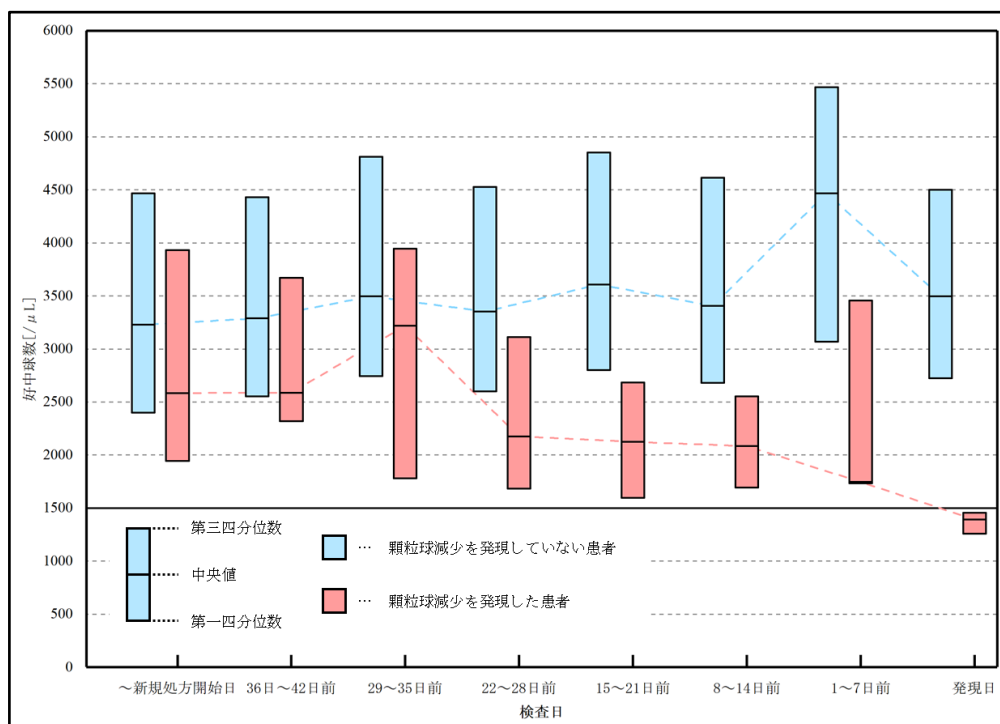
2022年2月16日

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>

■ 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

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]	
	なし	あり				
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。