

資料2-2

MID-NET・NDB の行政利活用の調査実施状況について
 (令和4年12月2日～令和5年3月2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®を用いたメトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査	メトホルミン塩酸塩を有効成分とする単剤及び配合剤	2022年 12月9日	別添資料1)	-
MID-NET®を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査	ビスホスホネート製剤のうち、効能又は効果に骨粗鬆症を含む以下の6成分 <ul style="list-style-type: none"> • アレンドロン酸ナトリウム水和物 • イバンドロン酸ナトリウム水和物 • エチドロン酸二ナトリウム • ゴレドロン酸水和物 • ミノドロン酸水和物 • リセドロン酸ナトリウム水和物 	2023年 1月17日	別添資料2)	-

* 令和4年6月23日～令和4年11月30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12月9日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いたメトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査
調査対象 品目	■ メトホルミン塩酸塩を有効成分とする単剤及び配合剤（以下、「メトホルミン」）
調査背景	<p>■ 1970年代にフェンホルミン塩酸塩で乳酸アシドーシスによる死亡例が報告されてから、乳酸アシドーシスのリスクを最小化する目的で、国内外のメトホルミンの添付文書（以下、「注意事項等情報」）には、対象患者、投与量等を制限する注意喚起がなされてきた。</p> <p>■ 2016年4月に米国食品医薬品局、同年10月に欧州医薬品庁は、腎機能障害患者におけるメトホルミンの投与制限を見直し、軽度から中等度の腎機能障害患者でメトホルミンの投与を可能とし、禁忌を推算糸球体濾過量（$eGFR[mL/min/1.73m^2]$）が30未満の患者に限定するとともに、軽度から中等度の腎機能障害患者に投与する際の注意をメトホルミンの注意事項等情報に追加した。</p> <p>■ 本邦では、2019年6月18日にメトホルミンの注意事項等情報において、主に以下の点が改訂された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 禁忌の対象が中等度以上の腎機能障害患者（$eGFR < 60$）から重度の腎機能障害患者（$eGFR < 30$）に限定され、中等度の腎機能障害患者（$30 \leq eGFR < 60$）に対してもメトホルミンの投与が可能となった。 ● 用法・用量に関連する使用上の注意が新設され、中等度の腎機能障害患者（$30 \leq eGFR < 60$）に対し、下記の内容が注意喚起された。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 投与は少量より開始すること。 ➤ 投与中はより頻回に腎機能（$eGFR$等）を確認する等、慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。 ➤ 1日最高投与量は、$45 \leq eGFR < 60$の患者では1,500mg、$30 \leq eGFR < 45$の患者では750mgを目安とすること。 <p>■ 注意事項等情報改訂後の実臨床におけるメトホルミンの適正使用状況は、定量的に評価されていない。</p>
調査目的	メトホルミンが処方された患者、主に中等度の腎機能障害患者（ $30 \leq eGFR < 60$ ）を対象に、メトホルミンの注意事項等情報改訂前後で処方実態や乳酸アシドーシスの発現状況を比較することにより、注意事項等情報の改訂の影響を評価する。
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。</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2020年3月31日。 データ期間に利用可能であったMID-NET®協力医療機関（10拠点22病院）のデータを利用</p>
調査方法 の概略	<p>■ 調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>■ 調査対象集団：</p> <p>2016年5月12日[†]から2020年3月31日までの期間（組入れ期間）において、メトホルミンが新規処方された患者を対象とし、注意事項等情報が改訂された2019年6月18日より前（以下、「改訂前」）又は後（以下、「改訂後」）の期間で患者を分類した。また、評価の参考とするため、改訂後の期間にジペプチジルペプチダーゼ</p>

-4 阻害薬を有効成分とする単剤及び配合剤（以下、「DPP-4 阻害薬」）が新規処方された中等度の腎機能障害患者も対象とした。なお、メトホルミンと DPP-4 阻害薬の併用及びその配合剤が新規処方された患者は対象から除外し、医薬品の新規処方については初回処方前 180 日間に対象とする医薬品の処方がないことと定義した。

なお、メトホルミンの適正使用に関する Recommendation の改訂（2016 年 5 月 12 日）に伴い、注意事項等情報の改訂前からメトホルミンの処方実態が変化していたかを確認する目的で、副次的に 2013 年 5 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日の期間における全てのメトホルミンの処方（新規処方か否かを問わない）を対象とした解析も実施した。

†：2016 年 5 月 12 日に日本糖尿病学会がメトホルミンの適正使用に関する Recommendation を改訂し、腎機能に関するメトホルミンの投与禁忌の対象を eGFR が 30 未満の患者とする旨を公表していることを踏まえ、当該日を組入れ期間の開始日とした。

■ 腎機能障害の定義：

腎機能は eGFR にて定義し、中等度の腎機能障害を eGFR が 30 以上 60 未満と設定した。患者ごとの腎機能は、初回処方前 180 日間のうち最も初回処方日に近い検査日（初回処方日を含む）の検査値を用いた。

■ アウトカム：

乳酸アシドーシスについては、臨床検査値を用いて、血中乳酸濃度が 45 mg/dl 以上かつ pH が 7.35 未満と定義し、この定義を同日に満たした検査日を乳酸アシドーシスの発現日とした。また、高乳酸血症についても、臨床検査値を用いて、血中乳酸濃度が 36 mg/dl 以上と定義し、この定義を満たした日を高乳酸血症の発現日とした。

■ 追跡期間：

メトホルミン又は DPP-4 阻害薬が新規処方された日の翌日を起点として、①処方継続期間[‡]の終了日に医薬品の飲み残し等を考慮して 30 日を加えた日、②データ期間における最終の診療記録日、③アウトカムの発現日、④2019 年 6 月 17 日（改訂前のみに適用）又は⑤メトホルミンが新規処方された患者においては DPP-4 阻害薬の処方日（DPP-4 阻害薬が新規処方された患者においてはメトホルミンの処方日）のうち、最も早い日までの期間とした。

‡：先行する処方期間の終了日と後続の処方期間の開始日が 30 日未満の場合に、処方が継続しているとみなして連結した期間

■ 解析項目及び方法：

<2016 年 5 月 12 日から 2020 年 3 月 31 日までの期間にメトホルミンが新規処方された患者を対象とした解析>

- メトホルミンが新規処方された患者数及びそれに占める中等度の腎機能障害患者の割合を月ごとに算出した。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者において、メトホルミンの初回処方時の 1 日処方量 (mg) を集計した。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者を対象に、乳酸アシドーシス及び高乳酸血症について、改訂前後の発現数等を集計した。また、改訂後に DPP-4 阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者を対象に、同様の集計を実施した。

<2013年5月1日から2020年3月31日の期間における全てのメトホルミンの処方（新規処方か否かを問わない）※を対象とした解析>

- 全てのメトホルミンの処方件数（新規処方か否かを問わない）に占める中等度の腎機能障害患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）に対する処方[§]件数の割合を月ごとに算出した。
- 2016年5月12日から2020年3月31日の期間における中等度の腎機能障害患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）に対する処方[§]（新規処方か否かを問わない）を対象として、1日最高投与量の目安量（ $45 \leq \text{eGFR} < 60$ の場合：1,500 mg、 $30 \leq \text{eGFR} < 45$ の場合：750 mg）を超えた処方件数の割合を中等度の腎機能障害の程度別に、注意事項等情報改訂前後で算出した。

※：DPP-4阻害薬と同日の処方は除外した。

§：中等度の腎機能障害患者に対する処方は、当該処方前180日間のうち最も処方日に近い検査日（処方日を含む）の検査値を用いて特定した。

調査結果の概略

<処方状況について>

- 2016年5月12日から2020年3月31日にメトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）は5,874人（改訂前：4,702人、改訂後：1,172人）であり、そのうち中等度の腎機能障害患者は1,145人（改訂前：914人、改訂後：231人）であった。月ごとのメトホルミンが新規処方された患者数（腎機能障害の程度を問わない）は、いずれの月においても約100-150人程度で推移しており、中等度の腎機能障害患者の割合は10-30%程度であった（図1）。
- 2013年5月1日から2020年3月31日におけるメトホルミンの処方件数（新規処方か否か及び腎機能障害の程度を問わない）に占める中等度の腎機能障害患者に対する処方の割合は、いずれの月においても20-30%程度であった。なお、DPP-4阻害薬と同日の処方を含めた集計においても、当該処方割合は20-30%程度と同様であった。

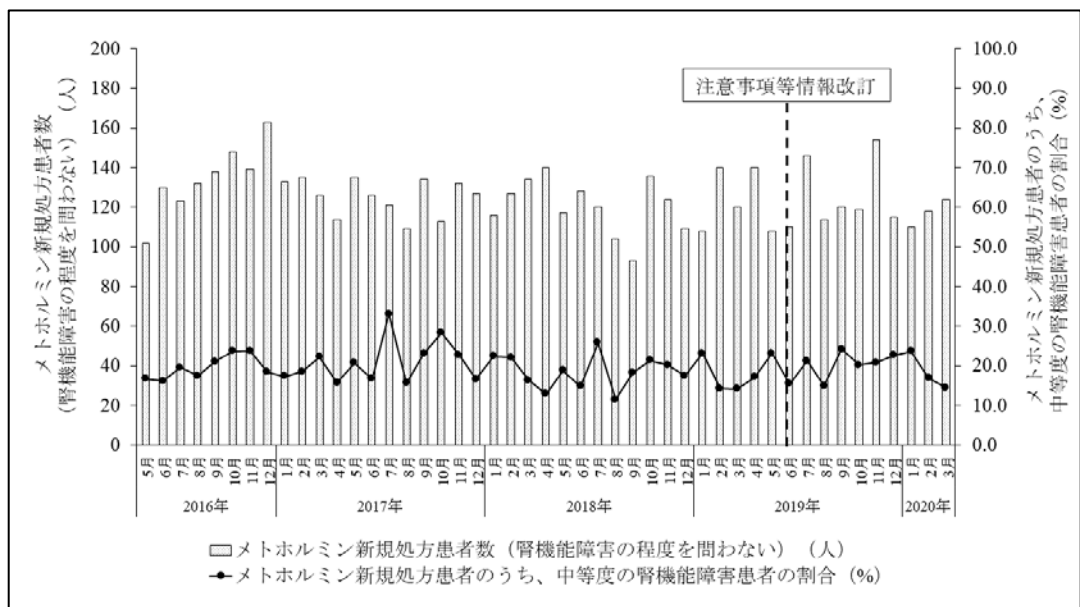


図1. メトホルミン新規処方患者数（腎機能障害の程度を問わない）及びそれに占める中等度の腎機能障害患者の割合

- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者において、注意事項等情報の改訂前後で、男性の割合はそれぞれ 58.0%及び 66.7%、65 歳以上の患者の割合は、それぞれ 73.7%及び 73.2%であった。また、改訂後に DPP-4 阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者において、男性の割合が 63.9%、65 歳以上の患者の割合は 89.5%であった。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) において、500 mg 以下で初回処方された患者の割合は、改訂前後で、それぞれ 63.8% 及び 68.7%であった (表 1 (A))。また、メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45$) において、500 mg 以下で初回処方された患者の割合は、改訂前後で、それぞれ 65.2%及び 75.5%であった (表 1 (B))。

表 1. メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者の初回処方時の 1 日処方量

1 日処方量	改訂前		改訂後	
	患者数 (人)	割合 (%)	患者数 (人)	割合 (%)
(A) $45 \leq \text{eGFR} < 60$	716	100.0	182	100.0
0 mg < 処方量 \leq 500 mg	457	63.8	125	68.7
500 mg < 処方量	259	36.2	57	31.3
(B) $30 \leq \text{eGFR} < 45$	198	100.0	49	100.0
0 mg < 処方量 \leq 500 mg	129	65.2	37	75.5
500 mg < 処方量	69	34.8	12	24.5

- 2016 年 5 月 12 日から 2020 年 3 月 31 日の期間における中等度の腎機能障害患者に対するメトホルミンの処方 (新規処方か否かを問わない) に基づく集計で、中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) で、1 日の最高投与量の目安量 (1,500 mg) を超えた処方の割合は改訂前後でそれぞれ 5.1%及び 6.4%、投与上限量 (2,250 mg) を超えた処方の割合は改訂前後でともに 0.2%未満[¶]であった。同様に中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45$) で、1 日の最高投与量の目安量 (750 mg) を超えた処方の割合は、改訂前後でそれぞれ 32.5%及び 33.7%、750 mg を超え 1,500 mg までの処方の割合は、改訂前後でそれぞれ 30.1%及び 31.3%、投与上限量 (2,250 mg) を超えた処方の割合は、改訂前後でそれぞれ 0.2%未満[¶] 及び 0.6%未満[¶]であった。なお、DPP-4 阻害薬と同日の処方を含めた集計においても、1 日の最高投与量に関する処方傾向は上記の結果と同様であった。
[¶] : MID-NET[®]の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようマスクしている。

< 乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現状況について >

- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) において、改訂前後を問わず、乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。なお、高乳酸血症については、改訂前に 10 人未満で認められたものの、改訂後では認められなかった (表 2 (A))。
- メトホルミンが新規処方された患者 (腎機能障害の程度を問わない) において、乳酸アシドーシス又は高乳酸血症は改訂前後で、いずれも 10 人未満で認められた (表 2 (B))。当該患者における改訂前に対する改訂後の乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の性・年齢調整済み発現率比は、いずれも 1 より高いものの、

95%信頼区間の下限は0.5未満であった。

- 改訂後にDPP-4阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) において、乳酸アシドーシス又は高乳酸血症は、いずれも10人未満で認められた(表2(C))。

表2. 調査対象集団における乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現状況

	患者数 (人)	総人年 (人年)	アウトカム 発現数(人)
(A) メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$)			
乳酸アシドーシス			
改訂前	914	539.52	0
改訂後	231	55.17	0
高乳酸血症			
改訂前	914	539.41	<10
改訂後	231	55.17	0
(B) メトホルミンが新規処方された患者 (腎機能障害の程度を問わない)			
乳酸アシドーシス			
改訂前	4,702	2,981.48	<10
改訂後	1,172	299.52	<10
高乳酸血症			
改訂前	4,702	2,980.62	<10
改訂後	1,172	299.52	<10
(C) 改訂後にDPP-4阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$)			
乳酸アシドーシス			
	1,268	259.69	<10
高乳酸血症			
	1,268	259.50	<10

MID-NET®の公表基準に基づき10例未満の集計値が特定できないようマスクしている。また、同様の理由からアウトカムの発現率についても記載を省略している。

各検査(eGFR、HbA1c及び血中乳酸濃度)に関して、(B)の患者集団における追跡期間中の実施頻度は注意事項等情報の改訂前後で大きな差異はなかった(各検査の実施患者の割合(%)は改訂前で82.24%、65.99%及び1.66%、改訂後で77.56%、58.28%及び1.54%であった。また、90人日あたりの各検査実施回数は改訂前で2.18、1.47及び0.01、改訂後で2.85、1.43及び0.02であった)。

■ 結果を踏まえた考察:

- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) の割合は改訂前後で同程度であり(図1)、改訂後に中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) に対してメトホルミンの新規処方された患者の割合が増加している傾向は認められなかった。また、メトホルミンの処方件数(新規処方か否か及び腎機能障害の程度を問わない)に占める中等度の腎機能障害患者に対する処方の割合についても、メトホルミンの適正使用に関するRecommendation及び注意事項等情報の改訂前後で同程度であった。したがって、中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) へのメトホルミンの処方割合に対する注意事項等情報の改訂の影響は大きくないと考えられた。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) における初回処方時の1日処方量が通常を開始量(500mg)以下である患者の割合は、改訂後に高い傾向が認められ(表1)、投与は少量より開始する旨を新たに注意喚起したことが、処方行動に一定程度影響した可能性が示唆された。
- 中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) に対するメトホルミンの処方(新規処方か否かを問わない)の多くは、注意事項等情報に記載された1日最高投与量の目安量(1,500mg)以下であり、当該処方の割合は改訂前後で変化がなか

った。一方、中等度の腎機能障害患者 ($30 < \text{eGFR} < 45$) に対する処方において、1日最高投与量の目安量 (750 mg) を超えた処方が改訂前後でいずれも 30% 程度認められたものの、750 mg を超えた処方の多くは中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) における目安量である 1,500 mg 以下の処方であった。中等度の腎機能障害患者 ($30 < \text{eGFR} < 45$) に対して、患者の状態も考慮しながら、750 mg を超えるものの、主に中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) に対する目安量を超えない範囲で処方量が調節される場合があると考えられた。

- 以下の点から、注意事項等情報の改訂後にメトホルミンによる乳酸アシドーシスの発現は、著しく増加していないと考えられる。ただし、本調査は改訂後の早期の段階における影響を確認する目的で実施した調査であり、改訂後のデータ期間が9カ月で患者数が少なく、患者の追跡期間も短かった（メトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）において、改訂前：約7.6カ月（中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) では約7.1カ月）、改訂後：約3.1カ月（中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) では約2.9カ月））点に留意する必要がある。
 - 改訂後にメトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) において、乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現は認められなかったこと。
 - 改訂後にメトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）において、改訂前よりも乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現リスクは高い傾向が認められたものの、その発現数が限られており、性・年齢調整済み発現率比の信頼区間の下限は0.5未満であったこと。
- なお、本調査で認められた結果については、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：脱水等の併存疾患、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も留意が必要である。

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2023年1月17日

調査・研究 の名称	MID-NET®を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査
調査対象 品目	ビスホスホネート製剤のうち、効能又は効果に骨粗鬆症を含む以下の6成分 アレンドロン酸ナトリウム水和物、イバンドロン酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、ゾレドロン酸水和物、ミノドロン酸水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ビスホスホネート製剤は、閉経後の早期骨粗鬆症以外の骨粗鬆症の第一選択薬として広く使用されている医薬品であり、腎機能障害患者での使用経験がないこと、ビスホスホネート製剤が腎排泄型であること等を理由に、腎機能障害患者への使用については注意事項等情報の「禁忌」や「慎重投与」の項で注意喚起されている。 一方で、使用成績調査や副作用報告においては、腎機能障害患者にビスホスホネート製剤を投与した時に低カルシウム (Ca) 血症の発現が認められている。低 Ca 血症は、薬理学的作用機序からビスホスホネート製剤に共通する副作用と想定される。 本調査では、低 Ca 血症の発現を指標として、ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における安全性について検討した。
調査目的	ビスホスホネート製剤が処方されている骨粗鬆症患者における低 Ca 血症の発現頻度を腎機能障害の重症度別に比較し、ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における安全性を評価する。
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～2019年3月31日</p>
調査方法 の概略	<p>骨粗鬆症の診断があるビスホスホネート製剤の新規処方患者を対象に、腎機能区分別に、処方期間中における低 Ca 血症の発現頻度を評価した。また、ビスホスホネート製剤の成分別、年齢区分別のサブグループ解析、アウトカム定義を変更した感度解析等を実施した。</p> <p><新規処方の定義> 新規処方とは、データ期間中のビスホスホネート製剤の処方のうち、最も早い時点の処方とした。なお、新規処方を適切に特定するため、ビスホスホネート製剤の新規処方開始日 (t0) の 90 日以上前に診療記録がある患者のみを対象集団とした。</p> <p><腎機能区分の定義> 腎機能区分は、t0 の 90 日前から t0 の前日までの間 (ベースライン期間) の推算糸球体濾過量 (eGFR, mL/分/1.73 m²) からベースライン eGFR を算出し、これにより、正常 (90 以上)、軽度 (60 以上 90 未満)、中等度 (30 以上 60 未満)、高度 (30 未満) に分類した。ベースライン eGFR は、ベースライン期間のうち t0 に最も近い 2 回分の検査値の平均値とした。なお、同日に複数の eGFR が記録されている場合は、各検査値を同日の検査値の平均値に置き換えた。また、ベースライン期間中の検査が 1 回のみ場合は、その値をベースライン eGFR とした。</p> <p><処方期間及び追跡期間の定義> 処方期間は、保険請求可能な処方日数等を考慮して各処方の処方期間を調整した上で、成分ごとの投与間隔、来院時期のずれ等を考慮した許容日数 (14~90 日) の範囲内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から許容日数後の日付とした。</p>

	<p>追跡期間は、t0 を開始日とし、処方期間の終了日、t0 と異なる成分のビスホスホネート製剤の処方開始日の前日、腎機能区分が変わった日又はデータ期間の終了日のうち最も早い日を終了日とした。なお、腎機能区分が変わった日とは、同日に複数の eGFR が記録されている場合は平均値をその日の eGFR とし、処方期間中の eGFR 検査日を時系列に並べ、ベースライン eGFR と異なる腎機能区分が 2 日連続した場合に 2 日目の日付とした。</p> <p><低 Ca 血症の定義> 低 Ca 血症は、血清 Ca 値が 8 mg/dL 未満と定義し、血清 Ca 測定日の前後 2 週間以内に血清アルブミン (ALB) 値が記録されている場合は、最も血清 Ca 測定日に近い検査日の血清 ALB 値を用いて、以下のとおり補正した。同日に複数の血清 Ca 値が記録されている場合は最小値を、同日に複数の血清 ALB 値が記録されている場合は最大値をその日の値とした。なお、血清 Ca 測定日の前後 2 週間以内に血清 ALB 値が記録されていない場合には、補正しない血清 Ca 値を用いた。 血清 ALB 値が 4 g/dL 未満の場合： 血清 Ca 値 (mg/dL) + 4 - 血清 ALB 値 (g/dL) その他の場合 (欠測を含む)： 血清 Ca 値 (mg/dL)</p> <p>また、感度解析においては、低 Ca 血症をベースライン Ca 値から 20%以上の低下と定義し、その発現頻度を評価した。ベースライン Ca 値は、ベースライン期間中の血清 Ca 値のうち、t0 に最も近い検査日における血清 Ca 値とし、血清 Ca 値の補正方法並びに同日の血清 Ca 値及び同日の血清 ALB 値の扱いは前述と同一とした。</p>
<p>調査結果の概略</p>	<p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ビスホスホネート製剤の新規処方と骨粗鬆症の診断が同月にあり、ベースライン期間に血清クレアチニン又は eGFR の記録がある患者は 20,007 人であった。このうち、主に、ベースライン期間において、8mg/dL 未満の血清 Ca 値の記録がある患者、原発性副甲状腺機能亢進症、急性肺炎又は敗血症性ショックの診断がある患者、デノスマブ (遺伝子組換え)、アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え)、シナカルセト塩酸塩、エボカルセト又はエテルカルセチド塩酸塩の処方がある患者等を除外した 14,551 人を対象集団とした。 対象集団のうち、腎機能区分別の患者数は、正常群 2,601 人、軽度群 7,613 人、中等度群 3,919 人、高度群 418 人であった。また、各腎機能区分における成分別の構成割合は、アレンドロン酸ナトリウム水和物が 53.44-64.59%、ミノドロン酸水和物 14.35-16.77%、リセドロン酸ナトリウム水和物 19.62-30.03%であった。イバンドロン酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、ゾレドロン酸水和物は、いずれも 2.39%未満*であった。 * MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の患者数が特定できないようマスクしている。 <p>■ 患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> 正常群、軽度群、中等度群及び高度群において、女性の割合はそれぞれ 68.51%、72.99%、68.54%、70.33%であり、群間に明らかな差はなかった。t0 時点の年齢 (歳) の平均±標準偏差は、正常群 54.9 ± 19.2、軽度群 67.0 ± 13.8、中等度群 73.6 ± 12.3、高度群 74.1 ± 13.1 であり、腎機能障害の程度が重いほど平均年齢は高かった。また、ベースライン期間における合併症及び併用薬については、各腎機能区分で概ね同様であったが、ステロイド製剤を併用していた患者の割合においては一部差異が認められた (正常群 54.25%、軽度群 42.15%、中等度群 39.14%、高度群 36.12%)。

■ 腎機能障害患者におけるビスホスホネート製剤と低 Ca 血症との関連

- 本調査で用いた血清 Ca 値については、96.4%が ALB による補正值で、正常群に対する低 Ca 血症の調整ハザード比の点推定値は、軽度群、中等度群、高度群において、それぞれ 1.85、2.30、22.74 であり、腎機能障害の程度が重いほど点推定値は高く、高度群では、顕著かつ統計的に有意な上昇が認められた（表 1）。

表 1. 骨粗鬆症の診断があるビスホスホネート製剤の新規処方患者における腎機能区分と低 Ca 血症発現の関連

腎機能区分	患者数 (人)	総追跡期間 (人年)	低 Ca 血症発現数 (人)	ハザード比* (95%信頼区間)	調整ハザード比*† (95%信頼区間)
正常	2,601	755.01	< 10‡	1 (reference)	1 (reference)
軽度	7,613	2826.23	27	1.44 (0.59 - 3.49)	1.85 (0.75 - 4.57)
中等度	3,919	1374.43	16	1.69 (0.66 - 4.31)	2.30 (0.86 - 6.21)
高度	418	99.57	16	18.60 (7.27 - 47.54)	22.74 (8.37 - 61.78)

* Cox 比例ハザードモデルにより推定。

† 調整因子：t0 時点での性別と年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、ベースラインにおける各合併症（副甲状腺機能低下症、ビタミン D 欠乏症、マグネシウム異常）の有無および各併用薬（エルカトニン、ステロイド、カルシウム製剤、ビタミン D 製剤、ソラフェニブトシル酸塩、レンバチニブメシル酸塩、バンデタニブ、エンビオマイシン硫酸塩、リン酸二水素ナトリウム水和物・無水リン酸水素二ナトリウム）の有無

‡ MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の患者数が特定できないようマスクしている。

- 成分別のサブグループ解析では、処方患者が最も多かったアレンドロン酸ナトリウム水和物（n=7,972）における各群の調整ハザード比（95%信頼区間）は、軽度群 1.66（0.55-5.00）、中等度群 2.31（0.70-7.69）、高度群 16.03（4.68-54.96）であり、全体の結果と同様な傾向が認められた。また、ミノドロン酸水和物（n=2,332）及びリセドロン酸ナトリウム水和物（n=4,011）においても同様な傾向が認められた。その他の 3 成分（いずれも n<120*）では、対象患者数が少なく、多くの群で低 Ca 血症の発現が認められず、調整ハザード比を算出できなかった。
- 年齢区分別のサブグループ解析では、65 歳未満（n=4,954）における各群の調整ハザード比（95%信頼区間）は、軽度群 2.56（0.73-8.93）、中等度群 3.87（0.92-16.27）、高度群 52.76（12.80-217.38）であり、全体の結果と同様な傾向が認められた。また、65 歳以上 75 歳未満（n=4,286）においては、低 Ca 血症の発現数が少なかったため慎重に解釈する必要があるが、各群の調整ハザード比（95%信頼区間）は、軽度群 0.28（0.06-1.43）、中等度群 0.42（0.07-2.53）、高度群 2.84（0.28-28.45）であり、腎機能障害の程度が重いほど調整ハザード比の点推定値が上昇する傾向は同様であった。75 歳以上（n=5,311）では、正常群の患者数が少なく、正常群に低 Ca 血症の発現が認められなかったため調整ハザード比を算出できなかったものの、低 Ca 血症の発現率（95%信頼区間）（人/人年）[†]は、軽度群 0.014（0.005-0.023）、中等度群 0.013（0.004-0.022）、高度群 0.131（0.045-0.217）であり、高度群において低 Ca 血症の発現が増加する傾向は同様であった。
- 感度解析としての低 Ca 血症（ベースライン Ca 値から 20%以上の低下）の検討では、ベースライン Ca 値が特定された患者のみを対象集団（n=10,111）としており、正常群に対する低 Ca 血症の調整ハザード比（95%信頼区間）は、軽度群 0.67（0.16-

2.86)、中等度群 2.25 (0.57-8.94)、高度群 22.89 (5.87-89.21) であり、他の解析と同様な傾向が認められた。

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

† MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の患者数が特定できないよう患者数、追跡期間は示していない。

■ 結果を踏まえた考察

- 対象としたビスホスホネート製剤全体での解析結果から、高度な腎機能障害患者では、腎機能が正常な患者より低 Ca 血症発現リスクが高いと考えられた。また、腎機能障害の程度が重いほど低 Ca 血症の調整ハザード比が高値を示したことから、腎機能障害の重症化に伴い低 Ca 血症発現リスクが上昇する可能性が示唆された。
- アレンドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物及びリセドロン酸ナトリウム水和物については成分ごとの解析でも同様の結果であり、イバンドロン酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム及びゾレドロン酸水和物については、患者数が少なかったため評価は困難であるが、同一の薬理的機序を有することから、本調査で認められた低 Ca 血症発現リスクの特徴は、ビスホスホネート製剤に共通している可能性が示唆された。
- なお、本調査で認められた低 Ca 血症については、医薬品のみならず腎機能低下そのものによる影響も考えられること、他の潜在的な交絡因子（例：腎機能障害以外の併存疾患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。