

## 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、エチドロロン酸二 ナトリウム、ゾレドロロン酸水和物、ミノドロロン酸水和物、リセドロロン酸ナトリウム水和 物
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
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>&lt;新規処方の定義&gt; 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>&lt;腎機能区分の定義&gt; 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 m<sup>2</sup>) 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>&lt;処方期間及び追跡期間の定義&gt; 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>&lt;低 Ca 血症の定義&gt;  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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <p>■ 患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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%)。</li> </ul>

## ■ 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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、同一の薬理学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。