

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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」）</li> </ul>
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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。</li> <li>■ 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/1.73 m<sup>2</sup>]）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。</li> <li>■ 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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 禁忌の対象が中等度以上の腎機能障害患者（eGFR &lt; 60）から重度の腎機能障害患者（eGFR &lt; 30）に限定され、中等度の腎機能障害患者（30 ≤ eGFR &lt; 60）に対してもメトホルミンの投与が可能となった。</li> <li>• 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 ≤ eGFR &lt; 60）に対し、下記の内容が注意喚起された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 投与は少量より開始すること。</li> <li>➤ 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。</li> <li>➤ 1日最高投与量は、45 ≤ eGFR &lt; 60の患者では1,500 mg、30 ≤ eGFR &lt; 45の患者では750 mgを目安とすること。</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>■ 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。</li> </ul>
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 ≤ 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 調査デザイン：コホートデザイン</li> <li>■ 調査対象集団： <p>2016年5月12日<sup>†</sup>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> </li> </ul>

-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<sup>‡</sup>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（ $30 \leq eGFR < 60$ ）に対する処方<sup>§</sup>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（ $30 \leq eGFR < 60$ ）に対する処方<sup>§</sup>（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（ $45 \leq eGFR < 60$ の場合：1,500 mg、 $30 \leq eGFR < 45$ 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。

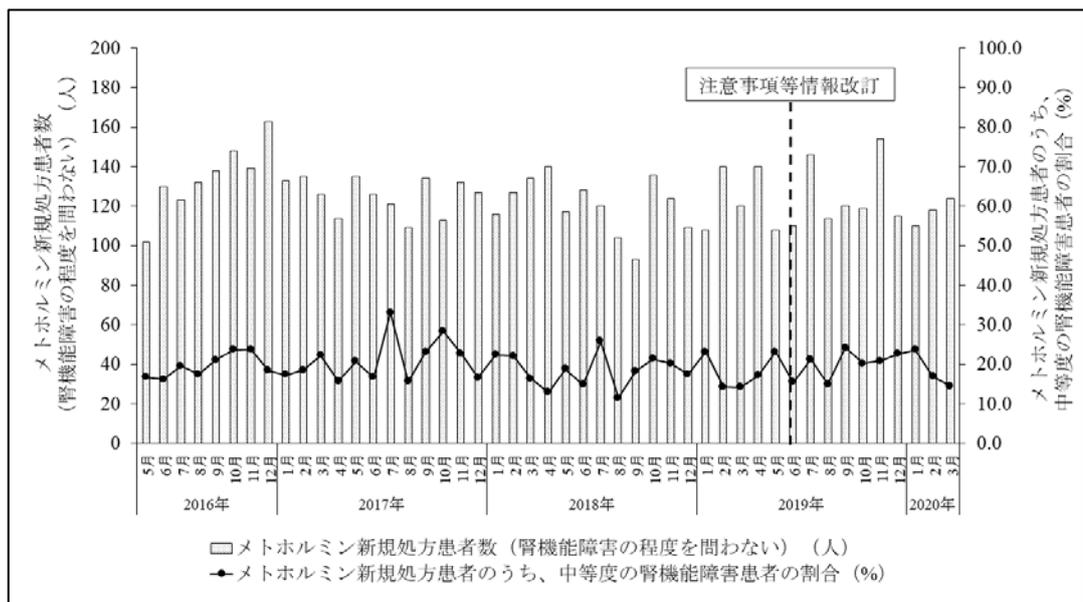


図1. メトホルミン新規処方患者数（腎機能障害の程度を問わない）及びそれに占める中等度の腎機能障害患者の割合

- 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 (%)
<b>(A)</b> $45 \leq \text{eGFR} < 60$	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>(B)</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<sup>¶</sup>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<sup>¶</sup> 及び 0.6%未満<sup>¶</sup>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。  
<sup>¶</sup> : MID-NET<sup>®</sup>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)
<b>(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 (<math>30 \leq \text{eGFR} &lt; 60</math>)</b>			
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>(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)</b>			
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
<b>(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 (<math>30 \leq \text{eGFR} &lt; 60</math>)</b>			
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。