

副作用自発報告データベース及び医療情報データベースを用いた、デノスマブによる低カルシウム血症に関する、発症例の検出及び行政施策の影響評価

著者	竹山 麻由
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18630号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00125889

博士論文

副作用自発報告データベース及び医療情報
データベースを用いた、デノスマブによる
低カルシウム血症に関する、発症例の検出
及び行政施策の影響評価

平成30年度
東北大学大学院薬学研究科
医薬品評価学専攻
竹山 麻由

目次

第1章	序論	
1-1	背景	4
1-2	各種データベースの特徴	4
1-3	デノスマブについて	7
1-4	研究の目的	8
第2章	副作用報告データベース（JADER）を用いた行政施策の影響評価	
2-1	緒言	9
2-2	解析方法	9
2-3	結果	13
2-4	考察	24
第3章	医療情報データベースを用いた低カルシウム血症例の検出アルゴリズム構築及びリスク要因の解析、並びに行政施策の影響評価	
第1項	低カルシウム血症の検出アルゴリズム構築とリスク要因解析	
3-1-1	緒言	27
3-1-2	解析方法	27
3-1-3	結果	29
3-1-4	考察	35
第2項	行政施策の影響評価	
3-2-1	緒言	38
3-2-2	解析方法	38
3-2-3	結果	41
3-2-4	考察	46

第4章 総括	48
謝辞	50
引用文献	51

第1章 序論

1-1 背景

医薬品は安全性を評価するために、まず非臨床試験および臨床試験が行われ、さらに承認された後も市販後調査が行われている。臨床試験では、被験者の数、年齢層、病状、投与期間、併用薬などが限られているため、比較的稀な副作用を把握するのは困難である。このような副作用は、様々な病態や長期間の投与なども対象とした評価を行うことのできる、市販後の調査により把握し評価することが可能となる。さらに最近では、革新的医薬品や希少疾患医薬品に関し、行政的な品目指定の上、第2相試験の結果を持って製造販売承認された後、市販後に実臨床でのデータで有効性・安全性の評価を行う、いわゆるリアルワールドデータを用いた評価が重要視されている。

したがって、市販後における医薬品の迅速な安全対策がますます重要となっており、新規医薬品に対し、有効性・安全性を迅速かつ科学的に評価する方法の確立とその有用性の検証が必要とされている。すなわち、市販後の薬物の副作用の検出、評価、モニタリング及び予防を含む医薬品安全性監視（PV）が重要である。PVを促進するためには、薬物による副作用リスクの早期検出に加え、講じられた行政施策の効果を的確に評価し、その後の対策に反映することが重要となる。近年、保険診療の診療（調剤）報酬明細書（レセプト）や電子カルテなどの病院医療情報の電子化により、これらを医薬品の市販後安全対策に二次利用する国の施策が始まっている。

1-2 各種データベースの特徴

行政施策の影響を評価するために、副作用報告データベース¹⁾、病院情報システム（HIS）データベース^{2,3)}、及びレセプトデータベース⁴⁾などの異なるタイプのデータベースが利用されてきた。以下に概要と特徴を示す。

(1) 副作用報告データベース

副作用報告データベースとは、市販後医薬品安全対策の一環として制度化されている副作用自発報告に基づき、規制当局により管理されているデータベースである。本邦では、医薬品医療機器法第 68 条の 10 第 1 項および同第 2 項に基づき、製造販売業や医療関係者が厚生労働大臣に報告する制度であり、実務的な報告窓口および情報整理は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が担い、Japan Adverse Drug Event Report database（JADER）を管理・公開している。データの種類として、症例背景、医薬品、副作用及び原疾患情報が含まれる。副作用報告データベースの利点としては、全国規模の集団からの網羅的な副作用情報を活用できる点があり、報告オッズ比（reporting odds ratio）等の指標を用いたシグナル検出に利用されている。また、副作用報告データベースは日本や米国では一般に公開されており、これらのデータベースを用いた解析を研究に広く利用することが可能である。

しかし限界点として、投薬された患者総数が不明であるため、副作用の発症頻度そのものを把握することができない。さらに重複報告や、報告バイアスによる影響が大きい点も、考慮しなくてはならない。

(2) レセプトデータベース

患者が医療機関から保険者に対して発行されるレセプト（診療報酬明細書）のデータベースであり、データの種類として、患者背景、投薬情報、傷病名および医療行為等が含まれる。日本では、その代表例として、厚生労働省の管理する全国規模のレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database: NDB）があり、患者が利用した全国の医療施設のレセプトが集積されており、世界的にも有数規模のデータベースとされているが、これを安全対策に二次利用するための体制づくりが進められてきた。NDBの利用には、有識者による審査承認が必要であり、当初は国や行政機関、大学、保険者中央団体等が対象であったが、平成29年度からは、民間企業による申請も可能となって

いる。また、平成28年度からは、NDBオープンデータとして、各種データの集積結果の公開も開始されている。

レセプトデータの利点としては、投薬された患者総数が得られることから、傷病名等による副作用発症頻度（病名等）の算出が可能な点がある。また、患者が利用した全国の医療情報の保険診療データを連結して取得できることから、長期にわたる追跡も可能となる。患者の背景（年齢、性別、疾患）情報も考慮した副作用リスクの解析、行政施策の効果評価にも利用されている。

しかし限界点として、レセプト請求は月単位で行われており、投薬日や医療行為の実施日情報が得られない場合も多く、短期的に発症する副作用の評価には不向きな場合もある。また、レセプトの傷病名は保険請求上必要な情報として記載されているが、必ずしも正確な情報とは限らず、そのため傷病名のみで副作用の判定を行うことは困難な場合もある。

(3) 医療情報データベース

近年の医療分野におけるIT化戦略により、病院内には、処方情報、診療行為のオーダーリング、検査結果や、詳細な診療記録等、それぞれ用途別の電子化された情報システムが広く普及してきたが、この情報システムのデータを臨床研究や安全対策に二次利用できるよう構築したのが医療情報データベースである。データの種類には、患者背景、処方・検査・医療行為のオーダー、傷病名、検査結果等も含まれており、これらのデータには日付情報も付随しているため、有害事象との因果関係を時系列的に解析することが可能である。また、投薬患者の総数を求めることができることから、副作用発症頻度の算出も可能であり、副作用の検出においては、傷病名以外にも検査値等の客観的指標も利用でき、さらに複数の交絡因子の調整も可能であることから、より精度の高いリスク評価や、行政施策の効果評価に利用できるものと期待されている。しかし、解析に利用

可能な患者数は、利用するデータベースの規模に依存するが、現在のところ全国規模の副作用データベースよりも少ないため、稀な副作用を評価することは困難な場合が多い。

日本では厚生労働省及びPMDAが全国10拠点23病院の協力を得て整備を進めてきたMedical Information Database Network (MID-NET)の本格運用が2018年度より開始された。しかし、現段階のシステムでは、主に急性期病院の患者層に限られるため、慢性疾患のリスク評価には不向きである可能性や、他の医療施設との間で患者情報を連結できないため、地域医療施設に転院した症例の追跡は困難である等の限界点も指摘されている。

1-3 デノスマブについて

デノスマブ (DEN) は、NF- κ B 活性化型受容体リガンド (RANKL) を阻害する新機序のヒトモノクローナル抗体であり、骨病変の治療薬として世界的に使用されている。日本では、2012年4月にランマーク® (DENの商標) が認可され、多発性骨髄腫および固形癌転移による骨病変の適応で販売が開始された。その後、骨粗鬆症への適用 (2013年6月) ならびに骨巨細胞腫への適用 (2014年6月) が承認された。

しかし、欧州及び米国における市販後の調査では、低カルシウム血症や顎骨壊死 (Osteonecrosis of the jaw: ONJ) などの重篤な副作用が懸念され、規制当局はDENの適正使用を警告する対策を取っていた。^{5,6)} 日本においても販売直後より、重篤な低カルシウム血症発症例が報告され、販売3ヶ月後の2012年7月に、添付文書の重大な副作用欄へ低カルシウム血症が追記された。⁷⁾ しかしながら、その後、低カルシウム血症による死亡例が報告された。

そこで、厚生労働省は、発売5カ月後の2012年9月に製造販売業者に対し「安全性速報 (ブルーレター)」を発出するよう命じ、頻繁に血清カルシウムを測定すること、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに投与すること等の安全対策を勧告した。しか

しながら、その施策の効果についてはこれまで十分な評価は行われていない。

1-4 研究の目的

市販後の医薬品安全対策を推進するためには、副作用の継続的な監視だけでなく、重篤な副作用に対する行政施策の影響評価も非常に重要である。上記のように、副作用報告データベースでは、全国規模の集団から収集された包括的な副作用情報を得ることが可能であり、患者数も多く、稀な副作用の評価に適している。副作用報告では、対象薬物を投与された母集団に関する情報が入手できないため、副作用の発現率は得られないが、Reporting Odds Ratio (ROR)等の指標を用いたシグナル検出に有用である。一方、病院情報システムに基づく医療情報データベースを用いた解析では、対象となる母集団数の情報から、処方率、副作用発生率などを算出し、これらの指標に基づいた定量的なリスク評価が可能となる。医療情報データベースでは、より客観的なリスク評価に役立つ臨床検査値を用いることが可能である。

本研究では、デノスマブの低カルシウム血症に対する行政施策（安全性速報発出）を対象として、まず、副作用報告データベースでシグナル解析を行い、その結果を基に、検査値を用いた解析も可能である医療情報データベースを用いた検証により、行政施策の医療現場における効果の評価・考察を行い、各データベースの安全対策への利活用性について実証することを目的とした。

第2章 副作用報告データベース (JADER) を用いた行政施策の影響評価

2-1 諸言

現在、市販後安全対策の主要な手段としては、副作用の自発報告制度が重要な役割を果たしている。近年はこの自発報告のデータベース化が進み、安全性評価・対策への活用が欧州、米国、日本においても進められている。⁸⁻¹⁵⁾

日本では、医薬品により生じたと考えられる副作用の症例は、製薬会社や各医療機関を介して独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に報告されている。PMDA では、これを集計の上、オンライン上で副作用報告データベース Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) として公開しており、データのダウンロードが可能である。この大規模な副作用症例を集めた JADER を用いて、これまでもビスホスホネート薬が顎骨壊死 (Osteonecrosis of the jaw: ONJ) を引き起こす発症期間の分析等が行われている。¹²⁾

本章では、JADER を用いて、DEN 製品 (ランマーク) を対象に、低カルシウム血症に対する安全性速報の影響について評価することを目的とした。比較対照として、同効薬のゾレドロン酸 (ZOL)¹⁶⁻¹⁹⁾ による低カルシウム血症への影響及び、ONJ²⁰⁾ への影響についても解析し、総合的に行政施策の効果を評価・考察した。

2-2 解析方法

データソース

2014年12月時点で、PMDAのウェブサイト上に公開されたJADERデータベース (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html>) の、2012年4月から2014年9月までに報告されたデータを使用した。JADERおける疾患名 (原疾患、適用理由) のコードは、日本医薬情報センター (JAPIC) (東京、日本) のシステムを利用し、国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory : MedDRA)

の基本語コード (PT) と紐づけて解析を行った。また第一被疑薬の副作用報告を解析対象とした (全 151,642 件)。そのうち、施策影響の評価解析には、副作用発現年月の記載があるデータ (85,721 件) を用いた。

対象医薬品および副作用

DEN は、2012 年 4 月に販売名ランマークとして発売され、2013 年 9 月には販売名プラリアも承認された。プラリア (効能：骨粗鬆症) はランマーク (効能：多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変、並びに骨巨細胞腫) よりも使用量が少なく (1 回投与量は半分、投与頻度は 1/6 未満)、低カルシウム血症の発生率および重症度は、臨床試験においてランマークよりも低いことが示されている。2 種の製剤間で副作用の出方が異なることから、本研究ではランマークを評価対象薬とし、プラリアのデータは除外することとした。比較対照としては、同効薬である ZOL を用いた。

対象副作用の低カルシウム血症の定義として、低カルシウム血症/Hypocalcaemia (PT code:10020947)、低カルシウム血症性痙攣/Hypocalcaemic seizure (10072456)、及び血中カルシウム減少/Blood calcium decreased (10005395) の 3 種の MedDRA PT を用いた。また、顎骨壊死/Osteonecrosis of jaw (PT code:10064658) を比較対照の副作用定義として用いた。

評価方法

本研究で評価対象とする行政施策は、2012 年 9 月 11 日に発行された DEN の低カルシウム血症に対する安全性速報 (添付文書の警告欄への追記も並行) とした。施策による各副作用シグナルへの影響は、施策前から施策 2 年後の副作用発現数を対象とし、(i) Pre : 施策前 (2012 年 4 月～9 月)、(ii) Post1 : 施策後 1 年間 (2012 年 10 月～2013 年 9 月)、(iii) Post2 : 施策後 1～2 年間 (2013 年 10 月～2014 年 9 月) の 3 期間に分け、

各副作用のシグナルの推移を基に評価した。

低カルシウム血症、ONJ のシグナル検出は、Reporting Odds Ratio (ROR) 法^{3,4}を用い (Fig.1)、各期間の ROR を、以下のロジスティック回帰モデル式 (式 1) に基づき、年齢層 (<60 歳)、性別で調整し、Pre から Post 1 及び Post2 への推移を医薬品及び副作用ごとに比較した。

$$\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1 * A + \beta_2 * S + \beta_3 * D \quad \dots \dots \text{(式 1)}$$

A : 年齢 (<60 vs. ≥ 60)、S : 性別 (女性 vs. 男性)、D : 医薬品 (DEN or ZOL vs. その他の医薬品)

施策影響の評価は、ロジスティック回帰モデル式 (式 2) を用い、年齢層 (<60 歳)、性別、医薬品、副作用発症時期、並びに医薬品と発症時期の交互作用項を加え、ステップワイズ法により副作用報告に寄与する要因を選択し、最終モデルにおける発症時期及び交互作用項の有意性に基づき評価した。要因選択及び最終モデルにおける有意水準は 0.05 とした。

$$\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1 * A + \beta_2 * S + \beta_3 * D + \beta_4 * P + \beta_5 * D * P \quad \dots \dots \text{(式 2)}$$

A : 年齢 (<60 vs. ≥ 60)、S : 性別 (女性 vs. 男性)、D : 医薬品 (DEN or ZOL vs. その他の医薬品)、P : 期間 (Post 1 or Post 2 vs. Pre)

統計解析

統計解析は SAS Enterprise Guide 6.1 及び SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC,

	注目する副作用	その他の副作用	合計
注目する医薬品	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他の医薬品	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

$$ROR = \frac{n_{11} / n_{12}}{n_{21} / n_{22}} \quad 95\% \text{信頼区間 (CI)} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}}$$

Figure 1. 2x2分割表とReporting Odds Ratio (ROR) の計算方法

ROR法は特定の薬剤と特定の有害事象に注目した2x2分割表を基に、相対的に報告頻度を比較する解析手法の1つである。95%信頼区間の下限値が1を超える場合を、有意シグナルと判定した。

U.S.A.)を用いて行った。

2-3 結果

低カルシウム血症および顎骨壊死について報告された患者の特徴

調査期間（2012年4月から2014年9月）の間に、対象薬の副作用は151,652件報告された。まず、低カルシウム血症およびONJ報告症例の特徴を把握するため、両者の背景要因を全副作用報告症例と比較したところ、性別割合は、全副作用では同程度であるが、低カルシウム血症では、やや男性が多く（56%）、ONJでは女性が60%を占めていた（Figure 2 A-C）。年齢別では、50歳以上の割合が、全副作用では約72%、低カルシウム血症では約83%を占め、ONJでは約96%であったが、これは対象薬の適応が腫瘍のためと考えられた。しかしONJに比べ、低カルシウム血症については、若年層（30歳未満）の発症も比較的多く認められた（Figure 2 D）。また、DENおよびZOLを含む悪性腫瘍薬では、全医薬品による報告割合と比較し、低カルシウム血症やONJの割合が明らかに高かった（Figure 2 E）。

デノスマブおよびゾレドロン酸による副作用

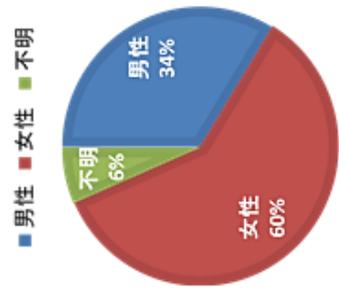
調査期間（2012年4月から2014年9月）におけるDENによる副作用について、ROR上位5種の副作用を解析した（Table 1）。報告件数及びRORに関して、低カルシウム血症が最も高く、本副作用がデノスマブによる最も臨床的に重要な副作用であることが確認された。¹⁵⁻¹⁹ また、報告件数では低カルシウム血症についてONJが多く、デノスマブによる重大な副作用の一つであるとの知見と一致していた。²⁰

同様に、比較対照として同効薬のZOLの上位5種の副作用を解析した（Table 2）。その結果、本薬が属するビスホスホネート薬の主要な副作用であるONJが、報告件数及びRORともに最も高いことが確認された。²⁰

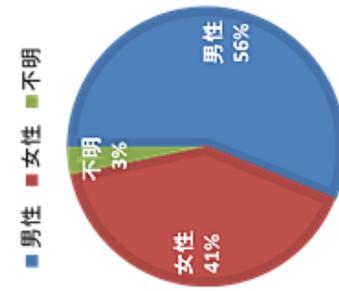
副作用報告の時系列解析

施策直後には、一過的に報告数の増加がみられることが一般的に知られていることから、長期的な効果についても評価する必要がある。^{1,2)} そこで、調査期間を施策前 (Pre)、施策後 1 年間 (Post1) 及び施策後 1-2 年 (Post2) の 3 つの期間に分け、施策後 2 年間の調査を行い、報告件数の推移を各副作用及び医薬品別に調査した。

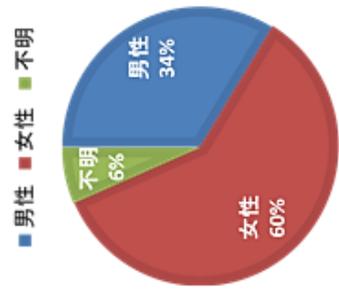
その結果、DEN による低カルシウム血症の報告数は、Post1 では変動しているが、報告数が少ない月も見られ、Post2 では全般的に減少していた。対照薬の ZOL については、DEN と比較して低カルシウム血症報告数は少なく、全期間を通じて顕著な変化は見られなかった (Figure 3)。



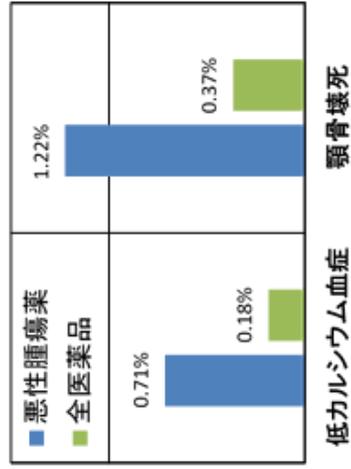
(A) 全副作用の性別割合



(B) 低カルシウム血症の性別割合



(C) 顎骨壊死の性別割合



(D) 副作用の年齢層



(E) 適用疾患別の副作用報告率

Figure 2. 副作用報告症例の背景

Table 1. デノスマブによる副作用シグナル(ROR)上位 5 種のリスト

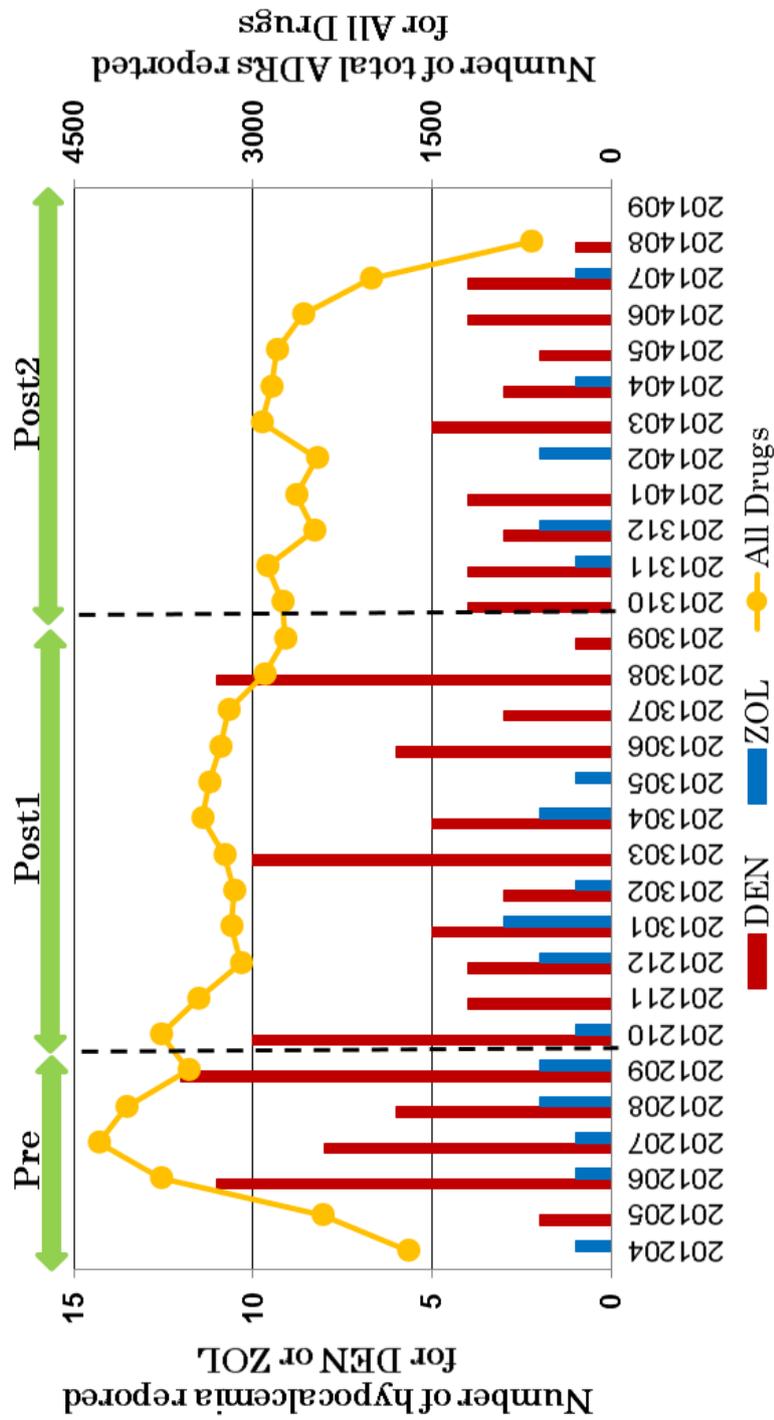
副作用名	報告件数				ROR	(95% CI)
	N11	N21	N12	N22		
低カルシウム血症	141	139	158	151204	970.8	(732.6 - 1286.3)
骨炎	3	8	296	151335	191.7	(50.6 - 726.2)
顎膿瘍	2	7	297	151336	145.6	(30.1 - 703.7)
骨髄炎	17	97	282	151246	94.0	(55.4 - 159.4)
顎骨壊死	48	506	251	150837	57.0	(41.4 - 78.6)

CI:信頼区間、N11: DEN による本副作用報告数、N21: DEN 以外の医薬品による本副作用報告数、N12: DEN による他の副作用の報告数、N22: DEN 以外の医薬品による他の副作用の報告数

Table 2. ゾレドロン酸による副作用シグナル(ROR)上位 5 種のリスト

副作用	報告件数				ROR	(95% CI)
	N11	N21	N12	N22		
顎骨壊死(ONJ)	310	244	491	150597	389.7	(322.3 - 471.1)
歯周病	3	3	798	150838	189.0	(38.1 - 937.9)
骨溶解	2	2	799	150839	188.8	(26.6 - 1341.8)
歯周炎	11	16	790	150825	131.3	(60.7 - 283.7)
非定型骨折	8	14	793	150827	108.7	(45.5 - 259.8)

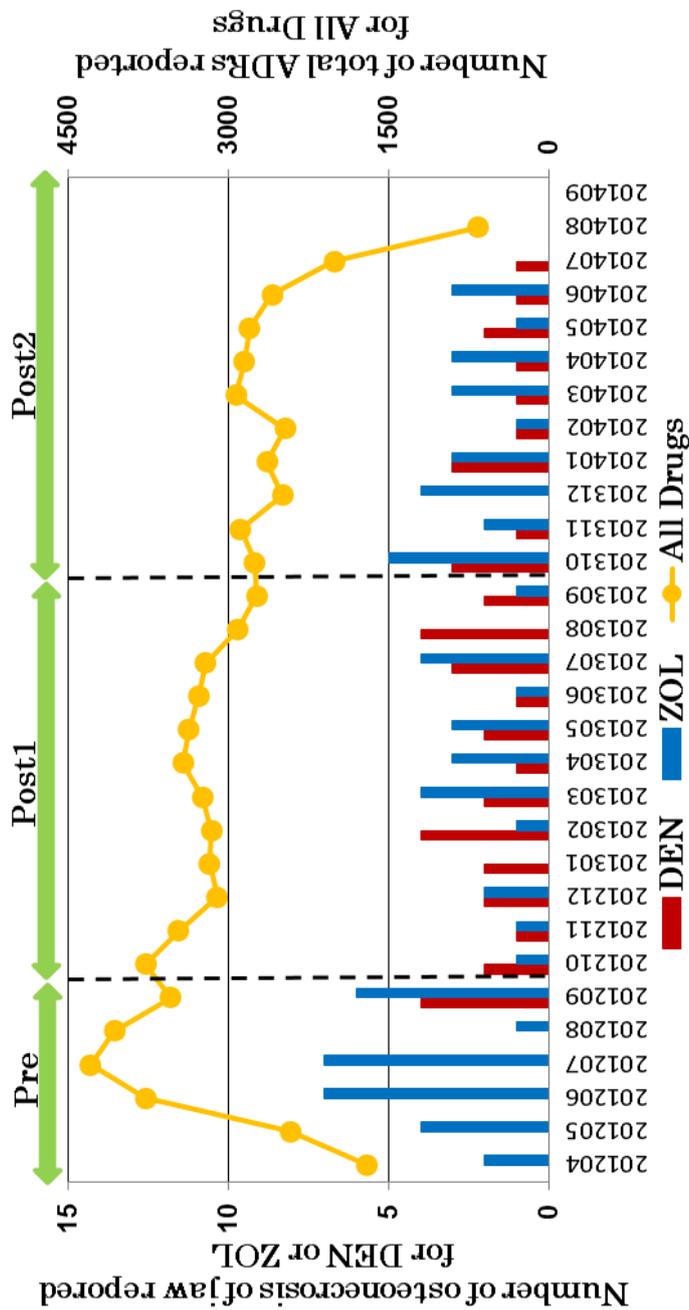
CI:信頼区間、N11: ZOL による本副作用報告数、N21: ZOL 以外の本医薬品による副作用報告数、N12: ZOL による他の副作用の報告数、N22: ZOL 以外の医薬品による他の副作用の報告数



デノスマブ (DEN) 及びゾレドロン酸 (ZOL) による低カルシウム血症発症ならびに全副作用の月別報告件数の推移について、行政施策前後の3つの期間 (Pre : 2012年4月～同年9月、Post1 : 2012年10月～2013年9月、Post2 : 2013年10月～2014年9月) にわたり図示した。

Figure 3. デノスマブ及びゾレドロン酸による低カルシウム血症の月別報告件数の推移

一方、施策対象ではない対照の ONJ についても同様に解析した結果、DEN による ONJ の報告は、Pre の後半から認められたが、Post1-Post2 を通して大きな変動は見られなかった。ZOL については、Post1 でやや減少傾向があるが、全期間を通して DEN よりも報告件数は多かった (Figure 4)。



デノスマブ (DEN) 及びゾレドロン酸 (ZOL) による顎骨壊死 (ONJ) ならびに全副作用の月別報告件数の推移について、行政施策前後の3つの期間 (Pre: 2012年4月~同年9月、Post1: 2012年10月~2013年9月、Post2: 2013年10月~2014年9月) にわたり図示した。

Figure 4. デノスマブ及びゾレドロン酸による顎骨壊死の月別報告件数の推移

施策前後 (安全性速報) のオッズ比の比較

次に、行政施策前 (Pre) 及び施策後 (Post1 及び Post2) の各期間における副作用の

ROR の推移を DEN と ZOL で比較した。

Pre の低カルシウム血症の ROR を Post1 及び Post2 と比較したところ、DEN では施策後に減少傾向が見られ、特に Post2 ではより顕著な減少が認められた。この傾向は背景要因で調整した ROR でも認められた。一方、同効薬である ZOL では、施策後に増加傾向がみられたが、ROR の変化は全期間を通じて DEN に比べて非常に小さいものであった (Table 3)。なお、薬剤ごとに、低カルシウム血症報告の Pre に対する Post1 及び Post2 の ROR を比較すると、DEN では Post2 において低カルシウム血症の ROR の有意な低下が観察されたが (OR: 0.361、95%CI : 0.186-0.700、p=0.0031)、ZOL では有意ではなかった (OR : 1.07、95%CI : 0.353-3.249、p=1.000)。

Table 3. 施策前後における低カルシウム血症のオッズ比の変化

医薬品名	ROR (95% CI)	調査期間		
		Pre	Post 1	Post 2
DEN	Crude	1455.6 (753.6 - 2811.6)	1172.1 (715.1 - 1921.2)	687.5 (381.7 - 1238.5)
	Adjusted ^{a)}	1718.5 (833.6 - 3542.9)	1104.1 (658.4 - 1851.4)	789.2 (415.7 - 1498.3)
ZOL	Crude	42.5 (18.6 - 97.2)	54.8 (27.5 - 109.2)	67.4 (29.3 - 155.2)
	Adjusted ^{a)}	36.4 (15.0 - 88.5)	50.4 (24.2 - 105.2)	50.3 (19.1 - 132.7)

CI : 信頼区間

$$a) \text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 S + \beta_3 D$$

A : 年齢 (<60 vs. ≥ 60)、S : 性別 (女性 vs. 男性)、D : 医薬品 (DEN or ZOL vs. その他の医薬品)

ONJ については、DEN において施策後 Post1 で増加したものの、Post2 では Post1 よりも減少傾向であった。ZOL では、DEN と逆の傾向にあり、施策後 Post1 で一時的な減少傾向がみられたが、Post2 では Post1 より増加傾向にあった (Table 4)。薬剤ごとに、ONJ 報告の Pre に対する Post1 または Post2 の ROR を比較した場合、Post1 では、DEN (OR: 3.760、95%CI : 1.251-11.30、p=0.0116) 及び ZOL (OR: 0.420、95%CI : 0.211-0.837、p=0.0149) とともに、一時的に有意差は見られたものの、Post2 においては、DEN (OR: 2.647、95%CI : 0.828-8.460、p=0.1257) 及び ZOL (OR: 0.926、95%CI : 0.457-1.876、p=0.8588) のいずれの薬剤も有意な変化ではなかった。

Table 4. 施策前後における顎骨壊死のオッズ比の変化

医薬品名	ROR (95% CI)	調査期間		
		Pre	Post 1	Post 2
DEN	Crude	30.3 (10.6 - 87.1)	185.9 (111.9 - 309.0)	102.9 (54.4 - 194.6)
	Adjusted ^{a)}	33.2 (11.3 - 97.7)	188.1 (111.0 - 318.7)	97.9 (50.9 - 188.4)
ZOL	Crude	633.3 (330.9 - 1212.2)	189.3 (109.3 - 327.7)	493.3 (270.3 - 900.0)
	Adjusted ^{a)}	695.5 (347.1 - 1393.9)	186.1 (105.3 - 328.8)	451.4 (238.2 - 855.4)

CI:信頼区間

a) $\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1A + \beta_2S + \beta_3D$

A:年齢(< 60 vs. ≥ 60)、S:性別(女性 vs. 男性)、D:医薬品(DEN or ZOL vs. その他の医薬品)

Post 期間における行政施策（安全性速報）の影響

さらに、低カルシウム血症に対する行政施策の影響について、背景因子（年齢層、性別）、及び副作用発現の時期（施策前（Pre）に対する施策後（Post1 または Post2）も含めたロジスティック回帰モデルを用いて、これらの寄与を評価した。その結果、DEN による低カルシウム血症は、Post1 に加え、特に Post2 で Pre と比較し有意に減少していることが明らかとなった（ $p < 0.0054$ ）。しかし、DEN と副作用発現時期との有意な交互作用は見られないことから、この減少は、DEN に特異的な結果ではない可能性も示唆された（Table 5）。一方、ZOL による低カルシウム血症については、年齢（ $p < 0.016$ ）、性別（ $p < 0.003$ ）の有意な寄与が見られたが、期間（Post1 または Post2）の有意な関連性は示されなかった（Table 6）。

Table 5. DEN による低カルシウム血症の多変量ロジスティック回帰分析で有意な因子

	Adjusted OR	(95% CI)	P 値
DEN	1077	(769.7 - 1506)	<0.0001
Post 2	0.530	(0.339 - 0.829)	0.0054
Post 1	0.641	(0.429 - 0.959)	0.0306

OR: オッズ比、CI: 信頼区間

Table 6. ZOL による低カルシウム血症の多変量ロジスティック回帰分析で有意な因子

	Adjusted OR	(95% CI)	P 値
ZOL	46.62	(28.60 - 75.99)	<0.0001
年齢 (<60)	0.675	(0.489 - 0.930)	0.0164
女性	0.590	(0.442 - 0.787)	0.003

OR: オッズ比、CI: 信頼区間

また、ONJ に対しては、DEN 及び ZOL とともに発現期間の影響は認められなかった (Table 7, 8)。

Table 7. DEN による顎骨壊死の多変量ロジスティック回帰分析

	Adjusted OR	(95% CI)	P 値
DEN	109.6	(75.52 - 159.2)	<0.0001
年齢 (<60)	0.270	(0.174 - 0.421)	<0.0001
女性	2.070	(1.516 - 2.822)	<0.0001

OR: オッズ比、CI: 信頼区間

Table 8. ZOL による顎骨壊死の多変量ロジスティック回帰分析

	Adjusted OR	(95% CI)	P 値
ZOL	349.3	(245.9 - 496.1)	<0.0001
年齢 (<60)	0.289	(0.184 - 0.456)	<0.0001
女性	1.952	(1.410 - 2.702)	<0.0001

OR: オッズ比、CI: 信頼区間

各副作用の重篤転帰（未回復、後遺症有及び死亡）の発生への影響についても医薬品及び期間別に割合を比較した。その結果、低カルシウム血症の重篤割合は、DEN では期間を通して変化は見られなかった。ZOL についても重篤症例数が少ないが、施策後の有意な変化は見られなかった。また、ONJ についても、いずれの医薬品も、施策後の重篤割合については、有意な変動は見られなかった。(Table 9)

Table. 9 各副作用の重篤転帰の割合

	重篤転帰の割合 [重症例/全症例(%)]			
	全期間	Pre	Post 1	Post 2
低カルシウム血症				
全医薬品	32 / 203 (15.8%)	10 / 59 (16.9%)	13 / 91 (14.3%)	9 / 53 (17.0%)
DEN	25 / 133 (18.8%)	7 / 39 (17.9%)	12 / 62 (19.4%)	6 / 32 (18.8%)
ZOL	3 / 21 (14.3%)	2 / 6 (33.3%)	1 / 9 (11.1%)	0 / 6 (0.0%)
ONJ				
全医薬品	79 / 144 (54.9%)	22 / 39 (56.4%)	34 / 58 (58.6%)	23 / 47 (48.9%)
DEN	23 / 39 (59.0%)	1 / 3 (33.3%)	13 / 23 (56.5%)	9 / 13 (69.2%)
ZOL	33 / 60 (55.0%)	14 / 22 (63.4%)	10 / 15 (66.7%)	9 / 23 (39.1%)

2-4 考察

本章の研究では、まずシグナル検出に有用とされている JADER を用いて、全国規模での低カルシウム血症の発症動向を把握し、施策影響を評価することとした。その結果、DEN による低カルシウム血症は、施策後の特に Post2 において、オッズ比が有意に減少していることが明らかとなった (Figure 3, Table 3,4)。なお、多変量解析では、DEN と Post2 との交互作用は統計的に有意ではなかったことから、Post2 における減少は DEN に特異的ではないことが示唆された。しかし、低カルシウム血症報告数の半数以上が DEN によるものであることから、DEN の報告数減少が大きく反映されていた可能性が高いと考えられる。また、Post2 の直前は、ZOL の添付文書に、重大な副作用として低カルシウム血症が追記された時期でもあり、このことが間接的に影響している可能性も考えられたが、ZOL による低カルシウム血症の報告件数に変化が見られないことから、ZOL の添付文書改訂の影響は小さいものと推察される。

本研究にて行政施策後に低カルシウム血症シグナルの低下が認められた要因としては、DENの安全性速報ならびに添付文書に、頻回の血清カルシウムの測定、カルシウム製剤及びビタミンDの経口補充等の注意喚起が警告として記載されたことから、医療現場において、実際にこれらの予防策が講じられ、それが本解析結果に反映していたものと推察される。

一般に、副作用報告を解析に用いる場合、その報告バイアスが、正確な行政施策の影響評価の妨げとなる可能性が指摘されている。通常、行政施策後には、その副作用が過度に注目されるため、施策対象の副作用報告数が一時的に増加する傾向が認められており、特に過去に発症した症例に関しても遡って報告が行われることも知られている。^{21,22)} 本研究では、一過的な報告バイアスを可能な限り除くため、報告年月のデータではなく、副作用発現年月のデータを用いて解析し、更に施策を短期的な効果のみならず、施策後1～2年後の長期における動向も解析した。その結果、報告件数及びシグナルの持続的な減少傾向が見られ、多変量解析でも有意な減少が確認されており、これらの解析条件の選択により、正確な評価がなされていると考えられる (Table 3)。

また、副作用報告を解析に用いる場合には、施策対象外の医薬品の副作用報告にも波及効果をもたらし得ることにも注意が必要である。本研究では、比較対照として同効薬ZOLの低カルシウム血症への影響も解析した。その結果、ZOLの低カルシウム血症シグナルは、DENの施策後にわずかに増加したのみで、Post1と2で有意な変動はなく、DENとは異なる傾向を示していることが確認された (Figure 3, Table 3,6)。

さらに、施策対象外のONJの報告への影響についても対照として比較した。その結果、DENによるONJは、Preの後半以降から検出されるようになったが (Figure 4, Table 4)、これは、低カルシウム血症よりもONJの方が、発症までの期間が長いことによるためと考えられる。また、低カルシウム血症に関する安全性速報の発出により、DENの他の副作用も注目されたことによる報告バイアスの可能性も考えられる。一方、ZOLによるONJ

のシグナルは、Post1 及び Post2 で変動はあるものの、施策後の有意な変化は見られず、期間全体を通して ZOL の方が DEN より ONJ シグナルが高いことも明らかとなった (Table7,8)。

なお、重篤転帰の報告割合については、いずれの副作用についても施策後の有意な変動が見られなかった (Table 9)。これは、自発報告では、重症症例が選択的に報告されているため、その割合においては変化がなかった可能性が考えられる。

一方、本章の解析には、いくつかの限界点がある。まず、自発報告データを用いていることから、実際に起きたすべての副作用事例を網羅していない可能性があり、報告バイアスの影響を完全に排除することは困難である。さらに、対象医薬品の投薬症例数は不明であることから、副作用の発症頻度を求めることはできず、施策が発症頻度に影響しているかどうかは評価できない。さらに、低カルシウム血症のシグナル低下が、実際に臨床現場で補充薬処方や頻回の検査を実施した結果であるかどうか情報もなく判定ができない。従って、医療情報データベース等を用いて、臨床現場における医療行為及び副作用頻度への影響を解析し、JADER の解析で得られた知見について検証することが必要であると考えられ、次章において検討することとした。

結論

JADER を用いた本章の解析から、DEN に対する行政施策は、対象となる低カルシウム血症シグナル低下に寄与した可能性が示唆された。この結果が低カルシウム血症の発生率および臨床現場における予防策への影響を反映しているか確認するため、次章において医療情報データベースを用いた検証を行うこととした。

第 3 章 医療情報データベースを用いた低カルシウム血症例の検出アルゴリズム構築及びリスク要因の解析、並びに行政施策の影響評価

第 3 章 第 1 項 低カルシウム血症の検出アルゴリズム構築とリスク要因解析

3-1-1 諸言

新規医薬品による副作用対策の推進には、リスクの早期検出に加え、そのリスク要因を明らかとすることも、副作用予防の観点から重要である。近年は、医療分野における IT 化が加速し、医療情報データベース等を用いた安全性評価・対策への活用が各国にて進められている。本邦においても、平成 30 年 4 月より、10 拠点 23 病院が参加し、症例として 400 万人規模の MID-NET (Medical Information Database Network) の本格運用が開始し、リアルワールドデータを用いた薬剤疫学的研究が可能となった。MID-NET を安全対策に有効活用する上では、高精度な副作用検出アルゴリズムの構築や、副作用のリスク要因同定、行政施策の影響評価等の利活用性について検証することが重要である。

本項の解析は、医療情報データベースを用いた DEN による低カルシウム血症に対する行政施策の影響評価の検証(次項)に先立ち、DEN による薬剤性低カルシウム血症の発症を精度良く検出するためのアルゴリズムを構築することを目的とし、また副次的な解析として、DEN による低カルシウム血症発症のリスク要因の同定も行った。

3-1-2 解析方法

データソース

浜松医科大学病院の医療情報データベース(D☆D)より対象患者の傷病名、薬剤処方状況および臨床生化学検査値のデータを抽出した。同データベースには、処方歴、検査結

果及び疾患分類に関するデータを 16 年間保存しており、1 億以上の数の記録を保有している。

対象者

対象者として、2012 年 4 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日までの期間に、DEN を新規処方された患者 201 名を抽出した。本研究では、DEN による薬剤性低カルシウム血症発症患者の抽出が必要であり、他の要因による非薬剤性低カルシウム血症発症患者は、除外する必要がある。そこで、DEN 処方前（180 日間）に（1）低 Ca 血症既往歴が有る者、（2）カルシウム製剤が処方されている者、（3）副甲状腺機能低下症（ICD-10 コード：E20）と診断された者、（4）慢性腎不全（ICD-10 コード：N18）と診断された者、（5） $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった者、の項目のうち 1 つでも満たした患者 37 名を除外した。

低カルシウム血症の定義

本研究において、低カルシウム血症とは、日本内分泌学会によって作成された低カルシウム血症の鑑別診断ガイドラインに基づき、血清カルシウム値が 8.5 mg/dL 未満の状態とした。今回解析に用いた血清カルシウム値は、血清総カルシウム値である（タンパク結合画分を含む）ため、低アルブミン血症の場合には、カルシウム代謝に異常がなくても低値となるため、見かけ上、低カルシウム血症を呈することとなる。そのため、血清カルシウムの測定時に血清アルブミン値が 4.0 g/dL 以下の場合には、補正式（式 3）を用いて補正する必要がある。^{23,24,25)}

$$\text{補正 Ca 値 (mg/dL)} = \text{血清 Ca 値 (mg/dL)} + 4 - \text{血清アルブミン値 (g/dL)} \cdots (\text{式 3})$$

統計的方法

本項の解析は、R for Windows バージョン 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。低カルシウム血症検出アルゴリズム構築においては、DEN による低カルシウム血症患者と DEN 以外による (非薬剤性) 低カルシウム血症患者との基本属性の比較を行い、リスク要因の同定においては、薬剤性低カルシウム血症の発症例と非発症例との差を基に評価した。連続変数の解析にはスチューデント t 検定またはマンホイットニー U 検定を用い、カテゴリー変数の解析にはカイニ乗検定を使用した。

低カルシウム血症検出アルゴリズムに加える因子の最適カットオフ値の推定には、"OptimalCutpoints" R パッケージの "optimalcutpoints" を用い、受信者動作特性 (ROC) 曲線から算定した。DEN による低カルシウム血症発症のリスク要因は、多変量ロジスティック回帰にて同定した。統計的有意水準は P 値 < 0.05 とした。

研究倫理審査

本項の解析は、国立医薬品食品衛生研究所及び浜松医大の研究倫理審査委員会の承認を得て、実施した。

3-1-3 結果

デノスマブによる低カルシウム血症の検出アルゴリズムの構築

新規 DEN 処方者の 201 名のうち、除外基準に該当する症例を除いた解析対象者は 164 名であり、DEN 処方後に低カルシウム血症 (血清 Ca: < 8.5 mg/dL) を呈した患者は 29 名であった。29 名のうち、2 名の医師によるカルテレビューを行った結果、薬剤性 (DEN が要因) と診断された症例は 16 名、非薬剤性 (DEN 以外が要因) と診断された症例は 13 名であった (Figure 5)。なお診断が一致しなかった場合は、再度 2 名の専門医による協議のうえ、一致が確認された結果を用いた。確定診断の結果から、血清カルシウム値の

みを用いた低カルシウム血症症例の検出の陽性的中率（PPV）は、55.1%と算出された。

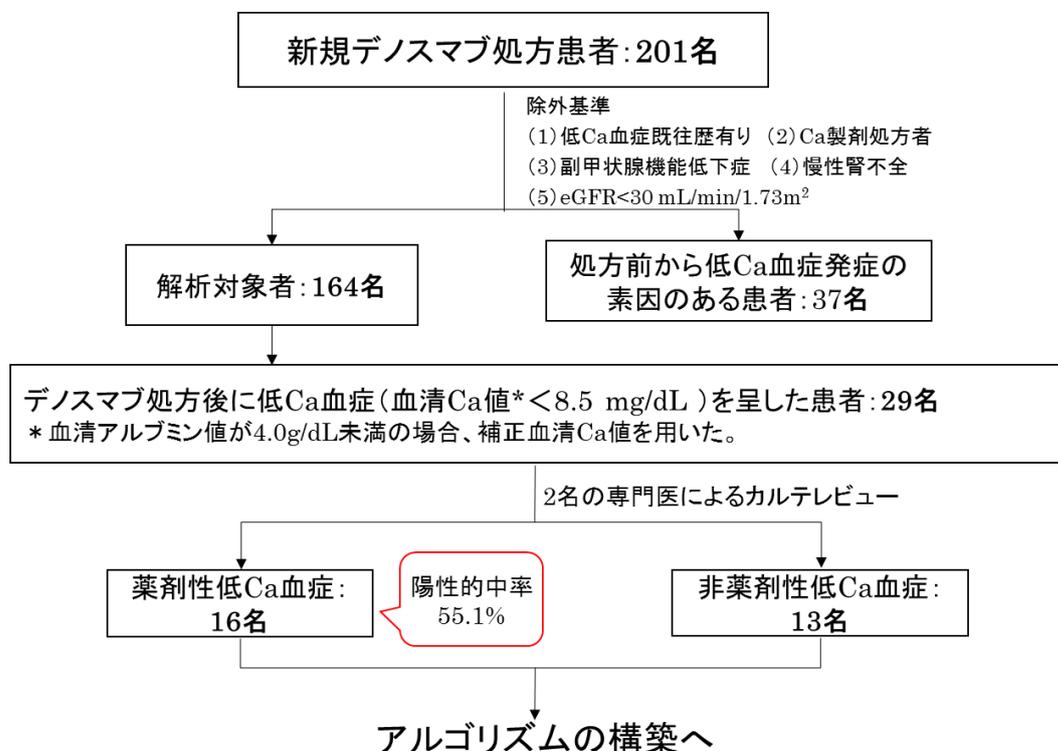


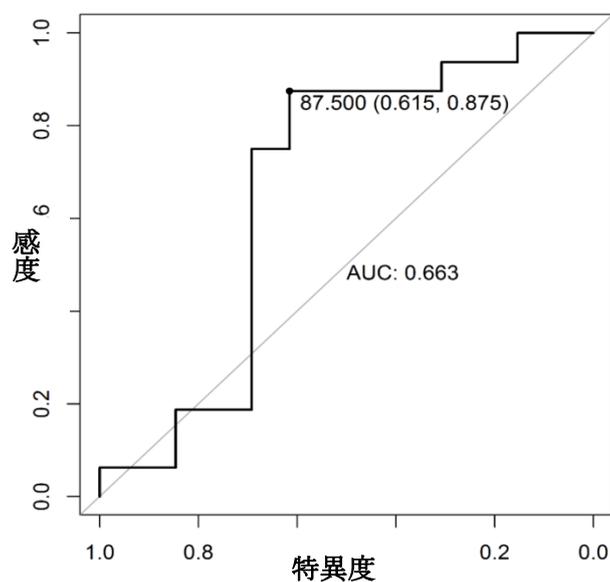
Figure 5. 低カルシウム血症検出アルゴリズム構築のフローチャート

そこで、次により高精度な低カルシウム血症検出アルゴリズムを構築するための因子を検討するため、薬剤性と診断された患者と非薬剤性と診断された患者について、基本属性（年齢、性別、チャールソン併存疾患指数、癌の種類、カルシウム製剤服用）を比較した。その結果、処方開始から低カルシウム血症発症に至るまでの期間に差が認められ、薬剤性の場合には発症までの期間が短い傾向にあった（Table 10）。

Table 10. カルテレビューに基づいた薬剤性・非薬剤性低カルシウム血症患者の基本属性

	低カルシウム血症		<i>P</i> [*]
	薬剤性	非薬剤性	
症例数 (%)	16 (55.2)	13 (44.8)	
年齢、平均(標準偏差)	62.5 (15.4)	65.7 (14.3)	0.57
性別 男性、人数(%)	11 (68.8)	10 (76.9)	0.94
女性、人数(%)	5 (31.3)	3 (23.1)	
肺がん、人数(%)	4 (25.0)	4 (30.8)	1.00
乳がん、人数(%)	2 (12.5)	1 (7.7)	1.00
前立腺がん、人数(%)	4 (25.0)	4 (30.8)	1.00
その他のがん、人数(%)	6 (37.5)	5 (38.5)	1.00
チャールソン併存疾患指数、平均(標準偏差)	7.93(4.71)	7.75 (4.5)	0.92
処方開始から発症までの期間、平均(標準偏差)	56.4 (83.3)	175.7 (221.6)	0.09
中央値(四分位範囲)	28(20.5-43.5)	108(13.0-202)	0.14
処方後 Ca 製剤服用、人数(%)	12 (75.0)	10 (76.9)	1.00
処方開始時 Ca 製剤服用、人数(%)	10 (62.5)	9 (69.2)	1.00

そこで、低カルシウム血症発症までの期間をアルゴリズム構築のための因子に加えるため、ROC 曲線を用いて、低カルシウム血症発症の最適カットオフを推定した結果、87.5 日と算出された (Figure 6)。よって、低カルシウム血症検出アルゴリズムとして、血清カルシウム値 8.5mg/dL 以下かつ発症までの期間を 90 日以内とし、構築したアルゴリズムを評価ところ、感度は 0.88、特異度は、0.62 となり、陽性的中率は、カルシウム検査値のみの 55.1%から 88.0%に上昇した。



	薬剤性	非薬剤性	感度 (95%CI)	特異度 (95%CI)	陽性 的中率
Ca 値 + 発症期間 (≤ 90 日)	陽性	14	0.88	0.62	0.88
	陰性	2	(0.55-0.94)	(0.38-0.74)	

Figure 6. 発症期間に基づく ROC 曲線とアルゴリズムの評価

薬剤性低カルシウム血症のリスク因子

DEN による薬剤性低カルシウム血症発症のリスク因子を同定するために、DEN 処方例のうち、薬剤性低カルシウム血症と確定診断された患者 16 人と、薬剤性低カルシウム非発症例 148 人の基本属性を比較した。(Table 11)。その結果、処方前アルカリホスファターゼ (ALP) 高値 (正常上限である 356IU/L 以上) の割合が、薬剤性低カルシウム血症症例において、有意に高かった。

Table 11. 薬剤性低カルシウム血症の発症例と非発症例の基本属性

	低カルシウム血症		P*
	発症例	非発症例	
症例数(%)	16 (9.8)	148 (90.2)	
年齢、平均(標準偏差)	62.5 (15.4)	67.9 (11.8)	0.19
性別 男性、人数(%)	11 (68.8)	88 (59.5)	0.65
女性、人数(%)	5 (31.3)	60 (40.5)	
肺がん、人数(%)	4 (25.0)	42 (28.4)	1.00
乳がん、人数(%)	2 (12.5)	25 (16.9)	0.92
前立腺癌、人数(%)	4 (25.0)	23 (15.5)	0.54
その他のがん、人数(%)	6 (37.5)	58 (39.5)	1.00
チャールソン併存疾患指数、平均(標準偏差)	7.93 (4.3)	6.92 (4.7)	0.43
併用薬数、平均(標準偏差)	3.75 (2.9)	3.35 (2.9)	0.61
処方開始同日カルシウム製剤処方、人数(%)	14 (87.5)	126 (85.1)	1.00
処方前 eGFR <60mL/min/1.73m ² 、人数(%)	4 (25.0)	43 (29.1)	1.96
処方前 Alb<3.7mg/dL、人数(%)	8 (50.0)	62 (41.9)	0.72
処方前 AST≥35IU/L、人数(%)	7 (43.8)	41 (27.7)	0.29
処方前 GGT≥50IU/L、人数(%)	8 (50.0)	43 (29.1)	0.15
処方前 ALT≥35IU/L、人数(%)	5 (31.3)	33 (22.3)	0.62
処方前 ALP≥356IU/L、人数(%)	11 (68.8)	44 (29.7)	P<0.01

* 連続変数は t 検定、離散変数はカイニ乗検定により P 値を算出した

eGFR: 推定糸球体濾過量、Alb: アルブミン、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT: グルタミルトランスペプチダーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ

次に、低カルシウム血症リスク要因のオッズ比を求めたところ、薬剤性低カルシウム血症患者では、処方前の血清 ALP 値高値 ($\geq 356\text{IU/L}$) の症例では、非薬剤性低カルシウム血症患者よりも 5.20 倍、リスクが高いことが判明した (Table 12)。さらに多変量ロジスティック回帰分析にて、ビタミン D 処方、併用薬数、 $\text{eGFR} \leq 60\text{mL} / \text{min} / 1.73\text{ m}^2$ またはアルブミン $\leq 37\text{ g/L}$ で調整した場合もオッズ比は有意なままであった (OR: 6.63, 95%信頼区間[CI] : 1.79-29.31)。

Table 12. 低カルシウム血症のリスク要因解析

	Crude		Adjusted	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
年齢	0.97	(0.93-1.00)	0.97	(0.92-1.02)
性別				
男性	1.50	(0.52-4.96)	1.07	(0.29-4.19)
女性	1.00	Reference	1.00	Reference
チャールソン併存疾患指数				
0-2	1.00	Reference	1.00	Reference
3-4	0.50	(0.02-5.67)	0.87	(0.03-12.22)
5-	0.87	(0.23-6.42)	0.98	(0.19-7.44)
処方開始同日カルシウム				
製剤処方	1.22	(0.31-8.12)	2.21	(0.33-44.67)
併用薬数	1.05	(0.87-1.23)	0.95	(0.74-1.17)
処方前低				
eGFR<60mL/min/1.73m ²	0.81	(0.22-2.49)	0.82	(0.20-4.65)
処方前低アルブミン血症	1.39	(0.49-3.96)	0.79	(0.20-3.11)
処方前 ALP \geq 356 IU/L	5.20	(1.78-17.32)	6.63	(1.79-29.31)

3-1-4 考察

本研究では、DENによる低カルシウム血症を精度良く検出するためのアルゴリズムの構築を目的として、さらに副次的解析としてDENによる低カルシウム血症発症のリスク因子の同定も行った。

血清カルシウム値のみを用いた検出の場合、確定診断の結果から、DENによる薬剤性低カルシウム血症患者の陽性的中率は55.1%であった。そこで薬剤性と非薬剤性の低カルシウム血症患者で異なる条件を調べたところ、薬剤性患者の場合、薬剤投与から概ね90日以内に発症する割合が高いことが示唆された。よって、低カルシウム血症の発症期間を90日以内に限定する条件をアルゴリズムに加えた結果、血清カルシウム値のみで検出するより高精度でDENによる低カルシウム血症を検出できることを明らかとした(陽性的中率88%)。DENによる低カルシウム血症時期に関するこれまでの報告によると、グレード2以上の初回発症までの中央値は3.8ヶ月¹⁷⁾、あるいは低カルシウム血症の診断までの中央値は25.0日¹⁸⁾という知見と大きく異ならないと考えられた。

次に、DENによる低カルシウム血症のリスク要因について検討したところ、処方開始前の血清ALPが高値(≥ 356 IU/L)であることが、リスク要因の一つと示唆された。ALP高値との関連については、他の研究においても報告されている^{26,27)}。一方、腎機能障害も低カルシウム血症のリスク要因として報告されているが²⁾、本研究では、あらかじめ重度の腎機能障害の患者は除外しているため、リスク要因として検出されなかったものと考えられる。

ALPは、アルカリ性の環境でリン酸化合物を加水分解する働きを持つ酵素で、種々のアイソザイムが存在する。ほとんど全ての臓器に発現がみられるが、特に肝臓、腎臓、骨、小腸などに多く発現している。骨に発現する骨型ALPは、骨形成に関与している。癌の進行(骨転移)した状態では、RANKLの生成が促進し破骨細胞による骨吸収が促進しており、同時に骨形成がなされるような生体反応も起こっているため、骨型ALP産生が上昇している。デノスマブを投与すれば、破骨細胞の機能(骨吸収)が抑制された状態となる。もともと骨型ALPが高値の場合(骨形成促進)、血中カルシウム消費が促進した状態となり、その際にデノスマブが投与されると、骨吸収が抑制され、血中へのカルシウム遊離が抑制されるため、低カルシウム血症を起こしやすくなるという機序が考

えられた。

本項の解析には、いくつかの限界点がある。医療情報データベースを用いた解析では、検査値を利用できる利点があるが、レトロスペクティブな解析であることから、必ずしも必要なデータを得られるとは限らない。今回の解析では、血清カルシウム値（総カルシウム値）を用いたが、前述のようにこの指標は血清アルブミン値に影響を受けるため、血清アルブミン値のデータも必要となる。しかし、血清カルシウム値と血清アルブミン値を同時に測定されていない場合もあった。また、リスク要因の同定においては、骨型 ALP を対象とするのが望ましいが、本指標は日常的に測定されていないため、骨型 ALP レベルと DEN 誘発性低カルシウム血症との関連性を直接評価することはできなかった。

よって、さらに症例数の規模を拡大した研究により、本研究結果を検証する必要があると考えられる。

第3章 第2項 行政施策の影響評価

3-2-1 諸言

本項では、医療情報データベースに対し、前項にて構築した低カルシウム血症検出アルゴリズムを適用して、デノスマブの低カルシウム血症に対する行政施策（安全性速報）の医療現場における影響を、同効薬であるゾレドロン酸を比較対照薬として、評価し、第2章のJADERの結果を検証することを目的とした。

3-2-2 解析方法

データソース

共同研究先である浜松医大、東京大、香川大及び九州大学病院の医療情報データベースより対象患者の傷病名、薬剤処方状況および臨床生化学検査値のデータを抽出した。

対象者及び薬剤性低カルシウム血症の定義

対象者として、2012年4月1日から2014年9月30日までの期間に、DENを新規処方された患者を抽出した。本研究では、前章で構築した薬剤性低カルシウム血症検出アルゴリズム、すなわち、DEN投与後90日以内に血清カルシウム値が8.5mg/dL未満に減少した症例を、薬剤性低カルシウム血症と定義した。

評価方法

本研究では、対象薬全処方者に対するカルシウム製剤同時投与割合、血清カルシウム値検査実施割合、低カルシウム血症発症割合を評価指標とし、JADERの解析同様、(i) Pre：施策前（2012年4月～9月）、(ii) Post1：施策後1年間（2012年10月～2013年9月）、(iii) Post2：施策後1～2年間（2013年10月～2014年9月）の3期間に分け、Preに対するPost1及びPost2の各評価指標のオッズ比を薬剤間で比較した。また、Difference In

Difference (DID) 法による比較対照薬（ゾレドロン酸）との差を考慮した解析も行った。DID 法とは、介入による影響を受けるグループ（DEN）と受けないグループ（ZOL）の間で、介入前後のアウトカムを比較し、自然経過による変化（即ち、ZOL における変化）の影響を取り除くことで、介入による実質的な効果を評価する方法である(Figure 7)。

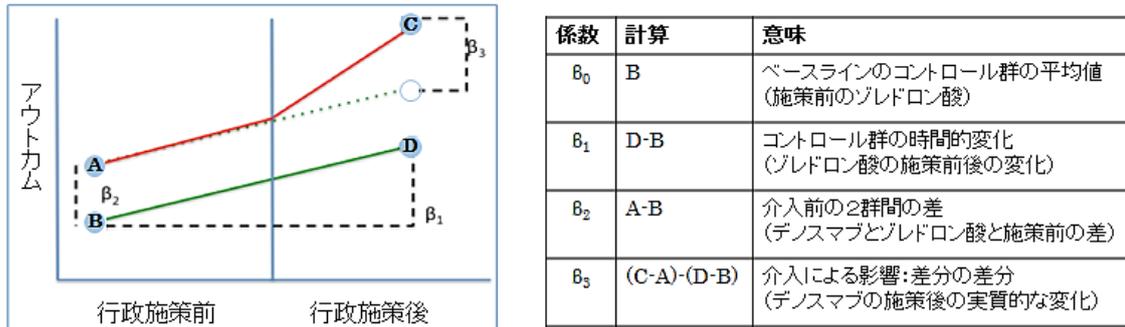


Figure 7. DID 法

本解析では、DEN とゾレドロン酸のアウトカムの差について、期間による影響(Pre に対する Post1 または Post2)を、下記モデル式 (式 4) を用いて、 β_3 の P 値を基に評価した。

$$y = \beta_0 + \beta_1 \text{Period}_i + \beta_2 \text{Treatment}_i + \beta_3 \text{Treatment}_i \times \text{Period}_i + \varepsilon_i \quad \dots\dots (式 4)$$

y : アウトカム, Treatment_i : 治療群 or コントロール群、

Period_i : Pre to Post1 or Post2

各評価指標の Pre に対するオッズ比の統計解析は、R for Windows バージョン 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行い、DID 法については、SAS Enterprise Guide 6.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.)を用いて行った。統計学的有意差は、 $P < 0.05$ とした。

研究倫理審査

本項の解析は、国立医薬品食品衛生研究所、浜松医大、東大、香川大ならびに九大の研究倫理審査委員会における承認を得て実施した。

3-2-3 結果

デノスマブに対する行政施策前後の各評価指標の時間的変化

調査期間（2012年4月から2014年9月）において、DENの新規処方者数はPreで84件、Post1では220件、Post2では457件であった。一方、ゾレドロン酸の新規処方者数はPreで154件、Post1では205件、Post2では144件であった。行政施策前後の各評価指標の時間的変化を調べた結果、カルシウム製剤の同時処方者割合は、施策後のPost1より増加傾向にあり、血清カルシウム検査実施者の割合は、安全性速報発出前の添付文書改訂前から増加傾向が見られ、既に90%以上に達していた。また、低カルシウム血症発症者の割合は、安全性速報発出後の大きな変動は見られなかった（Figure 8）。

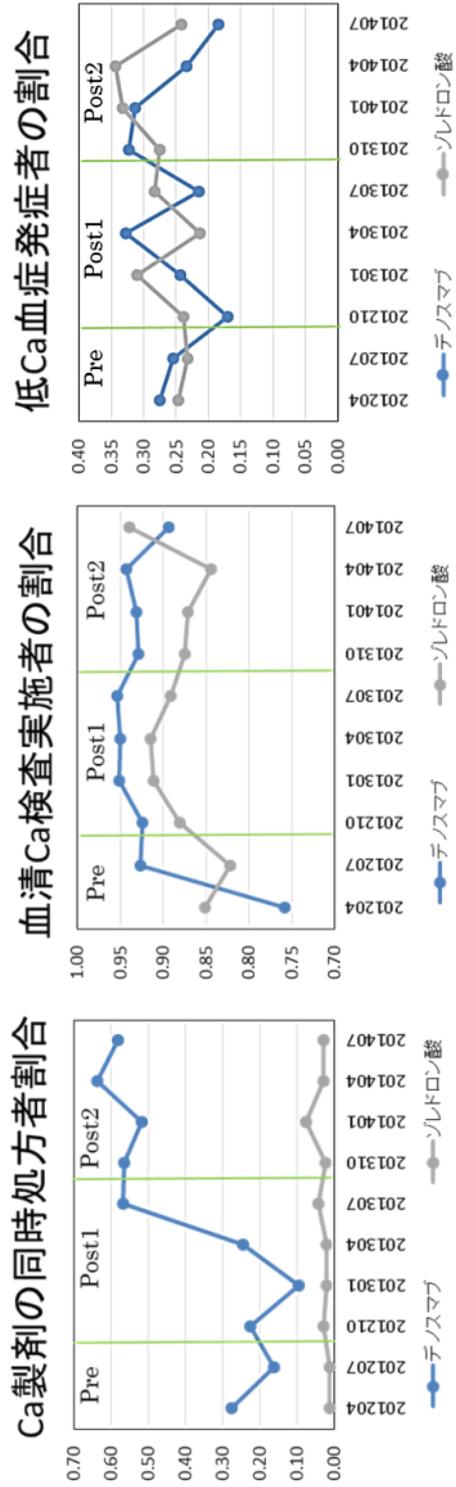


Figure 8. デノスマブに対する行政施策前後の各評価指標の時間的変化

各種評価指標の推移

次に、各評価指標について、期間ごとの推移を求めたところ、カルシウム製剤同時処方者の割合は、Pre に比して、デノスマブに対する安全性速報発出後の Post1、特に Post2 において有意に増加した。カルシウム検査実施割合では、デノスマブの安全性速報発出後から増加傾向が認められたが、有意な変化ではなかった (Table 13)。

次に対照としたゾレドロン酸処方者においても同様に各評価指標のオッズ比を求めたところ、カルシウム製剤同時処方者割合及び検出アルゴリズムに基づく低カルシウム血症発症割合の、いずれの指標についても有意差は認められなかった (Table 14)。

Table 13. デノスマブ新規処方者におけるカルシウム製剤同時処方、血清カルシウム検査実施および低カルシウム血症発症者割合の推移

	2012年4月 ～2012年9月	2012年10月 ～2013年9月	2013年10月 ～2014年9月
	Pre	Post1	Post2
症例数	84	220	457
Ca 製剤の同時処方者(割合)	17(20.2%)	68(30.9%)	263(57.5%)
オッズ比[95%信頼区間]	1.00 [Reference]	1.76 [0.94-3.44]	5.34 [2.98-10.00]
血清 Ca 検査実施者(割合)	73(86.9%)	208(94.5%)	423(92.6%)
オッズ比[95%信頼区間]	1.00 [Reference]	2.61 [0.99-6.76]	1.87 [0.82-4.00]
オーダー数	356	1203	2306
平均検査回数 (/処方/人)	4.2	5.5	5.0
血清 Ca 値<8.5mg/dL者(割合) (投薬後 90 日以内)	22(26.2%)	53(24.1%)	121(26.5%)
オッズ比[95%信頼区間]	1.00 [Reference]	0.89 [0.49-1.68]	1.01 [0.59-1.81]

Table 14. ゼレドロン酸新規処方者におけるカルシウム製剤同時処方、血清カルシウム検査実施および低カルシウム血症発症者割合の推移

	2012年4月 ～2012年9月	2012年10月 ～2013年9月	2013年10月 ～2014年9月
	Pre	Post1	Post2
症例数	154	205	144
Ca製剤の同時処方者数(割合)	2(1.3%)	6(2.9%)	6(4.2%)
オッズ比[95%信頼区間]	1.00 [Reference]	2.29 [0.40-23.47]	3.30 [0.58-33.87]
血清Ca検査実施者(割合)	129(83.8%)	184(89.8%)	127(88.2%)
オッズ比[95%信頼区間]	1.00 [Reference]	1.70 [0.87-3.34]	1.45 [0.71-3.00]
オーダー数	947	1202	1060
平均検査回数 (/処方/人)	6.1	5.9	7.4
血清Ca値<8.5mg/dL(割合) (投薬後90日以内)	37(24.0%)	53(25.9%)	43(29.9%)
オッズ比[95%信頼区間]	1.00 [Reference]	1.10 [0.66-1.85]	1.34 [0.78-2.33]

DID法 (差分の差分分析)

次に、DID法 (差分の差分分析) による評価も実施した。Pre から Post1 への変化を検討したところ、ゼレドロン酸の変動と比較して、DEN 症例では、カルシウム製剤の同時処方割合及び検査実施割合は増加の傾向にあり、低カルシウム血症発症割合は減少の傾向にあったが、何れも有意な差ではなかった (Table 15)。一方、Pre から Post2 への変化を検討したところ、DEN 症例では、カルシウム製剤の同時処方割合が有意に増加していた。し

かし、検査実施割合と低カルシウム血症発症割合は、何れも有意な差ではなかった (Table 16)。

Table 15. DID 法によるデノスマブに対する施策影響の解析 (Pre-Post1)

	係数	95%CL	P
Ca 製剤の同時処方割合	β_3 0.049	-0.199 0.296	0.699
血清 Ca 検査実施割合	β_3 0.040	-0.048 0.127	0.377
低 Ca 血症発症割合	β_3 -0.047	-0.144 0.049	0.336

Table 16. DID 法によるデノスマブに対する施策影響の解析 (Pre-Post2)

	係数	95%CL	P
Ca 製剤の同時処方割合	β_3 0.329	0.243 0.414	<.0001
血清 Ca 検査実施割合	β_3 0.036	-0.065 0.136	0.485
低 Ca 血症発症割合	β_3 -0.060	-0.159 0.039	0.233

低カルシウム血症のグレード別の推移

なお、低カルシウム血症発症割合の推移をグレード別で解析した結果、より重篤な低カルシウム血症 (特にグレード 3 及び 4) の発症割合は、施策後に減少傾向にあることが明らかとなった (Table 17)。

Table 17. 低カルシウム血症のグレード別発症割合の推移

	2012年4月 ～2012年9月	2012年5月 ～2012年10月	2012年6月 ～2012年11月
	Pre	Post1	Post2
グレード1 (補正血清Ca値<8.0-8.5mg/dL)	26.2%	30.0%	32.6%
グレード2 (補正血清Ca値<7.0-8.0mg/dL)	11.9%	10.9%	8.3%
グレード3 (補正血清Ca値<6.0-7.0mg/dL)	2.4%	1.8%	1.3%
グレード4 (補正血清Ca値<6.0mg/dL)	1.2%	0.5%	0.0%

3-2-4 考察

四病院の医療情報データベースを用いて、デノスマブの低カルシウム血症に対する行政施策（安全性速報）の効果について、前項で構築した検出アルゴリズムを適用し、対象薬全処方者に対するカルシウム製剤同時処方割合、血清カルシウム値検査実施割合及び低カルシウム血症発症割合を評価指標として、2種の解析手法により評価した。行政施策前（Pre）に対する施策後（Post1 及び Post2）のオッズ比をデノスマブとゾレドロン酸で比較した結果、ゾレドロン酸処方者においては何れの評価指標も有意な変化は見られなかった。一方、デノスマブ処方者においては、カルシウム製剤同時処方者割合が施策後に増大し、Post2 で有意に増加していることが明らかとなった。

また、ゾレドロン酸を比較対照とした DID 法による解析においても、デノスマブ処方

者のカルシウム製剤同時処方者割合が、Post1 より増加し、Post2 にかけて有意に増加していることが示された。

本研究の結果から、DEN 新規処方者において、カルシウム製剤同時処方割合が、施策（安全性速報）後に有意に増加していることが明らかとなり、このことから低カルシウム血症予防のための施策が医療現場に反映していたことが示唆された。特に施策後の Post2 にかけて、有意なカルシウム製剤処方割合の増加が見られた理由としては、2013 年 5 月に DEN による低カルシウム血症の治療・予防を目的としたカルシウム製剤（デノタス）の販売が開始されたことから、これが予防薬処方をさらに推進した可能性も考えられる。

一方、血清カルシウム検査の実施割合は、増加の傾向は有るものの有意ではなく、また低カルシウム血症発症割合に実質的な差は認められなかった。これに関しては、安全性速報発出前にも添付文書への低カルシウム血症に関する注意喚起が追記されていたが（2012 年 7 月）、今回の調査施設においては施策前におけるカルシウム検査実施割合は 8 割を超えており、低カルシウム血症発症割合も低かったことがその要因として推察された。また、軽度の低カルシウム血症（血清カルシウム値 8.5 付近）の発現は認められるが、より重篤な低カルシウム血症の割合は、施策後に減少傾向にあることが明らかとなった。そのため、副作用の対応を考慮しつつも有効性を重視して治療している可能性がある。よって、臨床的に問題となる低カルシウム血症に対しては軽減効果があったことが示唆される。

第4章 総括

総括と提言

本研究では、デノスマブによる低カルシウム血症に対する行政施策の影響評価のため、各データベースの特徴を活かしたそれぞれの評価指標を用いて解析を行い、総合的に考察を行った。

緊急安全性情報が平成19年3月の「タミフル服用後の異常行動について」以降、発出されていない一方で、安全性速報は、平成20年以降、10種類が発出されており、医薬品の安全対策上、重要な意味を有している。前記の緊急安全性情報の臨床現場における影響に関しては、十分反映が認められたとの結果が報告されている³⁾が、安全性速報の影響に関しては、報告されていなかった。解析の結果、JADERを用いたROR、及び医療情報データベースを用いたカルシウム製剤の同時処方割合に関して、いずれもPost1から変化の傾向が見られ、Post2で有意となった。このことから、デノスマブによる低カルシウム血症予防のための施策が医療現場で反映されていたことが強く示唆された。Post2で有意となった要因の1つとして、Post1の後半に低カルシウム血症の治療・予防を目的としたカルシウム製剤（デノタス）の販売が開始されたことから、医療現場での対応が取りやすくなり、これが上記の変化に繋がった可能性が考えられる。このように施策に対する容易で具体的な対応についても示すことも重要であると考ええる。

安全性速報は、緊急安全性情報と同様に、発出後1ヶ月以内に全医療施設に伝達されることから、施策への迅速な反映には、医療現場において取りうる具体的で容易な対応方法の提示など、対応環境の整備まで製薬会社や行政が示すことが重要と考えられる。

一方、安全性速報発出前に添付文書の改訂が行われていたにも関わらず、死亡例が報告された。本研究では、添付文章の改訂時点では、カルシウム製剤同時処方者数の割合は増加傾向にあるものの有意ではなかった。今後は、死亡例が報告される前に、臨床現場で十分な対応が取れる具体的な内容を含む施策を行うことが、重要であると考ええる。例えば、

低カルシウム血症の症例が報告された時点で、データベースを用いて ALP 高値がリスク因子となることを明らかにすることができていれば、死亡例は防げた可能性がある。よって、迅速に疫学解析可能な市販後におけるデータベース調査は重要である。平成 30 年 4 月より利用可能となった MID-NET の今後の活用が期待される。

本研究及び先行研究により、ALP 高値は、デノスマブ投与時の低カルシウム血症発症のリスク要因となることが明らかとなった。推定される ALP 高値の機序から、他の医薬品による低カルシウム血症についても、リスク要因となりうると考えられる。現在の添付文書では、リスク要因の記載はほとんどされていないが、臨床上有用なバイオマーカーや背景因子は副作用回避に役立つものであり、今後はそのエビデンスレベルに応じて、慎重投与、重要な基本的注意、または副作用等の項目に記載し、医療機関に周知すべきと考えられる。またリスク要因の解析をすることは、他の同様の副作用報告のある医薬品にも注意を向けることができると考えられ、さらなる研究の推進が必要であるが、データベース解析はその探索の有力な手段となることが本研究で示唆された。

なお、これらのデータベースを用いた解析では、レトロスペクティブな解析であることから、全てのバイアスを制御することはできないが、今回は複数のデータベースを用いて施策反映傾向が認められたことから、比較的確度の高い評価結果が得られたと考える。

結語

二種のデータベースの解析により、デノスマブによる低カルシウム血症に対する行政施策（安全性速報）は、医療現場に反映されていたことが強く示唆された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、親身に御指導、御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科医薬品評価学分野 客員教授（兼 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 部長）齋藤嘉朗先生に謹んで感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、懇切丁寧な御指導、御鞭撻を賜りました国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第1室 室長 佐井君江先生に深く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、有益なご助言、御協力またご指導賜りました、東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野 教授 平澤典保先生に心より御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、御助言、御指導を賜りました国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第1室 主任研究官 今任拓也先生に厚く御礼申し上げます。

本研究に際し、ご協力いただきました、浜松医科大学 川上純一先生、木村通男先生、堀雄史先生、東京大学医学部附属病院 大江和彦先生、平松達雄先生、九州大学病院 中島直樹先生、山下貴範先生、香川大学医学部附属病院 横井英人先生、片岡洋子先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) Hoffman KB, Dimbil M, Tatonetti NP, Kyle RF. A pharmacovigilance signaling system based on FDA regulatory action and post-marketing adverse event reports. *Drug Saf.*, **39**, 561-575 (2016).
- 2) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Saito Y. Impact of Japanese regulatory action on metformin-associated lactic acidosis in type II diabetes patients. *Int. J. Clin. Pharm.*, **37**, 537-545 (2015).
- 3) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Antoku Y, Nakashima N, Yokoi H, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami L, Saito Y. Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a ‘Dear Doctor’ letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel. *J. Clin. Pharm., Ther.*, **39**, 361-367 (2014).
- 4) Ooba N, Yamaguchi T, Kubota K. The impact in Japan of regulatory action on prescribing of dopamine receptor agonists: analysis of a claims database between 2005 and 2008. *Drug Saf.*, **34**, 329-338 (2011).
- 5) U.S. Food and Drug Administration “Safety information, Xgeva (denosumab)” (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303740.htm>) issued June 2015.
- 6) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) “Denosumab: updated recommendations” (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-updated-recommendations>) issued 25 September, 2014.
- 7) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency “Dear Healthcare Professional Letter of Rapid Safety Communication, RANMARK”

- (<https://www.pmda.go.jp/files/000153380.pdf>) issued 11 September, 2012.
- 8) Hoffman KB, Dimbil M, Tatonetti NP, Kyle RF. A Pharmacovigilance Signaling System Based on FDA Regulatory Action and Post-Marketing Adverse Event Reports. *Drug Saf.*, **39**, 561-575 (2016).
 - 9) Hauben M, Horn S, Reich L. Potential use of data-mining algorithms for the detection of 'surprise' adverse drug reactions. *Drug Saf.*, **30**, 143-155.2013 (2007).
 - 10) van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf.*, **26**, 293-301 (2003)
 - 11) Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.*, **10**, 796-803 (2013).
 - 12) Nakamura M, Umetsu R, Abe J, Matsui T, Ueda N, Kato Y, Sasaoka S, Tahara K, Takeuchi H, Kinosada Y. Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse drug events. *J Pharm Health Care Sci.*, **1**, 34 (2015).
 - 13) Narushima D, Kawasaki Y, Takamatsu S, Yamada H. Adverse events associated with incretin-based drugs in Japanese spontaneous reports: a mixed effects logistic regression model. *PeerJ.*, 4:e1753 (2016).
 - 14) Fujiwara M, Kawasaki Y, Yamada H. A Pharmacovigilance Approach for Post-Marketing in Japan Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database and Association Analysis. *PLoS One.*, **11**:e0154425 (2016).
 - 15) Abe J, Umetsu R, Mataka K, Kato Y, Ueda N, Nakayama Y, Hane Y, Matsui T, Hatahira H, Sasaoka S, Motooka Y, Hara H, Kato Z, Kinosada Y, Inagaki N, Nakamura M. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal

- necrolysis using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Pharm Health Care Sci.*, 2:14 (2016).
- 16) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, **29**, 1125-1132 (2011).
- 17) Qi WX, Lin F, He AN, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies. *Curr Med Res Opin.*, **29**, 1067-1073 (2013).
- 18) Body JJ, Bone HG, de Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damião R, Fizazi K, Henry DH, Ibrahim T, Lipton A, Saad F, Shore N, Takano T, Shaywitz AJ, Wang H, Bracco OL, Braun A, Kostenuik PJ. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer.*, **51**, 1812-1821 (2015).
- 19) Domschke C, Schuetz F. Side effects of bone-targeted therapies in advanced breast cancer. *Breast Care (Basel).*, **9**, 332-336 (2014).
- 20) Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.*, **10**, 257-275 (2014).
- 21) Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf.*, **30**, 891-898 (2007).

- 22) Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, Kimotsuki T, Kobayashi T, Kuriki H, Nakayama T, Okugawa S, Sugimura Y, Tomita M, Takahashi Y. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *PLoS One.*, **10**, e0126413 (2015).
- 23) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *BMJ.* **4**, 643-646 (1973).
- 24) Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. *J Clin Pathol.* **32**, 56-60 (1979).
- 25) Maeda Y, Shiigai T. Blood ionized calcium fraction in various serum albumin levels surveyed in non-dialysis patients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* **47**(7), 821-827 (2005)
- 26) Body J - J, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer.* **51**, 1812 - 1821 (2015).
- 27) Kinoshita Y, Arai M, Ito N, et al. High serum ALP level is associated with increased risk of denosumab - related hypocalcemia in patients with bone metastases from solid tumors. *Endocr J.* **63**, 479 - 484 (2016).