

MID-NET・NDB の行政利活用の調査実施状況について  
 (令和3年3月13日～令和3年7月9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<br>公表日    | 調査結果の<br>概要 | 備考 |
|--|--|----------------|-------------|----|
| NDB を用いたトリプタン系<br>薬剤の使用過多に関する<br>処方実態調査    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• エレトリプタン臭化水素酸塩</li> <li>• スマトリプタンコハク酸塩</li> <li>• スマトリプタン</li> <li>• ゾルミトリプタン</li> <li>• ナラトリプタン塩酸塩</li> <li>• リザトリプタン安息香酸塩</li> </ul>   | 2021年<br>4月12日 | 別添資料1)      | -  |
| NDB を用いたフルオロキノ<br>ロン系抗菌薬による網膜<br>剥離のシグナル検出 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• オフロキサシン</li> <li>• メシル酸ガレノキサシン水和物</li> <li>• シタフロキサシン水和物</li> <li>• ピペミド酸水和物</li> <li>• シプロフロキサシン</li> <li>• プルリフロキサシン</li> <li>• 塩酸シプロフロキサシン</li> <li>• レボフロキサシン水和物</li> <li>• モキシフロキサシン塩酸塩</li> <li>• 塩酸ロメフロキサシン</li> <li>• トスフロキサシントシル酸塩水和物</li> </ul> | 2021年<br>4月12日 | 別添資料2)      | -  |

|                                      |  |                |        |   |
|--------------------------------------|--|----------------|--------|---|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ガチフロキサシン水和物</li> <li>• ノルフロキサシン</li> <li>• オゼノキサシン</li> <li>• パズフロキサシンメシル酸塩</li> <li>• ナジフロキサシン</li> <li>• エノキサシン水和物</li> <li>• フレロキサシン</li> <li>• スパルフロキサシン</li> </ul> |                |        |   |
| NDB を用いたバルサルタン錠「AA」の累積処方量等に関する処方実態調査 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• バルサルタン錠 20 mg「AA」、同錠 40 mg、同錠 80 mg、同錠 160 mg</li> </ul>  | 2021年<br>6月30日 | 別添資料3) | - |
| NDB を用いたメトホルミン製剤の処方実態調査              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• メトホルミン塩酸塩を含有する製剤</li> </ul>   | 2021年<br>6月30日 | 別添資料4) | - |

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果の概要

2021年4月12日

|                |  |
|----------------|--|
| 調査・研究の名称       | NDB を用いたトリプタン系薬剤の使用過多に関する処方実態調査  |
| 調査対象品目         | 下記のトリプタン系薬剤<br>エレトリプタン臭化水素酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン塩酸塩、リザトリプタン安息香酸塩   |
| 調査背景           | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ トリプタン系薬剤は、中等度から重度の片頭痛の急性期治療に用いられている医薬品であるが、薬剤の使用過多による頭痛を引き起こす可能性が指摘されている<sup>1</sup>。</li> <li>■ 2018年3月時点（調査計画時）において、トリプタン系薬剤の使用過多による頭痛に関連した副作用は国内で14例、海外で212例が報告されている。</li> <li>■ しかしながら、本邦のトリプタン系薬剤の使用実態は不明であり、適切な安全対策措置を検討するためには、薬剤の使用過多による頭痛に関し、さらなる情報の収集が必要である。</li> </ul>  |
| 調査目的           | トリプタン系薬剤の総処方患者数及び処方量を調査し、薬剤の使用過多に関する処方実態について検討する。  |
| NDBの選定理由とデータ期間 | <p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2016年3月31日</p>   |
| 調査方法の概略        | <p>データ期間において、トリプタン系薬剤の処方が認められた総処方患者数を特定した。該当患者について、各トリプタン系薬剤別の月間処方量を確認し、各トリプタン系薬剤の1回量又は1日上限量を踏まえてスマトリプタンコハク酸塩に換算して合算することで、トリプタン系薬剤としての月間総処方量を算出した。</p> <p>薬剤の使用過多が疑われる患者については、国際頭痛分類第3版<sup>2</sup>を参考に作成した下記の定義に基づき特定した。</p> <p><b>【定義①】</b>以下のA)又はB)に該当する。</p> <p>A) 4カ月以上の連続した期間、月間総処方量がスマトリプタンコハク酸塩錠の1回量を10倍した量（500mg）を超える。</p> <p>B) ある月の月間総処方量がスマトリプタンコハク酸塩の1回量を10倍した量（500mg）×整数値Xを超え、次回のトリプタン系薬剤の処方月が、ある月から数えてXカ月以内にある（Xは4以上とする）。</p> <p><b>【定義②】</b>上記の定義①のA)及びB)を、スマトリプタンコハク酸塩の「1回量を10倍した量（500mg）」から「1日上限量を10倍した量（2,000mg）」に変更した定義。</p> |

調査結果  
の概略

■ トリプタン系薬剤の処方実態

- データ期間におけるトリプタン系薬剤の総処方患者数は 2,078,556 人であった。該当患者のうち、定義①に該当する患者は 102,871 人 (4.95%) で、定義②に該当する患者は、16,426 人 (0.79%) であった (図 1)。

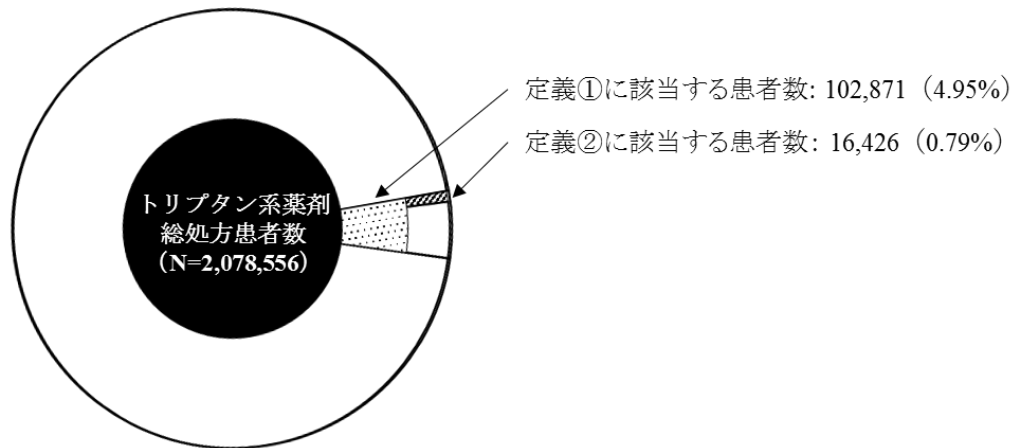


図 1. 総処方患者数に占めるトリプタン系薬剤の使用過多が疑われる患者の割合

■ 結果を踏まえた考察

- 本邦において、トリプタン系薬剤の使用過多が疑われる患者が一定程度存在すると考えられた。
- なお、本調査で用いた薬剤の使用過多が疑われる患者の定義はバリデーションされていないこと、レセプトにおける処方量は服用量と同一ではない場合があることなどを踏まえ、結果の評価においては一定の限界があることに留意が必要である。

<sup>1</sup> 日本神経学会・日本頭痛学会. 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院. 2013.

<sup>2</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果の概要

2021年4月12日

|                 |   |
|-----------------|---|
| 調査・研究の名称        | NDB を用いたフルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離のシグナル検出  |
| 調査対象品目          | 主に下記のフルオロキノロン系抗菌薬<br>オフロキサシン、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物、ピペミド酸水和物*、シプロフロキサシン、プルリフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、レボフロキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、塩酸ロメフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ガチフロキサシン水和物、ノルフロキサシン、オゼノキサシン*、パズフロキサシンメシル酸塩、ナジフロキサシン、エノキサシン水和物、フレロキサシン、スパルフロキサシン   |
| 調査背景            | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 欧州において、フルオロキノロン系抗菌薬と視覚障害に関し、①非臨床データからフルオロキノロン系抗菌薬の眼毒性が示唆されていること、②報告数は少ないものの、少なくとも関連があるかもしれない（<b>at least possibly related</b>）と判断された副作用報告があること、③一定の見解は得られていないが、視覚障害の中でも網膜剥離に関するリスク増加に関する複数の文献報告<sup>1,2</sup>があること等に基づき、リスクは否定できないと判断され、その重篤性も考慮し、視覚障害に関して、添付文書が改訂された<sup>3</sup>。また、カナダ及びシンガポールでは網膜剥離に関して、添付文書が改訂された<sup>4,5</sup>。</li> <li>■ しかしながら、フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離については、リスク上昇が認められないといった報告<sup>6,7,8,9,10</sup>もあり見解が一致しておらず、また、本邦では、2004年4月以降にフルオロキノロン系抗菌薬の網膜剥離に関する副作用報告はなく（2019年7月時点）、更なる情報の収集が必要である。</li> </ul> |
| 調査目的            | フルオロキノロン系抗菌薬及び他のクラスの抗菌薬（セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬、ペネム系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬）を対象に、網膜剥離リスクについてクラス別及び投与経路別に調査し、シグナルの有無について検討する。  |
| NDB の選定理由とデータ期間 | <p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間： 2010年8月1日～2016年3月31日</p>   |
| 調査方法の概略         | シグナル検出のための調査デザインとして <b>Sequence Symmetry Analysis (SSA)</b> を用いた。データ期間において、フルオロキノロン系抗菌薬の処方があり、かつ、網膜剥離の発現（網膜剥離に関連する外科的処置の実施月において、網膜剥離に関連する傷病名が付与されている場合に発現と定義）がある患者を特定し、関連性が示唆される期間として初回処方日と発現日の日数差が90日以内の患者を解析対象とした。なお、新規の処方及びイベントを対象とするため2010年8月1日から2011年3月31日までにフルオロキノロン系抗菌薬の処方又は網膜剥離の発現がある患者を除外し、フルオロキノロン系抗菌薬の初  |

\* ピペミド酸水和物及びオゼノキサシンはフルオロキノロン系抗菌薬ではないものの、キノロン系抗菌薬として広く検討するため調査の対象品目とした。

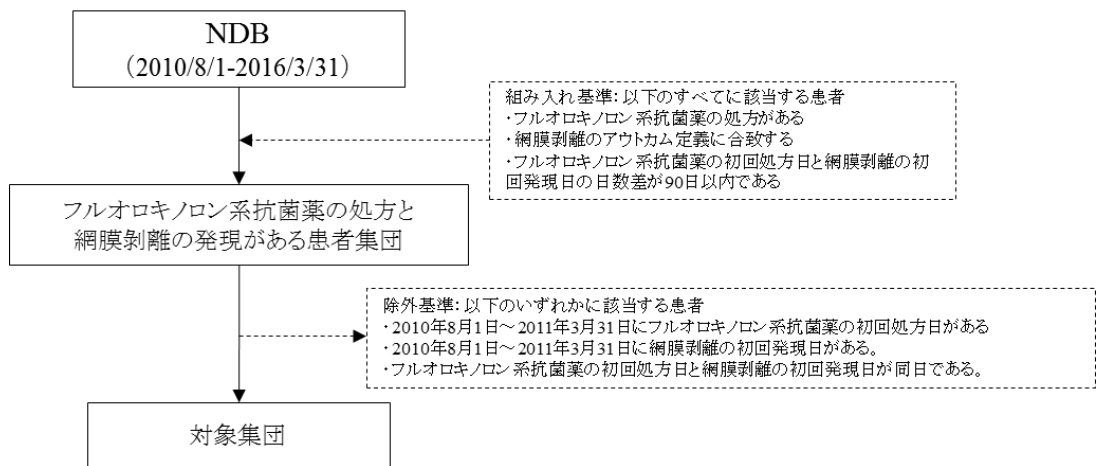
回処方日と網膜剥離の初回発現日が同日である患者についてもイベントの時系列が区別できないため除外した。

シグナルの指標として、順序比（フルオロキノロン系抗菌薬の処方日が網膜剥離の発現日より先行する患者÷網膜剥離の発現日がフルオロキノロン系抗菌薬の処方日より先行する患者）を算出した。また、季節による抗菌薬の処方動態の変動等を考慮した調整後順序比も算出した。なお、フルオロキノロン系抗菌薬以外のクラスの抗菌薬（投与経路を区別しない）についても、同様に検討した。

眼科周術期無菌化療法に用いられるフルオロキノロン系抗菌薬については、その臨床使用方法から誤ってシグナルが検出される可能性があるため、投与経路別（全身曝露製剤、点眼・眼軟膏以外の局所製剤、眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏）に、順序比と調整順序比をそれぞれ算出した。

■ フロー図

➤ 以下のフロー図は、投与経路を区別しないフルオロキノロン系抗菌薬のフロー図である。



調査結果  
の概略

図 1. フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離のシグナル検出における対象集団特定のフロー図

■ 結果

- 投与経路を区別しない場合において、フルオロキノロン系抗菌薬の調整順序比が 2.76（95%信頼区間：2.72-2.80）と高く、その他の抗菌薬では、臨床的に重要と考えられる順序比の上昇は認められなかった（表 1）。
- フルオロキノロン系抗菌薬について、投与経路を区別した解析では、眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏のみで調整順序比が有意に高かった（2.91：95%信頼区間 2.87-2.95）（表 2）。なお、抗菌薬の初回処方日と網膜剥離の発現日の日数差が 180 日以内、365 日以内、1095 日以内又は限定しない場合についても解析を実施したが、同様の傾向が認められた。

表 1. 抗菌薬のクラス別の順序比・調整順序比（日数差 90 日以内）

|              | 対象<br>患者数 | 順序比  | 調整順序比<br>(95%信頼区間) |
|--------------|-----------|------|--------------------|
| フルオロキノロン系抗菌薬 | 81,686    | 2.86 | 2.76 (2.72-2.80)   |
| セフェム系抗菌薬     | 51,006    | 0.96 | 0.93 (0.91-0.95)   |
| マクロライド系抗菌薬   | 16,747    | 1.12 | 1.09 (1.06-1.13)   |
| ペニシリン系抗菌薬    | 10,358    | 0.93 | 0.93 (0.89-0.96)   |
| ペネム系抗菌薬      | 3,866     | 0.98 | 0.97 (0.91-1.04)   |
| アミノグリコシド系抗菌薬 | 15,287    | 0.69 | 0.67 (0.65-0.69)   |
| テトラサイクリン系抗菌薬 | 2,950     | 1.02 | 1.01 (0.94-1.09)   |

表 2. フルオロキノロン系抗菌薬の投与経路別の順序比・調整順序比（日数差 90 日以内）

|                        | 対象<br>患者数 | 順序比  | 調整順序比<br>(95%信頼区間) |
|------------------------|-----------|------|--------------------|
| 全身曝露製剤                 | 22,253    | 0.99 | 0.97 (0.95-1.00)   |
| 点眼・眼軟膏以外の局所製剤          | 3,860     | 1.07 | 1.06 (0.99-1.13)   |
| 眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏 | 105,265   | 2.98 | 2.91 (2.87-2.95)   |

■ 結果を踏まえた考察

- 検討した抗菌薬のうち、フルオロキノロン系抗菌薬で調整順序比の上昇が認められたが、眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏に起因するもので、これらの薬剤は、眼科の外科的手術に先行して処方される。すなわち、網膜剥離の外科的手術を実施する前に処方されたものが主と考えられ、他の投与経路では調整順序比の上昇は認められなかったことから、フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離のリスク上昇を示唆する結果ではないと考えられた。
- 本調査は悉皆性が高い NDB を用いていることから、一般化可能性は高いと考えられる。なお、類似のアウトカム定義や臨床的観点を踏まえて設定したアウトカム定義を用いたが、当該アウトカム定義はバリデーションされていないことや、調整できていない因子が結果に影響を及ぼしている可能性が否定できないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。

<sup>1</sup> Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA. 2012; 307(13): 1414-1419.

<sup>2</sup> Kuo SC, Chen YT, Lee YT, et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study. Clin Infect Dis. 2014; 58(2): 197-203.

<sup>3</sup> European Medicines Agency website: PRAC recommendations on signals – Adopted at the PRAC meeting of 10–13 June 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2014/07/WC500169486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/07/WC500169486.pdf). (Accessed on 26 Feb 2021)

<sup>4</sup> Health Canada, Safety reviews website: Summary Safety Review - Oral FLUOROQUINOLONES - Assessing the Potential Risk of Retinal Detachment. January 8, 2016. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-oral-fluoroquinolones-assessing-potential-risk-retinal.html>. (Accessed on 26 Feb 2021)

<sup>5</sup> Health Science Authority, Safety alerts website: Fluoroquinolones and potential risk of retinal detachment, 20 Dec 2016. Available at: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/fluoroquinolones-and-potential-risk-of-retinal-detachment>. (Accessed on 26

Feb 2021)

- <sup>6</sup> Chui CS, Man KK, Cheng CL, et al. An investigation of the potential association between retinal detachment and oral fluoroquinolones: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(9): 2563-2567.
- <sup>7</sup> Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, Chen J, Kempen JH, VanderBeek BL. Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(7): 745-752.
- <sup>8</sup> Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, Ryan P. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. *Drug Saf.* 2014; 37(3): 171-182.
- <sup>9</sup> Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology.* 2014; 121(6): 1269-1273.
- <sup>10</sup> Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA.* 2013; 310(20): 2184-2190.



匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果の概要

2021年6月30日

| 調査・研究の名称        | NDB を用いたバルサルタン錠「AA」の累積処方量等に関する処方実態調査  |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
|-----------------|---|---------------------------|-----|---------|------------|--------------------|--|--|--|------------|-------------|-----|-----|--------|--------------------------|---------------------------|----|---------|
| 調査対象品目          | バルサルタン錠 20 mg 「AA」、同錠 40 mg、同錠 80 mg、同錠 160 mg  |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
| 調査背景            | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2018年7月、高血圧治療薬のバルサルタン錠「AA」の原薬において、発がん性物質として知られる N-ニトロソジメチルアミンが検出されたため、製造販売業者は、当該品目の自主回収を実施した。</li> <li>■ 健康影響評価を実施するにあたり、本邦における本品目の処方実態や患者あたりの総処方量については不明であり、さらなるデータ収集が必要とされたことから調査を実施した*。</li> </ul>  |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
| 調査目的            | 1 患者あたりのバルサルタン錠「AA」の累積処方量及びその分布について調査し、本品目の処方実態について検討する。  |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
| NDB の選定理由とデータ期間 | <p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2014年6月～2016年3月<br/>(対象品目の出荷開始から調査実施時に利用可能であった最新年月まで)</p>   |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
| 調査方法の概略         | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 対象集団<br/>データ期間においてバルサルタン錠「AA」の処方があった患者を対象とした。</li> <li>➤ 集計、各算出方法は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象集団について、バルサルタン錠「AA」の各処方における 1 日あたりの使用量 (mg) と処方期間 (日数) を乗算したものを積算し、累積処方量を算出した。1 患者あたりの累積処方量について、要約統計量 (平均値及び標準偏差、中央値及び四分位範囲、最小値、最大値) を算出するとともに、累積処方量でグループ化して度数分布表を作成した。</li> </ul> </li> </ul>  |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
| 調査結果の概略         | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>総処方患者数及び 1 患者あたりの累積処方量の要約統計量</b></li> <li>➤ データ期間 (22 カ月間) におけるバルサルタン錠「AA」の総処方患者数は、18,823 人であり、累積処方量の平均は 39,311.47 mg であった。また、最小値は 40 mg、最大値は 360,000 mg であった (表 1)。</li> </ul> <p style="text-align: center;">表 1. 総処方患者数及び 1 患者あたりの累積処方量の要約統計量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">総処方患者数 (人)</th> <th colspan="4">1 患者あたりの累積処方量 (mg)</th> </tr> <tr> <th>平均値 (標準偏差)</th> <th>中央値 (四分位範囲)</th> <th>最小値</th> <th>最大値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18,823</td> <td>39,311.47<br/>(34,625.85)</td> <td>33,600<br/>(10,080-51,920)</td> <td>40</td> <td>360,000</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>1 患者あたりの累積処方量の分布図</b></li> <li>➤ 本品目の累積処方量グループ別の患者分布では、添付文書に記載されている最大 1 日</li> </ul> |                           |     |         | 総処方患者数 (人) | 1 患者あたりの累積処方量 (mg) |  |  |  | 平均値 (標準偏差) | 中央値 (四分位範囲) | 最小値 | 最大値 | 18,823 | 39,311.47<br>(34,625.85) | 33,600<br>(10,080-51,920) | 40 | 360,000 |
| 総処方患者数 (人)      | 1 患者あたりの累積処方量 (mg)  |                           |     |         |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
|                 | 平均値 (標準偏差)  | 中央値 (四分位範囲)               | 最小値 | 最大値     |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |
| 18,823          | 39,311.47<br>(34,625.85)  | 33,600<br>(10,080-51,920) | 40  | 360,000 |            |                    |  |  |  |            |             |     |     |        |                          |                           |    |         |

\* 2018 年に実施した調査の概要を公表するものであり、その後に追加解析等を実施したものではない。

服用量から算出されるデータ期間における最大累積処方量<sup>†</sup>が属するグループ（100,000 以上 110,000 未満）を境に、それ以上の累積処方量グループでは処方患者数が 100 名未満になった（図 1）。

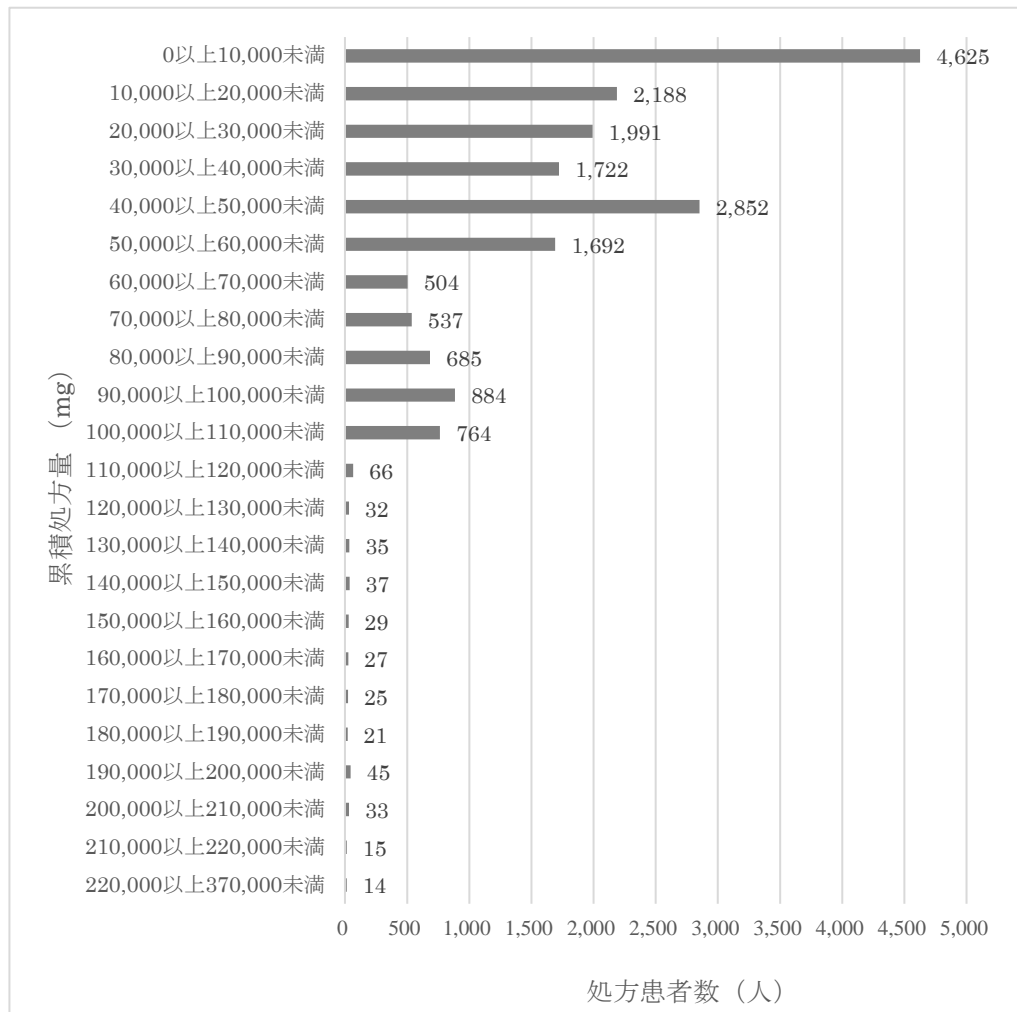


図 1. バルサルタン錠「AA」の累積処方量グループ別の患者分布

■ 結果を踏まえた考察

- 約 98%の患者は添付文書の記載を踏まえた最大累積処方量の範囲内であった。
- 患者の追跡可能性に一定の限界があること、レセプトにおける処方量は服用量と同一ではない可能性があること等に留意する必要がある。

<sup>†</sup> 最大 1 日服用量は 160mg であることから、データ期間の日数である 670 日を乗算して、107,200mg が最大累積処方量である。

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果の概要

2021年6月30日

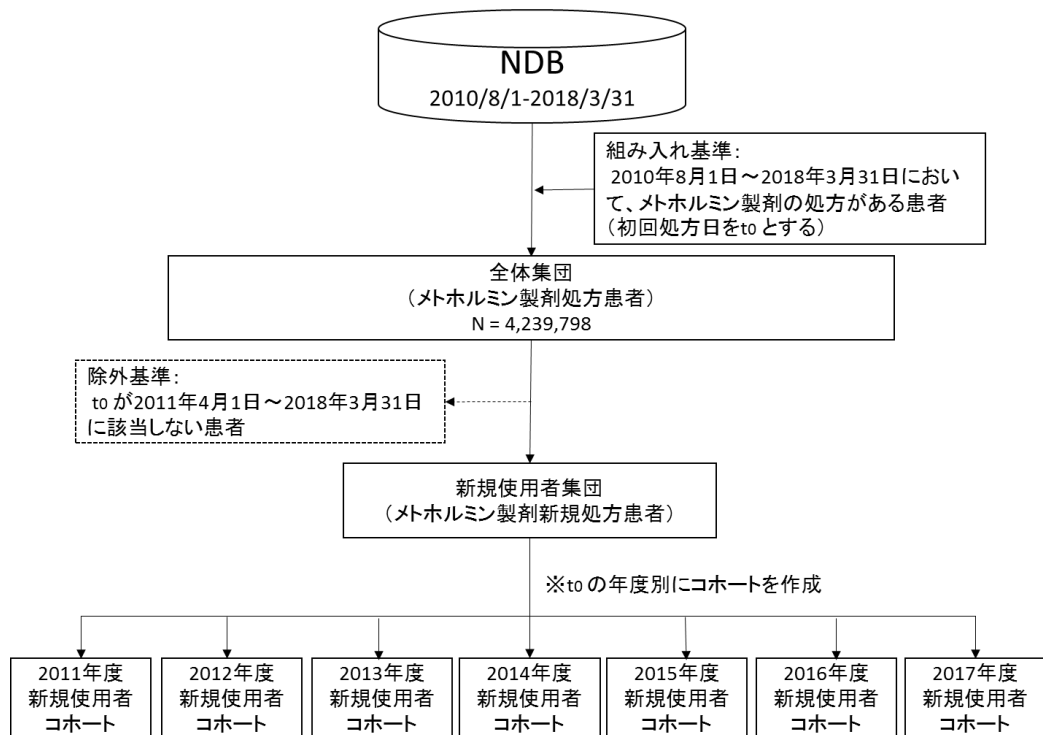
|                |  |
|----------------|--|
| 調査・研究の名称       | NDBを用いたメトホルミン処方実態調査  |
| 調査対象品目         | メトホルミン塩酸塩を含有する製剤*（以下、「メトホルミン製剤」）   |
| 調査背景           | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2019年12月、シンガポール保健科学庁（以下、「HSA」）において、メトホルミン塩酸塩を含む製剤から微量のN-ニトロソジメチルアミン（以下、「NDMA」）が検出され、事業者が当該製剤の自主回収に着手した旨が発表された。なお、HSAは、検出されたNDMAの量は一日許容摂取量（0.0959 µg/日）を上回るものの極微量であり、回収対象となっている製剤を短期服用したことによる発がんリスクは極めて低いと判断した<sup>1</sup>。</li> <li>■ 本邦では、以下の対応がなされた。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 2019年12月9日に、厚生労働省がメトホルミン製剤の製造販売業者に原薬及び製造中のNDMAの分析を指示するとともに、その分析結果等も踏まえて必要な措置を講じる予定とした<sup>1</sup>。その結果、一部の製剤ロットから暫定基準を上回るNDMAが検出され、該当ロットの製造販売業者は自主回収に着手した<sup>2</sup>。</li> <li>➢ NDMAが検出された製剤の販売開始から自主回収までの期間は最長10年であった。また、製造販売業者によって実施された使用実態調査の一日処方量の95パーセントタイル値が1,500 mgであった。以上の結果を踏まえ、国立医薬品食品衛生研究所により、メトホルミン製剤1,500 mgを10年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクが計算され、その結果、理論上の発がんリスクは許容される程度に収まっていると判断された<sup>2</sup>。</li> </ul> </li> <li>■ しかしながら、製造販売業者が実施した使用実態調査では、用いられたデータベースの特徴により、限られた集団における一日処方量のみが検討されていたことから、本調査では、本邦における処方実態が検討可能であるNDBを用いてメトホルミン製剤の処方実態調査を実施し、一日処方量について確認するとともに、発がんリスクの算出にあたり設定されたメトホルミン製剤の使用期間（累積処方日数）を確認することとした。</li> </ul> |
| 調査目的           | 発がんリスクの算出にあたり設定されたメトホルミン製剤の使用期間（累積処方日数）や一日処方量が臨床実態を反映した設定となっていたかを事後的に確認する。   |
| NDBの選定理由とデータ期間 | <p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2018年3月31日</p>   |
| 調査方法の概略        | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 対象集団<br/>データ期間中にメトホルミン製剤の処方がある患者を全体集団として定義し、うち、メトホルミン製剤の初回処方日（<math>t_0</math>）が2011年3月31日以前だった患者を除外する</li> </ul>   |

\* メトホルミン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩/アログリブチン安息香酸塩、メトホルミン塩酸塩/ビルダグリブチン、メトホルミン塩酸塩/アナグリブチン、メトホルミン塩酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩

ことで、新規使用者として定義した。また、 $t_0$ の日付に従って年度別の新規使用者コホートとして定義した。

- 集計、各算出方法は以下のとおりである。
  - 累積処方日数：各年度別の新規使用者コホートにおいて、各患者における全メトホルミン製剤の処方のうち、重複した処方期間をもつ処方を除き、処方日数を合計した。
  - 一日処方量：全体集団及び各年度別の新規使用者コホートにおいて、各患者における全メトホルミン製剤の処方の累積処方量を算出し、累積処方日数で除した。

■ フロー図



調査結果  
の概略

■ 累積処方日数

- 各年度別の新規使用者コホートにおける累積処方日数の要約統計量の結果は表 1 のとおりであった。

表 1. 各年度別の新規使用者コホートにおける  $t_0$  から 2018 年 3 月 31 日までの期間に処方されたすべてのメトホルミン製剤の累積処方日数

| $t_0$ の年度 | 患者数 (人) | 中央値 (日) | 第 1 四分位数－第 3 四分位数 (日) |
|-----------|---------|---------|-----------------------|
| 2011      | 439,441 | 1,512   | 459－2,161             |
| 2012      | 366,377 | 1,402   | 445－1,845             |
| 2013      | 399,427 | 1,248   | 438－1,528             |
| 2014      | 377,824 | 1,019   | 404－1,206             |
| 2015      | 392,860 | 735     | 341－ 874              |
| 2016      | 397,498 | 435     | 269－ 562              |
| 2017      | 426,947 | 139     | 60－ 244               |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 一日処方量 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 全体集団における一日処方量の中央値は 708.4 mg であり、第 1 四分位数は 509.1 mg、第 3 四分位数は 916.0 mg であった。また、一日処方量が 1,500 mg 未満である患者が約 97%を占めた。</li> <li>➤ 各年度別の新規使用者コホートにおける一日処方量の集計結果は、全体集団における結果と同様の傾向を示した。</li> </ul> </li> <br/> <li>■ 結果を踏まえた考察 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 累積処方日数の結果から、最大 7 年間追跡できる 2011 年度の新規使用者コホートにおける第 3 四分位数は約 6 年であり、メトホルミン製剤を継続して利用している患者が一定数いることが確認された。したがって、NDMA が検出された製剤を 10 年間利用している患者が存在する可能性が示唆された。</li> <li>➤ 一日処方量の結果から、1,500 mg 未満である患者が全体集団の約 97%を占めていたことから、発がんリスクを検討する上で設定された一日使用量 1,500 mg は本邦の臨床実態と大きな解離はないと考えられた。また、本結果は、製造販売業者によって実施された使用実態調査の結果と同様の傾向が示唆された。</li> <li>➤ 患者の追跡可能性に一定の限界があること、レセプトにおける処方量は服用量と同一ではない可能性があること等に留意する必要がある。</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|

<sup>1</sup> メトホルミン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について（令和元年 12 月 9 日事務連絡）

<https://www.pmda.go.jp/files/000232925.pdf>. (Accessed 2021/3/29)

<sup>2</sup> 令和 2 年度第 7 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 2（令和 2 年 9 月 30 日）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000677171.pdf>. (Accessed 2021/3/29)