

添付文書における腎機能指標の統一に係る研究

研究代表者 石井 伊都子 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

研究要旨

腎機能を表す指標は、血清クレアチニン値、推算クレアチニークリアランス (eCcr)、推算糸球体濾過量 (eGFR) 等と様々であり、それぞれの指標が意味するところや適用する際の注意点等も異なっており、医薬品の添付文書における腎機能指標の表記は統一されていない。一方、国際的に腎機能指標として eGFR を使用することが推奨されつつあり、本邦において添付文書における腎機能指標については、eGFR に統一することが有用であると考えられる。しかし、統一にあたり、その妥当性の検証や、統一した場合の安全性の確認を実施する必要がある。そこで本研究では添付文書の記載の現状調査や国内外の文献調査を行って eGFR への統一方法を検討することとした。また、腎機能指標を eGFR に変更した場合のリアルワールドデータによる安全性の検討を行うこととした。

添付文書における腎機能指標の記載の現状調査を行ったところ、腎機能に応じた具体的な用量設定の指標として (e)Ccr が用いられる成分は 97 に対し、eGFR は 30 成分であった。2010 年代以降に販売された薬の多くは eGFR を指標としていたが、2020 年代においても (e)Ccr を指標とした薬の新規販売は続いていた。次に eCcr を個別化 eGFR に変換可能かどうかを検討した。様々な年齢 (18-100 歳)、性別、身長 (100-200 cm)、体重 (20-150 kg)、血清クレアチニン値 (0.3-5.0 mg/dL) の組み合わせ約 68 万通りについて eGFR/eCcr を算出した。その結果、組み合わせによっては、変換指標として用いられることがある 0.789 と大きく乖離することが分かり、eCcr から eGFR への一律の相互変換は難しいと考えられた。次に腎機能に応じた具体的な用量設定が Ccr で行われている 22 薬剤について、用量設定の段階的なカットオフ値を (e)Ccr から eGFR にそのまま置き換えた場合の安全性の評価を行った。具体的には添付文書で頻度 0.1%以上の有害事象の頻度を MID-NET®を用いたリアルワールドデータで検討を行った。フェノフィブラートについて検討した結果、 $40 \leq eCcr < 60$ 群と $40 \leq eGFR < 60$ 群、 $60 \leq eCcr$ 群と $60 \leq eGFR$ 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられなかった。データ処理・解析に膨大な時間を要することから今後も引き続き検討を行う予定である。以上より、(e)Ccr から eGFR への一律の変換は難しいと考えられた。既承認の医薬品について eGFR に統一したいのであれば、新たに臨床試験を行うのが最も妥当な結果が得られると考えられる。一方、既存のデータを用いるのであれば、開発時に腎機能と用量の関係を検討した試験における患者情報の詳細が得られれば、eGFR による用量設定が可能となるかもしれない。また、(e)Ccr がクリアランス等の共変量となっている母集団薬物動態モデルとその元データを活用し、eGFR による用量設定のシミュレーションが可能かもしれない。このような課題があるため、要望のように既承認医薬品についても eGFR に統一することは簡単ではない。臨床現場における投与量の決定において、添付文書に記載されている腎機能評価法を用いるという原則に従うことで大きな支障がでるものではないと思われる。

鈴木 貴明 国立大学法人山梨大学医学部附属病院薬剤部 教授、薬剤部長
内田 雅士 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 准教授、副部長
新井さやか 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 副部長
中村 友紀 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 薬剤師
浅沼 克彦 国立大学法人千葉大学大学院医学系研究院腎臓内科/医学部附属病院 腎臓内科 教授、科長
相澤 昌史 国保直営総合病院君津中央病院 医務局腎臓内科 腎臓内科部長、科長

川崎 洋平 埼玉医科大学大学院 医学研究科 生物統計学教室、リサーチアドミニストレーションセンター 教授
仕子 優樹 埼玉医科大学大学院 医学研究科 生物統計学教室、リサーチアドミニストレーションセンター 講師

A. 研究目的

腎機能を表す指標は、血清クレアチニン (serum creatinine, Scr) 値、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニンクリアランス (estimated creatinine clearance, eCcr) 等と様々である。GFR は腎排泄機能における糸球体濾過、(e)Ccr は糸球体濾過と尿細管分泌を反映する等、それぞれの指標が意味するところや適用する際の注意点等も異なっており、医薬品の添付文書における腎機能指標の表記は統一されていない。例えば、医療用医薬品の添付文書「禁忌」の項に記載された腎機能に関わる表現には、Scr、eGFR、(e) Ccr の具体的な数値だけでなく、「無尿」「急性腎不全」「重篤な腎機能障害」等がみられる。医薬品の腎機能に基づく用量調節 (禁忌を含む) に関し、頻用される指標は eGFR、eCcr であるが、両者の評価は Scr の測定法 (Jaffe 法と酵素法) の混在、実測値と推算値の混在、個別化腎機能 (mL/min) と標準化腎機能 (mL/min/1.73m²) の混在といった要因により複雑化する。このような現状より、本邦の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」(日本腎臓学会) では「腎機能別薬剤投与量設定においては、投与量設定の根拠となった添付文書に記載されている腎機能評価法 (治験時の評価法) を用いることが原則」とされている¹⁾。

一方、同ガイドラインでは「腎機能別薬剤投与量設定に用いる腎機能評価法は、患者の体格を考慮した個別化 eGFR (mL/min) をベースに統一することが望ましい」と記載されている。また、日本動脈硬化学会は脂質異常症治療薬における腎機能指標を eGFR に統一することを要望している。ペマフィブラートについて、組入れ基準における腎機能の指標を eGFR により設定した製造販売後臨床試験が改めて実施され、添付文書が 2022 年に改訂された。

また、海外において、欧州医薬品庁 (EMA) の「Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function」では実測の個別化 GFR (mL/min) により、薬物動態試験対象者の腎機能进行评估することが推奨されている²⁾。米国食品医薬品局 (FDA) の

「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Guidance for Industry」では腎機能評価として個別化 eGFR と eCcr を併記しているが、カットオフは eGFR と eCcr で同一の値 (90 以上、60-90、30-60、30 未満) を用いている³⁾。

このように国際的には、医薬品に関する腎機能指標として eGFR を使用することが推奨されつつ

あり、本邦において添付文書における (少なくとも腎機能別薬剤投与量設定に用いる) 腎機能指標については、eGFR に統一することが有用であると考えられる。しかし、統一にあたりその妥当性の検証や、統一した場合の安全性の確認を実施する必要がある。そこで本研究では添付文書の記載の現状調査や国内外の文献調査を行って eGFR への統一方法を検討することとした。また、腎機能指標を eGFR に変更した場合のリアルワールドデータによる安全性の検討を行うこととした。リアルワールドデータとして、医薬品安全対策等に資することを目的に構築されたデータベースであり、2023 年時点で国内 10 拠点 33 病院 800 万人超のレセプト、電子カルテ、DPC、検査データを有する MID-NET[®]を用いた⁴⁾。

B. 研究方法

1. 腎機能の推算値について

患者の腎機能の推算 (eGFR、eCcr) は Scr 値を酵素法で測定されたものとし、以下のように行った⁵⁾。個別化 eGFR (mL/min) は日本人を対象として確立された下記の式を用い算出した。

$$\text{eGFR (男)} = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{体表面積}/1.73$$

$$\text{eGFR (女) (mL/min)} = \text{eGFR (男)} \times 0.739$$

体表面積は DuBois 式 (身長^{0.725} × 体重^{0.425} × 0.007184) で算出した。

eCcr (mL/min) は Cockcroft-Gault 式を用い算出した。

$$\text{eCcr (男)} = ([140 - \text{年齢}] \times \text{体重}) / (72 \times \text{Scr})$$

$$\text{eCcr (女)} = \text{eCcr (男)} \times 0.85$$

2. 添付文書等における腎機能指標の記載の現状調査

腎機能別薬剤投与量設定で頻用される指標である eGFR、(e)Ccr について、医療用医薬品の添付文書において、「禁忌」「効能又は効果に関連する注意」「用法及び用量に関連する注意」「腎機能障害患者」のいずれかに「eGFR」「クレアチニンクリアランス」による用量調節の記載がある薬物を抽出した。抽出は、医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索サイト

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて行った。

また、本邦の脂質異常症治療薬のうち、腎機能別薬剤投与量の設定が (e)Ccr で行われるフェノフィブラート、ベザフィブラート、ロスバスタチンについて、米国 (DAILYMED, <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>)、カナダ (Health Canada, <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>)、英国

(Medicines Compendium, <https://www.medicines.org.uk/emc/landing?status=1>)、オーストラリア (TGA, <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI>) における腎機能別薬剤投与量設定について調べた。

3. eGFR と eCcr の関係に関する調査

年齢 (18-100 歳、1 歳刻み)、性別 (男女)、身長 (100-200 cm、10 cm 刻み)、体重 (20-150 kg、5 kg 刻み)、血清クレアチニン値 (0.3、0.4、0.5、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 mg/dL) の組み合わせ 677,280 通りについて eGFR/eCcr、 $eGFR/(eCcr \times 0.789) \times 100(\%)$ を算出した。なお、身長と体重の組み合わせについて、200 cm、20 kg のような通常あり得ない組み合わせは除外した。

4. MID-NET®を用いたリアルワールドデータにおける安全性評価

4-1. 解析の概要

本検討は独立行政法人医薬品医療機器総合機構による MID-NET®の利活用承認 (利活用番号 2023-401) を受け実施した。

(e)Ccr による腎機能別薬剤投与量設定が行われている薬剤について、使用する指標を eGFR に置き換え、用量変更のカットオフ値もそのまま用いた場合の安全性について MID-NET®のリアルワールドデータを用いて検討した。薬剤ごとに対象とする有害事象は、添付文書で頻度 0.1%以上であり、臨床検査値 (以下、検査値) や体格情報等から「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」(CTCAE v5.0) ⁶⁾ のグレード評価が可能なものとした。例えば、対象薬剤 A における用量変更のカットオフが eCcr 60 以上、60-30、30 未満だったとする。A を処方された各患者の eCcr と eGFR を算出し、有害事象 B について eCcr60 以上と eGFR60 以上、eCcr60-30 と eGFR60-30、eCcr30 未満と eGFR30 未満で頻度が異なるかを比較する

(図 1)。なお、薬剤 A の用量は患者の eCcr に基づき適切に処方されたと仮定した。また、有害事象 B の発症は薬剤 A の曝露量に相関すると仮定した。

各有害事象の評価は、「グレード 1 以上の全グレード」と「グレード 3 以上」の 2 通り行った。

4-2. 解析薬剤の選定

(e)Ccr による腎機能別薬剤投与量設定が行われている内服薬のうち、2020~2021 年の国内売り上げが上位 (~100 位) である、千葉大学医学部附属病院 (当院) の 2014 年 11 月~2022 年 10 月の外来処方における腎機能と用量に関する疑義照会が

多い、動脈硬化学会からの指標統一の要望がある、当院の腎臓内科の医師から要望がある、主排泄経路が腎排泄である等の条件に 1 つ以上当てはまる薬剤を選定した。選定した薬剤は慢性疾患治療薬、抗がん薬、その他に分類した。

4-3. 解析薬剤の Scr 測定法等の情報収集

Scr は Jaffe 法と酵素法の 2 種類の測定法が知られており、測定法の違いが Ccr の推算や、eCcr と eGFR の換算に影響を与えると予想される ¹⁾。臨床試験の設計 (Scr 測定法等) や添付文書に記載された腎機能指標の設定根拠について、添付文書及びインタビューフォームより情報を得た。また、各製造販売元へ問い合わせし、情報を整理した。

4-4. 腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較

解析薬剤のうちインタビューフォーム等から尿中未変化体排泄率が判明した薬剤について以下の検討を行った。薬物の曝露量を腎機能によらず一定とするために用量を腎機能 ($[e]Ccr$) に応じてどの程度減量するかを示す投与補正係数を Giusti-Hayton 法、すなわち、 $\text{投与補正係数} = 1 - \text{尿中未変化体排泄率} \times (1 - [e]Ccr/100)$ で算出した ⁷⁾。インタビューフォームに記載された各薬剤の腎機能正常者 (概ね $[e]Ccr$ 80 mL/min 以上) と腎機能低下患者における血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve, AUC) または全身クリアランス/バイオアベイラビリティ (CL/F) の比率を算出した。投与補正係数と AUC 比または CL/F 比を比較した。

4-5. 解析対象患者

MID-NET®の各協力医療機関において、2013 年 4 月~2023 年 3 月の期間に対象薬剤を処方された下記の有害事象評価期間の開始時点において 18 歳以上の患者を対象とした。身長または体重のいずれかの情報が得られない患者は除外した。

4-6. 有害事象の解析条件

有害事象の評価期間は処方開始から最長 1 年とした。1 年未満で処方中止の場合はその期間の検査値を評価した。入院中には対象薬剤以外の要因で有害事象が発生する可能性が高まる可能性を考慮し、入院期間中の検査値は除外した。

対象薬剤の服用 (継続) は処方の有無とその日数から定義した。慢性疾患治療薬の有害事象評価期間について、処方日数から計算される空白期間が 90 日を超える場合は、服用中止とみなし有害事象評価期間終了とした。抗がん薬 (テガフル・ギメラシル・オテラシル) の有害事象評価期間について、レジメンに依らず処方日数から計算

される空白期間が 56 日を超える場合は、服用中止とみなし有害事象評価期間終了とした。その他の治療薬について、処方日数から計算される空白期間が 30 日を超える場合は、服用中止とみなし有害事象評価期間終了とした。同一患者の同一薬剤において、服用中止を挟み複数回の有害事象評価期間が生じる場合には、より古い期間を評価に用いた。

CTCAE グレード評価について、ベースラインが必要な検査値は、有害事象評価期間の開始時または開始時より過去の最も近い測定値を用いた（評価開始時の 120 日前まで許容）。

検査値が有害事象評価期間に複数回検査されている場合には、「グレード 1 以上の全グレード」の評価にはグレード 1 以上の検査値の有無で評価した。「グレード 3 以上」の評価には最悪グレードとなる検査値を用いた。

対象患者の個別化 eGFR と eCcr の算出には、性別、年齢、身長、体重、Scr 値が必要である。MID-NET®において体格情報は入院時の情報しか存在しないため、身長、体重は入院時の値を用いた。入院が複数回の場合は、対象薬剤の有害事象評価期間に最も近い身長、体重を用いた。入院が 1 回の場合は、有害事象評価期間の開始時点との時差が前後 5 年を超える場合、当該患者は解析から除外した。年齢は対象薬剤の有害事象評価期間の開始時の値とした。Scr は有害事象評価期間の開始時または開始時に最も近い測定値を用いた。

4-7. MID-NET®における解析

MID-NET®の各協力医療機関より、対象とする薬剤の処方期間は 2013 年 4 月～2023 年 3 月として、データの抽出（スクリプト実行）を行った。

処方・注射オーダデータセットより、4-2. にて定めた解析薬剤の YJ コードと突合し、解析薬剤を処方された患者と有害事象の評価期間を同定した。同定された患者の背景情報及び入院期間（評価対象外期間）は、DPC 患者情報データセットにおける入院時情報から 4-6. にて定めた基準に基づき、抽出した。Scr 及び有害事象判定のための検査値は、検体検査情報データセットより、JLAC10 コードを用いて、ベースライン値と判定値を 4-6. にて定めた基準に基づき、抽出した。Scr の値と背景情報の値を用いて、eCcr、eGFR 値を算出し、カットオフ値にてカテゴリー化した集団の有害事象割合を得た。

解析は SAS Enterprise Guide 8.3 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認（承認番号 M10649）、同医学部附属

病院観察研究倫理審査委員会の承認（承認番号 HK202308-11）を受け実施した。

C. 研究結果

1. 添付文書における腎機能指標の記載の現状調査

腎機能別薬剤投与量設定で頻用される指標である eGFR、(e)Ccr について、医療用医薬品の添付文書の記載状況を調査した。2026 年 3 月時点で、医療用医薬品の添付文書において、「禁忌」「効能又は効果に関連する注意」「用法及び用量に関連する注意」「腎機能障害患者」のいずれかに eGFR による用量調節の記載がある薬物は 30 種（成分）だった。なお、個別化 eGFR (mL/min)、標準化 eGFR (mL/min/1.73m²) での記載は各々 2、28 種だった。発売年代は、1990 年代が 2 種、2000 年代が 2 種、2010 年代が 14 種、2020 年代が 10 種、未発売が 2 種と 2010 年代以降の販売が増加していた。

一方、(e)Ccr について、「禁忌」「効能又は効果に関連する注意」「用法及び用量に関連する注意」「腎機能障害患者」のいずれかに具体的な用量調節の記載がある薬物は 97 種だった。2020 年代においても 7 種が販売開始されていた。

日本動脈硬化学会は脂質異常症治療薬における腎機能指標を eGFR に統一することを要望している。本邦における腎機能別薬剤投与量の設定が (e)Ccr で行われる脂質異常症治療薬の各国の腎機能の指標について調査した（表 1）。ベザフィブラートについて販売されている日本とカナダで使用されている指標は Ccr と Scr だが、減量基準の有無や Scr のカットオフ値に違いがみられた。ロスバスタチンについて、日本、米国、カナダは用量の減量について Ccr (mL/min/1.73m²) による同一の指標となっていた。一方、英国では禁忌について Ccr (mL/min) による指標となっていた。オーストラリアでは禁忌と減量で Ccr (mL/min) と Ccr (mL/min/1.73m²) が混在していた。フェノフィブラートについて、日本は Ccr と Scr、カナダは Ccr を指標としていた。一方、米国、英国は eGFR (mL/min/1.73m²) による共通の指標を用いていた。オーストラリアでは eGFR (mL/min/1.73m²) と Ccr (mL/min) が併記されていた。

2. 個別化 eGFR と eCcr の関係に関する調査

同一患者における個別化 eGFR と eCcr の関係は性別、年齢、体格、Scr 値に応じて変化する（図 2）。よって様々な組み合わせの性別、年齢、体格、Scr 値における個別化 eGFR と eCcr の関係を調査する必要がある。

また、Scr の測定法について、酵素法よりも Jaffe 法で約 0.2 mg/dL 高値となるとされており、以前の添付文書の Ccr は Jaffe 法によるものだった。現在、広く用いられている酵素法の結果を使用した

Ccr は尿細管分泌の分だけ GFR より 20～30%高いため、eCcr (Jaffe 法) ではそれらが相殺されて GFR とほぼ近似する。よって「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」によると、明らかに古くからある薬では、eGFR (患者の腎機能) $\approx$ Ccr (Jaffe 法) (添付文書のカットオフに用いられる表記) とみなすことができる¹⁾。一方、酵素法で測定した Scr を用いた eCcr において、若年者については 0.789 を乗じることで個別化 eGFR に近似できるという見解がある^{8,9)}。すなわち $eGFR / (eCcr \times 0.789) \times 100$ は 100 に近い値になると予想される。そこで様々な年齢 (18-100 歳)、性別、身長 (100-200 cm)、体重 (20-150 kg)、Scr (0.3-5.0 mg/dL) の組み合わせ約 68 万通りについて $eGFR / (eCcr \times 0.789) \times 100$ を算出した。その結果、若年者であっても 50-100% 程度に分布する、すなわち性別、体格、年齢、Scr 値の組み合わせによって、eGFR/eCcr は 0.789 から乖離しうることが示された (図 3)。

3. MID-NET®を用いたリアルワールドデータにおける安全性評価

3-1. 解析薬剤の選定

(e)Ccr による腎機能別薬剤投与量設定が行われている内服薬のうち、慢性疾患治療薬としてフェノフィブラート、ベザフィブラート、ロスバスタチン、ダビガトラン、リバーロキサバン、エドキサバン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン、トレラグリプチン、エンテカビル、レボセチリジン、ファモチジン、プレガバリン、ミログバリン、レベチラセタム、ミグlustaットを選択した。抗がん薬としてテガフル・ギメラシル・オテラシル、その他の薬としてレボフロキサシン、シタフロキサシン、セフカペンピボキシルの計 22 薬剤を選択した。また、添付文書のカットオフに用いられる表記が eGFR と Scr であるオマリグリプチンも追加した。

3-2. 解析薬剤の Scr 測定法等の情報収集

(e)Ccr による腎機能別薬剤投与量設定が行われている解析薬剤 22 種について、ロスバスタチン等の 16 薬剤は (e)Ccr、フェノフィブラート、ベザフィブラート、シタグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン、トレラグリプチンの 6 薬剤は (e)Ccr と Scr が腎機能別薬剤投与量設定で使用されていた。

22 薬剤 (配合剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルについてはテガフルについて記載) の体内からの排泄における腎臓の寄与率を調査した (表 2)。その結果、8 薬剤について 60%以上だった。40%未満の 3 薬剤については、腎不全時に非腎クリアランスが低下し血中濃度が上昇する (ロスバスタチン)、腎機能低下時に有意に有害事象が増加する (テガフル・ギメラシル・オ

テラシル) といった理由で腎機能に応じた用量設定がなされていた。一方、9 薬剤は寄与率が不明だったがこれはバイオアベイラビリティが不明で正確な算出ができないためだった。ただし尿中回収率が 70%以上の薬剤が多く、腎排泄の寄与は大きいと推察された。

表 2. 腎排泄の寄与率

%	医薬品数
<20	1
20-40	2
40-60	2
60-80	4
>80	4
不明	9

腎機能指標として頻用される Scr の排泄には糸球体ろ過に加えて尿細管の分泌が関与している。一方、腎排泄型薬剤の機序には、糸球体ろ過、尿細管分泌、再吸収が関与している。22 薬剤のうち文献検索では分泌・再吸収の寄与 (率) が不明な薬剤が多かったが、腎クリアランスが 100～120 mL/min を上回る薬剤を含む少なくとも 13 薬剤について、糸球体ろ過だけでなく尿細管分泌が関与していると考えられた。

腎機能別薬剤投与量設定について、22 薬剤について腎機能低下患者における何らかの薬物動態の試験 (シミュレーションを含む) が行われており、腎機能に応じた用法用量設定の根拠として用いられたと推察された。また、腎機能に応じた用量設定の根拠とした試験における Scr 測定法を調査した (表 3)。その結果、測定法が判明したのは 4 薬剤であり、大半が不明だった。

表 3 腎機能別薬剤投与量設定の根拠とした試験における Scr 測定法

測定法	医薬品数
Jaffe法	1
酵素法	2
質量分析法	1
不明	17
試験未実施	1

腎機能別薬剤投与量の根拠とした試験における (e)Ccr や eGFR は実測値か推算値か調査した (表 4)。その結果、Cockcroft-Gault 式による Ccr の推算値が 11 薬剤と約半数を占め、実測値は 5 薬剤であった。

表 4. 腎機能別薬剤投与量設定の根拠とした試験における Ccr は実測値か推算値か

方法	医薬品数
実測値	5
推算値	11
実測/推算の両方	2
不明	3
試験未実施	1

(e)Ccr と Scr が腎機能別薬剤投与量設定で併記されていた薬剤について理由を各製造販売元へ問い合わせた。「承認申請時の腎障害患者を対象とした試験の患者組み入れ基準に基づき記載」「腎機能障害の程度に応じて用量調節ができるように、腎機能障害の程度の目安となる指標として併記」「Ccr が日常診療で測定・算出されていないことを考慮し併記」といった回答が得られた。

3-3. 腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較

尿細管分泌の寄与が想定される (腎クリアランス 160~500 mL/min) ロスバスタチン、エドキサバン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、エンテカビル、ファモチジンにおいて、ロスバスタチン以外は、理論値である投与補正係数と実際の薬の曝露に基づく AUC 比が概ね近い値となった (表 5)。一方、ロスバスタチンは (e)Ccr < 30 mL/min/1.73 m² で著しい乖離がみられた。それ以外の薬 (ダビガトラン、リバーロキサバン、レベチラセタム) については、投与補正係数と AUC 比または CL/F 比は概ね近い値となった。

3-4. MID-NET®における解析

フェノフィブラート服用患者の解析結果を行った。検討した各有害事象のグレード評価基準は表 6 の通りである。また、解析条件を満たす全患者の他、スタチン (アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチンのいずれか) 併用群、非併用群に分けて解析した。これは添付文書において腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では、「HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が

あらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること」との記載があるためである¹⁰⁾。

全患者およびスタチン非併用患者の 40 ≤ eCcr < 60 群と 40 ≤ eGFR < 60 群、60 ≤ eCcr 群と 60 ≤ eGFR 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられなかった (表 7、8)。スタチン併用患者は患者数が少なく、eCcr 群と eGFR 群において頻度が数倍異なる有害事象もみられた。またスタチン併用患者とスタチン非併用患者で大きく頻度が異なる有害事象もみられた。

D. 考察

日本動脈硬化学会は脂質異常症治療薬における腎機能指標を eGFR に統一することを要望している。フェノフィブラートについて、本邦では Scr、Ccr による腎機能別薬剤投与量設定となっているが、少なくとも米国、英国、オーストラリアにおいては eGFR が用いられていた。米国の添付文書の薬物動態の項には現在、「軽度、中等度、および重度の腎機能障害患者におけるフェノフィブリン酸の薬物動態を検討した。重度の腎機能障害患者 (Ccr ≤ 30 mL/min または eGFR < 30 mL/min/1.73m²) では、健常者と比較してフェノフィブリン酸の曝露量が 2.7 倍増加し、反復投与中のフェノフィブリン酸の蓄積量も増加した。軽度から中等度の腎機能障害患者 (Ccr 30 mL/min ~ 80 mL/min または eGFR 30 ~ 59 mL/min/1.73m²) では、健常者と比較して曝露量は同程度であったが、フェノフィブリン酸の半減期は延長した」と記載されている。一方、複数の製品の添付文書を確認すると腎機能に応じた薬物動態試験は、もともと Ccr で行われたようであり、後に eGFR が併記されたようである (data not shown)。Ccr 30、30 ~ 80 mL/min が eGFR 30、30 ~ 59 mL/min/1.73m² と併記された経緯は不明である。また、オーストラリアの添付文書では、eGFR (mL/min/1.73m²) と Ccr (mL/min) が同一のカットオフ値で併記されていた。本邦においても米国等に倣い Ccr から eGFR による腎機能別薬剤投与量に変更できる可能性はあるが、その妥当性は明らかではない。

腎機能別薬剤投与量設定において、Scr や (e)Ccr を eGFR に置き換えることを検討するにあたり、Scr については高値であれば腎機能障害を呈している可能性は高い。しかし、個別化 eGFR に換算する場合には性別、年齢、体格の影響を受ける。また、Scr は筋肉に由来するため高齢者、フレイル・サルコペニア症例等では Scr 値のみで

腎機能の判断は難しい。よって Scr を腎機能別薬剤投与量の設定に用いている既承認薬の記載を eGFR に変更するのはかなり困難であると考えられる。

また、「酵素法で推定した eCcr において、(若年者について) 0.789 を乗じることで個別化 eGFR に近似できるか」について、eGFR と eCcr $\times$ 0.789 には高齢者だけでなく若年者でも約 50%の大きな乖離が起こる場合があることが分かった。推定値から推定値への換算であり実患者での相関は不明であるものの、一律の換算式を適応することは若年者であっても困難である可能性が示唆された。

一方、CTCAE v5.0 のグレード評価⁶⁾や、FDA の「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Guidance for Industry」³⁾では(個別化) eGFR と(e)Ccr で同一のカットオフ値(CTCAE v5.0 は 60、30、15 mL/min/1.73m²、FDA は 90、60、30 mL/min)を用いている。上記の検討で示したように、正確な換算は難しいとしても、国際的に使用されているガイドランスが現実に頻用される 2 つの腎機能推測法の値を事実上同列に扱っているということである。また、本邦の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」では、明らかに古くからある薬(ファモチジン等)では、eGFR(患者の腎機能) $\approx$ Ccr(Jaffe 法)(添付文書のカットオフに用いられる表記)とみなすことができるとされている¹⁾。

そこで、以下では(e)Ccr による腎機能別薬剤投与量設定が行われている 22 種の薬剤について、使用する指標を eGFR に置き換え、用量変更のカットオフ値もそのまま用いた場合の安全性について MID-NET® のリアルワールドデータを用いて検討した。古典的な薬剤について、腎機能別薬剤投与量設定の根拠とした試験における Scr 測定法が Jaffe 法であることが確実であれば、eGFR 標記への移行が容易である可能性があった。しかし、Scr 測定法は不明な薬剤が大半を占めた。

eGFR が糸球体ろ過を反映した指標であるのに対し、(e)Ccr は糸球体ろ過と尿細管分泌を反映した指標である。(e)Ccr に基づき用量調節を行う薬の指標を eGFR にそのまま変更するならば、尿細管分泌の寄与が大きい薬について、eGFR と腎クリアランスが比例関係となる(eGFR と薬物曝露量が逆相関する)か否かは重要である。そもそも eCcr 自体が Scr 値の上昇に伴い糸球体ろ過と尿細管分泌が共に直線的に低下することを想定しているが、尿細管分泌の寄与が大きい薬について(e)Ccr と当該薬の腎クリアランスが比例関係となるかは十分明らかとなっていない¹¹⁾。尿細管分泌の寄与が大きいと想定される本研究の解析対象薬について、理論的な投与量補正係数と、(e)Ccr に基づく

薬物曝露量の実測 AUC 比は概ね近い値となった。eGFR に基づく AUC 比を用いた検討ではないが、尿細管分泌の寄与が大きいと考えられる(腎クリアランス 160~500 mL/min)薬の曝露が理論値と近い値を示す場合が少なくとも複数あることが示された。よってこうした薬において患者の eGFR と当該薬の腎クリアランスが比例関係となる期待はできるだろう。一方、ロスバスタチンのように重度腎機能低下患者では理論値と乖離する薬もみられ、このような例は既報でもみられる¹¹⁾。薬毎の腎臓(等)における排泄機序にも注意して eGFR への統一を検討する必要があるだろう。

MID-NET® のデータを用い、フェノフィブラート服用患者における検討を行った。フィブラート系薬剤の特徴的な有害事象であるグレード 3 以上の CK 上昇の頻度が他の有害事象より高かった(表 8)ことから、ある程度フェノフィブラートによる有害事象を検出できたと考えられる。一方、添付文書における有害事象の頻度は腎機能検査値異常(Scr 増加)と貧血(ヘモグロビン減少)で 0.1~5%未満、その他の検討した有害事象では 5%以上である¹⁰⁾。いずれの有害事象も全患者の全グレードにおいては添付文書の頻度を上回った(表 7)。本検討ではフェノフィブラートによる有害事象だけでなく、併用薬や並存疾患等による有害事象が含まれること、一回でもグレード 1 以上の検査値が検出されれば集計に含まれることから頻度を過大評価している可能性が考えられる。

特に Scr 増加について、40 $\leq$ eCcr<60 群(または 40 $\leq$ eGFR<60 群)において 60%超だったが、これは有害事象というより各患者のベースラインの腎機能 40 $\leq$ eCcr<60 に相当する Scr 値が施設基準範囲上限を超えるケースが多かったのではないかと推察される。60 $\leq$ eCcr 群(または 60 $\leq$ eGFR 群)での頻度が 30%前後と明らかに低いこと、グレード 3 以上の Scr 増加の頻度は 40 $\leq$ eCcr<60 群(または 40 $\leq$ eGFR<60 群)と 60 $\leq$ eCcr 群(または 60 $\leq$ eGFR 群)で大きな違いはない(表 8)こともこの推察を補強すると思われる。

全患者およびスタチン非併用患者の 40 $\leq$ eCcr<60 群と 40 $\leq$ eGFR<60 群、60 $\leq$ eCcr 群と 60 $\leq$ eGFR 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられなかった(表 7、8)。しかしレトロスペクティブな検討であり交絡因子の調整を行っていない。よって本検討のみから有害事象の頻度が eCcr、eGFR で変わらないと結論付けることはできない。

また、グレード 3 以上の一部の有害事象や、スタチン併用群については患者数が非常に少ないため有害事象頻度の解釈は難しい。同様の理由で、CK 増加や Scr 増加についてスタチン併用群と非併用群を比較することは難しいだろう。

以上より、本検討の範囲におけるフェノフィブラート服用患者全体における結論としては、 $40 \leq eCcr < 60$ 群と $40 \leq eGFR < 60$ 群、 $60 \leq eCcr$ 群と $60 \leq eGFR$ 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられないという解釈となるだろう。本検討では、MID-NET®のデータ処理に膨大な時間を要しており、他の薬剤については今後、順次解析を行う予定である。

MIDNET®の結果の解釈について、「明らかに古くからある薬において、eGFR（患者の腎機能） $\simeq$ Ccr（Jaffe 法）（添付文書のカットオフに用いられる表記）とみなすことができるかどうか」の検討における論拠の一つとして使用できる可能性がある。ただし限界として、レトロスペクティブな検討のため、仮にある薬剤の主たる有害事象の頻度が eCcr、eGFR で大きな変化がなかった場合に、本結果のみから eGFR への記載が可能と結論付けするのは早計と考えられる。

一方、解析データから入院時のデータを除外し、相対的には解析対象薬による検査値の変化を捉えやすいと推察される外来のデータを用いたが、併用薬、並存疾患等による検査値への影響は排除できない。よって、有害事象の頻度が eCcr、eGFR で有意な変化がみられた場合にもその解釈には注意が必要と考えられる。

さらに本検討は安全性に関する検討のみであり、有効性のについては検討を行っておらず、今後の課題である。

医薬品に関する腎機能指標として国際的に eGFR を推奨する流れとなっており、今後開発される医薬品の腎機能別薬剤投与量の指標等に eGFR が使用されるケースはますます増加するだろう。一方、既承認の医薬品について eGFR に統一したいのであれば、新たに臨床試験を行うのが最も妥当な結果が得られると考えられる。一方、既存のデータを用いるのであれば、開発時に腎機能と用量の関係を検討した試験における患者情報の詳細（Scr 値とその測定法、年齢、体格）が得られれば、患者個々の eGFR の算出が可能となり eGFR による用量設定が可能となるかもしれない。また、既承認の医薬品について、(e)Ccr がクリアランス等の共変量となっている母集団薬物動態モデルとその元データを活用し、eGFR による用量設定のシミュレーションが可能かもしれない。

このような課題があるため、要望のように既承認医薬品についても eGFR に統一することは簡単ではない。既承認医薬品では個々の医薬品の特徴や開発経緯を踏まえて腎機能指標が記載されている。よって、臨床現場における腎機能に応じた投与量の決定において、「投与量設定の根拠となった添付文書に記載されている腎機能評価法（治験時の評価法）を用いる」という原則¹⁾に従うことで大きな支障がでるものではないと思われる。

本研究では性別、体格、Scr 値が同一でも eGFR と eCcr の乖離が大きい場合があることを可視化した。一方、既にガイドラインや成書等^{1,5)}で述べられているように、eGFR や eCcr は患者の腎機能のあくまで推定値であり、実測 GFR や実測 Ccr と必ずしも一致しない。また、サルコペニアや肥満等の標準体型から外れた場合の推定はより難しくなる。さらに、腎機能別薬剤投与量は特定の腎機能をカットオフ値として区切り設定するが、腎機能に応じた薬の曝露量はある腎機能値を境界に階段状に変化するのではなく、基本的には腎機能に応じて連続的に変化すると考えられる。

以上より、eGFR や eCcr は絶対的に信頼できる腎機能の評価法ではなく、また相互変換は必ずしも容易ではないこと、腎機能別薬剤投与量値は目安であること等に留意して慎重に用量を決定すべきである。それだけでなく、投与後の有効性や安全性を患者個々にモニタリングし、適切な用量を再評価する態度が医師・薬剤師に求められるであろう。

E. 結論

腎機能別薬剤投与量設定において (e)Ccr から eGFR への一律の変換は難しいと考えられた。既承認の医薬品について eGFR に統一したいのであれば、新たに臨床試験を行うのが最も妥当な結果が得られると考えられる。一方、既存のデータを用いるのであれば、開発時に腎機能と用量の関係を検討した試験における患者情報の詳細が得られれば、eGFR による用量設定が可能となるかもしれない。また、(e)Ccr がクリアランス等の共変量となっている母集団薬物動態モデルとその元データを活用し、eGFR による用量設定のシミュレーションが可能かもしれない。

このような課題があるため、要望のように既承認医薬品についても eGFR に統一することは簡単ではない。既承認医薬品では個々の医薬品の特徴や開発経緯を踏まえて腎機能指標が記載されている。よって、臨床現場における投与量の決定において、添付文書に記載されている腎機能評価法を用いるという原則に従うことで大きな支障がでるものではないと思われる。

参考文献

1. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 2023. 東京医学社.
2. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2015.
<https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products->

patients-decreased-renal-function-scientific-guideline (2026. 4. 16 アクセス)

3. U.S. Food and Drug Administration. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Guidance for Industry. 2024. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing> (2026. 4. 16 アクセス)
4. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. MID-NET (医療情報データベース). <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html> (2026. 4. 16 アクセス)
5. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2024. 2024. 東京医学社.
6. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (2025 年 9 月 1 日版). 2017. <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (2026. 4. 16 アクセス)
7. Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. Drug Intel Clin Pharm. 7: 382-6. 1973.
8. 堀尾勝. GFR 推定法. 腎機能 (GFR)・尿タンパク測定の手引. 2009. 東京医学社.
9. 平田純生, 古久保拓 編. 透析患者への投薬ガイドブック 改訂 3 版. 2017. じほう.
10. あすか製薬株式会社. 「リピディル錠」添付文書. 2022 年 11 月改訂 (第 1 版).
11. 竹馬章悟 他. Giusti-Hayton 法を用いた腎障害患者に対する腎消失型薬物の用法・用量調節の妥当性に関する系統的文献調査研究. Jpn J Drug Inform. 17: 175-84. 2016.

F. 研究発表

論文発表 なし
学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

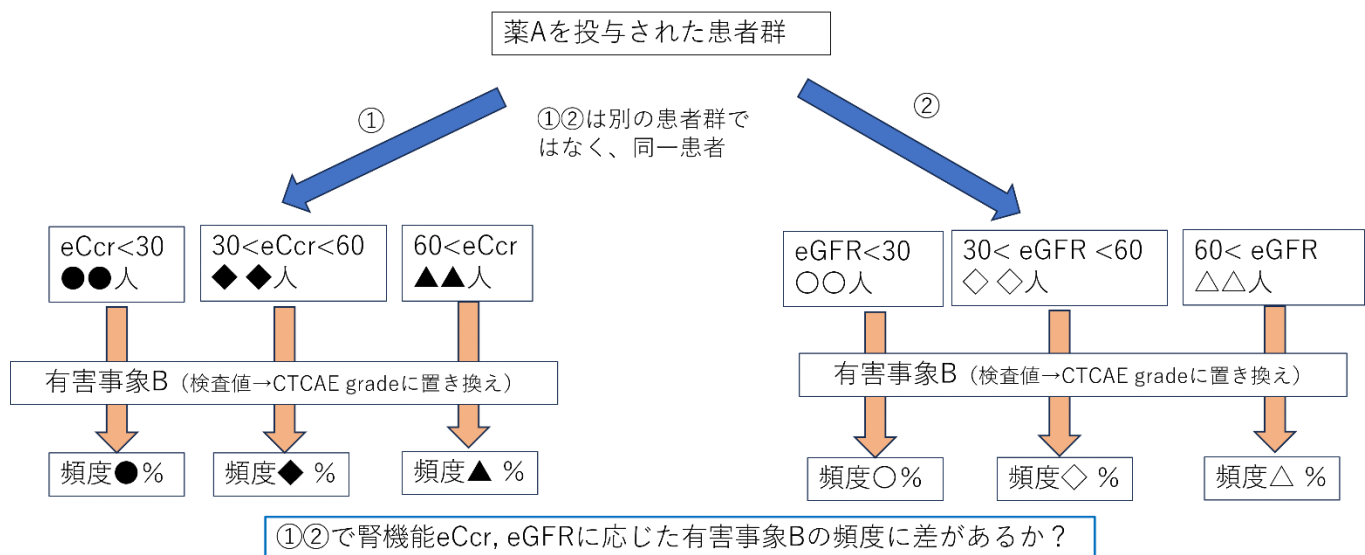


図 1. 解析のイメージ

表 1. 本邦における腎機能別薬剤投与量の設定が(e)Ccr で行われる脂質異常症治療薬の各国の設定

フェノフィブラート

	日本	米国	カナダ		英国	オーストラリア
禁忌	Scr 2.5 mg/dL ≦ または Ccr < 40mL/min	eGFR <30 mL/min/1.73m ²	Ccr < 30mL/min	Ccr < 20mL/min	eGFR <30 mL/min/1.73m ²	eGFR <30 mL/min/1.73m ² またはCcr < 30mL/min
減量	Scr 1.5～2.5 mg/dL または Ccr 40～60mL/min	eGFR 30～<60 mL/min/1.73m ²	Ccr 30～60 mL/min	Ccr 男 20～95 mL/min, 女 20～85 mL/min	eGFR 30～59 mL/min/1.73m ²	eGFR 30～60mL/min/1.73m ² またはCcr 30～60mL/min

製品により異なる

ベザフィブラート

	日本	米国	カナダ	英国	オーストラリア
禁忌	Scr 2.0 mg/dL ≦ または Ccr < 50mL/min	未販売	Scr 1.5 mg/dL ≦ または Ccr < 60mL/min	未販売	未販売
減量	Scr 1.5～2.0 mg/dL または Ccr 50～60mL/min		-		

ロスバスタチン

	日本	米国	カナダ	英国	オーストラリア
禁忌	-	-	-	・ Ccr <30 mL/min (全用量) ・ Ccr <60 mL/min (用量40 mg)	Ccr <30 mL/min (用量40 mg)
減量	Ccr <30 mL/min/1.73m ²	Ccr <30 mL/min/1.73m ²	Ccr <30 mL/min/1.73m ²	-	Ccr <30 mL/min/1.73m ²

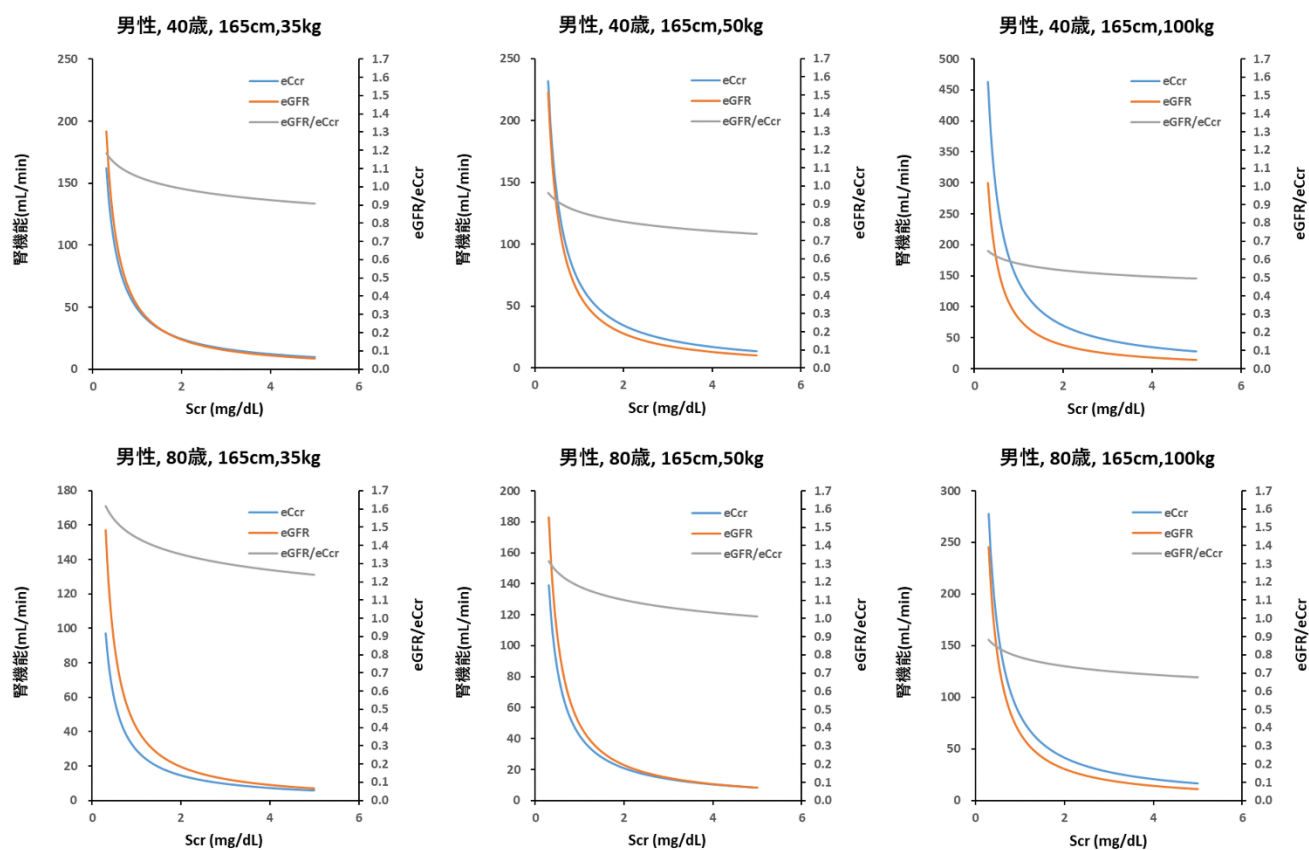


図 2. 個別化 eGFR と eCcr の関係の例示

表 5. 腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較

尿細管分泌の寄与が想定される薬

ロスバスタチン(28)

(e)Ccr/1.73m ²	<30	30-50	50-80
補正係数	0.70-0.79	0.79-0.85	0.85-0.94
AUC比	0.32	0.93	0.71

エドキサバン(49)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.50-0.65	0.65-0.75	0.75-0.90
AUC比	0.53	0.56	0.71

シタグリプチン(70)

(e)Ccr/1.73m ²	<30	30-50	50-80
補正係数	0.30-0.51	0.51-0.65	0.65-0.86
AUC比	0.27	0.44	0.62

ビルダグリプチン(27)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.70-0.79	0.79-0.85	0.85-0.94
AUC比	0.50	0.58	0.71

エンテカビル(62-80)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.20-0.58	0.44-0.70	0.60-0.88
AUC比	0.19	0.40	0.54

ファモチジン(58-96)

(e)Ccr/1.48m ²	10.3	49.2	73.8
補正係数	0.10-0.46	0.50-0.70	0.70-0.88
AUC比	0.19	0.60	0.94

それ以外

ダビガトラン(85)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.10-0.37	0.37-0.55	0.55-0.84
AUC比	0.16	0.32	0.67

リバーロキサバン(42)

(e)Ccr	15-30	30-50	50-80
補正係数	0.55-0.65	0.65-0.75	0.75-0.92
AUC比	0.56	0.60	0.67

レベチラセタム(56-65)

(e)Ccr/1.73m ²	<30	30-50	50-80
補正係数	0.30-0.60	0.51-0.70	0.65-0.90
CL/F比	0.40	0.48	0.60

補正係数：Giusti-Hayton法による投与補正係数

AUC比, CL/F比: (e)Ccr 80 mL/min以上におけるAUC, CL/Fに対する腎機能低下患者のAUC, CL/Fの比

薬名の後ろの括弧内の数値は尿中未変化体排泄率(%)を示す

表 6. 各有害事象のグレード評価基準

有害事象	条件	グレード1以上の有害事象	グレード3以上の有害事象
CK (U/L) 増加	-	> ULN	> 5 × ULN
AST (U/L) 増加	ベースラインが基準範囲内の場合	> ULN	> 5.0 × ULN
	ベースラインが異常値の場合	> 1.5 × ベースライン	> 5.0 × ベースライン
ALT (U/L) 増加	ベースラインが基準範囲内の場合	> ULN	> 5.0 × ULN
	ベースラインが異常値の場合	> 1.5 × ベースライン	> 5.0 × ベースライン
LDH (U/L) 増加	-	> ULN	評価なし
ALP (U/L) 増加	ベースラインが基準範囲内の場合	> ULN	> 5.0 × ULN
	ベースラインが異常値の場合	> 2.0 × ベースライン	> 5.0 × ベースライン
γ-GTP (U/L) 増加	ベースラインが基準範囲内の場合	> ULN	> 5.0 × ULN
	ベースラインが異常値の場合	> 2.0 × ベースライン	> 5.0 × ベースライン
Scr (mg/dL) 増加	-	> ULN	> 3.0 × ULN
Hb (g/dL) 減少	-	< LLN	< 8.0

CK, 血清クレアチンキナーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; LDH, 血中乳酸脱水素酵素; ALP, アルカリホスファターゼ;

γ-GTP, γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ; Scr, 血清クレアチニン; Hb, ヘモグロビン.

ULN, (施設) 基準範囲上限; LLN, (施設) 基準範囲下限

表 7. フェノフィブラート服用患者におけるグレード 1 以上の有害事象

		全患者				スタチン併用*				スタチン非併用			
用量調節の目安となる 腎機能の基準		40 ≤ eCcr < 60 (mL/min)	40 ≤ eGFR < 60 (mL/min)	60 ≤ eCcr (mL/min)	60 ≤ eGFR (mL/min)	40 ≤ eCcr < 60 (mL/min)	40 ≤ eGFR < 60 (mL/min)	60 ≤ eCcr (mL/min)	60 ≤ eGFR (mL/min)	40 ≤ eCcr < 60 (mL/min)	40 ≤ eGFR < 60 (mL/min)	60 ≤ eCcr (mL/min)	60 ≤ eGFR (mL/min)
有害事象の頻度(%), 患者数 (n)		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)
有害事象	CK (U/L) 増加	25.74% (209/812)	24.78% (279/1126)	25.13% (548/2181)	24.90% (431/1731)	55.56% (5/9)	23.53% (4/17)	25.00% (11/44)	28.13% (9/32)	25.40% (204/803)	24.80% (275/1109)	25.13% (537/2137)	24.84% (422/1699)
	AST (U/L) 増加	23.83% (235/986)	24.54% (336/1369)	25.09% (668/2662)	25.08% (533/2125)	36.36% (4/11)	26.32% (5/19)	33.33% (16/48)	40.00% (14/35)	23.69% (231/975)	24.52% (331/1350)	24.94% (652/2614)	24.83% (519/2090)
	ALT (U/L) 増加	16.82% (167/993)	18.12% (250/1380)	20.85% (560/2686)	20.79% (445/2140)	0% (0/11)	10.53% (2/19)	18.75% (9/48)	20.00% (7/35)	17.01% (167/982)	18.22% (248/1361)	20.89% (551/2638)	20.81% (438/2105)
	LDH (U/L) 増加	43.57% (417/957)	42.26% (560/1325)	39.46% (990/2509)	39.03% (777/1991)	45.45% (5/11)	27.78% (5/18)	27.66% (13/47)	27.78% (10/36)	43.55% (412/946)	42.46% (555/1307)	39.68% (977/2462)	39.23% (767/1955)
	ALP (U/L) 増加	11.73% (109/929)	11.60% (149/1285)	10.19% (255/2502)	9.88% (198/2004)	0% (0/11)	0% (0/16)	2.27% (1/44)	2.78% (1/36)	11.87% (109/918)	11.74% (149/1269)	10.33% (254/2458)	10.01% (197/1968)
	γ-GTP (U/L) 増加	18.34% (170/927)	18.65% (241/1292)	18.35% (466/2539)	18.17% (369/2031)	20.00% (2/10)	31.25% (5/16)	20.93% (9/43)	18.18% (6/33)	18.32% (168/917)	18.50% (236/1276)	18.31% (457/2496)	18.17% (363/1998)
	Scr (mg/dL) 増加	69.54% (694/998)	66.21% (917/1385)	35.44% (965/2723)	26.82% (583/2174)	90.91% (10/11)	73.68% (14/19)	35.42% (17/48)	25.71% (9/35)	69.30% (684/987)	66.11% (903/1366)	35.44% (948/2675)	26.83% (574/2139)
	Hb (g/dL) 減少	34.20% (341/997)	29.97% (413/1378)	21.04% (560/2661)	21.43% (455/2123)	9.09% (1/11)	10.53% (2/19)	10.64% (5/47)	11.43% (4/35)	34.48% (340/986)	30.24% (411/1359)	21.23% (555/2614)	21.60% (451/2088)

CK, 血清クレアチンキナーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; LDH, 血中乳酸脱水素酵素; ALP, アルカリホスファターゼ; γ-GTP, γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ;

Scr, 血清クレアチニン; Hb, ヘモグロビン.

*アトルバスタチン, シンバスタチン, ビタバスタチン, プラバスタチン, フルバスタチン, ロスバスタチンのいずれかを併用

表 8. フェノフィブラート服用患者におけるグレード 3 以上の有害事象

		全患者				スタチン併用*				スタチン非併用			
用量調節の目安となる 腎機能の基準		40 ≦ eCcr < 60 (mL/min)	40 ≦ eGFR < 60 (mL/min)	60 ≦ eCcr (mL/min)	60 ≦ eGFR (mL/min)	40 ≦ eCcr < 60 (mL/min)	40 ≦ eGFR < 60 (mL/min)	60 ≦ eCcr (mL/min)	60 ≦ eGFR (mL/min)	40 ≦ eCcr < 60 (mL/min)	40 ≦ eGFR < 60 (mL/min)	60 ≦ eCcr (mL/min)	60 ≦ eGFR (mL/min)
有害事象の頻度(%), 患者数 (n)		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)
有害事象	CK (U/L) 増加	7.02% (57/812)	6.93% (78/1126)	9.03% (197/2181)	9.30% (161/1731)	22.22% (2/9)	5.88% (1/17)	6.82% (3/44)	9.38% (3/32)	6.85% (55/803)	6.94% (77/1109)	9.08% (194/2137)	9.30% (158/1699)
	AST (U/L) 増加	1.93% (19/986)	2.26% (31/1369)	2.29% (61/2662)	2.21% (47/2125)	0% (0/11)	0% (0/19)	0% (0/48)	0% (0/35)	1.95% (19/975)	2.30% (31/1350)	2.33% (61/2614)	2.25% (47/2090)
	ALT (U/L) 増加	1.41% (14/993)	1.45% (20/1380)	1.82% (49/2686)	1.87% (40/2140)	0% (0/11)	0% (0/19)	0% (0/48)	0% (0/35)	1.43% (14/982)	1.47% (20/1361)	1.86% (49/2638)	1.90% (40/2105)
	LDH (U/L) 増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ALP (U/L) 増加	0.22% (2/929)	0.62% (8/1285)	0.48% (12/2502)	0.30% (6/2004)	0% (0/11)	0% (0/16)	0% (0/44)	0% (0/36)	0.22% (2/918)	0.63% (8/1269)	0.49% (12/2458)	0.30% (6/1968)
	γ-GTP (U/L) 増加	3.45% (32/927)	3.72% (48/1292)	3.03% (77/2539)	2.71% (55/2031)	0% (0/10)	0% (0/16)	2.33% (1/43)	3.03% (1/33)	3.49% (32/917)	3.76% (48/1276)	3.04% (76/2496)	2.70% (54/1998)
	Scr (mg/dL) 増加	5.81% (58/998)	4.69% (65/1385)	6.94% (189/2723)	7.41% (161/2174)	9.09% (1/11)	0% (0/19)	4.17% (2/48)	5.71% (2/35)	5.78% (57/987)	4.76% (65/1366)	6.99% (187/2675)	7.43% (159/2139)
	Hb (g/dL) 減少	0.20% (2/997)	0.22% (3/1378)	0.11% (3/2661)	0.14% (3/2123)	0% (0/11)	0% (0/19)	0% (0/47)	0% (0/35)	0.20% (2/986)	0.22% (3/1359)	0.11% (3/2614)	0.14% (3/2088)

CK, 血清クレアチンキナーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; LDH, 血中乳酸脱水素酵素; ALP, アルカリホスファターゼ; γ-GTP, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ;

Scr, 血清クレアチニン; Hb, ヘモグロビン.

*アトルバスタチン, シンバスタチン, ビタバスタチン, プラバスタチン, フルバスタチン, ロスバスタチンのいずれかを併用