オルケディア®錠
特定使用成績調査

ー 副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の
原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム血症患者の
長期使用に関する調査 ー

中間報告
（安全性情報）

平素は「オルケディア®錠（以下、本剤）」（一般名：エボカルセト）をはじめ弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

現在、本剤は、副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発のPHPTにおける高カルシウム血症患者の長期使用に関する特定使用成績調査を2020年1月27日より実施しています。この度、2022年3月22日までに集積された情報を第5回安全性定期報告書として独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出し、中間報告として纏めましたのでご報告申し上げます。

なお、本報告書は調査の中間成績であり、今後の集積にて内容も変動してまいります。現時点では、明確な結論が得られていないことをご了解いただき、お取り扱いには十分なご配慮を賜りますようお願い申し上げます。

今後とも、最新の電子添文にご留意いただき、本剤の適正なご使用をお願い申し上げます。

2022年10月

協和キリン株式会社

目　次

要約 …… 2

1　調査の概要 …… 3

2　調査結果 …… 4

2.1　実施施設数及び症例構成 …… 4

2.2　患者背景 …… 5

2.3　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況 …… 10

2.4　本剤投与状況 …… 11

2.4.1　本剤投与量の推移（全体） …… 12

2.4.2　Ca受容体作動薬未使用例における本剤投与量の推移 …… 14

2.4.3　Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移 …… 16

2.4.4　本剤中止理由 …… 18

2.5　安全性 …… 19

2.5.1　有害事象及び副作用発現状況の要約 …… 19

2.5.2　有害事象発現状況 …… 19

2.5.3　副作用発現状況 …… 19

2.5.4　転帰が死亡と報告された副作用 …… 19

2.5.5　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況別における安全性の検討 …… 23

2.5.6　安全性検討事項 …… 26

2.5.6.1　安全性検討事項ごとの有害事象発現状況の要約 …… 26

2.5.6.2　その他注目すべき有害事象 …… 27

3　まとめ …… 28

要　約

特定使用成績調査（副甲状腺癌、PHPT）

【調査目的】

副甲状腺癌、副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性について確認することを目的とした。

【解析対象症例】

安全性解析対象症例：289例

【安全性】

安全性解析対象症例289例のうち、副作用は7.61%（22/289例）に発現した。重篤な副作用は5例8件に発現し、重篤な副作用発現症例割合は1.73%（5/289例）であり、このうち死亡に至った副作用は0.69%（2/289例）であった。

主な副作用及び発現症例割合は、「悪心」2.08%（6/289例）、「低リン血症」1.38%（4/289例）、「便秘」1.04%（3/289例）であった。

重篤な副作用及び発現症例割合は、「精巣上体炎」、「心不全」、「胃潰瘍」、「死亡」、「血中カルシウム増加」、「心電図ST部分下降」、「心電図ST部分上昇」各0.35%（1/289例）であった。

オルケディア®錠の「効能又は効果」「用法及び用量」等については、
最新の電子添文をご参照ください。

1　調査の概要

調査の目的	本調査は、副甲状腺癌、副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性について確認することを目的とする。
対象症例	本剤の効能・効果である「副甲状腺癌、PTx不能又は術後再発のPHPTにおける高カルシウム血症」のうち、本剤を投与した全症例とする。
観察期間	1症例あたりの観察期間は、本剤投与開始から52週とする。ただし、観察期間中に本剤の投与を中止した症例は、その時点までの観察期間とする。
調査方法	調査方式は、全例調査方式とし、FAX受付による中央登録方式により実施する。
登録期間	2020年1月～全例調査の承認条件が解除される部会報告了承までの間（調査票の回収を必要とする調査予定症例数は280例とし、調査票の新規記入依頼は終了とするが、症例登録は部会報告にて了承されるまで継続する。）
調査期間	2020年1月～2025年1月末（5年間）
調査予定症例数	280例（安全性解析対象症例として250例含む）
安全性検討事項	低カルシウム血症、QT延長、骨代謝障害

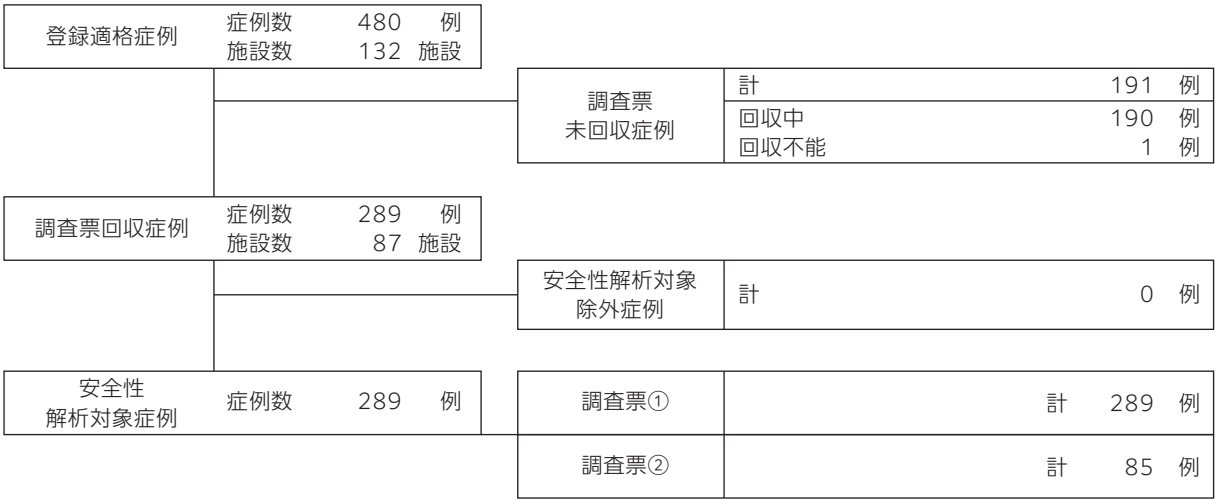
2　調査結果

2.1　実施施設数及び症例構成

症例構成図を図2.1-1に示した。

安全性定期報告書の調査単位期間満了日（2022年3月22日）までに、132施設より480例が登録された。登録適格症例のうち、調査票回収症例は289例、調査票未回収症例は191例であった。

図2.1-1　症例構成図



調査票①：本剤投与開始時点から本剤投与開始後12週目まで

調査票②：本剤投与開始後13週目から本剤投与開始後52週目まで

2.2　患者背景

安全性解析対象症例289例における患者背景一覧を表2.2-1に示した。

性別は男性31.83%（92/289例）、女性68.17%（197/289例）であった。また、年齢の平均値±標準偏差は70.0±13.1歳であった。

原疾患は、副甲状腺摘出術不能の原発性副甲状腺機能亢進症が93.43%（270/289例）、術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症が4.84%（14/289例）、副甲状腺癌が1.73%（5/289例）であった。

本剤投与前に高Ca血症治療薬が使用されていた症例は64.36%（186/289例）で、シナカルセト塩酸塩が150例、エテルカルセチド塩酸塩が3例、その他が54例で使用されていた。

本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度は279例で測定され、平均値±標準偏差は10.73±1.10 mg/dLであった。

本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は244例で測定され、中央値（25%,75%分位点）は131.0pg/mL（96.5,213.3pg/mL）であった。

本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況は、「無」が47.06%（136/289例）、「有」が52.94%（153/289例）であった。このうち、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」は42.21%（122/289例）、「Ca受容体作動薬からの7日超切替症例」は9.69%（28/289例）であった。

表2.2-1　患者背景一覧

患者背景項目	区分	全体(%)	全体				副甲状腺癌(%)	難治性PHPT(%)
			Ca受容体作動薬未使用症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日超切替症例(%)	Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例(%)		
安全性解析対象症例数	–	289	136	122	28	3	5	284
性別	男	92 (31.83)	36 (26.47)	45 (36.89)	10 (35.71)	1 (33.33)	1 (20.00)	91 (32.04)
	女	197 (68.17)	100 (73.53)	77 (63.11)	18 (64.29)	2 (66.67)	4 (80.00)	193 (67.96)
妊娠・授乳	無	197 (100.00)	100 (100.00)	77 (100.00)	18 (100.00)	2 (100.00)	4 (100.00)	193 (100.00)
	有	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢［歳］	症例数	289	136	122	28	3	5	284
	平均値	70.0	69.3	69.9	73.1	77.0	65.8	70.1
	標準偏差	13.1	13.7	12.2	14.4	7.0	15.4	13.1
	最小値	30	30	32	35	69	42	30
	中央値	72.0	72.0	72.0	77.0	80.0	72.0	72.0
	最大値	94	94	91	94	82	79	94
	＜20	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	20≦　＜30	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	30≦　＜40	9 (3.11)	6 (4.41)	2 (1.64)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (3.17)
	40≦　＜50	17 (5.88)	10 (7.35)	6 (4.92)	1 (3.57)	0 (0.00)	1 (20.00)	16 (5.63)
	50≦　＜60	31 (10.73)	10 (7.35)	18 (14.75)	3 (10.71)	0 (0.00)	1 (20.00)	30 (10.56)
	60≦　＜70	60 (20.76)	32 (23.53)	22 (18.03)	5 (17.86)	1 (33.33)	0 (0.00)	60 (21.13)
	70≦	172 (59.52)	78 (57.35)	74 (60.66)	18 (64.29)	2 (66.67)	3 (60.00)	169 (59.51)
BMI［kg/㎡］	25以上（肥満）	79 (27.34)	39 (28.68)	35 (28.69)	5 (17.86)	0 (0.00)	1 (20.00)	78 (27.46)
	25未満	173 (59.86)	81 (59.56)	74 (60.66)	16 (57.14)	2 (66.67)	4 (80.00)	169 (59.51)
	不明・未記載	37 (12.80)	16 (11.76)	13 (10.66)	7 (25.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	37 (13.03)
原疾患	副甲状腺癌	5 (1.73)	4 (2.94)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)
	難治性PHPT	284 (98.27)	132 (97.06)	121 (99.18)	28 (100.00)	3 (100.00)	0 (0.00)	284 (100.00)
	副甲状腺摘出術不能の原発性副甲状腺機能亢進症	270 (93.43)	126 (92.65)	114 (93.44)	27 (96.43)	3 (100.00)	0 (0.00)	270 (95.07)
	術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	14 (4.84)	6 (4.41)	7 (5.74)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (4.93)

表2.2-1　患者背景一覧（続き）

患者背景項目	区分	全体(%)	全体				副甲状腺癌(%)	難治性PHPT(%)
			Ca受容体作動薬未使用症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日超切替症例(%)	Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例(%)		
本剤投与開始までの副甲状腺インターベンション施行	無	271 (93.77)	129 (94.85)	113 (92.62)	27 (96.43)	2 (66.67)	3 (60.00)	268 (94.37)
	有	16 (5.54)	7 (5.15)	8 (6.56)	0 (0.00)	1 (33.33)	2 (40.00)	14 (4.93)
	不明・未記載	2 (0.69)	0 (0.00)	1 (0.82)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.70)
	PTx	15 (93.75)	7 (100.00)	7 (87.50)	0 –	1 (100.00)	2 (100.00)	13 (92.86)
	PEIT	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 –	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	その他	1 (6.25)	0 (0.00)	1 (12.50)	0 –	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.14)
本剤投与開始までの高カルシウム血症治療薬 ※「有」の内訳は複数選択	無	102 (35.29)	102 (75.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (60.00)	99 (34.86)
	有	186 (64.36)	34 (25.00)	122 (100.00)	28 (100.00)	2 (66.67)	2 (40.00)	184 (64.79)
	不明・未記載	1 (0.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (0.35)
	シナカルセト塩酸塩	150 (80.65)	0 (0.00)	121 (99.18)	27 (96.43)	2 (100.00)	1 (50.00)	149 (80.98)
	エテルカルセチド塩酸塩	3 (1.61)	0 (0.00)	2 (1.64)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (1.63)
	その他	54 (29.03)	34 (100.00)	17 (13.93)	3 (10.71)	0 (0.00)	1 (50.00)	53 (28.80)
本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度［mg/dL］	症例数	279	134	116	27	2	5	274
	平均値	10.73	11.17	10.14	11.03	10.35	11.86	10.71
	標準偏差	1.10	1.01	0.86	1.35	1.34	1.85	1.08
	最小値	7.7	8.3	7.7	8.9	9.4	9.3	7.7
	中央値	10.60	11.10	10.10	10.70	10.35	11.60	10.60
	最大値	14.4	14.0	13.5	14.4	11.3	13.9	14.4
	≦10.3	95 (32.87)	18 (13.24)	69 (56.56)	7 (25.00)	1 (33.33)	1 (20.00)	94 (33.10)
	10.3＜　＜11.3	108 (37.37)	65 (47.79)	34 (27.87)	9 (32.14)	0 (0.00)	1 (20.00)	107 (37.68)
	11.3≦　≦12.5	57 (19.72)	37 (27.21)	12 (9.84)	7 (25.00)	1 (33.33)	1 (20.00)	56 (19.72)
	12.5＜	19 (6.57)	14 (10.29)	1 (0.82)	4 (14.29)	0 (0.00)	2 (40.00)	17 (5.99)
	不明・未記載	10 (3.46)	2 (1.47)	6 (4.92)	1 (3.57)	1 (33.33)	0 (0.00)	10 (3.52)
本剤投与開始時点の血清P濃度［mg/dL］	症例数	271	127	115	27	2	4	267
	平均値	2.81	2.67	2.96	2.76	3.75	2.73	2.81
	標準偏差	0.72	0.73	0.63	0.92	0.92	0.59	0.73
	最小値	1.0	1.0	1.3	1.0	3.1	2.4	1.0
	中央値	2.70	2.60	2.90	2.70	3.75	2.45	2.70
	最大値	7.6	7.6	5.4	6.0	4.4	3.6	7.6
	＜3.5	236 (81.66)	119 (87.50)	93 (76.23)	23 (82.14)	1 (33.33)	3 (60.00)	233 (82.04)
	3.5≦　≦6.0	34 (11.76)	7 (5.15)	22 (18.03)	4 (14.29)	1 (33.33)	1 (20.00)	33 (11.62)
	6.0＜	1 (0.35)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
	不明・未記載	18 (6.23)	9 (6.62)	7 (5.74)	1 (3.57)	1 (33.33)	1 (20.00)	17 (5.99)

表2.2-1　患者背景一覧（続き）

患者背景項目	区分	全体(%)	全体				副甲状腺癌(%)	難治性PHPT(%)
			Ca受容体作動薬未使用症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日超切替症例(%)	Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例(%)		
本剤投与開始時点の血清 intact-PTH 濃度［pg/mL］	症例数	244	125	98	19	2	4	240
	平均値	215.4	224.1	174.0	318.0	732.5	372.5	212.8
	標準偏差	305.5	224.8	278.8	635.7	828.0	476.5	302.7
	最小値	10	10	16	58	147	10	16
	25%値	96.5	112.0	79.0	92.0	147.0	103.0	96.5
	中央値	131.0	157.3	109.9	103.0	732.5	203.0	130.8
	75%値	213.3	241.6	181.7	273.0	1318.0	642.0	213.3
	最大値	2890	1690	2640	2890	1318	1074	2890
	＜60	21 (7.27)	2 (1.47)	18 (14.75)	1 (3.57)	0 (0.00)	1 (20.00)	20 (7.04)
	60≦　≦240	170 (58.82)	91 (66.91)	65 (53.28)	13 (46.43)	1 (33.33)	2 (40.00)	168 (59.15)
	240＜	53 (18.34)	32 (23.53)	15 (12.30)	5 (17.86)	1 (33.33)	1 (20.00)	52 (18.31)
	不明・未記載	45 (15.57)	11 (8.09)	24 (19.67)	9 (32.14)	1 (33.33)	1 (20.00)	44 (15.49)
既往歴	無	178 (61.59)	84 (61.76)	77 (63.11)	15 (53.57)	2 (66.67)	3 (60.00)	175 (61.62)
	有	111 (38.41)	52 (38.24)	45 (36.89)	13 (46.43)	1 (33.33)	2 (40.00)	109 (38.38)
主な疾患名（5%以上）	尿路結石	15 (13.51)	6 (11.54)	5 (11.11)	4 (30.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	15 (13.76)
	子宮平滑筋腫	12 (10.81)	6 (11.54)	5 (11.11)	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (11.01)
	胆石症	9 (8.11)	4 (7.69)	3 (6.67)	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (8.26)
	乳癌	8 (7.21)	2 (3.85)	5 (11.11)	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (7.34)
	胃潰瘍	7 (6.31)	2 (3.85)	5 (11.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (6.42)
	虫垂炎	6 (5.41)	4 (7.69)	2 (4.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	5 (4.59)
合併症 ※「有」の内訳は複数選択	無	22 (7.61)	10 (7.35)	10 (8.20)	2 (7.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	22 (7.75)
	有	267 (92.39)	126 (92.65)	112 (91.80)	26 (92.86)	3 (100.00)	5 (100.00)	262 (92.25)
主な疾患名（10%以上）	高血圧	160 (59.93)	79 (62.70)	65 (58.04)	13 (50.00)	3 (100.00)	3 (60.00)	157 (59.92)
	骨粗鬆症	122 (45.69)	49 (38.89)	59 (52.68)	12 (46.15)	2 (66.67)	2 (40.00)	120 (45.80)
	胃腸障害	102 (38.20)	45 (35.71)	44 (39.29)	11 (42.31)	2 (66.67)	3 (60.00)	99 (37.79)
	高脂血症	92 (34.46)	40 (31.75)	44 (39.29)	7 (26.92)	1 (33.33)	1 (20.00)	91 (34.73)
	高尿酸血症	68 (25.47)	27 (21.43)	33 (29.46)	7 (26.92)	1 (33.33)	1 (20.00)	67 (25.57)
	腎機能障害	66 (24.72)	30 (23.81)	30 (26.79)	5 (19.23)	1 (33.33)	1 (20.00)	65 (24.81)
	慢性腎臓病	64 (23.97)	28 (22.22)	30 (26.79)	5 (19.23)	1 (33.33)	1 (20.00)	63 (24.05)
	糖尿病	57 (21.35)	27 (21.43)	24 (21.43)	6 (23.08)	0 (0.00)	1 (20.00)	56 (21.37)
	便秘	48 (17.98)	24 (19.05)	17 (15.18)	7 (26.92)	0 (0.00)	2 (40.00)	46 (17.56)
	心・血管系	44 (16.48)	24 (19.05)	17 (15.18)	2 (7.69)	1 (33.33)	1 (20.00)	43 (16.41)
	胃食道逆流性疾患	41 (15.36)	14 (11.11)	20 (17.86)	5 (19.23)	2 (66.67)	0 (0.00)	41 (15.65)
	慢性胃炎	30 (11.24)	12 (9.52)	15 (13.39)	3 (11.54)	0 (0.00)	1 (20.00)	29 (11.07)

表2.2-1　患者背景一覧（続き）

患者背景項目	区分	全体(%)	全体				副甲状腺癌(%)	難治性PHPT(%)
			Ca受容体作動薬未使用症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日超切替症例(%)	Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例(%)		
薬剤アレルギー歴	無	253 (87.54)	115 (84.56)	108 (88.52)	27 (96.43)	3 (100.00)	4 (80.00)	249 (87.68)
	有	22 (7.61)	11 (8.09)	10 (8.20)	1 (3.57)	0 (0.00)	1 (20.00)	21 (7.39)
	不明・未記載	14 (4.84)	10 (7.35)	4 (3.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (4.93)

2.3　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況

安全性解析対象症例289例における本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況を表2.3-1に示した。

本剤投与前にCa受容体作動薬を投与していた症例割合は52.60%（152/289例）であり、そのうち、51.90%（150/289例）がシナカルセト塩酸塩を投与しており、最終投与量の平均値±標準偏差は37.79±23.21mg/日であった。

表2.3-1　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況

患者背景項目		区分	症例数（%）
安全性解析対象症例数		−	289
カルシウム受容体作動薬		無	136（47.06）
		有	152（52.60）
		不明・未記載	1（0.35）
	「有」の場合、シナカルセト塩酸塩	無	2
		有	150
	最終投与日から本剤投与開始日までの日数[日]	平均値	139.1
		標準偏差	311.4
		最小値	0
		中央値	1.0
		最大値	1529
	最終投与量[mg/日]	平均値	37.79
		標準偏差	23.21
		最小値	5.0
		中央値	25.00
		最大値	150.0
	最終投与量[mg/日]	≦50	133
		50＜　≦150	15
		150＜　≦225	0
		不明・未記載	2
	投与期間[日]	平均値	685.0
		標準偏差	694.6
		最小値	1
		中央値	463.0
		最大値	4103

2.4　本剤投与状況

安全性解析対象症例289例における本剤投与状況の概要を表2.4-1に示した。

本剤投与期間中の1日当たりの本剤平均投与量±標準偏差は3.04±2.70mgであり、本剤投与期間の平均値±標準偏差は157.0±123.7日であった。

表2.4-1　本剤投与状況の概要

項目	区分	全体	全体				副甲状腺癌	難治性PHPT
			Ca受容体作動薬未使用症例	Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例	Ca受容体作動薬からの7日超切替症例	Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例		
安全性解析対象症例数	–	289	136	122	28	3	5	284
1日当たりの投与量[mg/日]	症例数	289	136	122	28	3	5	284
	平均値	3.04	2.74	3.30	3.53	1.79	7.91	2.96
	標準偏差	2.70	2.60	2.53	3.76	0.37	5.75	2.56
	最小値	1.0	1.0	1.0	1.0	1.4	1.0	1.0
	中央値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	7.36	2.00
	最大値	19.9	17.0	12.5	19.9	2.0	17.0	19.9
1日最高投与量[mg]	症例数	289	136	122	28	3	5	284
	平均値	3.88	3.68	4.07	4.21	2.00	10.60	3.76
	標準偏差	3.65	3.74	3.31	4.76	0.00	6.91	3.48
	最小値	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0
	中央値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	12.00	2.00
	最大値	24.0	20.0	16.0	24.0	2.0	20.0	24.0
本剤投与期間[日]	症例数	289	136	122	28	3	5	284
	平均値	157.0	130.5	187.6	150.4	178.3	66.8	158.6
	標準偏差	123.7	105.3	136.5	119.9	161.7	30.4	124.1
	最小値	2	2	9	15	85	15	2
	中央値	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
	最大値	365	365	365	365	365	85	365
累積投与量[mg]	症例数	289	136	122	28	3	5	284
	平均値	558.62	403.96	705.20	701.13	278.67	505.80	559.55
	標準偏差	866.97	688.85	871.33	1411.54	188.22	420.85	873.13
	最小値	2.0	2.0	18.0	70.0	170.0	85.0	2.0
	中央値	170.00	170.00	299.00	170.00	170.00	626.00	170.00
	最大値	7276.0	5484.0	4380.0	7276.0	496.0	1088.0	7276.0
休薬期間［日］	症例数	3	2	1	0	0	0	3
	平均値	15.7	20.0	7.0	–	–	–	15.7
	標準偏差	16.8	21.2	–	–	–	–	16.8
	最小値	5	5	7	–	–	–	5
	中央値	7.0	20.0	7.0	–	–	–	7.0
	最大値	35	35	7	–	–	–	35
休薬［日］	＜7	1	1	0	0	0	0	1
	7≦　＜14	1	0	1	0	0	0	1
	14≦　＜28	0	0	0	0	0	0	0
	28≦　＜84	1	1	0	0	0	0	1
	84≦	0	0	0	0	0	0	0

2.4.1　本剤投与量の推移（全体）

安全性解析対象症例289例における本剤投与量の推移（全体）を図2.4.1-1及び表2.4.1-1に示した。

本剤投与量の平均値（±標準偏差）は、投与開始日では1.93±1.32mgであり、徐々に増加し、12週後では3.12±2.74mg、52週後では4.90±4.22mgであった。

図2.4.1-1　本剤投与量の推移（全体）

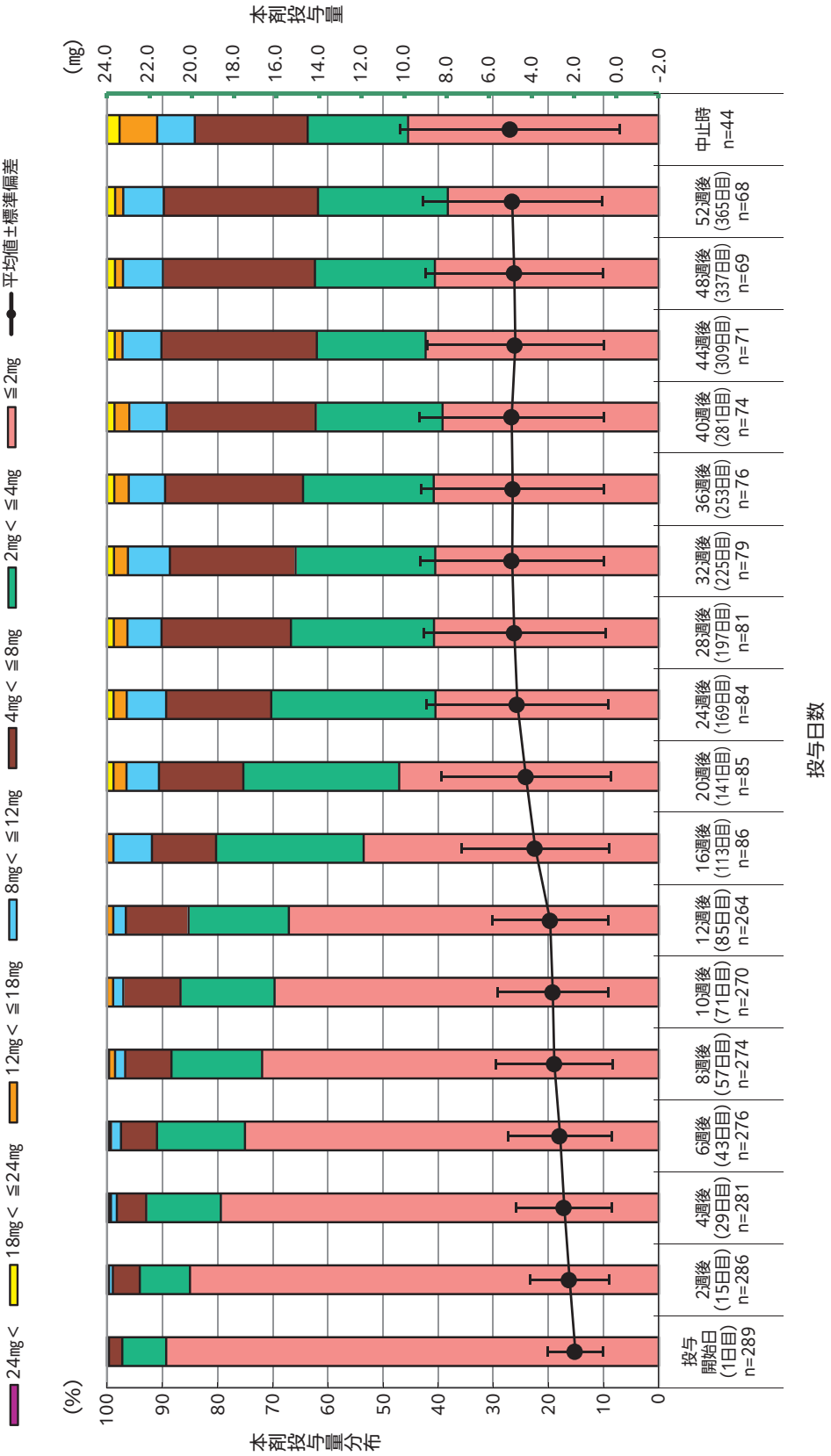


表2.4.1-1　本剤投与量の推移（全体）

安全性対象		投与日数																	
		投与開始日（1日目）	2週後（15日目）	4週後（29日目）	6週後（43日目）	8週後（57日目）	10週後（71日目）	12週後（85日目）	16週後（113日目）	20週後（141日目）	24週後（169日目）	28週後（197日目）	32週後（225日目）	36週後（253日目）	40週後（281日目）	44週後（309日目）	48週後（337日目）	52週後（365日目）	中止時
		n（%）																	
本剤[mg]	≦2	258 (89.27)	243 (84.97)	223 (79.36)	207 (75.00)	197 (71.90)	188 (69.63)	177 (67.05)	46 (53.49)	40 (47.06)	34 (40.48)	33 (40.74)	32 (40.51)	31 (40.79)	29 (39.19)	30 (42.25)	28 (40.58)	26 (38.24)	20 (45.45)
	2＜≦4	23 (7.96)	26 (9.09)	38 (13.52)	44 (15.94)	45 (16.42)	46 (17.04)	48 (18.18)	23 (26.74)	24 (28.24)	25 (29.76)	21 (25.93)	20 (25.32)	18 (23.68)	17 (22.97)	14 (19.72)	15 (21.74)	16 (23.53)	8 (18.18)
	4＜≦8	7 (2.42)	14 (4.90)	15 (5.34)	18 (6.52)	23 (8.39)	28 (10.37)	30 (11.36)	10 (11.63)	13 (15.29)	16 (19.05)	19 (23.46)	18 (22.78)	19 (25.00)	20 (27.03)	20 (28.17)	19 (27.54)	19 (27.94)	9 (20.45)
	8＜≦12	1 (0.35)	2 (0.70)	3 (1.07)	5 (1.81)	5 (1.82)	5 (1.85)	6 (2.27)	6 (6.98)	5 (5.88)	6 (7.14)	5 (6.17)	6 (7.59)	5 (6.58)	5 (6.76)	5 (7.04)	5 (7.25)	5 (7.35)	3 (6.82)
	12＜≦18	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.36)	1 (0.36)	3 (1.09)	3 (1.11)	3 (1.14)	0 (0.00)	2 (2.35)	2 (2.38)	2 (2.47)	2 (2.53)	2 (2.63)	2 (2.70)	1 (1.41)	1 (1.45)	1 (1.47)	3 (6.82)
	18＜≦24	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.36)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.16)	1 (1.18)	1 (1.19)	1 (1.23)	1 (1.27)	1 (1.32)	1 (1.35)	1 (1.41)	1 (1.45)	1 (1.47)	1 (2.27)
	24＜	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
平均値		1.93	2.21	2.46	2.66	2.91	2.99	3.12	3.82	4.26	4.67	4.80	4.92	4.88	4.93	4.76	4.80	4.90	5.00
標準偏差		1.32	1.86	2.25	2.43	2.75	2.61	2.74	3.48	3.99	4.27	4.28	4.33	4.30	4.35	4.16	4.19	4.22	5.17
症例数		289	286	281	276	274	270	264	86	85	84	81	79	76	74	71	69	68	44
最小値		1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
25%値		1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
50%値		2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
75%値		2.00	2.00	2.00	2.50	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	6.00	6.00	8.00	6.00	6.00	6.00	6.00	8.00	8.00
最大値		12.0	16.0	20.0	20.0	20.0	16.0	16.0	20.0	20.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	20.0

2.4.2　Ca受容体作動薬未使用例における本剤投与量の推移

安全性解析対象症例136例のうち、Ca受容体作動薬未使用例における本剤投与量の推移を図2.4.2-1及び表2.4.2-1に示した。

本剤投与量の平均値±標準偏差は、投与開始日では1.51±0.66mgであり、徐々に増加し、12週後では2.86±2.52mg、52週後では4.21±4.25mgであった。

図2.4.2-1　Ca受容体作動薬未使用例における本剤投与量の推移

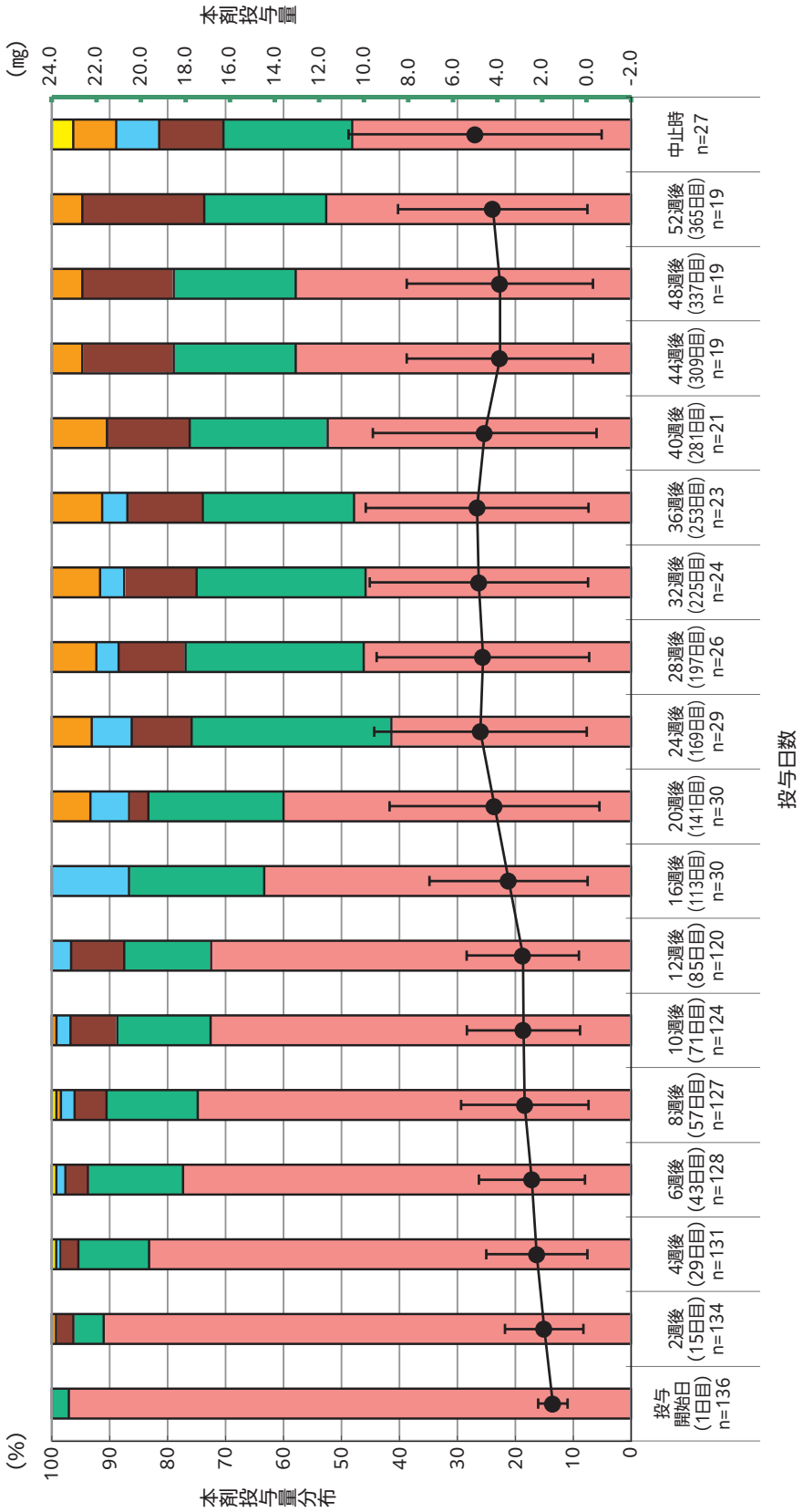


表2.4.2-1　Ca受容体作動薬未使用例における本剤投与量の推移

安全性解析対象症例数のうちCa受容体作動薬未使用症例		投与日数																	
		投与開始日 (1日目)	2週後 (15日目)	4週後 (29日目)	6週後 (43日目)	8週後 (57日目)	10週後 (71日目)	12週後 (85日目)	16週後 (113日目)	20週後 (141日目)	24週後 (169日目)	28週後 (197日目)	32週後 (225日目)	36週後 (253日目)	40週後 (281日目)	44週後 (309日目)	48週後 (337日目)	52週後 (365日目)	中止時
		n（%）																	
本剤[mg]	≦2	132 (97.06)	122 (91.04)	109 (83.21)	99 (77.34)	95 (74.80)	90 (72.58)	87 (72.50)	19 (63.33)	18 (60.00)	12 (41.38)	12 (46.15)	11 (45.83)	11 (47.83)	11 (52.38)	11 (57.89)	11 (57.89)	10 (52.63)	13 (48.15)
	2< ≦4	4 (2.94)	7 (5.22)	16 (12.21)	21 (16.41)	20 (15.75)	20 (16.13)	18 (15.00)	7 (23.33)	7 (23.33)	10 (34.48)	8 (30.77)	7 (29.17)	6 (26.09)	5 (23.81)	4 (21.05)	4 (21.05)	4 (21.05)	6 (22.22)
	4< ≦8	0 (0.00)	4 (2.99)	4 (3.05)	5 (3.91)	7 (5.51)	10 (8.06)	11 (9.17)	0 (0.00)	1 (3.33)	3 (10.34)	3 (11.54)	3 (12.50)	3 (13.04)	3 (14.29)	3 (15.79)	3 (15.79)	4 (21.05)	3 (11.11)
	8< ≦12	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.76)	2 (1.56)	3 (2.36)	3 (2.42)	4 (3.33)	4 (13.33)	2 (6.67)	2 (6.90)	1 (3.85)	1 (4.17)	1 (4.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (7.41)
	12< ≦18	0 (0.00)	1 (0.75)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.79)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (6.67)	2 (6.90)	2 (7.69)	2 (8.33)	2 (8.70)	2 (9.52)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	2 (7.41)
	18< ≦24	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.76)	1 (0.78)	1 (0.79)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.70)
	24<	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
平均値		1.51	1.90	2.23	2.45	2.77	2.83	2.86	3.50	4.13	4.76	4.65	4.83	4.91	4.57	3.89	3.89	4.21	5.00
標準偏差		0.66	1.76	2.27	2.38	2.86	2.54	2.52	3.55	4.71	4.77	4.77	4.90	5.00	5.02	4.18	4.18	4.25	5.68
症例数		136	134	131	128	127	124	120	30	30	29	26	24	23	21	19	19	19	27
最小値		1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
25%値		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50%値		1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00
75%値		2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00	6.00	8.00	4.00	4.00	4.00	8.00	8.00
最大値		4.0	16.0	20.0	20.0	20.0	14.0	12.0	12.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	20.0

2.4.3　Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移

安全性解析対象症例122例のうち、Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移を図2.4.3-1及び表2.4.3-1に示した。

本剤投与量の平均値±標準偏差は、投与開始日では2.31±1.69mgであり、徐々に増加し、12週後では3.44±2.93mg、52週後では4.86±3.25mgであった。

図2.4.3-1　Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移

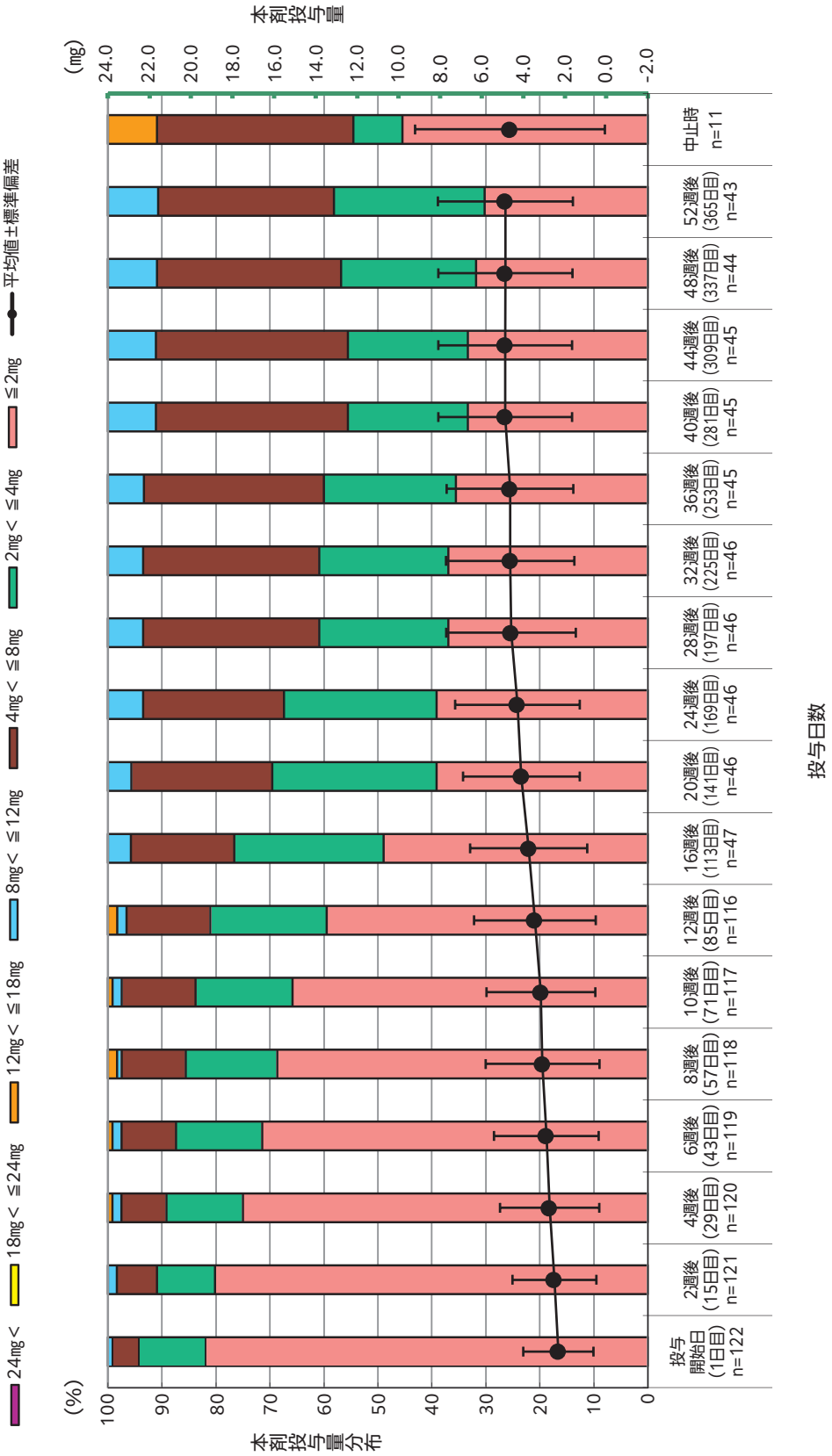


表2.4.3-1　Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移

安全性解析対象症例数のうちCa受容体作動薬からの7日以内切替症例		投与日数																	
		投与開始日（1日目）	2週後（15日目）	4週後（29日目）	6週後（43日目）	8週後（57日目）	10週後（71日目）	12週後（85日目）	16週後（113日目）	20週後（141日目）	24週後（169日目）	28週後（197日目）	32週後（225日目）	36週後（253日目）	40週後（281日目）	44週後（309日目）	48週後（337日目）	52週後（365日目）	中止時
		n（%）																	
本剤[mg]	≦2	100 (81.97)	97 (80.17)	90 (75.00)	85 (71.43)	81 (68.64)	77 (65.81)	69 (59.48)	23 (48.94)	18 (39.13)	18 (39.13)	17 (36.96)	17 (36.96)	16 (35.56)	15 (33.33)	15 (33.33)	14 (31.82)	13 (30.23)	5 (45.45)
	2＜≦4	15 (12.30)	13 (10.74)	17 (14.17)	19 (15.97)	20 (16.95)	21 (17.95)	25 (21.55)	13 (27.66)	14 (30.43)	13 (28.26)	11 (23.91)	11 (23.91)	11 (24.44)	10 (22.22)	10 (22.22)	11 (25.00)	12 (27.91)	1 (9.09)
	4＜≦8	6 (4.92)	9 (7.44)	10 (8.33)	12 (10.08)	14 (11.86)	16 (13.68)	18 (15.52)	9 (19.15)	12 (26.09)	12 (26.09)	15 (32.61)	15 (32.61)	15 (33.33)	16 (35.56)	16 (35.56)	15 (34.09)	14 (32.56)	4 (36.36)
	8＜≦12	1 (0.82)	2 (1.65)	2 (1.67)	2 (1.68)	1 (0.85)	2 (1.71)	2 (1.72)	2 (4.26)	2 (4.35)	3 (6.52)	3 (6.52)	3 (6.52)	3 (6.67)	4 (8.89)	4 (8.89)	4 (9.09)	4 (9.30)	0 (0.00)
	12＜≦18	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.83)	1 (0.84)	2 (1.69)	1 (0.85)	2 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (9.09)
	18＜≦24	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	24＜	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
平均値		2.31	2.50	2.73	2.89	3.07	3.15	3.44	3.74	4.09	4.28	4.59	4.63	4.64	4.87	4.87	4.86	4.86	4.64
標準偏差		1.69	2.02	2.39	2.52	2.74	2.62	2.93	2.82	2.81	3.00	3.12	3.09	3.05	3.22	3.22	3.23	3.25	4.57
症例数		122	121	120	119	118	117	116	47	46	46	46	46	45	45	45	44	43	11
最小値		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
25%値		1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
50%値		2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
75%値		2.00	2.00	2.50	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	7.00	8.00	6.00
最大値		12.0	12.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	16.0

2.4.4　本剤中止理由

安全性解析対象症例289例における本剤中止理由を表2.4.4-1に示した。

本剤の投与を中止した症例割合は15.22%（44/289 例）であった。主な中止理由（重複あり）は、「副甲状腺インターベンション」45.45%（20/44例）、「転院」25.00%（11/44 例）、「有害事象発現」11.36%（5/44 例）、「患者都合」6.82%（3/44 例）、「効果不十分」及び「その他」各4.55%（2/44 例）、「症状改善」2.27%（1/44 例）であった。「その他」2例の内訳は、「内服困難」及び「禁食禁薬となったため」各1例であった。

「Ca受容体作動薬未使用症例」、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」における中止症例割合は、それぞれ19.85%（27/136例）、9.02%（11/122例）で、中止理由はすべてにおいて「副甲状腺インターベンション」が最も多く、他の中止理由の内訳に大きな違いは認められなかった。

表2.4.4-1　本剤中止理由

		全体 例数(%)	全体				副甲状腺癌 例数(%)	難治性PHPT 例数(%)
			Ca受容体作動薬未使用症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例(%)	Ca受容体作動薬からの7日超切替症例(%)	Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例(%)		
安全性解析対象症例数		289	136	122	28	3	5	284
中止	無	245 (84.78)	109 (80.15)	111 (90.98)	22 (78.57)	3 (100.00)	3 (60.00)	242 (85.21)
	有	44 (15.22)	27 (19.85)	11 (9.02)	6 (21.43)	0 (0.00)	2 (40.00)	42 (14.79)
中止理由[ab]	有害事象発現	5 (11.36)	4 (14.81)	1 (9.09)	0 (0.00)	0 –	0 (0.00)	5 (11.90)
	症状改善	1 (2.27)	1 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 –	0 (0.00)	1 (2.38)
	効果不十分	2 (4.55)	0 (0.00)	2 (18.18)	0 (0.00)	0 –	0 (0.00)	2 (4.76)
	副甲状腺インターベンション	20 (45.45)	13 (48.15)	3 (27.27)	4 (66.67)	0 –	1 (50.00)	19 (45.24)
	・PTx	20 (45.45)	13 (48.15)	3 (27.27)	4 (66.67)	0 –	1 (50.00)	19 (45.24)
	患者都合	3 (6.82)	2 (7.41)	0 (0.00)	1 (16.67)	0 –	0 (0.00)	3 (7.14)
	転院	11 (25.00)	7 (25.93)	3 (27.27)	1 (16.67)	0 –	1 (50.00)	10 (23.81)
	・転院理由：有害事象以外	11 (25.00)	7 (25.93)	3 (27.27)	1 (16.67)	0 –	1 (50.00)	10 (23.81)
	その他	2 (4.55)	0 (0.00)	2 (18.18)	0 (0.00)	0 –	0 (0.00)	2 (4.76)

原疾患が複数ある場合は重複集計
a：中止理由が複数ある場合は重複集計
b：中止理由別の分母は中止「有」の症例数

2.5　安全性

以下に述べる副作用及び有害事象の事象名及び器官別大分類は、MedDRA/J version 24.1の基本語（以下、PT）及び器官別大分類（以下、SOC）を用い、重篤性及び本剤との因果関係については企業評価を用いた。

2.5.1　有害事象及び副作用発現状況の要約

安全性解析対象症例289例のうち、有害事象は13.15%（38/289例）に発現した。重篤な有害事象は19例29件に発現し、重篤な有害事象発現割合は6.57%（19/289例）であり、このうち死亡に至った有害事象は0.69%（2/289例）であった。

副作用は7.61%（22/289例）に発現した。重篤な副作用は5例8件に発現し、重篤な副作用発現割合は1.73%（5/289例）であり、このうち死亡に至った副作用は0.69%（2/289例）であった。

2.5.2　有害事象発現状況

有害事象の発現状況（重篤性別）を表2.5.2-1に示した。

本調査におけるPT別の主な有害事象及び発現症例割合は、「悪心」2.42%（7/289例）、「低リン血症」1.38%（4/289例）、「便秘」1.04%（3/289例）であった。

PT別の主な重篤な有害事象及び発現割合は、「精巣上体炎」及び「心不全」各0.69%（2/289例）であった。

2.5.3　副作用発現状況

副作用の発現状況（重篤性別）を表2.5.2-1に示した。

本調査におけるPT別の主な副作用及び発現割合は、「悪心」2.08%（6/289例）、「低リン血症」1.38%（4/289例）、「便秘」1.04%（3/289例）であった。

PT別の重篤な副作用及び発現割合は、「精巣上体炎」、「心不全」、「胃潰瘍」、「死亡」、「血中カルシウム増加」、「心電図ST部分下降」、「心電図ST部分上昇」各0.35%（1/289例）であった。

2.5.4　転帰が死亡と報告された副作用

転帰が死亡と報告された副作用を表2.5.4-1に示した。

転帰が死亡と報告された副作用は2例2件（0.69%）に発現し、「心不全」及び「死亡」各1例であった。

表2.5.2-1　有害事象及び副作用の発現状況（重篤性別）

	有害事象	重篤な 有害事象	副作用	重篤な 副作用
安全性解析対象症例数	289			
発現症例数	38	19	22	5
発現割合	13.15%	6.57%	7.61%	1.73%
種類	種類別発現症例数（発現割合）			
感染症および寄生虫症	7 （2.42）	6 （2.08）	2 （0.69）	1 （0.35）
菌血症	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
精巣上体炎	2 （0.69）	2 （0.69）	1 （0.35）	1 （0.35）
歯周炎	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
肺炎	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
腎盂腎炎	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
敗血症性ショック	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
感染性胆管炎	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 （0.69）	2 （0.69）	0 （0.00）	0 （0.00）
甲状腺癌	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
膵神経内分泌腫瘍	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
代謝および栄養障害	6 （2.08）	0 （0.00）	6 （2.08）	0 （0.00）
高カルシウム血症	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
高リン血症	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
低カルシウム血症	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
低リン血症	4 （1.38）	0 （0.00）	4 （1.38）	0 （0.00）
食欲減退	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
精神障害	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
不眠症	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
眼障害	2 （0.69）	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）
白内障	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
ドライアイ	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
眼痛	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
心臓障害	5 （1.73）	2 （0.69）	3 （1.04）	1 （0.35）
心房細動	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
心不全	2 （0.69）	2 （0.69）	1 （0.35）	1 （0.35）
動悸	2 （0.69）	0 （0.00）	2 （0.69）	0 （0.00）
心室性期外収縮	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
胃腸障害	13 （4.50）	2 （0.69）	10 （3.46）	1 （0.35）
便秘	3 （1.04）	0 （0.00）	3 （1.04）	0 （0.00）
出血性腸憩室	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
胃潰瘍	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）
歯肉痛	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
痔核	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
悪心	7 （2.42）	1 （0.35）	6 （2.08）	0 （0.00）
嘔吐	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
肝胆道系障害	2 （0.69）	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）
胆管炎	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
肝機能異常	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
皮膚および皮下組織障害	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
発疹	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
筋骨格系および結合組織障害	3 （1.04）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
関節痛	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
背部痛	2 （0.69）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
腎および尿路障害	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
腎不全	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計　　MedDRA/J version(24.1)

表2.5.2-1　有害事象及び副作用の発現状況（重篤性別）（続き）

	有害事象	重篤な 有害事象	副作用	重篤な 副作用
安全性解析対象症例数	289			
発現症例数	38	19	22	5
発現割合	13.15%	6.57%	7.61%	1.73%
種類	種類別発現症例数（発現割合）			
一般・全身障害および投与部位の状態	4 （1.38）	1 （0.35）	3 （1.04）	1 （0.35）
胸部不快感	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
胸痛	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
死亡	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）
倦怠感	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
浮腫	2 （0.69）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
臨床検査	10 （3.46）	5 （1.73）	6 （2.08）	3 （1.04）
血中カルシウム増加	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
血中乳酸脱水素酵素増加	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
血圧上昇	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
心電図異常	2 （0.69）	0 （0.00）	2 （0.69）	0 （0.00）
心電図QT延長	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
心電図ST部分下降	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）
心電図ST部分上昇	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）	1 （0.35）
心電図T波逆転	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
骨密度減少	1 （0.35）	0 （0.00）	1 （0.35）	0 （0.00）
尿潜血	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）	0 （0.00）
傷害、中毒および処置合併症	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
大腿骨頚部骨折	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
外科および内科処置	2 （0.69）	2 （0.69）	0 （0.00）	0 （0.00）
動静脈瘻手術	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）
副甲状腺摘出	1 （0.35）	1 （0.35）	0 （0.00）	0 （0.00）

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計　　MedDRA/J version(24.1)

表2.5.4-1　転帰が死亡と報告された副作用

No	性別	年代	Ca受容体作動薬		原疾患	投与開始時合併症	既往歴	副作用(PT)	投与開始日から発現日までの日数[日]	発現時の本剤1日投与量[mg]	重篤性(医師)		重篤性(企業)		転帰	発現日から転帰確認日までの日数[日]	本剤との因果関係(医師)	本剤との因果関係(企業)	本剤以外の要因	
			Ca受容体作動薬治療歴	薬剤名							有無	内容	有無	内容					有無不明	内容
1	女	90	無	−	副甲状腺摘出術不能の原発性副甲状腺機能亢進症	狭心症 心房細動 慢性心不全 便秘 高カリウム血症 高血圧 高尿酸血症 低リン血症 慢性腎臓病	無	心不全	164	12.0	重篤	死亡、治療のための入院または入院期間の延長	重篤	死に至るもの、入院または入院期間の延長が必要なもの、医学的に重大なもの	本事象による死亡	31	不明	関連あり	有	慢性心不全（合併症）の悪化
2	女	70	有	シナカルセト塩酸塩	副甲状腺摘出術不能の原発性副甲状腺機能亢進症	慢性胃炎 糖尿病 高血圧 慢性膵炎 関節リウマチ 高脂血症	無	死亡	264	0.0	重篤	死亡	重篤	死に至るもの、医学的に重大なもの	本事象による死亡	1	不明	関連あり	不明	−

2.5.5　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況別における安全性の検討

安全性解析対象症例289例における、本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況別における副作用発現状況を表2.5.5-1に示した。

副作用発現割合は、「Ca受容体作動薬未使用症例」10.29%（14/136例）、「Ca受容体作動薬からの7日以内の切替症例」4.92%（6/122例）、「Ca受容体作動薬からの7日超の切替症例」7.14%（2/28例）であった。「Ca受容体作動薬からの7日以内の切替症例」、「Ca受容体作動薬からの7日超の切替症例」と比較して、「Ca受容体作動薬未使用症例」の副作用発現割合が高く、主な副作用の内訳は「悪心」3.68%（5/136例）であった。

表2.5.5-1　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況別における副作用発現状況

	Ca受容体作動薬未使用症例		Ca受容体作動薬からの7日以内の切替症例		Ca受容体作動薬からの7日超の切替症例		Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例		全体	
	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用
安全性解析対象症例数	136	136	122	122	28	28	3	3	289	289
副作用等の発現症例数	3	14	1	6	1	2	0	0	5	22
副作用等の発現割合	2.21%	10.29%	0.82%	4.92%	3.57%	7.14%	0.00%	0.00%	1.73%	7.61%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（%）									
感染症および寄生虫症	1 (0.74)	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	2 (0.69)
精巣上体炎	1 (0.74)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
歯周炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	3 (2.21)	0 (0.00)	3 (2.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (2.08)
高リン血症	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
低カルシウム血症	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
低リン血症	0 (0.00)	2 (1.47)	0 (0.00)	2 (1.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (1.38)
食欲減退	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
精神障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
不眠症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
眼障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
ドライアイ	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
眼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
心臓障害	1 (0.74)	2 (1.47)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	3 (1.04)
心不全	1 (0.74)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
動悸	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.69)

MedDRA/J version(24.1)

表2.5.5-1　本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況別における副作用発現状況（続き）

	Ca受容体作動薬未使用症例		Ca受容体作動薬からの7日以内の切替症例		Ca受容体作動薬からの7日超の切替症例		Ca受容体作動薬投与切替時期不明等症例		全体	
	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用
胃腸障害	0 (0.00)	7 (5.15)	1 (0.82)	3 (2.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	10 (3.46)
便秘	0 (0.00)	2 (1.47)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (1.04)
胃潰瘍	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
歯肉痛	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
悪心	0 (0.00)	5 (3.68)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (2.08)
肝胆道系障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
肝機能異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
発疹	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.82)	1 (3.57)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	3 (1.04)
胸部不快感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
胸痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
死亡	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.57)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
浮腫	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
臨床検査	2 (1.47)	4 (2.94)	1 (0.82)	2 (1.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (1.04)	6 (2.08)
血中カルシウム増加	1 (0.74)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)
心電図異常	0 (0.00)	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.69)
心電図ST部分下降	1 (0.74)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
心電図ST部分上昇	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)	1 (0.35)
骨密度減少	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.35)

MedDRA/J version(24.1)

2.5.6　安全性検討事項

本調査の安全性検討事項には、重要な特定されたリスクとして、「低カルシウム血症」及び「QT延長」、重要な潜在的リスクとして、「骨代謝障害」を設定した。安全性検討事項の定義を表 2.5.6-1に示した。

表2.5.6-1　安全性検討事項の定義

分 類	項 目	定 義
重要な特定されたリスク	低カルシウム血症	MedDRA/J Ver.24.1のPT名が「補正カルシウム減少」「血中カルシウム減少」「カルシウム欠乏」「カルシウムイオン減少」「クボステック徴候」「低カルシウム血症」「低カルシウム血症性痙攣」「トルソー徴候」
	QT延長	MedDRA/J Ver.24.1のSMQ「トルサード ド ポアント／QT延長（SMQ）」「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」（狭域）に包含されるPT
重要な潜在的リスク	骨代謝障害	MedDRA/J Ver.24.1のSMQ「骨粗鬆症／骨減少症（SMQ）」に包含されるPT（ただし、PT「閉経後骨粗鬆症」及び「老人性骨粗鬆症」を除く） MedDRA/J Ver.24.1のPT名が「飢餓骨症候群」「低回転型骨症」「下肢骨折」「橈骨骨折」「上腕骨骨折」「腓骨骨折」「骨盤骨折」も対象とする MedDRA/J Ver.24.1のLLT名が「上腕骨骨折、近位端、閉鎖性」も対象とする

2.5.6.1　安全性検討事項ごとの有害事象発現状況の要約

安全性解析対象症例289例において、低カルシウム血症の有害事象1例1件は本剤との因果関係「あり」、QT延長の有害事象2例2件は本剤との因果関係「なし」と判断された。また、骨代謝障害の有害事象2例2件のうち、1件（50.00%）が本剤との因果関係「あり」と判断された。

2.5.6.1.1　重要な特定されたリスク

2.5.6.1.1.1　低カルシウム血症

本剤の薬理作用の一つとして血清カルシウム濃度の低下が認められていることから、過度に血清カルシウム濃度が低下した場合、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が現れる可能性が考えられ、国内臨床試験において一定以上の割合で低カルシウム血症の発現が認められていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定している。

安全性定期報告書の調査単位期間満了日（2022年3月22日）までに集積した事象について評価検討を行ったが、安全性プロファイルを更新する情報はなかった。

2.5.6.1.1.2　QT延長

本剤の薬理作用の一つである血清カルシウム濃度低下に伴い、QT延長が現れる可能性が考えられ、国内臨床試験において心電図QT延長の発現が認められていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定している。

安全性定期報告書の調査単位期間満了日（2022年3月22日）までに集積した事象について評価検討を行ったが、安全性プロファイルを更新する情報はなかった。

2.5.6.1.2　重要な潜在的リスク

2.5.6.1.2.1　骨代謝障害

国内臨床試験において骨代謝障害に関する有害事象は認められていないが、本剤の作用機序を考慮すると無形成骨症や飢餓骨症候群等の骨代謝障害が発現する可能性は否定できず、類薬であるシナカルセト塩酸塩での報告を考慮し、本剤における重要な潜在的リスクに設定している。

安全性定期報告書の調査単位期間満了日（2022年3月22日）までに集積した事象について評価検討を行ったが、本剤との合理的な因果関係の可能性が示唆される症例は認められなかった。

2.5.6.2　その他注目すべき有害事象

本調査では、「上部消化管障害」、「水晶体混濁／白内障」を「その他注目すべき有害事象」とした。

その他注目すべき有害事象に該当する事象の定義を表2.5.6.2-1に示した。

表2.5.6.2-1　その他注目すべき有害事象の定義

項 目	定 義
上部消化管障害	MedDRA/J Ver.24.1のPT名が「胃潰瘍」「悪心」「食欲減退」
水晶体混濁／白内障	MedDRA/J Ver.24.1のSMQ「水晶体障害（SMQ）」に包含されるPT

2.5.6.2.1　その他注目すべき有害事象発現状況の要約

安全性解析対象症例289例において、「上部消化管障害」の有害事象は2.77%（8/289例）で10件発現し、このうち8件は本剤との因果関係「あり」と判断された。

「水晶体混濁／白内障」の有害事象は0.35%（1/289例）で1件発現したが、本剤との因果関係は「なし」と判断された。

3　まとめ

安全性定期報告書の調査単位期間満了日（2022年3月22日）までに、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、本剤のベネフィット・リスク バランスは良好に保たれていた。

従って、現時点で、電子添文及びRMPの改訂は不要と判断した。

OKD1044A22J
2022年10月作成

製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2