

オルケディア[®]錠

特定使用成績調査

—血液透析患者の長期使用に関する調査—

最終報告

【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、弊社の医薬品に格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。また、本剤の「血液透析患者の長期使用に関する特定使用成績調査」に多大なるご協力をいただき、心より御礼申し上げます。2018年5月から実施してまいりました本調査結果がまとまりましたので、最終報告としてご案内させていただきます。

今後とも、電子添文にご留意いただき、本剤の適正使用の推進にご協力いただけますよう、お願い申し上げます。

2024年9月

<留意点>

- 本調査は、本剤の医薬品リスク管理計画書の追加の医薬品安全性監視活動として、実施しています。
- 本剤は再審査申請前のため、最終的な結論はまだ得られていませんので、ご注意ください。
- 本剤の使用に際しては、最新の電子添文情報をご確認ください。
- 本剤の使用後に有害事象をご経験された場合は、弊社の医薬情報担当者まで関連情報をお知らせください。

※本剤の電子添文については、PMDAホームページ「医療用医薬品情報検索（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）」及び、協和キリン医療関係者向けサイト（協和キリンメディカルサイト；<https://medical.kyowakirin.co.jp/>）よりご確認ください。また、専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を参照いただけます。



協和キリンメディカルサイト



(01) 04987057616636

オルケディア錠2mgのGS1バーコード

協和キリン株式会社

目次

1. 要約.....	1
2. 調査の概要.....	2
3. 調査結果.....	3
3.1 実施施設数及び症例構成.....	3
3.2 患者背景.....	4
3.2.1 本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況.....	7
3.3 投与状況.....	8
3.3.1 Ca受容体作動薬未使用症例における本剤投与量の推移.....	10
3.3.2 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.....	10
3.3.3 中止症例.....	13
3.4 安全性.....	14
3.4.1 有害事象及び副作用発現状況の要約.....	14
3.4.2 有害事象発現状況.....	14
3.4.3 副作用発現状況.....	15
3.4.4 転帰が死亡と報告された副作用.....	22
3.4.5 承認時までの有害事象・副作用の発現状況.....	23
3.4.6 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.....	24
3.5 安全性検討事項.....	25
3.5.1 安全性検討事項ごとの有害事象及び副作用発現状況の要約.....	25
3.5.2 重要な特定されたリスク.....	27
3.5.2.1 低カルシウム血症.....	27
3.5.2.1.1 低カルシウム血症発現症例における患者背景因子別の副作用発現状況.....	29
3.5.2.1.2 低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度.....	32
3.5.2.2 QT延長.....	34
3.5.2.2.1 QT延長発現症例における患者背景因子別の副作用発現状況.....	36
3.5.2.2.2 安全性解析対象症例におけるQTcF値の要約.....	38
3.5.2.2.3 低カルシウム血症発現とQT延長発現の有無.....	40
3.5.3 重要な潜在的リスク.....	40
3.5.3.1 骨代謝障害.....	40
3.5.4 安全性検討事項以外の注目すべき有害事象.....	41
3.5.4.1 安全性検討事項以外の注目すべき有害事象発現状況の要約.....	41
3.5.4.2 上部消化管障害.....	43
3.5.4.3 水晶体混濁／白内障.....	47

3.6 特定の背景を有する患者	48
3.6.1 小児	48
3.6.2 高齢者	48
3.6.2.1 高齢者における安全性	48
3.6.3 妊産婦・授乳婦	48
3.6.3.1 妊産婦・授乳婦における安全性	48
3.6.4 肝機能障害を有する患者	49
3.6.4.1 肝機能障害を有する患者における安全性	49
4. 使用成績調査に関するまとめ	50
別添1	51

1. 要約

【目的】

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）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（1）未知の副作用の検出、（2）副作用発生状況の把握、（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、（4）安全性検討事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした。

【症例数】

安全性解析対象症例：2486例

【安全性】

- 安全性解析対象症例2486例のうち、副作用は17.34%（431/2486例）、重篤な副作用は2.25%（56/2486例）、死亡に至った副作用は0.60%（15/2486例）に認められた。
- 主な副作用（8例以上）は、「低カルシウム血症」9.05%（225/2486例）、「心電図QT延長」2.49%（62/2486例）、「悪心」0.68%（17/2486例）、「下痢」0.40%（10/2486例）、「血中副甲状腺ホルモン減少」0.32%（8/2486例）であった。
- 主な重篤な副作用（2例以上）は、「低カルシウム血症」0.32%（8/2486例）、「急性心筋梗塞」、「狭心症」及び「死亡」各0.12%（3/2486例）、「腹膜炎」、「ラクナ梗塞」、「心筋梗塞」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「間質性肺疾患」、「下痢」、「嘔吐」、「胆管結石」、「胆嚢炎」及び「突然死」各0.08%（2/2486例）であった。
- 転帰が死亡と報告された主な副作用（2例以上）は、「死亡」3例、「急性心筋梗塞」及び「突然死」各2例であった。
- 本剤の安全性検討事項及び安全性検討事項以外の注目すべき有害事象である「低カルシウム血症」、「QT延長」、「骨代謝障害」、「上部消化管障害」及び「水晶体混濁／白内障」について、調査結果を踏まえた新たなリスク最小化活動の要否を検討した結果、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。

【特定の背景を有する患者】

特定の背景を有する患者として、小児、高齢者、妊産婦・授乳婦及び肝機能障害を有する患者における安全性について検討を行ったが、新たな安全確保措置を講じる必要性は認められなかった。なお、小児の症例は集積されなかった。

2. 調査の概要

調査目的	血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）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（1）未知の副作用の検出、（2）副作用発生状況の把握、（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、（4）安全性検討事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認した。
投与対象	本剤の効能・効果である「血液透析施行中における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者」のうち、本剤を初めて使用する血液透析患者を対象とした。なお、本調査の目的（長期使用時の安全性及び有効性について検討する）から、本剤を52週以上投与継続予定の患者を対象とした。
調査方法	FAX受付（一部の施設においては電話受付も可とする）による中央登録方式で実施した。 また、調査票の記載は Electronic Data Capture（EDC）システムを用い実施した。
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週とした。 ただし、観察期間中に本剤の投与を中止した症例や血液透析の施行を中止した症例は、その時点までの観察期間とした。
登録期間	2018年5月～2020年4月
調査期間	2018年5月～2022年12月
調査予定症例数	2400例
安全性の評価	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用・感染症の発現状況 ・重篤な有害事象の発現状況 ・安全性検討事項の検討 ・その他、有害事象（上部消化管障害、水晶体混濁／白内障）の検討 ・安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討
医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項	<p>重要な特定されたリスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 低カルシウム血症 ✓ QT延長 <p>重要な潜在的リスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 骨代謝障害

3. 調査結果

3.1 実施施設数及び症例構成

症例構成図を図3.1-1に示した。

本調査登録期間(2020年4月)までに460施設より2542例が登録された。登録適格症例のうち、調査票回収不能症例30例(患者の調査への参加拒否1例及びその他29例)を除く、2512例を調査票回収症例とした。

調査票回収症例のうち、安全性解析対象除外症例26例[本剤未投与症例22例、投与開始日が契約期間外症例2例及びプロトコール違反症例4例(対象となる透析外症例及び本剤投与開始後、15日目以降に登録された症例各2例)(重複あり)]を除く2486例を安全性解析対象症例とした。

図3.1-1 症例構成図

登録適格症例	症例数 2542 例 施設数 460 施設		
		調査票回収不能症例	計 30 例 調査票回収不能症例 30 例 ・患者の調査への参加拒否 1 例 ・その他 29 例
調査票回収症例	症例数 2512 例 施設数 456 施設		
		安全性解析対象除外症例 ^a	計 26 例 本剤未投与症例 22 例 投与開始日が契約期間外症例 2 例 プロトコール違反症例 4 例 ・対象となる透析外症例 2 例 ・本剤投与開始後、15日目以降に登録された症例 2 例
		a: 本剤未投与症例以外の除外理由は重複集計	
安全性解析対象症例	症例数 2486 例	調査票①	計 2486 例
		調査票②	計 2268 例

3.2 患者背景

安全性解析対象症例2486例における患者背景一覧を表3.2-1に示した。

「全体」2486例のうち、性別は男性61.26% (1523/2486例)、女性38.74% (963/2486例)であった。また、年齢の平均値±標準偏差は66.0±12.0歳であった。

本剤投与開始時点の透析方法(複数選択)は、HD施行例が57.20% (1422/2486例)、HDF施行例が42.84% (1065/2486例)であり、透析歴の平均値±標準偏差は、9.43±8.22年であった。

本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度は2335例で測定され、平均値±標準偏差は9.10±0.64mg/dLであった。

本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は2028例で測定され、中央値(25%, 75%分位点)は259.6pg/mL (152.4, 349.5pg/mL)であった。

本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況別では、「Ca受容体作動薬未使用症例」1261例のうち、本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は1032例で測定され、中央値(25%, 75%分位点)は310.1pg/mL (256.0, 404.0pg/mL)であった。

「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」1070例のうち、本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は862例で測定され、中央値(25%, 75%分位点)は159.0pg/mL (101.0, 240.0pg/mL)であった。

表3.2-1 患者背景一覧

患者背景項目	区分	全体 (%)	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	—	2486	1261	1070	142	13
性別	男	1523 (61.26)	790 (62.65)	641 (59.91)	84 (59.15)	8 (61.54)
	女	963 (38.74)	471 (37.35)	429 (40.09)	58 (40.85)	5 (38.46)
妊娠(女性のみ)	無	962 (99.90)	471 (100.00)	429 (100.00)	58 (100.00)	4 (80.00)
	妊娠中	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (20.00)
	授乳中	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢 [歳]	症例数	2486	1261	1070	142	13
	平均値	66.0	66.6	65.3	65.6	62.9
	標準偏差	12.0	12.8	11.0	12.0	13.3
	最小値	16	16	31	34	33
	中央値	68.0	69.0	67.0	67.5	67.0
	最大値	96	96	96	93	82
	< 15	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	15 ≤ < 65	967 (38.90)	457 (36.24)	448 (41.87)	57 (40.14)	5 (38.46)
65 ≤	1519 (61.10)	804 (63.76)	622 (58.13)	85 (59.86)	8 (61.54)	
本剤投与開始時点の入院・外来の区分	入院	57 (2.29)	40 (3.17)	16 (1.50)	1 (0.70)	0 (0.00)
	外来	2429 (97.71)	1221 (96.83)	1054 (98.50)	141 (99.30)	13 (100.00)
透析導入の原疾患 ※複数選択	糖尿病性腎症	853 (34.31)	522 (41.40)	278 (25.98)	47 (33.10)	6 (46.15)
	慢性糸球体腎炎	877 (35.28)	335 (26.57)	487 (45.51)	51 (35.92)	4 (30.77)
	腎硬化症	363 (14.60)	209 (16.57)	133 (12.43)	18 (12.68)	3 (23.08)
	多発性嚢胞腎	129 (5.19)	69 (5.47)	54 (5.05)	6 (4.23)	0 (0.00)
	その他	124 (4.99)	62 (4.92)	55 (5.14)	7 (4.93)	0 (0.00)
	不明・未記載	145 (5.83)	68 (5.39)	63 (5.89)	14 (9.86)	0 (0.00)
既往歴	無	1062 (42.72)	566 (44.89)	426 (39.81)	60 (42.25)	10 (76.92)
	有	1424 (57.28)	695 (55.11)	644 (60.19)	82 (57.75)	3 (23.08)

表3.2-1 患者背景一覧(続き)

患者背景項目	区分	全体 (%)	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 (%)
合併症	無	208 (8.37)	123 (9.75)	56 (5.23)	22 (15.49)	7 (53.85)
	有	2278 (91.63)	1138 (90.25)	1014 (94.77)	120 (84.51)	6 (46.15)
合併症有(詳細) ※「有」の内訳は複数選択	心・血管系	928 (40.74)	444 (39.02)	422 (41.62)	60 (50.00)	2 (33.33)
	肝機能障害	57 (2.50)	35 (3.08)	21 (2.07)	1 (0.83)	0 (0.00)
	胃腸障害	1426 (62.60)	671 (58.96)	669 (65.98)	83 (69.17)	3 (50.00)
主な疾患名	高血圧	1672 (73.40)	823 (72.32)	755 (74.46)	90 (75.00)	4 (66.67)
	高リン血症	1377 (60.45)	642 (56.41)	663 (65.38)	70 (58.33)	2 (33.33)
	腎性貧血	952 (41.79)	451 (39.63)	442 (43.59)	58 (48.33)	1 (16.67)
	胃食道逆流性疾患	769 (33.76)	345 (30.32)	376 (37.08)	47 (39.17)	1 (16.67)
	高尿酸血症	644 (28.27)	348 (30.58)	266 (26.23)	30 (25.00)	0 (0.00)
	便秘	627 (27.52)	302 (26.54)	288 (28.40)	36 (30.00)	1 (16.67)
	不眠症	430 (18.88)	196 (17.22)	207 (20.41)	25 (20.83)	2 (33.33)
	糖尿病	415 (18.22)	246 (21.62)	138 (13.61)	31 (25.83)	0 (0.00)
	鉄欠乏性貧血	402 (17.65)	208 (18.28)	173 (17.06)	21 (17.50)	0 (0.00)
	高カリウム血症	356 (15.63)	140 (12.30)	196 (19.33)	20 (16.67)	0 (0.00)
	狭心症	351 (15.41)	168 (14.76)	163 (16.07)	20 (16.67)	0 (0.00)
	慢性胃炎	349 (15.32)	152 (13.36)	173 (17.06)	23 (19.17)	1 (16.67)
	そう痒症	344 (15.10)	160 (14.06)	162 (15.98)	21 (17.50)	1 (16.67)
	高脂血症	317 (13.92)	166 (14.59)	137 (13.51)	14 (11.67)	0 (0.00)
	脂質異常症	314 (13.78)	153 (13.44)	143 (14.10)	17 (14.17)	1 (16.67)
	末梢動脈閉塞性疾患	294 (12.91)	131 (11.51)	144 (14.20)	19 (15.83)	0 (0.00)
	骨粗鬆症	267 (11.72)	112 (9.84)	135 (13.31)	20 (16.67)	0 (0.00)
	2型糖尿病	236 (10.36)	142 (12.48)	79 (7.79)	13 (10.83)	2 (33.33)
	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	2405 (96.74)	1250 (99.13)	1019 (95.23)	128 (90.14)
有		58 (2.33)	10 (0.79)	38 (3.55)	9 (6.34)	1 (7.69)
不明・未記載		23 (0.93)	1 (0.08)	13 (1.21)	5 (3.52)	4 (30.77)
本剤投与開始までの副甲状腺 インターベンション施行有(詳細) ※「有」の内訳は複数選択	PTx	49 (84.48)	10 (100.00)	31 (81.58)	7 (77.78)	1 (100.00)
	PEIT	9 (15.52)	0 (0.00)	7 (18.42)	2 (22.22)	0 (0.00)
	その他	1 (1.72)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)
本剤投与開始までの Ca 受容体作動薬	無	1261 (50.72)	1261 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	有	1212 (48.75)	0 (0.00)	1070 (100.00)	142 (100.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	13 (0.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (100.00)
本剤投与開始までの Ca 受容体作動薬有(詳細)	シナカルセト塩酸塩	1085 (89.52)	0 -	974 (91.03)	111 (78.17)	0 -
	エテルカルセチド塩酸塩	127 (10.48)	0 -	96 (8.97)	31 (21.83)	0 -
	その他	0 (0.00)	0 -	0 (0.00)	0 (0.00)	0 -
本剤投与開始時点の透析方法	HDのみ(HD又はHDF)	2486 (100.00)	1261 (100.00)	1070 (100.00)	142 (100.00)	13 (100.00)
	その他	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
本剤投与開始時点の透析方法 (詳細) ※複数選択	HD	1422 (57.20)	748 (59.32)	587 (54.86)	77 (54.23)	10 (76.92)
	HDF	1065 (42.84)	514 (40.76)	483 (45.14)	65 (45.77)	3 (23.08)
	その他	1 (0.04)	1 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
透析歴 [年]	症例数	2451	1239	1058	142	12
	< 0.5	138 (5.55)	136 (10.79)	2 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)
	0.5 ≤ < 1	124 (4.99)	115 (9.12)	8 (0.75)	0 (0.00)	1 (7.69)
	1 ≤ < 3	336 (13.52)	252 (19.98)	68 (6.36)	14 (9.86)	2 (15.38)
	3 ≤ < 5	302 (12.15)	175 (13.88)	107 (10.00)	16 (11.27)	4 (30.77)
	5 ≤ < 10	632 (25.42)	305 (24.19)	285 (26.64)	39 (27.46)	3 (23.08)
	10 ≤ < 20	628 (25.26)	195 (15.46)	376 (35.14)	56 (39.44)	1 (7.69)
	20 ≤	291 (11.71)	61 (4.84)	212 (19.81)	17 (11.97)	1 (7.69)
	不明・未記載	35 (1.41)	22 (1.74)	12 (1.12)	0 (0.00)	1 (7.69)
	本剤投与開始時点の 透析液Ca濃度(HD) [mEq/L]	症例数	1422	748	587	77
< 2.5		8 (0.56)	0 (0.00)	5 (0.85)	2 (2.60)	1 (10.00)
2.5 ≤ < 2.75		338 (23.77)	215 (28.74)	110 (18.74)	11 (14.29)	2 (20.00)
2.75 ≤ < 3.0		599 (42.12)	319 (42.65)	256 (43.61)	22 (28.57)	2 (20.00)
3.0 ≤ < 3.5		477 (33.54)	214 (28.61)	216 (36.80)	42 (54.55)	5 (50.00)
3.5 ≤	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

表3.2-1 患者背景一覧(続き)

患者背景項目	区分	全体 (%)	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 透析液Ca濃度(HDF) [mEq/L]	症例数	1065	514	483	65	3
	< 2.5	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2.5 ≤ < 2.75	228 (21.41)	126 (24.51)	91 (18.84)	11 (16.92)	0 (0.00)
	2.75 ≤ < 3.0	501 (47.04)	229 (44.55)	244 (50.52)	26 (40.00)	2 (66.67)
	3.0 ≤ < 3.5	335 (31.46)	159 (30.93)	147 (30.43)	28 (43.08)	1 (33.33)
3.5 ≤	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時点の 補正血清Ca濃度[mg/dL]	症例数	2335	1167	1020	136	12
	平均値	9.10	9.15	9.04	9.17	8.81
	標準偏差	0.64	0.61	0.65	0.76	0.46
	最小値	5.1	6.9	5.1	6.1	8.3
	中央値	9.10	9.10	9.00	9.20	8.65
	最大値	13.8	13.8	11.4	11.7	9.6
	≤ 7.5	15 (0.60)	4 (0.32)	9 (0.84)	2 (1.41)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	207 (8.33)	67 (5.31)	126 (11.78)	12 (8.45)	2 (15.38)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	1945 (78.24)	1007 (79.86)	821 (76.73)	107 (75.35)	10 (76.92)
	10.0 <	168 (6.76)	89 (7.06)	64 (5.98)	15 (10.56)	0 (0.00)
不明・未記載	151 (6.07)	94 (7.45)	50 (4.67)	6 (4.23)	1 (7.69)	
本剤投与開始時点の 血清P濃度[mg/dL]	症例数	2380	1198	1032	138	12
	平均値	5.47	5.63	5.27	5.65	5.87
	標準偏差	1.37	1.38	1.31	1.51	1.54
	最小値	1.6	2.1	1.6	2.3	3.6
	中央値	5.40	5.50	5.20	5.50	5.65
	最大値	13.1	11.9	13.1	9.9	9.2
	< 3.5	110 (4.42)	43 (3.41)	60 (5.61)	7 (4.93)	0 (0.00)
	3.5 ≤ ≤ 6.0	1583 (63.68)	753 (59.71)	739 (69.07)	84 (59.15)	7 (53.85)
	6.0 <	687 (27.63)	402 (31.88)	233 (21.78)	47 (33.10)	5 (38.46)
	不明・未記載	106 (4.26)	63 (5.00)	38 (3.55)	4 (2.82)	1 (7.69)
本剤投与開始時点の 血清intact-PTH濃度[pg/mL]	症例数	2028	1032	862	123	11
	平均値	273.3	341.4	190.6	273.7	360.8
	標準偏差	166.0	158.0	135.6	164.9	150.4
	最小値	9	12	9	53	74
	25% 値	152.4	256.0	101.0	143.7	246.0
	中央値	259.6	310.1	159.0	256.0	338.0
	75% 値	349.5	404.0	240.0	350.0	499.0
	最大値	1282	1282	1230	936	592
	< 60	81 (3.26)	10 (0.79)	70 (6.54)	1 (0.70)	0 (0.00)
	60 ≤ ≤ 240	822 (33.07)	188 (14.91)	577 (53.93)	55 (38.73)	2 (15.38)
240 <	1125 (45.25)	834 (66.14)	215 (20.09)	67 (47.18)	9 (69.23)	
不明・未記載	458 (18.42)	229 (18.16)	208 (19.44)	19 (13.38)	2 (15.38)	
本剤投与開始時点の QTcF [msec]	症例数	726	367	324	32	3
	平均値	429.8	429.6	429.9	428.2	452.1
	標準偏差	28.9	29.8	28.3	25.4	9.0
	最小値	316	316	327	363	444
	25% 値	413.6	412.9	414.3	407.3	444.0
	中央値	428.3	426.0	429.5	428.9	450.6
	75% 値	444.0	442.4	444.3	444.9	461.8
	最大値	587	587	529	480	462
	< 450	592 (23.81)	302 (23.95)	262 (24.49)	27 (19.01)	1 (7.69)
	450 ≤ < 480	101 (4.06)	47 (3.73)	48 (4.49)	4 (2.82)	2 (15.38)
480 ≤ < 500	16 (0.64)	9 (0.71)	6 (0.56)	1 (0.70)	0 (0.00)	
500 ≤	17 (0.68)	9 (0.71)	8 (0.75)	0 (0.00)	0 (0.00)	
不明・未記載	1760 (70.80)	894 (70.90)	746 (69.72)	110 (77.46)	10 (76.92)	

3.2.1 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2486例における、本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況を表3.2.1-1に示した。

本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況は、「全体」では「無」が50.72% (1261/2486例)、「有」が48.75% (1212/2486例)、「不明・未記載」が0.52% (13/2486例)であった。このうち、「Ca受容体作動薬未使用症例」は50.72% (1261/2486例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」は43.04% (1070/2486例)、「Ca受容体作動薬からの7日超切替症例」は5.71% (142/2486例)であった。

本剤投与前にCa受容体作動薬を使用していた1212例のうち、89.52% (1085/1212例)がシナカルセト塩酸塩を使用しており、最終投与量の平均値±標準偏差は、31.20±18.38mg/日であった。

表3.2.1-1 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	全体 (%)	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	—	2486	1261	1070	142	13
カルシウム受容体作動薬	無	1261 (50.72)	1261 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	有	1212 (48.75)	0 (0.00)	1070 (100.00)	142 (100.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	13 (0.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (100.00)
「有」の場合、シナカルセト塩酸塩	無	127	0	96	31	0
	有	1085	0	974	111	0
最終投与日から本剤投与開始日までの日数 [日] ^a	平均値	20.1	—	1.3	183.7	—
	標準偏差	111.2	—	1.1	300.8	—
	最小値	0	—	0	8	—
	中央値	1.0	—	1.0	29.0	—
	最大値	1621	—	7	1621	—
	≤ 7	974 (39.18)	—	974 (100.00)	0 (0.00)	—
	7 < ≤ 14	28 (1.17)	—	0 (0.00)	28 (25.23)	—
	14 < ≤ 28	27 (1.10)	—	0 (0.00)	27 (24.32)	—
	28 <	56 (2.26)	—	0 (0.00)	56 (50.45)	—
最終投与量 [mg/日]	平均値	31.20	—	31.67	26.93	—
	標準偏差	18.38	—	18.61	15.62	—
	最小値	1.0	—	1.0	10.7	—
	中央値	25.00	—	25.00	25.00	—
	最大値	100.0	—	100.0	100.0	—
	≤ 12.5	238 (21.94)	—	204 (20.94)	34 (30.63)	—
	12.5 < ≤ 25	517 (47.65)	—	466 (47.84)	51 (45.95)	—
	25 < ≤ 50	246 (22.67)	—	225 (23.10)	21 (18.92)	—
	50 < ≤ 75	69 (6.36)	—	67 (6.88)	2 (1.80)	—
	75 < ≤ 100	12 (1.11)	—	11 (1.13)	1 (0.90)	—
	100 <	0 (0.00)	—	0 (0.00)	0 (0.00)	—
不明・未記載	3 (0.28)	—	1 (0.10)	2 (1.80)	—	
投与期間 [日]	平均値	1404.4	—	1476.3	856.1	—
	標準偏差	1118.3	—	1119.4	951.6	—
	最小値	1	—	21	1	—
	中央値	1066.0	—	1155.0	556.5	—
	最大値	4413	—	4413	3494	—
「有」の場合、エテルカルセチド塩酸塩	無	1085	0	974	111	0
	有	127	0	96	31	0
最終投与日から本剤投与開始日までの日数 [日] ^b	平均値	41.3	—	2.6	155.0	—
	標準偏差	116.6	—	1.4	192.1	—
	最小値	0	—	0	8	—
	中央値	3.0	—	3.0	66.0	—
最大値	700	—	7	700	—	

表3.2.1-1 本剤投与前のCa受容体作動薬使用状況(続き)

患者背景項目	区分	全体 (%)	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 (%)
最終投与日から本剤投与開始日までの日数 [日] ^b	≤ 7	96 (75.59)	—	96 (100.00)	0 (0.00)	—
	7 < ≤ 14	9 (7.09)	—	0 (0.00)	9 (29.03)	—
	14 < ≤ 28	4 (3.15)	—	0 (0.00)	4 (12.90)	—
	28 <	18 (14.17)	—	0 (0.00)	18 (58.06)	—
最終投与量 [mg/週]	平均値	14.45	—	14.58	14.03	—
	標準偏差	10.58	—	10.96	9.48	—
	最小値	5.0	—	5.0	5.0	—
	中央値	10.00	—	7.50	15.00	—
	最大値	45.0	—	45.0	45.0	—
	≤ 7.5	62 (48.82)	—	50 (52.08)	12 (38.71)	—
	7.5 < ≤ 15	42 (33.07)	—	27 (28.13)	15 (48.39)	—
	15 < ≤ 22.5	6 (4.72)	—	4 (4.17)	2 (6.45)	—
	22.5 < ≤ 30	7 (5.51)	—	7 (7.29)	0 (0.00)	—
	30 < ≤ 37.5	1 (0.79)	—	1 (1.04)	0 (0.00)	—
	37.5 < ≤ 45	9 (7.09)	—	7 (7.29)	2 (6.45)	—
	45 <	0 (0.00)	—	0 (0.00)	0 (0.00)	—
投与期間 [日]	平均値	391.9	—	422.7	317.1	—
	標準偏差	232.6	—	237.7	205.2	—
	最小値	8	—	43	8	—
	中央値	405.0	—	498.0	358.0	—
	最大値	972	—	972	652	—
「有」の場合、その他	無	1212	0	1070	142	0
	有	0	0	0	0	0

a : 本剤投与開始後も継続して投与している 10 例は除外

b : 本剤投与開始後も継続して投与している 5 例は除外

3.3 投与状況

安全性解析対象症例2486例における本剤の投与状況を表3.3-1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、「Ca受容体作動薬未使用症例」では1.23±0.54mg/日、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では1.84±1.20mg/日であった。

本剤投与期間中の1日当たりの本剤平均投与量「1mg/日以上2mg/日未満」の割合は「Ca受容体作動薬未使用症例」及び「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」それぞれにおいて85.57%及び67.66%と高く、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では「2mg/日以上」の割合が、「Ca受容体作動薬未使用症例」に比べて高かった。

1日最高投与量の平均値±標準偏差は、「Ca受容体作動薬未使用症例」では1.41±0.87mg、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では2.22±1.64mgであった。

本剤投与期間の平均値±標準偏差は、「Ca受容体作動薬未使用症例」では305.1±109.3日、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では327.9±89.1日であった。

以上、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」における本剤投与期間中の1日当たりの本剤平均投与量及び1日最高投与量は「Ca受容体作動薬未使用症例」よりも多く、高用量にシフトしている傾向であった。

表3.3-1 安全性解析対象症例における本剤の投与状況

項目	区分	全体 (%)	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	—	2486	1261	1070	142	13
投与期間中の1日当たりの 本剤平均投与量 [mg/日]	症例数	2486	1261	1070	142	13
	平均値	1.52	1.23	1.84	1.68	1.24
	標準偏差	0.96	0.54	1.20	1.08	0.46
	最小値	0.3	0.3	0.3	0.5	1.0
	中央値	1.00	1.00	1.52	1.29	1.00
	最大値	10.0	5.6	10.0	6.7	2.1
	< 1	86 (3.46)	63 (5.00)	19 (1.78)	4 (2.82)	0 (0.00)
	1 ≤ < 2	1919 (77.19)	1079 (85.57)	724 (67.66)	106 (74.65)	10 (76.92)
	2 ≤ < 3	300 (12.07)	96 (7.61)	184 (17.20)	17 (11.97)	3 (23.08)
	3 ≤ < 4	98 (3.94)	21 (1.67)	70 (6.54)	7 (4.93)	0 (0.00)
	4 ≤ < 5	49 (1.97)	1 (0.08)	43 (4.02)	5 (3.52)	0 (0.00)
5 ≤	34 (1.37)	1 (0.08)	30 (2.80)	3 (2.11)	0 (0.00)	
1日最高投与量 [mg]	症例数	2486	1261	1070	142	13
	平均値	1.79	1.41	2.22	2.00	1.31
	標準偏差	1.35	0.87	1.64	1.52	0.63
	最小値	0.4	0.4	0.5	1.0	1.0
	中央値	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00
	最大値	12.0	8.0	12.0	9.0	3.0
	< 1	10 (0.40)	7 (0.56)	3 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1 ≤ < 5	2362 (95.01)	1239 (98.26)	978 (91.40)	132 (92.96)	13 (100.00)
	5 ≤ < 9	106 (4.26)	15 (1.19)	83 (7.76)	8 (5.63)	0 (0.00)
	9 ≤ < 13	8 (0.32)	0 (0.00)	6 (0.56)	2 (1.41)	0 (0.00)
本剤投与期間 [日]	症例数	2486	1261	1070	142	13
	平均値	315.1	305.1	327.9	312.6	255.9
	標準偏差	101.7	109.3	89.1	106.6	126.0
	最小値	2	3	2	4	29
	中央値	364.0	364.0	364.0	364.0	266.0
	最大値	364	364	364	364	364
	1 ≤ < 85(3ヵ月)	223 (8.97)	139 (11.02)	68 (6.36)	14 (9.86)	2 (15.38)
	85 ≤ < 169(6ヵ月)	109 (4.38)	69 (5.47)	34 (3.18)	5 (3.52)	1 (7.69)
	169 ≤ < 253(9ヵ月)	112 (4.51)	62 (4.92)	40 (3.74)	8 (5.63)	2 (15.38)
	253 ≤ < 365(12ヵ月)	2042 (82.14)	991 (78.59)	928 (86.73)	115 (80.99)	8 (61.54)
累積投与量 [mg]	症例数	2486	1261	1070	142	13
	平均値	492.81	382.82	616.99	547.44	343.38
	標準偏差	371.67	236.68	448.69	414.53	253.19
	最小値	2.0	3.0	2.0	4.0	29.0
	中央値	364.00	364.00	461.50	364.00	266.00
	最大値	3640.0	2056.0	3640.0	2199.0	773.0
	症例数	71	46	21	4	0
休薬期間 [日]	平均値	49.9	48.0	48.5	78.5	—
	標準偏差	54.4	45.9	58.6	114.9	—
	最小値	1	1	2	7	—
	中央値	28.0	32.5	22.0	28.5	—
	最大値	250	182	237	250	—
	< 7	9 (12.68)	7 (15.22)	2 (9.52)	0 (0.00)	0 —
	7 ≤ < 14	9 (12.68)	4 (8.70)	4 (19.05)	1 (25.00)	0 —
	14 ≤ < 28	14 (19.72)	7 (15.22)	6 (28.57)	1 (25.00)	0 —
	28 ≤ < 84	25 (35.21)	19 (41.30)	5 (23.81)	1 (25.00)	0 —
	84 ≤	14 (19.72)	9 (19.57)	4 (19.05)	1 (25.00)	0 —

3.3.1 Ca受容体作動薬未使用症例における本剤投与量の推移

安全性解析対象症例2486例における、「Ca受容体作動薬未使用症例」1261例に対する本剤投与量の推移を図3.3.1-1及び表3.3.1-1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 $1.04 \pm 0.21\text{mg}$ であり、徐々に増加し、12週後では $1.19 \pm 0.50\text{mg}$ 、52週後では $1.40 \pm 0.91\text{mg}$ であった。

以上、多くの症例は用法及び用量に従い1日投与量として「1mg以下」(95.88%)から投与を開始し、平均値は緩やかな増加傾向であった。52週時点の本剤の1日投与量の多くは「1mg以下」(73.79%)であったが、最大8mgまで増量した症例も認められた。

3.3.2 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2486例における、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」1070例に対する本剤投与量の推移を図3.3.2-1及び表3.3.2-1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 $1.25 \pm 0.75\text{mg}$ であり、徐々に増加し、12週後では $1.74 \pm 1.15\text{mg}$ 、52週後では $2.18 \pm 1.62\text{mg}$ であった。

以上、多くの症例は用法及び用量に従い1日投与量として「1mg以下」(82.90%)から投与を開始し、平均値は緩やかな増加傾向であった。52週時点の本剤の1日投与量の多くは「1mg以下」(42.68%)であったが、最大12mgまで増量した症例も認められた。

図3.3.1-1 Ca受容体作動薬未使用症例における本剤投与量の推移

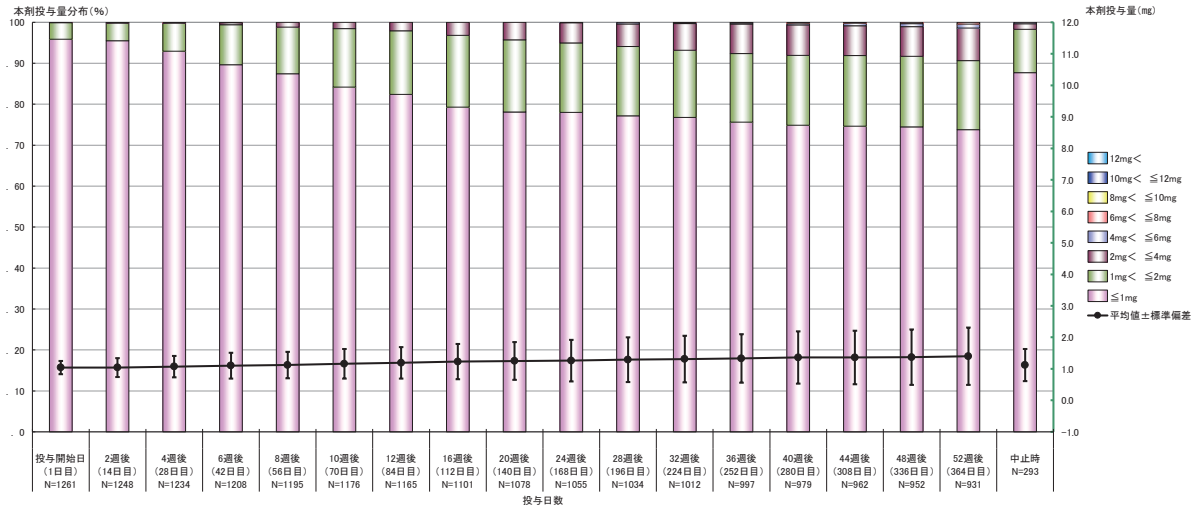


表3.3.1-1 Ca受容体作動薬未使用症例における本剤投与量の推移

安全性解析 対象症例数のうち Ca受容体作動薬 未使用症例	投与日数									
	(1日開始日)	(14日2週後)	(28日4週後)	(42日6週後)	(56日8週後)	(70日10週後)	(84日12週後)	(112日16週後)	(140日20週後)	
	症例数 (%)									
本剤 [mg]	≤1	1209 (95.88)	1192 (95.51)	1147 (92.95)	1083 (89.65)	1045 (87.45)	990 (84.18)	960 (82.40)	873 (79.29)	842 (78.11)
	1 < ≤2	51 (4.04)	54 (4.33)	85 (6.89)	118 (9.77)	136 (11.38)	168 (14.29)	181 (15.54)	193 (17.53)	190 (17.63)
	2 < ≤4	1 (0.08)	1 (0.08)	1 (0.08)	6 (0.50)	14 (1.17)	18 (1.53)	24 (2.06)	35 (3.18)	46 (4.27)
	4 < ≤6	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)
	6 < ≤8	0 (0.00)	1 (0.08)	1 (0.08)	1 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	8 < ≤10	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)
	10 < ≤12	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)
	12 <	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	1.04	1.04	1.07	1.10	1.12	1.16	1.19	1.23	1.25
	標準偏差	0.21	0.30	0.34	0.41	0.42	0.47	0.50	0.56	0.60
	症例数	1261	1248	1234	1208	1195	1176	1165	1101	1078
	最小値	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	50% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	75% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	最大値	3.0	8.0	8.0	8.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

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									
	(168日24週後)	(196日28週後)	(224日32週後)	(252日36週後)	(280日40週後)	(308日44週後)	(336日48週後)	(364日52週後)	中止時	
	症例数 (%)									
本剤 [mg]	≤1	823 (78.01)	798 (77.18)	777 (76.78)	754 (75.63)	733 (74.87)	718 (74.64)	709 (74.47)	687 (73.79)	257 (87.71)
	1 < ≤2	179 (16.97)	175 (16.92)	166 (16.40)	167 (16.75)	167 (17.06)	166 (17.26)	164 (17.23)	157 (16.86)	31 (10.58)
	2 < ≤4	52 (4.93)	57 (5.51)	66 (6.52)	72 (7.22)	73 (7.46)	70 (7.28)	69 (7.25)	74 (7.95)	4 (1.37)
	4 < ≤6	1 (0.09)	4 (0.39)	2 (0.20)	3 (0.30)	4 (0.41)	6 (0.62)	7 (0.74)	9 (0.97)	1 (0.34)
	6 < ≤8	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.10)	2 (0.20)	2 (0.21)	3 (0.32)	4 (0.43)	0 (0.00)
	8 < ≤10	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)
	10 < ≤12	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)
	12 <	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	1.26	1.29	1.31	1.33	1.36	1.36	1.37	1.40	1.12
	標準偏差	0.66	0.71	0.74	0.77	0.83	0.85	0.88	0.91	0.51
	症例数	1055	1034	1012	997	979	962	952	931	293
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	50% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	75% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
	最大値	6.0	6.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0

図3.3.2-1 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

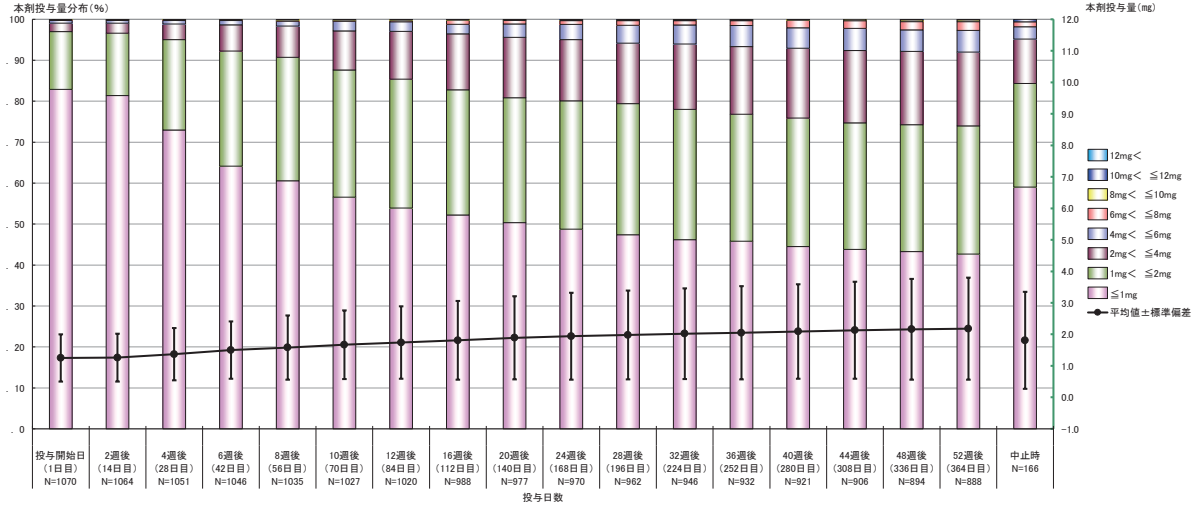


表3.3.2-1 Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移

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									
	(1日開始投与)	(14日2週後)	(28日4週後)	(42日6週後)	(56日8週後)	(70日10週後)	(84日12週後)	(112日16週後)	(140日20週後)	
	症例数 (%)									
本剤 [mg]	≤1	887 (82.90)	866 (81.39)	767 (72.98)	671 (64.15)	627 (60.58)	581 (56.57)	550 (53.92)	516 (52.23)	492 (50.36)
	1 < ≤2	151 (14.11)	162 (15.23)	232 (22.07)	294 (28.11)	312 (30.14)	319 (31.06)	321 (31.47)	302 (30.57)	298 (30.50)
	2 < ≤4	22 (2.06)	26 (2.44)	40 (3.81)	67 (6.41)	79 (7.63)	98 (9.54)	119 (11.67)	135 (13.66)	144 (14.74)
	4 < ≤6	7 (0.65)	7 (0.66)	9 (0.86)	11 (1.05)	12 (1.16)	24 (2.34)	24 (2.35)	23 (2.33)	32 (3.28)
	6 < ≤8	2 (0.19)	2 (0.19)	2 (0.19)	2 (0.19)	3 (0.29)	3 (0.29)	4 (0.39)	10 (1.01)	9 (0.92)
	8 < ≤10	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.10)	1 (0.10)	2 (0.19)	2 (0.19)	2 (0.20)	2 (0.20)	1 (0.10)
	10 < ≤12	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 (0.10)
	12 <	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	1.25	1.26	1.37	1.50	1.58	1.67	1.74	1.81	1.89
	標準偏差	0.75	0.76	0.83	0.91	1.02	1.09	1.15	1.25	1.32
	症例数	1070	1064	1051	1046	1035	1027	1020	988	977
	最小値	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	50% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	75% 値	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	最大値	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	12.0

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									
	(168日24週後)	(196日28週後)	(224日32週後)	(252日36週後)	(280日40週後)	(308日44週後)	(336日48週後)	(364日52週後)	中止時	
	症例数 (%)									
本剤 [mg]	≤1	473 (48.76)	456 (47.40)	437 (46.19)	427 (45.82)	410 (44.52)	397 (43.82)	387 (43.29)	379 (42.68)	98 (59.04)
	1 < ≤2	304 (31.34)	308 (32.02)	301 (31.82)	289 (31.01)	289 (31.38)	280 (30.91)	277 (30.98)	278 (31.31)	42 (25.30)
	2 < ≤4	145 (14.95)	142 (14.76)	151 (15.96)	154 (16.52)	157 (17.05)	160 (17.66)	160 (17.90)	160 (18.02)	18 (10.84)
	4 < ≤6	36 (3.71)	42 (4.37)	44 (4.65)	48 (5.15)	46 (4.99)	49 (5.41)	47 (5.26)	47 (5.29)	5 (3.01)
	6 < ≤8	9 (0.93)	11 (1.14)	10 (1.06)	11 (1.18)	17 (1.85)	17 (1.88)	18 (2.01)	19 (2.14)	2 (1.20)
	8 < ≤10	2 (0.21)	2 (0.21)	2 (0.21)	2 (0.21)	2 (0.22)	3 (0.33)	4 (0.45)	4 (0.45)	0 (0.00)
	10 < ≤12	1 (0.10)	1 (0.10)	1 (0.11)	1 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.11)	1 (0.60)
	12 <	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	1.94	1.98	2.02	2.05	2.09	2.13	2.16	2.18	1.81
	標準偏差	1.38	1.41	1.44	1.48	1.50	1.54	1.60	1.62	1.54
	症例数	970	962	946	932	921	906	894	888	166
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5
	25% 値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	50% 値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
	75% 値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	2.00
	最大値	12.0	12.0	12.0	12.0	10.0	10.0	12.0	12.0	12.0

3.3.3 中止症例

安全性解析対象症例2486例のうち、本剤の投与を中止した497例の本剤中止理由を表3.3.3-1に示した。

本剤投与を中止した「全体」の症例割合は19.99% (497/2486例) で、主な中止理由 (7.00%以上) (重複あり) は、「有害事象発現」30.78% (153/497例)、「症状改善」27.57% (137/497例)、「転院」20.93% (104/497例)、「患者都合」7.65% (38/497例)、「効果不十分」7.24% (36/497例)であった。

本剤の投与中止理由となった主な有害事象は、「低カルシウム血症」37件、「悪心」13件、「下痢」8件、「敗血症」7件、「心不全」及び「嘔吐」各5件であった。

また、「効果不十分」の36例中、増量せずに投与を中止した症例は10例 (1mg : 8例、2mg : 1例、3mg : 1例)、1日投与量として最大2mgまで増量していた症例は12例、3mgまで増量していた症例は4例、4mgまで増量していた症例及び6mgまで増量していた症例は各5例であった。

以上、本剤の投与中止理由として最も多かった理由は「有害事象発現」であり、その有害事象の多くは「低カルシウム血症」であった。また、「効果不十分」と判断された症例のうち、増量せずに1mgの投与にて中止した症例が36例中8例、最高投与量として2mgを投与した症例が13例と多く、増量の効果を十分検討できていない症例が多かった。このことから、安全性上の懸念がない場合には、増量を検討することで、更なる効果が期待できる症例が含まれていたと考えられる。

表3.3.3-1 本剤中止理由

		全体 (%)	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		2486	1261	1070	142	13
中止	無	1989 (80.01)	968 (76.76)	904 (84.49)	111 (78.17)	6 (46.15)
	有	497 (19.99)	293 (23.24)	166 (15.51)	31 (21.83)	7 (53.85)
中止理由 ^{a, b}	有害事象発現	153 (30.78)	84 (28.67)	58 (34.94)	10 (32.26)	1 (14.29)
	症状改善	137 (27.57)	97 (33.11)	29 (17.47)	6 (19.35)	5 (71.43)
	効果不十分	36 (7.24)	8 (2.73)	26 (15.66)	2 (6.45)	0 (0.00)
	副甲状腺インターベンション	4 (0.80)	1 (0.34)	3 (1.81)	0 (0.00)	0 (0.00)
	・ PTx	4 (0.80)	1 (0.34)	3 (1.81)	0 (0.00)	0 (0.00)
	・ PEIT	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	・ その他	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	患者都合	38 (7.65)	18 (6.14)	16 (9.64)	4 (12.90)	0 (0.00)
	転院	104 (20.93)	59 (20.14)	36 (21.69)	8 (25.81)	1 (14.29)
その他	47 (9.46)	33 (11.26)	12 (7.23)	2 (6.45)	0 (0.00)	
本剤投与から 中止日までの 日数 [日]	平均値	159.0	155.2	164.2	165.8	163.3
	標準偏差	105.8	105.2	106.2	114.4	100.4
	最小値	2	3	2	5	29
	中央値	152.0	143.0	164.5	171.0	182.0
	最大値	364	364	344	356	266

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

3.4 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 25.1のPT及びSOCを用い、重篤性及び本剤との因果関係については医師評価を用いた。また、副作用の集計は、「関連あり」に加え「不明」を含めて行った。

有害事象及び副作用発現状況の要約を表3.4.1-1、有害事象及び副作用の発現状況を表3.4.3-1に示した。

3.4.1 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2486例のうち、「全体」における有害事象は27.59% (686/2486例)に発現し、重篤な有害事象は8.81% (219/2486例)であった。このうち死亡に至った有害事象は2.90% (72/2486例)であった。

副作用は17.34% (431/2486例)に発現し、重篤な副作用は2.25% (56/2486例)であった。このうち死亡に至った副作用は0.60% (15/2486例)であった。

表3.4.1-1 有害事象及び副作用発現状況の要約

	全体		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	
	症例数 (%)	発現 件数	症例数 (%)	発現 件数	症例数 (%)	発現 件数	症例数 (%)	発現 件数	症例数 (%)	発現 件数
安全性解析対象症例数	2486	—	1261	—	1070	—	142	—	13	—
有害事象	686 (27.59)	1300	386 (30.61)	698	257 (24.02)	507	41 (28.87)	92	2 (15.38)	3
重篤な有害事象を 発現した症例数 (死亡に至ったか/ 至っていないかを 問わない)	219 (8.81)	353	112 (8.88)	171	90 (8.41)	155	15 (10.56)	24	2 (15.38)	3
死亡に至った有害事象	72 (2.90)	104	40 (3.17)	57	27 (2.52)	40	4 (2.82)	5	1 (7.69)	2
重篤な有害事象 (死亡を除く)	166 (6.68)	249	81 (6.42)	114	71 (6.64)	115	13 (9.15)	19	1 (7.69)	1
副作用	431 (17.34)	616	261 (20.70)	354	145 (13.55)	234	24 (16.90)	27	1 (7.69)	1
重篤な副作用を 発現した症例数 (死亡に至ったか/ 至っていないかを 問わない)	56 (2.25)	86	25 (1.98)	36	26 (2.43)	45	4 (2.82)	4	1 (7.69)	1
死亡に至った副作用	15 (0.60)	20	4 (0.32)	4	10 (0.93)	15	1 (0.70)	1	0 (0.00)	0
重篤な副作用 (死亡を除く)	44 (1.77)	66	23 (1.82)	32	17 (1.59)	30	3 (2.11)	3	1 (7.69)	1

3.4.2 有害事象発現状況

本調査におけるSOC別の主な有害事象(2.00%以上)は、「代謝および栄養障害」11.75% (292/2486例)、「臨床検査」4.79% (119/2486例)、「胃腸障害」3.90% (97/2486例)、「感染症および寄生虫症」3.70% (92/2486例)、「心臓障害」3.46% (86/2486例)、「傷害、中毒および処置合併症」2.82% (70/2486例)であった。

PT別の主な有害事象(16例以上)は、「低カルシウム血症」9.41% (234/2486例)、「心電図QT延長」2.98% (74/2486例)、「悪心」0.76% (19/2486例)、「上咽頭炎」0.68% (17/2486例)、「シャント閉塞」0.64% (16/2486例)であった。

PT別の主な重篤な有害事象(6例以上)は、「敗血症」0.40% (10/2486例)、「脳梗塞」0.36% (9/2486例)、「肺炎」、「低カルシウム血症」、「急性心筋梗塞」、「狭心症」、「大腿骨骨折」及び「シャント閉塞」各0.32% (8/2486例)、「転倒」0.28% (7/2486例)、「心不全」0.24% (6/2486例)であった。

3.4.3 副作用発現状況

本調査におけるSOC別の主な副作用(1.00%以上)は、「代謝および栄養障害」9.73%(242/2486例)、「臨床検査」3.42%(85/2486例)、「胃腸障害」2.13%(53/2486例)、「心臓障害」1.49%(37/2486例)であった。

PT別の主な副作用(8例以上)は、「低カルシウム血症」9.05%(225/2486例)、「心電図QT延長」2.49%(62/2486例)、「悪心」0.68%(17/2486例)、「下痢」0.40%(10/2486例)、「血中副甲状腺ホルモン減少」0.32%(8/2486例)であった。

PT別の主な重篤な副作用(2例以上)は、「低カルシウム血症」0.32%(8/2486例)、「急性心筋梗塞」、「狭心症」及び「死亡」各0.12%(3/2486例)、「腹膜炎」、「ラクナ梗塞」、「心筋梗塞」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「間質性肺疾患」、「下痢」、「嘔吐」、「胆管結石」、「胆嚢炎」及び「突然死」各0.08%(2/2486例)であった。

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況

	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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
感染症および寄生虫症	92 (3.70%)	44 (1.77%)	16 (0.64%)	7 (0.28%)
急性副鼻腔炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
虫垂炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
菌血症	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
気管支炎	7 (0.28%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
蜂巣炎	3 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
慢性C型肝炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
結膜炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
膀胱炎	5 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心内膜炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
毛包炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
壊疽	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃腸炎	2 (0.08%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)
歯肉炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
带状疱疹	5 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
感染	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
インフルエンザ	9 (0.36%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝膿瘍	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
限局性感染	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
リンパ節結核	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
縦隔洞膿瘍	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上咽頭炎	17 (0.68%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
壊死性筋膜炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
骨髄炎	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
外耳炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
爪囲炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
歯周炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
腹膜炎	5 (0.20%)	5 (0.20%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
咽頭炎	4 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肺炎	10 (0.40%)	8 (0.32%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
誤嚥性肺炎	4 (0.16%)	4 (0.16%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
術後創感染	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
急性腎盂腎炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎膿瘍	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
鼻炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
感染症および寄生虫症	92 (3.70%)	44 (1.77%)	16 (0.64%)	7 (0.28%)
敗血症	10 (0.40%)	10 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
敗血症性ショック	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
皮下組織膿瘍	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
扁桃炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上気道感染	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
尿路感染	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
細菌性関節炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
顎膿瘍	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎嚢胞感染	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腹部膿瘍	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
細菌感染	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
細菌性肺炎	3 (0.12%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
咽喉頭炎	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
口腔ヘルペス	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血管デバイス感染	1 (0.04%)	1 (0.04%)	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)	23 (0.93%)	21 (0.84%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
結腸癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
卵管癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胆嚢癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃癌	3 (0.12%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
リンパ腫	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝転移	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
リンパ節転移	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
膵癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再発前立腺癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
直腸癌	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎癌	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
甲状腺新生物	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
子宮癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
遠隔転移を伴う消化器癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肺の悪性新生物	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腫瘍浸潤	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎細胞癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝細胞癌	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
結腸直腸腺腫	2 (0.08%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血液およびリンパ系障害	12 (0.48%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)
貧血	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
播種性血管内凝固	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
鉄欠乏性貧血	5 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
血小板減少症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎性貧血	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
免疫性血小板減少症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
免疫系障害	3 (0.12%)	1 (0.04%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)
季節性アレルギー	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
透析アミロイドーシス	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
内分泌障害	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
代謝および栄養障害	292 (11.75%)	18 (0.72%)	242 (9.73%)	8 (0.32%)
悪液質	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脱水	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
糖尿病	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
代謝および栄養障害	292 (11.75%)	18 (0.72%)	242 (9.73%)	8 (0.32%)
体液貯留	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
葉酸欠乏	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高カルシウム血症	10 (0.40%)	0 (0.00%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)
高コレステロール血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高血糖	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高カリウム血症	6 (0.24%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高リン血症	14 (0.56%)	0 (0.00%)	5 (0.20%)	0 (0.00%)
高トリグリセリド血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
高尿酸血症	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
低カルシウム血症	234 (9.41%)	8 (0.32%)	225 (9.05%)	8 (0.32%)
低血糖	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
低マグネシウム血症	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
低リン血症	3 (0.12%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
低亜鉛血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
マラスムス	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
亜鉛欠乏	5 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
カルニチン欠損症	10 (0.40%)	0 (0.00%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
栄養補給障害	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
栄養障害	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
食欲減退	10 (0.40%)	1 (0.04%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
過小食	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
鉄過剰	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高フェリチン血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
精神障害	11 (0.44%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
譫妄	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
うつ病	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
失見当識	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
不眠症	6 (0.24%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
落ち着きのなさ	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
睡眠障害	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
神経系障害	47 (1.89%)	25 (1.01%)	14 (0.56%)	4 (0.16%)
失語症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
小脳出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脳出血	4 (0.16%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脳梗塞	12 (0.48%)	9 (0.36%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
浮動性めまい	3 (0.12%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
味覚不全	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
塞栓性脳卒中	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頭痛	4 (0.16%)	0 (0.00%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
感覚鈍麻	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
ミオクローヌス	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
傾眠	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
くも膜下出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
失神	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
振戦	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
頸動脈閉塞	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ラクナ梗塞	3 (0.12%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下肢静止不能症候群	3 (0.12%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
視床出血	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
被殻出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
視床梗塞	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
椎骨脳底動脈解離	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
眼障害	9 (0.36%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
眼瞼炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
白内障	5 (0.20%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ドライアイ	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
網膜出血	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
硝子体出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
耳および迷路障害	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
耳鳴	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
頭位性回転性めまい	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心臓障害	86 (3.46%)	50 (2.01%)	37 (1.49%)	19 (0.76%)
急性心筋梗塞	8 (0.32%)	8 (0.32%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
狭心症	8 (0.32%)	8 (0.32%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
不安定狭心症	2 (0.08%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)
混合性大動脈弁疾患	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
大動脈弁狭窄	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
不整脈	2 (0.08%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)
冠動脈硬化症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心房細動	10 (0.40%)	4 (0.16%)	4 (0.16%)	1 (0.04%)
房室ブロック	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
完全房室ブロック	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
第一度房室ブロック	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
徐脈	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
左脚ブロック	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
右脚ブロック	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
心不全	6 (0.24%)	6 (0.24%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
急性心不全	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
慢性心不全	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
うっ血性心不全	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
心肺停止	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心血管障害	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
冠動脈疾患	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
冠動脈狭窄	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
期外収縮	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
Q T延長症候群	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
心筋梗塞	5 (0.20%)	5 (0.20%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
心筋虚血	4 (0.16%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
動悸	3 (0.12%)	0 (0.00%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
洞性不整脈	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
洞性徐脈	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
洞性頻脈	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上室性期外収縮	4 (0.16%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
上室性頻脈	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頻脈	4 (0.16%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
心室性期外収縮	5 (0.20%)	0 (0.00%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
心室細動	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
左室肥大	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
急性冠動脈症候群	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
洞結節機能不全	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
血管障害	27 (1.09%)	11 (0.44%)	6 (0.24%)	3 (0.12%)
大動脈瘤	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
大動脈解離	2 (0.08%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
動脈硬化症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高血圧	6 (0.24%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
低血圧	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頸静脈血栓症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
血管障害	27 (1.09%)	11 (0.44%)	6 (0.24%)	3 (0.12%)
ルリッシュ症候群	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
起立性低血圧	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ショック	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
動脈瘤破裂	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
出血性ショック	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血行不全	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
末梢動脈瘤	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
末梢動脈閉塞性疾患	5 (0.20%)	2 (0.08%)	3 (0.12%)	2 (0.08%)
動脈閉塞性疾患	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
末梢動脈血栓症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
鎖骨下静脈閉塞	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
透析低血圧	4 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (1.25%)	9 (0.36%)	11 (0.44%)	3 (0.12%)
急性呼吸不全	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
喘息	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
慢性呼吸不全	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
咳嗽	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
呼吸困難	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
肺気腫	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
鼻出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (1.25%)	9 (0.36%)	11 (0.44%)	3 (0.12%)
高炭酸ガス血症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
間質性肺疾患	2 (0.08%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
喉頭浮腫	2 (0.08%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
肺うっ血	3 (0.12%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肺出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
呼吸不全	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
アレルギー性鼻炎	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上気道の炎症	12 (0.48%)	0 (0.00%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)
口腔咽頭痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
胃腸障害	97 (3.90%)	21 (0.84%)	53 (2.13%)	7 (0.28%)
腹部不快感	5 (0.20%)	0 (0.00%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)
腹部膨満	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
腹痛	4 (0.16%)	0 (0.00%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)
上腹部痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
慢性胃炎	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
大腸炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
虚血性大腸炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
便秘	12 (0.48%)	0 (0.00%)	6 (0.24%)	0 (0.00%)
齲歯	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下痢	11 (0.44%)	2 (0.08%)	10 (0.40%)	2 (0.08%)
出血性腸憩室	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
消化不良	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
嚥下障害	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腸炎	4 (0.16%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃炎	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
出血性胃炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃食道逆流性疾患	6 (0.24%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
胃腸障害	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
胃腸出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
消化管壊死	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
歯肉出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
歯肉腫脹	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
イレウス	2 (0.08%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
腸管虚血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
過敏性腸症候群	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
胃腸障害	97 (3.90%)	21 (0.84%)	53 (2.13%)	7 (0.28%)
大腸穿孔	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
メレナ	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腸間膜動脈閉塞	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
悪心	19 (0.76%)	0 (0.00%)	17 (0.68%)	0 (0.00%)
急性膵炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
小腸穿孔	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
口内炎	3 (0.12%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
歯痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上部消化管出血	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
嘔吐	5 (0.20%)	2 (0.08%)	5 (0.20%)	2 (0.08%)
口唇のひび割れ	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下部消化管出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
大腸ポリープ	5 (0.20%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心窩部不快感	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
痔出血	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
憩室穿孔	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
嵌頓臍ヘルニア	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
機能的胃腸障害	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
軟便	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
肝胆道系障害	17 (0.68%)	14 (0.56%)	5 (0.20%)	5 (0.20%)
胆管結石	3 (0.12%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
胆管炎	3 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
急性胆管炎	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胆嚢炎	4 (0.16%)	3 (0.12%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
急性胆嚢炎	3 (0.12%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胆石症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
肝硬変	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝機能異常	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胆嚢破裂	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
皮膚および皮下組織障害	39 (1.57%)	0 (0.00%)	18 (0.72%)	0 (0.00%)
脱毛症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
皮膚嚢腫	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
皮膚炎	3 (0.12%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
接触皮膚炎	4 (0.16%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
薬疹	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
異汗性湿疹	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
湿疹	4 (0.16%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
固定疹	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
痒疹	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
そう痒症	10 (0.40%)	0 (0.00%)	4 (0.16%)	0 (0.00%)
発疹	3 (0.12%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
皮膚剥脱	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
蕁麻疹	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
乾皮症	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
皮脂欠乏症	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
皮膚腫瘍	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
筋骨格系および結合組織障害	38 (1.53%)	9 (0.36%)	10 (0.40%)	2 (0.08%)
関節痛	8 (0.32%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
関節炎	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
背部痛	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
骨痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
筋痙縮	7 (0.28%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
筋攣縮	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
筋力低下	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
筋骨格系および結合組織障害	38 (1.53%)	9 (0.36%)	10 (0.40%)	2 (0.08%)
筋骨格痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
筋肉痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頸部痛	3 (0.12%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
骨粗鬆症	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
四肢痛	4 (0.16%)	3 (0.12%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)
顎痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
変形性脊椎症	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腱炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腱鞘炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
椎間板突出	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脊椎炎	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
軟骨石灰化症	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
尺骨突き上げ症候群	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脊柱管狭窄症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
不動症候群	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎および尿路障害	4 (0.16%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
出血性膀胱炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血尿	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎嚢胞破裂	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
腎嚢胞出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎腫瘍	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
生殖系および乳房障害	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
亀頭包皮炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (0.80%)	12 (0.48%)	10 (0.40%)	7 (0.28%)
死亡	5 (0.20%)	5 (0.20%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
疲労	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
歩行障害	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
倦怠感	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
末梢性浮腫	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
発熱	5 (0.20%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)
突然死	2 (0.08%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
全身性炎症反応症候群	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血管ステント狭窄	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
臨床検査	119 (4.79%)	7 (0.28%)	85 (3.42%)	3 (0.12%)
血中カルシウム異常	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中カルシウム減少	9 (0.36%)	0 (0.00%)	7 (0.28%)	0 (0.00%)
血中カルシウム増加	2 (0.08%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
血中副甲状腺ホルモン減少	8 (0.32%)	0 (0.00%)	8 (0.32%)	0 (0.00%)
血中副甲状腺ホルモン増加	6 (0.24%)	1 (0.04%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
血圧低下	5 (0.20%)	1 (0.04%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)
血圧上昇	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
心電図異常	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心電図QT延長	74 (2.98%)	1 (0.04%)	62 (2.49%)	1 (0.04%)
心電図ST部分異常	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心電図ST部分下降	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
心電図T波逆転	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ヘモグロビン増加	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血小板数減少	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
風疹抗体陰性	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血清フェリチン減少	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
QRS軸異常	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
前立腺特異性抗原異常	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.20%)	2 (0.08%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)
動脈造影	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
検査	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
補正カルシウム減少	2 (0.08%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)

表3.4.3-1 有害事象及び副作用の発現状況(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	2486			
発現症例数	686	219	431	56
発現割合	27.59%	8.81%	17.34%	2.25%
種類	種類別発現症例数(発現割合)			
傷害、中毒および処置合併症	70 (2.82%)	35 (1.41%)	10 (0.40%)	2 (0.08%)
動物咬傷	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
転倒	14 (0.56%)	7 (0.28%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)
大腿骨頸部骨折	4 (0.16%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)
大腿骨骨折	8 (0.32%)	8 (0.32%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
腓骨骨折	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
足骨折	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
前腕骨折	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
仙骨骨折	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上腕骨骨折	4 (0.16%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
損傷	3 (0.12%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肋骨骨折	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
シャント閉塞	16 (0.64%)	8 (0.32%)	3 (0.12%)	1 (0.04%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
硬膜下血腫	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腱断裂	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
外傷性関節炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
移植血管閉塞	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
挫傷	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
創傷	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
動静脈瘻閉塞	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
シャント狭窄	9 (0.36%)	3 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
骨盤骨折	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下肢骨折	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
シャント機能不全	10 (0.40%)	4 (0.16%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)
皮膚擦過傷	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
透析間の過剰な体重増加	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血管確保部位閉塞	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
外科および内科処置	7 (0.28%)	2 (0.08%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血管形成	2 (0.08%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
大動脈弁置換	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
動脈カテーテル挿入	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎移植	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
小腸切除	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
冠動脈ステント挿入	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
末梢血行再建	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
子宮頸管拡張および子宮内搔爬	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
結腸切除	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
社会環境	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
日常生活における個人の自立の喪失	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
製品の問題	2 (0.08%)	2 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
医療機器リード損傷	1 (0.04%)	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
医療機器のゆるみ	1 (0.04%)	1 (0.04%)	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 (25.1)

3.4.4 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は15例20件(0.60%)に発現し、転帰が死亡と報告された主な副作用(2例以上)は「死亡」3例、「急性心筋梗塞」及び「突然死」各2例であった。

いずれの事象も本剤との因果関係の合理的な可能性は示されなかったことから、現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

3.4.5 承認時までの有害事象・副作用の発現状況

承認時(血液透析施行中のSHPT患者を対象とした臨床試験)までの国内臨床試験では、安全性解析対象症例の93.39%(424/454例)に有害事象が発現し、41.85%(190/454例)に副作用が発現した。

SOC別の主な副作用(5.00%以上)は、「胃腸障害」18.28%(83/454例)、「臨床検査」16.08%(73/454例)、「代謝および栄養障害」5.51%(25/454例)であった。

PT別の主な副作用(2.00%以上)は、「補正カルシウム減少」10.35%(47/454例)、「悪心」5.07%(23/454例)、「嘔吐」4.19%(19/454例)、「腹部不快感」3.74%(17/454例)、「血中カルシウム減少」3.52%(16/454例)、「下痢」2.64%(12/454例)、「低カルシウム血症」2.42%(11/454例)であった。

重篤な副作用は3.08%(14/454例)に発現し、PT別の重篤な副作用は、「うっ血性心不全」0.44%(2/454例)、「肝膿瘍」、「乳癌」、「結腸癌」、「節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)」、「白内障」、「頭位性回転性めまい」、「狭心症」、「不整脈」、「心筋症」、「腸閉塞」、「急性膵炎」及び「薬物性肝障害」各0.22%(1/454例)であった。

本調査における副作用の発現割合は17.34%(431/2486例)であり、承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合41.85%(190/454例)と比較して低かった。また、本調査における重篤な副作用の発現割合は2.25%(56/2486例)であり、承認時までの国内臨床試験の重篤な副作用の発現割合3.08%(14/454例)と同程度であった。

PT別の主な副作用(2.00%以上)は、本調査では「低カルシウム血症」9.05%(225/2486例)、「心電図QT延長」2.49%(62/2486例)であり、一方、承認時までの臨床試験では、「補正カルシウム減少」10.35%(47/454例)、「悪心」5.07%(23/454例)、「嘔吐」4.19%(19/454例)、「腹部不快感」3.74%(17/454例)、「血中カルシウム減少」3.52%(16/454例)、「下痢」2.64%(12/454例)、「低カルシウム血症」2.42%(11/454例)であった。

PT別の主な重篤な副作用(2例以上)は、本調査では、「低カルシウム血症」0.32%(8/2486例)、「急性心筋梗塞」、「狭心症」及び「死亡」各0.12%(3/2486例)、「腹膜炎」、「ラクナ梗塞」、「心筋梗塞」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「間質性肺疾患」、「下痢」、「嘔吐」、「胆管結石」、「胆嚢炎」及び「突然死」各0.08%(2/2486例)であり、一方、承認時までの臨床試験では、「うっ血性心不全」0.44%(2/454例)のみであった。

以上、本調査における副作用を承認時までの国内臨床試験と比較した結果、「低カルシウム血症」関連事象の発現割合は双方において高かった。また、本調査において発現割合が高かった副作用は「心電図QT延長」であったが、1例以外は非重篤な事象であり、既に注意喚起済みの副作用であることから、電子添文の改訂等の追加の安全対策は不要と判断した。また、重篤な副作用においては、本剤との因果関係の合理的な可能性は示されなかったことから、特に注意喚起は不要と判断した。

3.4.6 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2486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検討した。

副作用発現割合は、「Ca受容体作動薬未使用症例」20.70% (261/1261例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」13.55% (145/1070例)であった。

発現割合が高かった「低カルシウム血症」の副作用発現割合は、「Ca受容体作動薬未使用症例」13.64% (172/1261例)であり、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」4.02% (43/1070例)より高い傾向が認められた。

「低カルシウム血症」の重篤な副作用発現割合は、「Ca受容体作動薬未使用症例」0.56% (7/1261例)であり、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」に重篤な副作用は認められなかった。

以上、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を検討したところ、「Ca受容体作動薬未使用症例」では「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」に対し、副作用の発現割合が高くなる傾向であった。主な副作用は「低カルシウム血症」や「心電図QT延長」であり、「心電図QT延長」の発現割合は同様であったが、「低カルシウム血症」は「Ca受容体作動薬未使用症例」で多く認められた。

3.5 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別添1に示した。

3.5.1 安全性検討事項ごとの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2486例における、安全性検討事項ごとの有害事象発現状況の要約を表3.5.1-1に示した。

また、承認時及び本調査における安全性検討事項ごとの副作用発現状況の要約を表3.5.1-2に示した。

本調査の安全性検討事項(副作用)である「低カルシウム血症」は9.41%[234/2486例(重篤8例、非重篤226例)]、「QT延長」は2.74%[68/2486例(重篤4例、非重篤64例)]、「骨代謝障害」は0.12%[3/2486例(重篤1例、非重篤2例)]に発現した。

また、承認時までの国内臨床試験では、「低カルシウム血症」は16.30%(74/454例)(非重篤)、「QT延長」は0.88%(4/454例)(非重篤)であり、「骨代謝障害」を発現した症例はなかった。

以上、本調査における安全性検討事項ごとの副作用発現状況を承認時までの国内臨床試験と比較した結果、「QT延長」の発現割合は本調査において高かったが、多くは非重篤な事象であり、既に注意喚起済みの副作用であることから、電子添文の改訂等の必要はなく、追加の安全対策は不要と判断した。なお、重篤な副作用が4例に認められたが患者背景の影響や本剤以外の要因が考えられ、本剤との関連性を強く疑う事象ではなかった。

表3.5.1-1 安全性検討事項ごとの有害事象発現状況の要約

区分	全有害事象	低カルシウム血症	QT延長	骨代謝障害	
	症例数(%)				
安全性解析対象症例数	2486				
有害事象発現例数 ^a	686 (27.59)	244 (9.81)	87 (3.50)	25 (1.01)	
有害事象発現件数	1300	281	92	26	
重篤性	非重篤	947 (72.85)	273 (97.15)	84 (91.30)	8 (30.77)
	重篤	353 (27.15)	8 (2.85)	8 (8.70)	18 (69.23)
本剤との因果関係	関連なし	684 (52.62)	12 (4.27)	19 (20.65)	23 (88.46)
	関連あり	354 (27.23)	247 (87.90)	43 (46.74)	0 (0.00)
	不明	262 (20.15)	22 (7.83)	30 (32.61)	3 (11.54)
本剤以外の要因	無	486 (37.38)	247 (87.90)	60 (65.22)	3 (11.54)
	有	814 (62.62)	34 (12.10)	32 (34.78)	23 (88.46)
本剤投与開始から発現までの日数[日]	件数	1300	281	92	26
	平均値	143.2	85.6	142.1	151.8
	標準偏差	112.9	94.8	115.5	119.7
	最小値	1	3	1	1
	中央値	122.0	43.0	117.5	118.0
	最大値	522	386	355	421
転帰	回復	681 (52.38)	224 (79.72)	48 (52.17)	14 (53.85)
	軽快	340 (26.15)	50 (17.79)	13 (14.13)	5 (19.23)
	未回復	98 (7.54)	6 (2.14)	19 (20.65)	4 (15.38)
	後遺症	19 (1.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (7.69)
	死亡	104 (8.00)	0 (0.00)	6 (6.52)	1 (3.85)
	不明	58 (4.46)	1 (0.36)	6 (6.52)	0 (0.00)
転帰回復又は軽快までの日数[日]	件数 ^c	1021	274	61	19
	平均値	61.9	67.1	118.7	100.5
	標準偏差	97.1	87.7	91.7	87.3
	最小値	1	1	1	23
	中央値	28.0	36.0	99.0	78.0
	最大値	1088	722	372	325
処置	無	401 (30.85)	81 (28.83)	65 (70.65)	18 (69.23)
	有	899 (69.15)	200 (71.17)	27 (29.35)	8 (30.77)
処置(有) ^b	本剤の休薬	47 (3.62)	12 (4.27)	1 (1.09)	1 (3.85)
	本剤の減量	33 (2.54)	22 (7.83)	2 (2.17)	0 (0.00)
	本剤の中止	189 (14.54)	38 (13.52)	9 (9.78)	0 (0.00)
	併用薬剤	519 (39.92)	148 (52.67)	13 (14.13)	2 (7.69)
	その他の療法	534 (41.08)	118 (41.99)	15 (16.30)	7 (26.92)

a: 割合算出のための分母は安全性解析対象症例
それ以外の割合算出のための分母は各カテゴリの有害事象発現件数

b: 処置(有)の内訳は複数選択

c: 回復、軽快のみの件数のため、他の項目と件数が異なる

表3.5.1-2 安全性検討事項ごとの副作用発現状況の要約

安全性解析対象症例数	承認時		特定使用成績調査	
	454		2486	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
低カルシウム血症	0 (0.00%)	74 (16.30%)	8 (0.32%)	226 (9.09%)
QT延長	0 (0.00%)	4 (0.88%)	4 (0.16%)	64 (2.57%)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
骨代謝障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)

同一症例で重篤性の異なる同一リスクの事象が報告された場合、重篤としてカウント

MedDRA/J version (25.1)

3.5.2 重要な特定されたリスク

3.5.2.1 低カルシウム血症

低カルシウム血症の副作用発現状況一覧を表 3.5.2.1-1 に示した。

低カルシウム血症の副作用発現までの日数を表 3.5.2.1-2 に示した。

安全性解析対象症例 2486 例のうち、「低カルシウム血症」の副作用は 234 例 269 件に発現し、副作用の発現割合は 9.41% (234/2486 例) であった。

PT別副作用の内訳は、「低カルシウム血症」225 例、「血中カルシウム減少」7 例、「補正カルシウム減少」2 例であった。このうち重篤な副作用は、「低カルシウム血症」8 例であり、転帰は回復 7 例及び軽快 1 例であった。

「低カルシウム血症」(全体)の副作用発現時の補正血清 Ca 濃度は、「7.5mg/dL 以下」29 件、「7.5mg/dL 超 8.4mg/dL 未満」165 件、「8.4mg/dL 以上 10.0mg/dL 以下」31 件、「10.0mg/dL 超」はなく、「不明・未記載」44 件であった。

副作用発現時の補正血清 Ca 濃度の本剤投与開始時からの変化量は、「-1.0mg/dL 以下」90 件、「-1.0mg/dL 超 -0.5mg/dL 以下」90 件、「-0.5mg/dL 超 0.0mg/dL 以下」33 件、「0.0mg/dL 超」2 件、「不明・未記載」54 件であった。

副作用に対する本剤の処置は、「休薬」12 件、「減量」22 件、「中止」38 件であった。また、「活性型 VD 製剤/高 P 血症治療薬/Ca 製剤/CaR 作動薬」による処置は 141 件であり、このうち副作用に対する主な処置薬は「活性型 VD 製剤」82 件、「沈降炭酸 Ca 製剤」20 件、「Ca 製剤」9 件であった。

副作用発現時の本剤投与量は、「0mg 超 1mg 以下」201 件、「1mg 超 2mg 以下」41 件、「2mg 超 4mg 以下」20 件、「4mg 超 8mg 以下」3 件、「0mg (休薬中)」3 件、「0mg (中止後)」1 件であった。

本剤投与開始からの「低カルシウム血症」(全体)発現までの日数は、「1～14 日」56 件、「15～29 日」57 件、「30～89 日」71 件、「90～179 日」45 件、「180～269 日」及び「270 日以上」各 20 件であった。

なお、承認時までに実施された血液透析患者を対象とした臨床試験 (7580-010、7580-011) において報告された「低カルシウム血症」の有害事象は 16.30% (74/454 例)、副作用は 16.30% (74/454 例) であり、本調査での副作用発現割合はこれらを下回る結果であった。

以上、「低カルシウム血症」の発現は、本剤投与直後から認められ、多くは 179 日目までに認められた。「低カルシウム血症」発現時の本剤投与量は 1mg 以下が多かった。「低カルシウム血症」発現時の補正血清 Ca 濃度は「7.5mg/dL 超 8.4mg/dL 未満」の区分に多く、更に低下する症例も認められた。また、「低カルシウム血症」発現時の補正血清 Ca 濃度の変化量は「-1.0mg/dL 超 -0.5mg/dL 以下」及び「-1.0mg/dL 以下」の区分の症例がほとんどを占めていた。

表3.5.2.1-1 低カルシウム血症の副作用発現状況一覧

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	副作用発現件数	発現時の補正血清Ca濃度 [mg/dL] ^a					発現時の補正血清Ca濃度 本剤投与開始時からの変化量 [mg/dL] ^a				
					≤7.5	7.5<<8.4	8.4≤10.0	10.0<	未記載・不明	≤-1.0	-1.0<≤-0.5	-0.5<≤0.0	0.0<	未記載・不明
低カルシウム血症 (全体)	副作用	234	9.41	269	29	165	31	0	44	90	90	33	2	54
	重篤な副作用	8	0.32	8	1	5	0	0	2	4	2	0	0	2

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	副作用発現件数	発現時の投与量								
					0mg (休薬中)	0mg (中止後)	0mg<≤1mg	1mg<≤2mg	2mg<≤4mg	4mg<≤8mg	8mg<≤12mg	12mg<	不明・未記載
低カルシウム血症 (全体)	副作用	234	9.41	269	3	1	201	41	20	3	0	0	0
	重篤な副作用	8	0.32	8	0	0	6	2	0	0	0	0	0

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	副作用発現件数	処置						転帰					
					本剤の休薬	本剤の減量	本剤の中止	治療薬・Ca製剤・CaR作動薬	活性型VD製剤・高P血症	その他の併用薬剤	その他の療法等	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象による死亡
低カルシウム血症 (全体)	副作用	234	9.41	269	12	22	38	141	0	112	212	50	6	0	0	1
	重篤な副作用	8	0.32	8	1	0	2	7	0	6	7	1	0	0	0	0

a: 許容範囲: 本剤投与開始日≤測定日かつ、発現日-3日≤測定日≤発現日

MedDRA/J version (25.1)

表3.5.2.1-2 低カルシウム血症の副作用発現までの日数

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	副作用発現件数	本剤投与開始から発現までの日数 (副作用発現件数で集計)						
					1~14日	15~29日	30~89日	90~179日	180~269日	270日~	不明
低カルシウム血症 (全体)	副作用	234	9.41	269	56	57	71	45	20	20	0
	重篤な副作用	8	0.32	8	1	2	5	0	0	0	0

MedDRA/J version (25.1)

3.5.2.1.1 低カルシウム血症発現症例における患者背景因子別の副作用発現状況

「低カルシウム血症」発現症例における、患者背景別の副作用発現割合の集計及び患者背景因子ごとの副作用発現割合に対する部分集団解析を行い、副作用の発現に関連すると考えられる要因について検討を行った。

安全性解析対象症例2486例を対象に単変量解析を行い、オッズ比及び95%信頼区間、尤度比検定によるp値を算出した(表3.5.2.1.1-1)。

単変量解析に用いた背景因子は以下のとおりとした。

性別／年齢／既往歴／合併症(有無、心・血管系、肝機能障害、胃腸障害)／本剤投与開始までのCa受容体作動薬の有無／透析歴／本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度／本剤投与開始時点の血清P濃度／本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度

単変量解析の結果、以下の5要因がオッズ比の95%信頼区間に1を含まなかった。

- ・「合併症」有(オッズ比: 2.98、95%信頼区間1.52-6.85)
- ・「本剤投与開始までのCa受容体作動薬」有(オッズ比: 0.29、95%信頼区間0.21-0.39)
- ・「透析歴」3年以上5年未満(オッズ比: 0.54、95%信頼区間0.31-0.93)
 - 5年以上10年未満(オッズ比: 0.41、95%信頼区間0.25-0.67)
 - 10年以上20年未満(オッズ比: 0.23、95%信頼区間0.13-0.39)
 - 20年以上(オッズ比: 0.21、95%信頼区間0.11-0.41)
- ・「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」10.0mg/dL超(オッズ比: 0.18、95%信頼区間0.05-0.46)
- ・「本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度」240pg/mL超(オッズ比: 3.07、95%信頼区間2.17-4.45)

「合併症」では、「無」の症例に対して「有」の症例で副作用の発現割合が統計学的に有意に高かった。2型糖尿病、糖尿病、鉄欠乏性貧血、脂質異常症、不眠症、高脂血症、高血圧等、透析施行患者において通常認められる合併症での副作用の発現割合が高かったが、「低カルシウム血症」発症との関連については不明である。

「本剤投与開始までのCa受容体作動薬」では、「有」の症例に対して「無」の症例で副作用の発現割合が統計学的に有意に高かった。

「Ca受容体作動薬未使用症例」は血清intact-PTH濃度が高く、本剤投与直後より補正血清Ca濃度が低下し、「低カルシウム血症」の発現につながったと考えられる。

「透析歴」では、0.5年未満の区分に対し、3年以上の各区分で副作用の発現割合が統計学的に有意に低かった。「透析歴」3年未満の症例のほとんどは「本剤投与開始までのCa受容体作動薬」が「無」の症例であったことから、「低カルシウム血症」の副作用発現に影響したと考えられる。

「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」10.0mg/dL超の症例では、8.4mg/dL以上10.0mg/dL以下の症例に対し、副作用の発現割合は統計学的に有意に低かった。これらの症例は本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度が高く、JSDTガイドラインの管理目標値(補正血清Ca濃度：8.4～10.0mg/dL)を超えており、「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」10.0mg/dL以下の症例と比べて「低カルシウム血症」は発現しにくいものと考えられる。

「本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度」240pg/mL超の症例では、60pg/mL以上240pg/mL以下の症例に対し、副作用の発現割合は統計学的に有意に高かった。また、そのほとんどは「本剤投与開始までのCa受容体作動薬」が「無」の症例であり、これらの症例においては本剤の投与に対する反応性が良く、「低カルシウム血症」の発現に影響する可能性が考えられる。

表3.5.2.1.1-1 患者背景因子別の副作用発現状況（低カルシウム血症）

患者背景項目	区分	安全性解析対象症例			単変量解析 ^a		
		症例数	副作用発現症例数(%)	副作用発現件数	オッズ比	95%信頼区間	p値
安全性解析対象症例数	—	2486	234 (9.41)	269		—	
性別	男	1523	137 (9.00)	159	REF	—	—
	女	963	97 (10.07)	110	1.13	0.86-1.49	p= 0.364
年齢[歳]	< 15	0	0 —	0	—	—	p= —
	15 ≤ < 65	967	77 (7.96)	92	REF	—	—
	65 ≤	1519	157 (10.34)	177	1.33	1.00-1.77	p= 0.050
既往歴	無	1062	88 (8.29)	101	REF	—	—
	有	1424	146 (10.25)	168	1.26	0.96-1.67	p= 0.099
合併症	無	208	7 (3.37)	8	REF	—	—
	有	2278	227 (9.96)	261	2.98	1.52-6.85	p= 0.004**
心・血管系	無	1558	140 (8.99)	164	REF	—	—
	有	928	94 (10.13)	105	1.14	0.87-1.50	p= 0.339
肝機能障害	無	2429	230 (9.47)	264	REF	—	—
	有	57	4 (7.02)	5	0.80	0.26-1.90	p= 0.659
胃腸障害	無	1060	92 (8.68)	104	REF	—	—
	有	1426	142 (9.96)	165	1.16	0.88-1.53	p= 0.285
本剤投与開始までのCa受容体作動薬	無	1261	179 (14.20)	208	REF	—	—
	有	1212	55 (4.54)	61	0.29	0.21-0.39	p< 0.001***
透析歴[年]	< 0.5	138	27 (19.57)	32	REF	—	—
	0.5 ≤ < 1	124	16 (12.90)	20	0.62	0.31-1.19	p= 0.155
	1 ≤ < 3	336	51 (15.18)	53	0.73	0.44-1.23	p= 0.232
	3 ≤ < 5	302	35 (11.59)	41	0.54	0.31-0.93	p= 0.026*
	5 ≤ < 10	632	57 (9.02)	70	0.41	0.25-0.67	p< 0.001***
	10 ≤ < 20	628	33 (5.25)	37	0.23	0.13-0.39	p< 0.001***
	20 ≤	291	14 (4.81)	15	0.21	0.11-0.41	p< 0.001***
本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度[mg/dL]	≤ 7.5	15	0 (0.00)	0	0.28	<0.01-2.10	p= 0.392
	7.5 < < 8.4	207	20 (9.66)	25	0.95	0.57-1.50	p= 0.840
	8.4 ≤ ≤ 10.0	1945	200 (10.28)	227	REF	—	—
	10.0 <	168	3 (1.79)	3	0.18	0.05-0.46	p= 0.001**
本剤投与開始時点の血清P濃度[mg/dL]	< 3.5	110	7 (6.36)	7	0.69	0.30-1.38	p= 0.341
	3.5 ≤ ≤ 6.0	1583	150 (9.48)	169	REF	—	—
	6.0 <	687	70 (10.19)	85	1.09	0.80-1.46	p= 0.581
本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度[pg/mL]	< 60	81	3 (3.70)	3	0.86	0.23-2.31	p= 0.794
	60 ≤ ≤ 240	822	40 (4.87)	44	REF	—	—
	240 <	1125	154 (13.69)	179	3.07	2.17-4.45	p< 0.001***

a : 不明・未記載は除外

REF : オッズ比の基準 (Reference)

3.5.2.1.2 低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度

低カルシウム血症(有害事象)発現時の補正血清Ca濃度を表3.5.2.1.2-1に示した。

「全体」における補正血清Ca濃度の平均値±標準偏差は、本剤投与開始前8.93±0.50mg/dL、「低カルシウム血症」発現日7.95±0.46mg/dL、最低値7.90±0.54mg/dL、転帰確認日8.64±0.47mg/dLであり、本剤投与日からの発現までの日数は85.6±94.8日であった。

Ca受容体作動薬使用状況別では、「Ca受容体作動薬未使用症例」における補正血清Ca濃度の平均値±標準偏差は、本剤投与開始前8.94±0.46mg/dL、「低カルシウム血症」発現日7.99±0.41mg/dL、最低値7.93±0.53mg/dL、転帰確認日8.66±0.49mg/dLであり、本剤投与日からの日数は75.9±88.5日であった。

「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」における補正血清Ca濃度の平均値±標準偏差は、本剤投与開始前8.88±0.64mg/dL、「低カルシウム血症」発現日7.88±0.62mg/dL、最低値7.80±0.57mg/dL、転帰確認日8.63±0.35mg/dLであり、本剤投与日から発現までの日数は121.6±111.8日であった。

以上、「低カルシウム血症」発現時の補正血清Ca濃度をCa受容体作動薬使用状況別で検討した結果、「Ca受容体作動薬未使用症例」及び「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」での発現日の値や最低値に大きな違いはなかったが、発現時期は前者で早かった。

表3.5.2.1.2-1 低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度

全体		件数 (%)			
		本剤投与開始前	発現日の値	最低値	転帰確認日の値
低カルシウム血症発現件数		281			
低カルシウム血症発現時の血清Ca濃度[mg/dL]	件数	266	226	270	204
	平均値	8.93	7.95	7.90	8.64
	標準偏差	0.50	0.46	0.54	0.47
	25%	8.60	7.70	7.60	8.40
	中央値	8.90	8.00	7.90	8.60
	75%	9.20	8.20	8.20	8.80
	最小値、最大値	7.7, 11.4	6.0, 9.3	5.6, 10.3	7.2, 10.8
	≤ 7.5	0 (0.00)	32 (11.39)	53 (18.86)	2 (0.71)
	7.5 < < 8.4	27 (9.61)	161 (57.30)	179 (63.70)	39 (13.88)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	234 (83.27)	33 (11.74)	37 (13.17)	161 (57.30)
10.0 <	5 (1.78)	0 (0.00)	1 (0.36)	2 (0.71)	
測定なし	15 (5.34)	55 (19.57)	11 (3.91)	77 (27.40)	
本剤投与開始日からの日数[日]	平均値	-8.4	85.6	107.0	73.5
	標準偏差	6.4	94.8	99.1	97.7
	中央値	-7.0	43.0	67.0	36.0
	最小値、最大値	-28, 1	3, 386	4, 456	1, 722

表3.5.2.1.2-1 低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度(続き)

Ca受容体作動薬未使用例		件数 (%)			
		本剤投与開始前	発現日の値	最低値	転帰確認日の値
低カルシウム血症発現件数		214			
低カルシウム血症発現時の血清Ca濃度[mg/dL]	件数	203	174	207	162
	平均値	8.94	7.99	7.93	8.66
	標準偏差	0.46	0.41	0.53	0.49
	25%	8.60	7.70	7.60	8.40
	中央値	8.90	8.00	7.90	8.60
	75%	9.20	8.20	8.20	8.80
	最小値、最大値	7.7, 10.9	6.5, 9.3	5.6, 10.3	7.2, 10.8
	≤ 7.5	0 (0.00)	22 (10.28)	40 (18.69)	2 (0.93)
	7.5 < < 8.4	16 (7.48)	127 (59.35)	136 (63.55)	30 (14.02)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	184 (85.98)	25 (11.68)	30 (14.02)	128 (59.81)
10.0 <	3 (1.40)	0 (0.00)	1 (0.47)	2 (0.93)	
測定なし	11 (5.14)	40 (18.69)	7 (3.27)	52 (24.30)	
本剤投与開始日からの日数[日]	平均値	-8.2	75.9	99.0	75.1
	標準偏差	6.2	88.5	95.2	95.3
	中央値	-7.0	35.0	53.0	36.0
	最小値、最大値	-28, 1	3, 386	4, 456	1, 596
Ca受容体作動薬からの7日以内の切替症例		本剤投与開始前	発現日の値	最低値	転帰確認日の値
低カルシウム血症発現件数		57			
低カルシウム血症発現時の血清Ca濃度[mg/dL]	件数	53	43	53	35
	平均値	8.88	7.88	7.80	8.63
	標準偏差	0.64	0.62	0.57	0.35
	25%	8.40	7.60	7.60	8.40
	中央値	8.80	8.00	7.80	8.60
	75%	9.20	8.20	8.20	8.90
	最小値、最大値	8.0, 11.4	6.0, 8.9	6.0, 8.8	8.0, 9.5
	≤ 7.5	0 (0.00)	8 (14.04)	11 (19.30)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	10 (17.54)	28 (49.12)	36 (63.16)	7 (12.28)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	41 (71.93)	7 (12.28)	6 (10.53)	28 (49.12)
10.0 <	2 (3.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
測定なし	4 (7.02)	14 (24.56)	4 (7.02)	22 (38.60)	
本剤投与開始日からの日数[日]	平均値	-9.5	121.6	137.5	66.4
	標準偏差	7.2	111.8	111.7	107.7
	中央値	-8.0	77.0	104.0	43.0
	最小値、最大値	-28, 1	6, 360	6, 365	3, 722

各時期で検査値を保有している症例を対象とし、本剤投与前値が存在しない症例も集計

3.5.2.2 QT延長

QT延長の副作用発現状況一覧を表3.5.2.2-1に示した。

QT延長の副作用発現までの日数を表3.5.2.2-2に示した。

安全性解析対象症例2486例のうち、「QT延長」の副作用は68例73件に発現し、副作用発現割合は2.74% (68/2486例)であった。

PT別副作用の内訳は、「心電図QT延長」62例、「心室性期外収縮」3例、「突然死」2例、「QT延長症候群」及び「心室細動」各1例であった。このうち重篤な副作用は、「心電図QT延長」1例、「突然死」2例、「心室細動」1例であり、「突然死」を発現した2例及び「心室細動」を発現した1例の転帰は死亡であった。

「QT延長」(全体)の副作用発現時の補正血清Ca濃度は、「7.5mg/dL超8.4mg/dL未満」8件、「8.4mg/dL以上10.0mg/dL以下」9件、「不明・未記載」56件で、「7.5mg/dL以下」及び「10.0mg/dL超」はなかった。

副作用に対する本剤の処置は、「休薬」1件、「減量」2件、「中止」7件であった。また、「活性型VD製剤/高P血症治療薬/Ca製剤/CaR作動薬」による処置は12件であり、このうち副作用に対する処置薬は「活性型VD製剤」7件、「沈降炭酸Ca製剤」2件、「Ca製剤」2件であった。

副作用発現時の本剤投与量は、「0mg超1mg以下」43件、「1mg超2mg以下」17件、「2mg超4mg以下」10件、「0mg(休薬中)」、「0mg(本剤中止後)」及び「4mg超8mg以下」各1件であった。

本剤投与開始からの「QT延長」(全体)発現までの日数は、「1～14日」7件、「15～29日」9件、「30～89日」17件、「90～179日」13件、「180～269日」11件、「270日以上」16件であった。

なお、承認時までに実施された血液透析患者を対象とした臨床試験(7580-010、7580-011)において報告された「QT延長」の有害事象は2.20%(10/454例)、副作用は0.88%(4/454例)であり、本調査での副作用発現割合はこれらを上回る結果であった。

以上、「QT延長」の発現は、本剤投与直後から認められ、多くは30~179日目までに認められた。「QT延長」発現時の本剤投与量は1mg以下で多く、高用量での発現は認められなかった。「QT延長」発現時の補正血清Ca濃度を取得できた症例が少なく十分な評価はできなかったが、取得できた症例では7.5mg/dL超から10.0mg/dL以下の区分に全例が含まれていた。

表3.5.2.2-1 QT延長の副作用発現状況一覧

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	発現時の補正血清Ca濃度 [mg/dL] ^a					発現時の補正血清Ca濃度 本剤投与開始時からの変化量 [mg/dL] ^a				
					≤7.5	7.5<<8.4	8.4≤10.0	10.0<	未記載・不明	≤-1.0	-1.0<≤-0.5	-0.5<≤0.0	0.0<	未記載・不明
					QT延長(全体)	副作用	68	2.74%	73	0	8	9	0	56
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
心電図QT延長	副作用	62	2.49%	66	0	7	8	0	51	2	9	2	2	51
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心室性期外収縮	副作用	3	0.12%	3	0	0	1	0	2	0	0	0	1	2
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
突然死	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
QT延長症候群	副作用	1	0.04%	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室細動	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	発現時の投与量								
					0mg (休薬中)	0mg (中止後)	0mg<≤1mg	1mg<≤2mg	2mg<≤4mg	4mg<≤8mg	8mg<≤12mg	12mg<	不明・未記載
					QT延長(全体)	副作用	68	2.74%	73	1	1	43	17
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	1	2	1	0	0	0	0	0
心電図QT延長	副作用	62	2.49%	66	1	0	39	15	10	1	0	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	副作用	3	0.12%	3	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
突然死	副作用	2	0.08%	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
QT延長症候群	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室細動	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	副作用発現件数	処置						転帰						
					本剤の休薬	本剤の減量	本剤の中止	Ca製剤(CaR 作動薬)	高P血症治療薬(活性型VD製剤)	その他の併用薬剤	その他の療法等	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象による死亡	不明
					QT延長(全体)	副作用	68	2.74%	73	1	2	7	12	0	14	42	11
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	3	0	
心電図QT延長	副作用	62	2.49%	66	1	2	3	12	0	13	39	11	14	0	0	2	
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
心室性期外収縮	副作用	3	0.12%	3	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
突然死	副作用	2	0.08%	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
QT延長症候群	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心室細動	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0		

a: 許容範囲: 本剤投与開始日 ≤ 測定日かつ、発現日-3日 ≤ 測定日 ≤ 発現日

MedDRA/J version (25.1)

表 3.5.2.2-2 QT延長の副作用発現までの日数

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	本剤投与開始から発現までの日数 (副作用発現件数で集計)						
					1 ～ 14 日	15 ～ 29 日	30 ～ 89 日	90 ～ 179 日	180 ～ 269 日	270 日 ～	不明
QT延長(全体)	副作用	68	2.74%	73	7	9	17	13	11	16	0
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	1	1	0	2	0	0
心電図QT延長	副作用	62	2.49%	66	7	8	16	12	7	16	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0
心室性期外収縮	副作用	3	0.12%	3	0	0	1	1	1	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0
突然死	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0
QT延長症候群	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0
心室細動	副作用	1	0.04%	1	0	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	1	0	0	0	0	0

MedDRA/J version (25.1)

3.5.2.2.1 QT延長発現症例における患者背景因子別の副作用発現状況

「QT延長」発現症例における、患者背景別の副作用発現割合の集計及び患者背景因子ごとの副作用発現割合に対する部分集団解析を行い、副作用の発現に関連すると考えられる要因について検討を行った。

安全性解析対象症例2486例を対象に単変量解析を行い、オッズ比及び95%信頼区間、尤度比検定によるp値を算出した(表3.5.2.2.1-1)。

単変量解析に用いた背景因子は以下のとおりとした。

性別／年齢／既往歴／合併症(有無、心・血管系、肝機能障害、胃腸障害)／本剤投与開始までのCa受容体作動薬の有無／透析歴／本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度／本剤投与開始時点の血清P濃度／本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度

単変量解析の結果、以下の2要因がオッズ比の95%信頼区間に1を含まなかった。

- ・「既往歴」有(オッズ比: 3.15、95%信頼区間1.78-5.98)
- ・「合併症」有(オッズ比: 12.92、95%信頼区間1.86->999.99)

「既往歴」では、「無」の症例に対して「有」の症例で副作用の発現割合が統計学的に有意に高かった。既往歴のうち、胆石症、手根管症候群、大腸ポリープ、高血圧、腎癌、虫垂炎、狭心症、白内障、脳梗塞、結腸癌等で副作用発現が多く、心血管系に関連する既往歴を有する症例での発現も多かったが、副作用発現にどの程度影響を及ぼすかは不明である。

「合併症」では、「無」の症例に対して「有」の症例で副作用の発現割合が統計学的に有意に高かった。合併症のうち、そう痒症、2型糖尿病、不眠症、高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患、便秘等で副作用発現が多かったが、「QT延長」の副作用発現にどの程度影響を及ぼすかは不明である。

表3.5.2.2.1-1 患者背景因子別の副作用発現状況 (QT 延長)

患者背景項目	区分	安全性解析対象症例			単変量解析 ^a		
		症例数	副作用発現症例数 (%)	副作用発現件数	オッズ比	95%信頼区間	p値
安全性解析対象症例数	—	2486	68 (2.74)	73	—		
性別	男	1523	39 (2.56)	42	REF	—	—
	女	963	29 (3.01)	31	1.19	0.73-1.92	p= 0.488
年齢 [歳]	< 15	0	0 —	0	—	—	p= —
	15 ≤ < 65	967	27 (2.79)	28	REF	—	—
	65 ≤	1519	41 (2.70)	45	0.96	0.59-1.58	p= 0.869
既往歴	無	1062	13 (1.22)	13	REF	—	—
	有	1424	55 (3.86)	60	3.15	1.78-5.98	p< 0.001***
合併症	無	208	0 (0.00)	0	REF	—	—
	有	2278	68 (2.99)	73	12.92	1.86->999.99	p= 0.072
心・血管系	無	1558	35 (2.25)	37	REF	—	—
	有	928	33 (3.56)	36	1.61	0.99-2.60	p= 0.052
肝機能障害	無	2429	65 (2.68)	69	REF	—	—
	有	57	3 (5.26)	4	2.32	0.63-6.15	p= 0.139
胃腸障害	無	1060	22 (2.08)	23	REF	—	—
	有	1426	46 (3.23)	50	1.55	0.94-2.63	p= 0.089
本剤投与開始までのCa受容体作動薬	無	1261	36 (2.85)	38	REF	—	—
	有	1212	31 (2.56)	34	0.90	0.55-1.45	p= 0.653
透析歴 [年]	< 0.5	138	5 (3.62)	5	REF	—	—
	0.5 ≤ < 1	124	5 (4.03)	6	1.12	0.32-3.86	p= 0.857
	1 ≤ < 3	336	11 (3.27)	11	0.86	0.32-2.62	p= 0.771
	3 ≤ < 5	302	6 (1.99)	6	0.53	0.17-1.77	p= 0.285
	5 ≤ < 10	632	24 (3.80)	28	0.98	0.41-2.79	p= 0.962
	10 ≤ < 20	628	11 (1.75)	11	0.45	0.17-1.38	p= 0.133
	20 ≤	291	6 (2.06)	6	0.55	0.17-1.84	p= 0.315
本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度 [mg/dL]	≤ 7.5	15	1 (6.67)	1	3.28	0.36-13.64	p= 0.185
	7.5 < < 8.4	207	3 (1.45)	3	0.54	0.15-1.40	p= 0.271
	8.4 ≤ ≤ 10.0	1945	59 (3.03)	63	REF	—	—
	10.0 <	168	4 (2.38)	5	0.87	0.28-2.06	p= 0.774
本剤投与開始時点の血清P濃度 [mg/dL]	< 3.5	110	0 (0.00)	0	0.17	<0.01-1.19	p= 0.213
	3.5 ≤ ≤ 6.0	1583	41 (2.59)	45	REF	—	—
	6.0 <	687	27 (3.93)	28	1.55	0.94-2.51	p= 0.081
本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度 [pg/mL]	< 60	81	0 (0.00)	0	0.21	<0.01-1.53	p= 0.277
	60 ≤ ≤ 240	822	23 (2.80)	25	REF	—	—
	240 <	1125	40 (3.56)	43	1.27	0.76-2.16	p= 0.365

a : 不明・未記載は除外

REF : オッズ比の基準 (Reference)

3.5.2.2.2 安全性解析対象症例におけるQTcF値の要約

安全性解析対象症例2486例における、QTcF値の要約を表3.5.2.2.2-1に示した。

本剤投与後のQTcF値の最大値が500msec以上の症例は、「全体」で4.35% (82/1887例)、Ca受容体作動薬使用状況別では「Ca受容体作動薬未使用症例」4.73% (43/910例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」3.95% (34/861例)であった。

本剤投与前値からのQTcF変化量の最大値が60msecを超えて延長した症例は、「全体」で3.57% (23/645例)、Ca受容体作動薬使用状況別では「Ca受容体作動薬未使用症例」2.80% (9/321例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」3.75% (11/293例)であった。

本剤投与後QTcF値が延長した症例の補正血清Ca濃度の平均値±標準偏差は、「全体」で8.77±0.64mg/dL、Ca受容体作動薬使用状況別では「Ca受容体作動薬未使用症例」8.60±0.66mg/dL、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」8.97±0.56mg/dLであった。

日本透析医学会が集計した「わが国の慢性透析療法の現況」(2019年12月31日現在)の結果と比較したところ、透析患者全体のうち心房細動を合併しない229793例からQT時間の記載のない9920例を除く219873例のQTc値は平均451±37msec、QTc>500msecの患者は7.4%と報告されている¹⁾。

一方、本調査における本剤投与開始前のQTcF値の平均値±標準偏差は「全体」で429.8±28.9msecであり、健常人の406±26msec²⁾よりも延長し、心房細動を合併しない透析患者の451±37msec¹⁾より若干短縮した結果であった。また、本剤投与開始前のQTcF値が500msec以上の症例は、「全体」で2.34% (17/726例)に認められたが、本剤投与後に「QTcF延長」に関連する事象の発現は非重篤な事象の1例のみであり、本剤投与前値からの変化量は、最大12msecであった。

本剤投与前後の値が得られた症例は安全性解析対象症例の25.95% (645/2486例)と少なかったが、本剤投与後のQTcF変化量の最大値は11.5±25.0msecに延長し、その変化量の多くは「0msec超30msec以下」59.07% (381/645例)であったが、「30msec超60msec以下」は11.47% (74/645例)、「60msec超」は3.57% (23/645例)に認められた。

また、本剤投与後QTcF値が延長した症例のQTcF値の最大値は446.4±29.6msec、その際の補正血清Ca濃度は8.77±0.64mg/dLであり、多くは「8.4mg/dL以上10.0mg/dL以下」72.91% (331/454例)であり、JSDTガイドラインの管理目標値以下の症例は「7.5mg/dL以下」1.98% (9/454例)及び「7.5mg/dL超8.4mg/dL未満」23.35% (106/454例)の計25.33% (115/454例)と少なかった。

【引用文献】

- 1) 新田孝作、政金生人、花房規男、星野純一、谷口正智、常喜信彦 et al., わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). 透析会誌. 2020; 53 (12) : 579-632.
- 2) Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. European Heart Journal. 2016; 37 (18) : 1456-1464.

表3.5.2.2-1 安全性解析対象症例におけるQTcF値の要約

項目	区分	全体 (%)	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 (%)
安全性解析対象症例数	—	2486	1261	1070
QTcF 本剤投与開始前値[msec]	症例数	726	367	324
	平均値	429.8	429.6	429.9
	標準偏差	28.9	29.8	28.3
	最小値	316	316	327
	中央値	428.3	426.0	429.5
	最大値	587	587	529
	< 450	592 (81.54)	302 (82.29)	262 (80.86)
	450 ≤ < 480	101 (13.91)	47 (12.81)	48 (14.81)
	480 ≤ < 500	16 (2.20)	9 (2.45)	6 (1.85)
	500 ≤	17 (2.34)	9 (2.45)	8 (2.47)
最大値[msec]	症例数	1887	910	861
	平均値	441.4	442.6	439.9
	標準偏差	30.0	30.0	30.2
	最小値	307	316	307
	中央値	439.0	440.4	437.1
	最大値	601	565	601
	< 450	1281 (67.89)	597 (65.60)	607 (70.50)
	450 ≤ < 480	430 (22.79)	229 (25.16)	173 (20.09)
	480 ≤ < 500	94 (4.98)	41 (4.51)	47 (5.46)
	500 ≤	82 (4.35)	43 (4.73)	34 (3.95)
本剤投与開始前値からの 変化量の 最大値[msec]	症例数	645	321	293
	平均値	11.5	12.1	10.5
	標準偏差	25.0	25.3	24.5
	最小値	-169	-169	-37
	中央値	9.5	10.8	7.4
	最大値	166	129	166
	≤ 0	167 (25.89)	71 (22.12)	88 (30.03)
	0 < ≤ 30	381 (59.07)	194 (60.44)	168 (57.34)
	30 < ≤ 60	74 (11.47)	47 (14.64)	26 (8.87)
	60 <	23 (3.57)	9 (2.80)	11 (3.75)
本剤投与後QTcFが増加した症例の QTcF最大値[msec]	症例数	478	250	205
	平均値	446.4	447.0	445.3
	標準偏差	29.6	28.5	30.8
	最小値	369	369	381
	中央値	443.5	444.0	442.8
	最大値	601	556	601
本剤投与後QTcFが増加した症例の 補正血清Ca濃度[mg/dL]	症例数	454	237	196
	平均値	8.77	8.60	8.97
	標準偏差	0.64	0.66	0.56
	最小値	6.3	6.3	7.7
	中央値	8.70	8.60	8.93
	最大値	11.6	11.6	10.5
	≤ 7.5	9 (1.98)	9 (3.80)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	106 (23.35)	72 (30.38)	29 (14.80)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	331 (72.91)	152 (64.14)	163 (83.16)
	10.0 <	8 (1.76)	4 (1.69)	4 (2.04)

3.5.2.2.3 低カルシウム血症発現とQT延長発現の有無

「低カルシウム血症」に伴う「QT延長」について分析するため、「低カルシウム血症」（有害事象）発現の有無別による「QT延長」（有害事象）の発現について検討した（表3.5.2.2.3-1）。

「全体」では、「低カルシウム血症」を発現した244例のうち28例（11.48%）において「QT延長」が発現した。なお、「低カルシウム血症」を発現した244例のうち216例（88.52%）は「QT延長」を伴わない症例であった。

「Ca受容体作動薬未使用症例」及び「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」において検討した結果、「低カルシウム血症」が発現し「QT延長」を伴う症例は、それぞれ9.84%（18/183例）、17.65%（9/51例）であった。

以上、「低カルシウム血症」に伴う「QT延長」について検討した結果、「低カルシウム血症」が発現した症例で「QT延長」を伴う症例は少なく、「低カルシウム血症」以外が原因となって発現した「QT延長」と考えられた。なお、Ca受容体作動薬使用状況別に検討したが、同様の結果であった。

表3.5.2.2.3-1 低カルシウム血症発現とQT延長発現の有無

患者情報項目	区分	全体 (%)	QT延長 発現の有無		Ca受容体作動薬 未使用症例 QT延長発現の有無		Ca受容体作動薬からの 7日以内切替症例 QT延長発現の有無	
			無 (%)	有 (%)	無 (%)	有 (%)	無 (%)	有 (%)
安全性解析対象症例数	—	2486	2399 (96.50)	87 (3.50)	1214 (96.27)	47 (3.73)	1034 (96.64)	36 (3.36)
低カルシウム血症 発現の有無	無	2242 (90.19)	2183 (97.37)	59 (2.63)	1049 (97.31)	29 (2.69)	992 (97.35)	27 (2.65)
	有	244 (9.81)	216 (88.52)	28 (11.48)	165 (90.16)	18 (9.84)	42 (82.35)	9 (17.65)

3.5.3 重要な潜在的リスク

3.5.3.1 骨代謝障害

安全性解析対象症例2486例のうち、「骨代謝障害」の副作用は3例3件に発現し、副作用発現割合は0.12%（3/2486例）であった。

PT別副作用の内訳は、「大腿骨頸部骨折」、「大腿骨骨折」及び「骨粗鬆症」各1例であった。

なお、承認時まで実施された血液透析患者を対象とした臨床試験（7580-010、7580-011）において報告された「骨代謝障害」の有害事象は1.98%（9/454例）、重篤な有害事象は0.66%（3/454例）、副作用の報告はなかった。

3.5.4 安全性検討事項以外の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「安全性検討事項以外の注目すべき有害事象」とした。

「安全性検討事項以外の注目すべき有害事象」に該当する事象の定義を別添1に示した。

3.5.4.1 安全性検討事項以外の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2486例における、安全性検討事項以外の注目すべき有害事象発現状況の要約を表3.5.4.1-1に示した。

「上部消化管障害」の有害事象は2.61% (65/2486例) で73件発現し、このうち39例44件は本剤との因果関係「あり」であった。因果関係「あり」44件のうち、18件が因果関係「不明」と判断された。なお、本調査では因果関係が否定できない事象を「副作用」としており、本剤との因果関係が「関連あり」又は「不明」を副作用として集計した。

「水晶体混濁／白内障」の有害事象は0.20% (5/2486例) で5件発現し、このうち本剤との因果関係「あり」と判断された症例は認められなかった。

表3.5.4.1-1 安全性検討事項以外の注目すべき有害事象発現状況の要約

区分	全有害事象			
	上部消化管障害	水晶体混濁／白内障		
症例数 (%)				
安全性解析対象症例数	2486			
有害事象発現例数 ^a	686 (27.59)	65 (2.61)	5 (0.20)	
有害事象発現件数	1300	73	5	
重篤性	非重篤	947 (72.85)	65 (89.04)	4 (80.00)
	重篤	353 (27.15)	8 (10.96)	1 (20.00)
本剤との因果関係	関連なし	684 (52.62)	29 (39.73)	5 (100.00)
	関連あり	354 (27.23)	26 (35.62)	0 (0.00)
	不明	262 (20.15)	18 (24.66)	0 (0.00)
本剤以外の要因	無	486 (37.38)	38 (52.05)	0 (0.00)
	有	814 (62.62)	35 (47.95)	5 (100.00)
本剤投与開始から 発現までの日数 [日]	件数	1300	73	5
	平均値	143.2	149.4	131.2
	標準偏差	112.9	125.8	113.7
	最小値	1	1	47
	中央値	122.0	151.0	84.0
	最大値	522	362	330
転帰	回復	681 (52.38)	38 (52.05)	3 (60.00)
	軽快	340 (26.15)	20 (27.40)	2 (40.00)
	未回復	98 (7.54)	7 (9.59)	0 (0.00)
	後遺症	19 (1.46)	0 (0.00)	0 (0.00)
	死亡	104 (8.00)	4 (5.48)	0 (0.00)
	不明	58 (4.46)	4 (5.48)	0 (0.00)
転帰回復又は軽快 までの日数 [日]	件数 ^c	1021	58	5
	平均値	61.9	60.2	45.4
	標準偏差	97.1	155.1	43.1
	最小値	1	3	1
	中央値	28.0	15.0	38.0
	最大値	1088	1088	94
処置	無	401 (30.85)	14 (19.18)	2 (40.00)
	有	899 (69.15)	59 (80.82)	3 (60.00)
処置 (有) ^b	本剤の休薬	47 (3.62)	6 (8.22)	0 (0.00)
	本剤の減量	33 (2.54)	2 (2.74)	0 (0.00)
	本剤の中止	189 (14.54)	31 (42.47)	0 (0.00)
	併用薬剤	519 (39.92)	21 (28.77)	0 (0.00)
	その他の療法	534 (41.08)	18 (24.66)	3 (60.00)

a: 割合算出のための分母は安全性解析対象症例
それ以外の割合算出のための分母は各カテゴリの有害事象発現件数

b: 処置 (有) の内訳は複数選択

c: 回復、軽快のみの件数のため、他の項目と件数が異なる

3.5.4.2 上部消化管障害

上部消化管障害の副作用発現状況一覧を表3.5.4.2-1、上部消化管障害の副作用発現までの日数を表3.5.4.2-2に示した。

安全性解析対象症例2486例のうち、「上部消化管障害」の副作用は39例44件に発現し、副作用発現割合は1.57% (39/2486例)であった。

PT別副作用の内訳は、「悪心」17例、「嘔吐」5例、「腹部不快感」及び「腹痛」各4例、「食欲減退」3例、「腹部膨満」、「胃食道逆流性疾患」及び「胃腸炎」各2例、「胃腸障害」、「胃腸出血」、「口内炎」及び「心窩部不快感」各1例であった。

重篤な副作用は「嘔吐」2例、「胃腸炎」及び「胃腸出血」各1例であった。転帰は「嘔吐」2例のうち1例は死亡であったが、本剤との因果関係は不明であり、本剤以外の要因として2型糖尿病との関連も疑われる症例であった。他の1例の転帰は不明であった。また、「胃腸炎」の転帰は不明、「胃腸出血」の転帰は軽快であった。

副作用発現時の投与量は、「0mg超1mg以下」24件、「1mg超2mg以下」7件、「2mg超4mg以下」6件、「4mg超8mg以下」3件、「0mg(中止後)」2件、「0mg(休薬中)」及び「8mg超12mg以下」各1件であった。

副作用に対する本剤の処置は、「休薬」5件、「減量」2件、「中止」29件であった。また、「その他の併用薬剤」による処置は7件、「その他の療法」による処置は5件であった。

本剤投与開始からの「上部消化管障害」(全体)発現までの日数は、「1～7日」7件、「8～14日」1件、「15～21日」6件、「22～29日」3件、「30～89日」5件、「90～179日」8件、「180～269日」6件、「270日以上」8件であった。

本剤投与開始から「上部消化管障害」初発までの日数はいずれの期間でも副作用発現症例に大きな違いはなく、「上部消化管障害」発現時の投与量別では39例中22例が「0mg超1mg以下」で発現しており、副作用発現までの日数と発現時の投与量には特別な関係はみられなかった。

「上部消化管障害」の発現は、本剤投与直後から投与期間中にわたり認められた。「上部消化管障害」発現時の本剤投与量は1mg以下が多かったが、1mg超投与時においても認められた。

なお、承認時まで実施された血液透析患者を対象とした臨床試験(7580-010、7580-011)において報告された「上部消化管障害」の有害事象は29.52% (134/454例)、重篤な有害事象は0.44% (2/454例)、副作用は14.54% (66/454例)であり、本調査での副作用発現割合はこれらを下回る結果であった。

表3.5.4.2-1 上部消化管障害の副作用発現状況一覧

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	発現時の補正血清Ca濃度 [mg/dL] ^a					発現時の補正血清Ca濃度 本剤投与開始時からの変化量 [mg/dL] ^a				
					≤7.5	7.5< <8.4	8.4≤ ≤10.0	10.0<	未不 記載・	≤-1.0	-1.0< ≤-0.5	-0.5< ≤0.0	0.0<	未不 記載・
上部消化管障害 (全体)	副作用	39	1.57%	44	0	2	8	5	29	3	6	5	1	29
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	0	2	0	2	0	0	2	0	2
悪心	副作用	17	0.68%	17	0	0	3	4	10	1	3	2	1	10
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	副作用	4	0.16%	5	0	1	2	0	2	0	2	1	0	2
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	副作用	5	0.20%	5	0	0	2	1	2	1	0	2	0	2
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0
腹痛	副作用	4	0.16%	4	0	0	1	0	3	1	0	0	0	3
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	副作用	3	0.12%	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性 疾患	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
胃腸障害	副作用	1	0.04%	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
口内炎	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 許容範囲: 本剤投与開始日 ≤ 測定日かつ、発現日 -3日 ≤ 測定日 ≤ 発現日

MedDRA/J version (25.1)

表3.5.4.2-1 上部消化管障害の副作用発現状況一覽(続き)

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	発現時の投与量								
					0mg (休薬中)	0mg (中止後)	0mg < ≤ 1mg	1mg < ≤ 2mg	2mg < ≤ 4mg	4mg < ≤ 8mg	8mg < ≤ 12mg	12mg <	不明・未記載
上部消化管障害 (全体)	副作用	39	1.57%	44	1	2	24	7	6	3	1	0	0
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	2	1	1	0	0	0	0	0
悪心	副作用	17	0.68%	17	1	0	8	3	2	2	1	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	副作用	4	0.16%	5	0	0	3	0	2	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	副作用	5	0.20%	5	0	2	2	0	0	1	0	0	0
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	副作用	4	0.16%	4	0	0	2	1	1	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	副作用	3	0.12%	3	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	副作用	2	0.08%	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性 疾患	副作用	2	0.08%	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	副作用	2	0.08%	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
口内炎	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version (25.1)

表3.5.4.2-1 上部消化管障害の副作用発現状況一覧(続き)

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	処置						転帰					
					本剤の休薬	本剤の減量	本剤の中止	Ca製剤 CaR 作動薬	高P血症治療薬 活性型VD製剤	その他の併用薬剤	その他の療法等	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象による死亡
上部消化管障害 (全体)	副作用	39	1.57%	44	5	2	29	0	7	5	28	10	3	0	1	2
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1	2
悪心	副作用	17	0.68%	17	4	2	13	0	1	1	12	3	2	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	副作用	4	0.16%	5	0	0	3	0	2	1	4	1	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	副作用	5	0.20%	5	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	1	1
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腹痛	副作用	4	0.16%	4	1	0	3	0	0	0	2	1	1	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	副作用	3	0.12%	3	0	0	2	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	副作用	2	0.08%	2	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性 疾患	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸障害	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
口内炎	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version (25.1)

表3.5.4.2-2 上部消化管障害の副作用発現までの日数

事象名	区分	副作用発現症例数	副作用発現割合	副作用発現件数	本剤投与開始から発現までの日数 (副作用発現件数で集計)								
					1 ~ 7 日	8 ~ 14 日	15 ~ 21 日	22 ~ 29 日	30 ~ 89 日	90 ~ 179 日	180 ~ 269 日	270 日 ~	不明
上部消化管障害 (全体)	副作用	39	1.57%	44	7	1	6	3	5	8	6	8	0
	重篤な副作用	4	0.16%	4	0	0	0	0	1	0	1	2	0
悪心	副作用	17	0.68%	17	4	0	1	2	4	3	2	1	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	副作用	4	0.16%	5	0	1	1	0	0	2	1	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	副作用	5	0.20%	5	0	0	1	1	0	1	0	2	0
	重篤な副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
腹痛	副作用	4	0.16%	4	1	0	1	0	0	1	0	1	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	副作用	3	0.12%	3	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性 疾患	副作用	2	0.08%	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	副作用	2	0.08%	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	副作用	1	0.04%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	重篤な副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
口内炎	副作用	1	0.04%	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	副作用	1	0.04%	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version (25.1)

3.5.4.3 水晶体混濁／白内障

安全性解析対象症例2486例における「水晶体混濁／白内障」は、有害事象として0.20%(5/2486例)に認められたが、このうち副作用として報告された症例はなかった。

なお、承認時まで実施された血液透析患者を対象とした臨床試験(7580-010、7580-011)において報告された「水晶体混濁／白内障」の有害事象は2.64%(12/454例)、重篤な有害事象は0.88%(4/454例)、副作用は0.66%(3/454例)、重篤な副作用は0.22%(1/454例)であり、本調査での副作用発現割合はこれらを下回る結果であった。

3.6 特定の背景を有する患者

特定の背景を有する患者として、小児、高齢者、妊産婦・授乳婦、また、本剤は主に肝代謝によって消失することから、肝機能障害患者を対象に本剤投与後の安全性を検討した。

3.6.1 小児

本調査において、小児（15歳未満）への本剤の投与は認められなかった（表3.2-1）。

3.6.2 高齢者

3.6.2.1 高齢者における安全性

副作用発現割合は「高齢者」18.83%（286/1519例）、「非高齢者」14.99%（145/967例）であり、単変量解析で統計学的有意差が認められた（オッズ比：1.31、95%信頼区間：1.06-1.64）。

主な副作用の内訳は、「高齢者」では「低カルシウム血症」9.94%（151/1519例）、「心電図Q T延長」2.37%（36/1519例）、「悪心」0.59%（9/1519例）、「血中副甲状腺ホルモン減少」0.53%（8/1519例）、「下痢」0.39%（6/1519例）及び「便秘」0.33%（5/1519例）であった。

「非高齢者」では「低カルシウム血症」7.65%（74/967例）、「心電図Q T延長」2.69%（26/967例）、「悪心」0.83%（8/967例）及び「下痢」0.41%（4/967例）であった。

「非高齢者」に比べて「高齢者」で副作用発現割合が高かったものの、「高齢者」と「非高齢者」で副作用の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

「高齢者」の重篤な副作用発現割合は3.16%（48/1519例）であり、主な内訳は「低カルシウム血症」0.46%（7/1519例）、「急性心筋梗塞」及び「狭心症」各0.20%（3/1519例）、「腹膜炎」、「ラクナ梗塞」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「間質性肺疾患」、「下痢」、「死亡」及び「突然死」各0.13%（2/1519例）であった。

「非高齢者」では0.83%（8/967例）に重篤な副作用が発現し、内訳は「腹部膿瘍」、「低カルシウム血症」、「不整脈」、「心筋梗塞」、「急性呼吸不全」、「喉頭浮腫」、「小腸穿孔」、「嘔吐」、「胆管結石」、「胆嚢炎」、「腎嚢胞破裂」及び「死亡」各0.10%（1/967例）であった。

以上、高齢者における副作用発現割合は、非高齢者と比較してわずかに高く、統計学的有意差が認められたが、主な副作用の種類及び発現割合に大きな違いはなく、高齢者において、特段注目すべき事象の発現はなかったと考えられる。

3.6.3 妊産婦・授乳婦

3.6.3.1 妊産婦・授乳婦における安全性

安全性解析対象症例2486例のうち、1例の妊婦に本剤が投与されたが、有害事象及び副作用の発現はなかった。追跡調査の結果、母体や出生児への影響等の情報は入手できなかった。

3.6.4 肝機能障害を有する患者

3.6.4.1 肝機能障害を有する患者における安全性

副作用発現割合は「肝機能障害あり」15.79% (9/57例)、「肝機能障害なし」17.37% (422/2429例)であり、単変量解析では統計学的有意差は認められなかった(オッズ比: 0.93、95%信頼区間: 0.43-1.80)。

また、「肝機能障害あり」で発現した副作用の内訳は、「低カルシウム血症」7.02% (4/57例)、「心電図Q T延長」5.26% (3/57例)、「糖尿病」、「低マグネシウム血症」、「動悸」、「頻脈」及び「腹部不快感」各1.75% (1/57例)であった。

一方、「肝機能障害なし」で発現した主な副作用の内訳は、「低カルシウム血症」9.10% (221/2429例)、「心電図Q T延長」2.43% (59/2429例)、「悪心」0.70% (17/2429例)、「下痢」0.41% (10/2429例)、「血中副甲状腺ホルモン減少」0.33% (8/2429例)及び「血中カルシウム減少」0.29% (7/2429例)であり、「肝機能障害あり」と「肝機能障害なし」で副作用の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

なお、「肝機能障害あり」の重篤な副作用の発現はなかったが、「肝機能障害なし」では2.31% (56/2429例)に重篤な副作用が発現し、主な内訳は「低カルシウム血症」0.33% (8/2429例)、「急性心筋梗塞」、「狭心症」及び「死亡」各0.12% (3/2429例)であった。

以上、本剤は肝臓で代謝されるため、「肝機能障害あり」症例においては本剤の曝露量が増加することで副作用の発現割合の増加が懸念されるが、本調査では、「肝機能障害あり」と「肝機能障害なし」の副作用発現割合に大きな差はなく、統計学的有意差は認められなかった。

また、本剤の曝露量の増加に起因して発現すると考えられる特定の事象も認められなかった。

4. 使用成績調査に関するまとめ

最大52週にわたる、実臨床下における本剤投与の安全性を評価するため、製造販売後調査を実施した結果、本剤の安全性について特に問題は認められなかった。

本調査で収集された副作用については、最新の電子添文等を用いて既に十分な注意喚起がなされており、承認時における国内第Ⅲ相臨床試験と比較して副作用発現頻度の大幅な上昇等は認められなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

以上より、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、リスク・ベネフィットバランスは良好に保たれていると考えた。

別添 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.25.1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.25.1のSMQ「トルサードポアント/Q T延長(SMQ)」(広域)及び「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.25.1のSMQ「骨粗鬆症/骨減少症(SMQ)」(広域)に包含されるPT(ただし、PT「閉経後骨粗鬆症」「老人性骨粗鬆症」を除く) MedDRA/J Ver.25.1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」「脛骨骨折」「骨盤骨折」も対象とする MedDRA/J Ver.25.1のLLT名が「上腕骨骨折、近位端、閉鎖性」も対象とする

安全性検討事項以外の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.25.1のPT名が「腹部不快感」「腹部膨満」「腹痛」「上腹部痛」「消化不良」「おくび」「胃潰瘍」「胃炎」「胃食道逆流性疾患」「胃腸障害」「胃腸出血」「悪心」「口内炎」「嘔吐」「心窩部不快感」「口の感覚鈍麻」「胃腸炎」「食欲減退」
水晶体混濁/白内障	MedDRA/J Ver.25.1のSMQ「水晶体障害(SMQ)」(広域)に包含されるPT

OKD1048A24I
2024年9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