

# オルケディア<sup>®</sup>錠

## 特定使用成績調査

— 腹膜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<sup>®</sup>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「腹膜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.....	15
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.....	17
3.4.5 承認時までの有害事象・副作用の発現状況.....	17
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.....	17
3.5 安全性検討事項.....	18
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.....	18
3.5.2 重要な特定されたリスク.....	20
3.5.2.1 低カルシウム血症.....	20
3.5.2.1.1 低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度.....	22
3.5.2.2 QT延長.....	24
3.5.2.2.1 安全性解析対象症例におけるQTcF値の要約.....	24
3.5.2.2.2 低カルシウム血症発現とQT延長発現の有無.....	26
3.5.3 重要な潜在的リスク.....	26
3.5.3.1 骨代謝障害.....	26
3.5.4 安全性検討事項以外の注目すべき有害事象.....	27
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.....	27
3.5.4.2 上部消化管障害.....	28
3.5.4.3 水晶体混濁／白内障.....	28

3.6 特定の背景を有する患者 .....	29
3.6.1 小児 .....	29
3.6.2 高齢者 .....	29
3.6.2.1 高齢者における安全性 .....	29
3.6.3 妊産婦・授乳婦 .....	29
3.6.4 肝機能障害を有する患者 .....	29
3.6.4.1 肝機能障害を有する患者における安全性 .....	29
4. 使用成績調査に関するまとめ .....	30
別添1.....	31

## 1. 要約

### 【目的】

腹膜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：115例

### 【安全性】

- 安全性解析対象症例115例のうち、副作用は13.04%（15/115例）、重篤な副作用は1.74%（2/115例）、死亡に至った副作用は0.87%（1/115例）に認められた。
- 主な副作用（2例以上）は、「低カルシウム血症」5.22%（6/115例）、「悪心」、「嘔吐」及び「心電図QT延長」各1.74%（2/115例）であった。
- 重篤な副作用は、「腹膜炎」、「誤嚥性肺炎」、「偽膜性大腸炎」及び「直腸潰瘍」が各1例、転帰が死亡と報告された副作用は1例（「直腸潰瘍」、「誤嚥性肺炎」及び「偽膜性大腸炎」）に認められた。
- 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、小児及び妊産婦・授乳婦の症例は集積されなかった。

## 2. 調査の概要

調査目的	腹膜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「腹膜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腹膜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腹膜透析の施行を中止した症例（血液透析に完全移行した症例）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4月
調査予定症例数	100例
安全性の評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用・感染症の発現状況</li> <li>・重篤な有害事象の発現状況</li> <li>・安全性検討事項の検討</li> <li>・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</li> <li>・安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討</li> </ul>
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"> <li>✓ 低カルシウム血症</li> <li>✓ QT延長</li> </ul> <p>重要な潜在的リスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 骨代謝障害</li> </ul>

### 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(2019年12月末日)までに、46施設より123例が登録され、登録適格症例123例すべての調査票を回収した。

調査票回収症例のうち、安全性解析対象除外症例8例[本剤未投与症例2例及びプロトコール違反症例6例(対象となる透析外症例5例及び本剤投与開始後、15日目以降に登録された症例2例)(重複あり)]を除く、115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 123 例 施設数 46 施設			
		調査票 回収不能症例	計	0 例
調査票回収症例	症例数 123 例 施設数 46 施設			
		安全性解析対象 除外症例 <sup>a</sup>	計	8 例
			本剤未投与症例	2 例
			プロトコール違反症例	6 例
			・対象となる透析外症例 ・本剤投与開始後、15日目以降に登録された症例	5 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 115 例	調査票①	計	115 例
		調査票②	計	107 例

### 3.2 患者背景

安全性解析対象症例115例における患者背景一覧を表3.2-1に示した。

「全体」115例のうち、性別は男性55.65% (64/115例)、女性44.35% (51/115例)であった。また、年齢の平均値±標準偏差は63.2±12.5歳であった。

本剤投与開始時点の透析方法(複数選択)は、CAPD施行例が70.43% (81/115例)、APD施行例が36.52% (42/115例)であり、透析歴の平均値±標準偏差は、3.33±3.54年であった。

本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度は104例で測定され、平均値±標準偏差は9.20±0.60mg/dLであった。

本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は82例で測定され、中央値(25%, 75%分位点)は296.0 pg/mL (190.9, 478.0pg/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」67例のうち、本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は46例で測定され、中央値(25%, 75%分位点)は386.0pg/mL (279.0, 567.0pg/mL)であった。

「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」41例のうち、本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度は33例で測定され、中央値(25%, 75%分位点)は201.0pg/mL (101.0, 376.4pg/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 (%)
安全性解析対象症例数	—	115	67	41	7
性別	男	64 (55.65)	41 (61.19)	19 (46.34)	4 (57.14)
	女	51 (44.35)	26 (38.81)	22 (53.66)	3 (42.86)
妊娠(女性のみ)	無	51 (100.00)	26 (100.00)	22 (100.00)	3 (100.00)
	妊娠中	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	授乳中	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢[歳]	症例数	115	67	41	7
	平均値	63.2	63.7	61.0	70.7
	標準偏差	12.5	11.8	13.3	12.3
	最小値	30	30	35	51
	中央値	66.0	67.0	65.0	74.0
	最大値	89	86	83	89
	< 15	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	15 ≤ < 65	51 (44.35)	29 (43.28)	20 (48.78)	2 (28.57)
65 ≤	64 (55.65)	38 (56.72)	21 (51.22)	5 (71.43)	
本剤投与開始時点の入院・外来の区分	入院	3 (2.61)	1 (1.49)	1 (2.44)	1 (14.29)
	外来	112 (97.39)	66 (98.51)	40 (97.56)	6 (85.71)
透析導入の原疾患 ※複数選択	糖尿病性腎症	37 (32.17)	27 (40.30)	9 (21.95)	1 (14.29)
	慢性糸球体腎炎	40 (34.78)	21 (31.34)	17 (41.46)	2 (28.57)
	腎硬化症	19 (16.52)	14 (20.90)	3 (7.32)	2 (28.57)
	多発性嚢胞腎	4 (3.48)	1 (1.49)	2 (4.88)	1 (14.29)
	その他	8 (6.96)	3 (4.48)	5 (12.20)	0 (0.00)
	不明・未記載	8 (6.96)	2 (2.99)	5 (12.20)	1 (14.29)
既往歴	無	59 (51.30)	38 (56.72)	19 (46.34)	2 (28.57)
	有	56 (48.70)	29 (43.28)	22 (53.66)	5 (71.43)
合併症	無	6 (5.22)	3 (4.48)	2 (4.88)	1 (14.29)
	有	109 (94.78)	64 (95.52)	39 (95.12)	6 (85.71)
合併症有(詳細) ※「有」の内訳は複数選択	心・血管系	43 (39.45)	28 (43.75)	14 (35.90)	1 (16.67)
	肝機能障害	4 (3.67)	2 (3.13)	2 (5.13)	0 (0.00)
	胃腸障害	58 (53.21)	31 (48.44)	24 (61.54)	3 (50.00)

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 (%)
合併症有 (主な疾患名)	高血圧	92 (84.40)	55 (85.94)	34 (87.18)	3 (50.00)
	高リン血症	65 (59.63)	35 (54.69)	27 (69.23)	3 (50.00)
	高尿酸血症	55 (50.46)	34 (53.13)	19 (48.72)	2 (33.33)
	腎性貧血	37 (33.94)	22 (34.38)	13 (33.33)	2 (33.33)
	胃食道逆流性疾患	36 (33.03)	20 (31.25)	14 (35.90)	2 (33.33)
	便秘	25 (22.94)	11 (17.19)	14 (35.90)	0 (0.00)
	脂質異常症	25 (22.94)	15 (23.44)	9 (23.08)	1 (16.67)
	高脂血症	25 (22.94)	15 (23.44)	10 (25.64)	0 (0.00)
	そう痒症	23 (21.10)	17 (26.56)	6 (15.38)	0 (0.00)
	糖尿病	21 (19.27)	14 (21.88)	6 (15.38)	1 (16.67)
	不眠症	18 (16.51)	9 (14.06)	8 (20.51)	1 (16.67)
	鉄欠乏性貧血	18 (16.51)	11 (17.19)	6 (15.38)	1 (16.67)
	高コレステロール血症	15 (13.76)	6 (9.38)	7 (17.95)	2 (33.33)
残腎機能検査	無	27 (23.48)	16 (23.88)	11 (26.83)	0 (0.00)
	有	88 (76.52)	51 (76.12)	30 (73.17)	7 (100.00)
1日尿量	100mL 未満	9 (7.83)	4 (5.97)	5 (12.20)	0 (0.00)
	100mL以上500mL未満	26 (22.61)	18 (26.87)	5 (12.20)	3 (42.86)
	500mL 以上	53 (46.09)	29 (43.28)	20 (48.78)	4 (57.14)
	その他	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	27 (23.48)	16 (23.88)	11 (26.83)	0 (0.00)
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	113 (98.26)	65 (97.01)	41 (100.00)	7 (100.00)
	有 <sup>a</sup>	1 (0.87)	1 (1.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (0.87)	1 (1.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
本剤投与開始までの Ca 受容体作動薬	無	67 (58.26)	67 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	有	48 (41.74)	0 (0.00)	41 (100.00)	7 (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	48 (100.00)	0 -	41 (100.00)	7 (100.00)
	エテルカルセチド塩酸塩	0 (0.00)	0 -	0 (0.00)	0 (0.00)
	その他	0 (0.00)	0 -	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	CAPD	81 (70.43)	44 (65.67)	34 (82.93)	3 (42.86)
	APD	42 (36.52)	26 (38.81)	12 (29.27)	4 (57.14)
透析歴 [年]	症例数	113	66	40	7
	< 0.5	16 (13.91)	13 (19.40)	3 (7.32)	0 (0.00)
	0.5 ≤ < 1	13 (11.30)	11 (16.42)	2 (4.88)	0 (0.00)
	1 ≤ < 3	35 (30.43)	21 (31.34)	11 (26.83)	3 (42.86)
	3 ≤ < 5	26 (22.61)	15 (22.39)	9 (21.95)	2 (28.57)
	5 ≤ < 10	17 (14.78)	4 (5.97)	11 (26.83)	2 (28.57)
	10 ≤ < 20	6 (5.22)	2 (2.99)	4 (9.76)	0 (0.00)
	20 ≤	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	2 (1.74)	1 (1.49)	1 (2.44)	0 (0.00)
本剤投与開始時点の 透析液 Ca 濃度 (CAPD) [mEq/L]	症例数	76	42	32	2
	< 2.3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2.3 ≤ < 2.5	1 (1.23)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2.5 ≤ < 3.0	42 (51.85)	22 (50.00)	18 (52.94)	2 (66.67)
	3.0 ≤ < 3.5	1 (1.23)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3.5 ≤ < 4.0	23 (28.40)	12 (27.27)	11 (32.35)	0 (0.00)
	4.0 ≤	9 (11.11)	6 (13.64)	3 (8.82)	0 (0.00)
その他	5 (6.17)	2 (4.55)	2 (5.88)	1 (33.33)	
本剤投与開始時点の 透析液 Ca 濃度 (APD) [mEq/L]	症例数	41	25	12	4
	< 2.3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2.3 ≤ < 2.5	5 (11.90)	2 (7.69)	1 (8.33)	2 (50.00)
	2.5 ≤ < 3.0	25 (59.52)	16 (61.54)	7 (58.33)	2 (50.00)
	3.0 ≤ < 3.5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3.5 ≤ < 4.0	9 (21.43)	6 (23.08)	3 (25.00)	0 (0.00)
	4.0 ≤	2 (4.76)	1 (3.85)	1 (8.33)	0 (0.00)
その他	1 (2.38)	1 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	

a: 有の内訳は、Ca 受容体作動薬未使用症例で PTx が 1 例



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 (%)
本剤投与開始時点の 補正血清 Ca 濃度 [mg/dL]	症例数	104	59	38	7
	平均値	9.20	9.23	9.19	9.06
	標準偏差	0.60	0.52	0.68	0.89
	最小値	7.3	7.3	8.1	7.5
	中央値	9.30	9.30	9.10	8.90
	最大値	10.9	10.2	10.9	10.0
	≤ 7.5	2 (1.74)	1 (1.49)	0 (0.00)	1 (14.29)
	7.5 < < 8.4	7 (6.09)	3 (4.48)	4 (9.76)	0 (0.00)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	89 (77.39)	53 (79.10)	30 (73.17)	6 (85.71)
	10.0 <	6 (5.22)	2 (2.99)	4 (9.76)	0 (0.00)
不明・未記載	11 (9.57)	8 (11.94)	3 (7.32)	0 (0.00)	
本剤投与開始時点の 血清 P 濃度 [mg/dL]	症例数	104	60	38	6
	平均値	5.24	5.40	4.99	5.27
	標準偏差	1.22	1.32	1.10	0.56
	最小値	2.4	3.2	2.4	4.3
	中央値	5.25	5.15	5.20	5.40
	最大値	8.4	8.4	7.2	5.9
	< 3.5	7 (6.09)	3 (4.48)	4 (9.76)	0 (0.00)
	3.5 ≤ ≤ 6.0	73 (63.48)	37 (55.22)	30 (73.17)	6 (85.71)
	6.0 <	24 (20.87)	20 (29.85)	4 (9.76)	0 (0.00)
	不明・未記載	11 (9.57)	7 (10.45)	3 (7.32)	1 (14.29)
本剤投与開始時点の 血清 intact-PTH 濃度 [pg/mL]	症例数	82	46	33	3
	平均値	366.0	450.7	268.6	139.0
	標準偏差	266.3	266.8	233.2	46.3
	最小値	42	107	42	102
	25% 値	190.9	279.0	101.0	102.0
	中央値	296.0	386.0	201.0	124.0
	75% 値	478.0	567.0	376.4	190.9
	最大値	1659	1659	1001	191
	< 60	2 (1.74)	0 (0.00)	2 (4.88)	0 (0.00)
	60 ≤ ≤ 240	26 (22.61)	5 (7.46)	18 (43.90)	3 (42.86)
	240 <	54 (46.96)	41 (61.19)	13 (31.71)	0 (0.00)
不明・未記載	33 (28.70)	21 (31.34)	8 (19.51)	4 (57.14)	
本剤投与開始時点の QTcF [msec]	症例数	40	22	16	2
	平均値	441.3	451.5	429.5	423.1
	標準偏差	28.6	31.4	20.2	0.1
	最小値	397	413	397	423
	25% 値	419.7	426.6	412.8	423.0
	中央値	434.9	447.9	428.5	423.1
	75% 値	456.2	469.0	443.6	423.2
	最大値	517	517	473	423
	< 450	27 (23.48)	12 (17.91)	13 (31.71)	2 (28.57)
	450 ≤ < 480	10 (8.70)	7 (10.45)	3 (7.32)	0 (0.00)
	480 ≤ < 500	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	500 ≤	3 (2.61)	3 (4.48)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	75 (65.22)	45 (67.16)	25 (60.98)	5 (71.43)

### 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115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58.26% (67/115例)、「有」が41.74% (48/115例)であった。このうち、「Ca受容体作動薬未使用症例」は58.26% (67/115例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」は35.65% (41/115例)、「Ca受容体作動薬からの7日超切替症例」は6.09% (7/115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48例全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、27.47±17.04mg/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 (%)
安全性解析対象症例数	—	115	67	41	7
カルシウム受容体作動薬	無	67 (58.26)	67 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	有	48 (41.74)	0 (0.00)	41 (100.00)	7 (100.00)
「有」の場合、シナカルセト塩酸塩	無	0	0	0	0
	有	48	0	41	7
最終投与日から本剤投与開始日までの日数 [日] <sup>a</sup>	平均値	7.6	—	1.1	44.3
	標準偏差	21.8	—	0.4	42.5
	最小値	0	—	0	10
	中央値	1.0	—	1.0	27.0
	最大値	116	—	2	116
	≤ 7	41 (85.42)	—	41 (100.00)	0 (0.00)
	7 < ≤ 14	2 (4.17)	—	0 (0.00)	2 (28.57)
	14 < ≤ 28	3 (6.25)	—	0 (0.00)	3 (42.86)
	28 <	2 (4.17)	—	0 (0.00)	2 (28.57)
最終投与量 [mg/日]	平均値	27.47	—	28.96	18.75
	標準偏差	17.04	—	17.55	10.83
	最小値	6.3	—	12.5	6.3
	中央値	25.00	—	25.00	12.50
	最大値	75.0	—	75.0	37.5
	≤ 12.5	15 (31.25)	—	11 (26.83)	4 (57.14)
	12.5 < ≤ 25	23 (47.92)	—	21 (51.22)	2 (28.57)
	25 < ≤ 50	7 (14.58)	—	6 (14.63)	1 (14.29)
	50 < ≤ 75	3 (6.25)	—	3 (7.32)	0 (0.00)
	75 < ≤ 100	0 (0.00)	—	0 (0.00)	0 (0.00)
100 <	0 (0.00)	—	0 (0.00)	0 (0.00)	
投与期間 [日]	平均値	921.8	—	959.0	730.7
	標準偏差	740.6	—	755.8	675.3
	最小値	28	—	28	36
	中央値	772.0	—	844.0	735.0
	最大値	3465	—	3465	2078

a：本剤投与開始後も継続して投与している1例は除外

### 3.3 投与状況

安全性解析対象症例115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、「全体」では $1.65 \pm 1.01$ mg/日であり、「Ca受容体作動薬未使用症例」では $1.50 \pm 0.76$ mg/日、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では $1.91 \pm 1.27$ mg/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「2mg/日以上」の割合は、「Ca受容体作動薬未使用症例」に比べ「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」において高かった。

1日最高投与量の平均値±標準偏差は、「全体」では $2.01 \pm 1.47$ mgであり、「Ca受容体作動薬未使用症例」では $1.79 \pm 1.23$ mg、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では $2.39 \pm 1.72$ mgであった。

本剤投与期間の平均値±標準偏差は、「全体」では $322.3 \pm 91.6$ 日であり、「Ca受容体作動薬未使用症例」では $316.3 \pm 97.4$ 日、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では $335.0 \pm 78.5$ 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 (%)
安全性解析対象症例数	—	115	67	41	7
投与期間中の1日当たりの 本剤平均投与量 [mg/日]	症例数	115	67	41	7
	平均値	1.65	1.50	1.91	1.59
	標準偏差	1.01	0.76	1.27	1.22
	最小値	0.5	0.5	0.5	1.0
	中央値	1.00	1.00	1.38	1.00
	最大値	5.8	3.6	5.8	4.2
	< 1	5 (4.35)	3 (4.48)	2 (4.88)	0 (0.00)
	1 ≤ < 2	79 (68.70)	50 (74.63)	23 (56.10)	6 (85.71)
	2 ≤ < 3	19 (16.52)	11 (16.42)	8 (19.51)	0 (0.00)
	3 ≤ < 4	8 (6.96)	3 (4.48)	5 (12.20)	0 (0.00)
4 ≤ < 5	2 (1.74)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (14.29)	
5 ≤	2 (1.74)	0 (0.00)	2 (4.88)	0 (0.00)	
1日最高投与量 [mg]	症例数	115	67	41	7
	平均値	2.01	1.79	2.39	1.86
	標準偏差	1.47	1.23	1.72	1.86
	最小値	1.0	1.0	1.0	1.0
	中央値	1.00	1.00	2.00	1.00
	最大値	8.0	8.0	8.0	6.0
	1 ≤ < 5	108 (93.91)	66 (98.51)	36 (87.80)	6 (85.71)
	5 ≤ < 9	7 (6.09)	1 (1.49)	5 (12.20)	1 (14.29)
本剤投与期間 [日]	症例数	115	67	41	7
	平均値	322.3	316.3	335.0	304.6
	標準偏差	91.6	97.4	78.5	109.4
	最小値	39	41	39	66
	中央値	364.0	364.0	364.0	364.0
	最大値	364	364	364	364
	1 ≤ < 85(3ヵ月)	9 (7.83)	7 (10.45)	1 (2.44)	1 (14.29)
	85 ≤ < 169(6ヵ月)	3 (2.61)	1 (1.49)	2 (4.88)	0 (0.00)
	169 ≤ < 253(9ヵ月)	5 (4.35)	4 (5.97)	1 (2.44)	0 (0.00)
	253 ≤ < 365(12ヵ月)	98 (85.22)	55 (82.09)	37 (90.24)	6 (85.71)
累積投与量 [mg]	症例数	115	67	41	7
	平均値	547.24	489.03	648.61	510.71
	標準偏差	391.82	313.56	474.09	476.86
	最小値	39.0	66.0	39.0	66.0
	中央値	364.00	364.00	481.00	364.00
	最大値	2095.0	1294.0	2095.0	1543.0
休薬期間 [日]	症例数	3	3	0	0
	平均値	85.0	85.0	—	—
	標準偏差	39.3	39.3	—	—
	最小値	43	43	—	—
	中央値	91.0	91.0	—	—
	最大値	121	121	—	—
	28 ≤ < 84	1 (33.33)	1 (33.33)	0 —	0 —
	84 ≤	2 (66.67)	2 (66.67)	0 —	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115例における、「Ca受容体作動薬未使用症例」67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 $1.12 \pm 0.33\text{mg}$ であり、徐々に増加し、12週後では $1.41 \pm 0.66\text{mg}$ 、52週後では $1.77 \pm 1.25\text{mg}$ 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」(88.06%)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日投与量の過半数は「1mg以下」(56.60%)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115例における、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」41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 $1.37 \pm 0.62\text{mg}$ であり、徐々に増加し、12週後では $1.83 \pm 1.20\text{mg}$ 、52週後では $2.46 \pm 1.74\text{mg}$ 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」(68.29%)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日投与量は「1mg以下」が37.14%(13/35例)、「1mg超～4mg以下」に増量された症例が51.43%(18/35例)であり、最大8mg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

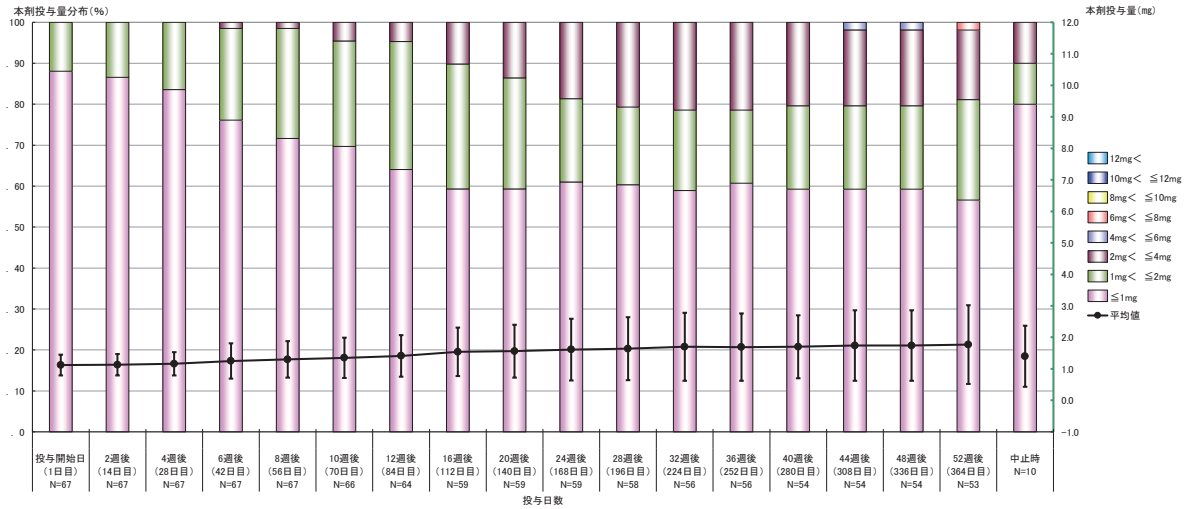


表3.3.1-1 Ca受容体作動薬未使用症例における本剤投与量の推移

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	59 (88.06)	58 (86.57)	56 (83.58)	51 (76.12)	48 (71.64)	46 (69.70)	41 (64.06)	35 (59.32)	35 (59.32)	
	1 < ≤2	8 (11.94)	9 (13.43)	11 (16.42)	15 (22.39)	18 (26.87)	17 (25.76)	20 (31.25)	18 (30.51)	16 (27.12)	
	2 < ≤4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.49)	1 (1.49)	3 (4.55)	3 (4.69)	6 (10.17)	8 (13.56)	
	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)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	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	1.12	1.13	1.16	1.25	1.30	1.35	1.41	1.54	1.56	
	標準偏差	0.33	0.34	0.37	0.56	0.58	0.64	0.66	0.77	0.84	
	症例数	67	67	67	67	67	66	64	59	59	
	最小値	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	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	2.00	
	最大値	2.0	2.0	2.0	4.0	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	36 (61.02)	35 (60.34)	33 (58.93)	34 (60.71)	32 (59.26)	32 (59.26)	32 (59.26)	30 (56.60)	8 (80.00)
	1 < ≤2	12 (20.34)	11 (18.97)	11 (19.64)	10 (17.86)	11 (20.37)	11 (20.37)	11 (20.37)	13 (24.53)	1 (10.00)
	2 < ≤4	11 (18.64)	12 (20.69)	12 (21.43)	12 (21.43)	11 (20.37)	10 (18.52)	10 (18.52)	9 (16.98)	1 (10.00)
	4 < ≤6	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.85)	1 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
	6 < ≤8	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.89)	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	1.61	1.64	1.70	1.69	1.70	1.74	1.74	1.77	1.40
	標準偏差	0.98	1.00	1.08	1.07	1.00	1.12	1.12	1.25	0.97
	症例数	59	58	56	56	54	54	54	53	10
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	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	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	6.0	6.0	8.0	4.0

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

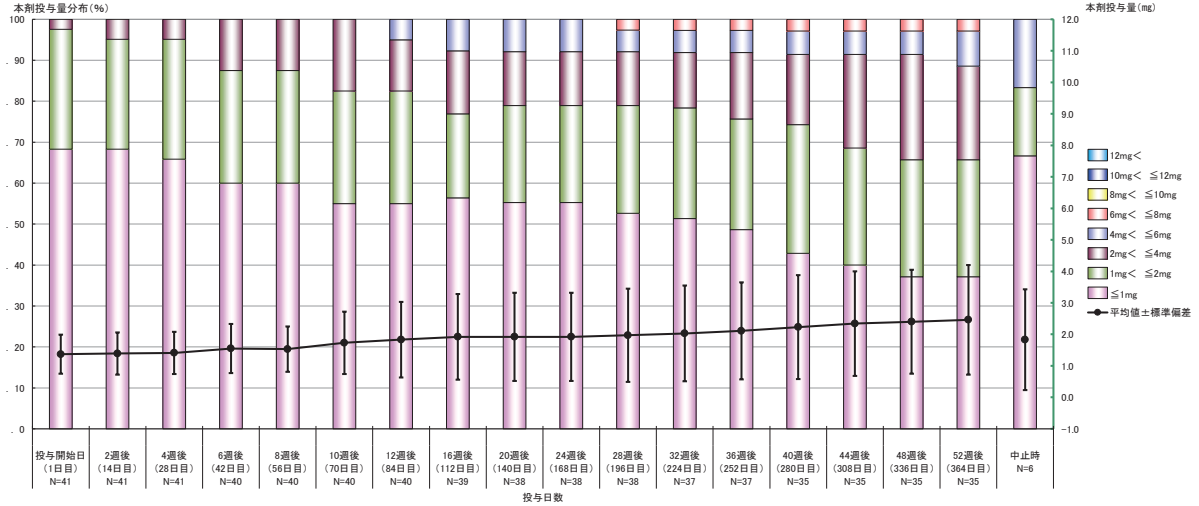


表3.3.2-1 Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例における本剤投与量の推移

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	本剤 [mg]	投与日数									
		(1日 目)	(14日 目)	(28日 目)	(42日 目)	(56日 目)	(70日 目)	(84日 目)	(112日 目)	(140日 目)	(140日 目)
		症例数 (%)									
	$\leq 1$	28 (68.29)	28 (68.29)	27 (65.85)	24 (60.00)	24 (60.00)	22 (55.00)	22 (55.00)	22 (56.41)	21 (55.26)	
	$1 < \leq 2$	12 (29.27)	11 (26.83)	12 (29.27)	11 (27.50)	11 (27.50)	11 (27.50)	11 (27.50)	8 (20.51)	9 (23.68)	
	$2 < \leq 4$	1 (2.44)	2 (4.88)	2 (4.88)	5 (12.50)	5 (12.50)	7 (17.50)	5 (12.50)	6 (15.38)	5 (13.16)	
	$4 < \leq 6$	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.00)	3 (7.69)	3 (7.89)	
	$6 < \leq 8$	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)	
	$8 < \leq 10$	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)	
	$10 < \leq 12$	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	1.37	1.39	1.41	1.55	1.53	1.73	1.83	1.92	1.92	
	標準偏差	0.62	0.67	0.67	0.78	0.72	0.99	1.20	1.36	1.40	
	症例数	41	41	41	40	40	40	40	39	38	
	最小値	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
	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	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	4.0	6.0	6.0	

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	本剤 [mg]	投与日数								
		(168日 目)	(196日 目)	(224日 目)	(252日 目)	(280日 目)	(308日 目)	(336日 目)	(364日 目)	中止時
		症例数 (%)								
	$\leq 1$	21 (55.26)	20 (52.63)	19 (51.35)	18 (48.65)	15 (42.86)	14 (40.00)	13 (37.14)	13 (37.14)	4 (66.67)
	$1 < \leq 2$	9 (23.68)	10 (26.32)	10 (27.03)	10 (27.03)	11 (31.43)	10 (28.57)	10 (28.57)	10 (28.57)	1 (16.67)
	$2 < \leq 4$	5 (13.16)	5 (13.16)	5 (13.51)	6 (16.22)	6 (17.14)	8 (22.86)	9 (25.71)	8 (22.86)	0 (0.00)
	$4 < \leq 6$	3 (7.89)	2 (5.26)	2 (5.41)	2 (5.41)	2 (5.71)	2 (5.71)	2 (5.71)	3 (8.57)	1 (16.67)
	$6 < \leq 8$	0 (0.00)	1 (2.63)	1 (2.70)	1 (2.70)	1 (2.86)	1 (2.86)	1 (2.86)	1 (2.86)	0 (0.00)
	$8 < \leq 10$	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)
	$10 < \leq 12$	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	1.92	1.97	2.03	2.11	2.23	2.34	2.40	2.46	1.83
	標準偏差	1.40	1.48	1.52	1.54	1.65	1.66	1.65	1.74	1.60
	症例数	38	38	37	37	35	35	35	35	6
	最小値	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	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	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
	75% 値	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00
	最大値	6.0	7.0	7.0	7.0	8.0	8.0	8.0	8.0	5.0

### 3.3.3 中止症例

安全性解析対象症例115例のうち、本剤の投与を中止した19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16.52% (19/115例) で、主な中止理由 (10.00%以上) は「転院」36.84% (7/19例)、「有害事象発現」26.32% (5/19例)、「症状改善」10.53% (2/19例)であった。「その他」4例の内訳は、「死亡のため」3例、「腎移植施行のため」1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、「Ca受容体作動薬未使用症例」で「狭心症」、「心肺停止」及び「腎移植」各1件、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」で「くも膜下出血」及び「消化不良」各1件であった。

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 (%)
安全性解析対象症例数		115	67	41	7
中止	無	96 (83.48)	57 (85.07)	35 (85.37)	4 (57.14)
	有	19 (16.52)	10 (14.93)	6 (14.63)	3 (42.86)
中止理由 <sup>a, b</sup>	有害事象発現	5 (26.32)	3 (30.00)	2 (33.33)	0 (0.00)
	症状改善	2 (10.53)	2 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	効果不十分	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	患者都合	1 (5.26)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	転院	7 (36.84)	3 (30.00)	1 (16.67)	3 (100.00)
	その他	4 (21.05)	1 (10.00)	3 (50.00)	0 (0.00)
本剤投与から 中止日までの日数 [日]	平均値	183.7	182.1	165.7	225.3
	標準偏差	99.0	97.2	95.1	139.3
	最小値	39	66	39	66
	中央値	200.0	199.5	163.5	286.0
	最大値	340	340	275	324

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115例のうち、「全体」における有害事象は32.17% (37/115例)に発現し、重篤な有害事象は16.52% (19/115例)であった。このうち死亡に至った有害事象は5.22% (6/115例)であった。

副作用は13.04% (15/115例)に発現し、重篤な副作用は1.74% (2/115例)であった。このうち死亡に至った副作用は0.87% (1/115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	
	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	115	—	67	—	41	—	7	—
有害事象	37 (32.17)	65	19 (28.36)	35	16 (39.02)	26	2 (28.57)	4
重篤な有害事象を発生した症例数 (死亡に至ったか/至っていないかを問わない)	19 (16.52)	34	11 (16.42)	20	7 (17.07)	11	1 (14.29)	3
死亡に至った有害事象	6 (5.22)	8	3 (4.48)	3	3 (7.32)	5	0 (0.00)	0
重篤な有害事象(死亡を除く)	15 (13.04)	26	9 (13.43)	17	5 (12.20)	6	1 (14.29)	3
副作用	15 (13.04)	20	8 (11.94)	11	6 (14.63)	8	1 (14.29)	1
重篤な副作用を発生した症例数 (死亡に至ったか/至っていないかを問わない)	2 (1.74)	4	1 (1.49)	1	1 (2.44)	3	0 (0.00)	0
死亡に至った副作用	1 (0.87)	3	0 (0.00)	0	1 (2.44)	3	0 (0.00)	0
重篤な副作用(死亡を除く)	1 (0.87)	1	1 (1.49)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0

### 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(3例以上)は、「代謝および栄養障害」11.30%(13/115例)、「感染症および寄生虫症」7.83%(9/115例)、「胃腸障害」6.09%(7/115例)、「心臓障害」3.48%(4/115例)、「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)」、「神経系障害」、「臨床検査」及び「外科および内科処置」各2.61%(3/115例)であった。

PT別の主な有害事象(2例以上)は、「低カルシウム血症」5.22%(6/115例)、「腹膜炎」3.48%(4/115例)、「高リン血症」及び「心肺停止」各2.61%(3/115例)、「上咽頭炎」、「悪心」、「嘔吐」、「心電図QT延長」、「動静脈瘻手術」及び「腎移植」各1.74%(2/115例)であった。

PT別の主な重篤な有害事象(2例以上)は、「腹膜炎」及び「心肺停止」各2.61%(3/115例)、「動静脈瘻手術」及び「腎移植」各1.74%(2/115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(3例以上)は、「代謝および栄養障害」5.22%(6/115例)、「胃腸障害」4.35%(5/115例)であった。

PT別の主な副作用(2例以上)は、「低カルシウム血症」5.22%(6/115例)、「悪心」、「嘔吐」及び「心電図QT延長」各1.74%(2/115例)であった。

PT別の重篤な副作用は、「腹膜炎」、「誤嚥性肺炎」、「偽膜性大腸炎」及び「直腸潰瘍」各0.87%(1/115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	115			
発現症例数	37	19	15	2
発現割合(%)	32.17	16.52	13.04	1.74
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
感染症および寄生虫症	9 (7.83)	5 (4.35)	2 (1.74)	2 (1.74)
上咽頭炎	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹膜炎	4 (3.48)	3 (2.61)	1 (0.87)	1 (0.87)
誤嚥性肺炎	1 (0.87)	1 (0.87)	1 (0.87)	1 (0.87)
偽膜性大腸炎	1 (0.87)	1 (0.87)	1 (0.87)	1 (0.87)
カテーテル留置部位感染	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
細菌性肺炎	1 (0.87)	1 (0.87)	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)	3 (2.61)	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝の良性新生物	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
結腸癌	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
乳管内乳頭腫	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
貧血	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	13 (11.30)	3 (2.61)	6 (5.22)	0 (0.00)
脱水	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
体液貯留	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
高コレステロール血症	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高リン血症	3 (2.61)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
低カルシウム血症	6 (5.22)	0 (0.00)	6 (5.22)	0 (0.00)
亜鉛欠乏	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	1 (0.87)	1 (0.87)	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	115			
発現症例数	37	19	15	2
発現割合(%)	32.17	16.52	13.04	1.74
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
神経系障害	3 (2.61)	3 (2.61)	0 (0.00)	0 (0.00)
脳梗塞	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
くも膜下出血	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
ラクナ梗塞	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
網膜変性	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	4 (3.48)	4 (3.48)	0 (0.00)	0 (0.00)
狭心症	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
心肺停止	3 (2.61)	3 (2.61)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	2 (1.74)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性虚血	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
血栓症	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸水	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	7 (6.09)	3 (2.61)	5 (4.35)	1 (0.87)
急性腹症	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
便秘	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)
消化不良	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)
単径ヘルニア	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	2 (1.74)	0 (0.00)	2 (1.74)	0 (0.00)
直腸潰瘍	1 (0.87)	1 (0.87)	1 (0.87)	1 (0.87)
嘔吐	2 (1.74)	0 (0.00)	2 (1.74)	0 (0.00)
肝胆道系障害	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)
円形脱毛症	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (0.87)	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	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	3 (2.61)	0 (0.00)	2 (1.74)	0 (0.00)
心電図QT延長	2 (1.74)	0 (0.00)	2 (1.74)	0 (0.00)
残留製品存在	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.74)	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)
シャント閉塞	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
脊椎圧迫骨折	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
外科および内科処置	3 (2.61)	3 (2.61)	0 (0.00)	0 (0.00)
動静脈瘻手術	2 (1.74)	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎移植	2 (1.74)	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)
製品の問題	2 (1.74)	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)
医療機器位置異常	1 (0.87)	1 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
医療機器閉塞	1 (0.87)	1 (0.87)	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1例3件(0.87%)に発現し、転帰が死亡と報告された副作用は「直腸潰瘍」、「誤嚥性肺炎」及び「偽膜性大腸炎」各1例(同一症例)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(腹膜透析施行中の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100.00%(39/39例)に有害事象が発現し、46.15%(18/39例)に副作用が発現した。

SOC別の主な副作用(2例以上)は、「臨床検査」28.21%(11/39例)、「胃腸障害」7.69%(3/39例)、「感染症および寄生虫症」、「眼障害」、「心臓障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各5.13%(2/39例)であった。

PT別の主な副作用(2例以上)は、「補正カルシウム減少」17.95%(7/39例)、「血中カルシウム減少」5.13%(2/39例)であり、重篤な副作用を発現した症例はなかった。

本調査における副作用の発現割合は13.04%(15/115例)であり、承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合46.15%(18/39例)と比較して低かった。また、重篤な副作用は本調査においてのみ認められ、発現割合は1.74%(2/115例)であった。

3例以上に認められたPT別の副作用は、本調査では「低カルシウム血症」5.22%(6/115例)、承認時までの国内臨床試験では「補正カルシウム減少」17.95%(7/39例)であった。また、PT別の重篤な副作用は、本調査でのみ「腹膜炎」、「誤嚥性肺炎」、「偽膜性大腸炎」及び「直腸潰瘍」が各0.87%(1/115例)に認められたが、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。

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、本調査において特に問題となる副作用は認められなかった。

### 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115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」11.94%(8/67例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」14.63%(6/41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」4.48%(3/67例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」4.88%(2/41例)であった。なお、「低カルシウム血症」の重篤な副作用は、いずれにおいても認められなかった。

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、副作用発現割合及び安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

### 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115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5.22%(6/115例)(非重篤)、「QT延長」は1.74%(2/115例)(非重篤)に発現した。なお、「骨代謝障害」の副作用は認められなかった。

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23.08%(9/39例)(非重篤)に発現し、「QT延長」及び「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、本調査において著しく発現割合が増加した副作用はなく、大きな違いは認められなかった。

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
安全性解析対象症例数		115			
有害事象発現例数 <sup>a</sup>		37 (32.17)	6 (5.22)	5 (4.35)	1 (0.87)
有害事象発現件数		65	6	5	1
重篤性	非重篤	31 (47.69)	6 (100.00)	2 (40.00)	0 (0.00)
	重篤	34 (52.31)	0 (0.00)	3 (60.00)	1 (100.00)
本剤との因果関係	関連なし	45 (69.23)	0 (0.00)	3 (60.00)	1 (100.00)
	関連あり	12 (18.46)	6 (100.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
	不明	8 (12.31)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
本剤以外の要因	無	20 (30.77)	5 (83.33)	3 (60.00)	0 (0.00)
	有	45 (69.23)	1 (16.67)	2 (40.00)	1 (100.00)
本剤投与開始から発現までの日数[日]	件数	65	6	5	1
	平均値	137.0	136.7	83.2	312.0
	標準偏差	108.0	115.3	64.3	—
	最小値	2	28	38	312
	中央値	85.0	96.5	70.0	312.0
	最大値	394	333	195	312
転帰	回復	27 (41.54)	4 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
	軽快	22 (33.85)	1 (16.67)	1 (20.00)	1 (100.00)
	未回復	7 (10.77)	1 (16.67)	1 (20.00)	0 (0.00)
	後遺症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	死亡	8 (12.31)	0 (0.00)	3 (60.00)	0 (0.00)
	不明	1 (1.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
転帰回復又は軽快までの日数[日]	件数 <sup>c</sup>	49	5	1	1
	平均値	38.6	59.6	71.0	16.0
	標準偏差	37.9	40.1	—	—
	最小値	1	15	71	16
	中央値	25.0	56.0	71.0	16.0
	最大値	191	113	71	16
処置	無	24 (36.92)	1 (16.67)	2 (40.00)	1 (100.00)
	有	41 (63.08)	5 (83.33)	3 (60.00)	0 (0.00)
処置(有) <sup>b</sup>	本剤の休薬	3 (4.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	本剤の減量	4 (6.15)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
	本剤の中止	5 (7.69)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
	併用薬剤	23 (35.38)	5 (83.33)	1 (20.00)	0 (0.00)
	その他の療法	24 (36.92)	5 (83.33)	3 (60.00)	0 (0.00)

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

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 39		特定使用成績調査 115	
	重篤 発現症例数(発現割合)	非重篤 発現症例数(発現割合)	重篤 発現症例数(発現割合)	非重篤 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%)	9 (23.08%)	0 (0.00%)	6 (5.22%)
QT延長	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.74%)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
骨代謝障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

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115例のうち、「低カルシウム血症」の副作用は6例6件に発現し、副作用の発現割合は5.22% (6/115例)であった。

PT別副作用の内訳は、「低カルシウム血症」6例でいずれも非重篤であり、転帰は回復4例、軽快1例及び未回復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」1件、「7.5mg/dL超8.4mg/dL未満」3件、「8.4mg/dL以上10.0mg/dL以下」2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」6件であった。

副作用に対する本剤の処置は、「減量」1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5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」3件、「沈降炭酸Ca製剤」2件、「Ca製剤」1件であった。

副作用発現時の本剤投与量は「0mg超1mg以下」1件、「2mg超4mg以下」2件、「4mg超8mg以下」3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、「15～29日」1件、「30～89日」2件、「90～179日」、「180～269日」及び「270日～」各1件であった。

なお、承認時までに実施された腹膜透析患者を対象とした臨床試験(7580-012)において報告された「低カルシウム血症」の有害事象及び副作用は23.08% (9/39例)であり、本調査での副作用発現割合はこれを下回る結果であった。

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] <sup>a</sup>					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] <sup>a</sup>				
					≤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	6	5.22	6	1	3	2	0	0	6	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00	0	0	0	0	0	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	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	6	5.22	6	0	0	1	0	2	3	0	0	0
	重篤な副作用	0	0.00	0	0	0	0	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	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	6	5.22	6	0	1	0	5	0	5	4	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

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	6	5.22	6	0	1	2	1	1	1	0
	重篤な副作用	0	0.00	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version (25.1)



### 3.5.2.1.1 低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度

低カルシウム血症発現時の補正血清Ca濃度を表3.5.2.1.1-1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 $9.40 \pm 0.46$ mg/dL、「低カルシウム血症」発現日 $8.00 \pm 0.53$ mg/dL、最低値 $7.95 \pm 0.52$ mg/dL、転帰確認日 $8.70 \pm 0.36$ mg/dL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 $9.07 \pm 0.35$ mg/dL、「低カルシウム血症」発現日 $7.67 \pm 0.59$ mg/dL、最低値 $7.67 \pm 0.59$ mg/dL、転帰確認日 $8.50 \pm 0.14$ mg/dL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 $9.60 \pm 0.14$ mg/dL、「低カルシウム血症」発現日 $8.40 \pm 0.00$ mg/dL、最低値 $8.40 \pm 0.00$ mg/dLであった。転帰が確認できた症例はなかった。

以上、観察期間中に「低カルシウム血症」が認められたが、多くの症例がJSDTガイドラインの管理目標値である $8.4 \sim 10.0$ mg/dLを下回っており、 $7.5$ mg/dL以下に低下した症例も1例に認められた。

表3.5.2.1.1-1 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		6			
低カルシウム血症 発現時の補正血清Ca濃度 [mg/dL]	件数	6	6	6	3
	平均値	9.40	8.00	7.95	8.70
	標準偏差	0.46	0.53	0.52	0.36
	25%	9.10	7.90	7.90	8.40
	中央値	9.45	8.15	8.00	8.60
	75%	9.70	8.40	8.40	9.10
	最小値、最大値	8.7, 10.0	7.0, 8.4	7.0, 8.4	8.4, 9.1
	≤ 7.5	0 (0.00)	1 (16.67)	1 (16.67)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	0 (0.00)	3 (50.00)	3 (50.00)	0 (0.00)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	6 (100.00)	2 (33.33)	2 (33.33)	3 (50.00)
10.0 <	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
測定なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (50.00)	
本剤投与開始日からの 日数 [日]	平均値	-1.8	136.7	147.2	59.2
	標準偏差	4.0	115.3	125.6	35.9
	中央値	0.0	96.5	96.5	56.5
	最小値、最大値	-9, 1	28, 333	28, 333	15, 113
Ca受容体作動薬未使用例		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		3			
低カルシウム血症 発現時の補正血清Ca濃度 [mg/dL]	件数	3	3	3	2
	平均値	9.07	7.67	7.67	8.50
	標準偏差	0.35	0.59	0.59	0.14
	25%	8.70	7.00	7.00	8.40
	中央値	9.10	7.90	7.90	8.50
	75%	9.40	8.10	8.10	8.60
	最小値、最大値	8.7, 9.4	7.0, 8.1	7.0, 8.1	8.4, 8.6
	≤ 7.5	0 (0.00)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	0 (0.00)	2 (66.67)	2 (66.67)	0 (0.00)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (66.67)
10.0 <	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
測定なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	
本剤投与開始日からの 日数 [日]	平均値	-1.3	139.3	139.3	43.0
	標準偏差	2.5	168.3	168.3	37.0
	中央値	-1.0	57.0	57.0	29.0
	最小値、最大値	-4, 1	28, 333	28, 333	15, 85
Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例		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		2			
低カルシウム血症 発現時の補正血清Ca濃度 [mg/dL]	件数	2	2	2	0
	平均値	9.60	8.40	8.40	—
	標準偏差	0.14	0.00	0.00	—
	25%	9.50	8.40	8.40	—
	中央値	9.60	8.40	8.40	—
	75%	9.70	8.40	8.40	—
	最小値、最大値	9.5, 9.7	8.4, 8.4	8.4, 8.4	—
	≤ 7.5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	2 (100.00)	2 (100.00)	2 (100.00)	0 (0.00)
10.0 <	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
測定なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	
本剤投与開始日からの 日数 [日]	平均値	1.0	96.5	96.5	56.5
	標準偏差	0.0	36.1	36.1	0.7
	中央値	1.0	96.5	96.5	56.5
	最小値、最大値	1, 1	71, 122	71, 122	56, 57

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

安全性解析対象症例115例のうち、「QT延長」の副作用は2例2件に発現し、副作用発現割合は1.74% (2/115例)であった。

PT別副作用の内訳は、「心電図QT延長」2例でいずれも非重篤であり、転帰は軽快1例、未回復1例であった。

「QT延長」(全体)の副作用発現時の補正血清Ca濃度は、2件とも「不明・未記載」であった。

副作用に対する処置薬は、「沈降炭酸Ca製剤」1件であった。

副作用発現時の本剤投与量は、「0mg超1mg以下」2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、「30～89日」2件であった。

「QT延長」発現時のQTcF値は「450msec未満」、「450msec以上480msec未満」の症例は各1例であった。本剤投与開始時からのQTcF変化量の最大値は「0msec以下」「0msec超30msec以下」の症例は各1例であった。

なお、承認時まで実施された腹膜透析患者を対象とした臨床試験(7580-012)において報告された「QT延長」の有害事象及び副作用の報告はなかった。

#### 3.5.2.2.1 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115例における、QTcF値の要約を表3.5.2.2.1-1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7.69% (6/78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」12.82% (5/39例)、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」2.94% (1/34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3.13% (1/32例)、Ca受容体作動薬使用状況別では「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」7.69% (1/13例)、「Ca受容体作動薬未使用症例」はなかった。

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9.08±0.73mg/dLであり、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」8.80±0.65mg/dL、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」9.31±0.69mg/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<sup>1)</sup>。本調査においてQTcF値のデータは一部の症例からの報告になるが、本剤投与前値は40例で441.3±28.6msec、QTcF値500msec以上は7.50% (3/40例)であり、大きな違いはなかった。

なお、32例のデータではあるが本剤投与前値からのQTcF値の変化量は、14.5±27.8msecと本剤投与後延長する傾向にあり、Torsades de Pointes発症リスクが高くなる500msec以上の症例は、7.69% (6/78例)に認められたが、関連する有害事象は認められなかった。

#### 【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.

表3.5.2.2.1-1 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	—	115	67	41
QTcF 本剤投与開始前値 [msec]	症例数	40	22	16
	平均値	441.3	451.5	429.5
	標準偏差	28.6	31.4	20.2
	最小値	397	413	397
	中央値	434.9	447.9	428.5
	最大値	517	517	473
	< 450	27 (67.50)	12 (54.55)	13 (81.25)
	450 ≤ < 480	10 (25.00)	7 (31.82)	3 (18.75)
	480 ≤ < 500	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	500 ≤	3 (7.50)	3 (13.64)	0 (0.00)
最大値 [msec]	症例数	78	39	34
	平均値	446.3	458.1	433.3
	標準偏差	33.4	37.5	24.8
	最小値	392	409	392
	中央値	440.6	443.8	432.4
	最大値	547	547	528
	< 450	53 (67.95)	21 (53.85)	29 (85.29)
	450 ≤ < 480	13 (16.67)	7 (17.95)	4 (11.76)
	480 ≤ < 500	6 (7.69)	6 (15.38)	0 (0.00)
	500 ≤	6 (7.69)	5 (12.82)	1 (2.94)
本剤投与開始前値からの変化量の 最大値 [msec]	症例数	32	18	13
	平均値	14.5	12.9	16.5
	標準偏差	27.8	23.9	34.2
	最小値	-33	-33	-13
	中央値	15.2	17.5	10.5
	最大値	122	56	122
	≤ 0	8 (25.00)	5 (27.78)	3 (23.08)
	0 < ≤ 30	18 (56.25)	9 (50.00)	8 (61.54)
	30 < ≤ 60	5 (15.63)	4 (22.22)	1 (7.69)
	60 <	1 (3.13)	0 (0.00)	1 (7.69)
本剤投与後QTcFが増加した症例の QTcF最大値 [msec]	症例数	24	13	10
	平均値	460.7	470.2	450.2
	標準偏差	33.9	35.4	31.2
	最小値	418	418	419
	中央値	450.5	458.8	444.2
	最大値	538	538	528
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	24	13	10
	平均値	9.08	8.80	9.31
	標準偏差	0.73	0.65	0.69
	最小値	8.1	8.1	8.3
	中央値	8.90	8.80	9.45
	最大値	10.4	10.4	10.3
	≤ 7.5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	7.5 < < 8.4	5 (20.83)	4 (30.77)	1 (10.00)
	8.4 ≤ ≤ 10.0	16 (66.67)	8 (61.54)	8 (80.00)
	10.0 <	3 (12.50)	1 (7.69)	1 (10.00)

### 3.5.2.2.2 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3.5.2.2.2-1）。

「全体」では、「低カルシウム血症」を発現した6例のうち1例（16.67%）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6例のうち5例（83.33%）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、「Ca受容体作動薬未使用症例」では33.33%（1/3例）、「Ca受容体作動薬からの7日以内切替症例」では認められなかった。

以上、症例数が少なく詳細な検討はできなかったものの、「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。

表3.5.2.2.2-1 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	—	115	110 (95.65)	5 (4.35)	64 (95.52)	3 (4.48)	39 (95.12)	2 (4.88)
低カルシウム血症 発現の有無	無	109 (94.78)	105 (96.33)	4 (3.67)	62 (96.88)	2 (3.13)	37 (94.87)	2 (5.13)
	有	6 (5.22)	5 (83.33)	1 (16.67)	2 (66.67)	1 (33.33)	2 (100.00)	0 (0.00)

## 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 115 例に「骨代謝障害」の有害事象が 1 例に発現し、副作用は認められなかった。

なお、承認時まで実施された腹膜透析患者を対象とした臨床試験（7580-012）においては、有害事象及び副作用の報告事例はなかった。

### 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115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。

安全性解析対象症例115例において、「上部消化管障害」の有害事象は4.35% (5/115例) で7件発現し、このうち3例5件は本剤との因果関係「あり」、2例2件が本剤との因果関係「不明」と判断された。

また、「水晶体混濁／白内障」の有害事象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		115		
有害事象発現例数 <sup>a</sup>		37 (32.17)	5 (4.35)	0 (0.00)
有害事象発現件数		65	7	0
重篤性	非重篤	31 (47.69)	5 (71.43)	0 -
	重篤	34 (52.31)	2 (28.57)	0 -
本剤との因果関係	関連なし	45 (69.23)	2 (28.57)	0 -
	関連あり	12 (18.46)	3 (42.86)	0 -
	不明	8 (12.31)	2 (28.57)	0 -
本剤以外の要因	無	20 (30.77)	4 (57.14)	0 -
	有	45 (69.23)	3 (42.86)	0 -
本剤投与開始から 発現までの日数 [日]	件数	65	7	-
	平均値	137.0	49.0	-
	標準偏差	108.0	16.8	-
	最小値	2	29	-
	中央値	85.0	57.0	-
	最大値	394	69	-
転帰	回復	27 (41.54)	4 (57.14)	0 -
	軽快	22 (33.85)	2 (28.57)	0 -
	未回復	7 (10.77)	1 (14.29)	0 -
	後遺症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 -
	死亡	8 (12.31)	0 (0.00)	0 -
	不明	1 (1.54)	0 (0.00)	0 -
転帰回復又は軽快 までの日数 [日]	件数 <sup>c</sup>	49	6	-
	平均値	38.6	28.0	-
	標準偏差	37.9	15.6	-
	最小値	1	8	-
	中央値	25.0	26.0	-
	最大値	191	56	-
処置	無	24 (36.92)	1 (14.29)	0 -
	有	41 (63.08)	6 (85.71)	0 -
処置 (有) <sup>b</sup>	本剤の休薬	3 (4.62)	2 (28.57)	0 -
	本剤の減量	4 (6.15)	2 (28.57)	0 -
	本剤の中止	5 (7.69)	1 (14.29)	0 -
	併用薬剤	23 (35.38)	0 (0.00)	0 -
	その他の療法	24 (36.92)	1 (14.29)	0 -

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

安全性解析対象症例115例のうち、「上部消化管障害」の副作用は3例5件に発現し、副作用発現割合は2.61% (3/115例)であった。

PT別副作用の内訳は、「悪心」及び「嘔吐」各2例(同一症例)、「消化不良」1例であった。「悪心」及び「嘔吐」はいずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。「消化不良」は非重篤であり、転帰は回復であった。

副作用発現時の投与量は、「0mg超1mg以下」2件、「1mg超2mg以下」3件であった。

副作用に対する本剤の処置は、「休薬」及び「減量」各2件、「中止」1件であった。

本剤投与開始から「上部消化管障害」(全体)発現までの日数は、5件いずれも「30～89日」であった。

なお、承認時まで実施された腹膜透析患者を対象とした臨床試験(7580-012)において報告された「上部消化管障害」の有害事象は23.08%(9/39例)、副作用は5.13%(2/39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。

#### 3.5.4.3 水晶体混濁／白内障

安全性解析対象症例115例に「水晶体混濁／白内障」の有害事象及び副作用の報告はなかった。

なお、承認時まで実施された腹膜透析患者を対象とした臨床試験(7580-012)においても同様、報告事例はなかった。



### 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」12.50%（8/64例）、「非高齢者」13.73%（7/51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：0.89、95%信頼区間：0.31-2.63）。

主な副作用の内訳は、「高齢者」では「低カルシウム血症」4.69%（3/64例）、「悪心」及び「嘔吐」各3.13%（2/64例）であり、「非高齢者」では「低カルシウム血症」5.88%（3/51例）であった。「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3.13%（2/64例）であり、内訳は「腹膜炎」、「誤嚥性肺炎」、「偽膜性大腸炎」及び「直腸潰瘍」各1.56%（1/64例）であった。「非高齢者」では重篤な副作用は認められなかった。

以上、高齢者における副作用発現割合は、非高齢者と比較し大きな違いは認められなかった。

また、主な副作用の種類及び発現割合にも大きな違いはなく、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

本調査において、妊産婦・授乳婦への本剤の投与は認められなかった。

#### 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

安全性解析対象症例115例のうち、「肝機能障害あり」3.48%（4/115例）、「肝機能障害なし」96.52%（111/115例）に本剤が投与された。「肝機能障害あり」の4例に副作用の発現はなく、「肝機能障害なし」の副作用発現割合は13.51%（15/111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：0.69、95%信頼区間：<0.01-7.00）。

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し、副作用の発現割合の増加が懸念されるが、本調査では、肝機能障害を有する症例は4例と少なく、十分な安全性の評価はできなかった。しかし、「肝機能障害あり」症例における副作用の発現はなく、現時点で問題となる事項は認められなかった。



#### 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 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」「消化不良」「悪心」「嘔吐」「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

OKD1049A24I  
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