

再審査報告書

平成 22 年 4 月 5 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① フルスタン錠 0.15 ② フルスタン錠 0.3 ③ ホーネル錠 0.15 ④ ホーネル錠 0.3
有効成分名	ファレカルシトリオール
申 請 者 名	①②大日本住友製薬株式会社 ③④大正製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○ 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ○ 副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善 ○ クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	○ 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の場合 通常、成人には 1 日 1 回ファレカルシトリオールとして $0.3 \mu\text{g}$ を経口投与する。 ただし、年齢、症状により適宜減量する。 ○ 副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症の場合 通常、成人には 1 日 1 回ファレカルシトリオールとして $0.3 \sim 0.9 \mu\text{g}$ を経口投与する。 ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。
承認年月日	平成 13 年 4 月 4 日
再審査期間	8 年*
備 考	* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般

申請者は、長期使用に関する特定使用成績調査を効能・効果別に3件実施した。
 なお、使用成績調査および製造販売後臨床試験は実施していない。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）						
目的	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症に対する製造販売後のファレカルシトリオール長期使用実態下における下記の事項について問題点、疑問点等を把握すること。 (1) 未知の副作用（特に重要な副作用について） (2) 副作用の発生状況 (3) 安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因					
調査方式	中央登録方式*	調査期間	2001年8月～2006年7月	標準的観察期間 52週間		
調査予定症例数	亢進症：1,000例 低下症：150例** クル病：100例**	回収	効能・効果	回収	安全性解析対象症例数	有効性解析対象症例数
登録症例数	亢進症：1,342例 低下症：98例 クル病：10例		亢進症	1,249	1,152例	965例
			低下症	96	92例	62例
			クル病	10	9例	9例

* 低下症およびクル病は症例登録の促進を目的にレトロスペクティブな調査も可能な連続調査登録方式に変更した（2003年4月）。

** 予定症例数の確保が困難と予想されたため、予定症例数を変更した（低下症：80例、クル病：8例、2005年6月）。

2. 特定使用成績調査

2-1. 長期使用に関する調査『維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症』

2-1-1. 安全性

調査票を収集した1,249例中、計97例（登録票提出期限超85例、契約違反12例等、除外理由重複有り）を除外して、1,152例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は20.8%（240/1,152例）、発現件数は275件であった。

発現した主な副作用の器官別大分類は、「代謝および栄養障害」17.3%（199例）、「臨床検査」2.1%（24例）、「胃腸障害」0.9%（10例）であった。発現した主な副作用の種類は、「高カルシウム血症」169件、「高リン酸塩血症」37件、「血中カルシウム増加」7件、および「そう痒症」6件であった。「高カルシウム血症」発現例のうち、7例が重篤であったが、いずれも本剤の投与中止により回復した。重度な「高カルシウム血症」は神経症状を生じ易く、「高リン酸塩血症」と共に異所性骨化を生じ易くなるが、本調査において異所性骨化が認められた症例はなかった。

投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時における副作用発現症例率17.7%（51/289例）と比べて本調査の発現症例率は高い傾向が認められた。

「血清カルシウム値高値」*の発現症例率は本調査（31.3%、361/1,152例）の方が承認時までの臨床試験（13.5%、112/827例）より高かったことに起因すると考えられたが、承認時までの臨床試験では、症例の選択基準として「血清カルシウム値が9.6 mg/dL未満」を設定しているため、患者背景が異なることが理由であると申請者は考察した（* 本剤投与開始後に血清カルシウム値 \geq 11.0 mg/dL）。

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討は、3調査に共通の要因として、性別、年齢、体重、治療区分、既往歴の有無、合併症の有無、過敏症の有無、肝障害の有無、罹病期間、前治療薬の有無、併用薬剤の有無、開始時1日投与量、開始時補正カルシウム値、本剤投与日数、および最大1日投与量の患者背景別に副作用発現症例において層別解析を行った。この他に、『亢進症』に特有の要因として、基礎疾患、透析期間、透析液カルシウム濃度、透析頻度、リン吸着剤併用の有無、開始時 intact-PTH（以下、「i-PTH」という。）値、開始時 HS-PTH（高感度副甲状腺ホルモン中間部）値、および開始時 c-PTH（副甲状腺ホルモンc末端）値についても検討した。

その結果、有意差を認めた要因は、「基礎疾患：糖尿病性腎症」、「罹病期間」、「透析期間」、「リン吸着剤併用の有無」、「開始時1日投与量」、「開始時補正カルシウム値」、および「本剤投与日数」であった。更に、要因別解析において有意差が認められた要因について、ロジスティック回帰分析モデルを用い評価した結果、有意差が認め

られた要因は「基礎疾患：糖尿病性腎症」、「開始時 1 日投与量」、「開始時補正カルシウム値」、および「本剤投与日数」であった。

「基礎疾患：糖尿病性腎症」は、「無」群が「有」群に比べて副作用発現症例率が高かった。「開始時 1 日投与量」は高用量ほど、「開始時補正カルシウム値」は高値ほど、また、「本剤投与日数」は短いほど副作用発現症例率が高かった。

本調査において発現症例率が高かった「高カルシウム血症」と「高カルシウム血症以外」に分けて検討した。「高カルシウム血症」は「開始時 1 日投与量」、「開始時補正カルシウム値」が高値ほど、「本剤投与日数」は短いほど発現症例率が高くなる傾向を認めた。「高カルシウム血症以外の副作用」については、「開始時 1 日投与量」が高値ほど、「罹病期間」は長いほど、「本剤投与日数」は短いほど発現症例率が高くなる傾向が認められたが、発現した副作用に特徴は認められなかった。長期投与による著しい副作用発現症例率の増加や特徴的な副作用は認められなかった。また、「開始時 1 日投与量」は 0.15 µg と 0.3 µg の症例が殆ど (1,149 例) であり、投与量の分布の偏りが原因であると考えられた。

なお、安全性解析対象から除外した 97 例中、計 7 例 (副作用有無不明、初回以降来院せず、重複症例、本剤未投与) を除く 90 例中 17 例に副作用が発現した。主な副作用は「高カルシウム血症」7 例であり、安全性解析対象症例における発現症例率および傾向と同様であった。

以上より、本調査において本剤使用の安全性を検討した結果、特に問題となる所見は認められなかったため、現時点においては特段の対応は必要ないと申請者は考察した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 1,152 例中、計 187 例 (評価に必要な臨床検査値なし 143 例、最終全般改善度不明 75 例、効能・効果外使用 13 例*、除外理由重複有り) を除外して、965 例を有効性解析対象症例とした (* 続発性副甲状腺機能亢進症 [非透析患者] 1 例、投与開始時の PTH が施設基準値上限以内かつ前治療薬がない症例 12 例)。

有効性の評価は、「最終全般改善度」および本剤投与開始後の「血清 i-PTH 変化率」¹ について検討した。「最終全般改善度」は、担当医師が本剤投与 52 週後または中止時の i-PTH の改善を中心に総合的に 5 段階 6 区分「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」にて評価した。「最終全般改善度」のうち、「不変、悪化」を無効症例とし、無効率を算出した。なお、無効率算出の際に「判定不能」症例は除外した。「血清 i-PTH 変化率」は、10%以上の減少を「改善」として、血清 i-PTH の変化率および開始時 PTH の層別解析による検討を行った。「最終全般改善度」の無効率は 21.1% (204/965 例) であった。投与後 8 週時点の血清 i-PTH 変化率による改善率は 49.4% (477/965 例) であった。

有効性の評価方法、併用治療、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、「最終全般改善度」が「改善」以上の比率は本調査 65.9% (636/965 例)、承認時までの臨床試験 51.4% (167/325 例) であった。なお、「最終全般改善度」の評価は、後期第Ⅱ相試験では 3 回の評価時点における PTH の変化を点数化した「著明改善、改善、不変、悪化」の 4 段階評価、第Ⅲ相試験では 3 回の評価時点における c-PTH、HS-PTH、および AI-PTH (アレグロインタクトー副甲状腺ホルモン) の変化を点数化した「著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階評価であった。また、血清 i-PTH の変化率は表 1 のとおりであった。

表 1 製造販売後および承認時の投与 8 週後血清 i-PTH 変化率の改善度 [維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症]

	PTH 測定症例数	血清 i-PTH の変化率			
		20%以上の減少		増加または 20%未満の減少	
		症例数	症例率 (%)	症例数	症例率 (%)
承認時 (参考)	315	127	40.3	188	59.7
特定使用成績調査 (亢進症)	603	385	63.8	218	36.2

¹ 血清 PTH 変化率 (Δ PTH) = [(投与後 8 週時点血清 PTH 値 - 投与前血清 PTH 値) / 投与前血清 PTH 値] × 100 (%)
改善: Δ PTH ≤ -10%、不変: $-10% < \Delta$ PTH ≤ 10%、悪化: $10% < \Delta$ PTH

有効性に影響を及ぼす背景因子については、患者背景要因別に無効率への影響を検討した。患者背景要因として、安全性に影響を及ぼす要因と同一の要因に加えて、副作用の有無について検討した。その結果、有意差を認められた要因は、「年齢（年代別）」、「基礎疾患：慢性糸球体腎炎」、「基礎疾患：腎硬化症」、「透析期間」、「透析液カルシウム濃度」、「前治療薬の有無」、「開始時 1 日投与量」、「開始時 i-PTH 値」、「開始時補正カルシウム値」、および「本剤投与日数」であった。更に、ロジスティック回帰分析にて評価した結果、有意差が認められた要因は、「前治療薬の有無」、「開始時 1 日投与量」、「開始時 i-PTH 値」、「開始時補正カルシウム値」、および「本剤投与日数」であった。

「前治療薬の有無」別では、「有」群が「無」群に比べて無効率が高く、「開始時 1 日投与量」が低いほど、「開始時 i-PTH 値」および「開始時補正カルシウム値」は高値ほど、「本剤投与日数」は短いほど無効率が高くなる傾向を認めた。

透析患者では、低カルシウム血症を改善するべく PTH の分泌が促され、副甲状腺機能亢進症を引き起こすことが知られている。また、二次性副甲状腺機能亢進症患者では、副甲状腺の血清カルシウムに対する感受性の低下が認められ、PTH レベルの低下には正常な場合に比べ高い血清カルシウム濃度が必要であることや、副甲状腺のビタミン D 受容体減少によるビタミン D 抵抗性が知られている（実地医家による二次性副甲状腺機能亢進症治療症例集、(株)医薬ジャーナル社; 10-16, 2003)。これらのことより、すでに「前治療薬」が施されていることや、「開始時 i-PTH 値」および「開始時補正カルシウム値」が高値であることは、「罹病期間」、「透析期間」が長い症例の割合が高く、二次性副甲状腺機能亢進症が進行した状態と推察され、副甲状腺のビタミン D 受容体に作用する本剤の効果は低くなると申請者は考察した。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

本調査において特別な背景を有する患者に使用された症例（高齢者、肝機能障害を有する患者）を抽出し、安全性および有効性について検討を行った。なお、小児または妊産婦の症例の登録はなかった。

- ・ **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は 20.5%（96/468 例）であり、成人（15 歳以上～65 歳未満）の 21.1%（144/684 例）と比較して有意な差は認められなかった。高齢者のみに認められた副作用は、「高アルカリホスファターゼ血症」、「脳幹梗塞」、「浮動性めまい」、「血栓性脳卒中」、「下肢静止不能症候群」、「便秘」、および「処置による低血圧」が各 1 件であり、重篤な「脳幹梗塞」および「血栓性脳卒中」を除き、いずれも軽微であり、「脳幹梗塞」以外は軽快または回復した。また、有効性について、高齢者における無効率は 18.3%（71/387 例）であり、成人（15 歳以上～65 歳未満）の無効率 23.0%（133/578 例）と比べて有意な差は認められなかった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」群の副作用発現症例率は 12.7%（8/63 例）であり、「無」群の副作用発現症例率 21.3%（232/1,087 例）と比べて有意な差は認められなかった。「有」群の主な副作用は「高カルシウム血症」6 件であり、「有」群にのみ認められた副作用はなかった。また、有効性について、「有」群の無効率は 23.9%（11/46 例）であり、「無」群の無効率 21.0%（193/918 例）と比べて有意な差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者において、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-2. 長期使用に関する調査『副甲状腺機能低下症』

2-2-1. 安全性

調査票を回収した 96 例中、計 4 例（重複症例 2 例、本剤未投与 2 例）を除外して、92 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例中 8 例 14 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 8.7%と承認時までの臨床試験における発現症例率 20.6% (21/102 例) を上回ることはなかった。発現例数が 2 例以上の副作用は「高カルシウム血症」3 例のみであった。

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討は、3 調査に共通の要因の他に、病型、腎障害の有無、および登録区分の患者背景別に副作用発現症例において層別解析を行った。その結果、有意差を認めた要因は、「体重」のみであった。「体重」が重いほど副作用発現症例率が高くなったが、理由は不明であった。

また、重点調査項目として、活性型ビタミン D₃ 製剤の投与による治療を受けたことのない症例 (つまり、新規症例) に関して検討したが、副作用発現症例率は 8.3% (5/60 例) であり、前治療薬「有」の副作用発現症例率 9.4% (3/32 例) と有意な差は認められなかった。

なお、安全性解析対象から除外した 4 例に副作用は認められなかった。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例 92 例中、計 30 例 (評価に必要な臨床検査値なし 14 例、最終全般改善度不明 6 例、効能・効果外使用 14 例*、除外理由重複有り) を除外して、62 例を有効性解析対象症例とした (* 副甲状腺機能亢進症 9 例、副甲状腺機能低下症 [腎不全による] 1 例、投与開始時の血清カルシウム値が施設基準値上限を超え、自覚症状がすべてなく、かつ前治療薬がない症例 4 例)。

有効性の評価は、「最終全般改善度」、「自覚症状改善度」および「血清カルシウム濃度の改善」について検討した。「最終全般改善度」および「自覚症状改善度」は、担当医師による本剤投与 52 週後または中止時の評価であり、前者は観察所見 (自覚症状、血液・尿検査所見) を総合的に 5 段階 6 区分「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」にて評価した。後者は、自覚症状別 (テタニー、痙攣、しびれ感、知覚異常) に、それぞれ 6 段階 7 区分「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能、なし→なし」にて評価した。「最終全般改善度」に関しては、「不変、悪化」を無効と扱い無効率を算出した。血清カルシウム値は本剤投与開始後の推移を確認した。

「最終全般改善度」の無効率は 14.5% (9/62 例) であった。病型別では表 2 のとおりであった。なお、有効性解析対象症例の最終全般改善度が「悪化」と評価された症例はなかった。「自覚症状改善度」について、いずれの自覚症状も「悪化」と評価された症例はなく、「不変」の症例率は、「テタニー」0.0% (0/21 例)、「痙攣」5.0% (1/20 例)、「しびれ感」5.3% (2/38 例)、「知覚異常」7.4% (2/27 例) であった。「血清カルシウム濃度の改善」について、本剤投与終了時に血清カルシウム値が 11.0 mg/dL を超える症例は 3 例あったが、いずれも血清カルシウム高値による臨床症状は発現しなかった。血清カルシウム値の変化は表 3 のとおりであった。

表 2 最終全般改善度の無効率『副甲状腺機能低下症』

病型	症例数	無効症例数	無効率 (%)
特発性副甲状腺機能低下症	3	1	—
偽性副甲状腺機能低下症	1	1	—
術後性副甲状腺機能低下症	58	7	12.1

—: 総症例数が 10 例に満たないため算出せず

表 3 血清カルシウム値の変化『副甲状腺機能低下症』

	投与開始時	投与中止・終了時	施設基準値下限	施設基準値上限
血清カルシウム値 (mg/dL)	5.2~10.0	7.4~16.9	8.2~9.0	9.6~10.7

有効性の評価方法、併用治療、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、「最終全般改善度」が「改善」以上の比率は本調査 80.6% (50/62 例)、承認時までの臨床試験 90.9% (90/99 例) であった。なお、後期第Ⅱ相試験では血清カルシウムを中心に自覚症状・他覚所見の変化を加味して「最終有効度」を「効果過剰、効果適正、効果不足」の 3 段階評価し、第Ⅲ相試験では血清カルシウム代謝に対する有効度および自覚症状・他覚所見有効度を総合的に評価した「最終有効度」を「効果過剰、著効、有効、やや有効または無効」の 4 段階評価としていた。

承認時までの臨床試験では、既存の活性型ビタミン D₃ 製剤からの切替え症例が殆どであった。このため、本調査では「活性型ビタミン D₃ 製剤の投与による治療を受けたことのない患者の検討」を重点調査項目として設定し、「ファレカルシトリオール投与開始前のビタミン D₃ 製剤の投与」がない症例について検討した。また、「病型が術後性で、副甲状腺摘出から本剤投与開始までが 120 日以内」かつ「本剤投与開始時の自覚症状がすべて無」の症例を「未発症」症例として有効性を検討した。有効性解析対象症例 62 例中の「術後性」の症例は 58 例であり、そのうち「未発症」症例は 29 例で、「最終全般改善度」が悪化と評価された症例はなかった。「未発症」症例で、本剤投与後に補正カルシウム値が 8 mg/dL 未満を示した症例数は 15 例であった。そのうち、自覚症状が「無」以外となった症例は 3 例あったが、自覚症状の程度はいずれも軽度で 2 ヶ月以内に消失し、「最終全般改善度」は「改善」以上であった。

有効性に影響を及ぼす要因については、患者背景要因別に無効率への影響を検討した。患者背景要因として、安全性に影響を及ぼす要因と同一の要因に加えて、副作用の有無および投与開始時自覚症状の有無について検討した。その結果、有意差を認めた要因は、「合併症の有無」、「罹病期間」、および「前治療薬の有無」であった。

前治療薬「有」群の無効率が 33.3% (6/18 例) と「無」群の 6.8% (3/44 例) に比べ高かった。「有」群は、自覚症状がほとんど無く、本剤投与前に状態がコントロールされていたことから、結果として「不変」と評価された可能性があるとして申請者は考察した。「罹病期間」は 12 ヶ月未満が 53 例と大半を占めており、「罹病期間」が 12 ヶ月以上の無効症例はすべて前治療薬「有」例であった。

合併症「有」群の無効率が 37.5% (9/24 例) と「無」群の 0.0% (0/38 例) に比べ高かったが、無効症例 9 例中 2 例以上に認められた合併症は「甲状腺機能低下症」5 例、「糖尿病」3 例、「胃潰瘍」、「調節性眼精疲労」、および「疼痛」が各 2 例であり、特徴的な傾向は認められなかった。また、無効症例 9 例中 6 例が前治療薬「有」例であった。

以上より、有効性に対して、特に問題となる要因はないと申請者は考察した。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

本調査において特別な背景を有する患者に使用された症例（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）を抽出し、安全性および有効性について検討を行った。なお、妊産婦の症例の登録はなかった。

- ・小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 1 例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性について、当該症例の最終全般改善度は「改善」であった。
- ・高齢者（65 歳以上）：高齢者の副作用発現症例率は 5.7% (2/35 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の 10.5% (6/57 例) と比較して有意な差は認められなかった。高齢者に発現した副作用は、「高カルシウム血症」、「味覚異常」、および「胸部不快感」が各 1 件であり、重篤な副作用は「高カルシウム血症」1 件であった。また、有効性について、高齢者における無効率は 13.0% (3/23 例) であり、非高齢者の無効率 15.4% (6/39 例) と比べて有意な差は認められなかった。
- ・肝機能障害を有する患者：「有」群 4 例に副作用は認められなかった。有効性について、「有」群 2 例中 1 例が無効症例であった。
- ・腎機能障害を有する患者：「有」群 3 例に副作用は認められなかった。有効性について、「有」群 1 例の最終全般改善度は「改善」であった。

以上より、特別な背景を有する患者において、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-3. 長期使用に関する調査『クル病・骨軟化症』

2-3-1. 安全性

調査票を回収した 10 例中、初回以降来院しない 1 例を除外して、9 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例に副作用は認められなかった。なお、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率は 11.5% (7/61 例) であった。

特別な背景を有する患者として、小児 4 例、肝機能障害を有する患者 1 例が収集されたが、副作用は認められなかった。

2-3-2. 有効性

安全性解析対象症例 9 例中、除外症例はなく、9 例を有効性解析対象症例とした。

有効性評価は、「最終全般改善度」について検討した。「最終全般改善度」は、担当医師による本剤投与 52 週後または中止時の評価で、観察所見（骨 X 線所見、臨床症状〔骨痛、筋力低下〕、血液・尿検査所見）を総合的に 5 段階 6 区分「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」で評価した。

有効性解析対象症例 9 例中の無効症例は 2 例であった。病型別では、『家族性低リン血症性ビタミン D 抵抗性クル病』6 例中 2 例が無効症例であり、『低リン血症性骨軟化症』2 例および『ビタミン D 依存症』I 型 1 例中に無効症例はなかった。なお、「最終全般改善度」が「悪化」と評価された症例はなかった。

有効性の評価方法、併用治療、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、「最終全般改善度」が「改善」以上の比率は本調査 44.4%（4/9 例）、承認時までの臨床試験 71.9%（41/57 例）であった。なお、第 II 相試験では症状別有効度を総合的に判断した「最終全般改善度」を「著効、有効、やや有効、無効」の 4 段階で評価した。

特別な背景を有する患者として、小児 4 例、肝機能障害を有する患者 1 例が収集されたが、小児に無効症例はなく、肝機能障害を有する患者 1 例の「最終全般改善度」は「やや改善」であった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の特定使用成績調査の結果について、特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用および未知の副作用については次項にて詳述する。

3. 副作用および感染症

3-1. 重篤な副作用

再審査期間中に厚生労働省/機構に報告した重篤な副作用は 30 例 34 件であり、再審査申請時点で「使用上の注意」から予測できない副作用は 12 例 15 件であった。重篤な副作用のうち、『二次性副甲状腺機能亢進症』への使用例での発現は 27 例 31 件、『副甲状腺機能低下症』での発現は 2 例 2 件、その他 1 例 1 件であった。発現した主な重篤な副作用はいずれも既知の副作用であり、「高カルシウム血症」13 例、「肝機能異常」、「血中リン増加」が各 2 例であった。いずれについても、発生傾向の変化は認められなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、次項で詳述する。

3-2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、「骨転移」、「脳新生物」、「汎血球減少症」、「譫妄」、「脳幹梗塞」、「脳出血」、「ジスキネジー」、「神経系障害」、「血栓性脳卒中」、「急性心筋梗塞」、「下痢」、「筋痙縮」、「腎炎」、「突然死」、および「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 1 件であった。「下痢」は承認時より「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載していたが、重篤例が報告されたため、重篤性が予測できない副作用とした。

重篤な副作用を発現して転帰が死亡の症例は 5 例 6 件であり、「骨転移」、「脳新生物」、「脳出血」、「急性心筋梗塞」、「突然死」、および「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 1 件であった。これらの症例は、情報が不足しているため評価が困難な症例、本剤投与開始後短期間で腫瘍やその転移が判明した症例、本剤との因果関係は極めて薄い症例、合併症や併用薬等、本剤以外の要因も発症に関与している症例等であり、いずれの症例も、転帰が死亡となった副作用と本剤との関連は薄く、死亡と本剤との関連も特定できないと申請者は考察した。

非重篤な「使用上の注意」から予測できない副作用は 28 例 32 件であり、主な副作用は、「血中アルカリホスファターゼ増加」（高アルカリホスファターゼ血症 1 件を含む）7 件、「浮動性めまい」4 件、および「血中副甲状腺ホルモン増加」2 件であった。申請者は、複数症例集積した副作用について検討したが、多くの症例は本剤投与継続にて軽快または回復しており、原疾患によると考えられるもの、本剤との関連性が明らかではないもの、合併症や原疾患によると考えられるもの等であり、特段の対応は必要ないと考察した。

3-3. 本剤投与によるまたは投与によると疑われる感染症の有無

再審査期間中に、使用成績調査、特定使用成績調査、副作用・感染症自発報告および文献学会情報より感染症症例の報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

5. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省/機構に報告した安全性に関する研究報告は 1 件であった。

本剤等のビタミン D₃ 製剤による治療中に「無形性骨」発現症例があったとの情報であったが、申請者は患者特定情報を入手できなかったため、研究報告書により報告したものである。この他に同様の症例報告はなく、本剤との関連は明らかではないため、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

機構は、申請者の説明を了承し、特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、本剤の使用に関して、国内において重大な措置がとられたことはなかった。なお、本剤は国内のみで承認、販売している。

総合評価

機構は、以上の安全性および有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。

以上