

2.7.4.4.3.3.4 結論

2°HPT 患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後 QTc 間隔の延長が認められ、長期投与試験では補正方法を Bazett 法とした集計で、投与開始 3 ヶ月後の平均値は 427.4 msec、QTc 間隔が 500 msec 超の被験者の割合は 2.8% (285 名中 8 名) 及び QTc 間隔の変化量が 60 msec 超の被験者の割合は 1.4% (285 名中 4 名) であった。

QT 間隔の延長は非臨床試験のサルを用いた反復投与試験においても認められ、血中カルシウム濃度との間に負の相関関係が認められること及び低カルシウム血症により発現する QT 間隔延長の際に特徴的である ST 間隔の延長が認められることから、低カルシウム血症に基づく変化と結論した。また、非臨床試験の安全性薬理試験においては *in vitro* の心筋イオンチャネル試験において hERG 電流を阻害しなかったこと、モルモット心室乳頭筋を用いた活動電位持続時間に影響を及ぼさなかったことから、本剤が心筋に対して直接作用し、心臓再分極の遅延を引き起こす可能性はないと結論した (2.6.6 項参照)。

2°HPT 患者を対象とした臨床試験において得られた QTc 間隔データについて補正血清カルシウム濃度との相関を検討した結果、すべての試験でプラセボ群を含め負の相関関係が認められ、二重盲検比較試験では本剤群とプラセボ群の回帰直線の傾きは同様であった。また、単回投与試験において血漿中シナカルセト濃度と QTc 間隔について検討した結果、相関関係は明らかでなかった。これらのことから、臨床試験においても非臨床試験と同様に、QTc 間隔の延長は血中カルシウム濃度の低下を介した可能性が強く示唆され、本剤の直接作用は否定されたと考えられた。なお、ICH E14 ガイドラインに示された閾値である、QTc 間隔が変化量で 60 msec 超又は QTc 間隔が 500 msec 超の被験者においては、QT 間隔の延長に起因する死亡に至った有害事象の発現はなく、また、発現した有害事象には、閾値以下の被験者と比較して差は認められなかった。

以上、本剤の投与により QTc 間隔の延長が認められたが、QTc 間隔の延長は血中カルシウム濃度の低下を介した変動であり、本剤の直接作用とは考えられなかった。したがって、本剤の使用においては血中カルシウム濃度をモニターすることが重要であると考えられた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因である、性別、年齢、体重、原疾患（糖尿病性腎症の有無）、合併症（虚血性心疾患又は高血圧の有無）及び透析歴について、比較的良好にみられる有害事象を集計した結果を2.7.4.2.1.1.3項に、死亡に至った有害事象を集計した結果を2.7.4.2.1.2項に、その他の重篤な有害事象を集計した結果を2.7.4.2.1.3項に、その他の重要な有害事象を集計した結果を2.7.4.2.1.4項に記載した。

内因性要因の分析からは、年齢が65歳以上の被験者において、比較的良好にみられる有害事象、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現割合が高かった。なお、原疾患が糖尿病性腎症の被験者において、比較的良好にみられる有害事象、死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象の発現割合が高く、虚血性心疾患を合併症とする被験者においては比較的良好にみられる有害事象、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現割合が高かった。原疾患及び合併症は集計を行う上で有害事象発現のリスクの高いと考えられる被験者集団として、糖尿病性腎症、虚血性心疾患及び高血圧を設定して分類した。高血圧を合併症とする被験者においては発現割合に差は認められなかったが、糖尿病性腎症を原疾患とする被験者及び虚血性心疾患を合併症とする被験者においては、想定していたように、有害事象の発現割合が高かった。

なお、肝機能障害がChild-Pugh分類で中等度及び高度の肝機能障害を有する被験者では本剤の無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）が肝機能正常者と比較してそれぞれ2.4及び4.2倍に上昇した（2.7.2.2.2.3項参照）。したがって、Child-Pugh分類で中等度及び高度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する際には血清 intact PTH濃度及び血清カルシウム濃度をモニタリングし、慎重に投与を行うことが必要と考えられた。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として透析方法（HD及びPD）、透析液カルシウム濃度（3.0 mEq/L未満及び3.0 mEq/L以上）及び併用薬（投与開始時のビタミンD製剤及びリン吸着剤の使用）が考えられる。

透析方法について、比較的良好にみられる有害事象をHD及びPD別に集計した結果を2.7.4.2.1.1項に記載した。また、投与開始時の透析液カルシウム濃度及び併用薬について、比較的良好にみられる有害事象を集計した結果を2.7.4.2.1.1.3項に記載した。

外因性要因の分析からは投与開始時の併用薬としてリン吸着剤を使用していない被験者において、比較的良好にみられる有害事象、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現割合が高かった。また、低カルシウム血症及びそれに関連すると考えられる有害事象の発現は、投与開始時の透析液カルシウム濃度及び投与開始時にビタミンD製剤を併用していない被験者において高く、本剤の投与を開始する際には注意を払う必要があると考えられた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

1) 他剤が本剤へ与える影響

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験成績より、シナカルセトの代謝に関与するチトクローム P450(CYP)分子種は主として、CYP3A4、CYP2D6 及び CYP1A2 であると推察された(2.6.4.5 項参照)。シナカルセトの代謝に関与する CYP3A4 は、多くの薬剤を代謝し薬物相互作用の原因となりうるため、海外において健康成人男子を対象に CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールが本剤の薬物動態に与える影響について検討した結果、ケトコナゾールとの併用により、本剤 90 mg 投与時の AUC が 2.3 倍上昇した (20010206 試験)。このことから、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール及びエリスロマイシンなど) と併用する際には、本剤の投与量を調整すると共に、血清 intact PTH 濃度又は血清カルシウム濃度をモニタリングするのが望ましいと考えられた。また、グレープフルーツジュースも CYP3A4 の阻害作用を有することが知られているため^{8)、9)}、本剤服用中はグレープフルーツの摂取は控えることが望ましいと考えられた。

2) 本剤が他剤へ与える影響

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験成績より、シナカルセトは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 で代謝される薬剤の薬物動態に与える影響は少ないものと考えられた。しかしながら、CYP2D6 に対する IC₅₀ は 0.0609 µmol/L と小さく、強い阻害作用を示した。そのため、国内において健康成人男子を対象にデキストロメトルファン[®]の薬物動態に与える影響について検討した結果、本剤 (50 mg) との併用により、デキストロメトルファン 30 mg 投与時の C_{max} は約 7 倍、AUC は約 11 倍上昇した (A15 試験)。また、海外においても本剤はアミトリプチリン (980234 試験) 及びデシプラミン (20040151 試験) の薬物動態に影響を与えることが確認されていることから、CYP2D6 で代謝される薬剤 (三環系抗うつ薬、フェノチアジン系及びブチロフェノン系抗精神病薬並びにフレカイニドなど) と併用する際には、併用による有害事象の発現に十分注意し、必要に応じてこれらの薬剤又は本剤の投与量を調整することが望ましいと考えられた。

一方、海外において健康成人男子を対象に本剤がワルファリンの薬物動態に与える影響について検討した結果、本剤は(R)-及び(S)-ワルファリンの薬物動態及び薬力学 (プロトロンビン時間及び第VII血液凝固因子活性) に影響を及ぼさないことが確認された (990778 試験)。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳児の使用

非臨床試験では、胎児血漿から母動物血漿中濃度の 1/10 のシナカルセトが検出され (2.6.6.6.2.3 項参照)、シナカルセトの乳汁中への移行も認められた (2.6.4.6.3 項参照)。また、生殖発生毒性試験では胎児体重及び授乳期の出生児の体重が低値を示した。なお、催奇形性はなかった (2.6.6.6 項参照)。一方、臨床試験では、妊娠及び授乳中の女性は安全性を考慮し除外したため、妊娠及び授乳時の安全性についての情報は得られていない。したがって、添付文書 (案) の使用上の注意「5.妊婦、産婦、授乳婦への投与」には以下のように記載した。

「(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット及びウサギ) で母動物の低カ

ルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎盤を通過することが報告されている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されており、授乳期新生児の体重増加抑制が認められている。]

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の臨床試験では健康成人及び2°HPT患者に1日1回100 mgを経口投与して忍容性を確認しているが、それを超える用量の投与経験はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

非臨床試験において、特異的な中枢系に対する作用は認められておらず、反復投与毒性試験において休薬後に退薬症候は認められていないことから、本剤には薬物依存性はないものと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすと考えられる有害事象並びに精神機能の障害を示唆する有害事象は発現していない。

2.7.4.6 市販後データ 資料 5.3.6

1) 投与被験者数

本剤は、透析施行中の腎不全患者における 2°HPT 及び副甲状腺癌患者における高カルシウム血症を適応として 2004 年 3 月 8 日に米国で初めて承認され、同年 4 月 5 日に商品名 Sensipar® として発売された。その後、2007 年 4 月 9 日現在、透析施行中の慢性腎不全 (CKD) 患者における 2°HPT を適応として 34 ヶ国で、副甲状腺癌患者における高カルシウム血症を適応として 33 ヶ国で承認されている。20■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日までの 3 年間に推定 357858 人の患者 (130800 人年) に本剤は投与された。第 1 回から第 6 回までの半年ごとの*定期的安全性最新報告 (PSUR) に記載された投与患者数を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6-1 投与患者数

	期間	人年	人数
第 1 回 PSUR	20■■■■~20■■■■	3841	17688
第 2 回 PSUR	20■■■■~20■■■■	10163	26178
第 3 回 PSUR	20■■■■~20■■■■	18444	41071
第 4 回 PSUR	20■■■■~20■■■■	23208	44339
第 5 回 PSUR	20■■■■~20■■■■	34404	94967
第 6 回 PSUR	20■■■■~20■■■■	40740	113615
合計	20■■■■~20■■■■	130800	357858

2) 有害事象の発現状況

20■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日までの 3 年間に Amgen 社が自発報告/市販後試験/規制当局からの報告、臨床試験及び文献から収集した有害事象の集計が、本剤の第 6 回 PSUR に記載されている。この集計を海外市販後の有害事象の発現状況として以下に示した。

第 6 回 PSUR には、20■■年■■月■■日以降に Amgen 社が自発報告/市販後試験/規制当局からの報告、臨床試験及び文献から収集し医学的に確認された重篤な有害事象のうち、企業中核安全性情報 (CCSI) から予測できない 323 名 (639 件) の重篤な有害事象が記載されている (表 2.7.4.6-2)。

重篤な有害事象 323 名 (639 件) を MedDRA (version 10.0) の SOC により分類したところ、「心臓障害」が 639 件中 74 件 (12.4%) と最も多く、次いで「胃腸障害」69 件 (10.8%)、「全身障害および投与局所様態」64 件 (10.0%) が多かった。

* : 新薬承認情報提供時に追記

表 2.7.4.6-2 20 年 月 日以降に Amgen 社が収集した医学的な裏付けのある CCSI から予測
できない重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類

(発現件数)

器官別大分類 (SOC)	自発報告等*	臨床試験	文献報告	計	構成比 (%)
重篤な有害事象発現患者数 (名)	239	70	12	2	323
血液およびリンパ系障害	10	3	0	0	13
心臓障害	57	21	1	0	79
先天性、家族性および遺伝性障害	2	0	0	0	2
耳および迷路障害	2	0	0	2	4
内分泌障害	3	2	0	0	5
眼障害	11	1	0	0	12
胃腸障害	43	24	2	0	69
全身障害および投与局所様態	46	14	4	0	64
肝胆道系障害	14	1	0	0	15
免疫系障害	2	1	0	0	3
感染症および寄生虫症	26	18	1	0	45
傷害、中毒および処置合併症	19	3	0	0	22
臨床検査	30	1	0	0	31
代謝および栄養障害	29	16	3	0	48
筋骨格系および結合組織障害	15	5	1	0	21
良性、悪性および詳細不明の新生物	8	1	1	0	10
神経系障害	44	11	0	0	55
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0	0	0	1
精神障害	10	3	0	0	13
腎および尿路障害	9	2	3	0	14
生殖系および乳房障害	1	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	6	0	0	26
皮膚および皮下組織障害	33	2	0	0	35
外科および内科処置	7	1	2	0	10
血管障害	27	12	1	1	41
計	469	148	19	3	639

*: 自発報告/市販後試験/規制当局からの報告

3) 注意を必要とする有害事象

第 1 回から第 6 回までの本剤の PSUR (20 年 月 日 ~ 20 年 月 日) に基づき、Amgen 社は心臓障害、痙攣、下痢、肝障害、過敏症反応、筋痛及び筋炎、神経系障害及び膀胱炎に関する事象に焦点を絞った調査を継続することとした。以下に PSUR に記載された Amgen 社の見解を示した。

なお、痙攣、膀胱炎、心臓障害については、米国腎不全患者の統計 (USRDS) データベースから透析患者の推定発生率に基づき、標準化罹患比 (SIR) を計算した。

注) SIR (Standardized Incidence Ratio 標準化罹患比)

$$= \frac{\text{観察罹患数}}{\text{期待罹患数}}$$

$$= \frac{\text{本剤を投与された患者で観察された罹患数の総和}}{\sum \{ (\text{米国腎不全患者の年齢階層別罹患率}) \times (\text{本剤を投与された患者のその年齢階層別人口}) \}}$$

標準化罹患比とは、複数の集団における疾病の発生や死亡の頻度を比較するときに、対象集団の年齢・性別等の頻度の差による影響を除くため、あらかじめ年齢等の構成を標準集団に合わせて補正（標準化）した値（期待罹患数）で比を計算することである。なお、期待罹患数は、対象集団（本剤を投与された患者の集団）のそれぞれの年齢階層別人口に、標準集団（米国腎不全患者の集団）のそれぞれの年齢階層別罹患率（%）をそれぞれ乗じたものを総和して求める。

本剤を投与された患者集団での有害事象の発現が米国腎不全患者集団でのそれより大きければ、比は 1.0 より大きくなり、小さければ 1.0 より小さくなる。

(1) 心臓障害

CKD 患者における心血管疾患のリスクは一般集団に比べて高いことが知られている。

シナカルセト塩酸塩に関連する全世界の有害事象を網羅する Amgen 社の安全性データベースを検索して、医学的な裏付けのある心臓障害の報告を抽出した。抽出の際には「心臓障害」という MedDRA、SOC を用いて検索を行った。

シナカルセト塩酸塩の発売から累積すると、シナカルセト塩酸塩に関連した心臓障害として医学的な裏付けのある報告を Amgen 社はこれまでに 129 名入手している（臨床試験：7 名、文献：1 名、限定された患者での使用：25 名、規制当局：3 名、市販後試験：5 名、自発報告：88 名）。129 名の医学的な裏付けのある報告において 164 件の心臓障害が記載され、そのうちの 97 件が重篤、67 件が非重篤であった。これらの 164 件の心臓障害のうち 113 件は試験以外の報告によるものであり、10000 患者・年当たり 8.2 件の報告率となる。

末期腎不全（ESRD）患者では著しい電解質異常、体液量の大きな変化、冠動脈疾患の進行と尿毒症性心筋症に起因する基礎心疾患が不整脈の原因となっており、不整脈は ESRD 患者集団で比較的多くみられる疾患である。しかし、シナカルセト塩酸塩は血清カルシウム値を顕著に低下させる可能性があるため、Amgen 社は、特に不整脈に注目して、すべての心臓障害を綿密に監視している。市販後のシナカルセト塩酸塩の投与患者における不整脈の発現状況を俯瞰するため、USRDS データベースを用いて算出した透析患者における不整脈の推定発生率に基づいて SIR を算出した。ただし、USRDS のデータベースで確認できる臨床的事象は入院記録から得られたものであるため、入院に至った有害事象のみが解析対象となっている。不整脈の SIR は 0.0004 であった。心室性不整脈の SIR は 0.0005、上室性不整脈の SIR は 0.0002 であった。

シナカルセト塩酸塩の CDS に心臓障害は記載されていない。Amgen 社は、シナカルセト塩酸塩の発売以降に集積した低血圧及び心不全増悪に関する安全性情報の解析を第 6 回 PSUR 収

集期間中に行った。その結果、低血圧又は心不全増悪の個別症例の検討では、全般的に既存の心不全又は関連する合併症があるものの、一部の患者においては、低血圧又は心不全増悪はシナカルセト塩酸塩の投与開始と関連していたと推測される。しかし、シナカルセト塩酸塩投与前のカルシウム濃度及び事象発現時のカルシウム濃度に関する情報やその他の情報が不十分であった。このため、低血圧又は心不全増悪の発現を予測できるような臨床検査所見や臨床所見を特定することはできなかった。透析施行中のCKD患者においてうっ血性心不全の合併率が高い(39.9%、糖尿病も有する患者では54.1%)ことを考慮すると、シナカルセト塩酸塩と心不全増悪又は低血圧との関連性を強く示唆するものではない。本解析の結果、「低血圧及び心不全増悪」に関する記載をシナカルセト塩酸塩のCDSに追記する予定である。この追記の詳細は次回のシナカルセト塩酸塩第7回PSURに記載する。

Amgen社は現在、心血管事象及び死亡に対するシナカルセト塩酸塩の改善効果を評価する試験を実施している。この試験結果も含め、Amgen社はシナカルセト塩酸塩に関連する心臓障害について継続して情報収集し、新たな安全性に関わる重要な知見が得られた場合には適切な措置を講じる予定である。

(2) 痙攣

透析施行中のCKD患者は痙攣のリスクが高いことが知られている。痙攣の原因として、代謝産物の蓄積、血圧の変動及び電解質異常(低カルシウム血症を含む)が考えられる。危険因子は、脳血管疾患の既往、高血圧、高血圧性又はアルミニウム脳症、低血圧、空気塞栓症及び代謝性疾患(低カルシウム血症、高ナトリウム血症など)が含まれる。また、ペニシリン、セファロスポリン、シクロスポリン、メペリジン、テオフィリン、メトクロプラミド又はリチウムの投与を受けているCKD患者では発作の発現リスクが高い。シナカルセト塩酸塩の臨床試験における痙攣の発現率はシナカルセト塩酸塩投与群がプラセボ投与群に比べて高く、ほとんどの場合、発作障害の基礎疾患の既往を有する被験者での報告頻度が高かった。発作の発現率に見られた変化の機序は不明であるが、血清カルシウム濃度の有意な低下により発作の閾値が低下すると考えられる。

シナカルセト塩酸塩に関連した痙攣に関して、Amgen社の国際安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。報告の検索にはMedDRA高位グループ用語(HLGT)の「発作(亜型を含む)」を用いた。シナカルセト塩酸塩の市販後報告を累積した結果、シナカルセト塩酸塩に関連した痙攣として医学的な裏付けのある報告をAmgen社ではこれまでに37名より入手している(臨床試験:2名、限定された患者での使用:2名、市販後試験:2名、自発報告:31名)。これら37名より報告された37件の痙攣のうち、31件が重篤、6件が非重篤であった。これらの37件の痙攣のうち、31件は試験以外からの報告によるものであり、10000患者・年あたりの報告件数は2.2件となる。

第6回PSUR報告期間中にAmgen社は、終了したシナカルセト塩酸塩の臨床試験結果を合算して「発作」の解析を行った。シナカルセト塩酸塩投与群における発作の発現頻度は、対照群における頻度よりも高かった。シナカルセト塩酸塩と発作の関連は、シナカルセト塩酸塩投与による低カルシウム血症及びビタミンD類似体、リン吸着剤、栄養補助食品、その他の治療によりカルシウム濃度やリン酸塩濃度が積極的に管理された透析患者での低カルシウム血

症に起因する可能性がある。また、入院に至った発作の SIR は、二重盲検比較試験でのプラセボ投与群で 0.17、シナカルセト塩酸塩投与群で 0.34、全ての臨床試験の合算でのシナカルセト塩酸塩投与患者で 0.23 であった。このように、SIR が 1.0 よりも小さいことから発作の頻度は、シナカルセト塩酸塩を投与された臨床試験の患者群の方が、米国腎不全患者の集団よりも低いことがわかる。このことは、臨床試験の適格性基準により最近の発作歴のある患者が除外されていることに起因する可能性が高いと考えられる。

現行のシナカルセト塩酸塩の CDS では、本剤投与に伴う痙攣のリスクが適切に記載されている。痙攣は低カルシウム血症の症状として現れる可能性があるため、シナカルセト塩酸塩投与中の患者に対しては低カルシウム血症の発現の有無を監視しなければならない。

(3) 下痢

胃腸症状は、CKD 患者において比較的好くみられるものであり、症状の発現には複数の原因が関与していると考えられる。CKD 患者では、小腸に運動異常と細菌の過度の増殖が認められる頻度が高い。このような変化と胃腸症状との相関性は低いが、腸運動の障害により下痢を説明できる場合もある。

下痢に関して、Amgen 社の国際安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。報告の検索には MedDRA 高位用語 (HLT) の「下痢 (感染性を除く)」を用いた。シナカルセト塩酸塩の市販後報告を累積した結果、シナカルセト塩酸塩に関連した下痢として医学的な裏付けのある報告を Amgen 社ではこれまでに 71 名より入手している (文献: 7 名、限定された患者での使用: 6 名、規制当局: 3 名、自発報告: 55 名)。これら 71 名より報告された 71 件の痙攣のうち、6 件が重篤、65 件が非重篤であった。これら 71 件の下痢のうち、65 件は臨床試験以外の情報源からの報告であり、10000 患者・年あたりの報告件数は 4.7 件となる。

シナカルセト塩酸塩の CDS に下痢は記載されていない。Amgen 社は、シナカルセト塩酸塩の発売以降に集積した下痢に関する安全性情報の解析を第 6 回 PSUR 収集期間中に行った。2°HTP 及び CKD を有する透析施行中の被験者を対象とする 3 つの第 III 相試験から得られたデータを再検討し、シナカルセト塩酸塩投与群において発現率 $\geq 5\%$ の有害事象及びシナカルセト塩酸塩投与群においてプラセボ投与群よりも高い発現率の有害事象を評価した。この結果、下痢はシナカルセト塩酸塩投与群において発現率 $> 20\%$ であることが認められたが、プラセボ群でも同様の発現率であった。

また、Amgen 社の安全性データベースから検索・抽出された下痢を発現した報告の再検討により、シナカルセト塩酸塩投与と下痢の発現との間に強い時間的相関のある報告、すなわち、シナカルセト塩酸塩の投与開始又は増量後 1 週間以内に下痢を発現した報告が 19 例特定された。また、シナカルセト塩酸塩の再投与後に再発した報告が 11 例特定された。

以上の安全性解析の結果、「下痢」に関する記載をシナカルセト塩酸塩 CDS に追記する予定である。この追記の詳細は次回のシナカルセト塩酸塩第 7 回 PSUR に記載する。

(4) 肝障害

シナカルセト塩酸塩に関連した重篤な肝障害は、Amgen 社の安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。検索には MedDRA の標準検索式 (SMQ) として「肝

炎、非感染性」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝関連障害性疾患」、「肝臓関連検査、徴候及び症状」を用いた。

シナカルセト塩酸塩の発売から累積すると、シナカルセト塩酸塩に関連した14名の医学的な裏付けのある重篤な肝障害がAmgen社に報告されている（臨床試験：1名、限定された患者での使用：1名、市販後試験：2名、規制当局：1名、自発報告：9名）。これら14名より次の18件の重篤な肝事象が報告された。これら18件の重篤な肝障害のうち、14件は試験以外の報告によるものであり、10000患者・年あたりの報告件数は1.0件となる。

肝障害はシナカルセト塩酸塩のCDSに記載されておらず、現在までの情報は本剤のこれまでの安全性プロファイルを変更させるものではない。今後も、肝障害について継続して注意深く情報収集する予定である。

(5) 過敏症反応

過敏症反応を示唆する事象に関して、Amgen社の国際安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。過敏症を示唆する報告を特定するため、SMQとして「血管浮腫」、「アナフィラキシー反応」及び「重度皮膚反応」を用いた。

シナカルセト塩酸塩の発売から累積すると、シナカルセト塩酸塩に関連した過敏症反応の可能性を示唆するものとして医学的な裏付けのある報告をAmgen社ではこれまでに131名より入手している（臨床試験：7名、文献：3名、限定された患者での使用：14名、市販後試験：1名、規制当局：1名、自発報告：105名）。これら131名より過敏症反応の可能性を示唆する事象が179件報告され、うち58件が重篤、121件が非重篤であった。

過敏症反応の可能性を示唆するこれら179件の事象のうち、150件は試験以外の報告によるものであり、10000患者・年あたりの報告件数は10.8件となる。

第4回PSURの報告期間に過敏症及び発疹をシナカルセト塩酸塩のCDSに追加した。現時点までに報告された情報は、シナカルセト塩酸塩に関してこれまでに確認されたリスクプロファイルを変更するには至らず、CDSの更なる改訂は不要である。Amgen社は、シナカルセト塩酸塩と関連する過敏症反応を示唆する事象（血管浮腫と中毒性表皮壊死融解症を含む）について継続して注意深く情報収集する予定である。

(6) 筋痛及び筋炎

筋痛及び筋炎を示唆する事象に関して、Amgen社の安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。検索にはMedDRA、HLGTの「筋障害」、「酵素検査NEC」及びHLTの「無力症」を用いた。検索されたPTを医学的に考察し、関連のある報告を特定した。

シナカルセト塩酸塩の発売から累積すると、シナカルセト塩酸塩に関連した筋痛及び筋炎として医学的な裏付けのある報告をAmgen社ではこれまでに84名より入手している（臨床試験：4名、限定された患者での使用：5名、市販後試験：1名、規制当局：5名、自発報告：69名）。これら84名より筋痛及び筋炎を示唆する事象が92件報告され、うち19件が重篤、73件が非重篤であった。筋痛及び筋炎を示唆するこれら92件の事象のうち、81件は試験以外の報告によるものであり、10000患者・年あたりの報告件数は5.9件となる。

筋痛は低カルシウム血症の症状としてシナカルセト塩酸塩のCDSに記載されている。本報

告期間中に入手した報告のうち、本事象発現時のカルシウム濃度のデータが提供されたものは極めて少数であった。Amgen社は、シナカルセト塩酸塩の発売以降に集積した横紋筋融解とミオパシーに関する安全性情報の解析を第6回PSUR収集期間中に行った。本解析の結果、シナカルセト塩酸塩CDSの変更は現時点では必要ないと考えられた。

本報告の情報は、シナカルセト塩酸塩に関してこれまでに確認されたリスクプロファイルを変更するには至らず、CDSの改訂は現段階では不要である。Amgen社は、シナカルセト塩酸塩と関連する筋痛及び筋炎の監視を今後も継続し、安全性シグナルを示唆する重要な所見が新たに得られた場合は、適切な措置を講じる。

(7) 神経系障害

シナカルセト塩酸塩と関連する神経系障害に関して、Amgen社の安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。検索にはMedDRA、SOCの「神経系障害」を用いた。なお、HLGTの「発作（亜型を含む）」にコーディングされる事象については、前項「痙攣」で既に考察しているため、本項では記載しない。

シナカルセト塩酸塩の発売から累積すると、シナカルセト塩酸塩に関連した神経系障害として医学的な裏付けのある報告をAmgen社ではこれまでに146名より入手している（臨床試験：4名、文献：1名、限定された患者での使用：13名、Amgenがスポンサーでない市販後試験：1名、市販後試験：3名、規制当局：2名、自発報告：122名）。これら146名より医学的な裏付けのもとに報告された188件の神経系の事象のうち、47件が重篤、141件が非重篤であった。

188件の神経系障害のうち、162件は試験以外の報告によるものであり、10000患者・年あたりの報告件数は11.7件となる。

神経系障害はシナカルセト塩酸塩のCDSに記載されていない。多くの事象はカルシウム濃度減少時の症状であったが、事象発現時のカルシウム濃度は提供されなかった。低カルシウム血症及びそれに関連して起こりうる症状はシナカルセト塩酸塩のCDSに記載されている。本報告の情報は、シナカルセト塩酸塩に関してこれまでに確認されたリスクプロファイルを変更するには至らず、CDSの改訂は現段階では不要である。Amgen社は、シナカルセト塩酸塩と関連する神経系の事象の監視を今後も継続し、安全性シグナルを示唆する重要な所見が新たに得られた場合は、適切な措置を講じる。

(8) 膵炎

透析施行中のCKD患者における急性膵炎のリスクが高いことが、公表文献で報告されている。最近の文献によると、急性膵炎のリスクを腹膜透析患者と血液透析患者とで比較した結果、前者でリスクが高いことが示唆されている。

シナカルセト塩酸塩と関連する膵炎に関して、Amgen社の安全性データベースを検索し、医学的な裏付けのある報告を特定した。SMQには「急性膵炎」を用いた。

シナカルセト塩酸塩の発売から累積すると、本剤投与に伴う膵炎として医学的な裏付けのある報告をAmgen社ではこれまでに9名より入手している（臨床試験：2名、限定された患者での使用：1名、自発報告：6名）。これら9名より膵炎が10件報告され、うち7件が重篤、3件が非重篤であった。

9件の膵炎のうち、7件は試験以外の報告によるものであり、10000患者・年あたりの報告

件数は 0.5 件となる。

市販後のシナカルセト塩酸塩の投与患者における膣炎の発現状況を俯瞰するため、USRDS データベースにを用いて算出した透析患者における膣炎の推定発生率を用いて SIR を算出した。ただし、USRDS のデータベースで確認できる臨床的事象は入院記録から得られたものであるため、入院に至った有害事象のみが解析対象となっている。膣炎の SIR は 0.0017 であった。自発報告がどの程度過少に報告されていたかは不明であるが、膣炎による入院のうち Amgen 社が報告を入手した割合が 1%であると仮定すると、膣炎の SIR は 0.17 となる。

膣炎はシナカルセト塩酸塩の CDS に記載されていない。本報告の情報は、シナカルセト塩酸塩に関してこれまでに確認されたリスクプロファイルを変更するには至らず、CDS の改訂は現段階では不要である。Amgen 社は、シナカルセト塩酸塩と関連する膣炎の事象の監視を今後も継続し、安全性シグナルを示唆する重要な所見が新たに得られた場合は、適切な措置を講じる。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (1/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
血液およびリンパ系障害								
貧血	10(6.2)	10	43(10.5)	50	53(9.2)	60	7(6.9)	7
播種性血管内凝固	10(6.2)	10	18(4.4)	21	28(4.9)	31	4(4.0)	4
鉄欠乏性貧血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
白血球減少症			15(3.6)	15	15(2.6)	15	2(2.0)	2
リンパ節症			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
悪性貧血			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
赤血球増加症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
脾腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血小板減少症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎性貧血			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
出血性素因			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心臓障害								
急性心筋梗塞	9(5.6)	11	64(15.6)	99	73(12.7)	110	5(5.0)	10
狭心症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
不安定狭心症	1(0.6)	1	7(1.7)	9	8(1.4)	10		
大動脈弁閉鎖不全症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
大動脈弁狭窄			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
不整脈			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心房細動			14(3.4)	17	14(2.4)	17		
心房頻脈	1(0.6)	2	10(2.4)	11	11(1.9)	13	1(1.0)	1
第一度房室ブロック			1(0.2)	3	1(0.2)	3		
徐脈			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心不全			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
慢性心不全			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心拡大			5(1.2)	5	5(0.9)	5	1(1.0)	1
冠動脈狭窄			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
期外収縮			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
高血圧性心疾患			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
QT延長症候群			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
僧帽弁閉鎖不全症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心筋梗塞	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
心筋虚血	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
動悸	2(1.2)	2	7(1.7)	8	9(1.6)	10	3(3.0)	5
肺動脈弁閉鎖不全症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
洞性徐脈			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
上室性期外収縮			5(1.2)	6	5(0.9)	6		
上室性頻脈	1(0.6)	1	1(0.2)	1	1(0.2)	1		
頻脈	2(1.2)	2	1(0.2)	1	3(0.5)	3		
心室性期外収縮	1(0.6)	1	4(1.0)	5	5(0.9)	6	2(2.0)	3
心室肥大			3(0.7)	4	3(0.5)	4		
心室壁運動低下			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
うっ血性心筋症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心室機能不全			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心弁膜疾患			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (2/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
耳および迷路障害	5(3.1)	5	23(5.6)	28	28(4.9)	33	3(3.0)	3
耳介軟骨膜炎							1(1.0)	1
耳介腫脹			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
耳痛			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
メニエール病			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
耳鳴	1(0.6)	1	3(0.7)	4	4(0.7)	5	1(1.0)	1
回転性眩暈	2(1.2)	2	9(2.2)	9	11(1.9)	11		
頭位性眩暈			7(1.7)	7	7(1.2)	7		
耳閉	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
耳不快感	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2	1(1.0)	1
突発難聴			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
内分泌障害			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
甲状腺腫			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
眼障害	9(5.6)	9	94(22.9)	130	103(18.0)	139	7(6.9)	10
眼の異常感	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2	1(1.0)	1
眼精疲労	1(0.6)	1	10(2.4)	14	11(1.9)	15	1(1.0)	1
眼瞼炎			1(0.2)	2	1(0.2)	2	1(1.0)	1
アレルギー性眼瞼炎	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
白内障	1(0.6)	1	11(2.7)	12	12(2.1)	13		
霰粒腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
結膜出血	2(1.2)	2	23(5.6)	26	25(4.4)	28	1(1.0)	1
結膜浮腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
結膜炎			12(2.9)	12	12(2.1)	12	2(2.0)	2
アレルギー性結膜炎	1(0.6)	1	11(2.7)	11	12(2.1)	12	1(1.0)	1
眼乾燥			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
眼瞼紅斑	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
眼脂			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
眼出血			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
眼痛			4(1.0)	4	4(0.7)	4	1(1.0)	2
眼瞼浮腫			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
緑内障			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
虹彩炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
眼充血			13(3.2)	14	13(2.3)	14		
光視症	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
老視			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
網膜出血			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
網膜症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
視覚障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
硝子体浮遊物			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
硝子体出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
硝子体混濁			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
強膜出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
眼の異物感			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
結膜充血			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
眼そう痒症			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
角膜リポイド環			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (3/12)

試験薬剤 試験デザイン	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト 塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
	A06,A10		A04,A05,A07, A11,A12		シナカルセト 塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
胃腸障害	78(48.1)	168	329(80.0)	964	407(71.0)	1132	39(38.6)	90
腹部不快感	3(1.9)	3	19(4.6)	21	22(3.8)	24		
腹部膨満	5(3.1)	8	39(9.5)	51	44(7.7)	59	3(3.0)	5
腹痛	2(1.2)	2	40(9.7)	51	42(7.3)	53	7(6.9)	7
下腹部痛	1(0.6)	1	7(1.7)	7	8(1.4)	8		
上腹部痛	4(2.5)	4	41(10.0)	54	45(7.9)	58	4(4.0)	4
急性腹症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
裂肛			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
アフタ性口内炎	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
口唇炎			9(2.2)	9	9(1.6)	9		
大腸炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
虚血性大腸炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
結腸ポリープ			6(1.5)	6	6(1.0)	6		
便秘	5(3.1)	6	42(10.2)	69	47(8.2)	75	6(5.9)	7
下痢	10(6.2)	16	71(17.3)	112	81(14.1)	128	11(10.9)	11
口内乾燥			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
十二指腸穿孔			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
十二指腸ポリープ			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
十二指腸潰瘍			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
十二指腸炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2	1(1.0)	1
消化不良	6(3.7)	8	23(5.6)	27	29(5.1)	35	5(5.0)	5
腸炎			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
おくび			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
変色便	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
胃ポリープ			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
胃潰瘍			7(1.7)	7	7(1.2)	7		
出血性胃潰瘍	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
胃炎	2(1.2)	2	19(4.6)	25	21(3.7)	27		
びらん性胃炎			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
出血性胃炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
胃腸障害	2(1.2)	2	16(3.9)	16	18(3.1)	18		
胃腸出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
歯肉出血			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
歯肉痛			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
歯肉腫脹			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
歯肉炎	2(1.2)	2	9(2.2)	11	11(1.9)	13	3(3.0)	3
舌炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
舌痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血便排泄			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
痔核	2(1.2)	2	10(2.4)	10	12(2.1)	12	2(2.0)	2
裂孔ヘルニア			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
胃酸過多			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
イレウス	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
口唇乾燥			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
メレナ	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
腸間膜閉塞			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
悪心	34(21.0)	42	89(21.7)	128	123(21.5)	170	14(13.9)	18
食道炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
口腔内不快感			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
慢性膵炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
耳下腺腫大			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
歯周病			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
歯周炎			4(1.0)	5	4(0.7)	5	1(1.0)	1
肛門周囲炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (4/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
腹膜炎			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
肛門周囲そう痒症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
歯根嚢胞			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
直腸脱			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
逆流性食道炎			13(3.2)	13	13(2.3)	13	1(1.0)	1
流涎過多			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
胃不快感	22(13.6)	25	106(25.8)	130	128(22.3)	155	8(7.9)	12
口内炎	3(1.9)	3	10(2.4)	10	13(2.3)	13	2(2.0)	3
黒毛舌	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
舌変色							1(1.0)	1
歯の障害			3(0.7)	3	3(0.5)	3	1(1.0)	1
歯痛	4(2.5)	4	12(2.9)	12	16(2.8)	16	2(2.0)	2
嘔吐	23(14.2)	29	60(14.6)	92	83(14.5)	121	4(4.0)	6
胃十二指腸炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
口唇のひび割れ			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
口唇水疱			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
小腸出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心窩部不快感			7(1.7)	7	7(1.2)	7		
痔出血	2(1.2)	2	5(1.2)	5	7(1.2)	7		
食道静脈瘤			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
ブルネル腺過形成			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
食道腫瘍			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
口の感覚鈍麻			3(0.7)	4	3(0.5)	4		
消化管運動障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
びらん性十二指腸炎	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
歯牙破折			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
びらん性食道炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
全身障害および投与局所様態	34(21.0)	60	132(32.1)	219	166(29.0)	279	22(21.8)	34
無力症	1(0.6)	1	5(1.2)	5	6(1.0)	6		
石灰沈着症	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
胸部不快感	2(1.2)	4	17(4.1)	17	19(3.3)	21	4(4.0)	5
胸痛	5(3.1)	5	24(5.8)	24	29(5.1)	29	3(3.0)	3
悪寒			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
嚢胞			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
顔面浮腫			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
疲労	1(0.6)	1	3(0.7)	3	4(0.7)	4	1(1.0)	1
異常感	4(2.5)	7	22(5.4)	25	26(4.5)	32	2(2.0)	2
冷感			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
熱感	2(1.2)	2	2(0.5)	2	4(0.7)	4		
局所腫脹	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
倦怠感	12(7.4)	15	30(7.3)	50	42(7.3)	65	9(8.9)	9
腫瘍			6(1.5)	6	6(1.0)	6		
浮腫	2(1.2)	3	7(1.7)	7	9(1.6)	10		
末梢性浮腫	7(4.3)	8	20(4.9)	28	27(4.7)	36	4(4.0)	4
疼痛	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
発熱	6(3.7)	8	18(4.4)	20	24(4.2)	28	5(5.0)	8
突然死			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
腫脹			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
口渇	2(1.2)	2	8(1.9)	8	10(1.7)	10	2(2.0)	2
腋窩痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
静脈穿刺部位腫脹			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
カテーテル留置部位疼痛			3(0.7)	4	3(0.5)	4		
穿刺部位反応			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血管穿刺部位出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
炎症	1(0.6)	1			1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (5/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07, A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07, A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
肝胆道系障害			19(4.6)	22	19(3.3)	22		
胆石症			7(1.7)	7	7(1.2)	7		
肝臓うっ血			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
肝嚢胞			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
肝機能異常			6(1.5)	6	6(1.0)	6		
肝障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
胆嚢ポリープ			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
免疫系障害			21(5.1)	21	21(3.7)	21		
アミロイドーシス			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
過敏症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
季節性アレルギー			18(4.4)	18	18(3.1)	18		
感染症および寄生虫症	40(24.7)	52	308(74.9)	865	348(60.7)	917	30(29.7)	49
急性副鼻腔炎			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
急性扁桃炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
アデノウイルス結膜炎	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
虫垂炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
気管支拡張症			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
気管支炎	1(0.6)	1	5(1.2)	5	6(1.0)	6		
急性気管支炎			9(2.2)	9	9(1.6)	9	1(1.0)	1
慢性気管支炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2	1(1.0)	2
気管支肺炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
蜂巣炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
慢性副鼻腔炎			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
ウイルス性結膜炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
膀胱炎			5(1.2)	7	5(0.9)	7		
齦歯			20(4.9)	22	20(3.5)	22	2(2.0)	2
憩室炎			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
毛包炎			16(3.9)	17	16(2.8)	17		
皮膚真菌感染							1(1.0)	1
せつ	1(0.6)	1	4(1.0)	6	5(0.9)	7		
瘰癧	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
胃腸炎	1(0.6)	1	13(3.2)	15	14(2.4)	16	1(1.0)	1
C型肝炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
単純ヘルペス	1(0.6)	1	5(1.2)	5	6(1.0)	6		
ヘルペスウイルス感染	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
带状疱疹			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
麦粒腫	3(1.9)	4	15(3.6)	22	18(3.1)	26	1(1.0)	1
膿痂疹			4(1.0)	4	4(0.7)	4	1(1.0)	1
インフルエンザ			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
ヘルペス性角膜炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
喉頭炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
乳腺炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
爪白癬			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
鼻咽頭炎	27(16.7)	32	266(64.7)	632	293(51.1)	664	23(22.8)	35
食道カンジダ症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
外耳炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
中耳炎	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
急性中耳炎			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
爪囲炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
肛門周囲膿瘍							1(1.0)	1
咽頭炎	2(1.2)	2	15(3.6)	16	17(3.0)	18	3(3.0)	3
肺炎	1(0.6)	1	4(1.0)	5	5(0.9)	6	1(1.0)	1
歯髄炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎盂腎炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (6/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
膿疱性皮疹			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎膿瘍	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
鼻炎			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
敗血症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
敗血症性ショック			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
唾液腺炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
副鼻腔炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
皮膚感染			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
足部白癬			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
扁桃炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
上気道感染			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
尿道炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
膣感染			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
肝炎ウイルスキャリアー			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
創傷感染			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
咽頭カンジダ症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
感染性表皮嚢胞	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
細菌性関節炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
動静脈瘻部位感染	1(0.6)	1	9(2.2)	11	10(1.7)	12		
骨結核			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
カテーテル留置部位感染			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎嚢胞感染	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
歯肉感染			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
感染性腸炎			4(1.0)	5	4(0.7)	5		
白癬感染			4(1.0)	5	4(0.7)	5		
細菌性結膜炎	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
ウイルス性腸炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
化膿			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
傷害、中毒および処置合併症	30(18.5)	42	234(56.9)	515	264(46.1)	557	38(37.6)	51
動物咬傷			5(1.2)	5	5(0.9)	5	1(1.0)	1
足関節部骨折			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
動静脈瘻血栓症			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
節足動物刺傷	1(0.6)	2	6(1.5)	6	7(1.2)	8		
背部損傷			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
凍瘡			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
眼の熱傷			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
大腿骨頸部骨折			2(0.5)	2	2(0.3)	2	1(1.0)	1
腓骨骨折			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
足骨折			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
手骨折			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
損傷	1(0.6)	1	6(1.5)	6	7(1.2)	7		
関節捻挫	1(0.6)	1	11(2.7)	12	12(2.1)	13	1(1.0)	1
爪裂離	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
眼窩周囲血腫			3(0.7)	3	3(0.5)	3	1(1.0)	1
肋骨骨折	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
引っかき傷			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
漿液腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
脊椎圧迫骨折			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
皮下血腫	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
歯牙損傷			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
ワクチン接種合併症			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
移植血管閉塞			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎周囲血腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腸管ストーマ部出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (7/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
処置後痛			3(0.7)	3	3(0.5)	3	2(2.0)	2
擦過傷	4(2.5)	4	36(8.8)	46	40(7.0)	50	5(5.0)	5
筋挫傷			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
挫傷	6(3.7)	6	45(10.9)	57	51(8.9)	63	5(5.0)	5
処置後出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
創傷	1(0.6)	1	20(4.9)	24	21(3.7)	25	1(1.0)	1
熱傷			9(2.2)	10	9(1.6)	10	1(1.0)	1
創合併症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
動静脈瘻部位合併症	7(4.3)	8	92(22.4)	160	99(17.3)	168	14(13.9)	19
動静脈瘻部位出血	3(1.9)	3	27(6.6)	36	30(5.2)	39	3(3.0)	5
動静脈瘻閉塞	1(0.6)	1	19(4.6)	20	20(3.5)	21		
皮膚裂傷			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
透析不均衡症候群			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
四肢損傷			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
皮膚損傷	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
頸部損傷			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
処置による低血圧	8(4.9)	11	48(11.7)	76	56(9.8)	87	7(6.9)	9
処置による高血圧			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
移植血管合併症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
臨床検査	23(14.2)	29	178(43.3)	289	201(35.1)	318	7(6.9)	8
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
β2ミクログロブリン増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
出血時間延長			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血中アミラーゼ増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中カルシウム異常			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中カルシウム減少	3(1.9)	3	21(5.1)	25	24(4.2)	28		
血中カルシウム増加			10(2.4)	11	10(1.7)	11	1(1.0)	1
血中コレステロール増加			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(2.5)	4	27(6.6)	33	31(5.4)	37	2(2.0)	2
血中ガストリン増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中ブドウ糖減少			3(0.7)	5	3(0.5)	5		
血中铁減少	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
血中乳酸脱水素酵素減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中乳酸脱水素酵素増加			9(2.2)	9	9(1.6)	9		
血中上皮小体ホルモン増加			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血中カリウム増加			9(2.2)	9	9(1.6)	9		
血圧低下			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
血圧上昇	2(1.2)	2	25(6.1)	26	27(4.7)	28	1(1.0)	1
血中トリグリセリド増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
C-反応性蛋白増加	1(0.6)	1	8(1.9)	8	9(1.6)	9	1(1.0)	1
心電図QT補正間隔延長	8(4.9)	8	22(5.4)	29	30(5.2)	37	1(1.0)	1
心電図QT延長	2(1.2)	2	6(1.5)	6	8(1.4)	8		
心電図T波振幅減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
好酸球数増加			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
便潜血	1(0.6)	1	7(1.7)	8	8(1.4)	9		
便潜血陽性			6(1.5)	6	6(1.0)	6		
ヘマトクリット減少	1(0.6)	1	5(1.2)	6	6(1.0)	7	1(1.0)	1
ヘマトクリット増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
ヘモグロビン減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心拍数減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
眼圧上昇			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
肝機能検査値異常			2(0.5)	2	2(0.3)	2		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (8/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
リンパ球数減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血小板数異常			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血小板数減少			7(1.7)	8	7(1.2)	8		
総蛋白減少	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
プロトロンビン時間延長			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
白血球数減少			10(2.4)	12	10(1.7)	12		
白血球数増加			7(1.7)	8	7(1.2)	8		
血中リン増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
駆出率減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
オステオカルシン増加							1(1.0)	1
喀痰培養陽性			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
好酸球百分率増加			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
尿中N-テロペプチド増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
トランスアミナーゼ上昇			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中アルカリホスファターゼ減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中アルカリホスファターゼ増加	4(2.5)	4	22(5.4)	26	26(4.5)	30		
血中アルカリホスファターゼ異常	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
肝酵素上昇			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
脈波形異常			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
代謝および栄養障害	28(17.3)	34	158(38.4)	266	186(32.5)	300	4(4.0)	7
食欲不振	5(3.1)	5	30(7.3)	36	35(6.1)	41		
脱水			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
糖尿病			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
痛風			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
高カルシウム血症			33(8.0)	44	33(5.8)	44	2(2.0)	2
高血糖	1(0.6)	1	4(1.0)	4	5(0.9)	5	1(1.0)	1
高カリウム血症	4(2.5)	4	21(5.1)	30	25(4.4)	34		
高リン酸塩血症			13(3.2)	15	13(2.3)	15		
高尿酸血症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
低アルブミン血症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
低カルシウム血症	13(8.0)	14	48(11.7)	71	61(10.6)	85		
低血糖症			3(0.7)	5	3(0.5)	5		
低カリウム血症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
鉄欠乏			10(2.4)	15	10(1.7)	15		
テタニー	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
食欲減退	7(4.3)	8	31(7.5)	35	38(6.6)	43	3(3.0)	4
高脂血症	1(0.6)	1	3(0.7)	3	4(0.7)	4		
筋骨格系および結合組織障害	34(21.0)	45	220(53.5)	462	254(44.3)	507	35(34.7)	50
関節痛	7(4.3)	7	65(15.8)	93	72(12.6)	100	5(5.0)	6
関節炎			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
無腐性骨壊死							1(1.0)	1
背部痛	5(3.1)	6	49(11.9)	57	54(9.4)	63	8(7.9)	8
骨痛							1(1.0)	1
滑液包炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
胸壁痛			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
側腹部痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
単径部痛			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
関節拘縮			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
関節滲出液			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
関節腫脹			5(1.2)	5	5(0.9)	5	1(1.0)	1
腰部脊椎管狭窄			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
単関節炎			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
筋痙縮	6(3.7)	6	34(8.3)	50	40(7.0)	56	6(5.9)	6
筋攣縮			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (9/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
筋力低下			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
筋骨格痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
筋痛	4(2.5)	5	21(5.1)	25	25(4.4)	30	2(2.0)	3
頸部痛	1(0.6)	1	23(5.6)	26	24(4.2)	27	1(1.0)	1
骨関節炎	1(0.6)	2	6(1.5)	6	7(1.2)	8		
骨粗鬆症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
四肢痛	12(7.4)	12	54(13.1)	66	66(11.5)	78	10(9.9)	10
顎痛	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
関節周囲炎			3(0.7)	3	3(0.5)	3	1(1.0)	1
肩回旋筋腱板症候群			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
肩部痛	4(2.5)	4	33(8.0)	43	37(6.5)	47	4(4.0)	5
脊柱管狭窄症			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
変形性脊椎炎			9(2.2)	9	9(1.6)	9		
後天性脊椎すべり症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
腱障害			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
腱炎	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
腱鞘炎			6(1.5)	7	6(1.0)	7		
弾発指			12(2.9)	12	12(2.1)	12	1(1.0)	1
殿部痛			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
椎間板突出							1(1.0)	1
筋骨格硬直			12(2.9)	13	12(2.1)	13	2(2.0)	2
指変形			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
靭帯障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
四肢不快感			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
滑膜障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
椎間板障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
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(1.9)	3	12(2.9)	12	15(2.6)	15	1(1.0)	1
副腎の良性新生物			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
境界悪性卵巣腫瘍	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
脂肪腫			3(0.7)	3	3(0.5)	3	1(1.0)	1
卵巣癌			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
直腸癌	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
腎細胞癌、病期不明	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
甲状腺新生物			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
肺の悪性新生物			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
大腸癌			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎新生物			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
神経系障害	21(13.0)	27	143(34.8)	221	164(28.6)	248	14(13.9)	15
自律神経失調			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
手根管症候群			14(3.4)	14	14(2.4)	14	1(1.0)	1
脳出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
頸腕症候群			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
痙攣	2(1.2)	2	2(0.5)	2	4(0.7)	4		
意識レベルの低下			2(0.5)	2	2(0.3)	2	1(1.0)	1
浮動性めまい	3(1.9)	3	18(4.4)	21	21(3.7)	24	1(1.0)	1
体位性めまい	1(0.6)	1	5(1.2)	6	6(1.0)	7	1(1.0)	1
構語障害			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
味覚異常	1(0.6)	1	11(2.7)	11	12(2.1)	12		
ジスキネジー			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
頭痛	6(3.7)	9	66(16.1)	87	72(12.6)	96	5(5.0)	5
感覚減退	6(3.7)	7	24(5.8)	27	30(5.2)	34	5(5.0)	5
頭蓋内動脈瘤			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
意識消失	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
片頭痛	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (10/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
神経痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
末梢性ニューロパシー			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
麻痺			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
嗅覚錯誤			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
坐骨神経痛			7(1.7)	7	7(1.2)	7		
感覚障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
傾眠	1(0.6)	1	8(1.9)	8	9(1.6)	9		
失神			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
一過性脳虚血発作			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
視野欠損			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
肋間神経痛	1(0.6)	1	5(1.2)	5	6(1.0)	6		
ラクナ梗塞			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
ミオクローヌス性てんかん			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
口の錯感覚			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
下肢静止不能症候群			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
顔面部神経痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
顔面痙攣			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
精神障害	1(0.6)	1	30(7.3)	36	31(5.4)	37	2(2.0)	2
うつ病			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
失見当識			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
不眠症	1(0.6)	1	21(5.1)	25	22(3.8)	26	1(1.0)	1
易刺激性			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
中期不眠症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
恐怖症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
落ち着きのなさ			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
睡眠障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
チック			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
不安障害							1(1.0)	1
腎および尿路障害	2(1.2)	2	26(6.3)	32	28(4.9)	34		
尿路結石			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
排尿困難			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血尿	1(0.6)	1	17(4.1)	19	18(3.1)	20		
腎萎縮	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
腎出血			6(1.5)	7	6(1.0)	7		
尿道痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
腎腫大			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
非感染性膀胱炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
生殖系および乳房障害	2(1.2)	2	17(4.1)	21	19(3.3)	23		
乳房腫瘍			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
精巣上体炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
線維嚢胞性乳腺疾患			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
乳管拡張症	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
月経過多			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
不規則月経			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
不正子宮出血			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
骨盤痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
前立腺炎			6(1.5)	7	6(1.0)	7		
陰部そう痒症	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
勃起不全			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
呼吸器、胸部および縦隔障害	19(11.7)	23	138(33.6)	227	157(27.4)	250	13(12.9)	20
喘息			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
咳嗽	1(0.6)	1	17(4.1)	23	18(3.1)	24	3(3.0)	3
横隔膜麻痺			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
発声障害	1(0.6)	1	4(1.0)	6	5(0.9)	7		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (11/12)

試験薬剤 試験デザイン	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{*1}		シナカルセト 塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
	試験番号		試験番号					
	A06,A10		A04,A05,A07, A11,A12				A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
呼吸困難	2(1.2)	2	1(0.2)	1	3(0.5)	3	1(1.0)	1
鼻出血	3(1.9)	3	10(2.4)	12	13(2.3)	15		
咯血			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
しゃっくり			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
過換気			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
鼻閉			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
咽喉頭疼痛	2(1.2)	2	29(7.1)	31	31(5.4)	33	3(3.0)	3
咽頭不快感	2(1.2)	2	11(2.7)	14	13(2.3)	16	1(1.0)	1
胸水			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
湿性咳嗽	1(0.6)	1	2(0.5)	3	3(0.5)	4		
肺うっ血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
肺高血圧症			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
肺水腫	1(0.6)	2			1(0.2)	2	1(1.0)	3
アレルギー性鼻炎			7(1.7)	10	7(1.2)	10		
鼻漏	1(0.6)	1	15(3.6)	21	16(2.8)	22	1(1.0)	1
喘鳴			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
上気道の炎症	8(4.9)	8	54(13.1)	87	62(10.8)	95	6(5.9)	7
痰貯留			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
皮膚および皮下組織障害	19(11.7)	20	169(41.1)	286	188(32.8)	306	16(15.8)	21
ざ瘡			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
脱毛症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
円形脱毛症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
水疱			5(1.2)	8	5(0.9)	8		
冷汗	2(1.2)	2	1(0.2)	1	3(0.5)	3		
皮膚囊腫			9(2.2)	10	9(1.6)	10		
皮膚炎			7(1.7)	7	7(1.2)	7		
アレルギー性皮膚炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
接触性皮膚炎	1(0.6)	1	28(6.8)	32	29(5.1)	33	3(3.0)	3
薬疹			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
皮膚乾燥	1(0.6)	1	7(1.7)	7	8(1.4)	8		
湿疹			17(4.1)	21	17(3.0)	21	2(2.0)	2
皮脂欠乏性湿疹			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
貨幣状湿疹			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
紅斑	2(1.2)	2	8(1.9)	8	10(1.7)	10		
皮下出血	5(3.1)	5	32(7.8)	40	37(6.5)	45	5(5.0)	8
紅色汗疹			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
多汗症	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
過角化			9(2.2)	9	9(1.6)	9		
爪の障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
痒疹			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
そう痒症	4(2.5)	4	50(12.2)	55	54(9.4)	59	5(5.0)	5
紫斑			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
発疹	2(1.2)	2	26(6.3)	28	28(4.9)	30	3(3.0)	3
丘疹			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
皮膚硬化症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
脂漏性皮膚炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
ひび・あかざれ			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
皮膚潰瘍			5(1.2)	6	5(0.9)	6		
顔面腫脹	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
蕁麻疹			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
乾皮症			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
全身性そう痒症	1(0.6)	1	13(3.2)	15	14(2.4)	16		
爪甲縦裂症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
中毒性皮疹			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
外科および内科処置			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
動静脈瘻手術			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-1 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した有害事象一覧 (12/12)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験※1		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	139(85.8)	549	408(99.3)	4835	547(95.5)	5384	82(81.2)	386
血管障害	6(3.7)	6	55(13.4)	65	61(10.6)	71	7(6.9)	8
動脈瘤			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
動脈硬化症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
閉塞性動脈硬化症			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
潮紅			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血腫			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
高血圧	4(2.5)	4	27(6.6)	31	31(5.4)	35	5(5.0)	6
低血圧			2(0.5)	2	2(0.3)	2	1(1.0)	1
血液量減少性ショック			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
起立性低血圧			8(1.9)	9	8(1.4)	9		
末梢冷感			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
末梢血管障害			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
静脈炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
レイノー現象			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血栓性静脈炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
静脈狭窄			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血管石灰化			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血管破裂	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
血管障害	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
ほてり							1(1.0)	1
スチール症候群			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

※1：A04試験とA05試験の重複を除く

解析対象：安全性解析対象集団

Output Date：██████████

Output Filename：██████████

PGM File：██████████

表 2.7.4.7-2 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した因果関係が否定できない有害事象
一覧 (1/5)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{*1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	83(51.2)	243	310(75.4)	1008	393(68.6)	1251	37(36.6)	104
血液およびリンパ系障害								
貧血	7(4.3)	7	8(1.9)	11	15(2.6)	18	3(3.0)	3
鉄欠乏性貧血	7(4.3)	7	6(1.5)	8	13(2.3)	15	1(1.0)	1
白血球減少症			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
血小板減少症			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
出血性素因			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心臓障害	4(2.5)	6	19(4.6)	27	23(4.0)	33	3(3.0)	6
不整脈			7(1.7)	8	7(1.2)	8		
心房細動	1(0.6)	2	2(0.5)	2	3(0.5)	4	1(1.0)	1
心房頻脈			1(0.2)	3	1(0.2)	3		
心不全							1(1.0)	1
期外収縮			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
QT延長症候群			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心筋梗塞	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3		
心筋虚血	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
動悸	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2	2(2.0)	2
上室性期外収縮			2(0.5)	3	2(0.3)	3		
頻脈			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心室性期外収縮	1(0.6)	1	2(0.5)	3	3(0.5)	4	1(1.0)	2
心室壁運動低下			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
耳および迷路障害	2(1.2)	2	5(1.2)	6	7(1.2)	8		
耳鳴			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
回転性眩暈	1(0.6)	1	3(0.7)	3	4(0.7)	4		
頭位性眩暈			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
耳閉	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
内分泌障害			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
甲状腺腫			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
眼障害			6(1.5)	6	6(1.0)	6	1(1.0)	1
結膜出血			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
アレルギー性結膜炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
眼乾燥			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
眼痛							1(1.0)	1
胃腸障害	61(37.7)	129	235(57.2)	497	296(51.7)	626	22(21.8)	44
腹部不快感	3(1.9)	3	13(3.2)	14	16(2.8)	17		
腹部膨満	4(2.5)	6	30(7.3)	39	34(5.9)	45	3(3.0)	4
腹痛			8(1.9)	9	8(1.4)	9	3(3.0)	3
下腹部痛	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
上腹部痛	2(1.2)	2	25(6.1)	32	27(4.7)	34	3(3.0)	3
アフタ性口内炎	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
口唇炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
結腸ポリープ			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
便秘	3(1.9)	4	18(4.4)	36	21(3.7)	40	6(5.9)	6
下痢	9(5.6)	13	15(3.6)	19	24(4.2)	32	1(1.0)	1
口内乾燥			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
十二指腸炎			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
消化不良	6(3.7)	8	11(2.7)	15	17(3.0)	23	5(5.0)	5
おくび			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
胃ポリープ			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
胃潰瘍			6(1.5)	6	6(1.0)	6		
胃炎	1(0.6)	1	13(3.2)	19	14(2.4)	20		
びらん性胃炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
出血性胃炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
胃腸障害	2(1.2)	2	14(3.4)	14	16(2.8)	16		
痔核	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3	1(1.0)	1

表 2.7.4.7-2 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した因果関係が否定できない有害事象
一覧 (2/5)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{**1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	83(51.2)	243	310(75.4)	1008	393(68.6)	1251	37(36.6)	104
裂孔ヘルニア			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
胃酸過多			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
悪心	31(19.1)	37	69(16.8)	97	100(17.5)	134	9(8.9)	10
耳下腺腫大			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
逆流性食道炎			8(1.9)	8	8(1.4)	8		
胃不快感	20(12.3)	23	87(21.2)	106	107(18.7)	129	7(6.9)	8
口内炎	2(1.2)	2	1(0.2)	1	3(0.5)	3		
嘔吐	20(12.3)	24	40(9.7)	57	60(10.5)	81	3(3.0)	3
胃十二指腸炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
心窩部不快感			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
食道静脈瘤			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
びらん性十二指腸炎	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
びらん性食道炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
全身障害および投与局所様態	9(5.6)	19	32(7.8)	42	41(7.2)	61	9(8.9)	13
無力症			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
胸部不快感	1(0.6)	3	3(0.7)	3	4(0.7)	6	1(1.0)	2
胸痛	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2	1(1.0)	1
悪寒			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
嚢胞			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
疲労			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1
異常感	1(0.6)	3	7(1.7)	7	8(1.4)	10		
倦怠感	7(4.3)	9	10(2.4)	17	17(3.0)	26	5(5.0)	5
浮腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
末梢性浮腫			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
発熱	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2	1(1.0)	2
突然死			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
口渇	2(1.2)	2			2(0.3)	2	2(2.0)	2
肝胆道系障害			6(1.5)	6	6(1.0)	6		
肝臓うっ血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
肝機能異常			4(1.0)	4	4(0.7)	4		
胆嚢ポリープ			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
免疫系障害			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
アミロイドーシス			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
感染症および寄生虫症			12(2.9)	17	12(2.1)	17	1(1.0)	1
毛包炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
胃腸炎			4(1.0)	6	4(0.7)	6	1(1.0)	1
C型肝炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
麦粒腫			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
乳腺炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
鼻咽頭炎			3(0.7)	5	3(0.5)	5		
鼻炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
ウイルス性腸炎			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
傷害、中毒および処置合併症	1(0.6)	1	7(1.7)	7	8(1.4)	8	1(1.0)	2
腸管ストーマ部出血			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
動静脈瘻部位合併症	1(0.6)	1	2(0.5)	2	3(0.5)	3	1(1.0)	2
動静脈瘻閉塞			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
処置による低血圧			2(0.5)	2	2(0.3)	2		

表 2.7.4.7-2 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した因果関係が否定できない有害事象一覧 (3/5)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	83(51.2)	243	310(75.4)	1008	393(68.6)	1251	37(36.6)	104
臨床検査	15(9.3)	19	92(22.4)	125	107(18.7)	144	2(2.0)	2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
出血時間延長			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中カルシウム異常			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中カルシウム減少	3(1.9)	3	19(4.6)	23	22(3.8)	26		
血中カルシウム増加			4(1.0)	5	4(0.7)	5		
血中コレステロール増加			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			5(1.2)	5	5(0.9)	5	1(1.0)	1
血中ガストリン増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中乳酸脱水素酵素増加			5(1.2)	5	5(0.9)	5		
血中上皮小体ホルモン増加			2(0.5)	2	2(0.3)	2		
血圧低下			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
血圧上昇	1(0.6)	1	8(1.9)	9	9(1.6)	10		
心電図QT補正間隔延長	6(3.7)	6	21(5.1)	28	27(4.7)	34		
心電図QT延長	2(1.2)	2	3(0.7)	3	5(0.9)	5		
心電図T波振幅減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
便潜血	1(0.6)	1	3(0.7)	4	4(0.7)	5		
便潜血陽性			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
ヘマトクリット減少	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
ヘモグロビン減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
リンパ球数減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血小板数減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
白血球数減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
白血球数増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
駆出率減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
オステオカルシン増加							1(1.0)	1
尿中N-テロペプチド増加			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中アルカリホスファターゼ減少			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
血中アルカリホスファターゼ増加	4(2.5)	4	16(3.9)	20	20(3.5)	24		
血中アルカリホスファターゼ異常	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
代謝および栄養障害	22(13.6)	24	103(25.1)	143	125(21.8)	167	2(2.0)	2
食欲不振	4(2.5)	4	26(6.3)	31	30(5.2)	35		
高カルシウム血症			8(1.9)	8	8(1.4)	8	1(1.0)	1
高血糖			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
高カリウム血症			1(0.2)	2	1(0.2)	2		
高リン酸塩血症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
低アルブミン血症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
低カルシウム血症	13(8.0)	14	48(11.7)	71	61(10.6)	85		
テタニー	1(0.6)	1			1(0.2)	1		
食欲減退	4(2.5)	4	23(5.6)	25	27(4.7)	29	1(1.0)	1
高脂血症	1(0.6)	1	1(0.2)	1	2(0.3)	2		
筋骨格系および結合組織障害	6(3.7)	9	21(5.1)	25	27(4.7)	34	8(7.9)	12
関節痛	2(1.2)	2	3(0.7)	3	5(0.9)	5		
背部痛			1(0.2)	1	1(0.2)	1	2(2.0)	2
骨痛							1(1.0)	1
関節腫脹			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
筋痙縮	2(1.2)	2	9(2.2)	10	11(1.9)	12	2(2.0)	2
筋痛			3(0.7)	3	3(0.5)	3		
四肢痛	5(3.1)	5	2(0.5)	2	7(1.2)	7	4(4.0)	4
肩部痛							2(2.0)	2
脊柱管狭窄症			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
弾発指			1(0.2)	1	1(0.2)	1		
筋骨格硬直			2(0.5)	2	2(0.3)	2	1(1.0)	1
四肢不快感			1(0.2)	1	1(0.2)	1		

表 2.7.4.7-2 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した因果関係が否定できない有害事象一覧 (4/5)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07,A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
発現被験者数/発現件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
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）	83 (51.2)	243	310 (75.4)	1008	393 (68.6)	1251	37 (36.6)	104
腎細胞癌、病期不明			2 (0.5)	2	2 (0.3)	2		
大腸癌			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
大腸癌			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
神経系障害	12 (7.4)	16	32 (7.8)	38	44 (7.7)	54	5 (5.0)	6
脳出血			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
痙攣			2 (0.5)	2	2 (0.3)	2		
意識レベルの低下			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
浮動性めまい	3 (1.9)	3	3 (0.7)	3	6 (1.0)	6		
体位性めまい			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
構語障害			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
味覚異常	1 (0.6)	1	7 (1.7)	7	8 (1.4)	8		
頭痛	5 (3.1)	7	9 (2.2)	10	14 (2.4)	17	4 (4.0)	4
感覚減退	4 (2.5)	5	8 (1.9)	10	12 (2.1)	15	2 (2.0)	2
嗅覚錯誤			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
傾眠			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
精神障害	1 (0.6)	1	6 (1.5)	10	7 (1.2)	11	2 (2.0)	2
不眠症	1 (0.6)	1	5 (1.2)	9	6 (1.0)	10	1 (1.0)	1
易刺激性			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
不安障害							1 (1.0)	1
腎および尿路障害			2 (0.5)	2	2 (0.3)	2		
血尿			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
腎出血			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
生殖系および乳房障害			4 (1.0)	5	4 (0.7)	5		
不規則月経			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
前立腺炎			1 (0.2)	2	1 (0.2)	2		
勃起不全			2 (0.5)	2	2 (0.3)	2		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	2	4 (1.0)	4	6 (1.0)	6	2 (2.0)	2
咳嗽							1 (1.0)	1
鼻出血			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
喀血			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
鼻閉			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
咽喉頭疼痛	1 (0.6)	1			1 (0.2)	1		
咽頭不快感	1 (0.6)	1			1 (0.2)	1		
肺高血圧症			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	1 (1.0)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (4.3)	7	17 (4.1)	22	24 (4.2)	29	2 (2.0)	3
ざ瘡			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
脱毛症			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
円形脱毛症			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
水疱			1 (0.2)	4	1 (0.2)	4		
冷汗	1 (0.6)	1			1 (0.2)	1		
皮膚炎			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
湿疹			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	1 (1.0)	1
貨幣状湿疹			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
皮下出血	1 (0.6)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2	1 (1.0)	2
多汗症			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
そう痒症	2 (1.2)	2	3 (0.7)	3	5 (0.9)	5		
発疹	1 (0.6)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2		
丘疹			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
顔面腫脹	1 (0.6)	1			1 (0.2)	1		
蕁麻疹			1 (0.2)	1	1 (0.2)	1		
全身性そう痒症	1 (0.6)	1	4 (1.0)	4	5 (0.9)	5		

表 2.7.4.7-2 2°HPT 患者を対象とした反復投与試験に発現した因果関係が否定できない有害事象
一覧 (5/5)

試験薬剤	シナカルセト塩酸塩						プラセボ	
	二重盲検比較試験		オープン試験 ^{※1}		シナカルセト塩酸塩総計		二重盲検比較試験	
試験デザイン	A06,A10		A04,A05,A07, A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
試験番号	A06,A10		A04,A05,A07, A11,A12		シナカルセト塩酸塩総計		A06,A10	
対象被験者数	N=162		N=411		N=573		N=101	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
発現被験者数/発現件数	83(51.2)	243	310(75.4)	1008	393(68.6)	1251	37(36.6)	104
血管障害								
高血圧	1(0.6)	1	10(2.4)	10	11(1.9)	11	4(4.0)	5
低血圧	1(0.6)	1	9(2.2)	9	10(1.7)	10	3(3.0)	4
ほてり			1(0.2)	1	1(0.2)	1	1(1.0)	1

※1：A04試験とA05試験の重複を除く

解析対象：安全性解析対象集団

Output Date：■■■■■■■■■■

Output Filename：■■■■■■■■■■

PGM File：■■■■■■■■■■

表 2.7.4.7-3 死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧 (1/23)

実施医療機関 被験者識別 コード	年齢 (歳) 性別	原疾患	合併症	併用薬	投与 期間	有害事象名 (医師記載)	MedDRA (SOC)	MedDRA (PT)	発現日(日) 発現時投与量 (mg/日)	重症度 投与量 (mg/日)	治験薬 の処置	処置	転帰 転帰確認日 発現後日数 (日)	因果関係	重症度 分類	コメント
■■■■ ■■■■ 04-05-03	39 歳 男	水腎症	高血圧症 腎性貧血 高脂血症 便秘症 末梢循環不全 じん麻疹 膝関節水腫 高リン血症 高カルシウム血症	酢酸カルシウム オキサロール アロゼン プルゼニド ボララミン ラキソベロン液 メバロチン プロサイリン ノルバスク ツムラ68 アダラートL ミルタックス モーラステープ レスタミン軟膏 強カネオミノフ アーゲンC エルシトニン A1軟膏 フェジン エスポー 生理食塩液 10%塩化ナト リウム 血腫除去術	42日 間	脳出血	神経系 障害	脳出血	43日目 7週 25mg	高度 25mg	中止	血腫除去 術	20■■■■ ■■■■ 47日目	関連ある かもしれない	死亡	MAX20■■■■。20■■■■年 ■■■■月■■■■日PM1:00頃自宅のトイレ で倒れている所を家族が発見。救急車に て■■■■病院に搬送され た。入院後脳出血と診断され、同日血腫 除去術を施行した。■■■■月■■■■日血腫除去 術後、一時意識回復したが■■■■月■■■■日よ り脳浮腫増強し、同日夜より瞳孔散大し た。■■■■月■■■■日午前5時59分永眠され た。中止時検査、追跡調査は実施不可で あった。治験薬内服中に発症した事象で あり、因果関係は完全に否定できない。

出力日 : ■■■■
PGM File : ■■■■