

ゾメタ使用成績調査 (CZOL446DJP01, 悪性腫瘍による高カルシウム血症) の 最終集計結果 (再審査終了)

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、ゾメタ使用成績調査 (CZOL446DJP01, 悪性腫瘍による高カルシウム血症) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2005年1月～2012年10月までに収集された情報です
- 葉機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 ゾメタ点滴静注 4mg/5mL : 2019年9月改訂 (第1版,再審査結果) ※ 抜粋
点滴静注 4mg/100mL : 2019年9月改訂 (第1版,再審査結果) ※ 抜粋

【効能又は効果】

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

【用法及び用量】点滴静注 4mg/5mL

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mLに希釈し、15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

<多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変>

通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mLに希釈し、15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

【用法及び用量】点滴静注 4mg/100mL

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人には1ボトル(ゾレドロン酸として4mg)を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

<多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変>

通常、成人には1ボトル(ゾレドロン酸として4mg)を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

Table of contents

Table of contents	2
List of tables	2
List of figures	3
1 調査結果.....	4
1.1 調査施設数及び症例構成	4
1.2 安全性	9
1.2.1 副作用発現状況.....	9
1.2.2 副作用の重篤度と転帰.....	10
1.2.3 副作用の発現時期.....	12
1.2.4 副作用発現に影響を及ぼす要因.....	15
1.2.5 その他の副作用発現に影響を及ぼす要因.....	32
1.2.6 安全性に関するその他の検討.....	35
1.3 有効性	38
1.3.1 有効性.....	38
1.3.2 有効性に影響を及ぼす要因.....	38
1.3.3 その他の有効性に影響を及ぼす要因.....	63
1.3.4 有効性に関するその他の検討.....	65
1.4 特別な背景を有する患者	66
1.4.1 小児.....	66
1.4.2 高齢者	66
1.4.3 妊産婦.....	67
1.4.4 腎機能障害を有する患者.....	67
1.4.5 肝機能障害を有する患者.....	74
1.4.6 重点調査項目	74
1.5 死亡症例	79
2 使用成績調査のまとめ	80
2.1 安全性	80
2.2 有効性	81
2.3 使用上の注意の改訂等	81

List of tables

Table 1-1	患者背景.....	6
-----------	-----------	---

Table 1-2	副作用の程度と転帰.....	11
Table 1-3	副作用の発現時期.....	13
Table 1-4	原疾患・肺癌／肺癌以外の生存率.....	17
Table 1-5	原疾患・肺癌／肺癌以外の生存期間.....	17
Table 1-6	投与開始前血清クレアチニン値別の副作用発現率.....	29
Table 1-7	患者背景別副作用発現状況.....	29
Table 1-8	投与回数別の副作用発現状況.....	32
Table 1-9	1日投与量別の副作用発現状況.....	34
Table 1-10	点滴時間別の副作用発現状況.....	35
Table 1-11	希釈液量別の副作用発現状況.....	35
Table 1-12	高カルシウム血症の重症度別の副作用発現状況.....	35
Table 1-13	点滴時間が10分の有害事象発現症例.....	36
Table 1-14	使用理由別の副作用発現状況.....	36
Table 1-15	投与前血清クレアチニン値別の有効性.....	49
Table 1-16	患者背景要因別の血清補正カルシウム値の正常化率.....	60
Table 1-17	投与前血清補正カルシウム値別の有効性評価.....	64
Table 1-18	原疾患別の本剤投与後の血清補正カルシウム値の変化.....	65
Table 1-19	1日投与量別の血清補正カルシウム値の変化.....	66
Table 1-20	点滴時間別の血清補正カルシウム値の変化.....	66
Table 1-21	腎機能障害を有する症例にて発現した副作用一覧.....	67
Table 1-22	投与前血清クレアチニン値 4.5 mg/dL 以上の症例における有害事象発現状況.....	72
Table 1-23	血清クレアチニン値の推移（単回投与症例）.....	73
Table 1-24	血清クレアチニン値の推移（複数回投与症例）.....	74
Table 1-25	低カルシウム血症・血中カルシウム減少発現症例.....	75
Table 1-26	腎機能障害発現症例.....	77
Table 1-27	重点調査項目承認時との比較.....	79

List of figures

Figure 1-1	症例構成.....	5
------------	-----------	---

1 調査結果

1.1 調査施設数及び症例構成

【登録及び回収調査票枚数】

悪性腫瘍による高カルシウム血症を対象とした使用成績調査では、承認条件としての全例調査を実施した。発売開始（2005年1月21日）から約2年間の登録期間を設定し、2007年1月31日までに1000症例収集することを目標に調査を開始した。

本調査では、2007年1月31日までの登録期間で604施設と契約を締結し、そのうち401施設で1111例の症例が登録された。1111例のうち、収集不能の20例を除いた1091例の調査票を収集した。1施設あたりの平均症例数は2.72例（1091例/401施設）であり、1施設あたりの症例数の最小値及び最大値は、それぞれ1例及び44例であった。

なお、収集不能であった20例の内訳は、医師都合により協力が得られなかった症例が16例、誤登録による登録削除（二重登録、本剤未投与等）が2例、登録後に患者特定不能となり調査票の記入が不可能となった症例が1例、患者不来院が1例であった。

【安全性解析対象症例】

収集した1091例のうち、6例は調査票の表紙に医師署名又は記名・捺印がなく、収集したデータの信頼性が得られなかった症例、11例は重複症例、及び1例は担当医師の協力が得られず、情報不十分のまま調査終了となった症例であり、安全性解析対象症例より計18例を除外した。最終的に1073例を安全性解析対象とした。

なお、重複症例とは、次のような症例を示す。本適応症について、本剤は基本的に単回投与（15分間の点滴静注）で治療され、その際の安全性及び有効性等が調査票に記入される。しかし、患者の状態によって、再投与あるいは再々投与が必要な患者も存在する。このように、再投与（再々投与）が必要な患者の登録票が再び送付された症例が重複症例であり、これら11例の調査票は、本剤の初回投与後の内容でないことから、安全性解析対象症例の母数からは除外した。一方で、再投与時あるいは再々投与時に発現した有害事象の発現件数やその内容については、当該症例の初回投与後の追加データとして加えることとした。また、本剤の使用理由欄に「高カルシウム血症」とのみ記載されていた症例が散見されたが、調査票の情報からでは、高カルシウム血症の発症要因が悪性腫瘍であるか否かを確認することができないため、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の症例と「高カルシウム血症を有している悪性腫瘍」の症例を区別することは不可能と考え、両者とも安全性解析対象に含めた。

【有効性解析対象症例】

安全性解析対象の 1073 例中、本剤の使用理由が「悪性腫瘍による高カルシウム血症」以外の 165 例、本剤投与開始前の他剤を用いた治療等により本剤投与開始時点で既に血清補正カルシウム値が基準値内であった症例、本剤投与後の血清補正カルシウム値を確認できなかった症例など、担当医師の効果判定が「判定不能」であった 302 例を除き、771 例を有効性解析対象とした (Figure 1-1)。

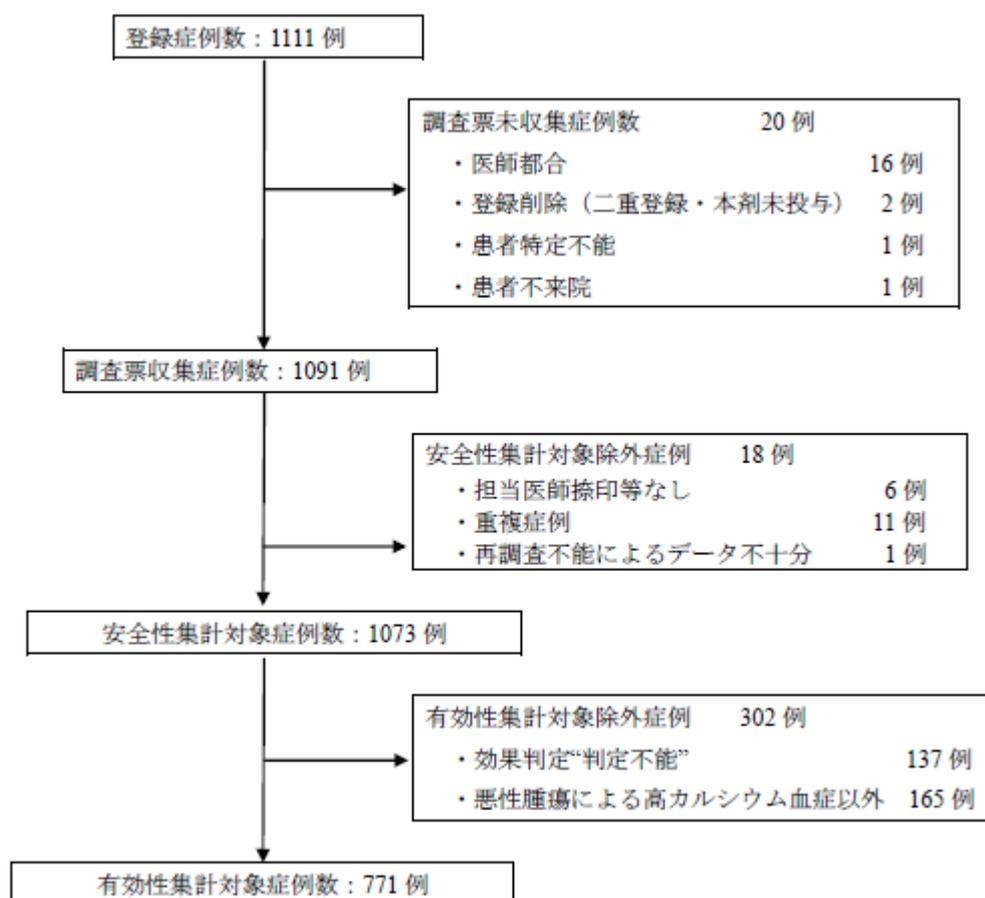


Figure 1-1 症例構成

【安全性解析対象症例の患者背景】

安全性集計対象症例 1073 例の患者背景を「Table 1-1」に示す。なお、患者背景の原疾患の区分について、原疾患が複数存在した場合には、それぞれの疾患の有無について集計（重複集計）した。

安全性解析対象症例 1073 例の主な内訳について、性別では男性が 55.92%、女性が 44.08%であり、若干男性が多かった。年齢では高齢者（65 歳以上）が 51.91%、非高齢者（65 歳未満）が 48.09%であり、若干高齢者（65 歳以上）が多かった。原疾患では、多発性骨髄腫（19.94%）や肺癌（19.38%）、女性では乳癌（37.21%）が比較的多かった。高カルシウム血症に対する直前の

治療では、「あり」が 34.36%であり、そのうちビスホスホネートの使用が一番多かった (18.39%)。また、腎障害を合併している割合は 20.78%であった。

Table 1-1 患者背景

患者背景要因		症例数	症例率
全 例	全例	1073	100.00 %
性 別	男	600	55.92 %
	女	473	44.08 %
年 齢	65歳未満	516	48.09 %
	65歳以上	557	51.91 %
入院・外来の別	入院	668	62.26 %
	外来	262	24.42 %
	入院⇔外来	142	13.23 %
	不明	1	0.09 %
罹病期間(※)	1ヵ月未満	652	71.81 %
	1ヵ月以上3ヵ月未満	127	13.99 %
	3ヵ月以上6ヵ月未満	49	5.40 %
	6ヵ月以上1年未満	37	4.07 %
	1年以上3年未満	29	3.19 %
	3年以上5年未満	3	0.33 %
	5年以上	2	0.22 %
	不明・未記載	9	0.99 %
原疾患：多発性骨髄腫	なし	859	80.06 %
	あり	214	19.94 %
原疾患：成人 T 細胞白血病	なし	992	92.45 %
	あり	81	7.55 %
原疾患：悪性リンパ腫	なし	1029	95.90 %
	あり	44	4.10 %
原疾患：肺癌	なし	865	80.62 %
	あり	208	19.38 %
原疾患：乳癌(女性のみ)	なし	297	62.79 %
	あり	176	37.21 %

患者背景要因		症例数	症例率
原疾患：腎癌	なし	1015	94.59 %
	あり	58	5.41 %
原疾患：前立腺癌(男性のみ)	なし	557	92.83 %
	あり	43	7.17 %
原疾患に対する化学療法の有無	なし	365	34.02 %
	あり	706	65.80 %
	不明	2	0.19 %
原疾患に対する放射線療法の有無	なし	746	69.52 %
	あり	321	29.92 %
	不明	6	0.56 %
高カルシウム血症に対する直前治療の有無(※)	なし	594	65.42 %
	あり	312	34.36 %
	不明	2	0.22 %
●直前治療・輸液(※)	なし	760	83.70 %
	あり	146	16.08 %
	不明	2	0.22 %
●直前治療・利尿剤(※)	なし	859	94.60 %
	あり	47	5.18 %
	不明	2	0.22 %
●直前治療・カルシトニン(※)	なし	834	91.85 %
	あり	72	7.93 %
	不明	2	0.22 %
●直前治療・ステロイド(※)	なし	834	91.85 %
	あり	72	7.93 %
	不明	2	0.22 %
●直前治療・ビスホスホネート(※)	なし	739	81.39 %
	あり	167	18.39 %
	不明	2	0.22 %
併用薬剤の有無	なし	143	13.33 %
	あり	915	85.27 %
	不明	15	1.40 %
併用薬抗がん剤の有無	なし	580	54.05 %
	あり	478	44.55 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：アルキル化剤	なし	933	86.95 %
	あり	125	11.65 %
	不明	15	1.40 %

患者背景要因		症例数	症例率
●併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	なし	738	68.78 %
	あり	320	29.82 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質	なし	960	89.47 %
	あり	98	9.13 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：植物アルカロイド	なし	891	83.04 %
	あり	167	15.56 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤	なし	976	90.96 %
	あり	82	7.64 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：白金製剤	なし	1017	94.78 %
	あり	41	3.82 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：分子標的薬	なし	991	92.36 %
	あり	67	6.24 %
	不明	15	1.40 %
●併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤	なし	1053	98.14 %
	あり	5	0.47 %
	不明	15	1.40 %
併用薬：その他	なし	278	25.91 %
	あり	780	72.69 %
	不明	15	1.40 %
合併症の有無	なし	143	13.33 %
	あり	883	82.29 %
	不明	47	4.38 %
合併症：肝障害	なし	868	80.89 %
	あり	158	14.73 %
	不明	47	4.38 %
合併症：腎障害	なし	803	74.84 %
	あり	223	20.78 %
	不明	47	4.38 %
既往歴の有無	なし	736	68.59 %
	あり	312	29.08 %
	不明	25	2.33 %
アレルギー歴の有無	なし	994	92.64 %
	あり	36	3.36 %
	不明	43	4.01 %
医薬品副作用歴の有無	なし	969	90.31 %

患者背景要因		症例数	症例率
	あり	53	4.94 %
	不明	51	4.75 %
骨転移の有無	なし	367	34.20 %
	あり	570	53.12 %
	不明	136	12.67 %

(※)本剤の使用理由が、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」又は高カルシウム血症である症例を対象とした。

1.2 安全性

1.2.1 副作用発現状況

本調査の副作用発現率は 8.85% (95/1073 例) であった。主な副作用の器官分類と頻度は、代謝および栄養障害 3.17% (34/1073 例)，臨床検査 2.80% (30/1073 例)，一般・全身障害および投与部位の状態 2.14% (23/1073 例) であった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 代謝および栄養障害：
 - 低カルシウム血症 29 件 (2.70%)
- 臨床検査の異常変動：
 - 血中尿素増加 12 件 (1.12%)，血中クレアチニン増加 11 件 (1.03%)
- 一般・全身障害および投与部位の状態：
 - 発熱 19 件 (1.77%)

これらはいずれも「使用上の注意」に記載されている。

承認時までの副作用発現率は 84.62% (22/26 例) であり、本調査の副作用発現率 8.85% と比べ高かった。承認時までの主な副作用の器官分類と発現率は、一般・全身障害および投与部位の状態 53.85% (14/26 例)，臨床検査 50.00% (13/26 例)，代謝および栄養障害 15.38% (4/26 例)，神経系障害 11.54% (3/26 例)，皮膚および皮下組織障害 7.69% (2/26 例)，腎および尿路障害 7.69% (2/26 例) であった。一般・全身障害および投与部位の状態，及び臨床検査の頻度が高かった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 一般・全身障害および投与部位の状態：
 - 発熱 14 件 (53.85%)
- 臨床検査の異常変動：
 - 血中リン減少 7 件 (26.92%)，尿中 β 2 ミクログロブリン増加 4 件 (15.38%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件 (7.69%)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 件 (7.69%)，血中カリウム減少 2 件 (7.69%)
- 代謝および栄養障害
 - 低リン酸血症 3 件 (11.54%)，低カリウム血症 2 件 (7.69%)

承認時までの副作用では、発熱や臨床検査値の異常が多かった。臨床試験では治験実施計画書で規定された臨床検査項目を定期的に測定するため、本調査では確認されなかったような臨床検査値の異常が検出されたためと考えられた。

承認時までの副作用発現率が本調査での副作用発現率よりも高かった要因としては、臨床試験での症例数が非常に少なかった（26例）こと、また臨床試験では、臨床開発モニターがすべての診療記録を直接閲覧し、異常所見や検査値を逐次医師に確認していること、及び定期的に臨床検査の測定などが実施されていることから、通常診療下の調査よりも細かな所見が有害事象として収集されていることなどが考えられた。

また、本調査で発現した使用上の注意から予測できない副作用は、低アルブミン血症 2 件（0.19%）、血中乳酸脱水素酵素増加 2 件（0.19%）、肺炎、播種性血管内凝固、低蛋白血症、うつ病、摂食障害、視神経炎、心嚢液貯留、胸水、顎痛、石灰沈着症、血中アルブミン減少、血中カルシウム増加、血中クレアチニン減少、C-反応性蛋白増加、及び体重減少が各々 1 件（0.09%）であり、いずれも発現頻度は低く、高頻度に認められるような注目すべき副作用の発現はなかった。

1.2.2 副作用の重篤度と転帰

本調査で発現した副作用の重篤度と転帰について「Table 1-2」に示す。

本調査で認められた副作用発現件数 135 件（95 例）のうち、重篤な副作用は 40 件、非重篤な副作用は 95 件であった。

重篤な副作用は、血中尿素増加 8 件、低カルシウム血症 7 件、血中クレアチニン増加 4 件、血中カルシウム減少 2 件、発熱 2 件、その他、骨髄炎、歯周炎、肺炎、播種性血管内凝固、低カリウム血症、食欲減退、視神経炎、心嚢液貯留、胸水、背部痛、顎痛、腎障害、腎不全、腎機能障害、倦怠感、血中アルブミン減少、及び白血球数減少が各 1 件認められた。

このうち、使用上の注意から予測できない重篤な副作用として、肺炎、播種性血管内凝固、視神経炎、心嚢液貯留、胸水、顎痛、及び血中アルブミン減少が各 1 件認められた。

転帰については、135 件中、回復及び軽快がそれぞれ 54 件及び 31 件であり、「回復」と「軽快」を合わせると全体の 62.96%であった。また、調査終了時点での未回復事象は 29 件であり、全体の 21.48%であった。

Table 1-2 副作用の程度と転帰

	件数	転帰				重篤度	
		回復	軽快	未回復	不明	重篤でない	重篤
副作用等の発現症例数	95	40	24	22	18	65	34
副作用等の発現件数	135	54	31	29	21	95	40
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)						
感染症および寄生虫症	3	1	-	1	1	-	3
骨髄炎	1	-	-	1	-	-	1
歯周炎	1	1	-	-	-	-	1
* 肺炎	1	-	-	-	1	-	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)	1	-	-	1	-	1	-
癌疼痛	1	-	-	1	-	1	-
血液およびリンパ系障害	2	-	-	1	1	1	1
貧血	1	-	-	1	-	1	-
* 播種性血管内凝固	1	-	-	-	1	-	1
代謝および栄養障害	34	15	8	10	1	25	9
* 低アルブミン血症	2	1	-	1	-	2	-
低カルシウム血症	29	15	6	7	1	22	7
低カリウム血症	2	-	-	2	-	1	1
低リン酸血症	1	1	-	-	-	1	-
* 低蛋白血症	1	1	-	-	-	1	-
食欲減退	2	-	2	-	-	1	1
精神障害	1	1	-	-	-	1	-
* うつ病	1	1	-	-	-	1	-
* 摂食障害	1	1	-	-	-	1	-
神経系障害	2	1	-	1	-	1	1
頭痛	1	1	-	-	-	1	-
* 視神経炎	1	-	-	1	-	-	1
心臓障害	1	-	-	-	1	-	1
* 心嚢液貯留	1	-	-	-	1	-	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	-	-	-	1	-	1
* 胸水	1	-	-	-	1	-	1
胃腸障害	5	1	4	-	-	5	-
下痢	1	-	1	-	-	1	-
悪心	4	1	3	-	-	4	-
嘔吐	1	-	1	-	-	1	-

	件数	転帰				重篤度	
		回復	軽快	未回復	不明	重篤でない	重篤
皮膚および皮下組織障害	1	1	-	-	-	1	-
発疹	1	1	-	-	-	1	-
筋骨格系および結合組織障害	3	-	2	1	-	1	2
関節痛	1	-	1	-	-	1	-
背部痛	2	-	2	-	-	1	1
四肢痛	1	-	1	-	-	1	-
* 顎痛	1	-	-	1	-	-	1
腎および尿路障害	6	2	-	4	-	3	3
腎障害	1	1	-	-	-	-	1
腎不全	1	-	-	1	-	-	1
腎機能障害	4	1	-	3	-	3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	23	16	6	1	1	21	2
* 石灰沈着症	1	-	-	1	-	1	-
胸痛	1	1	-	-	-	1	-
倦怠感	4	1	3	-	-	3	1
発熱	19	15	3	-	1	17	2
臨床検査	30	7	7	6	13	18	14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	-	1	1	-	2	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	-	1	1	-	2	-
* 血中アルブミン減少	1	-	-	-	1	-	1
血中カルシウム減少	4	-	2	-	2	2	2
* 血中カルシウム増加	1	-	-	-	1	1	-
* 血中クレアチニン減少	1	-	-	1	-	1	-
血中クレアチニン増加	11	3	2	4	2	7	4
* 血中乳酸脱水素酵素増加	2	1	-	1	-	2	-
血中カリウム増加	1	1	-	-	-	1	-
血中ナトリウム増加	1	-	-	1	-	1	-
血中尿素増加	12	1	2	-	9	4	8
* C-反応性蛋白増加	1	1	-	-	-	1	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	-	-	-	1	-
血小板数減少	1	1	-	-	-	1	-
* 体重減少	1	1	-	-	-	1	-
白血球数減少	1	1	-	-	-	-	1

*：現行の「使用上の注意」から予測できない有害事象

該当する副作用等の種類別発現症例（件数）が存在しない場合は“-”とした。

1.2.3 副作用の発現時期

本調査で発現した副作用の発現時期を「Table 1-3」に示す。

本調査では、投与開始から 2 週未満に 56.30% (76/135 件) と半数以上の副作用が発現し、以降 2~4 週未満に 18 件、4~12 週未満に 13 件、12~24 週未満に 5 件、24 週以上が 3 件と継時的に副作用発現件数は減少した。本剤投与開始の 24 週以降に認められた副作用 3 件は、歯周炎、顎痛、及び石灰沈着症であった。

Table 1-3 副作用の発現時期

	件数	副作用の発現時期					
		2 週 未満	4 週 未満	12 週 未満	24 週 未満	24 週 以上	不明
副作用等の発現症例数	95	60	14	9	5	2	17
副作用等の発現件数	135	76	18	13	5	3	20
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)						
感染症および寄生虫症	3	-	-	-	1	1	1
骨髄炎	1	-	-	-	1	-	-
歯周炎	1	-	-	-	-	1	-
* 肺炎	1	-	-	-	-	-	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)	1	1	-	-	-	-	-
癌疼痛	1	1	-	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	2	-	1	-	-	-	1
貧血	1	-	1	-	-	-	-
* 播種性血管内凝固	1	-	-	-	-	-	1
代謝および栄養障害	34	24	6	4	1	-	-
* 低アルブミン血症	2	1	1	-	-	-	-
低カルシウム血症	29	23	4	1	1	-	-
低カリウム血症	2	-	1	1	-	-	-
低リン酸血症	1	-	-	1	-	-	-
* 低蛋白血症	1	1	-	-	-	-	-
食欲減退	2	1	-	1	-	-	-
精神障害	1	1	-	-	-	-	-
* うつ病	1	1	-	-	-	-	-
* 摂食障害	1	1	-	-	-	-	-
神経系障害	2	1	1	-	-	-	-
頭痛	1	1	-	-	-	-	-
* 視神経炎	1	-	1	-	-	-	-
心臓障害	1	-	-	-	-	-	1
* 心嚢液貯留	1	-	-	-	-	-	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	-	-	-	-	-	1
* 胸水	1	-	-	-	-	-	1
胃腸障害	5	4	-	1	-	-	-
下痢	1	1	-	-	-	-	-
悪心	4	3	-	1	-	-	-

	件数	副作用の発現時期					
		2週未満	4週未満	12週未満	24週未満	24週以上	不明
嘔吐	1	1	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	1	1	-	-	-	-	-
発疹	1	1	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	3	-	1	1	-	1	-
関節痛	1	-	-	1	-	-	-
背部痛	2	-	1	1	-	-	-
四肢痛	1	-	-	1	-	-	-
* 顎痛	1	-	-	-	-	1	-
腎および尿路障害	6	2	1	2	1	-	-
腎障害	1	1	-	-	-	-	-
腎不全	1	-	-	1	-	-	-
腎機能障害	4	1	1	1	1	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	23	20	-	1	-	1	1
* 石灰沈着症	1	-	-	-	-	1	-
胸痛	1	1	-	-	-	-	-
倦怠感	4	3	-	1	-	-	-
発熱	19	18	-	-	-	-	1
臨床検査	30	13	5	2	2	-	13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1	1	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1	1	-	-	-	-
* 血中アルブミン減少	1	-	-	-	-	-	1
血中カルシウム減少	4	1	1	-	-	-	2
* 血中カルシウム増加	1	-	-	-	-	-	1
* 血中クレアチニン減少	1	1	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	11	4	1	2	2	-	2
* 血中乳酸脱水素酵素増加	2	2	-	-	-	-	-
血中カリウム増加	1	-	1	-	-	-	-
血中ナトリウム増加	1	-	1	-	-	-	-
血中尿素増加	12	2	1	-	-	-	9
* C-反応性蛋白増加	1	1	-	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	-	-	-	-	-
血小板数減少	1	-	1	-	-	-	-
* 体重減少	1	1	-	-	-	-	-
白血球数減少	1	1	-	-	-	-	-

*：現行の「使用上の注意」から予測できない有害事象

該当する副作用等の種類別発現症例（件数）が存在しない場合は“-”とした。

1.2.4 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例 1073 例について、患者背景要因別副作用発現状況を「Table 1-7」に示す。

副作用発現に影響を及ぼす要因について検討するため、調査した患者背景ごとに、以下の項目で要因別解析を実施した。

なお、検定については、Fisher 直接確率計算法又は Mann-Whitney 検定を用い、有意水準はいずれも両側 5%とした。

解析要因

性別、年齢、入院・外来の別、使用理由、高カルシウム血症発症から本剤使用までの期間、原疾患の種類、原疾患に対する化学療法の有無、原疾患に対する放射線療法の有無、高カルシウム血症に対する直前治療の有無、直前治療の種類、併用薬の有無、抗がん剤併用の有無、併用抗がん剤の種類、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、骨転移の有無

また、投与前血清クレアチニン値別の副作用発現状況 (Table 1-6) 及び、投与回数別 (Table 1-8) あるいは投与条件別 (1 日最大投与量, 最小点滴時間, 最小希釈液量) の副作用発現状況 (Table 1-9, Table 1-10, Table 1-11) についても、併せて検討した。

副作用発現率について、有意水準を 5%とした場合に、以下の要因に有意差が認められた。なお、有意差が認められなかった要因については、副作用発現に問題となる事項は認められず、新たな問題点は見出されなかった。なお、「併用薬：その他」とはいずれの抗がん剤にも分類されなかった他のすべての併用薬の有無として検討した。

- 原疾患：肺癌 (p=0.0039)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0012)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0377)
- 併用薬抗がん剤・植物アルカロイドの有無 (p=0.0365)
- 併用薬：その他 (p=0.0019)
- 合併症の有無 (p=0.0008)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン値 (p=0.0002)
- 投与量 (最大) (p=0.0263)

これらの患者背景要因については、有意差の認められた患者背景要因を他の患者背景因子で調整解析 (Cochran-Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。

以下、有意差の認められた項目について述べる。

《原疾患：肺癌》

要因別解析によって「原疾患：肺癌」に有意差 ($p=0.0039$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「原疾患：乳癌女性のみ」で有意差が認められなかった。このことより原疾患：肺癌で有意差が認められたのは、「原疾患：乳癌女性のみ」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が肺癌の症例は副作用発現率が 3.85% であり、肺癌以外の症例の副作用発現率 10.06% に比べて低かった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

• 性別	($p=0.0021$)
• 年齢	($p=0.0047$)
• 入院・外来の別	($p=0.0030$)
• 罹病期間	($p=0.0070$)
• 原疾患：多発性骨髄腫	($p=0.0092$)
• 原疾患：成人 T 細胞白血病	($p=0.0071$)
• 原疾患：悪性リンパ腫	($p=0.0045$)
• 原疾患：乳癌女性のみ	($p=0.3309$)
• 原疾患：腎癌	($p=0.0043$)
• 原疾患：前立腺癌男性のみ	($p=0.0041$)
• 原疾患に対する化学療法の有無	($p=0.0066$)
• 原疾患に対する放射線療法の有無	($p=0.0044$)
• 高カルシウム血症に対する直前治療の有無	($p=0.0062$)
• 直前治療：輸液	($p=0.0059$)
• 直前治療：利尿剤	($p=0.0061$)
• 直前治療：カルシトニン	($p=0.0058$)
• 直前治療：ステロイド	($p=0.0062$)
• 直前治療：ビスホスホネート	($p=0.0060$)
• 併用薬剤の有無	($p=0.0053$)
• 併用薬抗がん剤の有無	($p=0.0124$)
• 併用薬抗がん剤：アルキル化剤	($p=0.0077$)
• 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	($p=0.0084$)
• 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質	($p=0.0077$)
• 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド	($p=0.0091$)
• 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤	($p=0.0059$)
• 併用薬抗がん剤：白金製剤	($p=0.0048$)
• 併用薬抗がん剤：分子標的薬	($p=0.0050$)
• 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤	($p=0.0053$)
• 併用薬：その他	($p=0.0025$)
• 合併症の有無	($p=0.0105$)
• 合併症：肝障害	($p=0.0106$)

- 合併症：腎障害 (p=0.0237)
- 既往歴の有無 (p=0.0025)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0029)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0070)
- 骨転移の有無 (p=0.0127)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0071)
- 投与量（最大） (p=0.0042)
- 点滴時間（最小） (p=0.0047)
- 希釈液量（最小） (p=0.0048)
- 使用理由 (p=0.0037)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0104)

「Table 1-4」に示すように、肺癌患者での死亡率は、他の疾患を原疾患とする患者の死亡率に比べて有意に高かった (p<0.0001)。また、肺癌患者と他を原疾患とする患者の死亡症例における本剤投与開始から死亡に至るまでの期間を比較した結果、「Table 1-5」に示すように肺癌患者では死亡に至るまでの期間が、他の疾患の症例に比べて有意に短かった (p=0.0450)。原疾患が肺癌患者で副作用発現率が低かった原因は不明であるが、他の疾患を原疾患とする患者に対し、肺癌患者では生存率が有意に低く、かつ生存期間が有意に短かったことから、これらの要因が影響している可能性が考えられた。

Table 1-4 原疾患・肺癌／肺癌以外の生存率

原疾患		生存・死亡		検定 Fisher
		生存	死亡	
肺癌以外	例数	533	328	p<0.0001
	%	61.9	38.1	
肺癌	例数	60	146	
	%	29.13	70.87	

Table 1-5 原疾患・肺癌／肺癌以外の生存期間

原疾患	例数	本剤投与開始から死亡 までの期間（日）		two-sample-t 検定
		平均	標準誤差	
肺癌以外	326	53.37	4.17	p=0.0450
肺癌	144	42.50	3.44	

《併用薬剤の有無》

要因別解析によって「併用薬剤の有無」に有意差 ($p=0.0012$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「原疾患：乳癌女性のみ」, 「併用薬：その他」で有意差が認められなかった。このことより併用薬剤の有無で有意差が認められたのは、「原疾患：乳癌女性のみ」, 「併用薬：その他」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

併用薬剤が“あり”の症例では副作用発現率が 9.84%であり, “なし”の症例の副作用発現率 2.10%に比べて副作用発現率が高かった。併用薬のある患者は, 併用薬のない患者と比べ, 他の合併症に罹患し全身症状が良好でないことが考えられ, また他の併用薬により副作用を発現した可能性もあり, 副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられた。なお, 副作用が発現した症例の主な併用薬はエルシトニン 21 例, ラシックス 20 例, ガスター (ガスターD を含む) 15 例, ロキソニン, プルゼニド, バクタ, オキシコンチンが各 9 例, セルベックス 8 例, 及びカイトリル, ナウゼリン, ザイロリック, ジフルカンが各 7 例であった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0023)
- 年齢 (p=0.0024)
- 入院・外来の別 (p=0.0029)
- 罹病期間 (p=0.0005)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0033)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0032)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0024)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0025)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0746)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0023)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0137)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0030)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0023)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0006)
- 直前治療：輸液 (p=0.0007)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0007)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0008)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0007)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0076)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0033)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0038)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0035)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0047)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0030)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0026)

- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0023)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0025)
- 併用薬：その他 (p=0.0615)
- 合併症の有無 (p=0.0051)
- 合併症：肝障害 (p=0.0014)
- 合併症：腎障害 (p=0.0022)
- 既往歴の有無 (p=0.0034)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0027)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0029)
- 骨転移の有無 (p=0.0054)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0052)
- 投与量（最大） (p=0.0025)
- 点滴時間（最小） (p=0.0024)
- 希釈液量（最小） (p=0.0025)
- 使用理由 (p=0.0024)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0015)

《併用薬抗がん剤の有無》

要因別解析によって「併用薬抗がん剤の有無」に有意差 (p=0.0377) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「原疾患：多発性骨髄腫」，「原疾患：肺がん」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「原疾患：前立腺癌男性のみ」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「併用薬剤の有無」，「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」，「併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤」，「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」，「併用薬抗がん剤：植物アルカロイド」，「併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤」，「合併症の有無」，「アレルギー歴の有無」で有意差が認められなかった。このことより併用薬抗がん剤の有無で有意差が認められたのは、「原疾患：多発性骨髄腫」，「原疾患：肺がん」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「原疾患：前立腺癌男性のみ」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「併用薬剤の有無」，「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」，「併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤」，「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」，「併用薬抗がん剤：植物アルカロイド」，「併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤」，「合併症の有無」，「アレルギー歴の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

併用薬抗がん剤が“あり”の症例では副作用発現率が 10.88%であり，“なし”の症例の副作用発現率 7.07%に比べて副作用発現率が高かった。併用薬で抗がん剤を使用している患者は、原疾患の進行度が高いことが考えられ、また他の併用薬抗がん剤により副作用を発現した可能性もあり、副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0255)
- 年齢 (p=0.0298)

- 入院・外来の別 (p=0.0132)
- 罹病期間 (p=0.0014)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0563)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0445)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0295)
- 原疾患：肺癌 (p=0.1057)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0867)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0285)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.1328)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0580)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0305)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0016)
- 直前治療：輸液 (p=0.0013)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0014)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0013)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0016)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0014)
- 併用薬剤の有無 (p=0.2683)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0679)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0759)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0801)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.1759)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0519)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0386)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0239)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0339)
- 併用薬：その他 (p=0.0206)
- 合併症の有無 (p=0.0654)
- 合併症：肝障害 (p=0.0356)
- 合併症：腎障害 (p=0.0299)
- 既往歴の有無 (p=0.0241)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0512)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0410)
- 骨転移の有無 (p=0.0390)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0331)
- 投与量（最大） (p=0.0244)
- 点滴時間（最小） (p=0.0331)
- 希釈液量（最小） (p=0.0343)
- 使用理由 (p=0.0210)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0082)

《併用薬抗がん剤・植物アルカロイドの有無》

要因別解析によって「併用薬抗がん剤・植物アルカロイドの有無」に有意差 ($p=0.0365$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「原疾患：成人 T 細胞白血病」, 「原疾患：肺癌」, 「原疾患：前立腺癌男性のみ」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬抗がん剤の有無」, 「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」, 「併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤」, 「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」, 「アレルギー歴の有無」で有意差が認められなかった。このことより併用薬抗がん剤・植物アルカロイドの有無で有意差が認められたのは、「原疾患：成人 T 細胞白血病」, 「原疾患：肺癌」, 「原疾患：前立腺癌男性のみ」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬抗がん剤の有無」, 「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」, 「併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤」, 「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」, 「アレルギー歴の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

併用薬抗がん剤・植物アルカロイドが“あり”の症例では副作用発現率が 13.17%であり、“なし”の症例の副作用発現率 7.97%に比べて副作用発現症例率が高かった。併用薬で抗がん剤の植物アルカロイドを使用している患者は、原疾患の進行度が高いことが考えられ、併用薬で抗がん剤の植物アルカロイドにより副作用を発現した可能性もあり、副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0275)
- 年齢 (p=0.0296)
- 入院・外来の別 (p=0.0339)
- 罹病期間 (p=0.0146)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0267)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0844)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0287)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0760)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0043)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0290)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.6926)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0631)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0301)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0181)
- 直前治療：輸液 (p=0.0163)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0165)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0172)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0162)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0173)

- 併用薬剤の有無 (p=0.1094)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.2382)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0770)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0746)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.1361)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0313)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0427)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0293)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0269)
- 併用薬：その他 (p=0.0202)
- 合併症の有無 (p=0.0125)
- 合併症：肝障害 (p=0.0173)
- 合併症：腎障害 (p=0.0070)
- 既往歴の有無 (p=0.0163)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0701)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0445)
- 骨転移の有無 (p=0.0197)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0106)
- 投与量（最大） (p=0.0188)
- 点滴時間（最小） (p=0.0283)
- 希釈液量（最小） (p=0.0303)
- 使用理由 (p=0.0279)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0219)

《併用薬：その他》

要因別解析によって「併用薬：その他」に有意差 (p=0.0019) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「併用薬剤の有無」で有意差が認められなかった。このことより併用薬：その他で有意差が認められたのは、「併用薬剤の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

併用薬：その他が“あり”では副作用発現率が 10.38%であり、“なし”の症例の副作用発現率 4.32%に比べて副作用発現率が高かった。併用薬のある患者は、併用薬のない患者と比べ他の合併症に罹患し全身症状が良好でないことが考えられ、また他の併用薬により副作用を発現した可能性もあり、副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0022)
- 年齢 (p=0.0020)
- 入院・外来の別 (p=0.0048)
- 罹病期間 (p=0.0042)

- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0027)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0034)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0022)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0011)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0286)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0022)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0346)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0018)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0022)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0068)
- 直前治療：輸液 (p=0.0069)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0074)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0089)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0072)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0074)
- 併用薬剤の有無 (p=0.1807)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0016)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0024)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0024)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0024)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0017)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0012)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0019)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0021)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0022)
- 合併症の有無 (p=0.0040)
- 合併症：肝障害 (p=0.0010)
- 合併症：腎障害 (p=0.0052)
- 既往歴の有無 (p=0.0047)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0026)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0011)
- 骨転移の有無 (p=0.0027)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0073)
- 投与量（最大） (p=0.0031)
- 点滴時間（最小） (p=0.0019)
- 希釈液量（最小） (p=0.0023)
- 使用理由 (p=0.0025)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0067)

《合併症の有無》

要因別解析によって「合併症の有無」に有意差 ($p=0.0008$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべての要因で有意差が認められた。このことより副作用の有無に対し、「合併症の有無」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

合併症が“あり”の症例では副作用発現率が 9.97%であり、“なし”の症例の副作用発現率 2.10%に比べて発現症例率が高かった。合併症のある患者は、合併症のない患者と比べ全身症状が良好でないことが考えられ、副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0021)
- 年齢 (p=0.0021)
- 入院・外来の別 (p=0.0025)
- 罹病期間 (p=0.0027)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0022)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0012)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0023)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0023)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0029)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0022)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0215)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0020)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0018)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0028)
- 直前治療：輸液 (p=0.0032)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0032)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0035)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0032)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0027)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0051)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0017)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0011)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0014)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0011)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0010)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0015)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0011)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0013)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0013)
- 併用薬：その他 (p=0.0047)
- 合併症：肝障害 (p=0.0026)
- 合併症：腎障害 (p=0.0215)

- 既往歴の有無 (p=0.0029)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0027)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0024)
- 骨転移の有無 (p=0.0009)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0069)
- 投与量 (最大) (p=0.0030)
- 点滴時間 (最小) (p=0.0021)
- 希釈液量 (最小) (p=0.0022)
- 使用理由 (p=0.0022)
- 投与前血清補正 Ca 値 (高カルシウム血症) (p=0.0076)

《合併症：腎障害》

要因別解析によって「合併症：腎障害」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべての要因で有意差が認められた。このことより副作用の有無に対し、「合併症：腎障害」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

腎障害を合併している症例では副作用発現率が 17.94%であり、合併していない症例の副作用発現率 6.35%に比べて副作用発現率が高かった。

本剤は腎排泄型の薬剤であること、及び腎機能障害患者では尿中排泄率が低下していることから、腎障害を合併している症例では本剤の血中濃度が増加している可能性が考えられた。このことが、腎障害を合併している症例で副作用発現率の増加の一つの要因である可能性も考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 罹病期間 (p<0.0001)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p<0.0001)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p<0.0001)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p<0.0001)
- 原疾患：肺癌 (p<0.0001)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0073)
- 原疾患：腎癌 (p<0.0001)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p<0.0001)
- 直前治療：輸液 (p<0.0001)
- 直前治療：利尿剤 (p<0.0001)

- 直前治療：カルシトニン (p<0.0001)
- 直前治療：ステロイド (p<0.0001)
- 直前治療：ビスホスホネート (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p<0.0001)
- 併用薬：その他 (p<0.0001)
- 合併症の有無 (p<0.0001)
- 合併症：肝障害 (p<0.0001)
- 既往歴の有無 (p<0.0001)
- アレルギー歴の有無 (p<0.0001)
- 医薬品副作用歴の有無 (p<0.0001)
- 骨転移の有無 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0008)
- 投与量（最大） (p<0.0001)
- 点滴時間（最小） (p<0.0001)
- 希釈液量（最小） (p<0.0001)
- 使用理由 (p<0.0001)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p<0.0001)

《投与前：血清クレアチニン》

本剤投与開始前の血清クレアチニン値が基準値範囲の群（1.0 mg/dL 以下）と高値を示す群（1.0 mg/dL 超）で副作用発現率を比較した（Table 1-6）。その結果、本剤投与開始前の血清クレアチニン値が高値を示す群の副作用発現率が 13.68%であり、血清クレアチニン値が基準値範囲の群の副作用発現率 6.51%に比べて副作用発現率が高かった。

要因別解析でも「投与前血清クレアチニン」に有意差（p=0.0002）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「合併症：腎障害」で有意差が認められなかった。このことより投与前血清クレアチニンで有意差が認められたのは、「合併症：腎障害」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

投与前血清クレアチニン値が基準値範囲を逸脱する（1.0 mg/dL 超）症例は、腎障害を合併していない場合であっても、腎機能に何らかの異常を有している可能性がある。本調査では、投与前血清クレアチニン値が基準範囲（1.0 mg/dL 以下）の症例よりも副作用発現率が増加したこと

から、腎障害を合併していない患者でも、投与前血清クレアチニン値が基準値範囲を逸脱している場合は、副作用の発現には注意する必要があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

• 性別	(p=0.0001)
• 年齢	(p=0.0001)
• 入院・外来の別	(p=0.0003)
• 罹病期間	(p=0.0002)
• 原疾患：多発性骨髄腫	(p=0.0003)
• 原疾患：成人 T 細胞白血病	(p=0.0002)
• 原疾患：悪性リンパ腫	(p=0.0001)
• 原疾患：肺癌	(p=0.0002)
• 原疾患：乳癌女性のみ	(p=0.0263)
• 原疾患：腎癌	(p=0.0001)
• 原疾患：前立腺癌男性のみ	(p=0.0018)
• 原疾患に対する化学療法の有無	(p<0.0001)
• 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0002)
• 高カルシウム血症に対する直前治療の有無	(p=0.0004)
• 直前治療：輸液	(p=0.0004)
• 直前治療：利尿剤	(p=0.0004)
• 直前治療：カルシトニン	(p=0.0004)
• 直前治療：ステロイド	(p=0.0004)
• 直前治療：ビスホスホネート	(p=0.0004)
• 併用薬剤の有無	(p=0.0002)
• 併用薬抗がん剤の有無	(p<0.0001)
• 併用薬抗がん剤：アルキル化剤	(p=0.0001)
• 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	(p<0.0001)
• 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質	(p=0.0001)
• 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド	(p<0.0001)
• 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤	(p<0.0001)
• 併用薬抗がん剤：白金製剤	(p<0.0001)
• 併用薬抗がん剤：分子標的薬	(p<0.0001)
• 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤	(p=0.0001)
• 併用薬：その他	(p=0.0005)
• 合併症の有無	(p=0.0007)
• 合併症：肝障害	(p=0.0001)
• 合併症：腎障害	(p=0.3708)
• 既往歴の有無	(p=0.0008)
• アレルギー歴の有無	(p=0.0005)
• 医薬品副作用歴の有無	(p=0.0003)

- 骨転移の有無 (p=0.0047)
- 投与量 (最大) (p=0.0005)
- 点滴時間 (最小) (p=0.0001)
- 希釈液量 (最小) (p=0.0001)
- 使用理由 (p=0.0001)
- 投与前血清補正 Ca 値 (高カルシウム血症) (p=0.0044)

Table 1-6 投与開始前血清クレアチニン値別の副作用発現率

腎機能検査値		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	症例率	Fisher's exact
全例	全例	1073	95	8.85 %	
投与前 血清クレアチニン	1.0 mg/dL 以下	691	45	6.51 %	p=0.0002
	1.0 mg/dL 超	351	48	13.68 %	
	欠損	31	2	6.45 %	

検定結果：検定にデータを使用していない全例と欠損のカテゴリについては空欄とした。

Table 1-7 患者背景別副作用発現状況

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher's exact	Mann-Whitney
全例	全例	1073	95	8.85 %		
性別	男	600	55	9.17 %	p=0.7457	
	女	473	40	8.46 %		
年齢	65歳未満	516	47	9.11 %	p=0.8299	
	65歳以上	557	48	8.62 %		
入院・外来の別	入院	668	62	9.28 %	p=0.3844	
	外来	262	18	6.87 %		
	入院⇔外来	142	15	10.56 %		
	不明	1	0	0.00 %		
罹病期間(※)	1ヵ月未満	652	60	9.20 %	p=0.9119	
	1ヵ月以上3ヵ月未満	127	7	5.51 %		
	3ヵ月以上6ヵ月未満	49	8	16.33 %		
	6ヵ月以上1年未満	37	3	8.11 %		
	1年以上3年未満	29	4	13.79 %		
	3年以上5年未満	3	0	0.00 %		
	5年以上	2	0	0.00 %		
	不明・未記載	9	0	0.00 %		
原疾患：多発性骨髄腫	なし	859	70	8.15 %	p=0.1075	
	あり	214	25	11.68 %		
原疾患：成人T細胞白血病	なし	992	84	8.47 %	p=0.1501	
	あり	81	11	13.58 %		
原疾患：悪性リンパ腫	なし	1029	91	8.84 %	p=1.0000	
	あり	44	4	9.09 %		
原疾患：肺癌	なし	865	87	10.06 %	p=0.0039	
	あり	208	8	3.85 %		
原疾患：乳癌(女性のみ)	なし	297	27	9.09 %	p=0.6094	
	あり	176	13	7.39 %		

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher's exact	Mann-Whitney
原疾患：腎癌	なし	1015	90	8.87 %	p=1.0000	
	あり	58	5	8.62 %		
原疾患：前立腺癌(男性のみ)	なし	557	49	8.80 %	p=0.2686	
	あり	43	6	13.95 %		
原疾患に対する化学療法の有無	なし	365	26	7.12 %	p=0.1736	
	あり	706	69	9.77 %		
	不明	2	0	0.00 %		
原疾患に対する放射線療法の有無	なし	746	68	9.12 %	p=0.8148	
	あり	321	27	8.41 %		
	不明	6	0	0.00 %		
高カルシウム血症に対する直前治療の有無(※)	なし	594	55	9.26 %	p=0.8084	
	あり	312	27	8.65 %		
	不明	2	0	0.00 %		
●直前治療・輸液(※)	なし	760	68	8.95 %	p=0.7548	
	あり	146	14	9.59 %		
	不明	2	0	0.00 %		
●直前治療・利尿剤(※)	なし	859	77	8.96 %	p=0.6059	
	あり	47	5	10.64 %		
	不明	2	0	0.00 %		
●直前治療・カルシトニン(※)	なし	834	73	8.75 %	p=0.2841	
	あり	72	9	12.50 %		
	不明	2	0	0.00 %		
●直前治療・ステロイド(※)	なし	834	75	8.99 %	p=0.8300	
	あり	72	7	9.72 %		
	不明	2	0	0.00 %		
●直前治療・ビスホスホネート(※)	なし	739	68	9.20 %	p=0.8813	
	あり	167	14	8.38 %		
	不明	2	0	0.00 %		
併用薬剤の有無	なし	143	3	2.10 %	p=0.0012	
	あり	915	90	9.84 %		
	不明	15	2	13.33 %		
併用薬抗がん剤の有無	なし	580	41	7.07 %	p=0.0377	
	あり	478	52	10.88 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：アルキル化剤	なし	933	78	8.36 %	p=0.1791	
	あり	125	15	12.00 %		
	不明	15	2	13.33 %		

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher's exact	Mann-Whitney
●併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	なし	738	59	7.99 %	p=0.1931	
	あり	320	34	10.63 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質	なし	960	80	8.33 %	p=0.1305	
	あり	98	13	13.27 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：植物アルカロイド	なし	891	71	7.97 %	p=0.0365	
	あり	167	22	13.17 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤	なし	976	83	8.50 %	p=0.3062	
	あり	82	10	12.20 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：白金製剤	なし	1017	88	8.65 %	p=0.3978	
	あり	41	5	12.20 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：分子標的薬	なし	991	87	8.78 %	p=1.0000	
	あり	67	6	8.96 %		
	不明	15	2	13.33 %		
●併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤	なし	1053	92	8.74 %	p=0.3693	
	あり	5	1	20.00 %		
	不明	15	2	13.33 %		
併用薬：その他	なし	278	12	4.32 %	p=0.0019	
	あり	780	81	10.38 %		
	不明	15	2	13.33 %		
合併症の有無	なし	143	3	2.10 %	p=0.0008	
	あり	883	88	9.97 %		
	不明	47	4	8.51 %		
合併症：肝障害	なし	868	74	8.53 %	p=0.3622	
	あり	158	17	10.76 %		
	不明	47	4	8.51 %		
合併症：腎障害	なし	803	51	6.35 %	p<0.0001	
	あり	223	40	17.94 %		
	不明	47	4	8.51 %		
既往歴の有無	なし	736	59	8.02 %	p=0.1899	
	あり	312	33	10.58 %		
	不明	25	3	12.00 %		
アレルギー歴の有無	なし	994	86	8.65 %	p=0.2396	
	あり	36	5	13.89 %		
	不明	43	4	9.30 %		
医薬品副作用歴の有無	なし	969	86	8.88 %	p=0.4665	

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率	Fisher's exact	Mann-Whitney
	あり	53	6	11.32 %		
	不明	51	3	5.88 %		
骨転移の有無	なし	367	30	8.17 %	p=0.7221	
	あり	570	51	8.95 %		
	不明	136	14	10.29 %		

(※)本剤の使用理由が、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」又は高カルシウム血症である症例を対象とした。

検定結果：検定にデータを使用していない不明、不明・未記載のカテゴリーについては空欄とした。

1.2.5 その他の副作用発現に影響を及ぼす要因

1.2.5.1 複数回投与時の副作用発現状況

投与回数別の副作用発現状況を「Table 1-8」に示す。

本剤の投与回数を1回、2回、3回、4回、及び5回以上に分類して、投与回数が安全性に及ぼす影響について検討した。

本剤の用法は1回投与が基本であるが、再投与が必要と判断された場合は2回投与以降も継続投与される。副作用の発現率は投与回数1回（6.34%）が最も高く、その他の回数では副作用発現率は低かった。5回投与では副作用の発現はなかった。

1回投与の副作用発現率が一番高かった原因は不明であるが、1回投与では本剤に対して忍容性のない症例も投与されていること、投与2回以降は、主に本剤に対して忍容性のある症例が継続投与されている可能性が高いことが考えられた。

Table 1-8 投与回数別の副作用発現状況

投与回数		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率
全例	全例	1073	95	8.85 %
投与回数	1回	1073	68	6.34 %
	2回	493	3	0.61 %
	3回	344	6	1.74 %
	4回	266	7	2.63 %
	5回以上	6	0	0.00 %

1.2.5.2 投与条件別の副作用発現状況

1日投与量別の副作用発現状況を「Table 1-9」点滴時間別の副作用発現状況を「Table 1-10」、希釈液量別の副作用発現状況を「Table 1-11」にそれぞれ示した。

「2.2.4 副作用発現に影響を及ぼす要因」にて副作用発現状況を検討した結果、有意水準を 5% とした場合に「投与量（最大）」に有意差が認められたことから、有意差の認められた患者背景要因を他の患者背景因子で調整解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。

要因別解析によって「投与量（最大）」に有意差（ $p=0.0263$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「罹病期間」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」，「直前治療：輸液」，「直前治療：利尿剤」，「直前治療：カルシトニン」，「直前治療：ステロイド」，「直前治療：ビスホスホネート」，「合併症：腎障害」，「既往歴の有無」，「骨転移の有無」，「投与前血清クレアチニン」，「投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症）」で有意差が認められなかった。このことより投与量（最大）で有意差が認められたのは、「罹病期間」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」，「直前治療：輸液」，「直前治療：利尿剤」，「直前治療：カルシトニン」，「直前治療：ステロイド」，「直前治療：ビスホスホネート」，「合併症：腎障害」，「既往歴の有無」，「骨転移の有無」，「投与前血清クレアチニン」，「投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症）」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

投与量（最大値）が“4 mg 未満”の症例では副作用発現率が 22.22%であり，“4 mg”の症例の副作用発現率 8.51%に比べて副作用発現率が高かった。“4 mg 未満”の症例で副作用発現率が高かった理由は不明であるが、発現した症例数は 6 例であり、いずれも 1 回最大投与量が 3.0 mg～3.3 mg の範囲内であり、常用量である 4 mg とあまり変わらない投与量であったことから、偶発的に本薬剤に感受性の高い患者に投与された可能性も考えられた。4 mg 未満の症例で副作用発現率は高かったものの、承認用量の 4 mg よりも曝露量が小さいため、臨床的には問題ないものと考えている。

1073 例中 1046 例で、1 回投与量が 4 mg であったことから、97.5%は承認された用法及び用量に従い投与されていた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0142)
- 年齢 (p=0.0114)
- 入院・外来の別 (p=0.0159)
- 罹病期間 (p=0.2094)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0193)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0111)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0131)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0111)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.1559)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0134)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0491)

- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0115)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0145)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.1885)
- 直前治療：輸液 (p=0.1904)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.1806)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.1642)
- 直前治療：ステロイド (p=0.1856)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.1891)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0144)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0093)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0109)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0124)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0097)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0068)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0110)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0111)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0125)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0120)
- 併用薬：その他 (p=0.0256)
- 合併症の有無 (p=0.0309)
- 合併症：肝障害 (p=0.0114)
- 合併症：腎障害 (p=0.2322)
- 既往歴の有無 (p=0.0529)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0098)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0158)
- 骨転移の有無 (p=0.0720)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.1337)
- 点滴時間（最小） (p=0.0131)
- 希釈液量（最小） (p=0.0149)
- 使用理由 (p=0.0139)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.1448)

なお、点滴時間及び希釈液量別の副作用発現状況では、有意差は認められなかった。1073 例中 1064 例で、1 回の点滴時間が 15 分以上であったことから、99.2%は承認用法に従い投与されていた。

Table 1-9 1 日投与量別の副作用発現状況

投与量（最大）		副作用		検定 Fisher's exact p=0.0263
		無	有	
4 mg 未満	例数	21	6	
	%	77.78	22.22	
4 mg	例数	957	89	

	%	91.49	8.51	
--	---	-------	------	--

複数回投与した場合は、投与量が最大の用量を採用した。

Table 1-10 点滴時間別の副作用発現状況

点滴時間（最小）		副作用		検定 Fisher's exact
		無	有	
15分未満	例数	6	1	p=0.4791
	%	85.71	14.29	
15分以上	例数	970	94	
	%	91.17	8.83	
不明・未記載	例数	2	0	
	%	100.00	0.00	

複数回投与した場合は、最も短い点滴時間を採用した。

検定結果：検定にデータを使用していない不明・未記載のカテゴリについては空欄とした。

Table 1-11 希釈液量別の副作用発現状況

希釈液量（最小）		副作用		検定 Fisher's exact
		無	有	
100 mL 未満	例数	30	4	p=0.5343
	%	88.24	11.76	
100 mL 以上	例数	947	91	
	%	91.23	8.77	
不明・未記載	例数	1	0	
	%	100.00	0.00	

複数回投与した場合は、最も少ない希釈液量を採用した。

検定結果：検定にデータを使用していない不明・未記載のカテゴリについては空欄とした。

1.2.6 安全性に関するその他の検討

1.2.6.1 高カルシウム血症の重症度別の副作用発現状況

高カルシウム血症の重症度別の副作用発現状況を「Table 1-12」に示す。

本剤投与開始前の血清補正カルシウム値を「12.0 mg/dL 未満」，「12.0 mg/dL 以上 13.6 mg/dL 未満」，「13.6 mg/dL 以上」，「不明」の4群に分け、本剤投与開始前の高カルシウム血症の程度による副作用発現率へ影響の有無を検討した。なお、本剤の使用理由が“悪性腫瘍による高カルシウム血症”あるいは“高カルシウム血症”であった症例908例について検討した。

この結果、本剤投与開始前の血清補正カルシウム値の程度による副作用発現率に有意な差は見られなかった。すなわち、高カルシウム血症の重症度が、本剤投与後の副作用発現率に影響しないことが示唆された。

Table 1-12 高カルシウム血症の重症度別の副作用発現状況

投与前補正 Ca 値	症例数	副作用発現		検定結果 Mann-Whitney test
		症例数	症例率	

全例	全例	908	82	9.03	%	
投与前補正 Ca 値	12.0 mg/dL 未満	320	32	10.00	%	p=0.7795
	12.0 mg/dL 以上 13.6 mg/dL 未満	236	16	6.78	%	
	13.6 mg/dL 以上	260	25	9.62	%	
	不明	92	9	9.78	%	

検定結果：検定にデータを使用していない全例と不明のカテゴリーについては空欄とした。

1.2.6.2 投与速度の検討

点滴時間が 10 分の症例の有害事象発現症例を「Table 1-13」に示す。

本剤で推奨している 15 分よりも短い点滴時間（10 分）で投与していた症例では、2 例 3 件の有害事象が認められた。そのうち 1 例では腎障害を合併していたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。また、いずれの症例も最終測定時の血清クレアチニン値の悪化傾向も認められなかった。今回の調査では、15 分よりも短い点滴時間での有害事象発現例は少なかったが、添付文書の警告欄に「投与は必ず 15 分間以上かけて行うこと」と記載されているとおおり、引き続き点滴時間については注意しながら慎重に投与する必要がある。

Table 1-13 点滴時間が 10 分の有害事象発現症例

症例番号	有害事象名 (MedDRA PT)	原疾患	合併症腎障害の有無	因果関係	重篤度	転帰	血清クレアチニン値 (mg/dL)		有効性
							投与前	最終測定時	
0188	悪性新生物進行	その他 (大腸癌)	なし	なし	重篤	死亡	0.70		判定不能
0606	疼痛	乳癌腫	あり (腎前性腎不全)	なし	非重篤	未回復	3.20	1.20	正常化した
	低カリウム血症			なし	重篤	回復			

該当するデータが存在しない場合は空欄とした。

1.2.6.3 使用理由別の副作用発現状況の検討

使用理由別の副作用発現状況を「Table 1-14」に示す。

本剤の使用理由が「悪性腫瘍による高カルシウム血症」，「上記以外」に分け、使用理由別に本剤投与開始後の副作用発現率への影響を検討した。

この結果、本剤の使用理由にかかわらず、副作用発現率に有意な差は見られなかった。

Table 1-14 使用理由別の副作用発現状況

使用理由	副作用	検定
------	-----	----

		なし	あり	Fisher's exact
悪性腫瘍による高カルシウム血症	例数	826	82	p=0.7657
	%	90.97	9.03	
上記以外	例数	152	13	
	%	92.12	7.88	

1.3 有効性

1.3.1 有効性

1.3.1.1 有効性解析対象症例

安全性解析対象の 1073 例のうち、本剤の使用理由が「悪性腫瘍による高カルシウム血症」以外の 165 例、本剤投与開始前の他剤を用いた治療等により本剤投与開始時点で既に血清補正カルシウム値が基準値内であった症例、本剤投与後の血清補正カルシウム値を確認できなかった症例など、担当医師の効果判定が「判定不能」であった計 302 例を除いた 771 例を有効性解析対象症例とした (Figure 1-1)。

なお、本剤の有効性は、初回投与後に血清補正カルシウム値が正常化したか否かの担当医師による効果判定を採用した。血清補正カルシウム(Ca)値の算出方法については、以下のとおり調査票中に記載した。

- ①血清アルブミン \leq 4 mg/dL の場合、補正 Ca=Ca+(4-血清アルブミン)
- ②血清アルブミン $>$ 4 mg/dL の場合、補正 Ca=Ca

1.3.1.2 有効性の結果

患者背景別の血清補正カルシウム値の正常化率を「Table 1-16」に示す。

担当医師により血清補正カルシウム値が正常化したと判定された全例の割合は、79.90%であった。なお、承認時における悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした国内第 II 相試験 (1201 試験) にて、血清補正カルシウム値が正常化したと判定された症例の割合 (本剤投与時 10 日目までに一度でも血清補正カルシウム値が 10.8 mg/dL 以下に達した症例の割合) は 84.0%であった。

1.3.2 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例 771 例について、血清補正カルシウム値の正常化に影響を及ぼす要因を検討するため、調査した患者背景ごとに、以下の項目の要因別解析を実施した。

なお、検定については、Fisher 直接確率計算法又は Mann-Whitney 検定を用い、有意水準はいずれも両側 5%とした。

解析要因

性別、年齢、入院・外来の別、高カルシウム血症発症から本剤使用までの期間、原疾患の種類、原疾患に対する化学療法の有無、原疾患に対する放射線療法の有無、高カルシウム血症に対する直前治療の有無、直前治療の種類、併用薬の有無、抗がん剤併用の有無、併用抗がん剤の種類、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、骨転移の有無

なお、上記以外に、投与前血清クレアチニン値別の有効性 (Table 1-15) 及び投与前血清補正カルシウム値別の有効性 (Table 1-17) , あるいは投与条件別 (1日最大投与量, 最小点滴時間) の有効性 (Table 1-19, Table 1-20) も併せて検討した。

血清補正カルシウム値の正常化率について、有意水準を 5%とした場合に、以下の要因に有意差が認められた。

- 入院・外来の別 (p=0.0008)
- 罹病期間 (p<0.0001)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p<0.0001)
- 原疾患：乳癌(女性のみ) (p=0.0138)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0014)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p<0.0001)
- 直前治療・カルシトニン (p=0.0016)
- 直前治療・ビスホスホネート (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化薬 (p=0.0046)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0002)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0191)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0322)
- 投与前血清補正 Ca 値 (高カルシウム血症) (p<0.0001)

これらの患者背景要因については、有意差の認められた患者背景要因を他の患者背景因子で調整解析 (Cochran-Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない)。

以下、有意差の認められた項目について述べる。

《入院・外来の別》

要因別解析によって「入院・外来の別」に有意差 (p=0.0008) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「原疾患：乳癌女性のみ」で有意差が認められなかった。このことより入院・外来の別で有意差が認められたのは、「原疾患：乳癌女性のみ」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

“入院”の症例で正常化した症例の割合は 83.33%であり、“外来”の症例の正常化した症例の割合 70.54%や“入院⇔外来”の症例の正常化した症例の割合 71.91%に比べて高かった。入院患者の正常化した割合が高かった原因は不明であるが、入院患者は外来患者に比べて、よりコントロールされた状況下にあったため、正常化した症例の割合の増加につながった可能性があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0005)
- 年齢 (p=0.0005)
- 罹病期間 (p=0.0289)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0004)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0054)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0007)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0004)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0932)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0005)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0223)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0003)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0006)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0002)
- 直前治療：輸液 (p=0.0004)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0007)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0002)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0007)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0093)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0008)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0002)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0008)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0004)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0020)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0014)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0009)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0007)
- 併用薬：その他 (p=0.0012)
- 合併症の有無 (p=0.0040)
- 合併症：肝障害 (p=0.0040)
- 合併症：腎障害 (p=0.0053)
- 既往歴の有無 (p=0.0006)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0003)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0005)
- 骨転移の有無 (p=0.0107)

- 投与前血清クレアチニン (p=0.0032)
- 投与量 (最大) (p=0.0006)
- 点滴時間 (最小) (p=0.0006)
- 投与前血清補正 Ca 値 (高カルシウム血症) (p<0.0001)

《罹病期間》

要因別解析によって「罹病期間」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「直前治療：ビスホスホネート」で有意差が認められなかった。このことより罹病期間で有意差が認められたのは、「直前治療：ビスホスホネート」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

主治医の判定により罹病期間を比較したところ“1 ヶ月未満”の症例で正常化した症例の割合が 86.50%と高かった。罹病期間 (“悪性腫瘍による高カルシウム血症”と診断されてから本剤を初めて投与するまでの期間) が 3 年以上の症例は少なかったものの、正常化した症例の割合は罹病期間が短い症例の方が高かった。高カルシウム血症発症から本剤投与までの期間が短い方が、本剤の血清補正カルシウム値を低下させる効果に大きく寄与しているのではないかと推測された。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性 別 (p<0.0001)
- 年 齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p<0.0001)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p<0.0001)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p<0.0001)
- 原疾患：肺癌 (p<0.0001)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p<0.0001)
- 原疾患：腎癌 (p<0.0001)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p<0.0001)
- 直前治療：輸液 (p<0.0001)
- 直前治療：利尿剤 (p<0.0001)
- 直前治療：カルシトニン (p<0.0001)
- 直前治療：ステロイド (p<0.0001)
- 直前治療：ビスホスホネート (p= 0.0607)

- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p<0.0001)
- 併用薬：その他 (p<0.0001)
- 合併症の有無 (p<0.0001)
- 合併症：肝障害 (p<0.0001)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 既往歴の有無 (p<0.0001)
- アレルギー歴の有無 (p<0.0001)
- 医薬品副作用歴の有無 (p<0.0001)
- 骨転移の有無 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン (p<0.0001)
- 投与量（最大） (p<0.0001)
- 点滴時間（最小） (p<0.0001)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p<0.0001)

《原疾患：成人 T 細胞白血病》

要因別解析によって「原疾患：成人 T 細胞白血病」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべての要因で有意差が認められた。このことより主治医の判定に対し、「原疾患：成人 T 細胞白血病」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

原疾患が成人 T 細胞白血病の症例における正常化した症例の割合は 98.68%であり、成人 T 細胞白血病の症例以外の正常化した症例の割合 77.84%に比べて高かった。成人 T 細胞白血病では高カルシウム血症の発現率が 80%以上と高いことが知られている¹⁾。原疾患が成人 T 細胞白血病にて正常化した割合が高かった原因は不明であるが、高カルシウム血症の発症から本剤を投与するまでの期間が 1 ヶ月未満であった症例が 76 例中 67 例と多かったことから、本調査においては高カルシウム血症の発症を早期に確認できた症例が多かったため、発症後の処置の早さが高い正常化率につながったのではないかと考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 罹病期間 (p=0.0001)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p<0.0001)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p<0.0001)
- 原疾患：肺癌 (p<0.0001)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0061)
- 原疾患：腎癌 (p<0.0001)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0027)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p<0.0001)
- 直前治療：輸液 (p<0.0001)
- 直前治療：利尿剤 (p<0.0001)
- 直前治療：カルシトニン (p<0.0001)
- 直前治療：ステロイド (p<0.0001)
- 直前治療：ビスホスホネート (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0001)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0003)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p<0.0001)
- 併用薬：その他 (p<0.0001)
- 合併症の有無 (p<0.0001)
- 合併症：肝障害 (p<0.0001)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 既往歴の有無 (p<0.0001)
- アレルギー歴の有無 (p<0.0001)
- 医薬品副作用歴の有無 (p<0.0001)

- 骨転移の有無 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン (p<0.0001)
- 投与量 (最大) (p<0.0001)
- 点滴時間 (最小) (p<0.0001)
- 投与前血清補正 Ca 値 (高カルシウム血症) (p<0.0001)

《原疾患：乳癌（女性のみ）》

要因別解析によって「原疾患：乳癌(女性のみ)」に有意差 (p=0.0138) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「入院・外来の別」、「罹病期間」、「原疾患：成人 T 細胞白血病」、「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」、「直前治療：ビスホスホネート」、「骨転移の有無」で有意差が認められなかった。このことより原疾患：乳癌(女性のみ)で有意差が認められたのは、「入院・外来の別」、「罹病期間」、「原疾患：成人 T 細胞白血病」、「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」、「直前治療：ビスホスホネート」、「骨転移の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患：乳癌（女性のみ）の症例における正常化した症例の割合は 71.72%であり、原疾患：乳癌の症例以外の正常化した症例の割合 84.29%に比べて低かった。明確な原因を特定することはできなかったが、有意差が認められたものの、有効率に大きな違いはないものと思われ、臨床問題となる違いではないと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0097)
- 年齢 (p=0.0242)
- 入院・外来の別 (p=0.0647)
- 罹病期間 (p=0.1737)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0129)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0683)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0127)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0193)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0026)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0046)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0055)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0644)
- 直前治療：輸液 (p=0.0069)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0092)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0194)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0081)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.4482)

- 併用薬剤の有無 (p=0.0103)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0070)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0209)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0103)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0222)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0061)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0325)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0186)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0103)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0078)
- 併用薬：その他 (p=0.0116)
- 合併症の有無 (p=0.0187)
- 合併症：肝障害 (p=0.0063)
- 合併症：腎障害 (p=0.0145)
- 既往歴の有無 (p=0.0043)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0076)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0075)
- 骨転移の有無 (p=0.0523)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0400)
- 投与量（最大） (p=0.0113)
- 点滴時間（最小） (p=0.0074)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0140)

《原疾患：腎癌》

要因別解析によって「腎癌」に有意差 (p=0.0014) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべての要因で有意差が認められた。このことより主治医の判定に対し、「原疾患：腎癌」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

原疾患：腎癌の症例における正常化した症例の割合は 59.09%であり、原疾患：腎癌の症例以外の正常化した症例の割合 81.16%に比べて低かった。腎癌の症状としては腎機能の低下が多く認められるが、その場合、腎機能低下により腎臓の担うビタミン D の活性化が弱まり、腸管からのカルシウム吸収が低下した結果として、血中カルシウム値の低下を惹き起こす。そのカルシウム値のバランスを整えようと、副甲状腺ホルモンは腎臓でのビタミン D の活性化を促進するほか、腎臓でのカルシウム再吸収を促進し、さらに骨へも直接作用して骨吸収を促進して、血中にカルシウムを放出させる可能性が考えられた。また、腎機能が障害されると尿中へのカルシウム排泄能が低下することも考えられるため、これらのことが、腎癌の症例で血清補正カルシウム値の正常化率が低かったことの一因ではないかと考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0004)
- 年齢 (p=0.0004)
- 入院・外来の別 (p=0.0003)
- 罹病期間 (p<0.0001)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0009)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0020)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0004)
- 原疾患：肺癌 (p<0.0001)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0002)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0121)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0010)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0004)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0015)
- 直前治療：輸液 (p=0.0004)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0004)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0002)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0004)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0041)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0006)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0013)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0006)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0014)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0011)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0002)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0006)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0003)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0008)
- 併用薬：その他 (p=0.0005)
- 合併症の有無 (p=0.0009)
- 合併症：肝障害 (p=0.0010)
- 合併症：腎障害 (p=0.0013)
- 既往歴の有無 (p=0.0005)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0002)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0003)
- 骨転移の有無 (p=0.0004)

- 投与前血清クレアチニン (p=0.0002)
- 投与量 (最大) (p=0.0004)
- 点滴時間 (最小) (p=0.0004)
- 投与前血清補正 Ca 値 (高カルシウム血症) (p=0.0011)

《投与前血清クレアチニン》

腎障害を合併する症例では血清クレアチニン値が高値を示すと考え、「Table 1-15」に示すように、本剤投与開始前の血清クレアチニン値が基準範囲の群（1.0 mg/dL 以下）と高値を示す群（1.0 mg/dL 超）で主治医の判定を比較した。その結果、本剤投与開始前の血清クレアチニン値が高値を示す群の正常化した症例の割合が 83.90%であり、血清クレアチニン値が基準範囲の群の正常化した症例の割合 77.30%に比べて高かった。

要因別解析でも「投与前血清クレアチニン値」に有意差（ $p=0.0322$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「入院・外来の別」，「罹病期間」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「原疾患：前立腺癌男性のみ」，「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」，「直前治療：ビスホスホネート」，「合併症：腎障害」で有意差が認められなかった。このことより投与前血清クレアチニン値で有意差が認められたのは、「入院・外来の別」，「罹病期間」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「原疾患：前立腺癌男性のみ」，「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」，「直前治療：ビスホスホネート」，「合併症：腎障害」による交絡の存在によるものであったと考えられる。腎機能が低下していると考えられる「原疾患：腎癌」を有する患者の正常化率と逆の解析結果となっており、本剤投与開始前の血清クレアチニン値が高値を示す群の正常化した割合が高かった原因は不明である。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0213)
- 年齢 (p=0.0220)
- 入院・外来の別 (p=0.0542)
- 罹病期間 (p=0.0723)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0469)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0236)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0277)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0344)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.2493)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0178)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0755)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0178)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0306)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0567)
- 直前治療：輸液 (p=0.0282)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0291)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0299)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0268)

- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.1205)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0340)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0313)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0399)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0316)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0334)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0243)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0308)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0244)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0297)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0221)
- 併用薬：その他 (p=0.0361)
- 合併症の有無 (p=0.0199)
- 合併症：肝障害 (p=0.0343)
- 合併症：腎障害 (p=0.0964)
- 既往歴の有無 (p=0.0190)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0381)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0291)
- 骨転移の有無 (p=0.0433)
- 投与量（最大） (p=0.0160)
- 点滴時間（最小） (p=0.0259)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0003)

Table 1-15 投与前血清クレアチニン値別の有効性

腎機能検査値		主治医の判定				合計	検定結果
		正常化した		正常化しなかった			
		症例数	%	症例数	%	症例数	Fisher's exact
全例	全例	616	79.90	155	20.10	771	
投与前血清クレアチニン	1.0 mg/dL 以下	361	77.30	106	22.70	467	p=0.0322
	1.0 mg/dL 超	245	83.90	47	16.10	292	
	欠測	10	83.33	2	16.67	12	

検定結果：検定にデータを使用していない欠測のカテゴリについては空欄とした。

《高カルシウム血症に対する直前治療の有無》

要因別解析によって「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「直前治療：ビスホスホネー

ト」で有意差が認められなかった。このことより高カルシウム血症に対する直前治療の有無で有意差が認められたのは、「直前治療：ビスホスホネート」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

高カルシウム血症に対する直前治療を使用した症例での正常化した症例の割合は 66.10%であり、使用しなかった症例の正常化した症例の割合 85.96%に比べて低かった。高カルシウム血症に対する治療を直前まで併用している患者のほうが、併用していない患者よりも原疾患の進行度が高く、全身症状が良好でないことが考えられ、このことが正常化した症例の割合の低下につながった可能性があると考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 罹病期間 (p=0.0006)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p<0.0001)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p<0.0001)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p<0.0001)
- 原疾患：肺癌 (p<0.0001)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p<0.0001)
- 原疾患：腎癌 (p<0.0001)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 直前治療：輸液 (p<0.0001)
- 直前治療：利尿剤 (p<0.0001)
- 直前治療：カルシトニン (p<0.0001)
- 直前治療：ステロイド (p<0.0001)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.7652)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p<0.0001)

- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p<0.0001)
- 併用薬：その他 (p<0.0001)
- 合併症の有無 (p<0.0001)
- 合併症：肝障害 (p<0.0001)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 既往歴の有無 (p<0.0001)
- アレルギー歴の有無 (p<0.0001)
- 医薬品副作用歴の有無 (p<0.0001)
- 骨転移の有無 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン (p<0.0001)
- 投与量（最大） (p<0.0001)
- 点滴時間（最小） (p<0.0001)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p<0.0001)

《直前治療・カルシトニン》

要因別解析によって「直前治療・カルシトニン」に有意差 ($p=0.0016$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「罹病期間」, 「原疾患：乳癌女性のみ」, 「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」, 「直前治療：ビスホスホネート」で有意差が認められなかった。このことより直前治療・カルシトニンで有意差が認められたのは、「罹病期間」, 「原疾患：乳癌女性のみ」, 「高カルシウム血症に対する直前治療の有無」, 「直前治療：ビスホスホネート」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前の治療にカルシトニンを使用した症例における正常化した症例の割合は 63.49%であり、使用しなかった症例の正常化した症例の割合 81.33%に比べて低かった。カルシトニンによる治療を直前まで併用している患者のほうが、併用していない患者よりもより原疾患の進行度が高く、全身症状が良好でないことが考えられ、このことが正常化した症例の割合の低下につながった可能性があると考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

• 性別	($p=0.0007$)
• 年齢	($p=0.0008$)
• 入院・外来の別	($p=0.0001$)
• 罹病期間	($p=0.1730$)
• 原疾患：多発性骨髄腫	($p=0.0007$)
• 原疾患：成人 T 細胞白血病	($p=0.0002$)
• 原疾患：悪性リンパ腫	($p=0.0007$)
• 原疾患：肺癌	($p=0.0007$)
• 原疾患：乳癌女性のみ	($p=0.1012$)
• 原疾患：腎癌	($p=0.0004$)
• 原疾患：前立腺癌男性のみ	($p=0.0057$)
• 原疾患に対する化学療法の有無	($p=0.0006$)
• 原疾患に対する放射線療法の有無	($p=0.0009$)
• 高カルシウム血症に対する直前治療の有無	($p=0.6101$)
• 直前治療：輸液	($p=0.0009$)
• 直前治療：利尿剤	($p=0.0006$)
• 直前治療：ステロイド	($p=0.0031$)
• 直前治療：ビスホスホネート	($p=0.3401$)
• 併用薬剤の有無	($p=0.0004$)
• 併用薬抗がん剤の有無	($p=0.0008$)
• 併用薬抗がん剤：アルキル化剤	($p=0.0013$)
• 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	($p=0.0007$)

- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.0004)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0008)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0010)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0006)
- 併用薬：その他 (p=0.0004)
- 合併症の有無 (p=0.0005)
- 合併症：肝障害 (p=0.0004)
- 合併症：腎障害 (p=0.0004)
- 既往歴の有無 (p=0.0018)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0054)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0030)
- 骨転移の有無 (p=0.0018)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0006)
- 投与量（最大） (p=0.0006)
- 点滴時間（最小） (p=0.0005)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0020)

《直前治療・ビスホスホネート》

要因別解析によって「直前治療・ビスホスホネート」に有意差 ($p<0.0001$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべての要因で有意差が認められた。このことより主治医の判定に対し、「直前治療・ビスホスホネート」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

直前の治療にビスホスホネートを使用した症例における正常化した症例の割合は 44.55% であり、使用しなかった症例の正常化した症例の割合 85.76% に比べて低かった。

ビスホスホネート使用例では既に骨代謝異常を有していることが考えられるため、このことが影響し、正常化した症例の割合の低下につながった可能性があると考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 罹病期間 (p<0.0001)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p<0.0001)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p<0.0001)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p<0.0001)
- 原疾患：肺癌 (p<0.0001)

- 原疾患：乳癌女性のみ (p<0.0001)
- 原疾患：腎癌 (p<0.0001)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p<0.0001)
- 直前治療：輸液 (p<0.0001)
- 直前治療：利尿剤 (p<0.0001)
- 直前治療：カルシトニン (p<0.0001)
- 直前治療：ステロイド (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p<0.0001)
- 併用薬：その他 (p<0.0001)
- 合併症の有無 (p<0.0001)
- 合併症：肝障害 (p<0.0001)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 既往歴の有無 (p<0.0001)
- アレルギー歴の有無 (p<0.0001)
- 医薬品副作用歴の有無 (p<0.0001)
- 骨転移の有無 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン (p<0.0001)
- 投与量（最大） (p<0.0001)
- 点滴時間（最小） (p<0.0001)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p<0.0001)

《併用薬抗がん剤：アルキル化剤》

要因別解析によって「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」に有意差 (p=0.0046) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「原疾患：成人 T 細胞白血病」，「原疾

患：乳癌女性のみ」，「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」で有意差が認められなかった。このことより併用薬抗がん剤：アルキル化剤で有意差が認められたのは，「原疾患：成人 T 細胞白血病」，「原疾患：乳癌女性のみ」，「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

アルキル化剤を併用した症例の正常化した症例の割合は 91.01%であり，併用しなかった症例の正常化した症例の割合 78.45%に比べて高かった。アルキル化剤を併用していた症例 89 例のうち，ホルモン治療薬も併用していた症例が 68 例，植物アルカロイドの併用症例が 51 例，抗腫瘍性抗生物質の併用症例が 48 例であったことから，アルキル化剤を併用している症例では，多種類の抗がん剤を併用していることが多く，高カルシウム血症発症の要因となっているがんに対し，積極的に治療が行われていると考えられる。そして，そのことが血清補正カルシウム値の正常化率を高めた一因となった可能性もあるのではないかと考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

• 性別	(p=0.0055)
• 年齢	(p=0.0048)
• 入院・外来の別	(p=0.0061)
• 罹病期間	(p=0.0105)
• 原疾患：多発性骨髄腫	(p=0.0100)
• 原疾患：成人 T 細胞白血病	(p=0.0973)
• 原疾患：悪性リンパ腫	(p=0.0052)
• 原疾患：肺癌	(p=0.0112)
• 原疾患：乳癌女性のみ	(p=0.1078)
• 原疾患：腎癌	(p=0.0112)
• 原疾患：前立腺癌男性のみ	(p=0.0458)
• 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0077)
• 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0061)
• 高カルシウム血症に対する直前治療の有無	(p=0.0180)
• 直前治療：輸液	(p=0.0056)
• 直前治療：利尿剤	(p=0.0054)
• 直前治療：カルシトニン	(p=0.0077)
• 直前治療：ステロイド	(p=0.0057)
• 直前治療：ビスホスホネート	(p=0.0192)
• 併用薬剤の有無	(p=0.0074)
• 併用薬抗がん剤の有無	(p=0.0101)
• 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	(p=0.0092)
• 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質	(p=0.2088)
• 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド	(p=0.0338)

- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0056)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0085)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0046)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0059)
- 併用薬：その他 (p=0.0067)
- 合併症の有無 (p=0.0074)
- 合併症：肝障害 (p=0.0065)
- 合併症：腎障害 (p=0.0083)
- 既往歴の有無 (p=0.0047)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0057)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0063)
- 骨転移の有無 (p=0.0078)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0080)
- 投与量（最大） (p=0.0059)
- 点滴時間（最小） (p=0.0049)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0032)

《併用薬抗がん剤：抗腫瘍性抗生物質》

要因別解析によって「併用薬抗がん剤：抗腫瘍性抗生物質」に有意差（ $p=0.0002$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべての要因で有意差が認められた。このことより主治医の判定に対し、「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

抗腫瘍抗生物質を併用した症例における正常化した症例の割合は 94.74%であり、併用しなかった症例の正常化した症例の割合 78.27%に比べて高かった。抗腫瘍性抗生物質を併用していた症例 76 例のうち、ホルモン治療薬も併用していた症例が 54 例、植物アルカロイドの併用症例が 65 例、アルキル化薬の併用症例が 48 例であったことから、抗腫瘍性抗生物質を併用している症例では、多種類の抗がん剤を併用していることが多く、高カルシウム血症発症の要因となっているがんに対し、積極的に治療が行われていると考えられる。そして、そのことが血清補正カルシウム値の正常化率を高めた一因となった可能性もあるのではないかと考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性 別 (p=0.0007)
- 年 齢 (p=0.0008)
- 入院・外来の別 (p=0.0014)
- 罹病期間 (p=0.0034)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0008)

- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.0230)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0006)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0013)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0215)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0014)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0211)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0009)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0008)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0014)
- 直前治療：輸液 (p=0.0007)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0007)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0005)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0008)
- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0030)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0009)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0010)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.0119)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0010)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p=0.0050)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0007)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0013)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0006)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0007)
- 併用薬：その他 (p=0.0007)
- 合併症の有無 (p=0.0011)
- 合併症：肝障害 (p=0.0010)
- 合併症：腎障害 (p=0.0009)
- 既往歴の有無 (p=0.0006)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0003)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0004)
- 骨転移の有無 (p=0.0004)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0009)
- 投与量（最大） (p=0.0008)
- 点滴時間（最小） (p=0.0007)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0013)

《併用薬抗がん剤：植物アルカロイド》

要因別解析によって「併用薬抗がん剤：植物アルカロイド」に有意差 ($p=0.0191$) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「罹病期間」, 「原疾患：成人 T 細胞白血病」, 「原疾患：前立腺癌男性のみ」, 「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」, 「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」, 「併用薬抗がん剤：白金製剤」で有意差が認められなかった。このことより併用薬抗がん剤：植物アルカロイドで有意差が認められたのは、「原疾患：成人 T 細胞白血病」, 「原疾患：前立腺癌男性のみ」, 「併用薬抗がん剤：アルキル化剤」, 「併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質」, 「併用薬抗がん剤：白金製剤」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

植物アルカロイドを併用した症例における正常化した症例の割合は 87.70%であり、併用しなかった症例の正常化した症例の割合 78.43%に比べて高かった。植物アルカロイドを併用していた症例 122 例のうち、ホルモン治療薬も併用していた症例が 73 例、アルキル化剤の併用症例が 51 例、抗腫瘍性抗生物質の併用症例が 65 例であったことから、植物アルカロイドを併用している症例では、多種類の抗がん剤を併用していることが多く、高カルシウム血症発症の要因となっているがんに対し、積極的に治療が行われていると考えられる。そして、そのことが血清補正カルシウム値の正常化率を高めた一因となった可能性もあるのではないかと考えられた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性 別 (p=0.0195)
- 年 齢 (p=0.0224)
- 入院・外来の別 (p=0.0223)
- 罹病期間 (p=0.0513)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p=0.0186)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p=0.3532)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p=0.0195)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0313)
- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0169)
- 原疾患：腎癌 (p=0.0382)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.2733)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0285)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0235)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p=0.0417)
- 直前治療：輸液 (p=0.0200)
- 直前治療：利尿剤 (p=0.0189)
- 直前治療：カルシトニン (p=0.0179)
- 直前治療：ステロイド (p=0.0241)

- 直前治療：ビスホスホネート (p=0.0231)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0271)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p=0.0411)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p=0.1681)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p=0.0340)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p=0.7927)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p=0.0165)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p=0.0570)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p=0.0147)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p=0.0208)
- 併用薬：その他 (p=0.0185)
- 合併症の有無 (p=0.0017)
- 合併症：肝障害 (p=0.0016)
- 合併症：腎障害 (p=0.0014)
- 既往歴の有無 (p=0.0219)
- アレルギー歴の有無 (p=0.0159)
- 医薬品副作用歴の有無 (p=0.0159)
- 骨転移の有無 (p=0.0014)
- 投与前血清クレアチニン (p=0.0104)
- 投与量（最大） (p=0.0217)
- 点滴時間（最小） (p=0.0186)
- 投与前血清補正 Ca 値（高カルシウム血症） (p=0.0251)

Table 1-16 患者背景要因別の血清補正カルシウム値の正常化率

患者背景要因		主治医の判定				合計	検定結果	
		正常化した		正常化しなかった				
		症例数	%	症例数	%	症例数	Fisher's exact	Mann-Whitney
全例	全例	616	79.90	155	20.10	771		
性別	男	368	79.65	94	20.35	462	p=0.8550	
	女	248	80.26	61	19.74	309		
年齢	65歳未満	295	81.04	69	18.96	364	p=0.4724	
	65歳以上	321	78.87	86	21.13	407		
入院・外来の別	入院	460	83.33	92	16.67	552	p=0.0008	
	外来	91	70.54	38	29.46	129		
	入院⇄外来	64	71.91	25	28.09	89		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
罹病期間(※)	1ヵ月未満	506	86.50	79	13.50	585	p<0.0001	
	1ヵ月以上3ヵ月未満	56	56.57	43	43.43	99		
	3ヵ月以上6ヵ月未満	27	67.50	13	32.50	40		
	6ヵ月以上1年未満	12	66.67	6	33.33	18		
	1年以上3年未満	9	42.86	12	57.14	21		
	3年以上5年未満	2	100.00	0	0.00	2		
	5年以上	1	100.00	0	0.00	1		
不明・未記載	3	60.00	2	40.00	5			
原疾患：多発性骨髄腫	なし	501	78.90	134	21.10	635	p=0.1571	
	あり	115	84.56	21	15.44	136		
原疾患：成人T細胞白血病	なし	541	77.84	154	22.16	695	p<0.0001	
	あり	75	98.68	1	1.32	76		
原疾患：悪性リンパ腫	なし	585	79.81	148	20.19	733	p=1.0000	
	あり	31	81.58	7	18.42	38		
原疾患：肺癌	なし	488	81.33	112	18.67	600	p=0.0665	
	あり	128	74.85	43	25.15	171		
原疾患：乳癌(女性のみ)	なし	177	84.29	33	15.71	210	p=0.0138	
	あり	71	71.72	28	28.28	99		
原疾患：腎癌	なし	590	81.16	137	18.84	727	p=0.0014	
	あり	26	59.09	18	40.91	44		
原疾患：前立腺癌(男性のみ)	なし	355	79.95	89	20.05	444	p=0.3834	
	あり	13	72.22	5	27.78	18		
原疾患に対する化学療法の有無	なし	215	77.62	62	22.38	277	p=0.2615	
	あり	400	81.14	93	18.86	493		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
原疾患に対する放射線療法	なし	432	80.60	104	19.40	536	p=0.3791	

患者背景要因		主治医の判定				合計	検定結果	
		正常化した		正常化しなかった				
		症例数	%	症例数	%	症例数	Fisher's exact	Mann-Whitney
の有無	あり	179	77.83	51	22.17	230		
	不明	5	100.00	0	0.00	5		
高カルシウム血症に対する直前治療の有無(※)	なし	459	85.96	75	14.04	534	p<0.0001	
	あり	156	66.10	80	33.90	236		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
●直前治療・輸液(※)	なし	517	80.28	127	19.72	644	p=0.5439	
	あり	98	77.78	28	22.22	126		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
●直前治療・利尿剤(※)	なし	585	79.92	147	20.08	732	p=0.8373	
	あり	30	78.95	8	21.05	38		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
●直前治療・カルシトニン(※)	なし	575	81.33	132	18.67	707	p=0.0016	
	あり	40	63.49	23	36.51	63		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
●直前治療・ステロイド(※)	なし	572	80.68	137	19.32	709	p=0.0667	
	あり	43	70.49	18	29.51	61		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
●直前治療・ビスホスホネート(※)	なし	566	85.76	94	14.24	660	p<0.0001	
	あり	49	44.55	61	55.45	110		
	不明	1	100.00	0	0.00	1		
併用薬剤の有無	なし	78	75.73	25	24.27	103	p=0.2901	
	あり	538	80.54	130	19.46	668		
	不明	0		0		0		
併用薬抗がん剤の有無	なし	350	78.30	97	21.70	447	p=0.2035	
	あり	266	82.10	58	17.90	324		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：アルキル化剤	なし	535	78.45	147	21.55	682	p=0.0046	
	あり	81	91.01	8	8.99	89		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤	なし	440	78.85	118	21.15	558	p=0.2695	
	あり	176	82.63	37	17.37	213		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質	なし	544	78.27	151	21.73	695	p=0.0002	
	あり	72	94.74	4	5.26	76		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：植物アルカロイド	なし	509	78.43	140	21.57	649	p=0.0191	
	あり	107	87.70	15	12.30	122		

患者背景要因		主治医の判定				合計	検定結果	
		正常化した		正常化しなかった				
		症例数	%	症例数	%	症例数	Fisher's exact	Mann-Whitney
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤	なし	574	80.50	139	19.50	713	p=0.1711	
	あり	42	72.41	16	27.59	58		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：白金製剤	なし	583	79.32	152	20.68	735	p=0.0870	
	あり	33	91.67	3	8.33	36		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：分子標的薬	なし	593	80.14	147	19.86	740	p=0.4909	
	あり	23	74.19	8	25.81	31		
	不明	0		0		0		
●併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤	なし	613	80.03	153	19.97	766	p=0.2646	
	あり	3	60.00	2	40.00	5		
	不明	0		0		0		
併用薬：その他	なし	134	77.01	40	22.99	174	p=0.2838	
	あり	482	80.74	115	19.26	597		
	不明	0		0		0		
合併症の有無	なし	89	84.76	16	15.24	105	p=0.2351	
	あり	500	79.24	131	20.76	631		
	不明	27	77.14	8	22.86	35		
合併症：肝障害	なし	486	79.93	122	20.07	608	p=1.0000	
	あり	103	80.47	25	19.53	128		
	不明	27	77.14	8	22.86	35		
合併症：腎障害	なし	435	78.95	116	21.05	551	p=0.2423	
	あり	154	83.24	31	16.76	185		
	不明	27	77.14	8	22.86	35		
既往歴の有無	なし	431	81.78	96	18.22	527	p=0.0608	
	あり	174	75.65	56	24.35	230		
	不明	11	78.57	3	21.43	14		
アレルギー歴の有無	なし	585	80.36	143	19.64	728	p=0.0787	
	あり	17	65.38	9	34.62	26		
	不明	14	82.35	3	17.65	17		
医薬品副作用歴の有無	なし	567	79.97	142	20.03	709	p=0.2879	
	あり	26	72.22	10	27.78	36		
	不明	23	88.46	3	11.54	26		
骨転移の有無	なし	242	82.03	53	17.97	295	p=0.4344	
	あり	304	79.58	78	20.42	382		
	不明	70	74.47	24	25.53	94		

(※)本剤の使用理由が、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」又は高カルシウム血症である症例を対象とした。

患者背景要因	主治医の判定				合計	検定結果	
	正常化した		正常化しなかった				
	症例数	%	症例数	%	症例数	Fisher's exact	Mann-Whitney

検定結果：検定にデータを使用していない不明，不明・未記載のカテゴリについては空欄とした。

症例率：分母がゼロの場合は空欄とした。

1.3.3 その他の有効性に影響を及ぼす要因

1.3.3.1 血清補正カルシウム値の推移

投与前血清補正カルシウム値別の有効性評価を「Table 1-17」に示す。

安全性解析対象症例のうち，本剤の使用理由が“悪性腫瘍による高カルシウム血症”であり本剤投与前の血清補正カルシウム値を確認できた症例 710 例について，本剤投与前後の血清補正カルシウム値の推移を検討した。

「2.3.2 有効性に影響を及ぼす要因」にて有効性の評価を検討した結果，有意水準を 5%とした場合に，主治医の判定別に「投与前血清補正カルシウム値」に有意差が認められたことから，有意差の認められた患者背景要因を他の患者背景因子で調整解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合，統計量は計算していない）。

要因別解析によって「投与前血清補正カルシウム値」に有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果，すべての要因で有意差が認められた。このことより主治医の判定に対し，「投与前血清補正カルシウム値」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。本剤投与前開始前の血清補正カルシウム値が 12.0 mg/dL 未満の群での正常化した割合は 87.59%であったのに対し，12.0 mg/dL 以上 13.6 mg/dL 未満の範囲にあった症例群では 79.72%，13.6 mg/dL 以上の群では 72.25%であった。投与前血清補正カルシウム値のレベルにかかわらず正常化した割合が 70%以上を超えており，いずれの群も高い改善率が認められた。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 罹病期間 (p=0.0030)
- 原疾患：多発性骨髄腫 (p<0.0001)
- 原疾患：成人 T 細胞白血病 (p<0.0001)
- 原疾患：悪性リンパ腫 (p<0.0001)
- 原疾患：肺癌 (p=0.0001)

- 原疾患：乳癌女性のみ (p=0.0036)
- 原疾患：腎癌 (p<0.0001)
- 原疾患：前立腺癌男性のみ (p=0.0005)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 高カルシウム血症に対する直前治療の有無 (p<0.0001)
- 直前治療：輸液 (p<0.0001)
- 直前治療：利尿剤 (p<0.0001)
- 直前治療：カルシトニン (p<0.0001)
- 直前治療：ステロイド (p<0.0001)
- 直前治療：ビスホスホネート (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：アルキル化剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：ホルモン療法剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：抗腫瘍抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：植物アルカロイド (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：代謝拮抗剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬抗がん剤：生物学的応答製剤 (p<0.0001)
- 併用薬：その他 (p<0.0001)
- 合併症の有無 (p<0.0001)
- 合併症：肝障害 (p<0.0001)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 既往歴の有無 (p<0.0001)
- アレルギー歴の有無 (p<0.0001)
- 医薬品副作用歴の有無 (p<0.0001)
- 骨転移の有無 (p<0.0001)
- 投与前血清クレアチニン (p<0.0001)
- 投与量（最大） (p<0.0001)
- 点滴時間（最小） (p<0.0001)

Table 1-17 投与前血清補正カルシウム値別の有効性評価

投与前血清補正 Ca 値	主治医の評価	合計	Mann-Whitney test
--------------	--------	----	-------------------

	正常化した		正常化しなかった			
	例数	%	例数	%		
12.0 mg/dL 未満	233	87.59	33	12.41	266	p<0.0001
12.0 mg/dL 以上 13.6 mg/dL 未満	173	79.72	44	20.28	217	
13.6 mg/dL 以上	164	72.25	63	27.75	227	

1.3.4 有効性に関するその他の検討

原疾患別の本剤投与後の血清補正カルシウム値の変化を「Table 1-18」に示す。

本剤投与開始前の血清補正カルシウム値が 12.0 mg/dL 未満の群、12.0 mg/dL 以上 13.6 mg/dL 未満、13.6 mg/dL 以上のすべての群で、症例数が 3 例と少なかった群を除き、いずれの原疾患でも、また血清補正カルシウム値がどのレベルであっても、血清補正カルシウム値は本剤投与開始後に有意に低下していた。本剤の血清カルシウム値を低下させる効果は、原疾患の種類に因らないと考えられる。

Table 1-18 原疾患別の本剤投与後の血清補正カルシウム値の変化

投与前血清補正 Ca 値		原疾患													
		多発性骨髄腫		成人 T 細胞白血病		悪性リンパ腫		肺癌		乳癌		腎癌		前立腺癌	
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
12.0 mg/dL 未満	平均	10.83	8.66	11.27	8.60	11.25	8.98	11.14	9.40	11.10	9.69	10.83	9.19	10.58	9.69
	標準偏差	0.65	1.18	0.54	0.70	0.46	0.57	0.56	0.91	0.57	1.02	0.88	0.71	0.68	1.01
	例数	61	59	23	23	10	10	46	46	43	43	9	9	14	14
	Paired t-検定	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p=0.0015		p=0.0085	
12.0 mg/dL 以上 13.6 mg/dL 未満	平均	12.68	9.06	12.72	8.91	12.52	9.87	12.67	9.53	12.61	9.66	12.84	10.29	12.57	10.00
	標準偏差	0.40	1.30	0.40	1.00	0.44	1.66	0.46	1.12	0.44	1.06	0.54	1.08	0.47	1.01
	例数	34	34	20	20	14	14	58	57	17	17	16	16	3	3
	Paired t-検定	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p=0.0920	
13.6 mg/dL 以上	平均	14.97	9.80	16.67	8.46	14.48	9.89	15.03	10.29	15.21	9.75	14.73	10.60	17.90	8.20
	標準偏差	1.14	2.02	2.70	0.98	0.87	1.65	1.38	1.73	1.43	1.33	0.82	2.10	-	-
	例数	35	35	27	27	12	12	53	53	27	25	16	15	1	1
	Paired t-検定	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		-	
合計	平均	12.43	9.08	13.77	8.64	12.82	9.63	13.02	9.75	12.67	9.70	13.13	10.16	11.32	9.66
	標準偏差	1.88	1.55	2.93	0.91	1.43	1.46	1.80	1.36	2.02	1.11	1.66	1.56	1.91	1.02
	例数	130	128	70	70	36	36	157	156	87	85	41	40	18	18
	Paired t-検定	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p=0.0083	

検定を実施しない要因については検定結果を“-”とし、投与前症例数が 1 の場合、標準偏差を“-”とした。

1日投与量別の血清補正カルシウム値の変化を「Table 1-19」、点滴時間別の血清補正カルシウム値の変化を「Table 1-20」に示す。

投与条件に関する観察項目として、1日投与量及び点滴時間を検討したところ、それぞれ血清補正カルシウム値の正常化率に有意差が認められないことから、投与量や点滴時間にかかわらず、本剤は血清カルシウム値を低下させることが確認された。

Table 1-19 1日投与量別の血清補正カルシウム値の変化

投与量（最大）		有効性		検定 Fisher's exact
		正常化した	正常化しなかった	
4 mg 未満	例数	16	6	p=0.4174
	%	72.73	27.27	
4 mg	例数	600	149	
	%	80.11	19.89	

複数回投与した場合は、投与量が最大の用量を採用した。

Table 1-20 点滴時間別の血清補正カルシウム値の変化

点滴時間（最小）		有効性		検定 Fisher's exact
		正常化した	正常化しなかった	
15分未満	例数	3	1	p=1.0000
	%	75.00	25.00	
15分以上	例数	611	154	
	%	79.87	20.13	
不明・未記載	例数	2	0	
	%	100.00	0.00	

複数回投与した場合は、最も短い点滴時間を採用した。

検定結果：検定にデータを使用していない不明・未記載のカテゴリーについては空欄とした。

1.4 特別な背景を有する患者

1.4.1 小児

小児（15歳未満）の症例は報告されなかった。

1.4.2 高齢者

本調査において高齢者（65歳以上）は557例が報告された。高齢者の副作用発現率は8.62%（48/557例）であり、65歳未満の非高齢者の副作用発現率である9.11%（47/516例）と比較してほぼ同等であり、有意差は認められなかった（Table 1-7）。

高齢者への投与に関して、本調査では特に問題となる所見等はなかったが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが考えられるため、引き続き減量するなど慎重に投与する必要がある。

また、高齢者での血清補正カルシウム値が正常化した症例の割合は 78.87% (321/407 例) であり、65 歳未満の非高齢者の正常化した症例の割合 81.04% (295/364 例) と比較してほぼ同等であり、有意差は認められなかった (Table 1-16)。

1.4.3 妊産婦

妊産婦の症例は報告されなかった。

1.4.4 腎機能障害を有する患者

本調査における腎機能障害を有する患者は 223 例が報告された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 17.94% (40/223 例) であり、腎機能障害を有さない患者の副作用発現率 6.35% (51/803 例) と比較して有意に高かった (Table 1-7)。本剤は腎排泄型の薬剤であること、及び腎機能障害患者では尿中排泄率が低下していることから、腎障害を合併している症例では本剤の血中濃度が増加している可能性も考えられ、このことが副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられた。

腎機能障害を有する症例にて発現した副作用一覧を「Table 1-21」に示す。腎機能障害を有する症例の副作用は 40 例 (62 件) 発現し、このうち重篤と判断された副作用は 20 例 (22 件) であった。重篤と判断された副作用のうち、2 件以上発現した事象は、血中尿素増加 (6 件)、低カルシウム血症 (5 件)、血中クレアチニン増加 (3 件)、血中カルシウム減少 (2 件) であり、いずれも添付文書に記載されている事象であった。最終測定時の血清クレアチニン値の悪化又は悪化傾向が認められた症例も散見されたものの、ほとんどの症例で最終測定時の血清クレアチニン値は大きく悪化せず、投与前と同じ若しくは低下していた。添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害患者」が記載されており、重篤な腎障害を有する患者については腎機能を悪化させる恐れがあることから、引き続き腎機能障害を合併している患者については注意しながら投与する必要がある。

Table 1-21 腎機能障害を有する症例にて発現した副作用一覧

症例番号	有害事象名 (MedDRA PT)	原疾患	点滴時間 (分)	合併症腎障害の有無	重篤度	転帰	血清クレアチニン値 (mg/dL)		有効性
							投与前	最終測定時	

症例 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	原疾患	点滴 時間 (分)	合併症腎障害の 有無	重篤度	転帰	血清クレア チニン値 (mg/dL)		有効性
							投与 前	最終 測定 時	
1	血中尿素増加	多発性 骨髄腫		あり(DM性腎症, 血清クレアチニン 値高値)	重篤	不明	7.00	7.00	正常化した
2	血中尿素増加	悪性リ ンパ腫		あり(高Ca血症)	重篤	不明	1.60	2.80	正常化した
3	低カルシウム血 症	多発性 骨髄腫	15	あり(原疾患によ る)	非重篤	回復	2.40	2.80	正常化した
4	血中クレアチニ ン増加	多発性 骨髄腫		あり(腎不全)	重篤	不明	1.06	2.62	判定不能
5	腎機能障害	その他 (前立腺 癌)	30	あり(BUNCrの上 昇)	非重篤	未回復	1.70	2.60	正常化した
6	低カルシウム血 症	多発性 骨髄腫	30	あり(慢性腎不全)	重篤	軽快	3.97	2.80	判定不能
7	血中クレアチニ ン増加	その他 (尿管 癌)	30	あり(クレアチニン 1.7)	非重篤	未回復	1.70	1.70	正常化した
	非重篤				回復				
	非重篤				回復				
	非重篤				回復				
8	低カルシウム血 症	多発性 骨髄腫	60	あり(腎障害)	非重篤	軽快	0.97		正常化した
9	血中カルシウム 減少	多発性 骨髄腫		あり(骨髄腫によ る)	重篤	不明	1.70	1.50	正常化した
	15		重篤		回復				
10	腎機能障害	乳癌腫	20	あり(クレアチニン 異常)	非重篤	回復	1.20	1.10	正常化した
11	低カルシウム血 症	成人T 細胞白 血病	15	あり(急性腎不全)	非重篤	軽快	5.77	0.91	正常化した

症例 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	原疾患	点滴 時間 (分)	合併症腎障害の 有無	重篤度	転帰	血清クレア チニン値 (mg/dL)		有効性
							投与 前	最終 測定 時	
12	関節痛	その他 (膵島細 胞悪性 新生物 NOS)	30	あり(腎盂腎炎)	非重篤	軽快	1.29	2.09	正常化しな かった
	背部痛				非重篤	軽快			
	四肢痛				非重篤	軽快			
13	胸水	多発性 骨髄腫		あり(原疾患によ る)	重篤	不明	1.03	0.91	正常化した
14	低カルシウム血 症	多発性 骨髄腫	60	あり (Myeloma Kidney)	重篤	回復	3.60	1.56	正常化した
15	血中クレアチニ ン増加	その他 (食道 癌)	40	あり(両側水腎症)	非重篤	回復	1.10	0.70	正常化した
	血中尿素増加				非重篤	回復			
16	血中カルシウム 減少	多発性 骨髄腫	15	あり(急性腎不全)	非重篤	軽快	0.84	0.44	正常化した
17	倦怠感	多発性 骨髄腫	60	あり(Myeloma に よる, 腎障害)	非重篤	軽快	1.50	1.23	正常化した
	悪心				非重篤	軽快			
	食欲減退				重篤	軽快			
18	血中カルシウム 減少	肺癌		あり(脱水による腎 障害)	重篤	不明	1.67	0.97	正常化した
19	低カルシウム血 症	成人 T 細胞白 血病	30	あり(急性腎不全)	非重篤	未回復	1.56	0.73	正常化した
20	発熱	多発性 骨髄腫	30	あり(Cr 高値)	非重篤	回復	1.18	0.62	正常化した
	低カルシウム血 症				非重篤	回復			
21	低カルシウム血 症	その他 (卵巣 癌)	80	あり(腎障害)	重篤	回復	1.78	0.48	正常化した
22	血中クレアチニ ン増加	多発性 骨髄腫	60	あり(慢性腎不全)	非重篤	未回復	2.58	2.34	正常化した

症例 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	原疾患	点滴 時間 (分)	合併症腎障害の 有無	重篤度	転帰	血清クレア チニン値 (mg/dL)		有効性
							投与 前	最終 測定 時	
23	低蛋白血症	多発性 骨髄腫	30	あり(高カルシウム 血症による。)	非重篤	回復	2.20	1.20	正常化した
	低カルシウム血 症				非重篤	回復			
	低アルブミン血 症				非重篤	回復			
	白血球数減少				重篤	回復			
	血小板数減少				非重篤	回復			
	低リン酸血症				非重篤	回復			
24	腎機能障害	その他 (膀胱 癌)	30	あり(腎不全)	重篤	未回復	1.60	4.20	正常化した
25	C-反応性蛋白増 加	その他 (尿管 癌)	30	あり(単腎)	非重篤	回復	1.50	1.40	正常化した
	胸痛				非重篤	回復			
	発熱				非重篤	回復			
26	低カルシウム血 症	成人 T 細胞白 血病	60	あり(原疾患によ る)	非重篤	未回復	1.81	3.90	正常化した
27	腎障害	その他 (子宮頸 部の悪 性新生 物)	15	あり(腎障害)	重篤	回復	1.60	1.00	正常化した
28	低カルシウム血 症	多発性 骨髄腫	30	あり(骨髄腫)	重篤	軽快	10.8 0	6.30	正常化した
29	血中尿素増加	成人 T 細胞白 血病	30	あり(急性腎不全)	非重篤	軽快	2.30	1.40	正常化した
30	低カルシウム血 症	悪性リ ンパ腫	15	あり(薬剤性腎障 害)	非重篤	回復	1.50	0.90	正常化した
31	発熱	肺癌	15	あり(右腎臓癌手術 後)	非重篤	回復	1.20	0.50	正常化した
32	血中クレアチニ ン増加	その他 (尿管の 悪性新 生物)		あり(片腎で無機 能)	重篤	不明	1.20	10.20	正常化した
	血中尿素増加				重篤	不明			
33	視神経炎	多発性 骨髄腫	15	あり(骨髄腫腎)	重篤	未回復	1.10	0.84	正常化した
34	腎機能障害	肺癌	30	あり(高 BUN 血症)	非重篤	未回復	1.16	1.53	正常化した

症例番号	有害事象名 (MedDRA PT)	原疾患	点滴時間 (分)	合併症腎障害の有無	重篤度	転帰	血清クレアチニン値 (mg/dL)		有効性
							投与前	最終測定時	
	血中乳酸脱水素酵素増加				非重篤	未回復			
	貧血				非重篤	未回復			
	低アルブミン血症				非重篤	未回復			
35	発熱	肺癌	30	あり(腎不全(慢性糸球体腎炎))	非重篤	回復	1.36	1.38	正常化した
36	血中尿素増加	その他(腎盂の悪性新生物)		あり(原疾患及び高Ca血症)	重篤	不明	1.45	1.06	正常化しなかった
37	発熱	その他(腎癌)	30	あり(慢性胃炎)	非重篤	回復	1.99	1.92	正常化した
38	血中尿素増加	肺癌		あり(水腎症)	重篤	不明	1.80	1.60	正常化した
39	低カルシウム血症	多発性骨髄腫	30	あり(糖尿病性腎症)	重篤	未回復	3.40	3.30	正常化した
40	血中尿素増加	肺癌		あり(原疾患による)	重篤	不明	2.10	11.90	正常化した
	低カルシウム血症		60		非重篤	未回復			

点滴時間 (分) : 点滴時間は、副作用の発現日が判明している症例で副作用の発現日より前で最も発現日に近い投与日の点滴時間を表示した。

該当するデータが存在しない場合は空欄とした。

また、高度な腎障害を有する症例は投与前血清クレアチニン値が高値を示すと考え、本事象を有する症例に対する本剤投与の影響を検討した。投与前血清クレアチニン値 4.5 mg/dL 以上の症例の有害事象発現状況を「Table 1-22」に示す。

投与前血清クレアチニン値 4.5 mg/dL 以上で有害事象が発現した症例は 15 例であり、そのうち副作用は 3 例に認められ、2 例は低カルシウム血症、1 例は血中尿素増加であった。低カルシウム血症のうち、1 例は重篤、他の 1 例は非重篤であり、ともに転帰は軽快であった。また、血中尿素増加の 1 例は重篤であり、転帰は不明であった。

本剤投与開始前の血清クレアチニン値が 4.5 mg/dL 以上の高度な腎障害を有すると考えられる症例の副作用発現率は低く、重篤例が 2 例認められたものの、当該調査の結果からは腎障害患者に本剤が与える影響は大きくないと考えられた。しかしながら、添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害患者」が記載されているため、腎障害患者に対しては患者の状態を観察しながら慎重に投与する等の措置が必要であると考えられた。

Table 1-22 投与前血清クレアチニン値 4.5 mg/dL 以上の症例における有害事象発現状況

症例番号	投与開始日	発現日	有害事象名	重篤度	因果関係	転帰
1	2005/2/21	2005/2/23	便秘	非重篤	なし	回復
			血中尿素増加	重篤	あり	不明
2	2005/6/7	2005/7/16	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
3	2005/5/23	2005/7/13	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
4	2005/6/21	2005/9/20	高血圧	非重篤	なし	未回復
5	2005/12/1	2005/12/7	低カルシウム血症	非重篤	あり	軽快
6	2006/2/13	2006/3/13	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
7	2005/10/12	2005/10/30	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
8	2006/6/26	2006/6/26	高カルシウム血症	非重篤	なし	未回復
		2006/6/26	代謝性アシドーシス	重篤	なし	死亡
9	2006/8/24	2006/9/29	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
10	2006/10/20	2006/10/25	低カルシウム血症	重篤	あり	軽快
11	2005/12/12	2006/3/17	全身性そう痒症	非重篤	なし	未回復
		2006/3/27	筋力低下	非重篤	なし	未回復
		2006/3/27	四肢痛	非重篤	なし	未回復
		2006/6/28	肝機能異常	非重篤	なし	未回復
		2006/7/12	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
12	2006/8/16	2006/8/16	そう痒症	非重篤	なし	回復
		2006/8/21	汎血球減少症	非重篤	なし	未回復
		2006/9/4	上気道の炎症	非重篤	なし	回復
13	2006/9/18	2006/11/1	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
14	2007/1/26	2007/3/4	悪性新生物進行	重篤	なし	死亡
15	2007/1/9	2007/2/5	サイトメガロウイルス感染	重篤	なし	軽快

該当するデータが存在しない場合は空欄とした。

さらに、本剤投与開始前の血清クレアチニン濃度を 1 mg/dL 以下と 1 mg/dL より高い症例とでそれぞれ分けて検討した。血清クレアチニン値の推移（単回投与症例）を「Table 1-23」、血清クレアチニン値の推移（複数回投与症例）を「Table 1-24」にそれぞれ示す。なお、本剤投与開始前あるいは投与後の血清クレアチニン値が未測定であった症例については、本剤投与による血清クレアチニン値の変化を確認できないため、「Table 1-23」及び「Table 1-24」には含めなかった。

単回投与症例群では血清クレアチニン値の推移について、本剤投与前と比較して本剤投与前後で有意差は認められなかった（血清クレアチニン濃度が 1 mg/dL 以下の群では $p=0.6934$ 、血清クレアチニン濃度が 1 mg/dL より高い群では $p=0.1028$ ）。複数回投与の症例では本剤投与開始前の血中クレアチニン値が 1 mg/dL 以下の症例で投与前に比べ初回投与後では有意に低下

($p=0.0014$) , 最終測定時で有意に上昇 ($p=0.0111$) したが, それぞれの平均値が, ともに血清クレアチニン値の基準値 0.2~0.9 mg/dL (“臨床検査データブック 2007-2008” より) を逸脱するものではなかった。複数回投与の投与開始前血中クレアチニン値が 1 mg/dL を超える症例では, 初回投与後のみ有意に低下した ($p=0.0062$) が, 最終投与時の血清クレアチニン値に有意な変化は見られなかった ($p=0.6455$) 。

Table 1-23 血清クレアチニン値の推移 (単回投与症例)

			血清クレアチニン値 (mg/dL)	
			投与前	最終測定時
投与前血清クレアチニン値	1 mg/dL 以下	平均	0.71	0.72
		(標準偏差)	0.18	0.53
		例数	353	313
		Paired t-検定	-	$p=0.6934$
	1 mg/dL 超	平均	2.06	1.84
		(標準偏差)	1.55	1.89
		例数	213	195
		Paired t-検定	-	$p=0.1028$

検定を実施しない場合, 検定結果を” - ”とした。

Table 1-24 血清クレアチニン値の推移（複数回投与症例）

			血清クレアチニン値 (mg/dL)		
			投与前	初回投与後	最終測定時
投与前血清クレアチニン値	1 mg/dL 以下	平均	0.69	0.65	0.75
		(標準偏差)	0.16	0.22	0.45
		例数	338	325	316
	Paired t-検定		-	p=0.0014	p=0.0111
	1 mg/dL 超	平均	1.95	1.6	2.03
		(標準偏差)	2.55	1.81	3.55
例数		138	136	127	
Paired t-検定		-	p=0.0062	p=0.6455	

検定を実施しない場合、検定結果を”-”とした。

また、腎機能障害を有する患者の血清補正カルシウム値が正常化した症例の割合は 83.24% (154/185 例) であり、腎機能障害を有さない患者の正常化した症例の割合 78.95% (435/551 例) と比較してほぼ同等であり、有意差は認められなかった (Table 1-16)。

1.4.5 肝機能障害を有する患者

本調査において肝機能障害を有する患者は 158 例が報告された。肝機能障害を有する患者での副作用発現率は 10.76% (17/158 例) であり、肝機能障害を有しない患者での副作用発現率 8.53% (74/868 例) と比較してほぼ同等であり、有意差は認められなかった (Table 1-7)。

肝機能障害を有する患者への投与において、本調査では特に問題となる所見等はなかった。本薬剤の添付文書には、特に肝機能患者に対する注意事項等の記載はないものの、肝機能障害を有する患者においても、引き続き注意しながら投与する必要がある。

また、肝機能障害を有する患者の血清補正カルシウム値が正常化した症例の割合は 80.47% (103/128 例) であり、肝機能障害を有しない患者の正常化した症例の割合 79.93% (486/608 例) と比較してほぼ同等であり、有意差は認められなかった (Table 1-16)。

1.4.6 重点調査項目

1.4.6.1 低カルシウム血症・血中カルシウム減少

低カルシウム血症・血中カルシウム減少発現症例を「Table 1-25」に示す。

低カルシウム血症・血中カルシウム減少の副作用は、当該調査単位期間までに、累積で 33 例報告された。このうち 9 例は重篤と判断されたものの、6 例はいずれもカルチコールなどのカルシウム製剤投与の処置により軽快あるいは回復した。1 例は調査終了時点では未回復のままであった。また、転帰が不明である 2 例は、有害事象としての記載がなく、再調査を依頼したが調査

不可とのことであり、検査値より依頼者にて重篤事象として採択した。添付文書の使用上の注意の項に「血清補正カルシウム値の変動に注意する」旨が記載されているため、本剤投与の際は低カルシウム血症等の発現に十分注意する必要がある。

Table 1-25 低カルシウム血症・血中カルシウム減少発現症例

症例番号	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	点滴時間 (分)	補正 Ca 値 (mg/dL)		発現後の投与の有無	発現後投与時の補正 Ca 値 (mg/dL)	重篤度	転帰
						投与前	発現時				
1	女性	54	乳癌腫	3	30	8.8	7.6	なし		非重篤	軽快
2	男性	75	多発性骨髄腫	4	15	10.2	6.8	なし		非重篤	回復
3	女性	72	多発性骨髄腫	4	30	10.1	5.7	なし		重篤	軽快
4	女性	54	多発性骨髄腫	4	60	9.6	-	なし		非重篤	軽快
5	女性	75	多発性骨髄腫			11.5		なし		重篤	不明
6	男性	54	悪性リンパ腫	4	30	10.8	-	なし		非重篤	回復
7	女性	56	多発性骨髄腫	4	60	9.2	7.8	なし		非重篤	回復
8	女性	44	成人 T 細胞白血病	4	60	14.6	実測 6.2	なし		非重篤	軽快
9	男性	61	その他（前立腺癌）	4	15	8.9	6.2	なし		非重篤	回復
10	女性	58	成人 T 細胞白血病	4	15	19	実測 5.0	なし		非重篤	軽快
11	男性	62	多発性骨髄腫	4	60	9.3	6.4	なし		重篤	回復
12	女性	70	多発性骨髄腫	4	15	12.5	8.1	なし		非重篤	軽快
13	男性	73	肺癌			7.5		なし		重篤	不明
14	男性	76	肺癌	4	60	12.2	実測 6.3	なし		非重篤	回復
15	女性	75	成人 T 細胞白血病	4	30	11.3	8.8	なし		非重篤	未回復
16	男性	46	多発性骨髄腫	4	300	10.8	7.7	なし		非重篤	回復
17	男性	57	多発性骨髄腫	4	30	11.1	7.9	あり	8.9	非重篤	回復
18	女性	41	乳癌腫	4	15	実測 12.6	9.6	なし		重篤	回復
19	女性	67	その他（卵巣癌）	4	80	16.7	8	なし		重篤	回復
20	女性	78	成人 T 細胞白血病	4	120	19	7.9	なし		非重篤	不明
21	女性	69	悪性リンパ腫	4	30	18.3	7.1	なし		重篤	回復
22	女性	68	多発性骨髄腫	4	60	11	-	なし		非重篤	回復
23	男性	70	多発性骨髄腫	4	30	15	8.5	なし		非重篤	回復
24	女性	82	成人 T 細胞白血病	4	60	21.7	6.3	なし		非重篤	未回復
25	女性	66	多発性骨髄腫	4	30	15	-	なし		非重篤	回復

症例番号	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	点滴時間 (分)	補正 Ca 値 (mg/dL)		発現後の投与の有無	発現後投与時の補正 Ca 値 (mg/dL)	重篤度	転帰
						投与前	発現時				
26	男性	54	その他(上顎骨の悪性新生物)	4	15	12.1	8.9	なし		非重篤	未回復
27	男性	57	多発性骨髄腫	4	30	13.1	-	なし		重篤	軽快
28	男性	68	悪性リンパ腫	4	15	実測 11.3	7.7	なし		非重篤	回復
29	男性	74	多発性骨髄腫	4	60	13.1	7.8	なし		非重篤	未回復
30	男性	56	肺癌	4	30	13	10	なし		非重篤	未回復
31	男性	56	成人 T 細胞白血病	4	60	11.1	-	あり	11.5	非重篤	軽快
32	男性	68	多発性骨髄腫	4	30	14.5	9.1	なし		重篤	未回復
33	男性	61	肺癌	4	60	12	7.4	なし		非重篤	未回復

該当するデータが存在しない場合は空欄とし、発現日のデータが存在しているにもかかわらず、発現時の補正 Ca 値 (mg/dL) が存在しない場合は "-" とした。

1回投与量 (mg) : 1回投与量は、副作用の発現日が判明している症例で副作用の発現日より前で最も発現日に近い投与日の1回投与量を表示した。

点滴時間 (分) : 点滴時間は、副作用の発現日が判明している症例で副作用の発現日より前で最も発現日に近い投与日の点滴時間を表示した。

補正 Ca 値 発現時 : 低カルシウム血症又は血中カルシウムの副作用の発現日と同日に測定した補正 Ca 値 [補正 Ca 値は、Ca 実測値と血清アルブミン値から算出しており、血清アルブミン値が未測定で Ca 実測値だけしかない症例は実測値 (実測値と分かるように表示)] を表示した。

血清補正カルシウム(Ca)値の算出方法については、以下のとおり調査票中に記載した。

①血清アルブミン \leq 4 mg/dL の場合、補正 Ca=Ca+(4-血清アルブミン)

②血清アルブミン $>$ 4 mg/dL の場合、補正 Ca=Ca

1.4.6.2 腎機能障害

腎機能障害発現症例を「Table 1-26」に示す。

腎機能障害 (PT 名で腎機能障害・腎障害・腎不全・血中クレアチニン増加・血中尿素増加・血中クレアチニン減少のいずれかに該当した場合) の副作用を発現した症例は 27 例であった。重篤であった 14 例 15 件のうち、調査終了時点で 3 件は未回復、2 件は回復した。転帰が不明である 10 件は、有害事象としての記載がなく、再調査を依頼したが調査不可とのことであり、検査値より依頼者にて重篤と採択した。また、14 例 15 件の非重篤の腎機能障害うち、調査終了時点では 6 例 6 件が未回復のままであった。

副作用を発現した 27 例中、本剤投与開始前から腎障害を合併していると報告された症例は 17 例であった。添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害患者」が記載されているため、腎障害を合併している患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

なお、担当医師が重篤と判断した場合や、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) にてグレード 3 以上であった場合に重篤として取り扱った。

Table 1-26 腎機能障害発現症例

症例 番号	有害事象名	性別	年齢	原疾患	1回投 与量 (mg)	点滴 時間 (分)	合併症腎障害 の有無	投与 開始日	発現日	重篤度	転帰	血清クレア チニン値 (mg/dL)	
												投与 前	最終 測定 時
1	血中尿素増加	男性	64	多発性骨髄腫			あり(DM性腎症, 血清クレアチニン値高値)	2005/2/21		重篤	不明	7.00	7.00
2	血中尿素増加	男性	52	悪性リンパ腫			あり(高Ca血症)	2005/5/12		重篤	不明	1.60	2.80
3	血中クレアチニン増加	男性	80	その他(前立腺癌)	4	30	なし	2005/6/2	2005/9/26	非重篤	軽快	1.00	1.00
4	腎不全	男性	73	多発性骨髄腫	2	60	なし	2005/6/15	2005/8/4	重篤	未回復	0.54	1.89
5	血中クレアチニン増加	女性	63	多発性骨髄腫			あり(腎不全)	2005/4/14		重篤	不明	1.06	2.62
6	血中クレアチニン増加	女性	46	乳癌腫	4	60	不明	2005/3/7	2005/4/22	非重篤	回復	1.10	1.50
7	腎機能障害	男性	76	その他(前立腺癌)	4	30	あり(BUN Crの上昇)	2005/8/19	2005/12/22	非重篤	未回復	1.70	2.60
8	血中尿素増加	男性	56	多発性骨髄腫	4	120	なし	2005/8/16	2005/8/18	非重篤	軽快	0.85	0.45
9	血中クレアチニン増加	男性	66	その他(尿管癌)	4	30	あり(クレアチニン1.7)	2005/3/15	2005/3/22	非重篤	未回復	1.70	1.70
10	血中クレアチニン増加	女性	75	多発性骨髄腫	4	15	あり(骨髄腫による)	2005/10/4	2005/10/12	重篤	回復	1.70	1.50
11	血中クレアチニン増加	女性	56	多発性骨髄腫	4	60	なし	2005/10/21	2005/11/18	非重篤	軽快	0.70	1.55
12	腎機能障害	女性	60	乳癌腫	4	20	あり(クレアチニン異常)	2005/9/28	2005/10/11	非重篤	回復	1.20	1.10
13	血中クレアチニン増加	男性	61	その他(食道癌)	4	40	あり(両側水腎症)	2006/2/2	2006/2/10	非重篤	回復	1.10	0.70
14	血中尿素増加	男性	61	その他(食道癌)	4	40	あり(両側水腎症)	2006/2/2	2006/2/16	非重篤	回復	1.10	0.70
15	血中クレアチニン増加	男性	52	その他(膀胱癌)	4	30	なし	2005/9/9	2005/9/30	非重篤	未回復	0.90	2.60
16	血中尿素増加	女性	81	その他(原発性副甲状腺機能亢進症)			なし	2006/3/16		非重篤	不明	0.64	2.17
17	血中クレアチニン増加	女性	81	その他(原発性副甲状腺機能亢進症)	4	20	なし	2006/3/16	2006/3/27	重篤	未回復	0.64	2.17
18	血中クレアチニン増加	男性	83	多発性骨髄腫	4	60	あり(慢性腎不全)	2006/7/4	2006/10/18	非重篤	未回復	2.58	2.34
19	血中尿素増加	男性	75	その他(膵癌)			なし	2006/4/21		重篤	不明	1.00	4.90
20	血中尿素増加	男性	34	その他(悪性線維性組織球腫)			不明	2006/4/28		重篤	不明		0.80
21	腎機能障害	男性	73	その他(膀胱癌)	4	30	あり(腎不全)	2006/4/25	2006/5/30	重篤	未回復	1.60	4.20
22	腎障害	女性	68	その他(子宮頸部の悪性新生物)	3	15	あり(腎障害)	2006/8/31	2006/9/4	重篤	回復	1.60	1.00

症例 番号	有害事象名	性別	年齢	原疾患	1回投 与量 (mg)	点滴 時間 (分)	合併症腎障害 の有無	投与 開始日	発現日	重篤度	転帰	血清クレア チニン値 (mg/dL)	
												投与 前	最終 測定 時
23	血中クレアチ ニン減少	男性	39	その他(舌癌)	4	15	なし	2006/10/13	2006/10/23	非重篤	未回復	0.78	0.48
24	血中尿素増加	男性	72	成人T細胞白 血病	4	30	あり(急性腎不 全)	2006/10/18	2006/10/25	非重篤	軽快	2.30	1.40
25	血中クレアチ ニン増加	男性	75	その他(尿管の 悪性新生物)			あり(片腎で無 機能)	2006/12/20		重篤	不明	1.20	10.20
26	血中尿素増加	男性	75	その他(尿管の 悪性新生物)			あり(片腎で無 機能)	2006/12/20		重篤	不明	1.20	10.20
27	腎機能障害	男性	79	肺癌	4	30	あり(高BUN 血症)	2006/12/22	2006/12/22	非重篤	未回復	1.16	1.53
28	血中尿素増加	男性	69	その他(腎盂の 悪性新生物)			あり(原疾患及 び高Ca血症)	2007/1/9		重篤	不明	1.45	1.06
29	血中尿素増加	男性	75	肺癌			あり(水腎症)	2006/12/11		重篤	不明	1.80	1.60
30	血中尿素増加	男性	61	肺癌			あり(原疾患に よる)	2006/11/2		重篤	不明	2.10	11.90

該当するデータが存在しない場合は空欄とした。

1回投与量 (mg) : 1回投与量は、副作用の発現日が判明している症例で副作用の発現日より前で最も発現日に近い投与日の1回投与量を表示した。

点滴時間 (分) : 点滴時間は、副作用の発現日が判明している症例で副作用の発現日より前で最も発現日に近い投与日の点滴時間を表示した。

1.4.6.3 承認時の状況との比較

重点調査項目とした低カルシウム血症や腎機能障害について、承認時までの状況と比較した。また重点調査項目ではないものの、添付文書中に注意喚起している骨壊死関連事象についても併せて確認した (Table 1-27)。

承認時では血中カルシウム減少及び血中クレアチニン増加がともに 3.85%認められた。低カルシウム血症及び腎機能障害関連 (腎障害, 腎不全, 腎機能障害, 血中尿素増加) は認められなかった。本調査では低カルシウム血症は 2.70%, 血中尿素増加 1.12%, 血中クレアチニン増加が 0.84%, 血中カルシウム減少及び腎機能障害は 0.37%, 腎障害及び腎不全は 0.09%に認められたが、いずれも発現率は低く、高頻度に認められるような注目すべき新たな所見はなかった。また、骨壊死関連事象において、承認時では認められなかった事象として、本調査では骨髄炎, 歯周炎, 顎痛が認められたが、いずれも発現率は 0.09%と低かった。

本調査で確認された重点調査項目及び骨壊死関連事象においては、承認時と比べて高頻度に認められる事象はなかった。

Table 1-27 重点調査項目承認時との比較

時期	承認時までの状況		使用成績調査の 累計	
調査症例数	26		1073	
副作用等の種類				
感染症および寄生虫症			2	(0.19)
骨髄炎			1	(0.09)
歯周炎			1	(0.09)
代謝および栄養障害	4	(15.38)	31	(2.89)
低カルシウム血症			29	(2.70)
低カリウム血症	2	(7.69)	2	(0.19)
低リン酸血症	3	(11.54)	1	(0.09)
筋骨格系および結合組織障害			1	(0.09)
* 顎痛			1	(0.09)
腎および尿路障害			6	(0.56)
腎障害			1	(0.09)
腎不全			1	(0.09)
腎機能障害			4	(0.37)
臨床検査	2	(7.69)	23	(2.14)
血中カルシウム減少	1	(3.85)	4	(0.37)
* 血中カルシウム増加			1	(0.09)
血中クレアチニン増加	1	(3.85)	9	(0.84)
血中カリウム増加			1	(0.09)
血中ナトリウム増加			1	(0.09)
血中尿素増加			12	(1.12)

*：現行の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

1.5 死亡症例

本調査での死亡症例は 483 例であったが、いずれの死亡例も本剤との因果関係は否定された。死にいたった主な要因は悪性新生物進行が 471 件、肺炎が 5 件、その他の有害事象の発現はすべて 2 件以下であり、死亡症例のほとんどが原疾患の悪化による悪性新生物進行であった。高カルシウム血症を有する症例は疾患進行度も高いことから、そのまま抗がん剤等の治療効果がなく、死亡の転帰にいたったことが考えられた。

2 使用成績調査のまとめ

「中央登録方式」にて調査を実施し、調査票が収集された 1091 例のうち、1073 例を安全性解析対象症例、771 例を有効性解析対象症例として検討した。

2.1 安全性

本調査での副作用発現率は 8.85% (95/1073 例) であり、承認時までの副作用発現率 84.62% (22/26 例) と比較して低かった。臨床試験では症例数が非常に少なかった (26 例) ことや、臨床試験では、臨床開発モニターによる直接閲覧により、通常診療下の調査よりも細かな所見が有害事象として収集されていることなどが考えられた。

主な副作用の器官分類と頻度は、代謝および栄養障害 3.17% (34/1073 例)、臨床検査 2.80% (30/1073 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 2.14% (23/1073 例) であった。承認時までの状況と比べ、器官分類別の副作用発現率は承認時に比べて低いものの、副作用の発現傾向は類似していた。

添付文書の (1) 重大な副作用の項で注意喚起をしている副作用で、承認時までの発現状況と比べ著しく副作用発現率の高い副作用はなかった。

本調査では、承認時までに発現のなかった副作用として、骨髄炎、歯周炎、肺炎、癌疼痛、貧血、播種性血管内凝固、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、食欲減退、うつ病、摂食障害、視神経炎、心嚢液貯留、胸水、下痢、発疹、関節痛、背部痛、四肢痛、顎痛、腎障害、腎不全、腎機能障害、石灰沈着症、胸痛、倦怠感、血中アルブミン血症、血中カルシウム増加、血中クレアチニン減少、血中尿素脱水素酵素増加、血中カリウム増加、血中ナトリウム増加、血中尿素増加、C-反応性蛋白増加、血小板減少、体重減少、及び白血球減少が認められたが、いずれも発現率は低かった (0.09~0.37%)。一方、承認時までに発現した副作用として、意識変容状態、感覚鈍麻、肺水腫、水疱、湿疹、血尿、多尿、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中カリウム減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、及び血中リン減少が認められたが、本調査では認められなかった。使用上の注意に記載されている低カルシウム血症及び血中尿素増加は、それぞれ 2.70% (29 件) 及び 1.12% (12 件) 認められた。

副作用の発現傾向が変わる、あるいは使用上の注意から予期できない副作用が高頻度に発現するなどの注目すべき事項は認められなかった。また、添付文書に記載されている重大な副作用の発現率についても、承認時と比べて高頻度に認められる等の特筆すべき事項はなかった。

腎機能障害を有する患者では新たに注意を要するような所見等は確認されなかったものの、添付文書の使用上の注意に記載されているように、特に重篤な腎障害のある患者に対しては状態を観察しながら引き続き慎重な投与を継続していく。その他、高齢者、肝機能障害を有する患者の副作用発現に問題となる事項は認められなかった (小児及び妊産婦の症例は収集されなかった)。

2.2 有効性

有効性解析対象症例 771 例について検討した。担当医師により血清補正カルシウム値が正常化したと判定された全例の割合は、79.90%であった。なお、承認時における悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした国内第 II 相試験（1201 試験）にて、血清補正カルシウム値が正常化したと判定された症例の割合（本剤投与時 10 日目までに一度でも血清補正カルシウム値が 10.8 mg/dL 以下に達した症例の割合）は 84.0%であった。

2.3 使用上の注意の改訂等

本調査結果から、現時点では特別な対応を要する事象は認められなかったが、本剤との因果関係を否定された事象を含め、必要に応じて使用上の注意の改訂等の対応を検討する。