

審査報告書

平成 25 年 1 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	デノタスチュアブル配合錠
〔一 般 名〕	沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム
〔申 請 者 名〕	日東薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 31 日
〔剤形・含量〕	1 錠中に沈降炭酸カルシウム 762.5 mg（カルシウムとして 305 mg）、コレカルシフェロール 0.005 mg（200 IU）、炭酸マグネシウム 59.2 mg（マグネシウムとして 15 mg）を含有する錠剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（9 の 2）類似処方医療用配合剤
〔特 記 事 項〕	迅速処理医薬品（平成 24 年 10 月 31 日付 薬食審査発 1031 第 18 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
〔審査担当部〕	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 1 月 17 日

[販 売 名] デノタスチュアブル配合錠
[一 般 名] 沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム
[申 請 者 名] 日東薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防
[用法・用量] 通常、1 日 1 回 2 錠を経口投与する。なお、患者の状態又は臨床検査値に応じて適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	デノタスチュアブル配合錠
〔一 般 名〕	沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム
〔申 請 者 名〕	日東薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 31 日
〔剤形・含量〕	1 錠中に沈降炭酸カルシウム 762.5 mg (カルシウムとして 305 mg)、コレカルシフェロール 0.005 mg (200 IU)、炭酸マグネシウム 59.2 mg (マグネシウムとして 15 mg) を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	RANKL 阻害剤 (デノスマブ (遺伝子組換え) 等) 投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防
〔申請時用法・用量〕	通常、1 日 1 回 2 錠を経口投与する。なお、症状に応じ、適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

デノタスチュアブル配合錠（以下、「本剤」）は、沈降炭酸カルシウム、コレカルシフェロール及び炭酸マグネシウムを含有する経口剤である。

本邦において、NF- κ B 活性化受容体 (receptor activator for nuclear factor- κ B、以下「RANK」) リガンド (RANK ligand、以下「RANKL」) を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であるデノスマブ (遺伝子組換え) を有効成分とする「ランマーク皮下注 120 mg」 (効能・効果：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) が 2012 年 4 月から販売された後、2012 年 4 月 17 日から 8 月 31 日までの間に重篤な低カルシウム血症の副作用が 32 例 (死亡例 2 例を含む) 報告された。これを受けて、2012 年 9 月に安全性速報による情報提供が行われ、カルシウム及びビタミン D の経口補充の必要性に関して注意喚起がなされた。その中でビタミン D については、高カルシウム血症に陥る危険性を低減する観点から、ビタミン D 活性化が障害されている腎機能障害患者を除き、天然型ビタミン D を使用する旨が注意喚起されている。しかしながら、低カルシウム血症の治療及び予防を行う上で、カルシウム製剤にはリン酸水素カルシウム、L-アスパラギン酸カルシウム等の医療用医薬品が存在する一方、医療用医薬品として処方可能な天然型ビタミン D 製剤は存在しない。そのため、経口投与にてカルシウム及び天然型ビタミン D の補充が必要な場合は一般用医薬品を使用せざるを得ず、患者による確実な天然型ビタミン D 製剤の入手及び服用には懸念があるため、医師の管理の下、医療用医薬品としてカルシウム及び天然型ビタミン D を投与できる医療環境を構築する必要がある。以上の点及び本剤と同成分を同含量含む一般用医薬品の新カルシチュウ D₃ がデノスマブ (遺伝子組換え) の国内臨床試験において併用されたことも踏まえ、RANKL 阻害剤 (デノスマブ (遺伝子組換え) 等) 投与に伴う低カルシウム血症に対する安全対策の一貫として、医療用のカルシウム及び天然型ビタミン D の配合剤を医療現場に提供することが必要と申請者は判断し、今般、医薬品製造販売承認申請が

行われた。なお、本申請については、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高いと判断され、迅速処理に係る通知が発出されている（平成24年10月31日付 薬食審査発1031第18号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

2. 品質に関する資料

原薬である沈降炭酸カルシウム、コレカルシフェロール及び炭酸マグネシウムは日本薬局方収載品であり、製剤の処方及び製造方法は「新カルシチュウ D₃」¹と同一であることを考慮し審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。なお、原薬の沈降炭酸カルシウムは、[REDACTED]により原薬等登録原簿（MF登録番号[REDACTED]）、コレカルシフェロールは[REDACTED]により原薬等登録原簿（MF登録番号[REDACTED]）、炭酸マグネシウムは[REDACTED]により原薬等登録原簿（MF登録番号[REDACTED]）に登録されている。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、評価資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、評価資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、新たに実施された試験はない。

<審査の概略>

機構は、本剤はカルシウム等の補給を目的として一般用医薬品として長期間の使用経験がある「新カルシチュウ D₃」と同じ製剤であることから、毒性に関する資料が提出されなかったことに大きな問題はないと判断する。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、資料は提出されていない。

¹ 発売開始20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月までに[REDACTED]錠が販売され、推定使用者数[REDACTED]人の使用実績がある。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して新たに実施された試験はなく、評価資料として新カルシチュウ D₃ 等における安全性情報が提出された。また、参考資料としてデノスマブ（遺伝子組換え）（以下、「デノスマブ」）を有効成分とするランマーク皮下注 120 mg（既承認）及びプラリア皮下注 60 mg シリンジ（審査中、申請効能・効果；骨粗鬆症）の承認申請時に提出された骨病変を有する進行がん患者を対象とした第 III 相試験 3 試験（20050136、20050103 及び 20050244 試験）におけるカルシウム及びビタミン D 併用有無別の低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況、20050136 試験における日本人集団、骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（20050172 試験）及び国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301 試験）における低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況並びに血清カルシウム値の推移、20050172 試験及び AMG162-A-J301 試験におけるクレアチニンクリアランス別の血清カルシウム値の推移に関する解析結果が提出された。

(1) 新カルシチュウ D₃/同 D₃ グリーン T² 安全性情報（5.3.5.3-1<2002 年 5 月～2012 年 10 月>）

2002 年 5 月 21 日から 2012 年 10 月 17 日の期間に、申請者の安全管理システムに登録された、新カルシチュウ D₃ に関連する安全性情報がまとめられた。

当該期間中、227 例の情報が集積され、265 件（重篤 17 件、非重篤 248 件）の副作用が報告された。内訳は自発報告が 89 件（重篤 1 件、非重篤 88 件）、デノスマブの臨床試験からの報告³が 43 件（重篤 12 件、非重篤 31 件）、デノスマブ以外の臨床試験からの報告が 133 件（重篤 4 件、非重篤 129 件）であった。主な副作用は、便秘（96 件）、そう痒症（22 件）、発疹（17 件）、腹部不快感（10 件）、紅斑（9 件）、下痢、腹部膨満、消化不良（各 8 件）、悪心、胃炎、上腹部痛（各 5 件）であった。そのうち、デノスマブの臨床試験からの報告における主な副作用は、便秘（22 件）、腹部不快感（4 件）であった。

重篤な副作用は、結腸ポリープ、胆石症、白内障、脊椎すべり症（各 2 件）、便秘、腹痛、腸炎、肝障害、過形成性胆嚢症、肝機能異常、網膜剥離、浮動性めまい、多形紅斑（各 1 件）であった。そのうち、デノスマブの臨床試験からの報告は、結腸ポリープ、胆石症、白内障、脊椎すべり症（各 2 件）、腸炎、過形成性胆嚢症、肝機能異常、浮動性めまい（各 1 件）であった。

その他の重要な副作用として、高カルシウム血症が 1 件（デノスマブ以外の臨床試験からの報告）報告された。

(2) 骨病変を有する進行がん患者を対象とした第 III 相試験（20050136⁴、20050103⁵及び 20050244⁶試験）におけるカルシウム及びビタミン D 併用有無別の低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況（5.3.5.3-2、3、参考資料）

² 新カルシチュウ D₃ と新カルシチュウ D₃ グリーン T は、有効成分の配合量が同じであることから、以降において両剤を区別せず本剤（又は新カルシチュウ D₃）と記載する。

³ デノスマブの臨床試験において、新カルシチュウ D₃ との因果関係が否定されなかった報告

⁴ 骨転移を有する進行乳癌患者（目標症例数：各群 980 例、計 1960 例）を対象にゾレドロン酸水和物（以下、「ゾレドロン酸」）投与に対するデノスマブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験（主要盲検投与期：骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象を発現した被験者が約 745 例に到達すると予想される日まで、延長盲検投与期：有効性及び安全性の主要解析が完了するまで）。ゾレドロン酸 4 mg 又はデノスマブ 120 mg を 4 週間隔で投与とされた。また、高カルシウム血症が認められない限り、経口投与にてカルシウム 500 mg/日以上及びビタミン D 400 IU/日以上を併用することが推奨された。本試験は日本を含む

3つの第III相試験において、デノスマブが2841例に投与された。カルシウム又はビタミンD併用有無別の低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況は表1のとおりであり、デノスマブ群ではカルシウム及びビタミンD併用なしの被験者で低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合が高く、CTCAEグレード⁷3又は4のアルブミン補正血清カルシウム値低下の発現割合も高かった(表2)。

表1 デノスマブ投与時におけるカルシウム又はビタミンD併用有無別の低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況
(20050136、20050103及び20050244試験)

	カルシウム又はビタミンD併用あり ^{a)}	カルシウム及びビタミンD併用なし ^{b)}
	デノスマブ群 (N=2374)	デノスマブ群 (N=467)
低カルシウム血症に関連する有害事象	5.3 (126)	31.5 (147)
低カルシウム血症	5.1 (121)	30.8 (144)
血中カルシウム減少	0.3 (7)	1.3 (6)
カルシウム欠乏	0.0 (0)	0.0 (0)
カルシウムイオン減少	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 低カルシウム血症に関連する有害事象の発現後に、初めてカルシウム又はビタミンDの投与を受けた被験者を除く、試験期間のいずれかの時期にカルシウム又はビタミンDの投与を受けた被験者並びにカルシウム及びビタミンDを併用した被験者。

b) カルシウム及びビタミンDのいずれかの投与を一度も受けなかった被験者、低カルシウム血症に関連する有害事象の発現後に、初めてカルシウム及び/又はビタミンDの投与を受けた被験者。

表2 デノスマブ投与時におけるカルシウム又はビタミンD併用有無別のグレード3又は4のアルブミン補正血清カルシウム値低下の発現状況 (20050136、20050103及び20050244試験)

	カルシウム又はビタミンD併用あり ^{a)}	カルシウム及びビタミンD併用なし ^{b)}
	デノスマブ群 (N=2485)	デノスマブ群 (N=356)
グレード3	1.9 (48)	6.7 (24)
グレード4	0.4 (9)	2.0 (7)

発現割合% (発現例数)

a) CTCAEグレード3以上の低カルシウム血症の発現後に、初めてカルシウム及びビタミンDの投与を受けた被験者を除く、試験期間中のいずれかの時期にカルシウム又はビタミンDの投与を受けた被験者並びにカルシウム及びビタミンDを併用した被験者。

b) カルシウム及びビタミンDのいずれの投与も一度も受けなかった被験者、CTCAEグレード3以上の低カルシウム血症の発現後に、初めてカルシウム及び/又はビタミンDの投与を受けた被験者。

また、カルシウム又はビタミンD併用有無別の高カルシウム血症の有害事象の発現状況は、表3のとおりであった。

国際共同試験として実施され、日本人症例数はゾレドロン酸群67例、デノスマブ群69例であった。

⁵ 骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)の外国人進行前立腺癌患者(目標症例数:各群935例、計1870例)を対象にゾレドロン酸投与に対するデノスマブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験(主要盲検投与期:骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象を発現した被験者が約745例に到達すると予想される日まで、延長盲検投与期:有効性及び安全性の主要解析が完了するまで)。ゾレドロン酸4mg又はデノスマブ120mgを4週間隔で投与とされた。また、高カルシウム血症が認められない限り、経口投与にてカルシウム500mg/日以上及びビタミンD400IU/日以上を併用することが推奨された。

⁶ 多発性骨髄腫患者及び骨転移を有する外国人進行固形癌患者(乳癌及びホルモン不応性(去勢抵抗性)の進行前立腺癌を除く)(目標症例数:各群845例、計1690例)を対象にゾレドロン酸投与に対するデノスマブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験(主要盲検投与期:骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象を発現した被験者が約745例に到達すると予想される日まで、延長盲検投与期:有効性及び安全性の主要解析が完了するまで)。ゾレドロン酸4mg又はデノスマブ120mgを4週間隔で投与とされた。また、高カルシウム血症が認められない限り、経口投与にてカルシウム500mg/日以上及びビタミンD400IU/日以上を併用することが推奨された。

⁷ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード version 3.0

表3 デノスマブ投与時におけるカルシウム又はビタミンD併用有無別の高カルシウム血症の有害事象の発現状況
(**カルシウム又はビタミンD併用あり**及び**カルシウム又はビタミンD併用なし**試験)

	カルシウム又はビタミンD併用あり ^{a)}	カルシウム及びビタミンD併用なし ^{b)}
	デノスマブ群 (N=***)	デノスマブ群 (N=***)
高カルシウム血症	1.4 (**)	0.9 (*)

発現割合% (発現例数)

a) 高カルシウム血症の有害事象の初回発現後に、初めてカルシウム又はビタミンDの投与を受けた被験者を除く、試験期間のいずれかの時期にカルシウム又はビタミンDの投与を受けた被験者並びにカルシウム及びビタミンDを併用した被験者。

b) カルシウム及びビタミンDのいずれの投与も一度も受けなかった被験者、高カルシウム血症の有害事象の初回発現後に、初めてカルシウム及び/又はビタミンDの投与を受けた被験者。

(3) 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第III相試験(20050136試験)における日本人集団、骨粗鬆症患者を対象とした国内第II相用量設定試験(20050172試験⁸⁾及び国内第III相骨折評価試験(AMG162-A-J301試験⁹⁾における低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況並びに血清カルシウム値の推移(5.3.5.3-4、参考資料)

20050136試験における日本人集団(デノスマブ群69例)において、試験期間中少なくとも本剤が1日1回2錠併用された。なお、1日1回2錠以外で本剤が併用された被験者は1例(1日1回1錠)であった¹⁰⁾。主要盲検投与期(骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象を発現した被験者が約745例に到達すると予想される日まで)における低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、4.3%(3/69例：全例が低カルシウム血症)であった。

重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群の1例で認められ、直近のデノスマブ投与から16日目に発現した¹¹⁾。投与中止に至った低カルシウム血症は認められなかった。

高カルシウム血症の有害事象の発現割合は、デノスマブ群で4.3%(3/69例)であった。重篤な高カルシウム血症は認められなかった。投与中止に至った高カルシウム血症は、デノスマブ群の2例に認められた。

アルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの変化率の推移は、図1のとおりであった。

⁸⁾ 日本人骨粗鬆症患者(目標症例数：各群50例、計200例)を対象にデノスマブ投与時の腰椎骨密度に対する効果及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験(投与期間：12ヵ月)。プラセボ、デノスマブ14、60又は100mgを6ヵ月に1回投与とされた。なお、経口投与にてカルシウム600mg/日以上及びビタミンD400IU/日以上が併用された。

⁹⁾ 日本人骨粗鬆症患者(目標症例数：各群440例(参照群は220例)、計1100例)を対象にデノスマブ投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験(投与期間：二重盲検期24ヵ月、非盲検期12ヵ月)。二重盲検期はプラセボ又はデノスマブ60mgを6ヵ月に1回投与とされ、非盲検期はデノスマブ60mgを6ヵ月に1回投与とされた。また、参照群としてアレンドロン酸ナトリウム35mgが週1回経口投与された。なお、経口投与にてカルシウム600mg/日以上及びビタミンD400IU/日以上が併用された。

¹⁰⁾ 試験期間中に本剤を服用した以外に他のカルシウム及びビタミンD製剤の服用経験のある被験者は2例(アルファカルシドール1例、カルシトリオール1例)であった。

¹¹⁾ 主要盲検投与期に原疾患の悪化又は原疾患の悪化に伴う敗血症で死亡

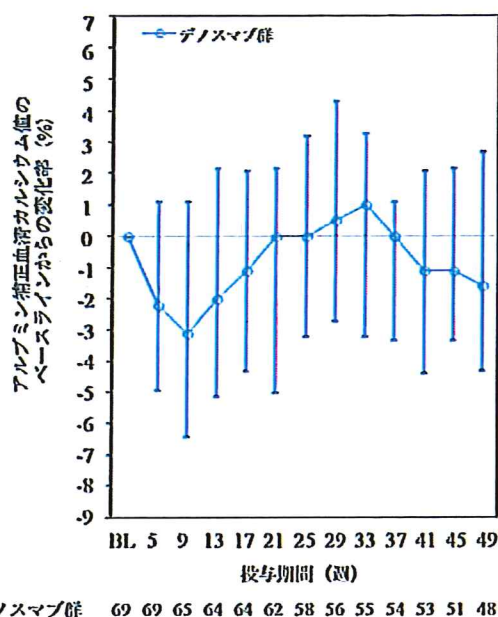


図 1 デノスマブ群のアルブミン補正血清カルシウム値のベースライン (BL) からの変化率の推移 (20050136 試験) (中央値 [25%点, 75%点])

骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験 (20050172 試験) では、2 例を除き 210 例 (プラセボ群 54 例、デノスマブ 14 mg 群 53 例、デノスマブ 60 mg 群 54 例、デノスマブ 100 mg 群 49 例) に試験期間中少なくとも本剤が 1 日 1 回 2 錠併用された。なお、1 日 1 回 2 錠以外で本剤が併用された被験者は 1 例 (1 日 1 回 1 錠) であった¹²。低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況は、表 4 のとおりであった。

表 4 低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況^{a)} (20050172 試験)

	プラセボ群 (N=54)	デノスマブ 14 mg 群 (N=53)	デノスマブ 60 mg 群 (N=54)	デノスマブ 100 mg 群 (N=51)
低カルシウム血症に関連する有害事象	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
低カルシウム血症	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中カルシウム減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
カルシウム欠乏	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
カルシウムイオン減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

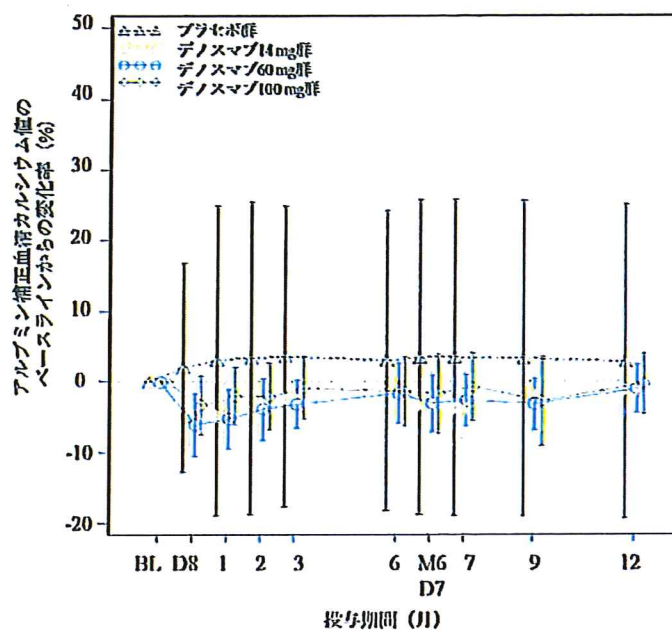
発現割合% (発現例数)

a) 1 日 1 回 2 錠以外で本剤が併用された被験者を含む。

重篤な低カルシウム血症、投与中止に至った低カルシウム血症及び高カルシウム血症は認められなかった。

アルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの変化率の推移は、図 2 のとおりであった。

¹² 試験期間中に本剤を服用した以外に他のカルシウム及びビタミン D 製剤の服用経験のある被験者は 1 例 (カタセ錠 D₃) であった。



	投与期間 (J)									
プラセボ群	54	54	54	54	53	52	51	51	51	51
デノスマブ14mg群	53	52	52	52	52	50	48	48	48	48
デノスマブ14mg群	54	53	53	54	54	53	51	52	51	49
デノスマブ100mg群	51	51	50	50	50	48	46	46	46	46

図 2 アルブミン補正血清カルシウム値のベースライン (BL) からの変化率の推移 (20050172 試験) (平均値±標準偏差)
D8: 初回投与の 7 日後、M6D7: 2 回目の投与の 7 日後

骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相骨折評価試験 (AMG162-A-J301 試験) では、2 例を除き 954 例 (プラセボ群 480 例、デノスマブ群 474 例) に試験期間中少なくとも本剤が 1 日 1 回 2 錠併用された。なお、1 日 1 回 2 錠以外で本剤が併用された被験者は 9 例で、内訳は 1 日 1 回 1 錠 (1 例)、3 錠 (6 例) 又は 4 錠 (2 例) であった¹³。二重盲検期における低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5 二重盲検期におけるプラセボ群又はデノスマブ群の低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況^{a)}
(AMG162-A-J301 試験)

	プラセボ群 (N=481)	デノスマブ群 (N=475)
低カルシウム血症に関連する有害事象	0.0 (0)	0.4 (2)
低カルシウム血症	0.0 (0)	0.2 (1)
血中カルシウム減少	0.0 (0)	0.2 (1)
カルシウム欠乏	0.0 (0)	0.0 (0)
カルシウムイオン減少	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 1 日 1 回 2 錠以外で本剤が併用された被験者を含む。

重篤な低カルシウム血症、投与中止に至った低カルシウム血症及び高カルシウム血症は認められなかった。

アルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの変化率の推移は、図 3 のとおりであった。

¹³ 試験期間中に本剤を服用した以外に他のカルシウム及びビタミン D 製剤の服用経験のある被験者は 11 例 (シビカ D₃ ゴールド 11 例、カルカルシン 2 例、カタセ錠 D₃ 2 例、その他 1 例) であった。

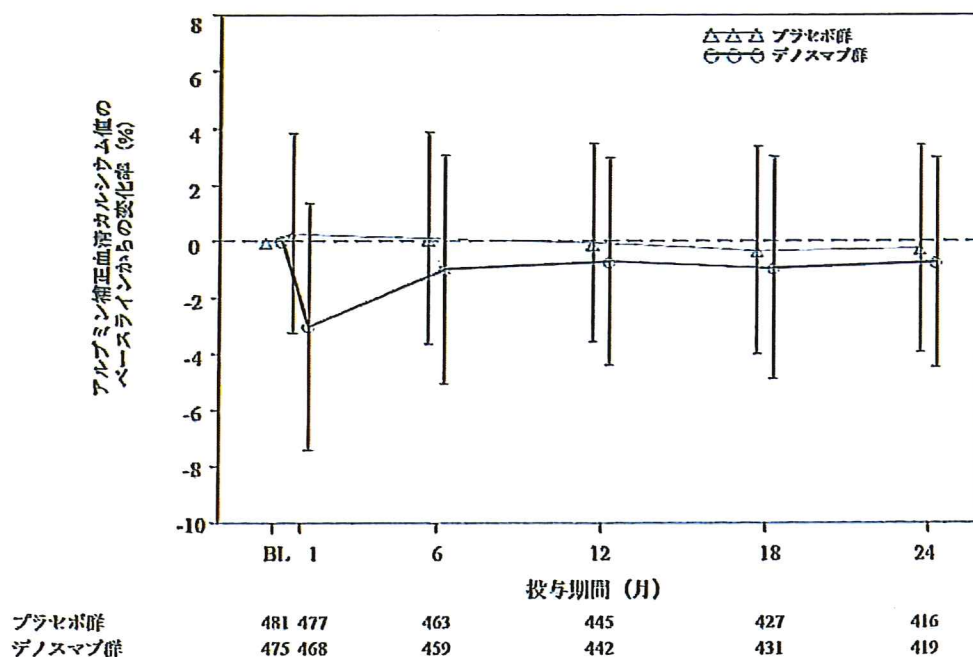


図 3 プラセボ群又はデノスマブ群のアルブミン補正血清カルシウム値のベースライン (BL) からの変化率の推移 (AMG162-A-J301 試験) (平均値±標準偏差)

また、非盲検期にプラセボからデノスマブ投与に切り替えられた被験者における低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は 1.2 % (5/406 例) で、その内訳は低カルシウム血症 2 例、血中カルシウム減少 3 例であった。

重篤な低カルシウム血症、投与中止に至った低カルシウム血症及び高カルシウム血症は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 医療用医薬品としての本剤の必要性について

申請者は、以下のように説明している。骨転移を伴う進行がん患者、骨粗鬆症患者などでは骨吸収が亢進し、血中へのカルシウム供給は上昇するが、カルシトニン増加、副甲状腺ホルモン低下及び活性型ビタミン D 低下などの調節により、血清カルシウム値の調節が図られている。この状況下で RANKL 阻害剤のような骨吸収抑制薬を投与した場合、カルシウム代謝のバランスが崩れ、血清カルシウム値の低下を引き起こす可能性がある。このような理由から、ランマーク皮下注 120 mg の投与による血清カルシウム値の低下を予防するため、承認当初よりカルシウム及びビタミン D の補充について注意喚起されてきた¹⁴。

このような状況下で、本邦においてランマーク皮下注 120 mg の市販後 (2012 年 4 月 17 日から 8 月 31 日までの間) に重篤な低カルシウム血症の副作用が 32 例 (死亡例 2 例を含む) 報告された。これを受けて、ランマーク皮下注 120 mg の添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500 mg 及び天然型ビタミン D として 400 IU の投与を行うこと (「臨床成績」の項参照)。ただし、腎機能障害患者では、ビタミン D の活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミン D については活性型ビタミン D を使用するとともに、カ

¹⁴ ランマーク皮下注 120 mg 添付文書

ルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。」が追記された（2012年9月）¹⁵。

しかしながら、本邦の医療現場において、低カルシウム血症に対する効能・効果を有するカルシウム製剤としてリン酸水素カルシウム、L-アスパラギン酸カルシウム等の医療用医薬品が存在するものの、2012年10月時点で医療用医薬品として使用可能な天然型ビタミンD製剤はなく、前述の用法・用量に関連する使用上の注意に基づき天然型ビタミンDの投与を行う場合、医師は患者に一般用医薬品の購入・服用を指示せざるを得ない。この場合、当該患者が必要な一般用医薬品を速やかに入手できない等、重篤な低カルシウム血症の発現の軽減に十分な医療環境が整っているとはいえない。したがって、重篤な低カルシウム血症の発現の軽減を目的とした安全対策を徹底するためには、医師の管理の下、医療用医薬品としてカルシウム及び天然型ビタミンDを投与できる医療環境を構築する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

ランマーク皮下注 120 mg について、市販後に報告された2例の死亡例を含む重篤な低カルシウム血症を発現した症例においては、ビタミンDが投与されていない症例や、カルシウムが投与されているものの、その投与量が不足している症例など、カルシウム及びビタミンDの補充が十分でないと考えられる症例が複数認められており、重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するためにはカルシウム及びビタミンDの補充を徹底することが重要と考える。なお、ビタミンDについては、ランマーク皮下注 120 mg を使用する患者は骨転移を有しているため高カルシウム血症を起こしやすい状態であることから、腎機能障害等のためビタミンDの活性化が障害されている場合を除いては活性型でなく天然型ビタミンDを用いることが適切と考えられる¹⁵。

プラリア皮下注 60 mg シリンジ（申請効能・効果；骨粗鬆症）については、活性型ビタミンDであるカルシトリオール及びアルファカルシドールは低カルシウム血症のみでなく骨粗鬆症の効能・効果でも承認されている（エルデカルシトールの効能・効果は骨粗鬆症のみ）ことから、骨粗鬆症の治療を目的としてプラリア皮下注 60 mg シリンジと活性型ビタミンDが併用される可能性も考慮する必要がある。以上を踏まえ、活性型ビタミンDの投与中は過量投与を防ぐため血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調整する旨、及び高カルシウム血症を起こした場合には直ちに休薬する旨の注意喚起がなされている。このように、骨粗鬆症患者では治療薬の使用状況を勘案した上で、適切な血清カルシウム値の維持に努める必要があると考える。

以上を踏まえると、RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う重篤な低カルシウム血症の発現の軽減を目的とした安全対策を徹底するためには、医師が処方可可能な医療用医薬品としてカルシウム製剤及び天然型ビタミンD製剤を医療現場に提供する必要があると考える。この場合、カルシウム製剤については医療用医薬品が存在していることから、天然型ビタミンD製剤（単剤）の医療用医薬品を提供できるようにすることでも一定の対応は可能と考える。しかしながら、デノスマブ投与時の国内臨床試験においては、カルシウムと天然型ビタミンDがあらかじめ配合されている本剤と同一処方の新カルシチュウ D₃ が使用されていたこと等を勘案すると、医療用医薬品としての本剤の必要性はあり、本剤を医療現場に提供する臨床的意義は大きいと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

¹⁵ 低カルシウム血症の改善に対して使用可能な活性型ビタミンD製剤はカルシトリオール及びアルファカルシドールである。

(2) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。一般用医薬品としての本剤の効能・効果は「次の場合のカルシウムの補給：妊娠・授乳期、老年期、発育期」であるが、本申請の目的が RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に係る低カルシウム血症に対する安全対策であることを踏まえると、効能・効果を「RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防」とすることに大きな問題はないと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。日本人患者を対象としたデノスマブの臨床試験では、1105 例において本剤が少なくとも 1 日 1 回 2 錠併用された。これらの臨床試験では、低カルシウム血症の発現割合は低く、アルブミン補正血清カルシウム値の大きな低下も認められなかった。なお、アルブミン補正血清カルシウム値の変動に応じて本剤の投与量調節が必要となる場合も想定されることから、推奨用法・用量を通常、1 日 1 回 2 錠とし、症状に応じて適宜増減するとすることが妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第 III 相試験（20050136 試験）、骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（20050172 試験）及び国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301 試験）のほとんどの日本人被験者において本剤が 1 日 1 回 2 錠で併用されていたこと、これらの臨床試験において低カルシウム血症の発現状況に大きな問題は認められていないことから、通常の用法・用量として 1 日 1 回 2 錠と設定することに問題はないと考える。一方、腎機能障害患者や腎不全患者にデノスマブを投与する場合には血中及び尿中のカルシウムやリンを測定した上でカルシウムの投与や投与量調整の要否を慎重に判断すべきであること、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」において、カルシウムと活性型ビタミン D が併用された場合には高カルシウム血症を発症する可能性があり、また、カルシウムの投与については心血管系疾患のリスクに注意が必要である旨が記載されていること、ランマーク皮下注 120mg による重篤な低カルシウム血症に係る安全性速報に示された 2 例の死亡例では、いずれも低カルシウム血症の症状がみられなかったこと等から、症状に応じて適宜増減するのではなく、患者の状態又は血清カルシウム値等の臨床検査値に応じて適宜増減する旨の記載に整備する必要があると考える。また、用法・用量に関連する使用上の注意について、ランマーク皮下注 120 mg の添付文書において「血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500 mg 及び天然型ビタミン D として 400 IU の投与を行うこと」と注意喚起されていることから、当該内容も踏まえ、本剤の添付文書においても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におけるデノスマブ（遺伝子組換え）投与時の低カルシウム血症の治療及び予防に対して、少なくとも本剤 1 日 1 回 2 錠の投与が必要な旨を注意喚起する必要があると考える。なお、本剤投与中の血清カルシウム値の測定の必要性及び腎機能障害患者においては本剤投与の必要性を慎重に判断し、活性型ビタミン D を使用することを注意喚起している申請者の対応は適切と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はデノスマブ（遺伝子組換え）の安全対策を徹底する上で必要な薬剤であり、本剤を医療用医薬品として医療現場に提供する臨床的意義は大きいと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	デノタスチュアブル配合錠
〔一 般 名〕	沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム
〔申 請 者 名〕	日東薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 31 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本剤の医療上の必要性について

機構は、以下のように考える。RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う重篤な低カルシウム血症の発現の軽減を目的とした安全対策を徹底するためには、医師が処方可能な医療用医薬品としてカルシウム製剤及び天然型ビタミン D 製剤を医療現場に提供する必要があると考えた。この場合、カルシウム製剤については医療用医薬品が存在していることから、天然型ビタミン D 製剤（単剤）の医療用医薬品を提供できるようにすることでも一定の対応は可能と考えた。しかしながら、デノスマブ投与時の国内臨床試験においては、カルシウムと天然型ビタミン D があらかじめ配合されている本剤と同一処方の新カルシチュウ D₃ が使用されていたこと等を勘案すると、医療用医薬品としての本剤の必要性はあり、本剤を医療現場に提供する臨床的意義は大きいと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、効能・効果については、一般用医薬品としての本剤の効能・効果は「次の場合のカルシウムの補給：妊娠・授乳期、老年期、発育期」であるが、本申請の目的が RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に係る低カルシウム血症に対する安全対策であることを踏まえると、効能・効果を「RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防」とすることに大きな問題はないと考えた。

用法・用量については、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第 III 相試験（20050136 試験）、骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（20050172 試験）及び国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301 試験）のほとんどの日本人被験者において本剤が 1 日 1 回 2 錠で併用されていたこと、これらの臨床試験において低カルシウム血症の発現状況に大きな問題は認められていないことから、通常の用法・用量として 1 日 1 回 2 錠と設定することに問題はないと考えた。一方、腎機能障害患者や腎不全患者にデノスマブを投与する場合には血中及び尿中のカルシウムやリンを測定した上でカルシウムの投与や投与量調整の要否を慎重に判断すべきであること、「骨粗鬆症の予防と治療ガイ

ドライン 2011 年版」において、カルシウムと活性型ビタミン D が併用された場合には高カルシウム血症を発症する可能性があり、また、カルシウムの投与については心血管系疾患のリスクに注意が必要である旨が記載されていること、ランマーク皮下注 120mg による重篤な低カルシウム血症に係る安全性速報に示された 2 例の死亡例では、いずれも低カルシウム血症の症状がみられなかったこと等から、症状に応じて適宜増減するのではなく、患者の状態又は血清カルシウム値等の臨床検査値に応じて適宜増減する旨の記載に整備する必要があると考えた。また、用法・用量に関連する使用上の注意について、ランマーク皮下注 120 mg の添付文書において「血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500 mg 及び天然型ビタミン D として 400 IU の投与を行うこと」と注意喚起されていることから、当該内容も踏まえ、本剤の添付文書においても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におけるデノスマブ（遺伝子組換え）投与時の低カルシウム血症の治療及び予防に対して、少なくとも本剤 1 日 1 回 2 錠の投与が必要な旨を注意喚起する必要があると考えた。なお、本剤投与中の血清カルシウム値の測定の必要性及び腎機能障害患者においては本剤投与の必要性を慎重に判断し、活性型ビタミン D を使用することを注意喚起している申請者の対応は適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を「通常、1 日 1 回 2 錠を経口投与する。なお、患者の状態又は臨床検査値に応じて適宜増減する。」と変更し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、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におけるデノスマブ（遺伝子組換え）投与時の重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため本剤を投与する場合は、毎日少なくとも 1 日 1 回 2 錠の投与を行う旨を注意喚起するよう求めた。

申請者は、用法・用量及び添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意について指摘のとおり修正する旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は既に一般用医薬品として長期間にわたる使用経験があることから、再審査期間の付与は不要と判断する。また、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕	RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防
〔用法・用量〕	通常、1 日 1 回 2 錠を経口投与する。なお、患者の状態又は臨床検査値に応じて適宜増減する。