

デノスマブ（遺伝子組換え）に係る調査結果

製品概要

販売名：ランマーク皮下注 120mg（第一三共株式会社）
成分名：デノスマブ（遺伝子組換え）
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
推定使用患者数：約 7300 人（平成 24 年 4 月～24 年 8 月）

概要

2012 年 4 月に、米国での製造販売企業が、死亡例 3 例を含む、72 例の低カルシウム血症症例の検討結果を踏まえ、企業中核データシートの改訂を行い、5 月 3 日付けで治験責任医師宛のレターを発出した。

本邦においても、5 月 14 日に企業が情報提供資材の配布を開始し、翌日の 5 月 15 日には、PMDA が本件に関する「医薬品に関する評価中のリスク等の情報について」（アーリーコミュニケーション）を公表し、メディア上で配信した。その後、PMDA での検討を経て、平成 24 年 7 月 10 日付けで、国内添付文書改訂の指導通知が発出され、添付文書が改訂された。この時点では、国内において、デノスマブ（遺伝子組換え）による低カルシウム血症死亡例の報告はなかった。その後、7 月 30 日に、企業より PMDA に対し、国内における 1 例目の死亡例が報告された。追加の情報収集及びその検討の結果、PMDA は、「国内においても死亡例が報告された」旨の情報提供と、注意喚起の再徹底が必要と判断し、企業に対し、適正使用資材の配布を指示した。企業は 8 月 20 日から当該資材の配布を開始している。

さらに、今回、8 月 29 日に、企業より PMDA に対し、国内における 2 例目の死亡例が報告されたことを受け、PMDA にて検討を行った結果、新たな注意喚起が必要と判断した。

経緯

平成 24 年 4 月	米国において企業中核データシートが改訂された。
平成 24 年 5 月 3 日	米国において治験責任医師宛のレターが発出された。
平成 24 年 5 月 14 日	国内において企業が情報提供資材の配布を開始した。
平成 24 年 5 月 15 日	PMDA が本件に関する「医薬品に関する評価中のリスク等の情報について」（アーリーコミュニケーション）を公表し、メディア

ナビで配信した。

平成 24 年 6 月 22 日	PMDA は専門協議（副作用検討会）にて検討した結果、国内添付文書の改訂が必要と判断した。
平成 24 年 6 月 29 日	PMDA は専門協議（副作用検討会）にて検討した結果、国内添付文書の改訂が必要と判断した旨を、厚生労働大臣に対し通知した。
平成 24 年 7 月 10 日	厚生労働省より国内添付文書改訂の指導通知が発出された。
平成 24 年 7 月 30 日	企業より PMDA に対し、国内における 1 例目の死亡例が報告された。
平成 24 年 8 月 20 日	企業が適正使用資材の配布を開始した。
平成 24 年 8 月 29 日	企業より PMDA に対し、国内における 2 例目の死亡例が報告された。

当該事象集積状況

平成 24 年 4 月 17 日～24 年 9 月 2 日に当局報告された重篤な低カルシウム血症症例は、31 例（うち死亡 2 例）であった。PMDA にて精査した結果、低カルシウム血症を発現した死亡例 2 例は、デノスマブ（遺伝子組換え）因果関係が否定できないと判断した。

調査結果

専門家の意見も聴取し、検討を行った結果、PMDA は、以下の理由により、本件が緊急案件に該当すると判断する。

- ・デノスマブ（遺伝子組換え）による低カルシウム血症は既知の事象であるが、死亡例が 2 例集積し、ともに因果関係が否定できないと判断したこと。
- ・死亡例を含む重篤な低カルシウム血症症例 31 例を検討した結果、重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するための、カルシウム及びビタミン D 補充が十分に行われていない可能性があること。

以上より、デノスマブ（遺伝子組換え）による重篤な低カルシウム血症に伴う死亡例が発現していることを周知するとともに、重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するための対応を周知する必要があると考え、緊急案件と判断した。

なお、上記の 2 例に加えて、9 月 5 日に、企業より PMDA に対し、低カルシウム血症を来し死亡した可能性が否定できない 1 症例がある旨の連絡をうけた。当該症例については、現在、企業が詳細情報の入手中である。

【医薬品名】 デノスマブ（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔警告〕 の項を新たに設け、

「本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。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、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。」

「重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること。」

「本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。」

を追記し、〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項に

「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500mg及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと。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。」

を追記し、〔慎重投与〕の項の「重度の腎機能障害のある患者」の記載を

「重度の腎機能障害のある患者〔低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニン・クリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されており、本剤の使用経験が少ない。〕」

と改め、〔重要な基本的注意〕の項の本剤投与開始前の血清電解質濃度測定に関する記載を

「低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤の投与を開始すること。」

と改め、本剤投与後の血清電解質濃度測定に関する記載を

「治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。」

と改め、

「臨床症状（テタニー、しびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合には、カルシウム剤の点滴投与が有効である。」

を削除し、〔副作用〕の「重大な副作用」の項の低カルシウム血症に関する記載を

「低カルシウム血症：

QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等の症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。観察を十分に行い、低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。」

と改める。