

■ Column ■

薬
事

温

故 知

新

ランマーク®の副作用と リスク最小化策

第 64 回

ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤である「ランマーク®」(一般名デノスマブ)は、多発性骨髄腫や固形癌の骨転移による骨病変の治療薬として承認され、2012年4月に発売された。その後、国内でも重篤な低カルシウム血症の副作用で死亡に至った症例が報告されたため、厚生労働省は安全性情報(ブルーレター)の発出等の安全対策をとった。

■ 投与には高度な専門性が必要、として承認される

ランマークは抗がん剤であり、固形癌の骨転移後等に使用されるもので、骨吸収を司る破骨細胞やその前駆細胞の表面に発現する受容体を標的としたモノクローナル抗体である。そのため、その使用には高度の専門性が求められる。承認時の添付文書には、重要な基本的注意の最初に、「がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること」と記載されている。

また、問題となった高カルシウム血症に関しても、慎重投与として、「低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者(低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある)、重度の腎機能障害のある患者(使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。)」と記載し、注意喚起がなされていた。

この薬剤は、作用機序から考えて、低カルシウム血症を引き起こす可能性は十分考えられるため、開発段階から検討が行われており、その結果は添付文書等にも反映され、医療の現場にも伝えられていた。

■ 海外の副作用事例情報を医療機関へ提供

その後、同年5月には、製造販売元から、「米国において、低カルシウム血症を来した死亡例3例が報告された、製造販売業者である Amgen 社が、治験責任医師にあててレターを配布した」との注意文書が医療機関あてに配付されている。この注意文書では、「適正使用のお願い」として、添付文書の慎重投与、重要な基本的注意、その他の副作用の項に低カルシウム血症の発現について記載し、注意喚起を行っている。しかし、海外での状況を踏まえ、改めて適正使用のお願いとして、本剤の投与開始前及び投与中は、患者の状態を慎重に観察するとともに、定期的な血清カルシウム、リン等の電解質濃度測定を行い、カルシウム及びビタミンDの補充等を含めた慎重な管理を徹底するように情報提供していた。その直後に国内症例が発生したことから判断して、この時点でのリスク最小化策が適切であったかどうかには疑問が残るケースである。

その後、同年8月には、わが国でも低カルシウム血症を発症して死亡する副作用症例が2例報告された。製造販売元は、医療機関に対して、重篤な低カルシウム血症に注意するよう適正使用のお願い文書を配布し、原則として、高カルシウム血症の患者を除き、カルシウム及びビタミンDを連日経口補充すること等の注意喚起をしていた。

■ 国内死亡症例を受けてブルーレターを発出

このように、医療の現場に対して適正使用の徹底が行われたにもかかわらず、発売開始後短期間で、わが国においても低カルシウム血症による死亡症例が報告されたことを受け、同年9月、厚生労働省はブルーレターの発出を製造

販売元に指示した。

レターの内容は、①投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定すること(低カルシウム血症は、治療開始後数日からあらわれることがある)、②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(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、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て、投与量を適宜調整する)、③重度の肝機能障害患者では、低カルシウム血症を起こすおそが高いため、慎重に投与すること、④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等、適切な措置を速やかに行うこと、を求めている。

これらの一連の動きをリスクマネジメントの観点から分析することは、RMPを実効あるものとする上でも重要と思われる。先に述べたとおり、本剤は開発・承認時点から低カルシウム血症の副作用の可能性が示されていたため、添付文書にもそれに関連する記載がなされている。また、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師に使用を限定する等の措置も添付文書上は行われていた。その意味では、開発・審査段階でのリスク要因について、それを最小化するための対策は講じられていたとえる。

■ リスク最小化策の実効性を評価する

わが国で1例目の副作用症例が発生した後の追加のリスク最小化策としては、企業から医療機関への注意情報の伝達や、PMDAのメディナビからの情報提供も行われた。2例目が報告された後の追加のリスク最小化策では、厚生労働省が直接関与してブルーレターの発出という形で行われており、ドクターレターではないものの医療の現場にはかなりのインパクトがあり、情報の伝達は徹底したものと考えられる。

教訓としては、米国での副作用症例や、それに続く国内症例への対応がリスク最小化策として十分だったのかどう

か、重篤な低カルシウム血症を予防するための「カルシウムとビタミンDの投与」という記載に問題はなかったかといった評価が必要であろう。

新聞報道などによると、開発段階においては、カルシウム剤として製造販売企業は自社のOTC医薬品を用いていたため、市販後においても治験段階でのエビデンスがある自社製品を使うのが当然と考えていたのではないかと思われる。

しかしながら、MRなどからの医療機関へのプロモーション過程では、自社OTC医薬品名の提示があった可能性はあるが、添付文書等にはその旨の記載はない。また、OTC医薬品は医師が処方できる医薬品ではない。その点で、開発・審査段階で明らかになっていたリスクのシグナル(カルシウム剤投与の必要性)に対して、承認当時の添付文書の記載がリスク最小化策として不十分ではなかったか、といった疑問は残る。

この問題は、自社のOTCカルシウム製剤の販売促進という次元の問題ではなく、この問題が解決されないまま医療用医薬品が世に出たという点に、今後への教訓がある。カルシウムを補充する手立てとしては、医療用医薬品やOTC医薬品の他、様々なサプリメントと称する製品が巷にあふれている。サプリメントについては、品質やカルシウムの吸収性等に関する評価がされているわけではない。

今回の問題は、医療行為の中で医療用医薬品とOTC医薬品・サプリメントが混在した時の対応の難しさを浮き彫りにした。基本的には、開発・審査段階で、このような予測可能なリスクについてはリスク最小化のための対策を事前に取りべきである。判断や対応を医療の現場に任せたり、市販後に問題になってから対応するというやり方は、RMPの考え方からは受け入れがたいものである。

今回のいくつかの問題は、一歩間違えば社会問題化し、「薬害事件」になる可能性があった。しかし、この医薬品が専門性の高い医療機関で使われたことや副作用事例が発生した後の厚生労働省の対応が的確だったために、大きな副作用事件にならずに終結した。今回の事例を、RMP実装化のための貴重な反省教材としたいものである。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)