

ロモソズマブ(遺伝子組換え)の安全対策について

令和元年 11 月 18 日
医薬安全対策課

1. 品目の概要

- [一般名]ロモソズマブ(遺伝子組換え)
- [販売名]イベニティ皮下注 105mg シリンジ
- [承認取得者]アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
- [効能・効果]骨折の危険性の高い骨粗鬆症

2. 背景

- 平成 31 年1月8日、本邦においてロモソズマブ(遺伝子組換え)(販売名:イベニティ皮下注 105mg シリンジ、以下「本剤」)が製造販売承認された。
- 本剤の心血管系リスクについては、以下の試験結果が得られており、承認時より、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項において、本剤の投与にあたってはベネフィットとリスクを十分に理解した上で適用患者を選択することや、心血管系事象に関する患者への説明・指導について記載し、注意喚起を行ってきたところ。
 - ・ アレンドロン酸を対照とし、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群でアレンドロン酸群と比較して重篤な心血管系事象が多く認められた。
 - ・ 日本人閉経後骨粗鬆症患者が参加した第Ⅲ相試験において、プラセボ群と比較し、本剤群で心血管系事象の発現状況に特段の違いが認められていない。
- 今般、本邦において、本剤の販売開始(平成 31 年3月4日)後に死亡例を含む重篤な心血管系事象の副作用報告が複数報告されていることや海外での措置状況を踏まえ、本剤の心血管系リスクに関する注意喚起を行った。

3. 対応策の概要

(1) 国内副作用報告の集積状況

- 販売開始後から2019年8月18日までに報告された国内症例の集積状況は、虚血性心疾患又は脳血管障害関連症例、及び原因不明死亡症例として36例(心血管系事象関連の死亡2例、原因不明の死亡5例)報告されているが、いずれも本剤との因果関係が否定できない症例は報告されていない(別紙1参照)。

(2) 添付文書の改訂等

- 製造販売業者より、虚血性心疾患又は脳血管障害発現のリスクに関する資材を医薬関係者へ配布し、診療科間連携を含む適正使用の推進と副作用情報収集への協力に関する安全対策措置を実施してきたところである。
- 本剤と心血管系事象又は死亡との因果関係が否定できない症例は認められなかったものの、事象の重篤性や海外の措置状況も踏まえ、適切な患者選択と心血管系事象に関する更なる注意喚起が必要であると判断し、添付文書の改訂指示通知を令和元年9月6日に発出した(別紙2参照)。

ロモソズマブ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「警告」の項に、本剤の投与にあたっては、骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを十分に理解した上で、適用患者を選択する旨を追記する。 2. 「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、本剤の適用患者を選択するための情報を追記する。 3. 「重要な基本的注意」の項に、過去1年以内の心血管系事象の既往のある患者への投与は避ける旨を追記する。 	
改訂の理由及び調査の結果	本邦での販売開始以降、心血管系関連（虚血性心疾患又は脳血管障害）の事象が複数報告され、死亡に至る症例も報告された。専門委員の意見も踏まえた調査の結果、本剤と心血管系事象又は死亡との因果関係が否定できない症例は認められなかったものの、事象の重篤性や海外の措置状況も踏まえ、添付文書を改訂することが適切と判断した。	
直近3年度の国内症例の集積状況 【転帰死亡症例】	虚血性心疾患又は脳血管障害関連症例、及び原因不明死亡症例 36例（うち、因果関係が否定できない症例0例） 【死亡7例（うち、因果関係が否定できない症例0例）】	



薬生安発 0906 第 2 号
令和元年 9 月 6 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙のとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、法第 52 条の 3 第 2 項に基づき独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て届出を行うこと。

別紙

【薬効分類】 399 他に分類されない代謝性医薬品

【医薬品名】 ロモソズマブ（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。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
(新設)	<p><u>警告</u></p> <p><u>海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象（虚血性心疾患又は脳血管障害）の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。また、市販後において、本剤との関連性は明確ではないが、重篤な心血管系事象を発現し死亡に至った症例も報告されている。本剤の投与にあたっては、骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。また、本剤による治療中は、心血管系事象の発現がないか注意深く観察するとともに、徴候や症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導すること。</u></p>

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象（虚血性心疾患又は脳血管障害）の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。

重要な基本的注意

虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は有益性と危険性を考慮して判断すること。また、投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載等を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とすること。

- ・骨密度値が $-2.5SD$ 以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
- ・腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満
- ・既存椎体骨折の数が2個以上
- ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3

本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。

重要な基本的注意

本剤を投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

(新設)

虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は、本剤の骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを考慮して判断すること。少なくとも、過去1年以内の虚血性心疾患又は脳血管障害の既往歴のある患者に対して、本剤の投与は避けること。