

DRUG

INFORMATION



2012 No. 28

平成24年9月12日発行

安全性速報（ブルーレター）

ランマーク皮下注 120mg による
重篤な低カルシウム血症について

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室
(内線 7083)

※ Drug Information は医学部・附属病院 HP の下記アドレスにて提供しています。
<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/>

電子メールによる連絡を希望される方は下記までご連絡下さい。
di8931@gifu-u.ac.jp (担当：安田)



安全性速報（ブルーレター）

**ランマーク皮下注 120mg による
重篤な低カルシウム血症について**

- 投与前及び投与後頻回に血清カルシウム値を測定して下さい。
- 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して下さい。
- 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、慎重に投与して下さい。
- 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ってください。

癌骨転移等による骨病変治療薬である「ランマーク皮下注 120mg」（一般名：デノスマブ(遺伝子組換え)）につきまして、安全性速報(ブルーレター)が発出されました。内容は、本剤投与患者での重篤な低カルシウム血症に関する注意喚起です。

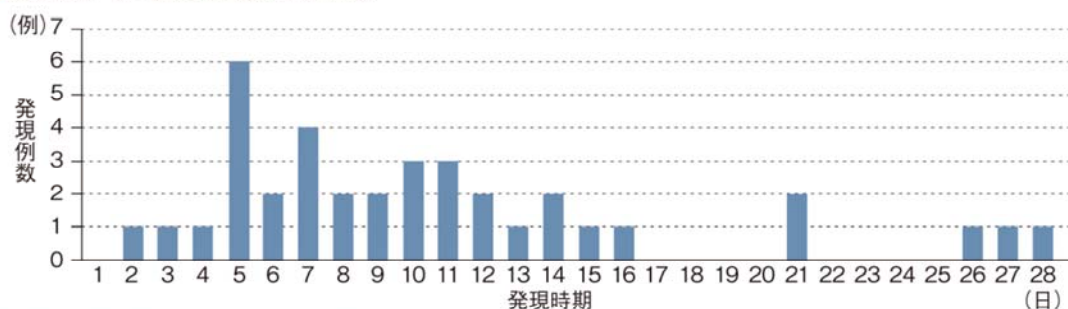
本剤は 2012 年 4 月に発売され、約 5 ヶ月が経過したところです。発売当初より低カルシウム血症に関する注意喚起がされており、製造販売元の第一三共㈱からは定期的に『適正使用のお願い』が出されておりましたが、国内で本剤との因果関係が否定できない重篤な低カルシウム血症を発現した 2 例の死亡症例が報告されたのを受け、今回の安全性速報の発出に至っています。

岐阜大学病院におけるランマーク皮下注 120mg の処方状況
(2012 年 9 月 11 日まで)

診療科	患者数
呼吸器内科	4 名
消化器外科	1 名
消化器外科 1	2 名
乳腺外科	2 名
泌尿器科	6 名

「ランマーク皮下注」は破骨細胞の形成等に必要なメディエーターである RANKL を標的とする骨病変治療薬です。同効薬である「ゾメタ点滴静注用」等とは異なる作用機序により骨吸収を抑制する薬剤です。一方、本剤投与による低カルシウム血症の発現については、7月5日までの報告では 3,100 例中 45 例であり、その多くが投与後早期に発現しております(下図参照)。そのため、血清カルシウム値の定期的な測定と患者の経過観察を十分行うこととされています。

●低カルシウム血症発現までの日数*1

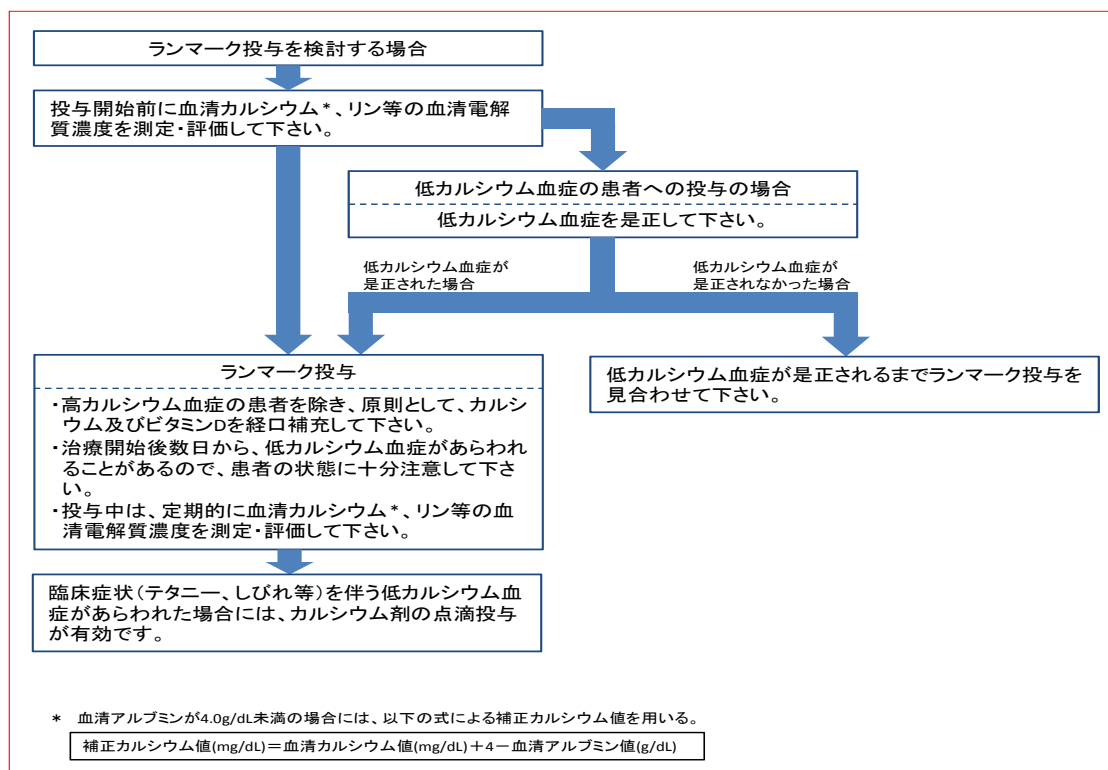


*1 2012年7月5日時点: 発現時期不明の症例を除く

今回の副作用報告を受け、本剤の添付文書の使用上の注意が改訂され、特に新たに警告欄を追加設定して注意喚起されております。この点を踏まえ、処方される医師の先生方には十分注意して使用して頂くようお願い致します。

製薬メーカーからは以下のような低カルシウム血症への対策が提供されておりますので、参考にして下さい。

低カルシウム血症に対する投与前、投与中の検査等



本剤投与時に推奨されている経口補充可能なカルシウム及びビタミン D には以下のような商品あるいは製剤がありますので、参考にご検討願います。

《市販のカルシウム含有サプリメント》

- ・新カルシチュウ D3（沈降炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、等）
- ・他、多数あり
（薬局によって取扱い商品が異なりますので、ご注意願います）

《医療用医薬品》

【カルシウム製剤】

- ・アスパラーCA 錠（L-アスパラギン酸カルシウム）〈注：院外のみ〉
- ・乳酸カルシウム水和物「ヨシダ」（乳酸カルシウム水和物）

【ビタミン D 製剤】

- ・アルファロールカプセル・内用液（アルファカルシドール）
 - ・ワンアルファ錠（アルファカルシドール）
 - ・ロカルトロールカプセル（カルシトリオール）〈注：院外のみ〉
-
-

○本剤投与による顎骨壊死にも注意 !!

本剤は、同効薬であるビスホスホネート製剤（ゾメタ点滴静注用等）と同様に、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用が報告されており、これらの副作用に対する注意も必要です。本剤投与前および投与中は以下の点にも注意して下さい。

投与前	①適切な歯科検査を受けること。 ②抜歯等の侵襲的な歯科処置を済ませておくこと。
投与中	①歯科処置が必要になった場合には、できるだけ非侵襲的な歯科処置を受けること。 ②口腔内を清潔に保つこと。 ③定期的な歯科検査を受けること。 ④抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けること。
歯科医師との連携	①歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知すること。 ②異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診すること。

安全性速報

ランマーク®皮下注120mg による 重篤な低カルシウム血症について

本剤発売の 2012 年 4 月 17 日から 2012 年 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 例報告されています。そのうち、死亡原因との関連が完全には否定できないとされた例が 2 例報告されています（発売以降の推定使用患者数約 7,300 人）。このような状況を考慮し、使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

● 投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定してください

本剤による治療開始前には、血清カルシウム等の電解質濃度を測定してください。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、是正を行ってから開始してください。また、低カルシウム血症は、**治療開始後数日からあらわれる**ことがあります。本剤投与後は、頻回に血清カルシウム等の電解質濃度を測定するとともに、患者の状態に十分注意してください。

● 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してください

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**の投与を行ってください。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、投与量を適宜調整してください。

● 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、慎重に投与してください

● 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ってください

「警告」を新設し、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「使用上の注意」を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

*低アルブミン血症の患者では、見かけ上のカルシウム値が低値になるため、血清アルブミンが 4.0g/dL 未満の場合、以下の式により補正した値を用いてください。

補正カルシウム値(mg/dL) = 血清カルシウム値(mg/dL) + 4 - 血清アルブミン値 (g/dL)

お問い合わせ先：第一三共株式会社
製品情報センター 電話 0120-189-132

(受付時間：9:00～17:30 土、日、祝祭日、当社休日を除く)

本剤との因果関係が否定できないとされる重篤な低カルシウム血症の副作用を発現した死亡症例（2例）

症例	性別 年齢 (癌腫)	初回投与から発現 までの期間	補正カルシウム値 (mg/dL)			転帰	低カルシウム 血症の 症状	カルシウム又はビタミンD の補充	処置	腎機能検査値等
			投与前	発現時	最低値					
1	男性 50 歳代 (非小細胞肺癌)	10 日後	10.7 (投与 9 日前)	8.2 (投与 10 日後)	5.5 (投与 24 日後)	死亡 (投与 31 日後) 死因：癌死	なし	なし	グルコン酸カルシウム注射液（850mg/日） 静注	BUN 26.2 mg/dL、血清 クレアチニン 2.94 mg/dL、アルブミン 3.5 g/dL (投与 9 日前) 本剤投与日に高カルシウム血症あり(補正カルシウム 12.4 mg/dL)
2*	男性	5 日後	12.5 (投与 2 日前)	8.6 (投与 5 日後)	6.9 (投与 18 日後)	死亡 (投与 18 日後) 死因：肺水腫	なし	レ-アスバラギン 酸カルシウム (600mg/日)終口投与	左記薬剤を継続 塩化カルシウム 2% 持続点滴	BUN 27.8 mg/dL、血清 クレアチニン 1.66 mg/dL、アルブミン 3.0 g/dL (投与 2 日前)

* 症例情報に関しては、許諾が得られた範囲で情報を記載しています。

<症例 1 の概要>

性・年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与開始から 発現までの期間	経過及び処置										
男 50 代	非小細胞肺癌骨転移 による骨病変 (非小細胞肺癌) (静脈血栓症) (腎障害)	120 mg 10 日後	本剤投与約 6 年前 本剤投与約 4 年前 本剤投与約 1 年前 本剤投与 18 日前 本 剤 投 与 日										
			投 与 6 日 後 投 与 10 日 後 (発現日)										
			投 与 13 日 後 投 与 17 日 後										
			投 与 19 日 後										
			投 与 20 日 後										
			投 与 24 日 後										
			投 与 25 日 後 投 与 27 日 後										
			投 与 28 日 後 投 与 31 日 後										
			臨床検査値										
				投与 9 日前	投与日	投与 6 日後	投与 10 日後 (発現日)	投与 13 日後	投与 17 日後	投与 19 日後	投与 24 日後	投与 25 日後	投与 27 日後
			補正 Ca (mg/dL)	10.7	12.4	8.5	8.2	7.8	7.2	6.8	5.5	6.1	5.8
			血清 Ca (mg/dL)	10.2	12.1	8.2	7.8	7.3	6.8	6.5	5.2	5.7	4.4
			血清アルブミン (g/dL)	3.5	3.7	3.7	3.6	3.5	3.6	3.7	3.7	3.6	2.6
血清 K (mEq/L)	4.5	5.0	4.6	5.7	5.1	4.9	4.2	4.5	4.3	6.0			
無機リン (mg/dL)	4.8	5.0	3.6	2.7	2.2	2.2	2.3	3.4	3.1	10.7			
BUN (mg/dL)	26.2	29.8	34.7	25.7	24.7	18.0	20.8	32.1	32.0	97.3			
クレアチニン (mg/dL)	2.94	3.90	3.20	2.72	2.43	1.81	1.89	2.88	3.01	9.21			
eGFR	19	14	17	21	23	32	31	19	18	5			
AST (GOT) (IU/L)	36	26	31	28	39	39	33	60	342	447			
ALT (GPT) (IU/L)	15	12	11	13	15	15	17	34	112	103			
LDH (IU/L)	1060	784	1215	1235	1634	1911	1754	1594	2571	3271			
ALP (IU/L)	677	583	616	591	535	525	514	472	590	373			
CRP (mg/dL)	4.52	2.91	5.09	8.37	6.05	9.00	12.07	18.85	35.83	19.08			
白血球数 (×10 ² /μL)	132	109	126	106	100	121	125	139	142	220			
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	363	377	357	369	331	320	320	278	408	370			
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	27.9	29.5	25.0	30.9	31.4	32.5	35.7	38.8	35.4	12.7			

併用薬：ケトプロフェンテープ、ラベプラゾールナトリウム、ワルファリンカリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、セレコキシブ、ロキソプロフェンナトリウム、クリゾチニブ

改訂前後表〔(____) 薬食安指示による改訂、(____) 自主改訂、(____) 削除〕

改 訂 後	改 訂 前
【警告】 1. <u>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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</u> 2. <u>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（「慎重投与」の項参照）。</u> 3. <u>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（「重大な副作用」の項参照）。</u>	（記載なし）
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 現行通り 2. <u>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（「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。</u>	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 略
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 現行通り (2) <u>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（「臨床成績」の項参照）。〕</u>	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 略 (2) <u>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（「臨床成績」の項参照）。〕</u>

改 訂 後	改 訂 前
2. 重要な基本的注意 (1) ～(2) 現行通り (3) 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。<u>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。</u> (4) 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、<u>頻回</u>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。 (5) 現行の(6) (6) 現行の(7)	2. 重要な基本的注意 (1) ～(2) 略 (3) 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。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。 (4) 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、<u>定期的に</u>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。<u>また、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、高カルシウム血症の患者を除き、原則として、カルシウム及びビタミンDを経口補充すること（「臨床成績」の項参照）。</u> (5) <u>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。</u> (6) 略 (7) 略
3. 副作用 現行通り (1) 重大な副作用 1) 低カルシウム血症 (5.8%) : <u>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。</u> 2)～(3) 現行通り (2)～(3) 現行通り	3. 副作用 略 (1) 重大な副作用 1) 低カルシウム血症 (5.8%) : <u>痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長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るので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、カルシウム剤の点滴投与等の適切な処置を行うこと。なお、海外において死亡に至った重篤な低カルシウム血症が報告されている。</u> 2)～(3) 略 (2)～(3) 略

ランマーク®皮下注120mgを使用される患者様とご家族の皆様へ

ランマークの投与により、低カルシウム血症の副作用が報告されております。

手足のふるえ、筋肉の脱力感、けいれん、しびれ、不整脈などの症状があるときは、直ちに主治医にご相談ください。

※低カルシウム血症とは

通常、血液中のカルシウム濃度は一定に保たれています。低カルシウム血症とは、血液中のカルシウム濃度が低い状態のことです。

低カルシウム血症は、そのまま放置すると、命に関わる場合があります。ランマークを使用される方は、次のことにご注意ください。

- **低カルシウム血症の発現を軽減するために、主治医の指示どおり、カルシウムとビタミンDを毎日服用してください。もし、カルシウムとビタミンDの内服が難しい場合は、主治医にご相談ください。**
- **手足のふるえ、筋肉の脱力感、けいれん、しびれ、不整脈などの症状があるときは直ちに主治医にご相談ください。**
- **症状がなくても低カルシウム血症を発現していることがありますので、頻回な血液検査が行われます。主治医の指示に従ってください。**
- **腎機能が悪いと言われたことがある方は、主治医にその旨をお知らせください。**

本情報は、ランマークを使用されている患者の皆様やご家族の皆様などに、ランマークに対する正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立てていただくために作成したものです。ランマークを使用するときに特に知っていただきたいことを、医療関係者向けに作成されている安全性速報や添付文書を基に、わかりやすく記載しています。また、ランマークに関する患者の皆様やご家族の皆様向けとして「患者向医薬品ガイド」が下記に掲載されております。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器総合機構ホームページ」
URL:<http://www.info.pmda.go.jp/>

ランマークを使用後に異常を認めた場合には、直ちに主治医に相談してください。

【この薬についてのお問い合わせ先】

- ・症状、使用方法、副作用などのより詳しい質問がある場合は、主治医や薬剤師にお尋ねください。
- ・一般的な事項に関する質問は下記へお問い合わせください。

第一三共株式会社 製品情報センター

電話：0120-693-132〔受付時間：9:00～17:30（土、日、祝祭日、当社休日を除く）〕