

1

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ついて

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	デノスマブ（遺伝子組換え）	ランマーク皮下注120mg（第一三共）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
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	

1. はじめに

デノスマブ（遺伝子組換え）（ランマーク皮下注120mg（以下、本剤））は、破骨細胞の活性化に関与すると考えられているNF- κ B活性化受容体リガンド（Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand（以下、RANKL））と結合することによって、骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象の発現を抑制する、ヒト型モノクローナル抗体であり、国内においては平成24年1月に「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」の効能・効果で承認されています。

本剤投与による低カルシウム（以下、Ca）血症は、承認審査時に提出された臨床試験における発現状況を踏まえ、承認時より添付文書及び製造販売業者が作成した情報提供資料の「適正使用ガイド」において、注意喚起が行われています。

本剤の販売開始（平成24年4月17日）以降、平成24年8月31日までに約7300人に投与され、死亡例2例を含む32例の重篤な低Ca血症症例（平成24年8月31日時点）が報告されています。これらの情報を踏まえ、平成24年9月11日付で製造販売業者に対し安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を指示するとともに、更なる安全対策を講じたので、以下にその内容等について紹介します。

2. 本剤による低Ca血症について

(1) 低Ca血症の発現状況について

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験では、低Ca血症の有害事象は、本剤群で9.6%（273/2841例）、対照群であるゾレドロン酸群で5.0%（141/2836例）報告されました。また、このうち重篤な低Ca血症は、本剤群で1.4%（41/2841例）、ゾレドロン酸群で0.6%（17/2836例）に認められており、本剤投与による低Ca血症は、ゾレドロン酸投与と比較して発現率及び重篤度が高い傾向を示しました²⁾。

本剤の製造販売開始後には、平成24年8月31日までに、死亡例2例を含む32例の重篤な低Ca血症症例が報告されました。このうち死亡例1例について以下に紹介します。

国内死亡例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 50代	骨病変（非小細胞肺癌）（静脈血栓症）（腎障害）	120 mg 1回	低カルシウム血症 投与約6年前 非小細胞肺癌発症。肺右上葉切除施行。CEA 3.4 ng/mL。 投与約4年前 リンパ節転移を認め、リンパ節郭清及び右肺部分切除施行。 投与約1年前 CEA 7.9 ng/mL。 投与18日前 CEA 41.4 ng/mL。 投与日 転移性骨腫瘍の存在が判明し、非小細胞肺癌骨転移による骨病変に対し、本剤投与。NSAIDsに起因すると考えられる腎障害を認めていた。高カルシウム血症（補正カルシウム値12.4 mg/dL）が認められたため、カルシウム及びビタミンDの補充は未実施。無機リン5.0 mg/dL、血清クレアチニン3.90 mg/dL、PS 2。 投与6日後 補正カルシウム8.5 mg/dL、無機リン3.6 mg/dL、血清クレアチニン3.20 mg/dL。入院。 投与10日後（発現日） 低カルシウム血症を発現。補正カルシウム8.2 mg/dL、無機リン2.7 mg/dL、血清クレアチニン2.72 mg/dL。 投与13日後 補正カルシウム7.8 mg/dL、無機リン2.2 mg/dL、血清クレアチニン2.43 mg/dL。 投与17日後 補正カルシウム7.2 mg/dL、無機リン2.2 mg/dL、血清クレアチニン1.81 mg/dL。 投与19日後 心電図異常なし。低カルシウム血症に伴う臨床症状なし。補正カルシウム6.8 mg/dL、無機リン2.3 mg/dL、血清クレアチニン1.89 mg/dL。CEA 95.5 ng/mL。 投与20日後 原疾患の急速な進行を認めており、ALK肺癌（IHC陽性、FISH判定保留）の可能性も考えられ、クリゾチニブの投与を開始したが、数日の間では臨床的改善は認められなかった。 投与24日後 補正カルシウム5.5 mg/dL、無機リン3.4 mg/dL、血清クレアチニン2.88 mg/dL、PS 3。突然心肺停止、蘇生処置により心拍再開。人工呼吸管理開始。 投与25日後 グルコン酸カルシウム8.5%静脈注射（850 mgを1回）。補正カルシウム6.1 mg/dL、無機リン3.1 mg/dL、血清クレアチニン3.01 mg/dL。 投与27日後 補正カルシウム5.8 mg/dL、無機リン10.7 mg/dL、血清クレアチニン9.21 mg/dL。 投与28日後 グルコン酸カルシウム8.5%静脈注射（850 mgを1回）。 投与31日後 グルコン酸カルシウム8.5%静脈注射（850 mgを1回）。死亡（死因：癌死、報告医師より、「直接死因としては非小細胞肺癌の悪化と考えられたが、著明な低カルシウム血症から突然心肺停止を来した可能性は否定できない」との報告あり）。	

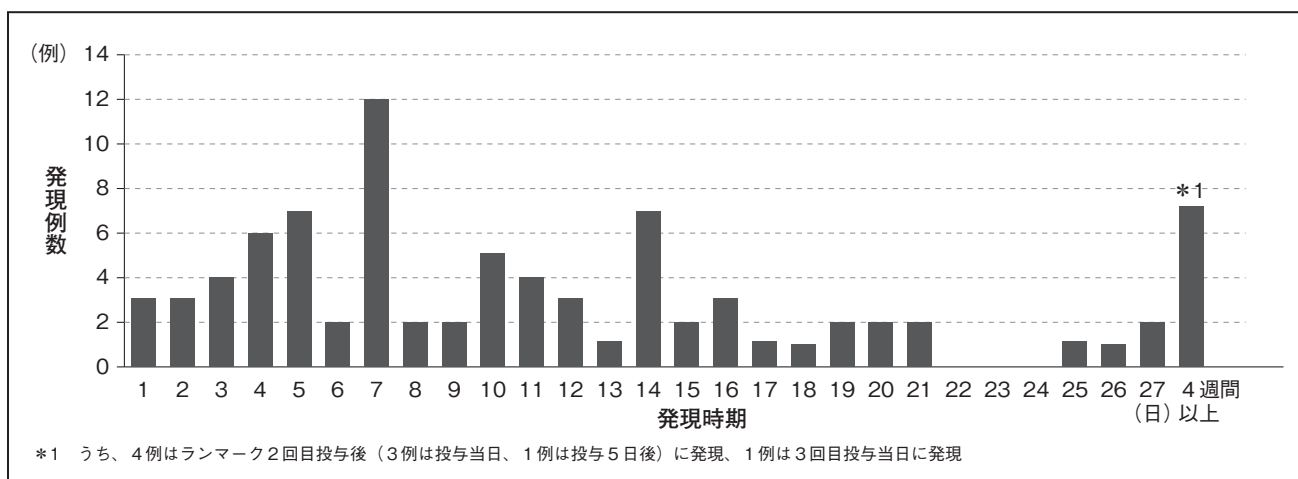
臨床検査値

	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
血清クレアチニン (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 ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	132	109	126	106	100	121	125	139	142	220
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	363	377	357	369	331	320	320	278	408	370
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	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

また、平成24年8月31日までに製造販売業者が入手した、非重篤症例も含めた91例の低Ca血症症例のうち、本剤投与開始から低Ca血症発現までの日数に関する情報が得られた85例において、低Ca血症の副作用の発現時期は、図1³⁾のとおりでした。

図1 低Ca血症発現までの日数



本剤による低Ca血症は治療開始後数日から発現する可能性が示されており、本剤投与後は頻回に血液検査を行い、観察を十分に行う必要があります。

(2) CaとビタミンD補充の必要性について

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験の治験実施計画書では、「全ての患者に対して、治験期間中に高Ca血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのCa及び400IUの天然型ビタミンDの補充を強く推奨する。」と規定されていました。3つの第Ⅲ相試験の結果、Ca又はビタミンDの補充を

受けなかった患者では、補充を受けた患者と比較して、低Ca血症の発現率及び重篤度が高くなる傾向が認められました（表1参照）²⁾。

表1 第Ⅲ相試験におけるCa又はビタミンD補充の有無別による、有害事象としての低Ca血症^{*1}の発現状況

低Ca血症	Ca又はビタミンD製剤 補充あり ^{*2}	Ca及びビタミンD製剤 補充なし ^{*3}
	本剤群：2374例 ^{*4} 発現例数 (%)	本剤群：467例 ^{*4} 発現例数 (%)
全Grade	126 (5.3)	147 (31.5)
Grade 3	48 (1.9)	24 (6.7)
Grade 4	9 (0.4)	7 (2.0)

*1 アルブミン補正血清Ca値の低下

*2 低Ca血症発現後に、初めて経口Ca又は経口ビタミンDの投与を受けた患者を除き、試験期間中のいずれかの時期に経口Ca又は経口ビタミンDの投与を受けた患者

*3 経口Ca及び経口ビタミンDのいずれの投与も一度も受けなかった患者及び低Ca血症発現後に、初めて経口Ca又は経口ビタミンDの投与を受けた患者

*4 本試験における組み入れ症例のうち、安全性解析対象症例数

また、本剤の市販後に報告された、死亡例を含む低Ca血症症例において、ビタミンDが投与されていない症例や、Ca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、Ca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います³⁾。

そのため、重篤な低Ca血症の発現を軽減するためには、Ca及びビタミンDの補充を徹底することが必要です。投与するビタミンDについては、①臨床試験では天然型ビタミンDが使用されたため、活性型ビタミンDを使用した臨床試験データがないこと、②一般に、漫然とした活性型ビタミンDの投与は高Ca血症を引き起こすおそれがあり、また、本剤を使用する患者は骨転移を有しているために、高Ca血症を起こしやすい状態であることから、活性型でなく天然型のビタミンDを用いることが必要です。ただし、現時点で、天然型ビタミンD製剤は医療用医薬品としては供給されていないので、適切な一般用医薬品を購入のうえ服用するよう、患者への指導が必要です。

なお、腎機能障害患者に対するCa及びビタミンDの補充については次項の注意が必要です。

(3) 腎機能障害患者に対する本剤投与時の注意について

国内市販後に報告された低Ca血症症例の中には、重度の腎機能障害を有していると考えられる症例も含まれていました³⁾。

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験では、クレアチ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、重度の腎機能障害患者における使用経験は極めて限られています²⁾。腎機能障害患者を対象とした試験としては海外第Ⅰ相試験が実施されています。その結果、腎機能障害は本剤の薬物動態には影響を及ぼさず、腎機能障害患者に本剤を投与する際に用量を調節する必要はないと判断されていますが、この試験における有害事象としての低Ca血症の発現率は、クレアチ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（29.4%（5/17例））において、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者（13.2%（5/38例））と比較して高いことが示されています²⁾。以上より、重度の腎機能障害患者では、

本剤の慎重な投与が必要です。

また、一般に、腎機能障害患者や腎不全患者は、慎重な電解質管理が必要な状態であり、このような患者に本剤を投与する場合には、血液及び尿中のCaやリンを測定するなど、慎重な評価を行った上で、Ca投与の必要性や、Ca投与量の調整を行う必要があります。また、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場合もあるため、腎機能障害の程度に応じて、天然型ビタミンDではなく、活性型ビタミンDを補充することが必要となります。

腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、必要に応じて腎臓の専門医に相談を行うことも考慮して、電解質の適切な評価と管理を行い、本剤のより慎重な投与をお願いします。

3. 注意事項について

以上を踏まえ、本剤の使用に当たっては、以下の事項に特に注意して適正使用をお願いします。

- ①投与前に、血清補正Ca値を確認し、低Ca血症が認められた場合には、是正を行ってから投与を開始してください。
- ②Ca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。
- ③投与後、頻回に血清Caを測定してください。
- ④重度の腎機能障害患者では低Ca血症をおこすおそれが高いため、慎重に投与してください。
- ⑤低Ca血症が認められた場合には、Ca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、Ca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。

ビタミンDの投与に際しては、天然型ビタミンDが、現時点では、医療用医薬品として供給されておらず、一般用医薬品を薬局等で患者自身が購入し服用する必要があるため、患者への十分な説明と服用の確認を適切に実施してください。

本剤の使用中は、低Ca血症に限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

なお、現在の添付文書では、【警告】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【重大な副作用】及び【臨床成績】の項において低Ca血症に関する注意が記載されています（表2参照）。（平成24年9月11日付の使用上の注意の改訂箇所は本号の「2.重大な副作用等に関する情報（p10）」を参照）

表2

[警告]	<ul style="list-style-type: none">• 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。
------	--

	<ul style="list-style-type: none"> 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。
[用法・用量に関連する使用上の注意]	<p>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。</p>
[慎重投与]	<ul style="list-style-type: none"> 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 [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。]
[重要な基本的注意]	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
[重大な副作用]	<p>低カルシウム血症 (5.8%) : 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。</p>
[臨床成績]	<p>低カルシウム血症の発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> 第Ⅲ相臨床試験 低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は、デノスマブ群273/2841例(9.6%)、ゾレドロン酸群141/2836例(5.0%)であり、このうち重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群41/2841例(1.4%)、ゾレドロン酸群17/2836例(0.6%)に認められた。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨された。 腎機能の程度が異なる被験者を対象とした薬物動態試験 腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例, 中等度腎疾患13例, 重度腎疾患9例, 透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与した試験において、クレアチニンクリアランスが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の低カルシウム血症の有害事象としての発現例数（発現率）は、5/17例（29.4%）であり、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者5/38例（13.2%）と比較して、発現率が高かった。（外国人データ）
注）本剤の承認された用法・用量は、120mgを4週間に1回皮下投与である。

〈参考文献〉

- 1) 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
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20120911freпно1.pdf>
- 2) 平成23年11月24日付審査報告書 ランマーク皮下注120mg
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200013/430574000_22400AMX00035000_A100_4.pdf
- 3) ランマーク皮下注120mg適正使用ガイド：第一三共株式会社
https://www.daiichisankyo.co.jp/med/contents/announce/0001347498291804/pdf/yp_ranmark_sep13.pdf
(医療関係者向け情報のホームページが表示されます。)