

ランマークの適正使用について

骨巨細胞腫

低カルシウム血症については、以下にご注意くださいますようお願い致します。

- ・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。
- ・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。
- ・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。

本冊子では、ランマークを適正に使用していただくため、本剤の副作用である低カルシウム血症及び顎骨壊死の発現状況や発現時期、投与前・投与中に注意すべき事項等について解説しています。

本剤の使用に際しては、本冊子を熟読いただき、十分に注意をしていただきますようお願い致します。

薬価基準収載

ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤

ランマーク[®] 皮下注
120mg

一般名 / デノスマブ(遺伝子組換え)
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

*注意—医師等の処方箋により使用すること

■ はじめに ■

ランマーク(一般名:デノスマブ)は、RANKLを標的とするヒト型IgG2モノクローナル抗体製剤です。RANKLは、破骨細胞及び破骨細胞前駆細胞表面のRANKに結合する破骨細胞の形成、機能、生存に必須のメディエーターです。ランマークはRANKLを特異的に阻害し、破骨細胞による骨吸収を抑制します。

ランマークは、「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」を適応症として、2012年1月に製造販売承認を取得し、同年4月より販売を開始しました。さらに、2014年5月には「骨巨細胞腫」が適応症に追加されました。

ランマークは、国内外の臨床試験の結果から骨巨細胞腫に対する有効性が確認されていますが、その一方で、国内における使用経験は限られており、また低カルシウム血症、顎骨壊死などの副作用も報告されていることから、使用に関しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、ランマークの低カルシウム血症及び顎骨壊死の発現状況と、投与の際の注意を示しています。日常診療の場において、ランマーク投与による治療の参考としてご活用いただければ幸いです。

目次

はじめに	2
効能又は効果、用法及び用量	3
使用上の注意	4
低カルシウム血症	
ランマーク投与に際しての注意	5
Q&A	13
低カルシウム血症への対策	14
[コラム]体内のカルシウム代謝調節	15
顎骨壊死	
ランマーク投与に際しての注意	16
顎骨壊死への対策	18
顎骨壊死について	20
ランマーク投与に際してのチェックポイント	22
その他	
治療中止後の多発性椎体骨折	23
治療中止後の高カルシウム血症(骨巨細胞腫患者)	24
治療中止後の高カルシウム血症(骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者)	25

監修：徳島大学 名誉教授
松本 俊夫先生

大阪大学大学院歯学研究科
生化学教室 名誉教授
米田 俊之先生

効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

- 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
- 骨巨細胞腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨巨細胞腫〉

- 5.1 骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[9.7.1、9.7.2、17.1.4、17.1.5 参照]
- 5.2 患者の年齢、体重等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5 参照]

6. 用法及び用量

〈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〉

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として120mgを4週間に1回、皮下投与する。

〈骨巨細胞腫〉

通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤によるグレード3又は4の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を考慮すること（グレードはCTCAEに準じる）。
- 7.2 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（骨巨細胞腫の場合は600mg）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。[1.1、17.1.1-17.1.5 参照]



使用上の注意

1. 警告

(効能共通)

- 1.1 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。[7.2 参照]
- 1.2 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。[9.2.1 参照]
- 1.3 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。[11.1.1 参照]

(骨巨細胞腫)

- 1.4 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 本剤はブラリアと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはブラリアの投与を避けること。
- 8.2 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。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 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。[11.1.1 参照]
- 8.4 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められている。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、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ように指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.5 本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]

(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)

- 8.6 本剤の投与は、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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。[8.2 参照]
 - 9.1.2 肺転移を有する骨巨細胞腫患者
気胸が発現するおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 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いる。[1.2、17.3.1 参照]

詳細につきましては本剤の電子添文をご参照ください。

ランマーク投与に際しての注意

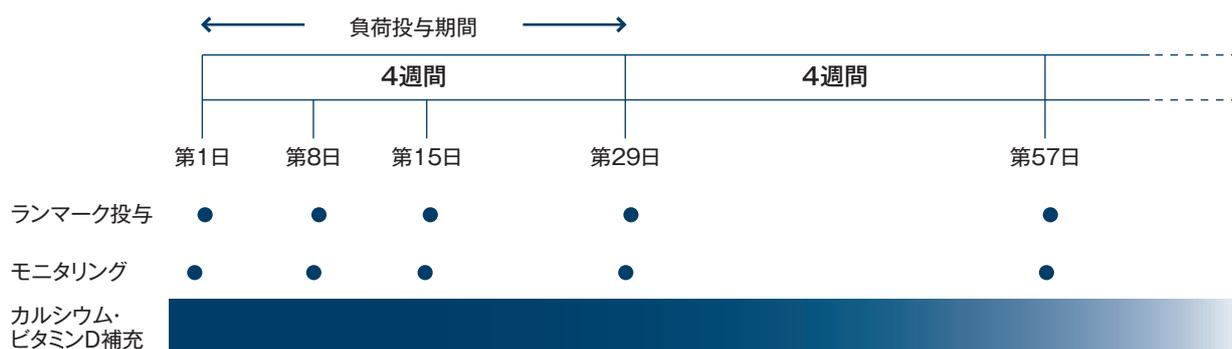
骨巨細胞腫患者に対するランマークの投与とモニタリングについて

- ・重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、骨転移を有する進行がん患者^{注)}において死亡に至った例が報告されています。
- ・本剤投与前及び投与後頻回に、血清補正カルシウム値を確認してください。
- ・低カルシウム血症が認められた場合は、低カルシウム血症が是正されるまで本剤の投与を控えてください。

ランマークの骨巨細胞腫患者における負荷投与の国内使用経験は少ないことから、下記の「モニタリングの実施イメージ」を参考に血液検査を実施し、負荷投与期間中を含め、低カルシウム血症の発現に注意してください。本剤の投与開始前には、血清カルシウムに加え、リン等の血清電解質濃度を測定してください。血清補正カルシウム値の確認のためには血清アルブミンの測定も必要です。また、副甲状腺ホルモン(PTH)を測定することで、カルシウム代謝状況のより詳細な把握が可能です(P.13参照)。

低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症が是正されるまで本剤の投与は控えてください。また、骨巨細胞腫の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤を使用してください。

●骨巨細胞腫患者に対するランマーク投与とモニタリングの実施イメージ
(国内第Ⅱ相臨床試験におけるモニタリングスケジュール^{*1)})



*1 国内第Ⅱ相臨床試験では、負荷投与期間を含め、本剤投与前に毎回モニタリングが実施されていた

カルシウム及びビタミンDの補充について

本剤投与期間中は、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600mg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。

骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験では、高カルシウム血症の場合を除き、毎日少なくともカルシウムとして600mgと天然型ビタミンDとして400IUを全患者に毎日経口投与しました。

なお、骨巨細胞腫に対する外国第Ⅱ相臨床試験では、カルシウム剤及びビタミンD製剤の併用投与を強く推奨しました。

注)「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」における本剤の用法及び用量は以下のとおりです
通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。



ランマーク投与に際しての注意

■ 低カルシウム血症の発現状況

- ・骨巨細胞腫に対する第Ⅱ相臨床試験（外国2試験、国内1試験）において、低カルシウム血症は3.7%（12/321例）、血中カルシウム減少は0.6%（2/321例）に認められました。
- ・低カルシウム血症は、治療開始後数日から発現することがあります。

国内及び外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析において、低カルシウム血症は3.7%（12/321例）、血中カルシウム減少は0.6%（2/321例）に認められました。

以下に、国内及び外国臨床試験における低カルシウム血症関連事象の発現状況を示します。

国内臨床試験

骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験において、低カルシウム血症の発現率は5.9%（1/17例）であり、中等度でした。

● 骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験 低カルシウム血症関連事象発現状況*1

	発現率 (副作用発現例/総症例)
低カルシウム血症	5.9% (1/17例)

*1 2013年5月15日カットオフ時点での成績

承認時評価資料（臨床的安全性の概要）

外国臨床試験

骨巨細胞腫に対する外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析において、低カルシウム血症の発現率は3.6%（11/304例）、血中カルシウム減少の発現率は0.7%（2/304例）であり、いずれも軽度又は中等度でした。

● 骨巨細胞腫に対する外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析 低カルシウム血症関連事象発現状況

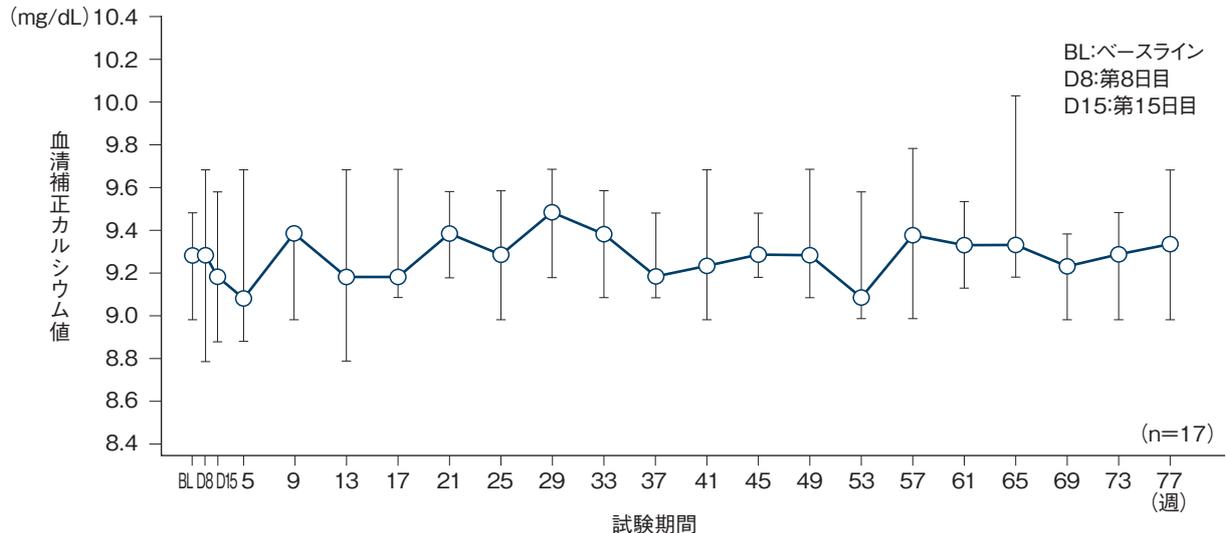
	発現率 (副作用発現例/総症例)
低カルシウム血症	3.6% (11/304例)
血中カルシウム減少	0.7% (2/304例)

承認時評価資料（臨床的安全性の概要）

■ 血清補正カルシウム値の変動

骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験では、グレード2の血清補正カルシウム値の低下が1例に認められ、グレード3以上の血清補正カルシウム値の低下は認められませんでした。血清補正カルシウム値の中央値は、試験期間を通して基準範囲内でした。

● 骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験 血清補正カルシウム値(中央値及び四分位範囲)*1

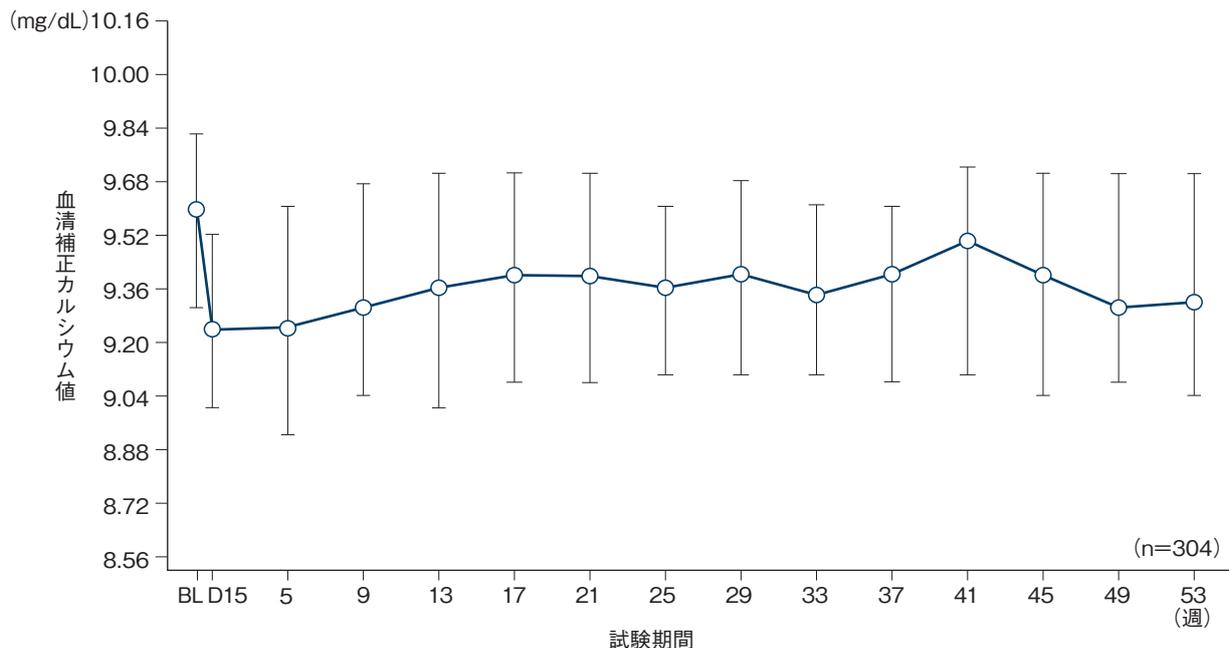


*1 2013年5月15日カットオフ時点での成績

承認時評価資料(臨床的安全性の概要)

骨巨細胞腫に対する外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析では、本剤の投与に伴い軽度の一時的な血清補正カルシウム値の低下が認められました。グレード2の血清補正カルシウム値の低下が8例に認められ、グレード3以上の血清補正カルシウム値の低下は認められませんでした。血清補正カルシウム値の中央値は、1年目の全来院時点において基準範囲内でした。

● 骨巨細胞腫に対する外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析 血清補正カルシウム値(中央値及び四分位範囲)



承認時評価資料(臨床的安全性の概要)

RANMARK
(denosumab)



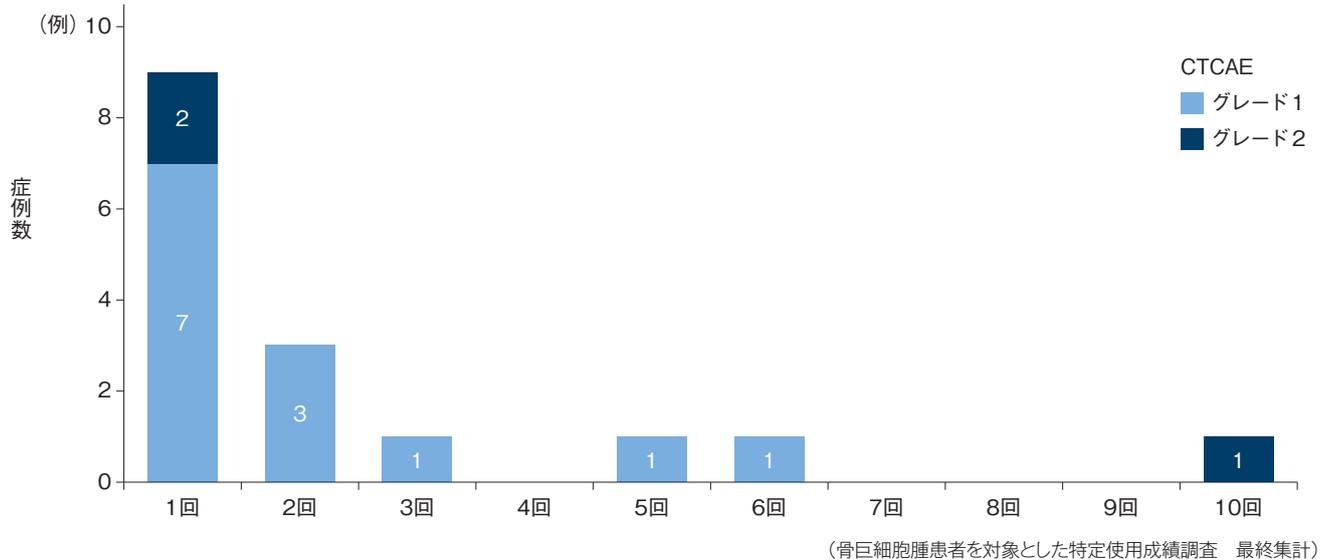
ランマーク投与に際しての注意

特定使用成績調査における低カルシウム血症の発現状況について

骨巨細胞腫患者を対象とした特定使用成績調査の最終集計の安全性解析対象156例のうち、低カルシウム血症は16例(10.26%)に認められました。

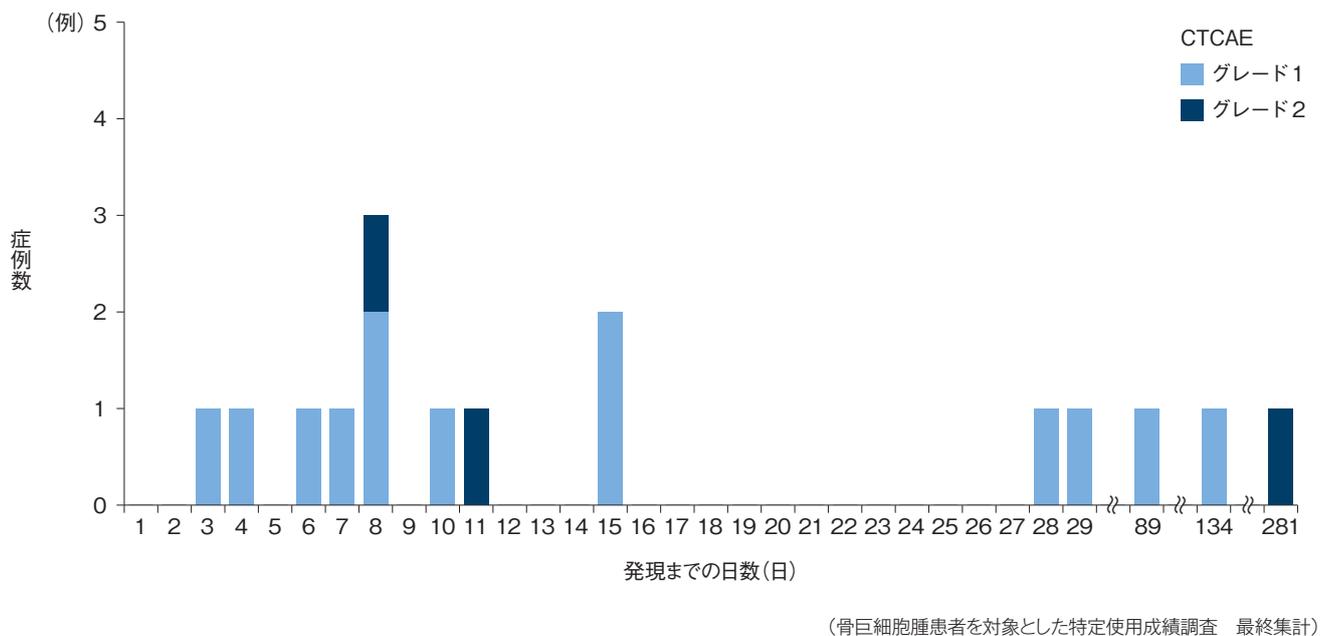
グレード1が13例(8.33%)、グレード2が3例(1.92%)で、グレード3以上の低カルシウム血症は認められませんでした。いずれも非重篤と判定され、経過観察、本剤の休薬又はカルシウム製剤の追加投与により、全例の回復が確認されました。16例中11例は、1回目投与後から3回目投与当日までに認められました。

●グレード別 低カルシウム血症発現までの投与回数



低カルシウム血症が発現した16例の発現までの日数は以下のとおりでした。

●低カルシウム血症発現までの日数



参考：骨転移を有する進行がん患者^{注)}における低カルシウム血症発現までの日数について

- ・国内において、低カルシウム血症との関連性を否定できない死亡例が報告されています。
- ・低カルシウム血症は、初回投与後数日から発現しました。
- ・本剤投与前及び投与後頻回、血清補正カルシウム値を確認してください。
- ・低カルシウム血症が認められた場合は、低カルシウム血症が是正されるまで本剤の投与を控えてください。

ランマークの国内販売開始後(2012年4月17日~2021年9月26日)に報告された、低カルシウム血症の副作用(低カルシウム血症、血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少並びに調査中の症例を含む)は1,914例2,050件^{*1}でした。このうち重篤副作用は290例294件でした。

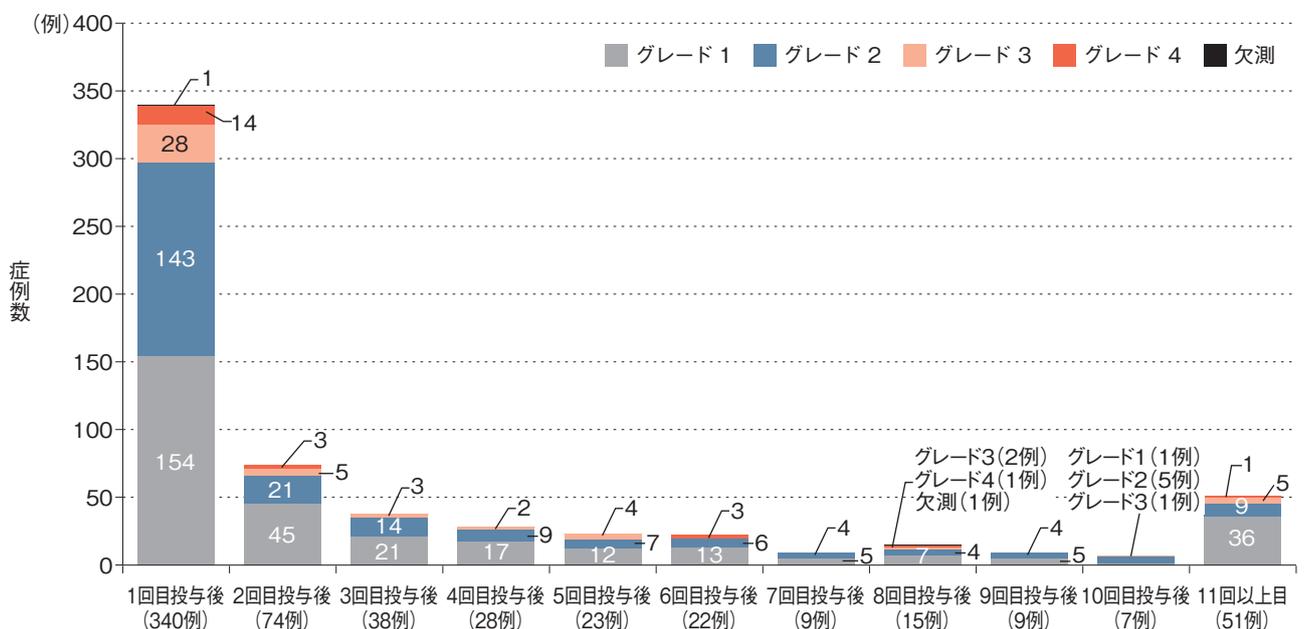
*1 情報源：自発報告[文献情報含む]及び特定使用成績調査からの情報で詳細情報調査中のデータを含む

特定使用成績調査における低カルシウム血症発現までの投与回数と日数について

長期使用に関する特定使用成績調査の最終集計の安全性解析対象3,506例のうち、低カルシウム血症(血中カルシウム減少を含む)は616例(17.57%)に認められました。

ランマーク投与による低カルシウム血症の多くは、重症度を問わず初回投与以降2回目投与当日までに認められました。一方、2回目投与以降にも低カルシウム血症が認められ、その多くはグレード1でしたが、グレード3又は4の低カルシウム血症も認められました。

●低カルシウム血症発現までの投与回数と重症度(調査担当医判定グレード)



(多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 最終集計)

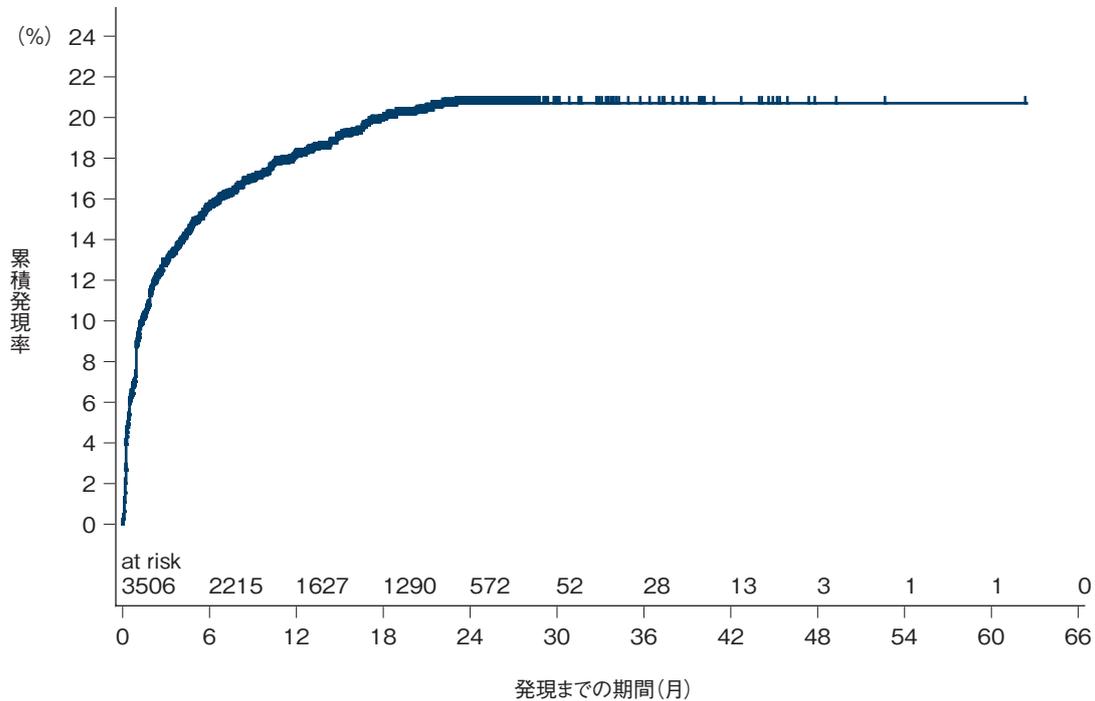
注)「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」における本剤の用法及び用量は以下のとおりです
通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。



ランマーク投与に際しての注意

初回の低カルシウム血症発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は以下のとおりでした。

●低カルシウム血症発現までの期間



初回投与以降2回目投与当日までに低カルシウム血症(血中カルシウム減少を含む)を発現した340例について、初回の低カルシウム血症発現までの日数、最低値までの日数、及び8.5mg/dLを下回るまでの日数は以下のとおりでした。

●投与開始時における経口カルシウム・ビタミンD補充と低カルシウム血症発現までの日数
(本剤投与回数1回で低カルシウム血症が発現した症例)

投与開始時における 経口カルシウム・ビタミンD補充	発現までの日数	最低値までの日数	8.5mg/dLを下回る までの日数 ^{*1}
全体	11.5日(7.0, 29.0) n=322	29.0日(11.0, 62.0) n=316	14.0日(8.0, 29.0) n=275
無	11.0日(7.0, 20.0) n=87	20.0日(11.0, 37.0) n=85	14.0日(8.0, 19.0) n=71
有	12.0日(7.0, 29.0) n=235	29.0日(11.0, 67.0) n=231	14.0日(7.5, 29.0) n=204

中央値(IQR)

*1 アルブミン補正カルシウム値(血清アルブミン値が欠測例では血清カルシウム値)が8.5mg/dLを下回らなかった症例は集計から除外した

(多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 最終集計)

腎機能障害患者における注意事項

- ・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。
- ・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。

重度の腎機能障害のある患者や透析を受けている末期腎不全患者では、カルシウムの尿からの再吸収機能及び腸管での吸収機能が低下している可能性があり、低カルシウム血症の発現率が高くなるおそれがあるため、本剤投与時はカルシウム及びビタミンDを補充するとともに、十分にモニタリングをしてください。(Q&A **Q1** 参照)

骨巨細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では、重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は含まれていませんでした。

ランマークの骨転移を有する進行がん患者^{注)}を対象とした第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、本剤の使用経験は限られています。

●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^{*1} 低カルシウム血症の有害事象^{*2}の発現状況

	腎機能の程度 ^{*3}				
	正常	軽度腎疾患	中等度腎疾患	重度腎疾患	透析の必要な末期腎不全
発現率 (発現症例/総症例)	0% (0/12)	15% (2/13)	23% (3/13)	33% (3/9)	25% (2/8)

*1 デノスマブ60mgを単回皮下投与した(ランマークの承認された用量は、120mgである)

本試験では、カルシウム及びビタミンDの補充については、試験途中にプロトコールを変更し、試験期間中、全ての腎機能障害患者にカルシウム(1,000mg)及び天然型ビタミンD(800IU)を毎日補充することと規定した

ただし実際に、腎機能障害患者に本剤を投与する際は、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(Q&A **Q1** 参照)

*2 低カルシウム血症の有害事象として、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J ver.12.1)の4つの基本語(PT)(低カルシウム血症、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少)について評価を行った

*3 軽度腎疾患:クレアチニンクリアランス(CCr)50~80mL/min、中等度腎疾患:CCr30~49mL/min、重度腎疾患:CCr30mL/min未満

Block G. A. et al.: J Bone Miner Res. 27(7), 1471-1479, 2012

社内資料: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における低カルシウム血症の発現状況

●重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者を対象とした外国第Ⅰ相臨床試験^{*4} 低カルシウム血症の有害事象^{*5}の発現状況

	重度腎疾患 ^{*6}	透析の必要な末期腎不全
発現率 (発現症例/総症例)	18.8% (3/16)	62.5% (10/16)
血清補正カルシウム値7.0mg/dL未満[1.75mmol/未満] 又は症候性の低カルシウム血症の発現率 (発現症例/総症例)	6.3% (1/16)	12.5% (2/16)

*4 デノスマブ120mgをday1、day29に皮下投与した

本試験では、カルシウム及びビタミンDの補充については、試験期間中、全ての患者にカルシウム(1,000mg)及び天然型ビタミンD(800IU)を毎日補充することと規定し、透析の必要な末期腎不全患者においては、血清補正カルシウム値に応じて補充量を調整し、既に活性型ビタミンDを補充している患者は引き続き活性型ビタミンDを補充した

ただし実際に、腎機能障害患者に本剤を投与する際は、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(Q&A **Q1** 参照)

*5 低カルシウム血症の有害事象として、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J ver.15.0)の2つの基本語(PT)(低カルシウム血症、血中カルシウム減少)について評価を行った

*6 重度腎疾患:CCr30mL/min未満

社内資料:重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験結果

RANMARK
(denosumab)



ランマーク投与に際しての注意

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。

低カルシウム血症について

臨床的特徴

低カルシウム血症はしばしば無症候性です。臨床症状があらわれる場合、背部及び下肢の筋肉の痙攣が一般的にみられます。重度低カルシウム血症では、**テタニー**、**喉頭痙攣**、**全身性痙攣**、**不整脈**を引き起こす場合があります。テタニーは、口唇、舌、手指、足の感覚異常からなる感覚症状、遷延し有痛性の場合もある手足の痙攣、全身性の筋肉痛、及び顔面筋の痙攣を特徴とします。慢性低カルシウム血症では、乾燥した鱗状の皮膚、割れやすい爪、硬い毛髪など、その他多数の異常が認められます。

診断基準

血清カルシウム値が8.5mg/dL未満の場合を低カルシウム血症と診断します。低カルシウム血症の原因には、副甲状腺機能低下症、ビタミンD作用低下症、及び腎不全等があります。

血清カルシウム値は、低アルブミン血症などがあると、カルシウム代謝に異常がなくても低値となるため、見かけ上、低カルシウム血症を示すことになります。そのため、血清カルシウムの測定時に血清アルブミン値が4.0g/dLを下回っている場合には、血清カルシウム値を以下の式により補正する必要があります。

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

なお、低カルシウム血症のCTCAEグレード分類は以下のとおりです。

グレード分類(CTCAE v5.0)

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
低カルシウム血症	補正血清カルシウム <LLN-8.0mg/dL; <LLN-2.0mmol/L; イオン化カルシウム <LLN-1.0mmol/L	補正血清カルシウム <8.0-7.0mg/dL; <2.0-1.75mmol/L; イオン化カルシウム <1.0-0.9mmol/L; 症状がある	補正血清カルシウム <7.0-6.0mg/dL; <1.75-1.5mmol/L; イオン化カルシウム <0.9-0.8mmol/L; 入院を要する	補正血清カルシウム <6.0mg/dL; <1.5mmol/L; イオン化カルシウム <0.8mmol/L; 生命を脅かす

LLN：(施設)基準値下限

Q1 低カルシウム血症を予防するために、重度の腎機能障害患者では、カルシウム及びビタミンDをどのように補充すべきか

A1 腎機能障害のある患者では、ビタミンD活性化が障害されており、また電解質異常を起こしやすい状態にあります。腎機能の障害の程度に応じ、個々の患者において、天然型ビタミンDではなく、活性型ビタミンDを使用する必要性を判断する必要があります。また、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必要があります。必要に応じ、活性型ビタミンDの薬剤選択、カルシウム投与の必要性及び投与量等について腎臓の専門医師に相談してください。

Q2 血清補正カルシウム値が高値の場合、カルシウム及びビタミンDの補充はどのように補充すべきか

A2 血清補正カルシウム値が高値の患者では、カルシウム及びビタミンDの補充を控えてください。ランマーク投与後モニタリングを実施し、血清補正カルシウム値が正常範囲(8.5~10.4mg/dL)まで低下していることが確認できた場合は、補充を開始し、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を定期的に測定・評価してください。

Q3 カルシウム及びビタミンDを補充することで、高カルシウム血症が発現する可能性はあるのか

A3 高カルシウム血症が発現する可能性がありますので、定期的な血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度の測定を徹底してください。なお、本剤の骨転移を有する進行がん患者^注を対象とした第Ⅲ相臨床試験における高カルシウム血症の有害事象の発現率は、以下のとおりでした。

●第Ⅲ相臨床試験 経口カルシウム又は経口ビタミンD補充の有無別による高カルシウム血症の有害事象の発現状況

	経口カルシウム又は経口ビタミンDの補充を受けた患者 ^{*2}		経口カルシウム又は経口ビタミンDの補充を受けなかった患者 ^{*3}	
	ランマーク群	ゾレドロン酸群	ランマーク群	ゾレドロン酸群
発現率 (発現症例/総症例 ^{*1})	1.4% (36/2,511)	2.1% (50/2,439)	0.9% (3/330)	0.2% (1/397)

*1 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を分母とした

*2 初回の高カルシウム血症発現以降にのみ経口カルシウム又は経口ビタミン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カルシウム又は経口ビタミンDの投与を受けた患者

*3 経口カルシウム又は経口ビタミンDの投与を一度も受けなかった患者又は初回の高カルシウム血症発現以降にのみ経口カルシウム又は経口ビタミンDの投与を受けた患者

承認時評価資料(臨床的安全性の概要)

Q4 経口摂取不良な症例(カルシウム及びビタミンDの経口補充不能)にランマークを投与できるか

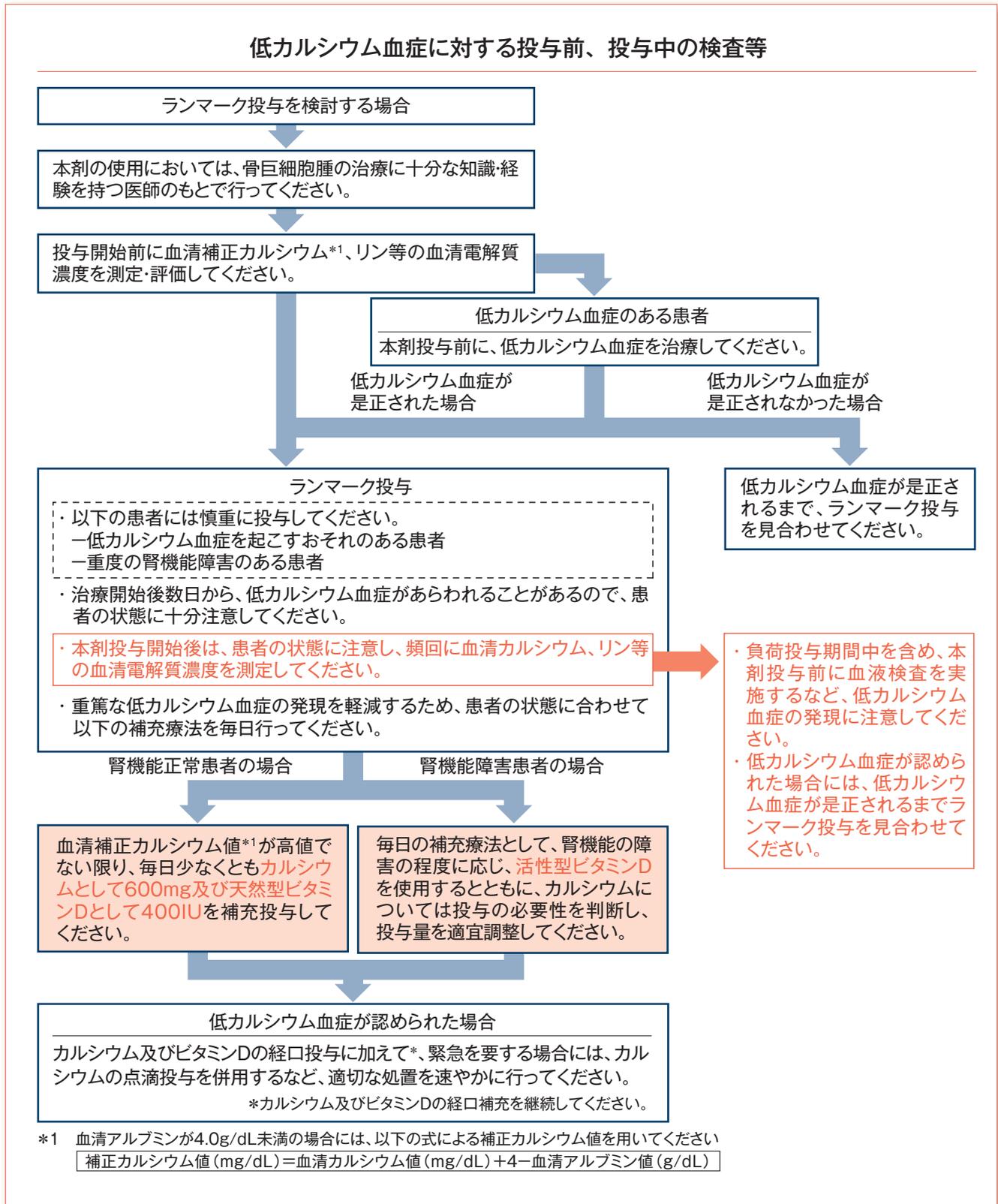
A4 本剤の国内販売開始後に、骨転移を有する進行がん患者^注への使用に関連して報告された重篤な低カルシウム血症症例において、カルシウム及びビタミンDの経口補充が実施されていない症例や、経口摂取不良な症例、胃全摘術後等の吸収障害リスクを有する症例等が認められています。これらの症例では、本剤の電子添文上規定しているカルシウム及びビタミンDの経口補充管理が適切に実施されていないことが重篤な低カルシウム血症を来たした一因と考えられます。血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充を必ず実施してください。経口摂取不良例等の電子添文上規定しているカルシウム及びビタミンDの経口補充管理が不可能な患者に対しては、本剤の投与を控えてください。

注)「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」における本剤の用法及び用量は以下のとおりです
通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。



低カルシウム血症への対策 (骨巨細胞腫)

■ ランマーク投与前及び投与中は、以下を参考に、適切な処置を行ってください。



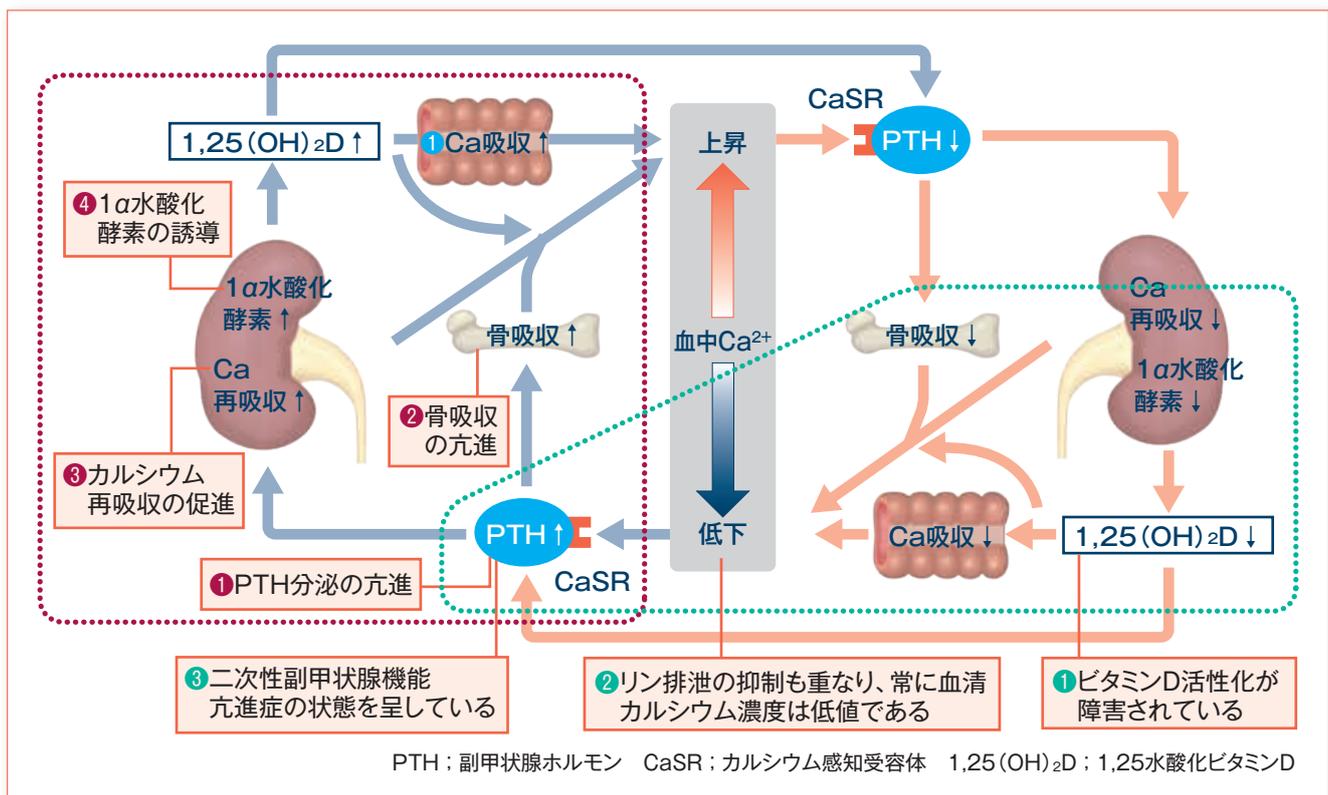
コラム:体内のカルシウム代謝調節

■ 血清カルシウム濃度とカルシウム代謝調節

体内におけるカルシウムの99%は骨に蓄えられており、残り1%弱は細胞内など軟部組織に存在し、血液中には0.1%程度が存在するに過ぎません。細胞機能の維持など重要な生理作用を示し緻密な調節を受けているのは、血液中カルシウムの約50%を占めるイオン化カルシウムです。残りの約50%はアルブミンなどと結合して存在しています。そのため、低アルブミン血症などがあると、カルシウム代謝に異常がなくても血清カルシウム濃度が見かけ上低値となるため、誤って低カルシウム血症と判断してしまいます。血清アルブミンが4.0g/dLを下回る場合に血清カルシウム値を補正する必要があるのはこのためです(14ページ参照)。

血清カルシウム濃度は、骨におけるカルシウムの蓄積・流出、腸におけるカルシウムの吸収、腎臓におけるカルシウムの排泄・再吸収といった出入りのバランスの総和として調節されており、その調節には副甲状腺ホルモン(PTH)及び活性型ビタミンDが中心的な役割を担っています。

体内のカルシウム代謝が正常な状態では、血清カルシウム濃度は適正なレベルに維持されていますが、血清カルシウム濃度が低下した場合は、PTH分泌が亢進し(①)、骨吸収の促進(②)及び腎臓の尿細管でのカルシウムの再吸収が促進され(③)、血清カルシウム濃度を元にもどそうとします。しかし、これだけでは血清カルシウムの上昇には不十分であり、PTHは同時に1 α 水酸化酵素を誘導することにより(④)、活性型ビタミンD産生が促進され、腸からのカルシウム吸収が促進されます。これらが相まって血清カルシウム濃度が上昇します。



慢性腎不全患者では、ビタミンD活性化の障害のため、腸からのカルシウム吸収が抑制されており(①)、また、リン排泄の抑制により常に血清カルシウム濃度が低値となっているため(②)、もともと二次性副甲状腺機能亢進症の状態にあります(③)。そのため、このような患者にランマークを投与した場合、骨からのカルシウム動員が抑制され、低カルシウム血症がよりあられやすくなります。

また、食欲不振や絶食(食事制限)などにより腸からのカルシウム供給が低下している状態では(①)、ビタミンDを補充してもカルシウムの吸収を高めることはできません。したがって、経口摂取不良の患者では、カルシウム製剤の経静脈的な補充が必要になります。

ランマーク投与に際しての注意

顎骨壊死の発現状況

- 骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験において、17例中1例が顎骨壊死と判定されました。
- 外国第Ⅱ相臨床試験において、顎骨壊死と判定された事象は6.8% (36/526例) に認められました。

ランマークの骨巨細胞腫に対する臨床試験において、顎骨壊死 (Osteonecrosis of the Jaw; 以降、ONJと記載) と判定された事象^{*1}の発現状況は下記のとおりでした。

国内第Ⅱ相臨床試験において、2013年5月15日カットオフ時点で、ONJと判定された事象は認められませんでした。カットオフ日以降、1例がONJと判定されました。

外国第Ⅱ相臨床試験の最終結果において、ONJと判定された事象は6.8% (36/526例) でした (観察期間 中央値 60.9か月、範囲：0-112.6か月)。

●骨巨細胞腫に対する外国第Ⅱ相臨床試験の最終結果 ONJ発現状況

	外国第Ⅱ相臨床試験の最終結果
発現率 (ONJと判定された事象/総症例)	6.8% (36/526例)

*1 ONJの可能性が考えられる事象については、外部の独立判定委員会が標準的な基準に基づいて評価した
社内資料

●患者の既往歴について

承認時評価資料において、骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験でONJと判定された事象は5例でした。5例中3例は、ONJ発現の前に抜歯を受けており、5例すべてがONJのリスク因子を有していました。

●骨巨細胞腫に対する国内第Ⅱ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験 ONJと判定された患者^{*2}のリスク因子

	ランマーク投与からONJ発現までの期間	リスク因子	転帰
国内第Ⅱ相臨床試験			
60歳代/女性	15か月	抜歯、歯根のう胞摘出術、ゾレドロン酸治療歴	継続
外国第Ⅱ相臨床試験			
60歳代/女性	18か月	糖尿病、歯根管治療、口腔膿瘍	継続
20歳代/男性	20か月	喫煙、飲酒、歯の欠損、ゾレドロン酸治療歴	122日後に消失
40歳代/男性	13か月	喫煙、飲酒、口腔衛生不良 (歯肉炎、歯周炎)、歯の欠損、デノスマブ投与中の抜歯、口腔内瘻孔	継続
20歳代/女性	13か月	喫煙、飲酒、齲蝕、抜歯	継続

*2 骨巨細胞腫の承認時評価資料において、ONJと判定された5例

承認時評価資料 (臨床的安全性の概要)

参考：骨転移を有する進行がん患者^{注)}における患者の既往歴について

ONJと判定された患者の多くは、抜歯、口腔衛生不良、又は歯科補綴物の使用の既往歴がありました。

●第Ⅲ相臨床試験 ONJと判定された患者の既往歴

	進行乳癌患者 対象試験	ホルモン不応性 前立腺癌患者 対象試験	多発性骨髄腫又は 進行固形癌患者 対象試験	3試験合計
抜歯、口腔衛生不良、 又は歯科補綴物の使用	90.0% (18/20例)	77.3% (17/22例)	70.0% (7/10例)	80.8% (42/52例)
血管新生阻害剤 ^{*3}	20.0% (4/20例)	4.5% (1/22例)	10.0% (1/10例)	11.5% (6/52例)
化学療法剤 ^{*3}	75.0% (15/20例)	68.2% (15/22例)	60.0% (6/10例)	69.2% (36/52例)
ビスフォスフォネート製剤	0% (0/20例)	4.5% (1/22例)	0% (0/10例)	1.9% (1/52例)

*3 投与中も含む

承認時評価資料 (臨床的安全性の概要)

注) 「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」における本剤の用法及び用量は以下のとおりです
通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として120mgを4週間に1回、皮下投与する。

ランマーク投与に際しての注意

長期投与における発現率

- ・本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められています。
- ・骨巨細胞腫においては、本剤が長期に投与される可能性があるため、患者に十分説明し、異常が認められた場合には、歯科・口腔外科を受診するよう指導してください。

骨巨細胞腫患者における顎骨壊死の発現状況

骨巨細胞腫患者を対象とする外国第Ⅱ相臨床試験(526例)において、ONJは36例(6.8%)に認められました(投与回数 中央値34回、範囲：4-116回、観察期間 中央値60.9ヵ月、範囲：0-112.6ヵ月)。ONJの人年法による発現率は、100人年あたり治療開始1年目で0.2、2年目で1.5、3年目で1.8、4年目で2.1、5年目で1.4、その後で2.2でした。ONJ発現までの期間は中央値で41ヵ月(範囲：11-96ヵ月)でした。

●外国第Ⅱ相臨床試験 ONJの発現率(人年法による発現率)

	試験開始～ ≤12ヵ月	12ヵ月<～ ≤24ヵ月	24ヵ月<～ ≤36ヵ月	36ヵ月<～ ≤48ヵ月	48ヵ月<～ ≤60ヵ月	>60ヵ月
人年法による発現率 (100人年あたり)	0.2	1.5	1.8	2.1	1.4	2.2

承認時評価資料(臨床的安全性の概要)

参考：骨転移を有する進行がん患者^{注)}における顎骨壊死の発現状況

第Ⅲ相臨床試験のうち、本剤の非盲検延長投与を実施した2試験[骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)及び骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌患者対象試験(外国臨床試験)]^{*1}におけるONJの人年法による発現率は、100人年あたり治療開始1年目で1.1、2年目で3.7、その後で4.6であり、投与期間に応じて発現率が上昇しました。また、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(日本が参加した国際共同試験)^{*2}におけるONJの人年法による発現率は、100人年あたり治療開始1年目で2.0、2年目で5.0、その後で4.5であり、同様に投与期間に応じて発現率が上昇する傾向がみられました。

●第Ⅲ相臨床試験 ONJの発現率(人年法による発現率)

	試験開始～≤12ヵ月	12ヵ月<～≤24ヵ月	>24ヵ月
乳癌・前立腺癌対象試験 ^{*1} 人年法による発現率(100人年あたり)	1.1	3.7	4.6
多発性骨髄腫対象試験 ^{*2} 人年法による発現率(100人年あたり)	2.0	5.0	4.5

*1 本剤の全投与期間の中央値 14.9ヵ月(範囲0.1-67.2)、ONJ発現までの中央値 20.6ヵ月(範囲4-53)

*2 本剤の全投与期間の中央値 15.8ヵ月(範囲1-49.8)、ONJ発現までの中央値 18.7ヵ月(範囲1-44)

社内資料

注)「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」における本剤の用法及び用量は以下のとおりです
通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。



顎骨壊死への対策

■ ランマーク投与前及び投与中は、以下を参考に、適切な処置を行ってください。

顎骨壊死に対する投与前、投与中の注意点

基本的にもっとも大切なことは、**主治医、歯科医師及び薬剤師との緊密な連携と、情報交換**です。
ランマーク投与を開始する前に、主治医は主疾患の症状、治療方針、予後の見込み、ならびに顎骨壊死が発症した場合の対応について歯科医師と十分に協議、検討してください。

ランマーク投与を検討する場合

- 報告されている顎骨壊死症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発症しています。
- 以下の顎骨壊死のリスク因子を有する患者では、特に注意してください。

・ 悪性腫瘍 ・ 化学療法 ・ 血管新生阻害薬 ・ コルチコステロイド治療
・ 放射線療法 ・ 口腔の不衛生 ・ 歯科処置の既往 等

- 患者の口腔内の管理、衛生状態の診査を歯科医師に依頼してください。
- 患者には、顎骨壊死発症を防ぐために歯科医師による口腔内診査を受け、口腔内管理、衛生状態を改善するように指導してください。

侵襲的な歯科治療が必要な場合

ランマーク投与前に歯科を受診し、抜歯などの侵襲的な歯科治療を済ませておくよう患者に指導してください。また歯科医師に主疾患の病状と、ランマークの治療方針について説明し、歯科治療終了後から2週間以降にランマーク投与を開始できるよう歯科医師と連携してください。さらに顎骨壊死が発症した場合の対応についても十分協議してください。

ランマーク投与中

- 観察を十分に行ってください。
 - ・ 問診などにより患者の口腔内の状態に留意してください。
 - ・ 口腔内診査の結果を歯科医師より入手してください。
- 患者に以下のことを十分説明してください。
 - ・ 口腔内を清潔に保つこと ・ 定期的な口腔内診査を受けること
 - ・ 歯科受診時には、本剤の使用を歯科医師に告知すること
 - ・ 抜歯等の侵襲的な歯科治療はできる限り避けること

歯科治療が必要になった場合

- 歯科医師と連携し、治療前の徹底した感染予防処置*を行ったうえで、休薬は行わずにできるだけ保存的に、やむを得ない場合は侵襲的歯科治療を進めてください。ランマークの投与間隔、血中半減期、患者の全身状態や希望等を加味し、歯科治療の時期や内容を検討してください。
- 侵襲的歯科治療後は、術創が治癒するまでの間は、主治医と歯科医師が協議のうえ、ランマーク治療継続のリスクとベネフィットを考慮し、治療の継続・休薬を判断してください。
- 休薬した場合のランマークの再開時期は、基本的には治療部位の十分な骨性治癒が見られる2カ月前後が望ましいとされていますが、投与再開を早める必要がある場合は、術創部の上皮化がほぼ終了する2週間を待ち、術部に感染がないことを確認した上で投与を再開してください。

異常が認められた場合

- 直ちに歯科・口腔外科を受診するよう患者に指導してください。
- 主治医は、歯科医師及び患者と相談し、ランマーク治療継続のリスクとベネフィットを考慮し、ランマーク治療の継続・中止を判断してください。

* 徹底した感染予防処置：

患者への日常の口腔清掃の重要性の教育、毎食後の口腔清掃と抗菌性洗口剤による含嗽の徹底。歯科医師による徹底した口腔管理による、歯垢、歯石、う蝕歯、残根、歯周病、根尖病巣、不適切な義歯、クラウン、ならびにインレーなどの感染原因の可及的除去。

ここでは薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ) を記載しています。

■ 診断基準

以下の3項目を満たした場合に、MRONJと診断します。

- ①ビスホスホネート (BP) 又はデノスマブによる治療歴がある。
- ②8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める^{注)}。または口腔内、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を8週間以上認める。
- ③原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない。

注) 8週間以上骨露出が持続するという解釈は、一般的に抜歯をはじめとする骨露出を伴う歯科的治療後の創の治癒経過を念頭に置いたものであるが、骨露出を伴わない症例 (いわゆるステージ0) が多く存在することから、8週以内でも、経過や画像所見などから明らかに治癒傾向のない骨壊死がみられる場合はMRONJと診断できる。

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023. P4

■ 臨床症状とステージング

MRONJの臨床症状とステージングを表1に、潜在性・非骨露出型病変の分類を表2に示します。

表1 MRONJの臨床症状とステージング

ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出/骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 <ul style="list-style-type: none"> ・下顎隆起や顎舌骨筋線後方の骨露出 (根尖病変や埋伏歯による感染由来を否定) ・義歯性潰瘍由来 ・歯性感染が (ほぼ) 全くない歯の自然脱落 ・抜歯後ドライソケット様で排膿なし
ステージ2	感染/炎症を伴う骨露出/骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 発赤、疼痛を伴い、排膿がある場合とない場合とがある。
ステージ3	下記の症状を伴う骨露出/骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 <ul style="list-style-type: none"> ・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出/骨壊死 ・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出/骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成 ・病的骨折や口腔外瘻孔

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023. P5

表2 潜在性・非骨露出型病変

臨床症状
<p>臨床的に骨壊死の確証はないが、以下のような非特異的な症状または臨床所見を呈する患者。 歯周病や根尖性歯周炎の診断でもMRONJに進展するケースが存在するので注意を要する。</p> <p>症状の例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯周病や根尖性歯周炎と区別のつかない歯痛 ・ 顎の鈍い骨痛、顎関節部まで放散 ・ 副鼻腔の疼痛、上顎洞壁の炎症、粘膜の肥厚 ・ 神経感覚機能の変化 <p>臨床所見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯の動揺 ・ 口腔内あるいは口腔外の腫脹

*AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) は『歯原性でないこと』を強調しているが、わが国では歯性感染症から進展したMRONJが多い現状から、潜在性・非骨露出型病変の症状の例から『歯原性でないこと』を外した。

*潜在性・不確定病変(いわゆるステージ0)は「分類」としては残すが、MRONJの診断基準(骨露出・瘻孔)を満たさないことから、MRONJの診断・統計から外すこととした。

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023. P5

治療と管理

MRONJの治療は、基本的に骨露出も含めたすべての症状の消失、すなわち疾患の「治癒」を目標とすることが望ましいです。ただし根本治療が行えない患者では、症状の緩和などを治療の目標とする場合もあります。

各ステージにおいてどのような治療を行うかは、それぞれの治療法のメリット、デメリット、患者の全身状態や期待される生命予後、患者の希望などを考慮の上、決定することが重要です。

注) 根本治療が行えない患者では、症状の緩和などを治療の目標とする場合もあります。

表3 MRONJの治療

ステージ1	保存的治療(抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など)または外科的治療(壊死骨+周囲骨切除など)
ステージ2	保存的治療と外科的治療(壊死骨+周囲骨切除など)のいずれも適応されるが、外科的治療のほうが治癒率は高く、全身状態が許せば外科的治療を優先する 患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療(抗菌性洗口液、洗浄、抗菌薬全身投与など)を行う
ステージ3	外科的治療(壊死骨+周囲骨切除、区域切除など) 患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療を行う

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023. P17

ランマーク投与に際してのチェックポイント (骨巨細胞腫)

本剤は、骨巨細胞腫の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用される薬剤です。本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用してください。

低カルシウム血症

チェック項目		チェック
■投与開始前モニタリング、低カルシウム血症の治療について		
投与開始前に血清補正カルシウム値 [*] 等の血清電解質濃度を測定・評価する。 ⇒低カルシウム血症のある患者の場合は、本剤投与開始前に低カルシウム血症を治療する。		<input type="checkbox"/>
■低カルシウム血症の発現リスクが高い患者への投与について		
低カルシウム血症を起こすおそれのある患者、重度の腎機能障害のある患者の場合は慎重に投与する。		<input type="checkbox"/>
■毎日のカルシウム、ビタミンD補充療法について		
腎機能が正常な患者の場合	血清補正カルシウム値 [*] が高値でない限り、少なくともカルシウムとして600mg及び天然型ビタミンDとして400IUを補充投与する。	<input type="checkbox"/>
腎機能障害のある患者の場合	腎機能の障害の程度に応じ、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。	<input type="checkbox"/>
■投与後の留意点		
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ので、頻回に血清補正カルシウム値等の血清電解質濃度を測定・評価する。		<input type="checkbox"/>
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。 [*] カルシウムの点滴投与等の処置の際にも、カルシウム及びビタミンDの経口補充を継続してください		<input type="checkbox"/>
患者に対し、手足のふるえ・筋肉の脱力感・痙攣・しびれ・不整脈等の症状があらわれた場合には、すぐに連絡するよう指導する。		<input type="checkbox"/>

※血清アルブミン値が4.0g/dL未満の場合には、以下の式による補正カルシウム値を用いてください

$$\text{補正カルシウム値 (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + 4 \times (\text{血清アルブミン値 (g/dL)} - 4.0)$$

顎骨壊死

チェック項目		チェック
■口腔内の管理状態について		
本剤投与開始前に、顎骨壊死発症の可能性について患者に十分に説明する。顎骨壊死の発症を防ぐために歯科医師を受診し、口腔内の衛生及び管理状態の診査、改善を受け、さらに、抜歯などの侵襲的歯科治療や歯周病の治療などをできる限り済ませておくよう指導する。あわせて、歯科医師へ口腔管理(口腔の評価・清掃+歯科治療)を依頼する。		<input type="checkbox"/>
■投与後の留意点		
本剤投与中に歯科治療が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科治療を行うよう歯科医師と協議する。侵襲的な歯科治療が避けられない場合には、治療前の徹底した感染予防処置を行ったうえで進める。主治医と歯科医師・口腔外科医が治療継続のリスクとベネフィットを考慮し、必要な場合は本剤の治療の継続・休薬を判断する。		<input type="checkbox"/>
患者に対し、以下のことを十分に説明・指導すること。 ●口腔内を清潔に保つこと ●顎骨壊死を増悪、拡大させる大きな要因となる歯垢や歯石を除去するために、定期的な口腔内診査(3~4カ月に1回程度)を受けること ●歯科医師が顎骨壊死の発症を防ぐための対応策を検討できるよう、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知すること ●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		<input type="checkbox"/>

治療中止後の多発性椎体骨折

- **本剤治療中止後、多発性椎体骨折があらわれることがあります。**
- **一般的に、椎体骨折は骨粗鬆症の合併、骨折（特に椎体骨折）の既往、ステロイド薬併用の患者でリスクが高く¹⁾、本剤治療中止後の多発性椎体骨折のリスクが高まる可能性があるため、注意深く観察してください。**
- **骨粗鬆症合併患者において、本剤治療を中止する場合には、骨吸収抑制薬等の使用を考慮してください。**

1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版

骨転移のない早期乳癌患者を対象としたプラセボ対照の国際共同第Ⅲ相試験（20060359試験、D-CARE試験）の結果において、治療中止後の多発性椎体骨折がプラセボ群では発現が認められなかった一方、本剤群では10例（0.5%）に認められました（データ未公表）。

● **D-CARE試験で認められた治療中止後の多発性椎体骨折における既往歴、又は併用療法（データ未公表）**

	デノスマブ群		プラセボ群 (N=2,218) n(%)
	治療中止後の 多発性椎体骨折 発現例 (N=10) n(%)	全体 (N=2,241) n(%)	
骨粗鬆症の合併・既往歴 有 ^a	2 (20.0)	91 (4.1)	175 (7.9)
治療開始前の骨折既往歴 有 ^b	5 (50.0)	387 (17.3)	402 (18.1)
椎体骨折 有 ^c	1 (10.0)	24 (1.1)	19 (0.9)
非椎体骨折 有	5 (50.0)	380 (17.0)	387 (17.4)
無又は不明	5 (50.0)	1,854 (82.7)	1,816 (81.9)
乳癌に対するホルモン治療の併用 有 ^d	7 (70.0)	1,587 (70.8)	1,588 (71.6)
乳癌に対するアロマターゼ阻害薬の併用 有 ^e	7 (70.0)	960 (42.8)	997 (45.0)

N=治療薬を1回以上投与された被験者数

a 治療薬最終投与後30日、又は多発性椎体骨折の発現日のいずれか遅い日までに骨粗鬆症、又は骨減少症の診断名を有する被験者数

b 治療薬の初回投与前に記録された全ての骨折を含む

c 椎体骨折には、頸椎、胸椎、腰椎、仙骨の骨折を含み、椎体骨折・非椎体骨折の両方の既往歴を有する被験者を含む

d 無作為の12週間前、又は最初の再発後に開始したホルモン療法は除外した

e アロマターゼ阻害薬には、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタンを含む

社内資料

これらの投与中止後の多発性椎体骨折は、特に骨折（非椎体又は椎体）の既往歴、又は骨粗鬆症を合併症として有する閉経後の悪性腫瘍患者で認められています。

乳癌骨転移患者を対象としたデノスマブの無作為化実薬対照比較試験（海外第Ⅱ相試験）において、デノスマブ120mg4週に1回投与を6回投与後のデノスマブの血中濃度は投与終了後約32週（投与開始から56週後）でほぼ消失し、デノスマブ血中濃度の低下とともに、骨吸収マーカーのベースラインを超える上昇が認められています。

<参考> Sohn W. et al.: Br J Clin Pharmacol. 78 (3), 477-487, 2014



治療中止後の高カルシウム血症（骨巨細胞腫患者）

- ・骨巨細胞腫患者において、本剤治療中止後、高カルシウム血症があらわれることがあります。
- ・骨巨細胞腫患者へ本剤を投与する際は、治療中止後も患者の状態に注意して観察を十分に行い、治療中止後の高カルシウム血症の発現にご留意ください。異常が認められた場合には、高カルシウム血症の程度に応じて適切な処置をお願いします。

デノスマブの骨巨細胞腫患者を対象とする外国第Ⅱ相臨床試験（20062004試験）において、デノスマブを1.3～4.0年間投与し、治療中止後5.5～7ヵ月後に、急性腎障害、悪心・嘔吐、全身の痛み等を伴う高カルシウム血症（血清カルシウム3.1～4.3mmol/L）が発現した例が報告されています。これらの高カルシウム血症は、水分負荷単独では十分な効果が得られず、カルシトニンやビスホスホネートの投与が必要とされました。2例において、4週間以内に高カルシウム血症が再発し、その後、血清カルシウムは正常値に回復しました。これらの患者において、高カルシウム血症発現時までのカルシウム・ビタミンD補充状況は不明でした。また、化学療法、放射線療法、ビスホスホネート製剤、ステロイドの治療歴はなく、また、骨巨細胞腫の転移も認められなかったことから、デノスマブの治療中止による影響が考えられました。

●デノスマブ120mg治療中止後に高カルシウム血症を発現した骨巨細胞腫患者（海外）

	症例1	症例2	症例3
性別	男	女	男
骨巨細胞腫診断時の年齢(歳)	15.7	14.0	40.0
診断時の体重(kg)	56.5	45.6	120.0
骨巨細胞腫の部位	仙骨	仙骨	右肩甲骨
デノスマブ投与理由	掻爬術及び塞栓術後の切除不能な再発腫瘍	手術に適さない大きな腫瘍	肩甲骨摘出術により機能障害が予想され、デノスマブ治療が選択された
デノスマブの投与方法	デノスマブ120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。		
総投与回数(回)	46	18 (術前12回、術後6回)	51
平均投与量(mg/kg/回)	2.1	2.6	1.0
投与期間(年)	3.6	1.3	4.0
総投与量	5,520mg (98mg/kg)	2,160mg (47mg/kg)	6,120mg (51mg/kg)
治療中止の理由	顎骨壊死	予定治療終了	大腿骨(皮質骨)のストレス反応
デノスマブ治療中止から高カルシウム発現までの期間(月)	7	6	5.5
血清カルシウム値(mmol/L) ^a	3.1	3.4	4.3
血清クレアチニン(μmol/L) (正常値範囲)	180 (80-120)	137 (37-70)	320 (80-120)
血清PTH(ng/L) ^b	3.7	<3.0	<3.0
血清25OHD(nmol/L) ^c	10.5	17.0	未実施
高カルシウム血症に対する治療	水分負荷、カルシトニン	水分負荷、パミドロン酸	水分負荷、イバンドロン酸
高カルシウム血症の再発	再発2回、 カルシトニンにより治療	なし	再発1回、 水分負荷にて管理

25OHD：25-hydroxy vitamin D(25水酸化ビタミンD)、PTH：parathyroid hormone(副甲状腺ホルモン)
正常値範囲 a：2.2-2.7mmol/L、b：11-29ng/L、c：>50nmol/L

Uday S, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 103(2), 596-603, 2018—一部改変

治療中止後の高カルシウム血症 (骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者)

骨巨細胞腫の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。

海外において、骨が成長中の若年患者で、デノスマブ治療中止後(約7週間から約8ヵ月後)に、急性腎不全、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴う重篤な高カルシウム血症が発現した例が報告されています。海外症例では、高カルシウム血症発現時までのカルシウム・ビタミンDの補充状況は不明でした。また、国内において、デノスマブ治療中止4ヵ月後に重篤な高カルシウム血症が発現した症例が報告されています。国内症例では、高カルシウム血症発現直前までカルシウム・ビタミンDの経口補充が行われていました(下表参照)。

骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者におけるデノスマブ治療中止後の高カルシウム血症発現の生物学的妥当性を支持する非臨床試験結果として、①骨格が未成熟な新生仔ラット及びサルにおいて、RANKL阻害により長骨における一次海綿骨の蓄積による大理石骨病様骨変化が認められ、この骨変化は可逆性であり、骨吸収マーカーTRACP-5bの上昇と破骨細胞形成・活性の回復に伴い解消したこと、②若年サル又は高齢サルにおいて、デノスマブ投与後の大理石骨病様病変は限定的又は認められず、治療中止後又は薬効消失後も血清カルシウム値は正常範囲内であったこと、などが報告されています。

骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者へ本剤を投与する際は、治療中止後も患者の状態に注意して観察を十分に行い、治療中止後の高カルシウム血症の発現にご留意ください。異常が認められた場合には、高カルシウム血症の程度に応じて適切な処置をお願いします。

●ランマーク皮下注120mg治療中止後に重篤な高カルシウム血症を発現した症例(国内)

性 年齢	使用理由	経過及び処置	
男 10歳	仙骨骨巨細胞腫	投与前	2ヵ月前からの持続的な臀部痛、歩行障害により入院、切除困難な仙骨骨巨細胞腫と診断。
		本剤投与開始 1日目	ランマーク120mg投与、沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム配合錠(2錠/日)併用開始。
		8日目、15日目、 29日目	ランマーク120mg投与。
		2~3ヵ月後	ランマーク120mg投与(4週に1回×2回)。腫瘍は著明に縮小、疼痛軽減、歩行可能となった。
		4ヵ月後	ランマーク120mg投与、骨端線周囲に骨硬化変化を認め、ランマーク投与中止。
		8ヵ月後	腫瘍の再増大を認め、ランマーク120mg再投与開始。
		10~12ヵ月後	ランマーク120mg投与(4週に1回×3回)。
		13ヵ月後	血管塞栓術及び腫瘍切除術施行、合併症なし。
		14ヵ月後 (治療中止日)	ランマーク120mg投与(最終投与日)。ランマーク投与期間中はアルブミン補正カルシウム値は正常範囲内であった。
		治療中止4ヵ月後 入院5日前	嘔気・疲労感発現。
		入院2日前	嘔気・食欲減退により、沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム配合錠投与中止。
		入院 (発現日)	緊急入院、アルカローシス、腎機能障害、脱水を伴う高カルシウム血症(15.2mg/dL)と診断。PTH及び1,25-ジヒドロキシビタミンD ₃ 低下を認める。洞性徐脈有(60回/分)、QT間隔正常。結晶沈着を伴う混濁尿を認めるも、腎石灰沈着、尿路結石は認めず。
		入院5日目	入院後より、生食補液、フロセミド、メチルプレドニゾン投与。エルカトニン(20IU/日)は4日間投与。血清カルシウム、TRACP-5b低下を認めず。
		入院7日目	ゾレドロン酸(3.5mg)投与。
入院9日目	血清カルシウム値は徐々に低下、臨床症状は全て軽快。		
入院21日目	軽度の高カルシウム血症(11.1mg/dL)を認め、ゾレドロン酸(4.0mg)再投与。		
高カルシウム血症 発現から6ヵ月後	全身状態は良好、骨巨細胞腫の再発や成長障害は認めず。TRACP-5bの僅かな上昇(2678mU/dL)以外の検査値は正常範囲内。		

Setsu N, Kobayashi E, et al.: J Bone Miner Metab. 34(1), 118-122, 2016 より作成



専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、
最新の電子添文等を閲覧できます。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉
第一三共株式会社 製品情報センター
TEL: 0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)
〔受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日、当社休日を除く)〕

提携



RMK7RM0209
2024年5月改訂