

適正使用のお願い

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

デノスマブ（遺伝子組換え）注

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

2012年5月

製造販売元 **第一三共株式会社**

ランマーク®皮下注 120mg 投与中における 重篤な低カルシウム血症について

米国において、低カルシウム血症を来した死亡例3例（症例の詳細は別添参照）が報告されており、製造販売業者であるAmgen社より、治験責任医師に宛ててレターが配布されております。

低カルシウム血症の発現につきましては、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っておりますが、海外での状況を踏まえ、改めて適正使用のお願いを行うことといたしました。

定期的に血清カルシウム等の電解質濃度を測定して下さい。

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共に、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の徹底をお願い申し上げます。

低カルシウム血症を疑う症例の報告をお願いします。

現時点（2012年5月11日時点）において、国内では、低カルシウム血症に関連する副作用は製造販売開始以降報告されておられません。副作用等が認められた場合には速やかに弊社医薬情報担当者へご連絡頂きますよう、お願い申し上げます。

なお、添付文書改訂等の安全確保措置については、現在、規制当局と相談中です。新たな情報が得られた場合は、再度、情報提供させていただく予定です。

米国市販後において低カルシウム血症を来した死亡例

<症例 1>

性 年齢	使用理由 (合併症・ 既往歴)	投与量 投与回数	副作用の経過及び処置
男 60 歳代	骨転移 (肺癌第 4 期)	120 mg 1 回	<p>患者はカルシウムおよびビタミン D を内服していた。</p> <p>投与約 4 か月前：PEG 化フィルグラスチムの投与を開始。</p> <p>投与約 2 か月前：ダルベポエチン アルファの投与を開始。パミドロン酸二ナトリウム最終投与。</p> <p>投与約 3 週間前：カルシウム 6.9 mg/dL。</p> <p>投与前日：ペメトレキセドナトリウム水和物およびベバシズマブ（遺伝子組換え）の第 6 サイクルを投与。</p> <p>投与開始日：デノスマブ 120 mg を投与。</p> <p>開始 4 日目：カルシウム 6 mg/dL、クレアチニン 2.1 mg/dL、アルブミン 3.1 mg/dL、WBC 22.9、Hgb 9.2、血小板数 22。</p> <p>開始 6 日目：急性腎不全、汎血球減少症および重度の低カルシウム血症（関連症状：筋痙攣）を発現。急性腎不全、低カルシウム血症および肺癌のため入院。カルシウム 5.3 mg/dL、アルブミン 2.7 g/dL、クレアチニン 2 mg/dL。</p> <p>開始 7 日目：カルシウム 5.2 mg/dL、クレアチニン 1.9 mg/dL。</p> <p>開始 8 日目：カルシウム 5.5 mg/dL、クレアチニン 2 mg/dL。</p> <p>開始 9 日目：カルシウム 5.4 mg/dL、クレアチニン 2.5 mg/dL。</p> <p>開始 10 日目：カルシウム 6.5 mg/dL、アルブミン 2.8 g/dL、クレアチニン 3.5 mg/dL。</p> <p>開始 11 日目：カルシウム 5.7 mg/dL、クレアチニン 4.8 mg/dL。同日実施した追加検査では、カルシウム 5.8 mg/dL、クレアチニン 5.6 mg/dL。カルシウム補充療法を実施するため入院。低カルシウム血症に対する治療として、静脈内投与および経口投与によるカルシウム補充を実施。急性腎不全およびカルシウム値を積極的に改善させるため腎臓補助装置を用いたが、奏効なし。</p> <p>開始 12 日目：死亡。</p> <p>低カルシウム血症誘発性の心電図変化（QT 延長）なし。医師は当該事象のリスクファクターとして、悪性新生物の病歴を報告している。</p>
併用薬：ダルベポエチン アルファ、カルシウム剤、グラニセトロン、デキサメタゾン、ペメトレキセドナトリウム、ベバシズマブおよびシアノコバラミン			

<症例 2>

性 年齢	使用理由 (合併症・ 既往歴)	投与量 投与回数	副作用の経過及び処置
男 不明	多発性骨髄腫 (高カルシウム血症) (JC ウイルス白質 脳症) (自家移植)	120 mg 1 回	<p>当該事象発現時点に患者は臨床試験の一部として PEG 化フィルグラスチムを用いた新規化学療法レジメンを実施していた。</p> <p>ベースラインのクレアチニン値は 3.0、ベースラインのカルシウム値は 15 mg/dL であった。</p> <p>投与 37 日前：ゾレドロン酸投与。</p> <p>投与 17 日前、14 日前、5 日前：カルシトニン投与。</p> <p>投与 19 日前：例外的使用として PEG 化フィルグラスチムを開始。</p> <p>投与開始日：デノスマブ 120 mg を投与。PEG 化フィルグラスチムを投与。デノスマブ投与後のクレアチニン値は 1.0。</p> <p>不明日、患者は補正カルシウム値 6.0（単位不明）の低カルシウム血症を発現。</p> <p>開始 6 日目：カルシウム 7.2 mg/dL。</p> <p>開始 8 日目：カルシウム 6.8 mg/dL。</p> <p>開始 10 日目：PEG 化フィルグラスチムの治療サイクルを開始。</p> <p>開始 13 日目：カルシウム 5.6 mg/dL。</p> <p>開始 14 日目：大発作痙攣を発現。地域の救急処置室に搬送され、入院。カルシウムで治療。その後まもなく死亡（死因：「不明/転移性癌」と報告。剖検：未実施）。</p>
併用薬：PEG 化フィルグラスチム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびベンダムスチン			

<症例 3>

性 年齢	使用理由 (合併症・ 既往歴)	投与量 投与回数	副作用の経過及び処置
男 70 歳代	骨転移 (前立腺癌) (高血圧) (胸膜プラーク) (上強膜炎) (根治的前立腺摘 除)	120 mg 不明	<p>開始約半年前：PEG 化フィルグラスチムを開始。</p> <p>投与開始日：デノスマブ 120 mg を開始。投与開始前の患者の総蛋白は 5.7。</p> <p>開始 2 日目：PEG 化フィルグラスチムの投与中止。</p> <p>開始 11 日目：心電図検査 (EKG) にて QT 延長を認める。低リン酸血症のため入院。リン 0.8。カルシウム低値は持続。上肢および右下肢全体の脱力、上室性頻脈あり。カルシウム 8.4 mg/dL、クレアチニンは基準値上限の 2.0 倍以下、アルブミン値は 4.0 g/dL 以上。カルシウム剤の静脈内および経口投与のため、集中治療室へ入室。</p> <p>開始 12 日目：退院。</p> <p>開始 15 日目：低リン酸血症および低カルシウム血症のため入院。リン 1.2、カルシウム 6.3。</p> <p>開始 23 日目：退院。</p> <p>開始 26 日目：低カルシウム血症および下痢のため入院。カルシウム 6.3。</p> <p>開始 34 日目：原因不明の硬膜下血腫のため入院（おそらく転倒によるものと思われる）。</p> <p>開始 44 日目：退院。</p> <p>開始 60 日目：上肢および右下肢の脱力のため入院。</p> <p>開始 67 日目：退院。在宅ホスピスケアに移行。</p> <p>開始 77 日目：死亡（死因：死因は不明であるが、低カルシウム血症および低リン酸血症のため死亡したことが報告されている）。</p>
併用薬：PEG 化フィルグラスチム、エルゴカルシフェロール、カルシウム剤、パロキセチン、カルシトリオール、ラミプリル、ロペラミド、センナ、デスロラタジン、プレドニゾン、アレンドロン酸、ヒドロクロロチアジド、アスピリン、メフェナム酸、トラマドール、カバジタキセルおよびリユープロレリン			

ランマーク®皮下注120mg【用法・用量】【使用上の注意】

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（用法・用量に関連する使用上の注意）

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）。

【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) 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（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること（「その他の注意」の項参照）。
- (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し、低カルシウム血症の患者への投与にあたっては、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補充し、低カルシウム血症を是正すること。
- (4) 本剤の投与中は、定期的に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補充するなどの適切な処置を行うこと。
- (5) 臨床症状（テタニー、手指のしびれ等）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。
- (6) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。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、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るよう指導すること。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。
- (7) 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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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ヶ月前に大腿部や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。

3. 副作用

第Ⅲ相臨床試験〔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）、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）及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者対象試験（外国臨床試験）〕において、総症例2,841例中827例（29.1％）に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症162例（5.7％）、疲労78例（2.7％）、悪心75例（2.6％）、関節痛74例（2.6％）、顎骨壊死52例（1.8％）、無力症48例（1.7％）及び下痢45例（1.6％）等であった。骨転移を有する進行乳癌患者対象試験のデノスマブ群において、国内症例は69例であった。

〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎（1.8％）：顎骨壊死・顎骨骨髄炎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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な皮膚感染症（0.1％）：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：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、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
皮膚		発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症
代謝	低カルシウム血症	低リン酸血症、低マグネシウム血症
精神神経系	頭痛	めまい、味覚異常、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパシー、嗜眠、不眠症、錯乱
循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退、下痢、便秘	消化不良、腹痛、口内乾燥、口内炎、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）
筋骨格系	関節痛、骨痛、筋肉痛、頸痛、筋骨格痛、背部痛、四肢痛	筋痙攣、頸部痛
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇
腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害
その他	疲労、無力症、発熱	疼痛、胸痛、末梢性浮腫、体重減少、悪寒、倦怠感、ぼてり、インフルエンザ様疾患、上気道感染、尿路感染、粘膜の炎症、注射部位反応（疼痛、そう痒感等）、白内障、薬物過敏症

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、サルに妊娠20日から分娩時まで本剤（50mg/kg/4週）を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。〔本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^{阻害}を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。〕

注）RANKL：receptor activator for nuclear factor- κ B ligand

7. 過量投与

臨床試験では、本剤180mg（4週間に1回投与）までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
- (3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。
- (4) 投与时：
 - 1) 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。
 - 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

9. その他の注意

- (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者を対象としたゾレドロン酸水和物（以下、ゾレドロン酸）との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群（n=93）に対するデノスマブ群（n=87）のハザード比は2.26〔95％信頼区間1.13～4.50〕であった。
- (2) 臨床試験において、3,508例中15例（0.4％）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

プロモーション提携

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

提携

AMGEN®

RMK7AT0201

2012年5月作成