

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

生物由来製品

劇薬

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 8 月

製造販売元 第一三共株式会社

重篤な低カルシウム血症発現に注意してください

- ・ 国内において、本剤投与後に急激な血清カルシウム値の低下を来した死亡例1例が報告されました。（症例概要参照）
- ・ 血清補正カルシウム値は、投与前 12.4 mg/dL → 投与10日後 8.2 mg/dL → 投与24日後 5.5 mg/dL まで低下しました。

- ・ **血清カルシウム値を定期的に必ず測定し、患者の状態を十分に観察してください。（低カルシウム血症は、初回投与後数日から発現することがあります。）**
- ・ **原則として、高カルシウム血症の患者を除き、カルシウム及びビタミンDを連日経口補充してください。**
- ・ **臨床症状を伴う低カルシウム血症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速やかに行ってください。**

- ・ 第Ⅲ相臨床試験において、本剤群による低カルシウム血症の発現率は、ゾレドロン酸群と比較して高率でした。
- ・ 腎機能障害のある患者では、低カルシウム血症の発現率が高くなる可能性があります。

<症例概要>

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	非小細胞肺癌発症。肺右上葉切除施行。CEA 3.4 ng/mL。 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。 CEA 7.9 ng/mL。 CEA 41.4 ng/mL。 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。リン 5.0 mg/dL、血清クレアチニン 3.9 mg/dL、PS 2。補正カルシウム 8.5 mg/dL、リン 3.6 mg/dL、血清クレアチニン 3.2 mg/dL。入院。 低カルシウム血症を発現。補正カルシウム 8.2 mg/dL、リン 2.7 mg/dL、血清クレアチニン 2.7 mg/dL。 補正カルシウム 7.8 mg/dL、リン 2.2 mg/dL、血清クレアチニン 2.4 mg/dL。 補正カルシウム 7.2 mg/dL、リン 2.2 mg/dL、血清クレアチニン 1.8 mg/dL。 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、リン 2.3 mg/dL、血清クレアチニン 1.89 mg/dL。CEA 95.5 ng/mL。 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。 補正カルシウム 5.5 mg/dL、リン 3.4 mg/dL、血清クレアチニン 2.9 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。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、リン 3.1 mg/dL、血清クレアチニン 3.0 mg/dL。 補正カルシウム 5.8 mg/dL、リン 10.7 mg/dL、血清クレアチニン 9.2 mg/dL。 グルコン酸カルシウム 8.5%静脈注射（850 mg を 1 回）。 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）。									
		投 与 6 日 後											
		投 与 10 日 後 (発現日)											
		発 現 3 日 後											
		発 現 7 日 後											
		発 現 9 日 後											
		発 現 10 日 後											
		発 現 14 日 後											
		発 現 15 日 後											
		発 現 17 日 後											
臨床検査値			投与 9 日前	投与日	投与 6 日後	発現日	発現 3 日後	発現 7 日後	発現 9 日後	発現 14 日後	発現 15 日後	発現 17 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 ³ /μ L)			132	109	126	106	100	121	125	139	142	220	
赤血球数 (×10 ⁴ /μ L)			363	377	357	369	331	320	320	278	408	370	
血小板数 (×10 ⁴ /μ 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

ランマーク®皮下注120mg【使用上の注意】

[2012年7月改訂]

【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（「臨床成績」の項参照）。〕

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、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すること。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）。
- （5）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。
- （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拔牙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165例（5.8％）、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）低カルシウム血症（5.8％）：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。
- 2）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。
- 3）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、歯肉の障害（歯肉痛、歯肉腫瘍等）、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^{注）}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）投与時：
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。

☆ 添付文書全文については弊社ホームページに掲載しておりますので、併せてご参照いただきますようお願い申し上げます。（<https://www.daiichisankyo.co.jp/med/>）

☆ 本剤使用時は、添付文書並びに「ランマークの適正使用について」を熟読して頂いたうえで、低カルシウム血症の発現に十分注意し、慎重にご使用くださいますよう、引き続きお願いいたします。

【お問合せ先】 第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132（受付時間）月～金 9:00～17:30（祝祭日、休業日を除く）



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®

RMK7AT0401
2012年8月作成