

平成 24 年 9 月 11 日  
医薬食品局安全対策課  
安全使用推進室長 渡邊(内 2755)  
課長補佐 広瀬(内 2752)  
(代表電話): 03(5253)1111  
(ダイヤルイン): 03(3595)2435

報道関係者 各位

## 骨病変治療薬「ランマーク」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について

骨病変治療薬「ランマーク」について、低カルシウム血症による死亡例が報告されており、注意喚起を徹底するため、製造販売業者に対して、「使用上の注意」の改訂を行うとともに、医薬関係者に対して速やかに情報提供するよう指示したのでお伝えします。

- 「ランマーク」(別添1参照)は、多発性骨髄腫による骨病変及び骨転移を有する固形癌の骨病変の進展を抑える薬剤で、破骨細胞の活性化を抑制することで、骨からカルシウムが溶け出すことを抑制する作用があり、低カルシウム血症を起こすおそれがあることが知られている。
- 7月10日に、「使用上の注意」を改訂し、重篤な低カルシウム血症が発現することについて注意喚起を行ってきたが、その後、関連性の否定できない低カルシウム血症による死亡例が2例、厚生労働省に報告されている。
- 患者の安全確保のため、
  - ① 投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定すること。
  - ② 充分量のカルシウム及びビタミンDを合わせて服用すること。
  - ③ 重度の腎機能障害者では、低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、本剤を慎重に投与すること。
  - ④ 低カルシウム血症が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。が重要である。
- また、本剤投与中の患者にあっては、高カルシウム血症の場合を除き、医師の指示に従ってカルシウム及びビタミンDを合わせて服用し、手足のふるえ、しびれ等の症状がある場合には直ちに医師に連絡することが重要である。
- このため、別添2のとおり、「使用上の注意」の改訂を行うとともに、医薬関係者等に対して、別添3により、速やかに情報提供するよう、製造販売業者に対して指示した。

## ランマークについて

### (品目の概要)

- 一般名：デノスマブ（遺伝子組換え）注
  - 販売名：ランマーク皮下注 120mg
  - 製造販売業者：第一三共株式会社
  - 適応症：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
  - 販売開始：平成24年4月17日
  - 推定使用患者数：約7300人
- 本剤は、特異的かつ高い親和性でヒトRANKL (注) に結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変における破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制するものである。
- 本剤は、低カルシウム血症を起こすおそれがあり、低カルシウム血症の患者や重度の腎機能障害の患者においては慎重に投与することとされている。
- (注) RANKL：破骨細胞分化因子 (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand)

【医薬品名】 デノスマブ (遺伝子組換え)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[警告] の項を新たに設け、

「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。」

「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。」

を追記し、[用法・用量に関連する使用上の注意] の項に

「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。」

を追記し、[慎重投与] の項の「重度の腎機能障害のある患者」の記載を

「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。〕」

と改め、[重要な基本的注意] の項の本剤投与開始前の血清電解質濃度測定に関する記載を

「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。」

と改め、本剤投与後の血清電解質濃度測定に関する記載を

「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。」

と改め、

「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。」

を削除し、〔副作用〕の「重大な副作用」の項の低カルシウム血症に関する記載を

「低カルシウム血症：  
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。」

と改める。

（注）医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

# 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 (病種)	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	L-アスパラギン酸カルシウム (600mg/日)経口投与	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	<p>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</p> <p>投与6日後 投与10日後 (発現日)</p> <p>投与13日後 投与17日後</p> <p>投与19日後</p> <p>投与20日後</p> <p>投与24日後</p> <p>投与25日後 投与27日後</p> <p>投与28日後 投与31日後</p> <p>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)。</p>									
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 <sup>3</sup> /μL)		132	109	126	106	100	121	125	139	142	220	
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)		363	377	357	369	331	320	320	278	408	370	
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /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
<p style="text-align: center;"><b>【警告】</b></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>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></p>	(記載なし)
<p style="text-align: center;"><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>1. 現行通り</p> <p>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></p>	<p style="text-align: center;"><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p style="text-align: center;">略</p>
<p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. <b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 現行通り</p> <p>(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></p>	<p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. <b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 略</p> <p>(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></p>

改訂後	改訂前
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ～(2) 現行通り</p> <p>(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></p> <p>(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></p> <p>(5) 現行の(6)</p> <p>(6) 現行の(7)</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ～(2) 略</p> <p>(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。</p> <p>(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、<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、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></p> <p>(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></p> <p>(6) 略</p> <p>(7) 略</p>
<p><b>3. 副作用</b></p> <p style="text-align: center;">現行通り</p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>低カルシウム血症</b> (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></p> <p>2)～3) 現行通り</p> <p>(2)～(3) 現行通り</p>	<p><b>3. 副作用</b></p> <p style="text-align: center;">略</p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>低カルシウム血症</b> (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></p> <p>2)～3) 略</p> <p>(2)～(3) 略</p>



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)]