



(法安 66) F

平成 24 年 9 月 11 日

都道府県医師会

郡市区医師会

医療安全担当理事 殿

日本医師会常任理事

高杉 敬



緊 急

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
および
「使用上の注意」の改訂について

今般、第一三共株式会社が平成 24 年 4 月より販売しているランマーク皮下注 120mg について、同社より別添の通り『安全性速報』が発出されました。また、あわせて厚生労働省医薬食品局安全対策課より『「使用上の注意」の改訂について』が発出されております。

つきましては、貴会管下会員、とりわけランマーク皮下注 120mg をご使用の管下会員医療機関には至急ご周知方よろしくお願い申し上げます。

詳細は下記の URL およびインターネット上の情報をご参照ください。

記

○厚生労働省報道発表資料

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002jjwe.html>

○PMDA 緊急安全性情報 (イエローレター)・安全性速報 (ブルーレター)
掲載ページ

http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/kinkyu_index.html#kinkyu_anzen

○第一三共株式会社ホームページ

<http://www.daiichisankyo.co.jp/>

以上

事 務 連 絡
平成24年9月11日



社団法人日本医師会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の安全対策については、日頃より御尽力いただいているところであります。
今般、別添のとおり、日本製薬団体連合会安全性委員会委員長あて通知したのでお知らせ
します。



薬食安発 0911 第 1 号

平成 2 4 年 9 月 1 1 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品の使用上の注意の改訂等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料をもとに評価・検討を行い、整備を図っています。

このたび、デノスマブ（遺伝子組換え）（販売名：ランマーク皮下注 120mg）について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、別紙のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 1 6 年 4 月 1 日付け薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」（以下「安全対策課長通知」という。）に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を平成 2 4 年 1 0 月 1 0 日までに、また、使用上の注意改訂のお知らせ等文書の配布（等）計画書を平成 2 4 年 9 月 1 8 日までに、配布（等）報告書を平成 2 4 年 1 0 月 1 0 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて提出願います。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨に鑑み、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同機構安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

なお、本件については、別途、第一三共株式会社あて連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

(別添 2)

3 9 9 他に分類されない代謝性医薬品

【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：第一三共株式会社
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 (癌腫)	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	レ-アスバラギン 酸カルシウム (600mg/日)終口投与	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	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									
			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 20 日 後									
			投 与 24 日 後									
			投 与 25 日 後 投 与 27 日 後									
			投 与 28 日 後 投 与 31 日 後									
			臨床検査値									
</												

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
【警告】 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> 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> 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>	（記載なし）
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 現行通り 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>	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 略
【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) 現行通り (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>	【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) 略 (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>

改 訂 後	改 訂 前
2. 重要な基本的注意 (1) ～(2) 現行通り (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> (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</u>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。 (5) 現行の(6) (6) 現行の(7)	2. 重要な基本的注意 (1) ～(2) 略 (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、<u>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）。</u> (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> (6) 略 (7) 略
3. 副作用 現行通り (1) 重大な副作用 1) 低カルシウム血症 (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> 2)～(3) 現行通り (2)～(3) 現行通り	3. 副作用 略 (1) 重大な副作用 1) 低カルシウム血症 (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> 2)～(3) 略 (2)～(3) 略

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）〕