



(Drug Information News)
NO. 335
2012年11月
徳山医師会病院 薬局
TEL:0834-31-7716
FAX:0834-32-5349
e-mail:yaku@tokuyamaishikai.com

薬局ホームページアドレス <http://www.tokuyamaishikai.com/yaku/index.htm>

1. 医薬品・医療用具等安全性情報

(No. 295) 2012年10月 厚生労働省医薬食品局 【概要】

1. デノスマブ（遺伝子組換え）による重篤な低カルシウム血症について

成分名：デノスマブ（遺伝子組換え）

販売名：ランマーク皮下注120mg

1. はじめに

デノスマブ（遺伝子組換え）（ランマーク皮下注120mg（以下、本剤））は、破骨細胞の活性化に関与すると考えられているNF- κ B活性化受容体リガンド（Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand（以下、RANKL））と結合することによって、骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象の発現を抑制する、ヒト型モノクローナル抗体であり、国内においては平成24年1月に「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」の効能・効果で承認されています。

本剤投与による低カルシウム（以下、Ca）血症は、承認審査時に提出された臨床試験における発現状況を踏まえ、承認時より添付文書及び製造販売業者が作成した情報提供資料の「適正使用ガイド」において、注意喚起が行われています。

本剤の販売開始（平成24年4月17日）以降、平成24年8月31日までに約7300人に投与され、死亡例2例を含む32例の重篤な低Ca血症症例（平成24年8月31日時点）が報告されています。これらの情報を踏まえ、平成24年9月11日付で製造販売業者に対し安全性速報（ブルーレター）の配布を指示するとともに、更なる安全対策を講じたので、以下にその内容等について紹介します。

2. 本剤による低Ca血症について

（1）低Ca血症の発現状況について

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験では、低Ca血症の有害事象は、本剤群で9.6%（273/2841例）、対照群であるゾレドロン酸群で5.0%（141/2836例）報告されました。また、このうち重篤な低Ca血症は、本剤群で1.4%（41/2841例）、ゾレドロン酸群で0.6%（17/2836例）に認められており、本剤投与による低Ca血症は、ゾレドロン酸投与と比較して発現率及び重篤度が高い傾向を示しました。

本剤の製造販売開始後には、平成24年8月31日までに、死亡例2例を含む32例の重篤な低Ca血症症例が報告されました。

本剤による低Ca血症は治療開始後数日から発現する可能性が示されており、本剤投与後は頻回に血液検査を行い、観察を十分に行う必要があります。

（2）CaとビタミンD補充の必要性について

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験の治験実施計画書では、「全ての患者に対して、治療期間中に高Ca血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのCa及び400IUの天然型ビタミンDの補充を強く推奨する。」と規定されていました。3つの第Ⅲ相試験の結果、Ca又はビタミンDの補充を受けなかった患者では、補充を受けた患者と比較して、低Ca血症の発現率及び重篤度が高くなる傾向が認められました。

また、本剤の市販後に報告された、死亡例を含む低Ca血症症例において、ビタミンDが投与されていない症例や、Caが投与されているものの、その投与量が不足している症例など、Ca及びビタミンDの補充が十分でないと考えられる症例が複数認められています。

そのため、重篤な低Ca血症の発現を軽減するためには、Ca及びビタミンDの補充を徹底することが必要です。投与するビタミンDについては、①臨床試験では天然型ビタミンDが使用されたため、活性型ビタミンDを使用した臨床試験データがないこと、②一般に、漫然とした活性型ビタミンDの投与は高Ca血症を引き起こすおそれがあり、また、本剤を使用する患者は骨転移を有しているために、高Ca血症を起こしやすい状態であることから、活性型でなく天然型のビタミンDを用いることが必要です。ただし、現時点で、天然型ビタミンD製剤は医療用医薬品としては供給されていないので、適切な一般用医薬品を購入のうえ服用するよう、患者への指導が必要です。

なお、腎機能障害患者に対するCa及びビタミンDの補充については次項の注意が必要です。

(3) 腎機能障害患者に対する本剤投与時の注意について

国内市販後に報告された低Ca血症症例の中には、重度の腎機能障害を有していると考えられる症例も含まれていました。

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験では、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、重度の腎機能障害患者における使用経験は極めて限られています。腎機能障害患者を対象とした試験としては海外第Ⅰ相試験が実施されています。その結果、腎機能障害は本剤の薬物動態には影響を及ぼさず、腎機能障害患者に本剤を投与する際に用量を調節する必要はないと判断されていますが、この試験における有害事象としての低Ca血症の発現率は、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(29.4%(5/17例))において、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者(13.2%(5/38例))と比較して高いことが示されています。以上より、重度の腎機能障害患者では、本剤の慎重な投与が必要です。

また、一般に、腎機能障害患者や腎不全患者は、慎重な電解質管理が必要な状態であり、このような患者に本剤を投与する場合には、血液及び尿中のCaやリンを測定するなど、慎重な評価を行った上で、Ca投与の必要性や、Ca投与量の調整を行う必要があります。また、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場合もあるため、腎機能障害の程度に応じて、天然型ビタミンDではなく、活性型ビタミンDを補充することが必要となります。

腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、必要に応じて腎臓の専門医に相談を行うことも考慮して、電解質の適切な評価と管理を行い、本剤のより慎重な投与をお願いします。

3. 注意事項について

以上を踏まえ、本剤の使用に当たっては、以下の事項に特に注意して適正使用をお願いします。

- ① 投与前に、血清補正Ca値を確認し、低Ca血症が認められた場合には、是正を行ってから投与を開始してください。
- ② Ca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。
- ③ 投与後、頻回に血清Caを測定してください。
- ④ 重度の腎機能障害患者では低Ca血症をおこすおそれが高いため、慎重に投与してください。
- ⑤ 低Ca血症が認められた場合には、Ca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、Ca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。

ビタミンDの投与に際しては、天然型ビタミンDが、現時点では、医療用医薬品として供給されておらず、一般用医薬品を薬局等で患者自身が購入し服用する必要があるため、患者への十分な説明と服用の確認を適切に実施してください。

本剤の使用中は、低Ca血症に限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

なお、現在の添付文書では、【警告】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【重大な副作用】及び【臨床成績】の項において低Ca血症に関する注意が記載されています。(平成24年9月11日付の使用上の注意の改訂箇所は「2. 重大な副作用等に関する情報」を参照)

【警告】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

【慎重投与】

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。〕

〔重要な基本的注意〕

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。

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。

〔重大な副作用〕

低カルシウム血症（5.8%）：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。

〔臨床成績〕

低カルシウム血症の発現状況

第Ⅲ相臨床試験

低カルシウム血症の有害事象の発現例数（発現率）は、デノスマブ群273/2841例（9.6%）、ゾレドロン酸群141/2836例（5.0%）であり、このうち重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群41/2841例（1.4%）、ゾレドロン酸群17/2836例（0.6%）に認められた。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨された。

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

腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例（軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例）に本剤60mgを単回皮下投与した試験において、クレアチニンクリアランスが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の低カルシウム血症の有害事象としての発現例数（発現率）は、5/17例（29.4%）であり、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者5/38例（13.2%）と比較して、発現率が高かった。（外国人データ）

注）本剤の承認された用法・用量は、120mgを4週間に1回皮下投与である。

2. 重要な副作用等に関する情報

【1】デノスマブ（遺伝子組換え）

当院採用品：なし

販売名：ランマーク皮下注120mg

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔警告〕

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。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

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。

〔慎重投与〕

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。〕

〔重要な基本的注意〕

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。

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。

〔副作用（重大な副作用）〕

「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。

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。

【2】テトラコサクト酢酸塩（0.5mg製剤）

当院採用品：なし

販売名：コートロシンZ筋注0.5mg

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕

本剤投与中に水痘に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

- 1) 本剤投与前に水痘の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 2) 水痘の既往のない患者においては、水痘への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。
感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
- 3) 水痘の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘を発症する可能性があるので留意すること。

〔副作用（重大な副作用）〕

誘発感染症、感染症の増悪：誘発感染症、感染症の増悪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適切な処置を行うこと。

【3】レボカバスチン塩酸塩

①レボカバスチン塩酸塩（点眼剤）

当院採用品：なし

販売名：リボスチン点眼液0.025%、レボカバスチン塩酸塩点眼液0.025%

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、顔面浮腫等）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し、適切な処置を行うこと。

②レボカバスチン塩酸塩（点鼻剤）

当院採用品：なし

販売名：リボスチン点鼻液0.025mg 112噴霧用

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕

ショック、アナフィラキシー：本薬の点眼剤において、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、顔面浮腫等）があらわれ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し、適切な処置を行うこと。

2. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No.213(2012.10)

添付文書の改訂

★最重要と☆重要のみ当院採用薬を記載

☆ジクロフェナクナトリウム＜点眼剤＞（ジクロード点眼液／わかもと）

〔副作用〕の「重大な副作用」 追記	「ショック、アナフィラキシー： 本薬の他剤形（内用剤、外用剤等）において、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれ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し、適切な処置を行うこと。」
----------------------	---

☆ジクロフェナクナトリウム＜外皮用剤＞（ボルタレンゲル ボルタレンテープ／同仁医薬＝ノバルティスファーマ）	
「副作用」の「重大な副作用」 追記	「ショック、アナフィラキシー： ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等） 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使用を中止し、適切な処置を行うこと。」

3. Q&Aコーナー

- ★コソプト点眼を1日2回点眼する場合、0.5%チモプトール点眼と1%トルソプト点眼に分けたらどのように点眼すればよいか？
0.5%チモプトール点眼1日2回と1%トルソプト点眼1日3回で。
- ★エルネオパ輸液のルートからソルダクトン注を施行してよいか？
ソルダクトン注施行前後でフラッシュ必要。
- ★スナイリン0.5g3包はラキソベロン錠では何錠分か？
6錠分。
- ★絶食時のランタス注使用はどうすればよいか？
基本的には基礎インスリンなので通常通り注射し止める必要はないが、絶食時間が長いとか患者の状態によっては医師の指示にて止めることもある。
- ★カタクロット注施行期間中、抗血小板剤のプラビックス錠等を併用してよいか？
併用してはいけないことはないが、同じ血小板に作用する薬なので、併用する場合は様子をみながら注意して使用する。
- ★シムビコートタービューヘイラーを1回1吸入、1日2回吸入している場合、アドエアディスカスだとどれを使用すると同じくらいの強さになるか？
アドエア100ディスカスで同程度の強さと考えられる。
- ★ゾーミッグRM錠とアマージ錠の粉碎後安定性は？
ゾーミッグRM錠は2週間、アマージ錠は4週間OK。
- ★ペントシリン注の溶解後安定性は？
24時間。

4. 喘息

秋は、四季のなかで特に喘息発作が起こりやすい季節と言われています。急激に気温が下がったり台風が多いなど、気候の変化が激しいため、喘息の人は注意が必要です。今回は喘息について載せてみたいと思います。

喘息は、咳や痰、息苦しさや「ゼーゼー」「ヒューヒュー」という喘鳴など、さまざまな症状があります。最近では咳だけの喘息（咳喘息）も増加しています。また、胸の痛みやのどに感じる違和感なども喘息の症状のひとつです。

治療せずに放置すると、気道の炎症が悪化して、発作の頻度が多くなったり、症状が重くなったりします。

喘息の発作は、夜間や早朝におこりやすいのが大きな特徴です。

その他にも次のような時におこりやすい傾向があります

－喘息症状がおこりやすいとき－

- 夜間～早朝にかけて
- 季節の変わり目など、気温差がはげしいとき
- 天気がよくないとき、変わりやすいとき
- 疲れているとき
- 風邪をひいたとき
- 発作を引き起こす刺激に触れたとき（タバコの煙、線香の煙、強い臭いなど）

喘息の薬

喘息はおこった発作をしずめることはもちろん、発作がおこらないように予防することも大切です。そのため、喘息の治療薬には、

- ・発作治療薬：おこってしまった発作をしずめる
- ・長期管理薬：発作がおこらないように毎日継続する

の2種類があります。

発作治療薬は発作がおこったときだけ使う薬で、長期管理薬は毎日続ける薬です。

長期管理薬には、抗炎症薬の吸入ステロイド薬を主役とし、気管支拡張薬の長時間作用性吸入 β 2刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、抗IgE抗体などを状態に応じて併用します。発作治療薬はおもに短時間作用性吸入 β 2刺激薬が使われます。

【長期管理薬】

- ・吸入ステロイド薬（フルタイドディスカス®、パルミコートタービューヘイラー®等）
吸入ステロイド薬は強い抗炎症作用があり、喘息治療に欠かせません。
この薬は、ゆっくり、じわじわと効いてくるので効果が始まるまでに3日～1週間ほどかかり、やめると効果がなくなってしまうので長期間、毎日続ける必要があります。
ステロイドという副作用を心配する方も多いですが、吸入薬なので気道に直接とどき、内服薬と比べて用いる量が非常に少なくすみ（約100分の1）、全身への作用が少ない薬剤です。ただし、吸入後は口の中に残った薬を洗い流すためうがいが必要です。
- ・長時間作用性 β 2刺激薬（セレベントディスカス®）
 β 2刺激薬は気管支を拡張する薬です。効果が速く出る短時間作用性のものは発作治療薬として使われますが、効果が長く続く長時間作用性のものは長期管理薬として毎日使用します。長時間作用性 β 2刺激薬は吸入薬、内服薬、貼り薬があり、吸入ステロイド薬と一緒に使用します。動悸や手のふるえなどの症状が現れる場合があります。
- ・吸入ステロイド薬/長時間作用性 β 2刺激薬配合剤（アドエアディスカス®、シムビコートタービューヘイラー®等）
吸入ステロイド薬と長時間作用性 β 2刺激薬が一緒に配合されている吸入薬です。気道の炎症をおさえる効果と、せまくなっている気道を広げる効果が同時に得られます。別々に吸入するより効果が高くなることが分かっています。
- ・ロイコトリエン受容体拮抗薬（オノンカプセル®、シングレア錠®等）
気道を収縮させたり、炎症を引き起こしたりするロイコトリエンというアレルギー反応によって生じる物質のはたらきを邪魔します。それにより気管支が広がり、また炎症もおさえられます。喘息の合併症として多いアレルギー性鼻炎の治療薬としても使用されます。
- ・テオフィリン徐放薬（テオドール錠®、ユニフィル錠®等）
気道を広げる作用と、炎症をおさえる作用の両方を持っています。徐々に溶けるタイプの内服薬で、作用が長時間持続します。血中のテオフィリンの濃度があがりすぎると中毒症状が出ることがあります。
- ・抗IgE抗体（ゾレア注®）
気管支喘息の原因になっているIgE抗体という体内の物質のはたらきをおさえ、気道の炎症をしずめます。高用量の吸入ステロイド薬など複数の治療薬を使用してもコントロール不十分な難治性の患者さんに用いられます。2週間または4週間ごとに病院・診療所を受診して、皮下に注射する薬です。
- ・抗アレルギー薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬以外）
（アレジオン錠®、プロニカ錠®、アイピーディカプセル®等）

気道炎症の原因となるアレルギー反応をおさえます。さまざまな種類があり、最もよく使われるのはロイコトリエン受容体拮抗薬ですが、その他にもメディエーター遊離抑制薬や、ヒスタミンH1受容体拮抗薬、トロンボキサンA2阻害・拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬などがあります。個人の症状に合った薬が用いられます。

日常生活のポイント

- ・生活習慣を整えよう
喘息は、過労や睡眠不足など生活習慣が乱れると悪化しやすくなります。
- ・体調を整えよう
風邪やインフルエンザを予防し、適度な運動で体調を整えましょう。
- ・室内の環境を整えよう
部屋の掃除をし、喘息の原因物質を減らして、喘息の症状が起こりにくい部屋にしましょう。
- ・毎日の自己管理を行おう
喘息は「毎日の自己管理」が大切です。医師に自分の症状を伝えるために、喘息日記やピークフローをつけましょう。

参照：アステラス・アストラゼネカホームページ