デノスマブによる低カルシウム血症対策として乳酸カルシウムと 活性型ビタミンD₃の有効性についての検討

小森桂子^{*1}, 中多陽子¹, 望月千枝³, 友井理恵子¹, 中野寛之¹, 丁 元鎮¹, 吉波哲大²
 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター薬局¹, 臨床腫瘍科²
 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター薬局³

A Study on the Effectiveness of Active Vitamin D₃ and Calcium Lactate as Hypocalcaemia Measures by Denosumab

Keiko Komori^{*1}, Yoko Nakata¹, Chie Mochizuki³, Rieko Tomoi¹,
 Hiroyuki Nakano¹, Genshin Tei¹ and Tetsuhiro Yoshinami²

Department of Pharmacy¹,

Department of Clinical Oncology², Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases,

Department of Pharmacy, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health³

〔 Received June 8, 2013
 Accepted February 9, 2014 〕

Denosumab is a fully human monoclonal anti - receptor activator for nuclear factor κB ligand (RANKL) antibody, which suppresses the differentiation, activation, and survival of osteoclasts by inhibiting the binding of RANKL to its receptor, RANK. In a phase III clinical trial, denosumab significantly decreased the time-to-first and time-to-first-and-subsequent skeletal related events (SRE) in advanced cancer patients with bone metastases. One of the most important adverse reactions of denosumab is hypocalcaemia. So, we prepared a preset prescription formula that includes calcium lactate 4 g/day and alfacalcidol 0.25 μg/day so as to prevent hypocalcaemia, which might be caused by denosumab. We retrospectively examined the efficacy and safety induced by this preset formula on 35 patients who had advanced to bone metastases between the period of April 2012 and March 2013 at our medical center. In our preset formula patient group, no hypocalcaemia or hypercalcaemia symptoms were observed. We conclude that our formula (calcium lactate 4 g/day and alfacalcidol 0.25 μg/day) is safe and effective to prevent hypocalcaemia presumably caused by denosumab treatment.

Key words — denosumab, hypocalcaemia, bone metastasis, calcium lactate, vitamin D₃

緒 言

デノスマブは RANKL (receptor activator for nuclear factor κB ligand) を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体製剤である。RANKL は、破骨細胞および破骨細胞前駆細胞表面の RANK に結合する破骨細胞の形成、機能、生存に必須のメディエーターである。デノスマブは RANKL を特異的に阻害し、破骨細胞による骨吸収を抑制する¹⁾ (「デノスマブ注 (ランマーク® 皮下注 120 mg) 医薬品インタビューフォーム, 第一三共(株), 2012

年 9 月改訂 (第 4 版) 」。デノスマブの第Ⅲ相臨床試験において、骨転移を有する進行がん患者におけるデノスマブの安全性と SRE (skeletal related event : 骨関連事象) 発現抑制に対する有効性が確認され、2012 年 4 月より本邦で臨床使用されている。²⁻⁴⁾ デノスマブの副作用は第Ⅲ相臨床試験において総症例 2,841 例中 827 例 (29.1%) を認め、低カルシウム血症の発現は 5.8% (165 例 / 2,841 例) であった。またデノスマブの国内販売開始後 (2012 年 4 月 17 日～2012 年 10 月 16 日 : 推定使用患者数約 8,000 例, 第一三共(株) <http://>

* 〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3

www.daiichisankyo.co.jp, June 6, 2013) の低カルシウム血症の発現は 148 例報告されている。2012 年 9 月に重篤な低カルシウム血症に関する安全性速報が発表され、重篤な低カルシウム血症に対し、投与前および投与後頻回に血清カルシウムを測定すること、カルシウムおよびビタミン D の経口補充の下にデノスマブを投与することなどが注意喚起された。しかしながら低カルシウム血症を重篤化する因子が十分に判明しておらず、低カルシウム血症に対する対策の標準治療が確立されていない。そこで、大阪府立成人病センターではデノスマブによる低カルシウム血症対策として乳酸カルシウム 4 g/day 分 2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分 1 という院内処方セットを作成した。今回、乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ のデノスマブによる低カルシウム血症対策の有効性と安全性について検討したので報告する。

方 法

1. 対象

2012 年 4 月～2012 年 12 月の期間に当院で固形がん骨転移患者にデノスマブ（ランマーク®皮下注 120 mg, 第一三共(株), 東京）を投与した患者を対象とした。デノスマブの初回投与時の乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の投与状況により対照群と投与群にわけた。対照群は乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ 非投与群、投与群は院内処方セット（乳酸カルシウム 4 g/day 分 2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分 1）投与群とした。院内処方セット以外の投与量の場合、今回は解析困難となるため除外した。

2. 乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の有効性および安全性調査と調査評価方法

対象患者について診療記録よりレトロスペクティブに調査した。調査項目は、年齢、性別、がん種、治療レジメン、血清カルシウム値、血清アルブミン値、血清クレアチニン、併用薬とした。観察期間は 2012 年 4 月～2013 年 3 月とした。

院内処方セット（乳酸カルシウム 4 g/day 分 2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分 1）の

作成にあたっては、デノスマブの第Ⅲ相臨床試験を参考に医師と検討した。デノスマブの第Ⅲ相臨床試験では、高カルシウム血症の発現が確認されない限り、500 mg 以上のカルシウム剤および 400 IU 以上の天然型ビタミン D 剤を連日補充することを強く推奨され、新カルシチュウ®D₃（2錠中有効成分：カルシウム 610 mg, 天然型ビタミン D₃ 400 IU, マグネシウム 30 mg を含有；第一三共ヘルスケア(株), 東京）を 1 日 1 回 2 錠が全症例に使用されたため、第一選択薬を医療用医薬品あるいは一般用医薬品のいずれにするかを検討した。一般用医薬品はバラ錠包装で包装単位が大きく、患者の服薬状況を把握することが困難であることから、当院では医療用医薬品で低カルシウム血症対策を行うこととした。つづいて乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の投与量について検討した。第Ⅲ相臨床試験では新カルシチュウ®D₃（2錠中有効成分：カルシウム 610 mg, 天然型ビタミン D₃ 400 IU, マグネシウム 30 mg を含有）を 1 日 2 錠使用のため、1 日量のカルシウム 610 mg, 天然型ビタミン D₃ 400 IU を医療用医薬品に換算した。カルシウム 610 mg を乳酸カルシウム（カルシウムとして 130 mg 含有）に換算すると 1 日約 4.7 g となるが、生体内でのカルシウム代謝を考慮し、⁵⁾1 日服用量 4 g, 服用方法 1 日 2 回朝夕食後とした。つづいてビタミン D₃ 製剤の天然型から活性型への換算について検討した。通常、生体内でのビタミン D₃ の合成・代謝およびホルモン機能調節に天然型ビタミン D₃ なら 50～500 µg/day, 活性型ビタミン D₃ なら 0.5～1 µg/day 必要とされている。⁵⁾ 当院では低カルシウム血症の発現機序が不明であることも考慮し、活性型ビタミン D₃ を 0.25 µg/day と少なめに設定し観察することとし、本研究の結果により再検討することとした。服用方法について天然型カルシトリオールは半減期が短いため 1 日 2 回服用が理想的であるが、活性型ビタミン D₃ については添付文書を参考に 1 日 1 回として定期的に血液検査を行うこととした。

本研究における乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の有効性は観察期間中の「低カルシウム血症の発現率」とし、乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の安全性は観察期間中の「高カ

ルシウム血症の発現率」として評価した。なお、低カルシウム血症は血清カルシウム値が 8.5 mg/dL 未満とした。ただし血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合は、血清補正カルシウム値 (mg/dL) : 血清カルシウム値 (mg/dL) + 4 - 血清アルブミン値 (g/dL) で解析し、8.5 mg/dL 未満を低カルシウム血症とした。高カルシウム血症は血清補正カルシウム値が 11.5 mg/dL 以上とした。

3. 統計解析

Fisher 正確確率検定および Wilcoxon 検定を用い、 $P < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

4. 倫理規定

本研究は、大阪府立成人病センター倫理審査委員会において承認を得て実施した。(No 1212205093) なお本研究はレトロスペクティブ調査のため患者個々に対する同意取得は行っていないものの患者の個人情報の取り扱いは十分注意して研究を行った。

結 果

1. 患者背景

2012 年 4 月～2012 年 12 月の期間にデノスマブ

を投与した患者は 51 例だった。51 例のうち対照群 16 例、投与群 19 例、基準除外 16 例であった。除外した症例の内訳は適応外使用が 1 例、院内処方セット以外の乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ 投与量の使用症例が 15 例であった。対象患者の背景は表 1、対象患者の治療内容について表 2 に示す。デノスマブ平均投与回数は対照群 7.3 ± 0.86 回、投与群 3.7 ± 0.54 回であった。 $(P = 0.0017)$ また経口ビスホスホネート系薬剤の使用歴はなかった。ゾレドロン酸使用歴については対照群 10 例、投与群 5 例、 $(P = 0.0442)$ オピオイド使用歴については対照群 7 例、投与群 6 例であった。観察期間における死亡例は胃がん原病死が 2 例で、追跡不能症例はなかった。

2. 乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の有効性

低カルシウム血症発現率について図 1 に示す。観察期間における対照群の低カルシウム血症は 5 例 (31.2 %), 投与群の低カルシウム血症は認めず有意差を認めた。 $(P < 0.05)$

対照群の低カルシウム血症発現時期はデノスマブ 1 回目投与後のみが 2 例、2 回目投与後のみが 1 例、3 回目投与後のみが 1 例で、1 回目投与後

表 1 患者背景

	対照群	投与群	P 値
症例数	16	19	
男 / 女	1 / 15	6 / 13	$P = 0.0964$
平均年齢 (Mean $\pm$ SE)	57.9 ± 2.9	63.7 ± 2.0	$P = 0.2737$
がん種			
乳がん	12	11	
肺がん	2	2	
頭頸部がん	0	1	
胃がん	1	3	
食道がん	0	2	
卵巣がん	1	0	
他臓器転移 (有 / 無)	6 / 10	10 / 9	
肝	2	2	
肺	2	4	
その他	4	5	
がん診断から骨転移診断までの中央値 (day)	732 (7-2153)	815 (0-8763)	$P = 0.9077$
骨転移診断からデノスマブ投与開始までの中央値 (day)	269 (0-2184)	13 (0-2358)	$P = 0.2213$
デノスマブ平均投与回数 (Mean $\pm$ SE)	7.3 ± 0.86	3.7 ± 0.54	$P = 0.0017^a)$
経口ビスホスホネート系薬剤使用歴 (有 / 無)	0 / 16	0 / 19	
ゾレドロン酸使用歴 (有 / 無)	10 / 6	5 / 14	$P = 0.0442^b)$
オピオイド使用歴 (有 / 無)	7 / 9	6 / 13	$P = 0.5031$
レボチロキシン Na 使用歴 (有 / 無)	1 / 15	0 / 19	$P = 0.4571$

a) Wilcoxon 検定, b) Fisher の正確確率検定。

表2 対象患者の治療内容

レジメン内訳	対照群 (n = 16)	投与群 (n = 19)
PTX	1	1
BEV / PTX	4	2
BEV	1	1
nab-PTX	1	—
FEC	—	1
エリブリン	1	1
カベシタビン / ラパチニブ	1	—
TAM	—	2
ZOL/TAM	1	—
エキセメスタン	—	2
レトロゾール	—	1
レトロゾール / CPA	1	—
フルベストラント	2	1
S-1	1	—
エルロチニブ	—	1
クリゾチニブ	1	—
CBDCA / PTX	—	1
CDDP / ETP	—	1
SP	—	1
FP (800-80)	—	1
5FU / CBDCA	—	1
なし	1	1

PTX：パクリタキセル，BEV：ベバシズマブ，DOC：ドセタキセル，nab-PTX：パクリタキセル（アルブミン懸濁型），FEC：フルオロウラシル＋エピルピシチン＋シクロホスファミド，TAM：タモキシフェン，ZOL：ゴセレリン，CPA：シクロホスファミド，S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤，CBDCA：カルボプラチン，CDDP：シスプラチン，ETP：エトポシド，SP：S-1＋シスプラチン，FP：フルオロウラシル＋シスプラチン。

と2回目投与後に発現したのは1例であった。低カルシウム血症を1回のみ認めた4症例には、低カルシウム血症を認めた時点より院内処方セット（乳酸カルシウム 4 g/day 分2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分1）が投与され、以後低カルシウム血症を認めずデノスマブ治療を継続している。一方、低カルシウム血症を1回目投与後と2回目投与後に認めた1症例は腎機能低下と骨痛を認めていたため、乳酸カルシウムおよび活性型ビタミンD₃の投与をせず、腎機能の経過観察を継続しながらオピオイドによる骨痛管理が優先された。その後腎機能は改善し、低カルシウム血症であったが3回目のデノスマブ投与がされた。デノスマブ3回目投与直後より院内処方セット（乳酸カルシウム 4 g/day 分2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分1）が投与され、低カルシウム血症は改善し、デノスマブ治療を継続している。

また低カルシウム血症発現状況は、乳がん患者

図1 低カルシウム血症発現率

* $P < 0.05$ (Fisher の正確確率検定)

5例でいずれもゾレドロン酸投与歴があった。血清補正カルシウム値 7.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満が2例、血清補正カルシウム値 8.0 mg/dL 以上 8.5 mg/dL 未満が3例であった。低カルシウム血症を認めた症例のデノスマブ投与前の血清補正カルシウム値は 8.76 ± 0.13 mg/dL、認めなかった症例では 8.96 ± 0.40 mg/dL だった。

観察期間中のデノスマブ投与回数と低カルシウム血症の関連については、対照群 16 例のうち低カルシウム血症の発現を認めなかった 11 例は、デノスマブ3回投与後までは低カルシウム血症を認めていない。デノスマブ投与4回目以降の時期に安全性速報が発表され、対照群に割り付けた症例においても乳酸カルシウムおよび活性型ビタミンD₃が投与された。当院では院内処方セット（乳酸カルシウム 4 g/day 分2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分1）を作成したため、院内処方セット作成期間中は投与量が統一できていなかったが、院内処方セット運用開始後は低カルシウム血症を認めなかった 11 例の乳酸カルシウムおよび活性型ビタミンD₃の投与量は統一でき、デノスマブ投与4回目前後から乳酸カルシウムおよび活性型ビタミンD₃が投与されている。よって乳酸カルシウムおよび活性型ビタミンD₃による予防対策なしでのデノスマブ投与4回目以降の安全性についてはわからない。対照群 16 例のうち低カルシウム血症の発現を認めなかった 11 例に院内処方セット（乳酸カルシウム 4 g/day 分2 およびアルファカルシドール 0.25 µg/day 分1）が投与されたが、投与による低カルシウム血症や高カルシウム血症を認めていない。

3. 乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の安全性

高カルシウム血症は観察期間中における対照群、投与群のいずれにおいても発現しなかった。観察期間においてデノスマブを5回以上投与した患者は21例（対照群12例、投与群9例）で、高カルシウム血症の発現を認めなかった。

腎機能低下を認めた症例は対照群の1例で乳がん患者であった。低カルシウム血症と判断している期間中は、患者の骨痛訴えが多く、オピオイドによる疼痛管理がされていた。骨痛訴えが減少した頃から血清補正カルシウム値は正常域で推移した。また血清クレアチニン値についてはデノスマブ投与前 0.63 mg/dL（creatinine clearance (CCr) : 79.3 mL/min, 蛋白尿-)、1回目投与後 0.55 mg/dL (CCr: 80.7 mL/min, 蛋白尿2+)、2回目投与後 0.52 mg/dL (CCr: 96 mL/min, 蛋白尿1+)、3回目投与後 0.62 mg/dL (CCr: 89.5 mL/min, 蛋白尿-)、4回目投与後 0.63 mg/dL (CCr: 95.1 mL/min, 蛋白尿-) と腎機能低下も改善した。

血清補正カルシウム値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値の推移および有害事象について表3に示す。血清補正カルシウム値および血清アルブミン値についてはデノスマブ投与前より3回投与後の推移について示すが両群で有意差を認めなかったが、血清クレアチニン値については両群で有意差を認めた。観察期間における胃腸障害、痙攣、失見当識は両群において認めなかった。

考 察

本研究により、当院におけるデノスマブ投与患者に対する低カルシウム血症対策としての乳酸カルシウムおよび活性型ビタミン D₃ の投与は低カルシウム血症予防に有効であり、高カルシウム血症の発現もなかったため安全性に問題はなかった。また乳酸カルシウム 4 g/day 分2、アルファカルシドール 0.25 µg/day 分1という投与量についてデノスマブによる低カルシウム血症対策として有効で、安全であると考えられる。本研究における

表3 血液検査値推移と有害事象

	対照群 (n = 16)	投与群 (n = 19)	P 値
低カルシウム血症発現率	31.2 %	0 %	$P < 0.05^a)$
高カルシウム血症発現率	0 %	0 %	
補正カルシウム値 (mg/dL : Mean ± SD)			
デノスマブ投与前	8.91 ± 0.47	8.98 ± 0.29	$P = 0.0538$
デノスマブ1回投与後	8.63 ± 0.54	8.93 ± 0.59	$P = 0.1509$
デノスマブ2回投与後	8.73 ± 0.22	8.87 ± 0.60	$P = 0.2153$
デノスマブ3回投与後	8.88 ± 0.52	8.85 ± 0.52	$P = 0.8756$
血清アルブミン値 (g/dL : Mean ± SD)			
デノスマブ投与前	3.93 ± 0.41	3.80 ± 0.56	$P = 0.7287$
デノスマブ1回投与後	3.80 ± 0.42	3.73 ± 0.57	$P = 0.6087$
デノスマブ2回投与後	3.75 ± 0.56	3.83 ± 0.52	$P = 0.2096$
デノスマブ3回投与後	3.77 ± 0.41	3.80 ± 0.45	$P = 0.8382$
血清クレアチニン値 (mg/dL : Mean ± SD)			
デノスマブ投与前	0.72 ± 0.34	0.77 ± 0.30	$P = 0.2994$
デノスマブ1回投与後	0.70 ± 0.27	0.86 ± 0.32	$P = 0.0401^b)$
デノスマブ2回投与後	0.65 ± 0.24	0.83 ± 0.28	$P = 0.0072^b)$
デノスマブ3回投与後	0.62 ± 0.12	0.83 ± 0.28	$P = 0.0065^b)$
胃腸障害 (n)	0	0	
腎障害 (n)	1	0	
けいれん (n)	0	0	
失見当識 (n)	0	0	

a) Fisher の正確確率検定, b) Wilcoxon 検定.

対照群と投与群の間にデノスマブ投与回数、ゾレドロン酸使用歴に有意な差を認められているが、本研究の限界としてレトロスペクティブ調査研究であるため、調査結果にこれらの要因が影響している可能性を否定できない。また、低カルシウム血症を認めた症例は、過去にゾレドロン酸の投与歴があり、いずれの症例もゾレドロン酸投与からデノスマブ投与への切り替え症例であった。今回、腎機能低下を認めたのは1症例であったがゾレドロン酸の影響の可能性もあると考える（ゾレドロン酸水和物注射液（ゾメタ®点滴静注4 mg / 5 mL）医薬品インタビューフォーム、ノバルティスファーマ(株)、2013年2月改訂（第9版））。なぜならゾレドロン酸は投与終了後、血漿中濃度が速やかに低下し、投与後24時間までに C_{max} の1/100以下になり、その後の消失は緩やかであるため、体内のゾレドロン酸が腎機能低下に影響がある可能性は否定できない。またベバシズマブとパクリタキセル治療歴もあるためベバシズマブによる腎障害も否定できない。本研究における検討症例数が少ないため、低カルシウム血症と腎機能低下について新たな見解を導くことはできなかったが、デノスマブ治療中は血清カルシウム値の経過観察だけでなく、腎機能や血清アルブミン値の経過観察が必要であると考ええる。

また低カルシウム血症発現有無のデノスマブ投与前の血清補正カルシウム値を比較すると、低カルシウム血症を認めた症例では 8.76 ± 0.13 mg/dL、認めなかった症例では 8.96 ± 0.40 mg/dL ($P > 0.05$)で、低カルシウム血症を認めた症例で低値であった。この差が低カルシウム血症(8.5 mg/dL未満)の発現率に影響している可能性もあると考える。

今回、院内処方セット（乳酸カルシウム4 g/day分2およびアルファカルシドール0.25 µg/day分1）の低カルシウム血症対策の有用性と安全性を認めることができたが、今後は長期投与における検討が必要と考える。なぜならデノスマブの第Ⅲ相臨床試験では、高カルシウム血症の発現が確認されない限り、500 mg以上のカルシウム剤および400 IU以上の天然型ビタミンD剤を連日補充することを強く推奨され、新カルシチュウ®D₃（2錠中有効成分：カルシウム610 mg、天然型ビタミンD₃

400 IU、マグネシウム30 mgを含有）を1日1回2錠が全症例に使用されて低カルシウム血症発現率が5.8%であるため、当院では現在のところ投与群における低カルシウム血症発現率は0%であるが、今後も院内処方セット（乳酸カルシウム4 g/day分2およびアルファカルシドール0.25 µg/day分1）の安全性と有効性について検討が必要と考える。また骨転移による骨関連事象の訴えに対する対応については、今後検討していかなければならない課題である。患者の訴えや血液検査値に注意し、乳酸カルシウムおよびアルファカルシドールの投与量についてさらに検討していきたい。

引用文献

- 1) 米田俊之, 骨転移のメカニズムと抗RANKL抗体の作用, 癌と化学療法, 2011, **38**, 1439-1445.
- 2) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A, Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study, *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5132-5139.
- 3) Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C, Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study, *Lancet*, 2011, **377**, 813-822.
- 4) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H, Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma, *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 1125-1132.
- 5) ティンズリ・ランドルフ・ハリソン／デニス・Lカスパー著, “ハリソン内科学” 第2版, 福井次矢, 黒川清編, メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 東京, 2006, pp2305-2338.