

ランマーク皮下注 120 mg に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、第一三共株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

第一三共株式会社

ランマーク皮下注 120 mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ランマーク皮下注 120 mg	有効成分	デノスマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87399
提出年月		平成 28 年 6 月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低カルシウム血症	3	感染症	8	長期投与における安全性	15
顎骨壊死・顎骨骨髄炎	4	心血管系事象	9		
大腿骨の非定型骨折	5	新規悪性腫瘍	10		
アナフィラキシーを含む過敏症	6	アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における白内障	11		
		気胸	12		
		骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症	13		
1.2 有効性に関する検討事項					
使用実態下における多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者に対する有効性					16
使用実態下における骨巨細胞腫に対する有効性					16
多発性骨髄腫による骨病変における全生存期間への影響					16

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		17
追加の医薬品安全性監視活動		
多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査		17
未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験		18
GCTB患者を対象とした特定使用成績調査		18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査		21
未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験		21
GCTB患者を対象とした特定使用成績調査		21

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		22
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<SRE>）の提供		22
患者向け資材の提供		22
医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供		23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 6 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号

氏名：第一三共株式会社

代表取締役社長 中山 讓 治

標記について次の通り提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成 24 年 1 月 18 日	薬効分類	87399
再審査期間	1. 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 8 年 2. 骨巨細胞腫 10 年	承認番号	22400AMX00035000
国際誕生日	平成 22 年 5 月 26 日		
販売名	ランマーク皮下注 120 mg		
有効成分	デノスマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え）120 mg/1.7 mL を含む注射剤		
用法及び用量	1. 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 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する 2. 骨巨細胞腫 通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する		
効能又は効果	1. 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 2. 骨巨細胞腫		
承認条件	「骨巨細胞腫に対する承認条件」 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考	再審査期間中。 平成 26 年 5 月 23 日に、骨巨細胞腫の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 3 月 30 日提出

変更内容の概要:

- ① 「1.1 安全性検討事項」の「重要な潜在的リスク」に「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症」の追記
- ② 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「追加の医薬品安全性監視活動、GCTB患者を対象とした特定使用成績調査」の「安全性検討事項」に「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症」の追記、及び同調査の「2. 長期使用に関する調査パート」の「重点調査項目」に「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症」の追記、30歳未満の登録症例を対象に、投与開始時点の「骨端線の閉鎖の有無」を調査する3ヵ月調査票別紙の追加
- ③ 「4. リスク最小化計画の概要」の「医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供」の【安全性検討事項】、【目的】に「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症」の追記
- ④ 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」の記載について、資材を特定するため、正式な名称「医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<SRE、又はGCTB>）」に変更、及び顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスク因子として「血管新生阻害薬」の追記

変更理由:

- ①～③ 国内外において、「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症」の発現例が報告されたため。
- ④ 使用上の注意の改訂、及び記載整備。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低カルシウム血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>デノスマブは骨吸収を抑制し、骨から血中へのカルシウム放出を低下させる。</p> <p>骨病変を有する進行がん患者又は多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験（試験 20050136、20050103、及び 20050244）（以下、「骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験」）では、デノスマブ群においてゾレドロン酸群より低カルシウム血症の有害事象の発現率が高かった（デノスマブ群: 9.6% [273/2,841 名]、ゾレドロン酸群: 5.0% [141/2,836 名]）。</p> <p>骨巨細胞腫（giant cell tumor of bone: GCTB）患者を対象とした国内外第 II 相試験（試験 AMG162-B-J201、20040215、及び 20062004 の併合解析結果）（以下、「GCTB 患者を対象とした第 II 相試験」）では、デノスマブ群における低カルシウム血症の有害事象の発現率は 5.0%（16/321 名）であった。</p> <p>特に重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス [creatinine clearance: CrCL] 30 mL/min 未満）を有する患者や透析を受けている患者において、低カルシウム血症発現のリスクが高く、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 20040245（60 mg 皮下単回投与）では、CrCL が 30 mL/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での低カルシウム血症の有害事象の発現率は 29.4%（5/17 名）であり、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 名]）と比較して高かった。</p> <p>また、国内外の製造販売後において、デノスマブ投与中の進行がん患者での死亡例を含む重度の症候性低カルシウム血症が報告されている。なお、国内の製造販売後における本剤の進行がん患者への投与時の重篤な低カルシウム血症の発現状況を踏まえて平成 24 年 9 月に安全性速報が発出された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動<ol style="list-style-type: none">1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（重点調査項目に設定）2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、低カルシウム血症の発現率・重篤性、発現時期、カルシウム及びビタミン D の補充状況をより詳細に検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「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」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（<u>ランマークの適正使用について<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、以下<SRE></u>）の提供 2. 医療従事者向け資材（<u>ランマークの適正使用について<GCTB></u>）の提供 3. 患者向け資材の提供 <p>【選択理由】</p> <p>本リスク最小化活動により、医療従事者及び患者に対し、本剤投与患者における低カルシウム血症の発現リスクを軽減するために重要な情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
顎骨壊死・顎骨骨髄炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第III相試験及びGCTB患者を対象とした第II相試験におけるデノスマブとの関連を否定できない顎骨壊死・顎骨骨髄炎*（osteonecrosis of the jaw: ONJ）の発現率は1.8%（56*/3,162名）であった。</p> <p>乳癌又は前立腺癌患者対象試験のデノスマブ投与延長期のデータによれば、ONJの発現率は、治療開始1年目で1.1/100人年、2年目で3.7/100人年、その後で4.6/100人年であり（全投与期間の中央値:14.9ヵ月、範囲:0.1~67.2ヵ月）、投与期間に応じて発現率の増加が認められた。</p> <p>* ONJの可能性が考えられる事象について、外部の独立判定委員会が標準的な規準に基づいて評価し、ONJと判定された事象</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 3. GCTB患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、ONJの発現率、発現時期、GCTB患者における長期投与時のONJの発現率等をより詳細に検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<SRE>）の提供 2. 医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供 3. 患者向け資材の提供 <p>【選択理由】</p> <p>本リスク最小化活動により、医療従事者及び患者に対し、本剤投与患者における ONJ の発現リスクを軽減するために重要な情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>大腿骨の非定型骨折</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>デノスマブ 120 mg 1 回/4 週を用いた臨床試験プログラム（総曝露期間 8,515 人年）において大腿骨の非定型骨折（atypical femoral fracture: AFF）の発現が認められており、その発現率は、1.2/10,000 人年である。AFFは骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートの長期投与の潜在的合併症である^{1), 2), 3)}。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chang ST, Tenforde AS, Grimsrud CD, et al. Atypical femur fractures among breast cancer and multiple myeloma patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. Bone. 2012;51(3):524-7. 2) Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010;25(11):2267-2294. 3) Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. JAMA. 2011;305(8):783-9.
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 2. 未治療 of 多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、AFF の発現率・重篤性、発現時期をより詳細に検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. なし <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行うため。</p>
<p>アナフィラキシーを含む過敏症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>すべてのモノクローナル抗体は、理論上、アナフィラキシーを含む過敏症反応との関連が考えられる。</p> <p>骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした第 II 相試験で発現したデノスマブとの関連を否定できない過敏症に関連する可能性のある有害事象のうち、主なものは皮疹 rash 0.9% (5/3,162 名)、そう痒 pruritus 0.9% (27/3,162 名)、末梢性浮腫 oedema peripheral 0.6% (18/3,162 名)、呼吸困難 dyspnoea 0.5% (16/3,162 名)、及び咳嗽 cough 0.3% (9/3,162 名) 等であった。</p> <p>アナフィラキシーを含む過敏症が海外の製造販売後において報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 (重点調査項目に設定) 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査 (重点調査項目に設定) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、アナフィラキシーを含む過敏症の発現率・重篤性、発現時期をより詳細に検討するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供
- 追加のリスク最小化活動
 1. なし

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行うため。

重要な潜在的リスク

感染症

重要な潜在的リスクとした理由:

RANKLは、活性化したT細胞及びB細胞、並びにリンパ節に発現しており、RANKLの阻害による免疫調節作用に関する報告がある^{4), 5), 6), 7)}。

骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした第 II 相試験で発現した、MedDRA の器官別大分類「感染症および寄生虫症 infections and infestations」に該当するデノスマブとの関連を否定できない有害事象のうち、主なものは上気道感染 upper respiratory tract infection 0.3% (9/3,162 名)、尿路感染 urinary tract infection 0.2% (7/3,162 名)、インフルエンザ influenza 0.2% (7/3,162 名)、蜂巣炎 cellulitis 0.1% (4/3,162 名)、及び肺炎 pneumonia 0.1% (4/3,162 名) 等であった。

特に、骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした第 II 相試験におけるデノスマブとの関連を否定できない重篤な皮膚感染症の発現率は 0.1% (3/3,162 名) であった。当該試験のうち二重盲検試験の対照薬群との比較で、皮膚感染症の発現率に差を認めなかったものの、閉経後骨粗鬆症を対象とした試験 20030216 において、蜂巣炎 (デノスマブ群 0.2%、プラセボ群 <0.1%) 及び丹毒 (デノスマブ群 0.2%、プラセボ群 0%) を含め、重篤な皮膚感染症の発現率に群間差が認められた。

- 4) Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. Nat Med. 2006;12(12):1372-79.
- 5) Padigel UM, Kim N, Choi Y, et al. TRANCE-RANK costimulation is required for IL-12 production and the initiation of a Th1-type response to Leishmania major infection in CD40L-deficient mice. J Immunol. 2003;171(10): 5437-41.
- 6) Green EA, Choi Y, Flavell RA. Pancreatic lymph node-derived CD4(+)CD25(+) Treg cells: highly potent regulators of diabetes that require TRANCE-RANK signals. Immunity. 2002;16(2):183-91.
- 7) Bachmann MF, Wong BR, Josien R, et al. TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. J Exp Med. 1999;189(7):1025-31.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 (重点調査項目に設定)
 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験
 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査 (重点調査項目に設定)

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、感染症の発現率・重篤性、発現時期をより詳細に検討するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に重篤な皮膚感染症を記載 2. 重篤な皮膚感染症について、患者向医薬品ガイドによる情報提供 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では本リスクに関する臨床上の十分なエビデンスは得られていないため、本リスクに対する追加のリスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性情報の集積状況に応じて、重要な特定されたリスクへの位置づけの変更及びリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
<p>心血管系事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>RANKL阻害と動脈硬化性プラーク形成の関連性に係る非臨床試験の結果は一貫していないものの、RANK/RANKL/OPG系と心血管事象の関連性を示唆する観察研究の報告がある^{8), 9), 10), 11), 12), 13), 14)}。</p> <p>骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした第 II 相試験で発現した、MedDRA の器官別大分類「心臓障害 cardiac disorders」又は「血管障害 vascular disorders」に該当するデノスマブとの関連を否定できない有害事象のうち、主なものはほてり hot flush 0.4% (14/3,162 名)、高血圧 hypertension 0.3% (9/3,162 名)、動悸 palpitations 0.2% (5/3,162 名)、深部静脈血栓症 deep vein thrombosis 0.1% (4/3,162 名)、及び潮紅 flushing 0.1% (4/3,162 名) 等であった。</p> <p>8) Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. <i>Am J Pathol.</i> 2009;175(2):473-8.</p> <p>9) Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. <i>Circ Res.</i> 2009;104(9):1041-8.</p> <p>10) Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2008;38(4):211-7.</p> <p>11) Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in <i>ldlr(-/-)</i> mice. <i>Circulation.</i> 2008;117(3):411-20.</p> <p>12) Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older <i>ApoE-/-</i> mice. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2006;26(9):2117-24.</p> <p>13) Price PA, June HH, Buckley JR, et al. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2001;21(10):1610-16.</p> <p>14) Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. <i>J Exp Med.</i> 2000;192(4):463-74.</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、心血管系事象の発現率・重篤性、発現時期をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の副作用」の項に心不全及び不整脈を記載 • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では本リスクに関する臨床上的十分なエビデンスは得られていないため、本リスクに対する追加のリスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性情報の集積状況に応じて、重要な特定されたリスクへの位置づけの変更及びリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
<p>新規悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>現在までのデノスマブの臨床試験計画全体を通じて、デノスマブ投与による悪性腫瘍の発現又は進展に関するリスクの上昇は認められていない。骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした第 II 相試験で発現した、MedDRA の器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」に該当するデノスマブとの関連を否定できない有害事象のうち、0.1%以上の発現頻度を示したものはなかった。</p> <p>なお、GCTB 患者を対象とした国内第 II 相試験 (AMG162-B-J201) において、5.9% (1/17 名) に神経膠芽細胞腫 glioblastoma の発現が認められた。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>非臨床及び臨床の情報から、デノスマブ投与により新たな悪性腫瘍を発現するリスクが上昇する可能性が現時点では示唆されていないことから、文献調査等での国内外の知見の収集に努める。また、特定使用成績調査や自発報告における悪性腫瘍の発現割合の推移についても定期的に確認する。これらの情報をもとに、必要に応じて薬剤疫学研究等の新たな安全性監視活動の実施を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. なし • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では本リスクに関する十分なエビデンスは得られていないため、本リスクに対する追加のリスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性情報の集積状況に応じて、重要な特定されたリスクへの位置づけの変更及びリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
<p>アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における白内障</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>デノスマブとアンドロゲン抑制療法中の男性患者における白内障リスク上昇の関連性については生物学的機序が明らかになっていない。</p> <p>しかし、アンドロゲン抑制療法中の前立腺癌患者を対象とした試験において、白内障の有害事象の発現に不均衡が認められた（デノスマブ群: 4.7%、プラセボ群: 1.2%）。なお、骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした第 II 相試験における、デノスマブとの関連を否定できない白内障の発現率は 0.1% 未満（3/3,162 名）であった。</p> <p>現在、非転移性前立腺癌に対してアンドロゲン抑制療法を受けている患者を対象とした、デノスマブの白内障の発症又は進行に関する影響を評価するための試験が海外で実施されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（重点調査項目に設定） 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、白内障の発現率、発現時期をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の副作用」の項に白内障を記載 • 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では本リスクに関する臨床上の十分なエビデンスは得られていないため、本リスクに対する追加のリスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性情報の集積状況に応じて、重要な特定されたリスクへの位置づけの変更及びリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
<p>気胸</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>GCTB 患者を対象とした国内第 II 相試験（AMG162-B-J201）において、11.8%（2/17 名）に重篤な気胸の有害事象の発現が認められた。当該有害事象を発現した 2 名はいずれも肺転移を有する患者であったが、当該有害事象と肺転移及びデノスマブとの関連性は明確ではない。</p> <p>なお、骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験及び GCTB 患者を対象とした海外第 II 相試験（20040215 及び 20062004）において、重篤な気胸の有害事象の発現は認められなかった。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、気胸の発現率、発現時期をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「慎重投与」の項で注意喚起 2. 添付文書の「その他の副作用」の項に気胸を記載 3. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 • 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では本リスクに関する臨床上の十分なエビデンスは得られていないため、本リスクに対する追加のリスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性情報の集積状況に応じて、重要な特定されたリスクへの位置づけの変更及びリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
<p><u>骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症</u></p>	
	<p><u>重要な潜在的リスクとした理由:</u></p> <p><u>骨巨細胞腫の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</u></p> <p><u>国内外において、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者において、本剤投与中止後（約7週間から約8ヵ月後）に、急性腎不全、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴う重篤な高カルシウム血症が発現した例が報告されている。</u></p> <p><u>骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者におけるデノスマブ投与中止後の高カルシウム血症発現の生物学的妥当性を支持する非臨床試験結果として、</u></p> <ol style="list-style-type: none"> ① <u>骨格が未成熟な新生仔ラット、及びサルにおいて、RANKL阻害により長骨における一次海綿骨の蓄積による大理石骨病様骨変化が認められ、この骨変化は可逆性であり、骨吸収マーカーTRAP-5bの上昇と破骨細胞形成・活性の回復に伴い解消したこと</u> ② <u>若年サル、又は高齢サルにおいては、デノスマブ投与後の大理石骨病様病変は限定的、又は認められず、投与中止後、又は薬効消失後も血清カルシウム値は正常範囲内であったこと、などが報告されている。</u>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. GCTB患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目に設定）

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症の発現率、発現時期をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. 添付文書の「小児等への注意」の項で注意喚起
- 追加のリスク最小化活動
 1. 医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供

【選択理由】

医療従事者に確実に情報提供を行うため。

重要な不足情報

長期投与における安全性

重要な不足情報とした理由:

ONJ 及び AFF は曝露期間に関連した重要な特定されたリスクである。試験 20050103 及び 20050136 において曝露期間に伴う ONJ の発現率の増加が認められており、AFF は長期の骨代謝抑制に関連する可能性がある。本剤は進行がん患者と比較して GCTB 患者において、より長期に投与される可能性が考えられる。

日本人が参加した乳癌患者を対象とした第 III 相試験 (20050136) において、デノスマブを投与された日本人 69 名における本剤の曝露期間の中央値は 19.7 ヶ月 (範囲: 1.1 ~ 30.2 ヶ月) であった。GCTB 患者に関しては、海外第 II 相試験 (20040215 及び 20062004) 及び国内第 II 相試験 (AMG162-B-J201) における曝露期間の中央値はそれぞれ 11.2 ヶ月 (範囲: 0.0 ~ 54.1 ヶ月) 及び 7.6 ヶ月 (範囲: 3.4 ~ 12.4 ヶ月) であった (GCTB 効能追加申請資料作成時)。

日本人患者での長期使用時の安全性に関する情報及び GCTB 患者での長期使用時の安全性に関する情報は十分に得られていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査
 2. 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験
 3. GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

日本人における長期使用時の安全性に関する情報が限られている。製造販売後において、広く情報を収集し、長期使用時の有害事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. なし
- 追加のリスク最小化活動
 1. なし

【選択理由】

現時点では本リスクに関する十分なエビデンスは得られていないが、新たな情報が得られた際はリスク最小化活動の要否について検討を行う。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者に対する有効性	
有効性に関する検討事項とした理由:	使用実態下における有効性を検討するため
有効性に関する調査・試験の名称:	多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由:	特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下における骨巨細胞腫に対する有効性	
有効性に関する検討事項とした理由:	使用実態下における有効性を確認するため。
有効性に関する調査・試験の名称:	GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由:	特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
多発性骨髄腫による骨病変における全生存期間への影響	
有効性に関する検討事項とした理由:	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ため。
有効性に関する調査・試験の名称:	未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由:	多発性骨髄腫患者を対象として、試験期間中の初回 SRE 発現におけるデノスマブのゾレドロン酸に対する非劣性を検証する。副次目的の一つとして、全生存期間におけるデノスマブ及びゾレドロン酸の治療効果を評価する。多発性骨髄腫患者に対する本剤投与に関する情報を製造販売後も積極的に収集する必要があるため、国際共同臨床試験である本試験に参加する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要: 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)	
追加の医薬品安全性監視活動	
多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 低カルシウム血症、ONJ、AFF、アナフィラキシーを含む過敏症、感染症、心血管系事象、新規悪性腫瘍、アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における白内障、長期投与における安全性</p> <p>【目的】 日本人患者における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握すること</p> <p>【実施計画】 実施予定期間: 2012年4月17日～2016年4月16日(多発性骨髄腫のみ2017年4月16日まで)(登録期間: 2012年4月17日～2014年4月16日[多発性骨髄腫のみ2015年4月16日まで]) 実施方法: 中央登録方式にて実施する。観察期間は2年間。 重点調査項目: 低カルシウム血症、ONJ関連事象、AFF、過敏症、皮膚感染症、その他の感染症、心血管系事象、白内障 予定症例数: 3,000名(うち2年間観察可能な症例数は1,000名)</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の重要な特定されたリスクをそれぞれ少なくとも1事象観察するのに十分であり、未知の有害事象について、0.1%の発現頻度の場合に少なくとも1事象を95%以上の確率で検出可能な症例数として3,000名を設定した。本剤の主たる対象患者を2年間観察し得る症例数は1,000名以上と想定され、0.3%以上の頻度で発現する有害事象について、少なくとも1事象を95%以上の確率で観察することが可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">2013年5月、9月(市販直後調査期間に投与開始された症例に係る中間報告書作成時)並びに2014年10月(同中間集計の最終報告書作成時)。2012年9月に発出した安全性速報の情報提供の効果を検討するため。当該調査終了時及び安全性定期報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>当該調査終了時及び安全性定期報告作成時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP）の見直しを行う。</p>
未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	<p>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要の項の未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験を参照。</p>
GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>低カルシウム血症、ONJ、AFF、アナフィラキシーを含む過敏症、感染症、心血管系事象、新規悪性腫瘍、アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における白内障、気胸、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症、長期投与における安全性</p> <p>1. 投与開始初期における低カルシウム血症の発現状況に関する調査パート（全例調査）</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療下において、本剤を GCTB 患者に負荷投与した場合の投与開始初期の低カルシウム血症の発現状況を早急に把握すること</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間: GCTB の効能追加承認日から全例調査の承認条件が解除されるまで</p> <p>実施方法: GCTB の治療に十分な知識・経験を持つ医師がいる医療施設において、GCTB の効能追加承認日以降に新たに本剤の投与を開始する全ての GCTB 患者を対象として、中央登録方式にて実施する全例調査</p> <p>重点調査項目: 低カルシウム血症</p> <p>予定症例数: 100 名</p> <p>観察期間: 投与開始後 3 ヶ月間</p>

【実施計画の根拠】

国内臨床試験 AMG162-B-J201 に組み入れられた患者は 17 名であり、日本人における本剤の安全性情報は限られている。低カルシウム血症は「重要な特定されたリスク」であり、特に、本剤負荷投与時の低カルシウム血症に関する情報は限られていることから、承認後に速やかに低カルシウム血症の発現状況を把握し、適正使用情報として医療現場に提供する必要がある。そこで、情報収集の迅速性と GCTB が希少疾患であることを踏まえ、承認時から 100 名が登録されるまで全例調査を実施する。製造販売後における低カルシウム血症の発現率を 5% と仮定した場合、正規近似で信頼区間の幅を約±5%にするためには 100 名が必要となる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

当該調査終了時及び安全性定期報告作成時。低カルシウム血症の発現状況について検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

当該調査終了時及び安全性定期報告作成時に、必要に応じて RMP の見直しを行う。

2. 長期使用に関する調査パート

【目的】

本剤を GCTB 患者に長期使用した場合の安全性及び有効性に関する問題点を把握すること

【実施計画】

実施予定期間: GCTB の効能追加承認日から調査対象症例の観察期間終了まで。

実施方法: 「投与開始初期における低カルシウム血症の発現状況に関する調査パート」に登録された患者を対象に可能な限り観察を継続する。

重点調査項目: 低カルシウム血症、ONJ関連事象、AFF、過敏症、感染症、心血管系事象、白内障、気胸、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症

予定症例数: 特に設定しない（なお、全例調査に登録される 100 名のうち、約 90 名が本調査に移行可能と推定する。）

観察期間: 投与開始後 5 年間

【実施計画の根拠】

観察期間

国内外のGCTB患者を対象とした臨床試験における期間別の有害事象発現率は時間経過とともに減少しており、全有害事象の発現率に対する長期投与による影響は小さいと考えられる。一方、乳癌又は前立腺癌患者を対象とした臨床試験の延長投与期におけるONJの発現率は4.3% (84/1,963名)、発現時期中央値は20.6ヵ月(範囲: 4~53ヵ月)と、本剤の長期投与によるONJのリスクが増加することが示唆されている。以上より、GCTB患者に本剤を長期間投与した場合の安全性の把握には5年間の観察期間が必要と考える。これにより、本剤中止の事由及び中止後のGCTBの疾患状態に関する情報も収集可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

当該調査終了時及び安全性定期報告作成時(長期調査に移行した患者について、投与開始から1、2、3、又は4年後までの全症例のデータが固定された各段階で、それぞれ中間集計を実施し、直近の安全性定期報告時に中間集計結果を添付する予定)。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

当該調査終了時及び安全性定期報告作成時に、必要に応じてRMPの見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用）を参照。
未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 多発性骨髄腫患者を対象として、試験期間中の初回 SRE 発現におけるデノスマブ（本剤）のゾレドロン酸水和物に対する非劣性を検証する（国際共同臨床試験）</p> <p>【実施計画】 実施予定期間: 2012 年 5 月～2018 年 11 月 観察期間: 盲検期約 50 ヶ月、非盲検期又は追跡生存調査期間約 24 ヶ月 方法: 多施設共同二重盲検無作為化比較臨床試験 予定症例数: 日本として 40 名以上（全世界で 1,700 名、各群 850 名）</p> <p>【実施計画の根拠】 多発性骨髄腫でのビスフォスフォネートと比較したデノスマブの有効性及び安全性をさらに評価するために、対象を多発性骨髄腫患者に絞った十分に検出力のある試験を実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 当該試験終了時及び安全性定期報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該試験終了時及び安全性定期報告作成時に、必要に応じて RMP の見直しを行う。</p>
GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用に関する調査パート）を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要: 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<SRE>）の提供	
	<p>【安全性検討事項】 低カルシウム血症、ONJ</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、ランマーク投与による低カルシウム血症・ONJの予防と治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRが医療従事者に対し提供、説明する。 • 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点において、SRE患者における低カルシウム血症及びONJの発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材の提供	
	<p>【安全性検討事項】 低カルシウム血症、ONJ</p> <p>【目的】 本剤による副作用である低カルシウム血症及びONJの早期発見につながる自覚症状や予防法、医師・歯科医師へ伝えるべき事項等に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRが医療従事者に対し、患者への資材提供を依頼する。 • 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。

	<p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点において、SRE 患者における低カルシウム血症及び ONJ の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資料の改訂、追加の資料作成等を検討する。</p> <p>GCTB の効能追加承認後 6 ヶ月は 2 ヶ月ごと、及び市販直後調査終了時、それ以降は定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点において、GCTB 患者における低カルシウム血症及び ONJ の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資料の改訂、追加の資料作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、市販直後調査終了時（GCTB）</p>
<p>医療従事者向け資料（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>低カルシウム血症、ONJ、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症</u></p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報、ランマーク投与による低カルシウム血症・ONJの予防と治療、<u>骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症の予防と治療</u>のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • MR が医療従事者に対し提供、説明する。 • 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>GCTB の効能追加承認後 6 ヶ月は 2 ヶ月ごと、及び市販直後調査終了時、それ以降は定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点において、GCTB 患者における低カルシウム血症及び ONJ の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資料の改訂、追加の資料作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査終了時及び安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査	市販直後調査期間に投与開始された症例の6ヵ月間観察データとして／3,000名	・2013年5月及び9月中旬報告書作成時、2014年10月中旬集計最終報告書作成時 ・報告書作成時（調査終了時） ・安全性定期報告作成時	実施中	・2013年5月30日、9月30日及び2014年10月31日 ・開始後6年（最終報告書作成時）
未治療 of 多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	該当せず／1,700名	・報告書作成時（試験終了時） ・安全性定期報告作成時	実施中	・開始後5年（主要解析結果報告書作成時） ・開始後7年（最終報告書作成時）
市販直後調査（GCTB）	該当せず	効能・効果の一部変更承認日から6ヵ月後	終了	作成済み（2015年1月提出）

<p>GCTB 患者を対象とした 特定使用成績調査</p> <p>1. 投与開始初期における 低カルシウム血症の発現 状況に関する調査パート (全例調査)</p>	<p>該当せず／100名</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書 作成時(調査 終了時) ・安全性定期 報告作成時 	<p>実施中</p>	<p>2016年12月 (第10回安 全性定期報 告作成時)</p>
<p>GCTB 患者を対象とした 特定使用成績調査</p> <p>2. 長期使用に関する調査 パート</p>	<p>該当せず／該当せ ず</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書 作成時(調査 終了時) ・安全性定期 報告作成時 	<p>実施中</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・開始後5、6、 7、及び8年 (中間報告 書作成時) ・開始後9年 (最終報告 書作成時)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査	該当せず／3,000名	・報告書作成時（調査終了時） ・安全性定期報告作成時	実施中	開始後6年 （最終報告書作成時）
未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	該当せず／1,700名	・報告書作成時（試験終了時） ・安全性定期報告作成時	実施中	・開始後5年 （主要解析結果報告書作成時） ・開始後7年 （最終報告書作成時）
GCTB患者を対象とした特定使用成績調査 2. 長期使用に関する調査パート	該当せず／該当せず	・報告書作成時（調査終了時） ・安全性定期報告作成時	実施中	開始後9年 （最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（ランマ ークの適正使用について <SRE>）の提供	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の提供	安全性定期報告提出時 市販直後調査終了時（GCTB）	実施中
市販直後調査（GCTB）	実施期間：GCTB の効能追加 承認後 6 ヶ月間 評価の予定時期：GCTB の効 能追加承認 6 ヶ月後 報告の予定時期：GCTB の効 能追加承認後 8 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（ランマ ークの適正使用について <GCTB>）の提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告提出時	実施中