

**ランマーク皮下注 120mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

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
提出年月日		令和 6 年 5 月 31 日	

1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低カルシウム血症	感染症	長期投与における安全性
顎骨壊死・顎骨骨髓炎	心血管系事象	
大腿骨、尺骨等の非定型骨折	新規悪性腫瘍	
アナフィラキシーを含む過敏症	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	
GCTB 患者における治療中止後の高カルシウム血症	気胸	
治療中止後の多発性椎体骨折	骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症	
	GCTB 以外の疾患で骨格が成熟した患者における治療中止後の高カルシウム血症	
	外耳道骨壊死	

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
使用実態下における骨巨細胞腫に対する有効性
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

↓ 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
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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓ 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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために、あごの骨壊死を防ぐために）の提供（GCTB）
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

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：第一三共株式会社

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（平成 24 年 1 月 18 日～令和 2 年 1 月 17 日） 2. 骨巨細胞腫 10 年（平成 26 年 5 月 23 日～令和 6 年 5 月 22 日）	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）		
含量及び剤形	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	なし		
備考	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。 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について、令和 3 年 3 月 10 日に再審査結果が通知された。		

変更の履歴	
前回提出日	令和4年10月17日提出
変更内容の概要：	1. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」である「医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）」の改訂 2. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」である「患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために）の提供（GCTB）」の改訂。（軽微な変更）
変更理由：	1. <u>顎骨壊死に関する最新の知見に基づく改訂等</u> 2. <u>監修医の所属変更のため</u>

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 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]）。 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験（試験 20090482）（以下、「MM 患者を対象とした第 III 相試験」）においても、デノスマブ群は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: 16.9% [144/850 名]、ゾレドロン酸群: 12.4% [106/852 名]）。 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。 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。 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。
	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 【選択理由】 製造販売後における低カルシウム血症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. 電子添文の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」、及び「17. 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 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 2. 患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために）の提供（GCTB） 【選択理由】 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。
顎骨壊死・顎骨骨髓炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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・顎骨骨髓炎*（osteonecrosis of the jaw: ONJ）の発現率は 1.8%（56*/3,162 名）であった。 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 ヶ月、範囲: 0.1～67.2 ヶ月）、投与期間に応じて発現率の増加が認められた。 MM 患者を対象とした第 III 相試験において ONJ*の発現率は 4.1%（35*/850 名）であった（全投与期間の中央値: 15.8 ヶ月、範囲 1～49.8 ヶ月）。二重盲検期完了時点（全投与期間の中央値: 19.4 ヶ月、範囲 1～52 ヶ月）の ONJ*の発現率は、1 年目で 2.0/100 人年、2 年目で 5.0/100 人年、その後で 4.5/100 人年であり、投与期間に応じて発現率の増加が認められた。 * 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
	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における ONJ 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. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 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. 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 2. 患者向け資材（あごの骨壊死を防ぐために）の提供（GCTB） 【選択理由】 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。
大腿骨、尺骨等の非定型骨折	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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)}。MM 患者を対象とした第 III 相試験において AFF は認められなかった。 また、製造販売後において、デノスマブ（本剤と同一成分のプラリアを含む）との関連を否定できない大腿骨以外（尺骨等）の非定型骨折が 5 例報告されている（2021 年 4 月 27 日時点）。 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.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における AFF 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 - 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【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。
アナフィラキシーを含む過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 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。また、MM 患者を対象とした第 III 相試験においては、主に末梢性浮腫 oedema peripheral 0.6% (5/850 名)、皮疹 rash 0.5% (4/850 名)、そう痒 pruritus 0.4% (3/850 名)、呼吸困難 dyspnoea 0.4% (3/850 名) であった。 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後におけるアナフィラキシーを含む過敏症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 - 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【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。
GCTB 患者における治療中止後の高カルシウム血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： GCTB 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（20062004 試験）から、本剤治療中止後に重篤な高カルシウム血症を発現した症例が 5 例 8 件報告された。GCTB 患者において、本剤投与により腫瘍病変内に新生骨が形成されることが報告されている^{4),5)}。本剤治療中止後、腫瘍内に形成された新生骨は、腫瘍細胞である破骨細胞様巨細胞に取り囲まれて急速に溶解され、その結果、大量のカルシウムが血中に放出さ

	れて高カルシウム血症が発現すると考えられる。 4) Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab Induces Tumor Reduction and Bone Formation in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone. Clin Cancer Res. 2012; 18(16): 4415-4424. 5) Yamagishi T, Kawashima H, Ogoe A, et al. Disappearance of giant cells and presence of newly formed bone in the pulmonary metastasis of a sacral giant-cell tumor following denosumab treatment: A case report. Oncol Lett. 2016; 11(1): 243-246
	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 【選択理由】 製造販売後における治療中止後の高カルシウム血症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. 電子添文の「11.1 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. 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】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行うため。
治療中止後の多発性椎体骨折	
	重要な特定されたリスクとした理由： 早期乳癌患者を対象としたプラセボ対照の国際共同第 III 相試験（試験 20060359）の結果において、治療中止後の多発性椎体骨折がプラセボ群では発現が認められなかった一方、本剤群では 10 例（0.5%）に認められた。 乳癌骨転移患者を対象とした海外第 II 相試験（20040113 試験）において、デノスマブ 120mg 4 週に 1 回投与を 6 回投与後のデノスマブの血中濃度は投与終了後約 32 週（投与開始から 56 週後）でほぼ消失し、デノスマブ血中濃度の低下とともに、骨吸収マーカーのベースラインを超える上昇が認められている⁶⁾。 また、本剤と同一成分であるブラリアでは、治療中止後の多発性椎体骨折がリスクとされている。 6) Sohn W, Simiens MA, Jaeger K, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(3): 477-487.
	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 【選択理由】 今後の安全性情報の収集状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。
	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. 電子添文の「11.1 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. 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】

医療従事者及び患者に対し適切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 ^{7), 8), 9), 10)}。 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。また、MM 患者を対象とした第 III 相試験においては、主に歯周炎 periodontitis 0.4% (3/850 名)、歯感染 tooth infection 0.4% (3/850 名)、骨髄炎 osteomyelitis 0.4% (3/850 名) 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。なお、MM 患者を対象とした第 III 相試験においては、デノスマブとの関連を否定できない重篤な皮膚感染症は認められなかった。 7) 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. 8) 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. 9) 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. 10) 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 【選択理由】 製造販売後における感染症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 - 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に重篤な皮膚感染症を記載 - 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 【選択理由】 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。
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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^{11), 12), 13), 14), 15), 16), 17)}。 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。また、MM 患者を対象とした第 III 相試験においては、深部静脈血栓症 deep vein thrombosis 0.1% (1/850 名)、起立性低血圧 orthostatic hypotension 0.1% (1/850 名) であった。 11) 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. 12) 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. 13) 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. 14) 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. 15) 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. 16) 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. 17) 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.

	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 【選択理由】 製造販売後における心血管系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. 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に心不全及び不整脈を記載 【選択理由】 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。
新規悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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。

	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 【選択理由】 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ことにより、製造販売後における新規悪性腫瘍の発現状況を把握し、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。
	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：なし 【選択理由】 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、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。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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。MM 患者を対象とした第 III 相試験においてデノスマブとの関連を否定できない白内障の報告はなかった。 アンドロゲン抑制療法を受けている非転移性前立腺癌患者を対象に、デノスマブ 60mg を 6 ヶ月毎に投与した際の、水晶体混濁化に対するデノスマブの影響を検討する海外臨床試験（20080560 試験）の結果、投与開始 12 ヶ月後の時点で、水晶体混濁化に関するイベント発現率は、プラセボ群 33.2% [124/374 名]、デノスマブ群：33.5% [127/379 名] であった。
	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 【選択理由】 製造販売後における白内障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. 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に白内障を記載 【選択理由】 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可否に関する検討を行う。
気胸	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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）及び MM 患者を対象とした第 III 相試験において、重篤な気胸の有害事象の発現は認められなかった。 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 【選択理由】 製造販売後における気胸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 - 電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起 - 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に気胸を記載 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 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。
骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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、本剤治療中止後（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。 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治療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、 ① 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 ② 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症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. 電子添文の「9.7 小児等」の項で注意喚起 追加のリスク最小化活動 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【選択理由】 医療従事者に確実に情報提供を行うため。
GCTB 以外の疾患で骨格が成熟した患者における治療中止後の高カルシウム血症	
	重要な潜在的リスクとした理由： GCTB 以外の疾患で骨格が成熟した患者において、治療中止後の高カルシウム血症が報告されているが、いずれの症例についても、原疾患等の他の要因の影響が考えられた。また、GCTB 患者においては、治療中止後の高カルシウム血症がリスクとされており、その機序の一つとして、本剤投与後に腫瘍内に新生骨が形成され、本剤治療中止により新生骨が溶解して大量のカルシウムが血中に放出されることが影響している可能性が考えられるが、GCTB 以外の疾患では、新生骨の形成が認められるとの報告はない。以上より、GCTB 以外の疾患で骨格が成熟した患者において、治療中止後の高カルシウム血症と本剤との関連は現時点では明確ではない。しかし、本剤治療中止による骨代謝回転の一時的な亢進が治療中止後の高カルシウム血症の発現に寄与している可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。
	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 【選択理由】 今後の安全性情報の収集状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。
	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：なし 【選択理由】 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、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。

外耳道骨壊死	
	重要な潜在的リスクとした理由： 外耳道骨壊死の発現機序は不明であるが、骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートにおいて国内外で外耳道骨壊死の症例が報告されており、骨吸収抑制作用を有するデノスマブも外耳道骨壊死のリスクが否定できない。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相試験では、外耳道骨壊死に関連する副作用は認められなかったが、製造販売後において、合併症や併用薬剤等の他の要因による影響も考えられ、デノスマブとの関連性は明確でないものの外耳道骨壊死の症例が報告されている。以上を踏まえ、重要な潜在的リスクとした。
	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 【選択理由】 製造販売後における外耳道骨壊死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：なし 【選択理由】 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、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。

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。骨病変を有する進行がん患者を対象とした試験 20050103、試験 20050136、及び MM 患者を対象とした第 III 相試験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 カ月（範囲: 1.1～30.2 カ月）であった。MM 患者を対象とした第 III 相試験における曝露期間の中央値は 19.4 カ月（範囲 1～52 カ月）であった（二重盲検期完了時）。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 カ月（範囲: 0.0～54.1 カ月）及び 7.6 カ月（範囲: 3.4～12.4 カ月）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 【選択理由】 製造販売後における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：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： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし
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： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：： 該当なし
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： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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: 電子添文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	
患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために、あごの骨壊死を防ぐために）の提供（GCTB）	
	【安全性検討事項】 低カルシウム血症、ONJ 【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。 【具体的な方法】 - 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。 【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。 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、市販直後調査終了時（GCTB）

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

【安全性検討事項】

低カルシウム血症、ONJ、GCTB 患者における治療中止後の高カルシウム血症、治療中止後の多発性椎体骨折、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症

【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、GCTB 患者における治療中止後の高カルシウム血症・治療中止後の多発性椎体骨折・骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症の予防と治療のための情報を提供する。

【具体的な方法】

- 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。

【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】

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、ONJ、GCTB 患者における治療中止後の高カルシウム血症、及び治療中止後の多発性椎体骨折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：市販直後調査終了時及び安全性定期報告書提出時

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

通常の医薬品安全性監視活動				
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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	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
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）
GCTB患者を対象とした特定使用成績調査 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）	該当せず／100名	・最終報告書作成時（調査終了時） ・安全性定期報告作成時	終了	作成済み （2016年12月提出）
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	・最終報告書作成時（調査終了時） ・安全性定期報告作成時	終了	作成済み （2021年12月提出）

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
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	終了	作成済み （2021 年 12 月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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
患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために、あごの骨壊死を防ぐために）の提供（GCTB）	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