

# プラリア皮下注 60mg シリンジに係る 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**

プラリア皮下注 60mg シリンジに係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	プラリア皮下注 60mg シリンジ	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		令和3年8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
<a href="#">低カルシウム血症</a>	4	<a href="#">心血管系事象</a>	11	<a href="#">該当なし</a>	14
<a href="#">顎骨壊死・顎骨髄炎</a>	5	<a href="#">外耳道骨壊死</a>	12		
<a href="#">アナフィラキシー</a>	6	<a href="#">間質性肺炎（関節リウマチ）</a>	13		
<a href="#">大腿骨、尺骨等の非定型骨折</a>	7				
<a href="#">治療中止後の多発性椎体骨折</a>	8				
<a href="#">重篤な皮膚感染症</a>	9				
1.2 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における骨粗鬆症患者に対する有効性</a>					15
<a href="#">使用実態下における関節リウマチ患者に対する有効性</a>					15

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	16
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</a>	16
<a href="#">製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）</a>	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</a>	19

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	20
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">医療従事者向け資材（プラリアの適正使用について）の作成と提供（関節リウマチ）</a>	20
<a href="#">患者向け資材[プラリア治療を受ける患者さんにご家族へーご注意いただきたいことー（関節リウマチの患者さん）]の作成と提供</a>	20

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

令和3年8月18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 眞鍋 淳

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成25年3月25日	薬効分類	87399
再審査期間	1. 骨粗鬆症 平成25年3月25日～令和2年1月17日 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 4年（平成29年7月3日～令和3年7月2日）	承認番号	22500AMX00870000
国際誕生日	平成22年5月26日		
販売名	プラリア皮下注 60mg シリンジ		
有効成分	デノスマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 シリンジ中にデノスマブ（遺伝子組換え）60mg/1mLを含む注射剤		
用法及び用量	1. 骨粗鬆症 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6ヵ月に1回、皮下投与する。 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6ヵ月に1回、皮下投与する。なお、6ヵ月に1回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3ヵ月に1回、皮下投与することができる。		
効能又は効果	1. 骨粗鬆症 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制		

承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	平成29年7月3日に、関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。 骨粗鬆症について、令和3年3月25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3年5月14日提出

### 変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」である「大腿骨の非定型骨折」を「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」に変更、及び重要な特定されたリスクとした理由に製造販売後において報告がある旨を追記
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「医療従事者向け資材（プラリアの適正使用について）」を改訂

### 変更理由：

1. 製造販売後において、「大腿骨以外（尺骨等）の非定型骨折」の発現が報告されており、骨吸収抑制作用を有するデノスマブでのリスクが否定できないため
2. 添付文書改訂指示通知に基づき、「大腿骨以外の部位（近位尺骨骨幹部等）の非定型骨折」に関する改訂に応じて添付文書の記載項目を変更したため

## 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><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></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>原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験では、低カルシウム血症の副作用発現率は0.8%（7/881名）であった。</p> <p>疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs）治療中の関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験（以下、関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験）（盲検期）では、低カルシウム血症の副作用発現率はデノスマブ6ヵ月に1回投与（Q6M）群、及びデノスマブ3ヵ月に1回投与（Q3M）群でそれぞれ0.9%（2/221名）、1.4%（3/222名）であった。</p> <p>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で、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、重篤な症候性の低カルシウム血症が国内外の製造販売後で報告されている。</p> <p>さらに、本剤と同一有効成分（デノスマブ）を含むランマーク皮下注 120 mg の進行がん患者への使用例において、国内製造販売後に死亡例を含む重篤な症候性低カルシウム血症が報告されたことを踏まえて平成 24 年 9 月に安全性速報が発出された。</p> <p>以上を踏まえ、低カルシウム血症を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動<ol style="list-style-type: none"><li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li><li>2. 製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）</li></ol></li></ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、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。また、低カルシウム血症の発現状況や本剤の適正使用状況等に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「2.禁忌」、「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」、及び「11.1.重大な副作用」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> <li>• 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の提供（関節リウマチ）</li> <li>2. 患者向け資材の提供（関節リウマチ）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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、本剤投与患者での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>
<b>顎骨壊死・顎骨骨髓炎</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験における顎骨壊死・顎骨骨髓炎*（osteonecrosis of the jaw: ONJ）の副作用発現率は0.1%（1/881名）であった。</p> <p>関節リウマチ患者を対象とした国内第 III 相試験における ONJ の副作用発現率は0.2%（1/651名）であった。</p> <p>国外の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験（3年間のプラセボ対照二重盲検試験：20030216試験、及びその後7年間の延長投与非盲検試験：20060289試験）では、延長期（20060289試験）で13名（0.3%、100人年あたり&lt;0.1）にONJが認められた。</p> <p>本剤の臨床試験で認められていること、骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートにおいても認められている事象であること、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることを踏まえ、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*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><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、ONJの発現率、発現時期、長期投与時の発現状況等をより詳細に検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「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</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> <li>• 追加のリスク最小化活動             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の提供（関節リウマチ）</li> <li>2. 患者向け資材の提供（関節リウマチ）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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、本剤投与患者での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>
<b>アナフィラキシー</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>すべてのモノクローナル抗体は、理論上、アナフィラキシーとの関連が考えられる。</p> <p>原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験、及び関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験（盲検期）では、アナフィラキシーに関連する副作用は認められなかったが、アナフィラキシーが国内外の製造販売後に報告されていること、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、アナフィラキシーの発現率、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"> <li>• 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項にアナフィラキシーを記載し注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> </li> </ul> <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><b>大腿骨、尺骨等の非定型骨折</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験、及び関節リウマチ患者を対象とした国内第 III 相試験（盲検期）では、大腿骨の非定型骨折（atypical femoral fracture: AFF）は認められなかったが、国外の臨床試験で AFF が報告されており（0.022% [5/23,148 名]）、<u>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時のリスクとされている<sup>1), 2), 3)</sup></u>。また、<u>製造販売後においてデノスマブ投与後に大腿骨、尺骨等の非定型骨折が報告されていること、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることを踏まえ、重要な特定されたリスクとした。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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): 2267-94.</li> <li>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.</li> </ol>

	<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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、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"> <li>• 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「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</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> </li> </ul> <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><b>治療中止後の多発性椎体骨折</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国外の閉経後低骨密度患者を対象にした臨床試験（20040132試験）において、デノスマブ治療中止後、骨吸収マーカーは一過性に亢進した後、最終投与から24ヵ月目に投与前と同程度まで低下した。また、骨密度は最終投与から18ヵ月以内に投与前と同程度まで低下した<sup>4)</sup>。</p> <p>また、国外の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験（20030216試験及び20060289試験）において本剤又はプラセボを2回以上投与した患者を対象に、治療中止後（最終投与から7ヵ月以降）の骨折発生を追跡調査した結果、新規椎体骨折の発現率はデノスマブ群5.6%（56/1,001名）、プラセボ群6.2%（29/470名）であったが、多発性新規椎体骨折の発現率はデノスマブ群3.4%（34/1,001名）、プラセボ群2.1%（10/470例）であり、デノスマブ群の方が数値上高かった<sup>5)</sup>。デノスマブ群における多発性新規椎体骨折の発現までの期間は、最終投与から12.4ヵ月（中央値）であった。</p>

	<p>骨粗鬆症の患者では一般に椎体骨折のリスクが高いことが知られているが、関節リウマチ患者においても骨粗鬆症合併の割合が高く、骨折リスクが高いと考えられることから<sup>6)</sup>、関節リウマチ患者においても同様に治療中止後の多発性椎体骨折のリスクが考えられる。</p> <p>また、本剤と同一成分含有製剤であるランマークの臨床試験（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、デノスマブ群では10例（0.5%）に認められた。デノスマブ群で認められた10例のうち、骨粗鬆症の合併・既往歴有は2例、その他の8例は無又は不明であった。また、デノスマブ治療開始前の骨折の既往歴有は5例、その他の5例は無又は不明であった。</p> <p>以上、デノスマブ治療中止後、重篤例を含む多発性椎体骨折が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>4) Bone HG, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(4): 972-80  5) Jacques PB, et al.: Arthritis &amp; rheumatology, 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, 2016; 68 (S10): 1028  6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015 年版. ライフサイエンス出版社; 2015.</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>今後の安全性情報の集積状況に応じて、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。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「17.臨床成績」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> </ul> <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><b>重篤な皮膚感染症</b></p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験、及び関節リウマチ患者を対象とした国内第 III 相試験（盲検期）では、重篤な皮膚感染症に関連する副作用は認められなかった。</p> <p>しかしながら、国外の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験（20030216試験）で、重篤な皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒）の発現率がプラセボ群と比較しデノスマブ群で高い傾向にあった（蜂巣炎 [デノスマブ群：0.2%、プラセボ群：&lt;</p>

	<p>0.1%]、丹毒 [0.2%、0%]) ことから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、重篤な皮膚感染症の発現状況をより詳細に検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に重篤な皮膚感染症を記載し注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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>

## 重要な潜在的リスク

### 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<sup>7),8),9),10),11),12),13)</sup>。

原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験及び第 III 相試験（盲検期）では、器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象の発現率は、デノスマブ群 4.3%（27/633 名）、プラセボ群 3.2%（17/535 名）であり、主なものは動悸（デノスマブ群：1.6%、プラセボ群：0.7%）であった。また、器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象の発現率は、デノスマブ群：9.6%（61/633 名）、プラセボ群：9.5%（51/535 名）であり、主なものは高血圧（デノスマブ群：7.1%、プラセボ群：6.9%）であった。

関節リウマチ患者を対象とした国内第 II 相試験及び第 III 相試験（盲検期）では、心血管障害に関連する有害事象の発現率は、デノスマブ Q6M 群、Q3M 群、及びプラセボ群でそれぞれ 2.9%（9/307 名）、2.9%（9/307 名）、3.8%（12/312 名）であり、主なものは高血圧（Q6M 群：1.3%、Q3M 群：0.7%、プラセボ群：2.6%）、不整脈（1.0%、0%、0%）であった。

現時点で、臨床試験において本剤の投与による懸念は示されていないものの、本剤の薬理作用との関連が示唆されている報告があること、事象の重篤性を鑑みて、重要な潜在的リスクとした。

- 7) Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009;175(2):473-8.
- 8) Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104(9):1041-8.
- 9) Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(4):211-7.
- 10) Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice. *Circulation.* 2008;117(3):411-20.
- 11) Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older *ApoE-/-* mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(9):2117-24.
- 12) Price PA, June HH, Buckley JR, et al. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(10):1610-6.
- 13) 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. *J Exp Med.* 2000;192(4):463-74.

	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、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><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に高血圧を記載し注意喚起</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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、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更なるリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
<b>外耳道骨壊死</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>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。また、原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、及び関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（盲検期）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。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、外耳道骨壊死の発現率、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"> <li>• 通常のリスク最小化活動 なし</li> </ul> <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、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><b>間質性肺炎（関節リウマチ）</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験で、2名に致死的な間質性肺炎が認められた。いずれの症例も既往の間質性肺炎の自然増悪である可能性も考えられ、本剤との関連は明確でないものの、死亡に至った事例もあることから、重要な潜在的リスクとした。</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"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に広く情報を収集し、間質性肺炎の発現率、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"> <li>• 通常のリスク最小化活動 なし</li> </ul> <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、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>

重要な不足情報

該当なし



## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における骨粗鬆症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： 使用実態下での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関節リウマチ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： 使用実態下での有効性を検討するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 関節リウマチ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： 特定使用成績調査で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。

## 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	
関節リウマチ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><b>【安全性検討事項】</b> 低カルシウム血症、ONJ、アナフィラキシー、AFF*、重篤な皮膚感染症、心血管系事象、外耳道骨壊死、間質性肺炎 *：本調査では大腿骨以外の非定型骨折については調査項目としていない。</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下で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><b>【実施計画】</b> 実施予定期間：2017年11月1日～2020年8月31日（登録期間：2017年11月1日～2018年8月31日） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 予定症例数：1,000名 観察期間：2年間。中止後も追跡可能な場合は、観察期間終了まで安全性情報を観察する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 本調査では、観察期間中に3ヵ月間隔投与に変更される症例も含まれることから、3ヵ月間隔投与症例の安全性及び有効性を検討する。観察期間中に3ヵ月間隔投与に変更される症例の割合を15%程度と仮定した。開発時に最も多く認められた副作用の発現率は2.5%であった。 以上を踏まえ、3ヵ月間隔投与症例において、発現率2.5%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1事象検出するために必要な症例数は120例となり、その割合を考慮すると全体として800例必要となる。また、観察期間2年間の脱落率を加味して、予定症例数を1,000例と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 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> <p><b>【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】</b> 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。</p>

## 製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）

### 【安全性検討事項】

低カルシウム血症

### 【目的】

関節リウマチ罹患患者を対象集団とし、2017年7月3日以降に本剤が初回投与された患者群での低カルシウム血症発現リスクの程度を、本剤非投与患者群と比較して評価する。

### 【実施計画】

データベース：MID-NET

データ期間：2016年7月～2020年12月

調査のデザイン：コホート研究

調査対象集団：関節リウマチ罹患患者

曝露群：本剤初回投与患者

対照群：本剤非投与患者

想定症例数：曝露群 約 1,000 例、対照群 約 8,000 例

アウトカム定義に用いるデータ項目：

低カルシウム血症（血清カルシウム値<8.50mg/dL）

### 【実施計画の根拠】

調査の方法：

本剤及びカルシウム製剤等の処方データ、血清カルシウム検査の実施状況データ、及び血清カルシウム検査等の臨床検査値データが把握できる医療情報データベースが利用可能であるため、製造販売後データベース調査を実施する。

調査デザイン：

患者群ごとの低カルシウム血症発現割合を算出するため、関節リウマチ罹患患者を対象としたコホートデザインを用いる。

想定症例数：

データ期間から想定される取得可能な症例数は、曝露群で約 1,000 例、対照群で約 8,000 例である。本剤初回投与患者群における低カルシウム血症の発現割合を 2.0%とした場合、リスク比の 95%信頼区間上限が、リスク比の点推定値の 2 倍を上回らない精度を確保するためには、曝露群 1,000 例、対照群 1,000 例が必要となる。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

主要解析、副次解析：

解析に必要な症例データが集積し次第、解析と評価を行い、結果を安全性定期報告あるいは再審査申請資料にて報告する。

中間集計：

	<p>年1回を目安とし定期的に確認を行い、結果を安全性定期報告にて報告する。</p> <p><b>【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】</b></p> <p>節目となる時期に、集計結果を踏まえ、必要に応じてRMPの見直しを行う。</p>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

関節リウマチ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「関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査」を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b>	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>医療従事者向け資材（プラリアの適正使用について）の作成と提供（関節リウマチ）</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 低カルシウム血症、ONJ</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、プラリア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><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MRが医療従事者に対し提供、説明する。</li> <li>・ 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【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】</b> 定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点で、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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<b>患者向け資材[プラリア治療を受ける患者さんとご家族へーご注意いただきたいことー（関節リウマチの患者さん）]の作成と提供</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 低カルシウム血症、ONJ</p> <p><b>【目的】</b> 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><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MRが医療従事者に対し、患者への資材提供を依頼する。</li> <li>・ 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【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】</b> 定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点で、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、</p>

	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
--	---------------------------------------

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
骨粗鬆症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	終了	作成済み（2019年12月提出）
関節リウマチ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／1,000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	調査期間終了の1年後
市販直後調査（関節リウマチ）	該当せず	関節リウマチの効能・効果の追加承認日から6ヵ月後	終了	作成済み（2018年2月提出）
製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）	該当せず／曝露群 約1,000例、対照群 約8,000例	・報告書作成時（調査終了時） ・安全性定期報告作成時	実施中	最終報告書作成時（調査終了時）



## 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
骨粗鬆症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	終了	作成済み(2019年12月提出)
関節リウマチ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／ 1,000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	調査期間終了の1年後

### 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（プラリアの適正使用について）の作成と提供（関節リウマチ）	安全性定期報告提出時	実施中*
患者向け資材〔プラリア治療を受ける患者さんにご家族へーご注意いただきたいことー（関節リウマチの患者さん）の作成と提供	安全性定期報告提出時	実施中*
市販直後調査（関節リウマチ）による情報提供	実施期間：関節リウマチの効能・効果の追加承認日から6ヵ月間	終了

\* 医薬品リスク管理計画策定以前より開始