

デノスマブ BS 皮下注 120mgRM 「F」
に係る
医薬品リスク管理計画書

富士製薬工業株式会社

(別紙様式2)

デノスマブ BS 皮下注 120mgRM「F」に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	デノスマブ BS 皮下注120mgRM「F」	一般名	デノスマブ(遺伝子組換え) [デノスマブ後続1]
製造販売業者	富士製薬工業株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和7年9月22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	
治療中止後の多発性椎体骨折	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治療中止後の高カルシウム血症	
	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		
なし		

↓ 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

↓ 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
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名： 富士製薬工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025 年 9 月 19 日	薬効分類	873999
再審査期間	なし	承認番号	30700AMX00220000
国際誕生日	2025 年 9 月 19 日		
販売名	デノスマブ BS 皮下注 120mgRM 「F」		
有効成分	デノスマブ（遺伝子組換え）[デノスマブ後続 1]		
含量及び剤形	1 バイアル中にデノスマブ(遺伝子組換え)[デノスマブ後続 1]120 mg/1.7 mL を含む注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）[デノスマブ後続 1] として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。		
効能又は効果	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		
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	販売開始日から 4 年を目途に、評価結果を踏まえて RMP の策定に係る承認条件解除の可否について機構に相談する。		

変更の履歴
前回提出日 : なし
変更内容の概要 : なし
変更理由 : なし

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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ 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（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」）において、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。 ・ 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（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。 ・ 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（60mg皮下単回投与）では、CrCL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での低カルシウム血症の有害事象の発現率は、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者と比較して高かった。 ・ 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。 ● 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。
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、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」の項並びに患者向医薬品ガイドに低カルシウム血症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ 骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第III相試験において、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）

重要な特定されたリスク	
	の発現が認められている。 ・ 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、投与期間に応じてONJの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、投与期間に応じてONJの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】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに顎骨壊死・顎骨骨髓炎に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ MM患者を対象とした第III相試験において大腿骨の非定型骨折（atypical femoral fracture: AFF）は認められなかったが、デノスマブ120mg 1回／4週を用いた臨床試験プログラムにおいてAFFの発現が認められている。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)}。 ・ 製造販売後において、デノスマブとの関連を否定できない大腿骨以外（尺骨等）の非定型骨折が報告されている。 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】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに大腿骨、尺骨等の非定型骨折に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】

重要な特定されたリスク	
	電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ 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、そう痒 pruritus、末梢性浮腫 oedema peripheral、呼吸困難 dyspnoea 及び咳嗽 cough 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、皮疹 rash、そう痒 pruritus、呼吸困難 dyspnoea 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。 ・ 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。
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにアナフィラキシーを含む過敏症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ 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、先行バイオ医薬品群では認められた。 ・ 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⁴⁾。 ・ 先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120mg）と同一成分であるプラリア皮下注 60mg シリンジでは、治療中止後の多発性椎体骨折がリスクとされている。 4) 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

重要な特定されたリスク	
	【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに治療中止後の多発性椎体骨折に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。

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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 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、尿路感染 urinary tract infection、インフルエンザ influenza、蜂巣炎 cellulitis 及び肺炎 pneumonia 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、歯感染 tooth infection、骨髄炎 osteomyelitis であった。 ・ 骨病変を有する進行がん患者等を対象とした第 III 相試験において、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が認められている。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において、蜂巣炎及び丹毒を含め、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。 ● 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 ^{5), 6), 7), 8)}。 5) 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. 6) 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. 7) 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. 8) 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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに重篤な皮膚感染症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 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 ^{9), 10), 11), 12), 13), 14), 15)}。

重要な潜在的风险	
	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、高血圧 hypertension、動悸 palpitations、深部静脈血栓症 deep vein thrombosis、及び潮紅 flushing 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、起立性低血圧 orthostatic hypotension であった。 9) 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. 10) 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. 11) 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. 12) Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr(-/-) mice. Circulation. 2008;117(3):411-20. 13) 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. 14) 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):1610-16. 15) 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.
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、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に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文に記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
新規悪性腫瘍	
	重要な潜在的风险とした理由： - 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的风险として挙げられている。 - 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。
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。

重要な潜在的リスク	
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 リスク最小化活動は実施しない。 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容は認められないため、リスク最小化活動は実施しない。今後、注意喚起すべき新たな知見が得られた場合は、電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を検討する。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 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率はプラセボ群と比較して高く、不均衡が認められた。
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に白内障に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文に記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
気胸	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 骨巨細胞腫*（以下、GCTB）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、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症例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。 *：本剤の承認効能又は効果は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である
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。

重要な潜在的リスク	
	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として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに気胸に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 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、先行バイオ医薬品治療中止後（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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の実薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品最小化活動として、電子添文の「9.7 小児等」の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治療中止後の高カルシウム血症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文に記載し、医療従事者及び患者に対して適正使用への理解を促す。
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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注 120 mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 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。治療中止後の高カルシウム血症との関連は現時点では明確ではない。しかし、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は否定できない。

重要な潜在的リスク	
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 リスク最小化活動は実施しない。 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容は認められないため、リスク最小化活動は実施しない。 今後、注意喚起すべき新たな知見が得られた場合は、電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を検討する。
外耳道骨壊死	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注120mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 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。 ● 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。
	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】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 リスク最小化活動は実施しない。 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容は認められないため、リスク最小化活動は実施しない。 今後、注意喚起すべき新たな知見が得られた場合は、電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を検討する。

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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ランマーク皮下注120mg）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な不足情報として挙げられている。 ・ 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。 ● 日本人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 of 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】 リスク最小化活動は実施しない。 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容は認められないため、リスク最小化活動は実施しない。今後、注意喚起すべき新たな知見が得られた場合は、電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

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・分析に基づく安全性等の検討（及び 実行）並びに定期的な評価（承認日から 1 年ごと）
追加 of 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

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と注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし

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				
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）並びに定期的な評価（承認日から1年ごと）				
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
なし	—	—	—	—

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
なし	—	—	—	—

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of 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と注意喚起		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of 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
なし	—	—