

リクラスト点滴静注液 5 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旭化成ファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

旭化成ファーマ株式会社

リクラスト点滴静注液 5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|-----------------|--------|-----------|
| 販売名 | リクラスト点滴静注液 5 mg | 有効成分 | ゾレドロン酸水和物 |
| 製造販売業者 | 旭化成ファーマ株式会社 | 薬効分類 | 873999 |
| 提出年月 | | 令和3年7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 |
| 急性期反応 | 3 | 脳血管障害 | 6 | 腎機能障害患者への投与時の安全性 | 9 |
| 急性腎不全・腎機能障害 | 3 | 心房細動 | 7 | 男性患者への投与時の安全性 | 10 |
| 顎骨壊死・外耳道骨壊死 | 4 | 大腿骨、尺骨等の非定型骨折 | 8 | | |
| 低カルシウム血症 | 5 | 長い投与間隔によるリスク | 9 | | |
| アナフィラキシー | 6 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | 頁 |
| 使用実態下における長期使用時の有効性 | | | | | 12 |

↓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 | 13 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査(長期使用に関する調査) | 13 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 特定使用成績調査(長期使用に関する調査) | 15 |

↓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 | 16 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材(リクラストの適正使用について)の作成と提供 | 16 |
| 患者向け資材(リクラストの治療を始める患者さんへご注意いただきたいこと)の作成と提供 | 16 |
| 患者カードの作成と提供 | 16 |

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7月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
氏 名 : 旭化成ファーマ株式会社
代表取締役社長 青木 喜和

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 | 2016年9月28日 | 薬効分類 | 873999 |
| 再審査期間 | 4年 | 承認番号 | 22800AMX00682000 |
| 国際誕生日 | 2005年4月15日 | | |
| 販売名 | リクラスト点滴静注液 5mg | | |
| 有効成分 | ゾレドロン酸水和物 | | |
| 含量及び剤型 | 1ボトル(100mL)中にゾレドロン酸水和物 5.33mg (ゾレドロン酸として 5.0mg) を含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として 5mg を15分以上かけて点滴静脈内投与する。 | | |
| 効能又は効果 | 骨粗鬆症 | | |
| 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 | 再審査期間中 | | |

変更の履歴

前回提出日：

2021年5月28日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」および「2. 医薬品安全性監視計画の概要」において、重要な潜在的リスクである「非定型大腿骨骨折」のリスク名を「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」に変更した。また、「引用文献」を追記した。

変更理由：

1. 「非定型大腿骨骨折」は、他のビスホスホネート製剤と共通する副作用として重要な潜在的リスクに設定していたが、国内外における評価および検討の結果、本剤と非定型骨折との因果関係は明確ではないものの、ビスホスホネート製剤の作用により大腿骨以外（尺骨等）でも非定型骨折が発生する可能性が否定できないと考えられたため。また、「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」の記載内容の改訂に伴い「引用文献」を追記。

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 | |
|-------------|---|
| 急性期反応 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤を含む窒素含有ビスホスホネート製剤の間欠投与開始後早期に、一部の患者において疲労、発熱、悪寒、筋肉痛、関節痛等の一過性の症状が発現することがあり、集合的に急性期反応またはインフルエンザ様症状と呼ばれている。</p> <p>本剤の国内外の臨床試験においても、初回投与3日以内に発熱、関節痛、インフルエンザ様疾患などの急性期反応が本剤群に高い割合で認められており、患者の日常生活に支障をきたす恐れがあることから、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、急性期反応を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">・ 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として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、急性期反応の発現状況をより詳細に把握するため選択した。</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として、添付文書の「その他の副作用」の項に急性期反応に関する情報を記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に急性期反応の発現状況に関する情報および症状が認められた場合の対応等について情報提供を行い、急性期反応の発現リスクおよび適正使用に関する理解を促すために選択した。</p> |
| 急性腎不全・腎機能障害 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ゾレドロン酸の投与速度は腎機能に影響を与えることが知られている。悪性腫瘍骨転移患者を対象とした外国臨床試験では、ゾレドロン酸8mgを5分間で点滴静脈内投与した際に急性腎不全が発現したとの報告がある。</p> <p>本剤の国内外の臨床試験において、腎不全、腎機能障害、血中クレアチニン増加、および腎クレアチニン・クリアランス減少などの腎機能障害に関連する有害事象が認められた。</p> <p>また、外国製造販売後において、本剤または悪性腫瘍領域で使用されるゾレドロン酸4mg製剤を使用した患者で重篤な腎機能障害（急性腎不全、間質性腎炎、ファンコニー症候群など）が報告されている。特に投与前から腎機能障害を有する患者、</p> |

| 重要な特定されたリスク | |
|--------------------|--|
| | <p>腎毒性を有する薬剤または利尿剤を併用している患者、本剤投与後に急性期反応（高熱、高度な下痢や嘔吐等）に伴う脱水を発現した患者などにおいて、まれではあるが透析や死亡に至った急性腎不全も報告されている。</p> <p>以上のことから、急性腎不全・腎機能障害の発現は本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、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"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、急性腎不全・腎機能障害の発現状況を把握するため。</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として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」および「重大な副作用」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに急性腎不全・腎機能障害に関する情報を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に急性腎不全・腎機能障害の発現状況、初期症状および症状が認められた場合の対応等について情報提供を行い、急性腎不全・腎機能障害の発現リスクおよび適正使用に関する理解を促すために選択した。</p> |
| 顎骨壊死・外耳道骨壊死 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビスホスホネート製剤投与患者において、まれではあるが顎骨壊死が発現することが報告されている¹⁾。本剤の国内第 III 相試験（AK156-III-1 試験）では顎骨壊死の発現は認められなかった。閉経後骨粗鬆症を対象とした外国臨床試験（H2301 試験）においても、顎骨壊死の発現割合について本剤群とプラセボ群で群間差は認められなかった。外国製造販売後においては、報告件数は少ないものの顎骨壊死が報告されている（308 件/4,997,018 人・年、集計期間：2005 年 4 月 15 日～2014 年 8 月 31 日）。</p> <p>また、ビスホスホネート製剤投与患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある^{2), 3), 4), 5)}。本剤による外耳道骨壊死の発現は、国内外の臨床試験では認められておらず、外国製造販売後も本剤との関連が疑われる症例は報告されていない。顎骨壊死・外耳道骨壊死の発現機序は明らかではないが、いずれもビスホスホネート製剤に共通して起こり得る事象と考えられる。また、顎骨壊死・外耳道骨壊死は</p> |

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| | <p>骨露出や骨壊死を伴う重篤な疾患である。顎骨壊死・外耳道骨壊死の発現は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから、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"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、顎骨壊死・外耳道骨壊死の発現状況を把握するため。</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として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに本剤を含むビスホスホネート製剤において顎骨壊死・外耳道骨壊死が発現する可能性がある旨を記載し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材の作成と提供 2. 患者カードの作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 当該副作用発現状況を医療関係者および患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。 ・ 患者に患者カードの携帯と医療関係者への提示を促すことにより、顎骨壊死の早期発見、早期受診を促すために選択した。 |
| 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>本剤の臨床試験において、血中カルシウム減少および低カルシウム血症が認められた。また、外国製造販売後には低カルシウム血症を発現した症例が重篤症例も含めて報告されている。ビスホスホネート製剤である本剤の骨吸収抑制作用により低カルシウム血症が発現する可能性は否定できず、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから、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>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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> |

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| | 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】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに低カルシウム血症に関する情報を記載して注意喚起する。 【選択理由】 低カルシウム血症の発現状況に関する情報を医療関係者および患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。 |
| アナフィラキシー | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の国内第 III 相試験（AK156-III-1 試験）ではアナフィラキシーの発現は認められなかった。また、閉経後骨粗鬆症を対象とした外国臨床試験（H2301 試験）において、本剤群でアナフィラキシーが認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定されている。しかしながら、外国製造販売後において報告件数は少ない（65 件 /4,997,018 人・年、集計期間：2005 年 4 月 15 日～2014 年 8 月 31 日）ものの、アナフィラキシーに関連する有害事象が報告されている。アナフィラキシーは発現した場合重篤な転帰を辿る可能性があることから、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、重要な特定されたリスクとした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 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】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、ならびに患者向医薬品ガイドにアナフィラキシーに関する情報を記載して注意喚起する。 【選択理由】 アナフィラキシーの発現状況に関する情報を医療関係者および患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。 |

| 重要な潜在的リスク | |
|-----------|-----------------|
| 脳血管障害 | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由： |

| 重要な潜在的リスク | |
|-------------|---|
| | <p>閉経後骨粗鬆症を対象とした外国臨床試験（H2301 試験）において、脳血管障害（脳血管発作、頭蓋内出血、虚血性脳卒中など）に関連した死亡*の発現割合は、プラセボ群 11/3,852 例（0.29%）に比べて本剤群 20/3,862 例（0.52%）で高かった。</p> <p>H2301 試験以外の本剤の臨床試験では、脳血管障害に関連した死亡*について本剤群とプラセボ群あるいは対照群に差異は認められていないことから、本剤との因果関係は明確ではないものの、脳血管障害に関連する有害事象は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、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*外部の独立判定委員会が確定した脳血管障害による死亡</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 <p>1. 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、脳血管障害の発現状況を把握するため。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>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、本リスクに対するリスク最小化活動は実施しない。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およびリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p> |
| 心房細動 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>閉経後骨粗鬆症を対象とした外国臨床試験（H2301 試験）において、重篤な不整脈*として心房細動、洞不全症候群、上室性頻脈等の発現が認められた。しかしながら、心房細動以外の心血管イベントの発現割合について本剤群とプラセボ群で群間差は認められなかった。また、国内第 III 相試験（AK156-III-1 試験）でも、不整脈に関連する有害事象の発現割合について本剤群とプラセボ群で群間差は認められなかった。外国製造販売後においては、重篤な心房細動発現症例が報告されているが、これらの症例には加齢など心房細動発現に関連する交絡因子が認められており、本剤との関連性は明確になっていない。</p> <p>以上のことから、本剤との因果関係は明確ではないものの、心血管イベントは医学的に重要であり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、心房細動を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*外部の独立判定委員会が確定した重篤な不整脈</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> |

| 重要な潜在的リスク | |
|----------------------|--|
| | <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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後において、広く情報を収集し、心房細動の発現状況を把握するため。</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として、添付文書の「その他の副作用」の項に心房細動に関する情報を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 心房細動の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <u>大腿骨、尺骨等の非定型骨折</u> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内外の臨床試験において<u>大腿骨、尺骨等の非定型骨折</u>と特定された有害事象は認められていない。しかしながら、近年、ビスホスホネート製剤を長期投与されている患者において非定型の<u>大腿骨骨折</u>（<u>大腿骨転子下骨折</u>および<u>大腿骨骨幹部骨折</u>）が発生したとの報告があり⁶⁾、本剤においても外国製造販売後に重篤例を含む非定型<u>大腿骨骨折</u>が報告されている。<u>また、ゾレドロン酸水和物の投与後に非定型の尺骨骨折が発生したとの報告もある^{7),8)}。</u></p> <p><u>本剤と非定型骨折との因果関係は明確ではないものの、非定型大腿骨骨折の発生にはビスホスホネート製剤の関与が示唆されており⁶⁾、外的負荷がかかる箇所によっては大腿骨以外でも非定型骨折が発生する可能性を否定できないと考えられる。</u></p> <p>非定型骨折には入院および外科手術を伴う侵襲的処置が必要となるなど、発現した場合に重篤化する可能性があることから、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、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"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後において、広く情報を収集し、<u>大腿骨、尺骨等の非定型骨折</u>の発現状況を把握するため。</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として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに<u>大腿骨、尺骨等の非定型骨折</u>に関する情報を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> |

| 重要な潜在的リスク | |
|--------------|--|
| | 大腿骨、尺骨等の非定型骨折の発現状況に関する情報を医療関係者および患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。 |
| 長い投与間隔によるリスク | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の投与間隔は1年と長いことから、患者の来院間隔が空き、本剤投与後の経過観察が十分に行われない可能性がある。これにより、ビスホスホネート製剤の重複投与や有害事象の確認・処置が遅れる等のリスクが想定される。添付文書においても投与間隔が空くことに対する注意喚起は行っているが、本剤製造販売後の使用実態下において当該リスクの発生が否定できないことから重要な潜在的リスクとして設定した。</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"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、長い投与間隔によるリスクを把握するため。</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として、添付文書の「重要な基本的注意」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに長い投与間隔によるリスクに関する情報を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 3. 患者カードの作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与間隔が1年と長いことを考慮し、来院間隔が空いた場合も患者の観察が適切に行われるよう医療従事者に促すために選択した。 ・ 患者に患者カードの携帯と医療関係者への提示を促すことにより、ビスホスホネート製剤による重複投与を回避するために選択した。 |

| 重要な不足情報 | |
|------------------|--|
| 腎機能障害患者への投与時の安全性 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の国内第III相試験（AK156-III-1試験）では、投与前のクレアチニン・クリアランス値が35 mL/min未満の患者を除外基準に定めていたこともあり、腎機能障害患者に対する本剤の使用経験は限られている。また、本剤は腎排泄型の薬剤である。腎</p> |

| 重要な不足情報 | |
|----------------------|--|
| | <p>機能障害患者では腎機能の低下に伴い本剤の曝露量が増加し、急性腎不全の発現リスクが増加する可能性がある。</p> <p>本剤の添付文書において、「中等度の腎機能障害のある患者」への投与を、「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載し注意喚起しているが、使用実態下において中等度腎機能障害患者を含めた腎機能障害患者での使用が想定されるため、腎機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。</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"> ・ 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における腎機能障害患者への投与状況および副作用発現状況を把握するため。</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として添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに、本剤は中等度の腎機能障害のある患者に投与された場合に急性腎不全を起こす恐れがある旨を記載して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を医療関係者および患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| 男性患者への投与時の安全性 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の国内第 III 相試験（AK156-III-1 試験）では、男性患者は女性患者に比べて症例数が限られていた（330 例中 21 例）。男性患者に本剤を投与した場合の安全性について明確な結論は得られないものの、使用実態下において男性患者での使用が想定されるため、男性患者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。</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"> ・ 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における男性患者への投与状況および副作用発現状況を把握するため。</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として、添付文書の「その他の注意」の項に男性患者に対する使用経験は少ない旨を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
|---------|

| |
|--------------------------------------|
| 男性患者に対する使用経験は少ない旨を医療関係者に周知するために選択した。 |
|--------------------------------------|

引用文献：

- 1) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28(4): 365-83.
- 2) Froelich K, Radeloff A, Kohler C, Mlynski R, Muller J, Hagen R, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:1219-25.
- 3) Salzman R, Hoza J, Perina V. Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review. *Otology & Neurotology*. 2013;34:209-13.
- 4) Kharazami M, Hallberg P, Persson U. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;51:e285–e287.
- 5) Wickham N, Crawford A, Carney AS, Goss AN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *J Laryngol Otol*. 2013;127:Suppl 2:S51-3.
- 6) Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11): 2267-94.
- 7) 転移性骨腫瘍に対するゾメタ長期投与後に生じた両尺骨近位部非定型骨折. 第 37 回中部日本手外科研究会・第 7 回中部日本ハンドセラピー研究会. 2020; 61.
- 8) 長期骨修飾薬投与後に両側非定型尺骨骨折を生じた 1 例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌/第 131 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会. 2018; 61: 160.

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|--------------------|---|
| 使用実態下における長期使用時の有効性 | |
| | 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本剤の長期投与時の有効性を確認するため選択した。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） |
| | 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、使用実態下における長期投与時の有効性の検討を目的とし、骨折、骨密度および骨代謝マーカーを有効性評価項目に設定し、有効性に関する情報を収集する。 詳細は、後述の2. 医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。 |

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・学会情報およ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（および実行） | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、アナフィラキシー</p> <p>重要な潜在的リスク：脳血管障害、心房細動、非定型大腿骨骨折*、長い投与間隔によるリスク</p> <p>*：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>重要な不足情報：腎機能障害患者への投与時の安全性、男性患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における長期投与の安全性および有効性について、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の副作用発現状況を把握し、承認時の発現傾向と問題となる違いがないこと ・ 骨折の発生頻度および骨密度、骨代謝マーカーの変化 ・ 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画案】</p> <p>調査実施期間：5年6ヵ月間</p> <p>患者登録期間：2年間</p> <p>予定症例数：1,000例</p> <p>実施方法：中央登録方式によるプロスペクティブ調査</p> <p>観察期間：3年間</p> <p>重点調査項目：以下の副作用が発現した患者を抽出し、当該事象発現状況等を詳細に検討する。</p> <p style="padding-left: 40px;">急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、アナフィラキシー</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予定症例数の設定根拠 国内外の臨床試験で認められた副作用について、製造販売後の使用実態下での発現状況を把握し、それらの発現傾向に問題となる違いがないことを確認できる症例数として1,000例を設定した。 ・ 観察期間の設定根拠 国内の臨床試験は2年間と限られた情報であったことから、使用実態下における2年間以上の長期投与時の安全性および有効性について確認するため、観察期間を3年間と設定した。 |

| |
|---|
| <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 安全性定期報告時：安全情報を包括的に検討する。・ 再審査申請時：調査結果中間報告書を作成する。・ 調査終了時：調査票のデータを固定した段階で、調査結果最終報告書を作成する。 <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>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、アナフィラキシーの発現状況を精査し、リスク最小化活動の改訂の要否を検討する。・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定の要否について検討する。 |
|---|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|----------------------|---|
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | |
| | 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）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 | |
| 添付文書およ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（リクラストの適正使用について）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、長い投与間隔によるリスク</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項の発現状況、早期発見および適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を医療従事者に提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 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】 評価の予定時期：安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策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、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> |
| 患者向け資材（リクラストの治療を始める患者さんへご注意いただきたいこと）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死、長い投与間隔によるリスク</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項の発現状況、予防方法、初期症状および発現時の対処方法等についての情報を患者に提供し、リスクと適正使用に関する確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者から医療従事者に提供、説明し、患者への資材提供および指導を依頼する。 ・ 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】 評価の予定時期：安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策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、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> |
| 患者カードの作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 顎骨壊死、長い投与間隔によるリスク</p> <p>【目的】</p> |

本資材を患者が医療従事者に提示することにより、医科-歯科連携を促進し、顎骨壊死発現のリスク軽減および早期発見を促す。また、投与間隔が空くことから、他の医療機関等におけるビスホスホネート製剤の重複投与回避を図る。

【具体的な方法】

- ・ 納入時に医薬情報担当者から医療従事者に提供、説明し、患者への資材提供および資材の活用について指導を依頼する。
- ・ 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】

評価の予定時期：安全性定期報告時

収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策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、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。

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 | | | | |
|---|--------------------|-----------------------------|------|-----------------|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告およ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 | 該当せず | 販売開始 6ヵ月後 | 終了 | 作成済み（平成29年7月提出） |
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | 1,000例 （予定症例数） | 安全性定期報告時 再審査申請時 調査終了時 | 実施中 | 再審査申請時 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 |
|----------------------|--------------------|-----------------------------|------|-----------------|
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | 1,000例 （予定症例数） | 安全性定期報告時 再審査申請時 調査終了時 | 実施中 | 再審査申請時 調査終了時 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|------------|------|
| 添付文書およ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 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始6ヵ月後 | 終了 |
| 医療従事者向け資材（リクラストの適正使用について）の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 患者向け資材（リクラストの治療を始める患者さんへご注意いただきたいこと）の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 患者カードの作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |