

令和 4 年 6 月 30 日 再審査時

**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**

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
提出年月日		令和4年6月30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	心血管系事象	該当なし
顎骨壊死・顎骨髄炎	外耳道骨壊死	
アナフィラキシー	間質性肺炎（関節リウマチ）	
大腿骨、尺骨等の非定型骨折		
治療中止後の多発性椎体骨折		
重篤な皮膚感染症		
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	使用実態下における関節リウマチ患者に対する有効性	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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
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
追加のリスク最小化活動
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）
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

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 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 60 mg シリンジ		
有効成分	デノスマブ (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1 シリンジ中にデノスマブ (遺伝子組換え) 60 mg/1 mL 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 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。 2. 関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制 通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 ヶ月に 1 回の投与においても、骨びらの 進行が認められる場合には、3 ヶ月に 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8月18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「低カルシウム血症」、
「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」、「アナフィラキシー」、「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」、及び
「重篤な皮膚感染症」、並びに「重要な潜在的リスク」である「心血管事象」、「外耳道骨壊
死」、及び「間質性肺炎（関節リウマチ）」の医薬品安全性監視活動の「追加の医薬品安全
性監視活動」の削除及び「選択理由」の変更
2. 「1.2 有効性に関する検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品
安全性監視活動」、及び「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」より、「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」を削除
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」より、「製造販
売後データベース調査（低カルシウム血症）」を削除
4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」である「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」及び「製造販売後デー
タベース調査（低カルシウム血症）」の実施状況及び報告書の作成予定日の変更
5. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」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」の実施状況及び報告書の作成予定日の変更
6. 「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）」の改訂
7. 「添付文書」の記載の「電子添文」への変更
8. 通知に基づく様式変更（軽微な変更）

変更理由：

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」及び「製造販売
後データベース調査（低カルシウム血症）」の終了のため
2. 「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」の終了のため
3. 「製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）」の終了のため
4. 「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」及び「製造販売
後データベース調査（低カルシウム血症）」の終了のため
5. 「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」の終了のため
6. 顎骨壊死に関する最新の知見に基づく改訂
7. 添付文書の電子化に伴う改訂
8. 通知に基づき様式を変更したため

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>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>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>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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低カルシウム血症の発現状況、カルシウム及びビタミン D の補充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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「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 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の提供（関節リウマチ） 2. 患者向け資材の提供（関節リウマチ） <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>
<p>顎骨壊死・顎骨骨髓炎</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<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><small>*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</small></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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における ONJ 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の提供（関節リウマチ） 2. 患者向け資材の提供（関節リウマチ） <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>
<p>アナフィラキシー</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"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるアナフィラキシー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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「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 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <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>

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：

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]）、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^{1),2),3)}。また、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。

- 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): 2267-94.
- 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】

製造販売後における大腿骨、尺骨等の非定型骨折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

【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：

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、骨吸収マーカールは一過性に亢進した後、最終投与から 24 ヶ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 ヶ月以内に投与前と同程度まで低下した⁴⁾。

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 ヶ月以降）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⁵⁾。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 ヶ月（中央値）であった。

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⁶⁾、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。

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。

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。

4) Bone HG, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(4): 972-80

5) Jacques PB, et al.: Arthritis & 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.

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>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. <u>電子添文</u>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 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <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>重篤な皮膚感染症</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、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：<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>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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重篤な皮膚感染症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 <ul style="list-style-type: none"> 1. <u>電子添文</u>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 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <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>

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 7),8),9),10),11),12),13)。

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>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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心血管事象の発現状況を把握するため。</p> <hr/> <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. <u>電子添文</u>の「11.2 その他の副作用」の項に高血圧を記載し注意喚起 <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更なるリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。</p>
外耳道骨壊死	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</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> <hr/> <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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> <hr/> <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"> 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、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>

間質性肺炎（関節リウマチ）	
	<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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺炎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 <p>なし</p> <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： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 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 <small>の</small> 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	
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）	
<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、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>【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>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>	
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。

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	終了	作成済み （2021年9月提出）
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	終了	作成済み （2021年9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
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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 報告書作成時（調査終了時） 安全性定期報告作成時 	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>(2021年9月提出)</u>

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
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作成以前より開始