

イベニティ皮下注105 mgシリンジ
に係る
医薬品リスク管理計画書

アムジェン株式会社

イベニティ皮下注 105 mg 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	イベニティ皮下注105 mg シリンジ	有効成分	ロモソズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	アムジェン株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和6年4月26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】
過敏症	重篤な心血管系事象	腎機能障害患者における安全性
低カルシウム血症	顎骨壊死	
	非定型大腿骨骨折	
	過骨症	
	胎児へのリスク	
	治療終了・中止後の安全性	
	抗体産生の影響	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
製造販売後データベース調査(低カルシウム血症、腎機能障害患者における安全性)
製造販売後データベース調査(重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
医療従事者向け資材(イベニティの適正使用について)の作成、配布
患者向け資材(患者カード)の作成、配布
患者向け資材(イベニティ治療を受ける患者さんご家族へイベニティ治療でご注意いただきたいこと)の作成、配布

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：アムジェン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年1月8日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	23100AMX00004000
国際誕生日	2019年1月8日		
販売名	イベニティ皮下注 105 mg シリンジ		
有効成分	ロモソズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	プレフィルドシリンジ（PFS）1シリンジ（1.17 mL）中にロモソズマブ（遺伝子組換え）105 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を1ヵ月に1回、12ヵ月皮下投与する。		
効能又は効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症		
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			

変更の履歴

前回提出日：令和5年12月28日

変更内容の概要：

- ① 製造販売後データベース調査（重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性）について、医薬品安全性監視計画の概要に詳細を追記、及び医薬品安全性監視計画の一覧へ想定症例数を追記。
- ② 「患者向け資材（患者カード）の作成、配布」の実施状況を「実施中」に変更。（軽微変更）

変更理由：

- ① 調査計画を提出するため。
- ② 記載整備のため。

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	
過敏症	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>全てのモノクローナル抗体にはアナフィラキシーを含む過敏反応の潜在的なリスクがある。ロモソズマブ群はプラセボ群より過敏症関連事象の発現割合は低かったが、ロモソズマブと血管浮腫、多形紅斑、発疹、皮膚炎、蕁麻疹を含む過敏症関連事象との関連性が示されていること、過敏症に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った事象がロモソズマブ群でプラセボ群と比較して多く認められていること、市販予定製剤（90 mg/mL 製剤）において臨床試験用製剤（70 mg/mL 製剤）よりも多く認められていることから、過敏症を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>臨床試験データでは、日本人集団（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 20070337 試験及び 20101291 試験での 12 カ月間のプラセボ対照解析対象集団中の日本人被験者）で過敏症関連事象の発現割合は、ロモソズマブ群で 9.4%（29/308 例）、プラセボ群で 12.4%（38/307 例）であった。重篤な有害事象はロモソズマブ群で 1 例（0.3%）報告された。</p> <p>国内外の臨床データでの過敏症関連事象の発現割合は、ロモソズマブ群で 6.7%（249/3695 例）、プラセボ群で 6.9%（253/3689 例）であった。重篤な有害事象はロモソズマブ群で 0.2%（7/3695）、プラセボ群で 0.1%未満（1/3689 例）報告された。</p> <p>また、臨床試験用製剤（70 mg/mL 製剤）と市販予定製剤（90 mg/mL 製剤）を使用した試験（20120156 試験）において、過敏症関連事象の発現割合は、プラセボ群 5.8%（3/52 例）、70 mg/mL 製剤群 2.5%（3/119 例）、90 mg/mL 製剤群 11.4%（14/123 例）であり、90 mg/mL 製剤群では 70 mg/mL 製剤群と比較して発現割合が高かった。</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>臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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電子化された添付文書（以下、電子添文）の「禁忌」及び「その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における過敏症関連事象の発現状況を医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

低カルシウム血症

重要な特定されたリスクとした理由：

ロモソズマブによるスクレロシン阻害により、投与初期に急激に骨量が増加し、カルシウムなどの骨形成に関与する基質に対する需要が大きくなることから血清カルシウム濃度が減少する可能性がある。国内外の臨床試験データでロモソズマブを投与された被験者にアルブミン補正血清カルシウム値でグレード1及び2を示した被験者が認められたこと、重度の腎機能障害者又は末期腎不全患者では低カルシウム血症の患者が認められたこと、悪化した場合重篤な転帰を辿る可能性があ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。

国内外の臨床試験データ（20070337 試験、20060326 試験及び20101291 試験）での低カルシウム血症は、プラセボ群 0/3689 例、ロモソズマブ群 1/3695 例に認められ、アルブミン補正血清カルシウム値でグレード1以上の低下した患者の発現割合はロモソズマブ群 0.4%

（14/3695 例）、プラセボ群 0.1%（5/3689 例）でグレード3又は4の血清カルシウム低下が認められた被験者はいなかった。日本人集団では低カルシウム血症を発現した患者はいなかった（0/308 例）。また、ロモソズマブを投与された被験者にアルブミン補正血清カルシウム値でグレード3以上になった被験者もいなかった。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。

【選択理由】

本剤による低カルシウム血症の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、低カルシウム血症の発現に関連するリスク因子を検討するため、低カルシウム血症の発現割合、重篤性、発現時期等の情報を収集する。本剤の使用、患者背景、当該事象の発現に関する情報等を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。

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「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」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに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。
 1. 医療従事者向け資材（イベニティの適正使用について）の作成、配布
 2. 患者向け資材（イベニティ治療を受ける患者さんとご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと）の作成、配布

【選択理由】

低カルシウム血症の発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、電子添文及び医療従事者向け資材にて、医療従事者に対し本剤による低カルシウム血症の発現リスクの詳細及び

具体的な対応に関する情報を提供する。また、患者向け資材にて、患者又はその家族に対しては疑われる症状・徴候が認められた際には直ちに医療機関を受診することを促す。

重要な潜在的リスク

重篤な心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

大動脈及び血管の石灰化巣にスクロステチンの発現が確認されたため、ロモソズマブによるスクロステチンの阻害は、血管の石灰化を促進又は悪化させる理論的な懸念がある。しかし、スクロステチン発現の欠如または低下により全身性の骨形成促進を示す硬結性骨化症又は van Buchem 病患者において、血管石灰化又は心血管疾患の早期発症の増加は報告されていない。また、非臨床試験データではロモソズマブが心血管系の機能又は心血管系事象発現には影響していないことが示唆されている。しかしながら、重篤な心血管系事象についてプラセボを対照とした 20070337 試験（日本人含む）ではプラセボとの不均衡は示されなかったが、アレンドロネートを対照とした 20110142 試験（日本人は含まない）では不均衡が認められたため重要な潜在的リスクとした。

20070337 試験において、12 カ月間の二重盲検期間中、重篤な心血管系事象と判定された事象の発現割合は、全被験者集団でロモソズマブ群 1.3% (46/3576 例)、プラセボ群で 1.3% (46/3581 例) [オッズ比：1.00；95% CI：0.66、1.51] であり、心筋梗塞の発現割合はロモソズマブ群 0.3% (9 例)、プラセボ群 0.2% (8 例)、脳卒中ではロモソズマブ群 0.2% (8 例)、プラセボ群 0.3% (10 例) であった。日本人集団においても重篤な心血管系事象と判定された事象は、ロモソズマブ群 0.8% (2/245 例)、プラセボ群 0.4% (1/244 例) [オッズ比：2.00；95% CI：0.18、22.20] であり、それぞれロモソズマブ群とプラセボ群は同程度であった。

一方、海外で実施された閉経後骨粗鬆症女性を対象とした二重盲検、アレンドロネート対照第 III 相試験（20110142 試験：日本人は組み入れられていない）では、重篤な心血管系事象と判定された事象の発現割合は、全被験者集団でロモソズマブ群 2.5% (50/2040 例)、アレンドロネート群 1.9% (38/2014 例) [オッズ比：1.31；95% CI：0.85、2.00] であり、心筋梗塞の発現割合はロモソズマブ群 0.8% (16 例)、アレンドロネート群 0.2% (5 例)、脳卒中ではロモソズマブ群 0.6% (13 例)、アレンドロネート群 0.3% (7 例) であった。

なお、市販後において、本剤との関連性は明確ではないが、重篤な心血管系事象を発現し死亡に至った症例も報告されている。

	<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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与と重篤な心血管系事象発現との関連性を検討するために、比較対照を設定したデータベース調査を行う。本剤及び対照薬の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を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とする。</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電子添文の「警告」、「効能又は効果に関連する注意」、「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」及び「その他の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに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（イベニティの適正使用について）の作成、配布 2. 患者向け資材（患者カード）の作成、配布 3. 患者向け資材（イベニティ治療を受ける患者さんにご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>心血管系事象の発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、電子添文及び医療従事者向け資材にて、医療従事者に対し本剤による心血管系事象の発現リスクの詳細及び具体的な対応に関する情報を提供する。また、患者向け資材にて、患者に本剤投与による心血管系事象のリスクを理解させる。さらに、患者カードの携帯を促すことにより、心血管系事象の早期発見、早期受診を促し、心血管系事象の治療を受ける場合には医療従事者へ本剤投与の情報を確実に提供する。</p>

顎骨壊死

重要な潜在的リスクとした理由：

骨吸収抑制薬の使用に伴い、顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw：ONJ）が認められている。ONJの病因は明らかでないが、ロモソズマブには骨吸収抑制作用があることから理論的には侵襲的歯科治療後や歯牙破折での骨修復の妨げとなり、それ自身又はそれに未知のメカニズムが加わることでONJを発現するリスクとなる可能性があるため重要な潜在的リスクとした。

非臨床データの所見では、ロモソズマブに生涯曝露されたラットにおける歯疾患及び炎症は、壊死骨の露出といったようなONJ様所見を示さなかった。抗スクレロシン抗体投与は限局性歯周炎の卵巣摘出ラットモデルで歯槽骨頂部の高さ及び骨量を増加させた。骨折治癒モデルでは、傷害に応じた局所の破骨細胞活性は、ビスホスホネート及びRANKL阻害剤と比較して、抗スクレロシン抗体投与により良好に維持された。

日本人集団（20070337試験）において、12カ月間のプラセボ対照解析対象集団ではONJと判定された被験者はいなかった。しかし、本試験の本剤投与群の二重盲検期間後にONJが1例認められた。この症例は、非重篤な歯周炎の有害事象の既往のある被験者で、二重盲検期間後のデノスマブを1回投与後にONJを発現した。本事象はデノスマブによる副作用と判断され、二重盲検期に投与された本剤との因果関係は否定された。また、20101291試験ではONJの疾患判定は行われなかったが、事象としてONJは報告されていない。

このほか国内外での臨床データでは本剤投与期間中に歯茎の治癒の遅れをONJと判定された症例が1例（0.1%未満）認められた。この症例はビスホスホネート系薬剤使用歴、化学療法歴、放射線治療歴及び癌の既往がなく、本剤投与開始後363日に治癒不良を発現した。重症度はグレード1（軽度）であり、不適合義歯の継続使用が原因と判断され、本剤との関連性は否定された。

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】

顎骨壊死の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により顎骨壊死の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに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。
 1. 医療従事者向け資材（イベニティの適正使用について）の作成、配布
 2. 患者向け資材（患者カード）の作成、配布
 3. 患者向け資材（イベニティ治療を受ける患者さんご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと）の作成、配布

【選択理由】

ONJ の発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、電子添文及び医療従事者向け資材にて、医療従事者に対し本剤による ONJ の発現リスクの詳細及び具体的な対応に関する情報を提供する。また、患者向け資材にて、患者に本剤投与による顎骨壊死のリスクを理解させ、早期発見、早期受診を促し、歯科・口腔外科受診時には医療従事者へ本剤投与の情報を確実に提供する。

非定型大腿骨骨折

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外の臨床データでは少数例ではあるがロモソズマブ群で非定型大腿骨骨折（atypical femoral fracture：AFF）が認められていること、ロモソズマブは、骨吸収抑制活性を含むデュアル・エフェクトを有するため、AFFのリスクが増加する懸念があることからAFFを重要な潜在的リスクとした。

日本人集団（20070337試験）において、12カ月間のプラセボ対照解析対象集団ではAFFと判定された症例はなかった。20101291試験ではAFFの疾患判定は行われなかったが、事象としてAFFは報告されていない。

国内外の臨床試験データでは右大腿骨骨幹部を骨折しグレード3（重度）として報告された1例がAFFと判定された。このAFFは、ロモソズマブ3.5カ月間投与後に発症したこと、及び治験開始前に骨折部位に前駆痛の既往歴があったことから、スクリーニング時にビタミンDが低値だったこの被験者では特発性事象である可能性が高かった。

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】

非定型大腿骨骨折の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により非定型大腿骨骨折の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに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。
 1. 医療従事者向け資材（イベニティの適正使用について）の作成、配布
 2. 患者向け資材（イベニティ治療を受ける患者さんとご家族へ イベニティ治療でご注意ください）の作成、配布

【選択理由】

AFFの発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、電子添文及び医療従事者向け資材にて、医療従事者に対し本剤によるAFFの発現リスクの詳細及び具体的な対応に関する情報を提供する。また、患者向け資材にて、患者又はその家族に対しては疑われる症状・徴候が認められた際には直ちに医療機関を受診することを促す。

過骨症

重要な潜在的リスクとした理由：

神経障害を伴う過骨症は、硬結性骨化症及び van Buchem 病の特徴である。過骨症の可能性のある事象の発現割合は低いですが、ロモソズマブによる骨形成促進が骨の肥厚に関与する可能性があるため重要な潜在的なリスクとした。

ロモソズマブの非臨床試験では過骨症又は長骨や頭蓋骨の肉眼的な肥厚が臨床曝露量の 38～93 倍の曝露量でラットに観察されたが、有害な影響は認められなかった。

臨床試験データでは、日本人集団（20070337 試験及び 20101291 試験）では過骨症の可能性のある事象の発現割合はロモソズマブ群で 3.2%（10/308 例）、プラセボ群で 2.6%（8/307 例）であり、重篤な有害事象の報告はなかった。国内外の臨床試験データにおいて過骨症の可能性のある有害事象の発現割合は低かった（ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.8%）。

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】

過骨症の発現頻度は高くないと考えられることから、通常の安全性監視活動により過骨症の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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】

現時点において過骨症の発現リスクは明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の過骨症の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

胎児へのリスク

重要な潜在的リスクとした理由：

ロモソズマブの治療対象（男性及び閉経後の女性）とは関係性は低いですが、ヒト胎児の発育に低いながらもリスクが存在することから胎児へのリスクを重要な潜在的リスクとした。

胚・胎児発生試験、受胎能及び胚発生に関する総合的な試験、並びに出生前及び出生後の発生試験では、ラットを用いてロモソズマブが生殖及び発生に及ぼす影響を評価した。検討した最高用量（300 mg/kg）で母動物 75 腹中 1 腹、同腹児に骨格異常（合指及び多指）が認められたが、結果の重要性（1 匹での発現、ロモソズマブ曝露量が群平均未満、母動物における抗ロモソズマブ抗体の存在、母体及び胎児の曝露量が大幅に多い場合でも骨格奇形がないなど）に鑑み、これらの所見はロモソズマブと関連なしと結論付けられた。

すべての胚・胎児発生試験におけるロモソズマブによる影響は、ラットに 300 mg/kg 投与時に第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率のわずかな増加が認められた。この変異は、ラットの正常な骨格の発達がやや遅延したことを示しており、ヒトでは認められない骨格の形成過程で生じたもので、母ラットの曝露量がロモソズマブ 210 mg を QM 皮下投与したヒトの 30 倍以上の場合に認められた。これらのデータは、ロモソズマブがヒト胎児の発達に対して低リスクであることを示している。

ロモソズマブの臨床試験では、ロモソズマブの投与を受けた女性の妊娠は報告されていないが、ロモソズマブの投与を受けた男性の女性パートナーの妊娠が 1 例報告された。女性パートナーは家族計画の理由で中絶した。有害事象は報告されなかった。

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】

本剤の使用実態下において、妊婦に投与されることは極めて少ないと考えられることから、通常の安全性監視活動により胎児へのリスクに関する国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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「妊婦」及び「授乳婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

現時点において、臨床試験成績から本剤投与による胎児へのリスクについて明確ではないものの、ラットを用いた生殖発生毒性試験において胎児へのリスクに関する所見を医療従事者に提供する。

治療終了・中止後の安全性

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験でロモソズマブ投与終了後において一過性の骨吸収の亢進が認められていること、他の骨吸収抑制作用を有する抗体製剤において治療中止後に一過性の骨吸収の亢進、並びに多発性椎体骨折のリスク増加が認められたとの報告があること等を踏まえ、治療終了・中止後の安全性を重要な潜在的リスクに設定した。

海外第Ⅱ相試験（20060326 試験）において、初期投与期（投与 0～24 カ月）に本剤が投与された後、プラセボ対照デノスマブ継続期（投与 24～36 カ月）にプラセボが投与された被験者では、初期投与期に増加した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度の低下が認められた。また、骨代謝マーカーについて、骨形成マーカーである血清 PINP（Ⅰ型コラーゲン架橋 N テロペプチド）は投与 24 カ月時にベースライン値よりも低値を示し、投与 36 カ月時までにベースライン付近に戻った。骨吸収マーカーの血清 CTX（Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）は投与 24 カ月時にベースライン付近の値を示し、プラセボ投与期間中にベースライン値を超えて上昇した後、投与 36 カ月時までにベースライン付近の値に戻った。追跡期（投与 48～72 カ月）の無治療群においても同様の傾向が認められ、本剤の骨密度及び骨代謝マーカーに対する作用は可逆的であった。一方、初期投与期（投与 0～24 カ月）に本剤が投与され、プラセボ対照デノスマブ継続期にデノスマブが投与された被験者では、骨形成及び骨吸収マーカーの低下並びに骨密度の持続的な増加が認められた。

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】

通常の安全性監視活動により治療終了・中止後の安全性に関する国内外での知見の収集に努め、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに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。

1. 医療従事者向け資材（イベニティの適正使用について）の作成、配布

【選択理由】

治療終了・中止後のリスクを医療従事者に対し情報提供することで、適正使用の推進および安全性の確保を図る。

抗体産生の影響

重要な潜在的リスクとした理由：

抗体には、医薬品の活性の低下や消失、内因性分子の中和、過敏反応などの種々の作用がある。抗ロモズマブ抗体の臨床的重要性は明らかではなく、臨床試験において抗ロモズマブ抗体出現による有効性、安全性への影響は認められていない。しかしながら、抗ロモズマブ抗体産生が生体へ潜在的に影響する可能性が考えられることから抗体産生の影響を重要な潜在的リスクとした。

日本人集団（20070337 試験及び 20101291 試験）ではロモズマブを投与された全被験者で、いずれかの時点で抗ロモズマブ抗体陽性であった被験者は 20.8%（64/308 例）、中和抗体陽性の被験者は 0 例であった。ロモズマブ開始時に既に抗ロモズマブ抗体が存在していた被験者は 3 例（1.0%）、中和抗体陽性の被験者は 0 例であった。ロモズマブ投与開始以降にロモズマブ群の被験者の 19.8%（61/308 例）が抗ロモズマブ抗体陽性（一過性に陽性となった被験者は 8.1%）となった。中和抗体陽性となった被験者は 0 例であった。

国内外での臨床データでは、ロモズマブ群の 17.8%（656/3689 例）はいずれかの時点で抗ロモズマブ抗体陽性であり、0.2%（6/3689 例）はいずれかの時点で中和抗体陽性であった。ベースライン後の結果が得られている被験者のうち、ベースライン時に陰性又はベースライン時の結果が得られていない被験者では、18.1%（634/3510 例）は抗ロモズマブ抗体陽性、0.2%（6/3510 例）は中和抗体陽性であった。

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】

抗ロモズマブ抗体出現による有効性、安全性への影響は認められておらず、中和抗体陽性となる患者の割合は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により抗ロモズマブ抗体産生と関連する可能性がある有害事象の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

現時点において、臨床試験成績から本剤投与による抗体産生への影響について明確ではないものの、臨床試験での抗体産生の発現状況や有効性・安全性への影響について医療従事者に提供する

重要な不足情報

腎機能障害患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

腎機能障害者では 1,25(OH)₂ ビタミン D の産生能が低下しうることを踏まえると、ロモソズマブ投与による低カルシウム血症のリスクが高まること、及び腎機能障害患者のうち、特に透析を要する患者では、一般に血管石灰化のリスクが高いことが想定される。

臨床試験における重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与例数が少ないことから重要な不足情報とした。

腎機能障害患者におけるロモソズマブの PK、PD 及び安全性を検討するため、24 例の被験者（健康被験者 8 例、ステージ 4 の腎機能障害患者又は血液透析を必要とするステージ 5 の慢性腎臓病 [CKD] 患者各 8 例）を対象に実施された第 I 相試験（20110227 試験）で、ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例及び血液透析を必要とするステージ 5 の CKD 患者 4 例に低カルシウム血症が認められた。これらの事象は Grade 3 の非重篤な無症候性低カルシウム血症を 2 回報告した 1 例（ステージ 5 の CKD 患者）を除き、CTCAE Grade 2 以下であった。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。

【選択理由】

腎機能障害と低カルシウム血症発現及び重篤な心血管系事象発現との関連性を検討するために、データベース調査を行う。

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「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

腎機能障害患者に対する十分な情報がないこと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。

1.2 有効性に関する検討事項

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、不具合、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（低カルシウム血症、腎機能障害患者における安全性）	
<p>【安全性検討事項】 低カルシウム血症、腎機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】 使用実態下における低カルシウム血症 of リスク因子を検討する。また、腎機能障害と低カルシウム血症発現との関連性を検討する。</p> <p>【実施計画案】 データベース：MID-NET データ期間：2009年1月1日～2026年1月31日 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：骨粗鬆症患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：以下 of いずれか of 骨吸収抑制薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ デノスマブ ・ ビスホスホネート製剤 ・ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター <p>想定症例数：曝露群 4,200 例、対照群 30,069 例</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：臨床検査値（血清カルシウム値、血清アルブミン値） 本調査 of アウトカムは診療ガイドラインに基づき臨床検査値のみで定義し、臨床検査値による定義は客観的な指標であることから、バリデーション試験は実施しない。</p> <p>【実施計画 of 根拠】 低カルシウム血症及び腎機能障害患者における安全性を評価する上で必要なデータ of 取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査デザイン： 低カルシウム血症 of 発現、重篤性、発現時期等 of 情報を収集するため、研究対象とする集団（コホート）を経時的に追跡し、イベント of 発生を測定するデザインであるコホートデザインが適切と考えた。 ・ 想定症例数： 	

	<p>組み入れ期間において、本剤群は 4,200 例程度、対照群は 30,069 例程度と予測された。また、腎機能障害を有する患者について、本剤群は約 3,700 例、対照群は約 26,300 例と予測された。</p> <p>なお、対象とする部分集団が 1 群 1,500 例であり、当該部分集団における発現割合が 0.4～3.0%、対照群に対する本剤群のリスク比が 1.45～2.56 の場合、対応する 95%信頼区間の下限値は 1 を超える可能性があると考えられた。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために、承認後 3 年及び 5 年に集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。</p> <p>報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、承認後 7 年に解析を実施し、報告書を作成する。</p> <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>低カルシウム血症及び腎機能障害患者における安全性について、好発時期やリスク因子等の新たな知見が得られた場合には、リスク最小化活動の変更要否を検討する。</p> <p>得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。</p>
<p>製造販売後データベース調査（重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>本剤処方後の重篤な心血管系事象の発現頻度と、類薬処方後の重篤な心血管系事象の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の使用と重篤な心血管系事象の発現との関連性を評価する。また、腎機能障害と重篤な心血管系事象との関連性を検討する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>データベース：MID-NET</p> <p>データ期間：2009 年 1 月 1 日～2025 年 12 月 31 日（予定）</p> <p>調査デザイン：<u>コホートデザイン</u></p> <p>対象集団：骨粗鬆症患者</p> <p>曝露群：本剤処方患者</p> <p>対照群：<u>副甲状腺ホルモン薬、経口アレンドロン酸</u></p> <p>想定症例数：<u>曝露群 3,850 例</u></p> <p style="padding-left: 40px;"><u>対照群 副甲状腺ホルモン薬 8,500 例、経口アレンドロン酸 60,000 例</u></p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目</p> <p><u>重篤な心血管系事象：傷病名、検査、医薬品処方、診療行為</u></p> <p><u>なお、上記アウトカム定義決定に際しては、論文もしくは MID-NET 利活用者向け提供資料中のバリデーション研究結果を参照した。</u></p> <p>【実施計画の根拠】</p>

重篤な心血管系事象及び腎機能障害患者における安全性を評価する上で必要なデータの取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する。

・ 調査デザイン：

比較対照をおいて評価するため、本剤と臨床的位置付けが類似している副甲状腺ホルモン薬、重篤な心血管系事象の発現割合に不均衡が認められた本剤の海外臨床試験において対照群であったアレンドロン酸それぞれを対照群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症例数は、本剤群は 3,850 例程度、対照群は副甲状腺ホルモン薬 8,500 例、経口アレンドロン酸 60,000 例程度である。

なお、ハザード比 1.0 を仮定した場合のハザード比の 95%信頼区間について検討した。副甲状腺ホルモン薬を対照薬とした場合、追跡期間 0.6 (年) 及び心血管イベント発現率 0.004 の条件で [0.45、2.18]、追跡期間 0.8 (年) 及び心血管イベント発現率 0.01 の条件で [0.66、1.54]、経口アレンドロン酸を対照薬とした場合、追跡期間 0.6 (年) 及び心血管イベント発現率 0.004 の条件で [0.50、1.91]、追跡期間 0.8 (年) 及び心血管イベント発現率 0.01 の条件で [0.70、1.45] である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために、承認後 3 年及び 5 年に集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。

報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、承認後 7 年に解析を実施し、報告書を作成する。

【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】

重篤な心血管系事象及び腎機能障害患者における安全性について、本剤との関連性が明らかになったと判断された場合あるいは新たな知見が得られた場合には、リスク最小化活動の変更要否を検討する。

得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

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（イベントの適正使用について）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な心血管系事象、低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、治療終了・中止後の安全性</p> <p>【目的】 医療従事者に対して、本剤による副作用の可能性、及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療従事者に提供、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> <p>【節目となる予定の時期及び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】 定期報告作成時に収集された安全性情報の検討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（患者カード）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な心血管系事象、顎骨壊死</p> <p>【目的】 患者に対して、本剤による治療、および、治療前及び治療中の注意事項、副作用の初期症状と対処等に関する情報を提供するとともに、本資材を患者が医療従事者に提示することにより他院・他科との連携を促進する。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療従事者に提供、説明し、患者への提供を依頼する。 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び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】 定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討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（イベニティ治療を受ける患者さんご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと）の作成、配布

【安全性検討事項】

重篤な心血管系事象、低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折

【目的】

患者に対して、本剤による治療、および治療前及び治療中の注意事項、副作用の初期症状と対処等に関する情報を提供することにより、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に情報提供を行う。

【具体的な方法】

MR が医療従事者に提供、説明し、患者への提供を依頼する。

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及び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】

定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討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、不具合、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	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済み（2019年10月提出）
製造販売後データベース調査 （低カルシウム血症、腎機能障害患者における安全性）	想定症例数： 曝露群 4,200 例 対照群 30,069 例	・安全性定期報告時（承認後3年及び5年の集積状況確認時） ・報告書作成時	計画中	2026年12月予定
製造販売後データベース調査 （重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性）	想定症例数： <u>曝露群 3,850 例</u> <u>対照群 8,500 例</u> もし <u>くは 60,000 例</u>	・安全性定期報告時（承認後3年及び5年の集積状況確認時） ・報告書作成時	計画中	2026年12月予定

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
該当なし				

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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6カ月後	終了
医療従事者向け資材（イベントの適正使用について）の作成、配布	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（患者カード）の作成、配布	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（イベント治療を受ける患者さんとご家族へイベント治療でご注意いただきたいこと）の作成、配布	安全性定期報告書提出時	実施中