

イベニティの 適正使用について

- ◆ 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

ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤 薬価基準収載



イベニティ[®] 皮下注105mg
シリンジ

ロモズマブ(遺伝子組換え)注
生物由来製品、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

EVENITY[®]

1. 警告

海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象(虚血性心疾患又は脳血管障害)の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。また、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。

本剤の投与にあたっては、骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。

また、本剤による治療中は、心血管系事象の発現がないか注意深く観察するとともに、徴候や症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[5.1、5.2、8.3、9.1.1、15.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低カルシウム血症の患者[低カルシウム血症が悪化するおそれがある][8.1、8.2、9.2.1、11.1.1参照]

はじめに

イベニティ[一般名：ロモズマブ(遺伝子組換え)]は、ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体で、スクレロスチンをターゲットに創薬された骨粗鬆症治療薬です。

スクレロスチンは骨細胞によって骨の内部で産生される糖タンパク質であり、骨芽細胞系細胞でWntシグナル伝達を抑制することで、骨芽細胞による骨形成を抑制するとともに破骨細胞による骨吸収を促進します。

イベニティはスクレロスチンに結合してスクレロスチンの働きを抑制することで、骨形成を促進し骨吸収を抑制するデュアル・エフェクトを示します。

このような作用機序をもつイベニティは、2019年1月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能又は効果として、日本で製造販売承認を取得、同年3月4日に販売を開始しました。

イベニティの有効性と安全性については、骨粗鬆症患者を対象とした国内外の臨床試験で検証されており、イベニティ投与の際には適用患者の選択が重要です。

また重篤な心血管系事象、低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折の発現や治療終了・中止後の安全性に十分注意していただく必要があります。

本冊子は、イベニティの投与にあたりイベニティのベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択していただくために作成いたしました。イベニティ投与による治療において本冊子をご活用いただきたくお願い申し上げます。

目次

■ はじめに	1
■ 効能又は効果	3
■ 注意すべき有害事象	5
◆ 重篤な心血管系事象	5
1. イベニティと心血管系事象の関連	5
2. 重篤な心血管系事象の対策	6
3. 臨床試験における重篤な心血管系事象の発現状況	8
◆ 低カルシウム血症	10
1. イベニティと低カルシウム血症の関連	10
2. 低カルシウム血症の対策	10
3. 臨床試験における低カルシウム血症の発現状況	11
◆ 顎骨壊死	13
1. イベニティと顎骨壊死の関連	13
2. 顎骨壊死の対策	14
3. 臨床試験における顎骨壊死の発現状況	14
◆ 非定型大腿骨骨折	15
1. イベニティと非定型大腿骨骨折の関連	15
2. 非定型大腿骨骨折の対策	15
3. 臨床試験における非定型大腿骨骨折の発現状況	15
◆ 治療終了・中止後の安全性	16
1. 治療終了・中止後の安全性について	16
2. 治療終了・中止後の対策	16
3. 臨床試験における治療終了後の骨折の発現状況	16
■ 試験概要	17
■ 引用文献	19

効能又は効果

電子化された添付文書

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載等を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とすること。[1.参照]

- ・骨密度値が $-2.5SD$ 以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
- ・腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満
- ・既存椎体骨折の数が2個以上
- ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3

5.2 本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。[1.、8.3、9.1.1、15.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

厚生労働省保険局医療課長より通知(保医発0913第1号令和元年9月13日)

(6)イベニティ皮下注105mg シリンジ

- ① 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意に、「本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載等を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とすること。
- ・骨密度値が $-2.5SD$ 以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
 - ・腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満
 - ・既存椎体骨折の数が2個以上
 - ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3]
- と記載されているので、使用にあたっては十分留意すること。

骨折の危険性の高い骨粗鬆症の基準として、WHOにおける重症骨粗鬆症の定義や原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)に示されている基準が目安となります(4ページ)。

これらの何れかの基準を満たす骨粗鬆症患者は骨折の危険性が高いことが科学的に裏付けられています。

骨折の危険性の高い骨粗鬆症の目安となる基準

WHOにおける重症骨粗鬆症の定義¹⁾

- ◆骨密度値が-2.5SD以下で、1個以上の脆弱性骨折を有する。

※骨密度値-2.5SDはYAM約70%を示す²⁾。

原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)に示されている骨折の危険性の高い骨粗鬆症を単一の危険因子で規定できるもの³⁾


- ◆腰椎骨密度が-3.3SD未満
- ◆既存椎体骨折の数が2個以上
- ◆既存椎体骨折の半定量評価法によるグレード3

※骨密度値-3.3SDはYAM約60%を示す²⁾。

椎体変形の半定量的評価法(semiquantitative method: SQ法)

椎体の変形を目視により下図と比較してグレード0から3までに分類する。
グレード1以上に該当する場合を椎体骨折と判定する。




グレード0: 正常






椎体高/椎体面積

グレード1: 軽度の変形
約20~25%低下/約10~20%減少




楔状変形 両凹変形 圧挫変形



グレード2: 中等度の変形
約25~40%低下/約20~40%減少



グレード3: 高度の変形
約40%低下/約40%減少



Genant HK, et al: J Bone Miner Res 8 (9): 1137, 1993 [R-08222/ROM00290]より改変

保険診療の審査基準については、各地域の審査支払機関にご照会ください。

注意すべき有害事象

重篤な心血管系事象

1. イベニティと心血管系事象の関連

大動脈および血管の石灰化巢にスクレロシンの発現が認められたとの報告があり⁴⁾、イベニティによるスクレロシンの阻害は、血管の石灰化を促進または悪化させる懸念が理論的には考えられます。しかし、非臨床試験データではイベニティが心血管系の機能また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ます^{5,6)}。また、スクレロシンの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または van Buchem病患者において、血管石灰化または心血管疾患の早期発症の増加は報告されていません⁷⁾。なお、イベニティとの関連性は明確ではありませんが、市販後において重篤な心血管系事象を発現し死亡に至った症例が報告されています。

重篤な心血管系事象について

心血管系事象は国や人種を問わず身体障害および早期死亡の主要原因の1つです。心血管系事象には狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中などが挙げられます。基礎病変としてはアテローム性動脈硬化症が重要で、長い年月をかけて発症し、一般に中年期に症状が発現する頃には多くは進行しています。心血管系事象は喫煙、肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病などがリスク因子として挙げられ、症状として胸痛、冷汗、意識低下、意識消失、片側の手足のしびれなどがあらわれます。

2.重篤な心血管系事象の対策

[注意が必要な患者]

- ◆ 心血管系事象(虚血性心疾患または脳血管障害)の発現リスクが高い患者。少なくとも、過去1年以内の心血管系事象の既往歴のある患者に対して、イベニティの投与は避けること。
- ◆ 心血管系事象治療中の患者、あるいはこれらの発現リスクが高い疾患の治療中の患者

[患者への指導内容]

- ◆ イベニティ投与中に胸痛、冷汗、意識低下、意識消失、片側の手足のしびれなどの症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診すること。
- ◆ 心血管系事象発現のリスクが高い患者に対し、イベニティ投与による重篤な心血管系事象のリスクを理解させ、患者の家族の支援のもと、早期発見、早期受診すること。
- ◆ 心血管系事象発現時に、医療従事者へイベニティ投与の情報を確実に提供するために、イベニティの患者カードを携帯、提示すること。

虚血性心疾患または脳血管障害を発症するリスクは、心筋梗塞または脳卒中などの発現後早期に高く、その再発リスクは経時的に低下することが心血管系事象発症後の予後を検討した国内外の疫学データからも認められています^{8~10)}。

心血管系事象発現のリスクが高い患者への投与は、イベニティの骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを考慮して、慎重に判断してください。特に、他の医療機関にて、虚血性心疾患または脳血管障害の治療中、あるいはこれらの発現リスクが高い疾患の治療中である場合には、互いに連携し、処方の必要性を慎重に判断してください。

心血管系事象について、患者向け資材(患者カード)を作成し、配布しています。

☞患者カードは7ページ参照

患者カード

< 表面 >

【イベニティ】(ロモズマブ:ヒト化抗スクロスチンモノクローナル抗体)で骨粗鬆症の治療を受けています。

RMP

歯科・口腔外科の先生へ

- ① 「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」があらわれることがあるので、抜歯等の処置はできる限り避けてください。
- ② 口腔内の管理状況を確認いただき、歯科治療にあたり処方変更や中止の必要性をイベニティ処方医とご相談ください。
- ③ 口腔内を清潔に保ち定期的に歯科検査を受けること、口腔内の異常を感じた場合は速やかに受診することを、患者さんにお伝えください。

循環器科、脳神経内科・外科、救急等で心血管系疾患の治療をされた先生へ

- ④ イベニティを使用されている患者さんに心血管系事象の発現が認められた場合は、その内容についてイベニティ処方医へご連絡ください。

アムジェン株式会社 アステラス製薬株式会社

(23年9月作成)IS-NK
EVN94002A01
ROM201001IS3

あなたが投与中のお薬は **イベニティ** です。

投与期間

年 月 ~ 年 月

連絡先(医療機関名)

歯科治療や心血管系疾患(心臓病や脳卒中など)の治療を受けられる場合は、このカードをご提示ください。

< 中面 >

● イベニティで治療を受ける患者さんへ ●

ご注意いただきたいこと

この薬剤の治療中に、あごの骨に炎症が生じ、さらに壊死(えし)する「顎骨壊死、顎骨骨髓炎」があらわれることがあります。また、心臓病や脳卒中などの「心血管系事象」があらわれることがあります。

【顎骨壊死、顎骨骨髓炎】

- ① 抜歯などの歯科治療が必要な場合は、この薬剤を始める前にできる限り済ませてください。
- ② この薬剤で治療中には、
 - ✓ ブラッシングなどで、口の中を清潔に保ってください。
 - ✓ 定期的な歯科検査を受けてください。
 - ✓ 歯科、口腔外科で治療を受ける際には、このカードを提示してください。
 - ✓ 以下の症状があらわれた場合は、担当医、歯科医、薬剤師などにご相談ください。

● あごの痛み ● 歯ぐきの痛み、はれ ● 歯のぐらつき

【心血管系事象】

- ③ この薬剤で治療中に、
 - ✓ 以下の症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診してください。
- しめ付けられるような胸の痛み
● 胸を強く押さえられた感じ ● 冷汗が出る
● 突然の意識の低下 ● 突然の意識の消失
● 突然片側の手足が動かしにくくなる

3.臨床試験における重篤な心血管系事象の発現状況

◆閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験 (FRAME試験)¹¹⁾

二重盲検期において、プラセボ群で46/3,576例(1.3%)、イベニティ群で46/3,581例(1.3%)認められ、プラセボ群とイベニティ群で不均衡は認められませんでした(図)。

日本人被験者ではプラセボ群で1/244例(0.4%)、イベニティ群で2/245例(0.8%)認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

◆骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としたアレンドロネート対照第Ⅲ相試験 (ARCH試験)¹¹⁾

投与開始後12ヵ月間の二重盲検期において、アレンドロネート群で38/2,014例(1.9%)、イベニティ群で50/2,040例(2.5%)認められ、アレンドロネート群とイベニティ群で発現率に不均衡が認められました(図)。

なお、心血管系事象の発現に関連すると考えられるリスク因子について、年齢、喫煙歴、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病および心血管系疾患の既往歴の患者背景は、投与群間で類似していました。

図 重篤な心血管系事象の発現状況<12ヵ月間の二重盲検期間>

FRAME試験 (海外データ[※]) ※日本人を含む

試験デザイン:

無作為化 二重盲検 プラセボ対照試験

対象:

閉経後骨粗鬆症患者7,180例(日本人 492例)
平均年齢: プラセボ群70.8歳、イベニティ群70.9歳

投与方法:

イベニティ210mgまたはプラセボを月1回12ヵ月間皮下投与した。その後デノスマブ60mgを6ヵ月に1回皮下投与した。

重篤な心血管系事象の発現率に
イベニティ群とプラセボ群で
不均衡は認められなかった。

<12ヵ月間の二重盲検期間>

	プラセボ群	イベニティ群
安全性解析対象例数	3,576例	3,581例
重篤な心血管系事象	46例(1.3%)	46例(1.3%)
心筋梗塞	8例(0.2%)	9例(0.3%)
脳卒中	10例(0.3%)	8例(0.2%)
日本人安全性解析対象例数	244例	245例
重篤な心血管系事象	1例(0.4%)	2例(0.8%)

承認時評価資料: 20070337試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FRAME) [DIR180335/ROM90001]
承認時評価資料

ARCH試験 (海外データ)

試験デザイン:

無作為化 二重盲検 アレンドロネート対照試験

対象:

閉経後骨粗鬆症患者[#]4,093例(日本人 0例)
#: 本試験は骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としている。
平均年齢: アレンドロネート群74.2歳、イベニティ群74.4歳

投与方法:

イベニティ210mgを月1回12ヵ月間皮下投与またはアレンドロネート70mgを週1回12ヵ月間経口投与した。その後アレンドロネート70mgを週1回経口投与した。

重篤な心血管系事象の発現率に
イベニティ群とアレンドロネート群で
不均衡が認められた。

<12ヵ月間の二重盲検期間>

	アレンドロネート群	イベニティ群
安全性解析対象例数	2,014例	2,040例
重篤な心血管系事象	38例(1.9%)	50例(2.5%)
心筋梗塞	5例(0.2%)	16例(0.8%)
脳卒中	7例(0.3%)	13例(0.6%)

Saag KG, et al: N Engl J Med 377: 1417, 2017 [EVN-00036/ROM00117]
利益相反: 本試験はアムジェン社・アステラス製薬の支援により行われた。
承認時評価資料

※各試験の試験概要は17、18ページ参照

◆患者背景別の重篤な心血管系事象¹⁾

ARCH試験における患者背景について、FRAME試験と比較して年齢が高く、高血圧または心血管疾患の既往歴を有する患者の割合が高い傾向が認められたことから、患者背景別の重篤な心血管系事象の発現状況について検討した結果、いずれの試験もイベニティ群と対照群において、患者背景の部分集団間で明らかな違いは認められませんでした(表)。

表 患者背景別の重篤な心血管系事象の発現状況<12ヵ月間の二重盲検期間>

FRAME試験(海外データ^{*}) ※日本人を含む

		プラセボ群	イベニティ群
安全性解析対象例数		3,576例	3,581例
年齢	75歳未満	0.8(20/2,461)	0.7(17/2,464)
	75歳以上	2.3(26/1,115)	2.6(29/1,117)
高血圧の既往歴	あり	2.0(38/1,919)	1.9(36/1,890)
	なし	0.5(8/1,657)	0.6(10/1,691)
心血管疾患の既往歴	あり	1.7(40/2,331)	1.6(38/2,327)
	なし	0.5(6/1,245)	0.6(8/1,254)
脳血管障害の既往歴	あり	3.2(6/190)	4.0(7/173)
	なし	1.2(40/3,386)	1.1(39/3,408)

%(例数)

ARCH試験(海外データ)

		アレンドロネート群	イベニティ群
安全性解析対象例数		2,014例	2,040例
年齢	75歳未満	1.7(16/965)	1.7(17/972)
	75歳以上	2.1(22/1,049)	3.1(33/1,068)
高血圧の既往歴	あり	2.6(32/1,227)	3.4(42/1,248)
	なし	0.8(6/787)	1.0(8/792)
心血管疾患の既往歴	あり	2.3(34/1,456)	3.1(46/1,497)
	なし	0.7(4/558)	0.7(4/543)
脳血管障害の既往歴	あり	3.3(6/183)	4.8(7/147)
	なし	1.7(32/1,831)	2.3(43/1,893)

%(例数)

承認時評価資料

注意すべき有害事象

低カルシウム血症

1. イベニティと低カルシウム血症の関連

イベニティのスクレロスチン阻害作用により、投与初期に骨形成が著明に促進されることから、血清カルシウムが低下する可能性があります。

低カルシウム血症について

血清カルシウム値が8.5mg/dL未満の場合*を低カルシウム血症と診断します¹²⁾。低カルシウム血症の原因としては副甲状腺機能低下症、慢性腎不全、ビタミンD作用の低下、腎からのカルシウム喪失、骨へのカルシウム蓄積亢進などが挙げられており、中でも慢性腎不全によるものが多くみられます。低カルシウム血症の多くは無症候性ですが、**感覚異常やテタニー、重度であれば痙攣、脳症、心不全**があらわれることがあります。

*：血清アルブミンが4.0g/dL未満の場合には、以下の式による補正カルシウム値を用います。

$$\text{補正カルシウム (mg/dL)} = \text{測定カルシウム (mg/dL)} + [4 - \text{血清アルブミン (g/dL)}]$$

2. 低カルシウム血症の対策

[注意が必要な患者]

- ◆ 重度の腎機能障害患者 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満) あるいは透析を受けている患者
- ◆ 低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTHなどの骨・ミネラル代謝異常が認められる患者

イベニティ投与前に低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTHなどの骨・ミネラル代謝異常がみられる場合は、あらかじめ治療を行ってください。

イベニティ投与中は低カルシウム血症の治療や予防の観点から適切なカルシウムおよびビタミンDの補給を行ってください。

イベニティ投与後に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、血清カルシウム値に注意してください。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウムおよびビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行ってください。

3.臨床試験における低カルシウム血症の発現状況

◆閉経後骨粗鬆症患者を対象とした12ヵ月間のプラセボ群およびイベニティ群の安全性併合解析対象集団^{※1, 11)}

低カルシウム血症関連事象^{※2}がプラセボ群で0/3,689例、イベニティ群で1/3,695例認められ、イベニティとの因果関係は否定されました。

日本人被験者において、低カルシウム血症関連事象の発現は認められませんでした。

アルブミン補正血清カルシウム濃度がCTCAE^{※3}グレード1に該当する低下が認められた症例はプラセボ群で3/3,689例、イベニティ群で7/3,695例、グレード2がプラセボ群で1/3,689例、イベニティ群で7/3,695例認められました。グレード3または4に該当する低下を示した症例は認められませんでした。

◆骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としたテリパラチド(遺伝子組換え)対照第Ⅲ相試験(STRUCTURE試験)¹¹⁾

低カルシウム血症関連事象がイベニティ群で3/218例(低カルシウム血症1例、血中カルシウム減少2例)認められ、いずれも非重篤でした。

低カルシウム血症の1例は副作用と判断され、血中カルシウム減少の2例はイベニティとの因果関係は否定されました。

◆骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としたアレンドロネート対照第Ⅲ相試験(ARCH試験)¹¹⁾

二重盲検期において、低カルシウム血症関連事象がアレンドロネート群で1/2,014例(低カルシウム血症)、イベニティ群で1/2,040例(低カルシウム血症)認められ、いずれも非重篤でした。

◆腎機能障害者の薬物動態試験^{11, 13)}

低カルシウム血症が重度腎機能障害者で1/8例、末期腎不全(ESRD)患者で4/8例認められ、いずれもイベニティと関連ありと判定されました。

それぞれの低カルシウム血症の最も重症なCTCAEグレードは、重度腎機能障害患者1例およびESRD患者1例でグレード1、ESRD患者2例でグレード2、ESRD患者1例でグレード3でした。

※各試験の試験概要は17、18ページ参照

※1：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした12ヵ月間のプラセボ対照第Ⅱ相および第Ⅲ相試験(FRAME試験)におけるプラセボ群およびイベニティ210mg群の併合解析対象集団

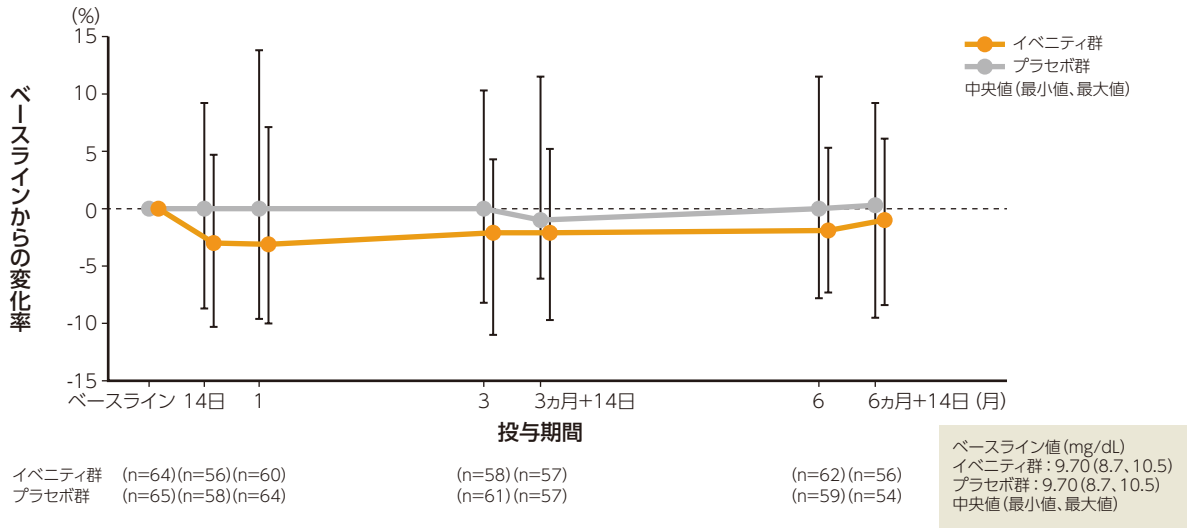
※2：補正カルシウム減少、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少、クボスチック徴候、低カルシウム血症、低カルシウム血症性痙攣、トルソー徴候

※3：低カルシウム血症のCTCAEグレード分類

Grade1	アルブミン補正血清カルシウム濃度が8.0mg/dL以上基準値下限未満または血清イオン化カルシウム濃度が1.0mmol/L以上基準値下限未満
Grade2	アルブミン補正血清カルシウム濃度が7.0mg/dL以上8.0mg/dL未満、血清イオン化カルシウム濃度が0.9mmol/L以上1.0mmol/L未満または症状がある
Grade3	アルブミン補正血清カルシウム濃度が6.0mg/dL以上7.0mg/dL未満、血清イオン化カルシウム濃度が0.8mmol/L以上0.9mmol/L未満、または入院を要する
Grade4	アルブミン補正血清カルシウム濃度が6.0mg/dL未満、血清イオン化カルシウム濃度が0.8mmol/L未満、または生命を脅かす

FRAME試験において、アルブミン補正血清カルシウムのベースラインからの変化率は、イベニティ群は投与14日から1ヵ月時点で最低値に達し、それぞれ-3.0%、-3.1%でした。その後6ヵ月+14日までベースライン値付近まで回復しました。

サブスタディ アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化率 [国際多施設共同第Ⅲ相臨床試験 (FRAME試験)、海外データ]



【評価方法】

骨代謝マーカーの検討を目的としたサブスタディが実施され、同意が得られた130例 (日本人を含まない) のうち、ベースライン値およびベースライン後に1回以上測定値が得られている129例を対象に、14日、1ヵ月、3ヵ月、3ヵ月+14日、6ヵ月、6ヵ月+14日時点におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度を測定し、ベースラインからの変化率を求めた。

承認時評価資料

注意すべき有害事象

顎骨壊死

1. イベニティと顎骨壊死の関連

イベニティ投与後に顎骨壊死を生じる機序は明らかになっていませんが、イベニティは骨吸収抑制作用も有するため、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る可能性があります。このため、イベニティの投与は顎骨壊死のリスクとなる可能性があります。

顎骨壊死について

顎骨壊死とは、骨吸収抑制薬もしくは血管新生阻害剤による治療歴のある患者で、過去に顎骨への放射線治療歴がなく、8週間以上持続して口腔・顎・顔面領域に骨が露出した状態を示します。原因は明らかではありませんが、骨への侵襲的歯科治療、不適合義歯、口腔衛生状態の不良、骨吸収抑制薬などがリスク因子として挙げられています。典型的な症状は**抜歯した部位の骨の露出と疼痛、顎の腫れ、排膿、歯のぐらつき、下唇のしびれ**などです。

補 足 | MRONJ (薬剤関連顎骨壊死) の診断と発症メカニズム

■MRONJの診断¹⁴⁾

以下の3項目を満たした場合にMRONJと診断します。

- ① ビスホスホネート (BP) やデノスマブによる治療歴がある。
- ② 8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める。または口腔内、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を8週間以上認める^{*1}。
- ③ 原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない^{*2}。

^{*1} : 8週以内でも、経過や画像所見などから明らかに治癒傾向のない骨壊死がみられる場合はMRONJと診断できる。

^{*2} : 放射線照射歴があり、BPやデノスマブも投与されている場合は照射線量や骨吸収抑制薬の累積投与量、画像所見から総合的に判断する。

■MRONJの発症メカニズム¹⁴⁾

これまでの研究成果の蓄積から、MRONJの発症や進展に関わる仮説として以下のメカニズムが考えられています。

- ・骨のリモデリング阻害
- ・細菌感染
- ・血管新生阻害

2. 顎骨壊死の対策

[注意が必要な患者]

- ◆ 悪性腫瘍の既往がある患者
- ◆ 化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド、放射線療法による治療歴のある患者
- ◆ 口腔が不衛生、歯科処置の既往がある患者

[患者への指導内容]

- ◆ イベニティ投与前は侵襲的な歯科治療を済ませておくこと。
- ◆ イベニティ投与中はブラッシングなどで口腔内を清潔に保ち、定期的な歯科検診を受けること。
- ◆ イベニティ投与中に顎の痛み、歯茎の痛みや腫れ、歯のぐらつきなどの症状があらわれた場合には、歯科または口腔外科を受診すること。
- ◆ 歯科、口腔外科受診時に患者カードの提示など、イベニティの使用を告知すること。

イベニティ投与前は、患者の口腔内の管理状況を確認してください。

イベニティ投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。なお、イベニティの中止は有益性と危険性を考慮して判断してください。

顎骨壊死について、患者向け資材(患者カード)を作成し、配布しています。

☞ 患者カードは7ページ参照

3. 臨床試験における顎骨壊死の発現状況

◆ 閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験(FRAME試験)¹¹⁾

二重盲検期のイベニティ群で1例、非盲検期のイベニティ→デノスマブ群で1例(日本人)認められました。イベニティ群の1例は不適合義歯の継続使用が原因と判断され、イベニティとの因果関係は否定されました。イベニティ→デノスマブ群の1例は非盲検期に投与されたデノスマブの副作用と判断され、二重盲検期に投与されたイベニティとの因果関係は否定されました。

◆ 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としたアレンドロネート対照第Ⅲ相試験(ARCH試験)¹¹⁾

12ヵ月の二重盲検期後の非盲検下のアレンドロネート投与時または投与終了後に3例認められました。二重盲検期の内訳はアレンドロネート投与1例、イベニティ投与2例でした。アレンドロネート→アレンドロネート群の1例は非盲検期のアレンドロネートと関連ありと判断されました。イベニティ→アレンドロネート群のうち1例は治験薬との因果関係なしと判断されました。

☞ 各試験の試験概要は17、18ページ参照

注意すべき有害事象

非定型大腿骨骨折

1. イベニティと非定型大腿骨骨折の関連

BP薬を長期投与された骨粗鬆症患者で非定型大腿骨骨折の発生が報告されています¹⁵⁾。骨吸収抑制薬(BP薬、デノスマブ)の長期にわたる過度のリモデリング抑制は、材質面からみた骨質劣化を招き、非定型大腿骨骨折のリスクとなる可能性が示唆されています。イベニティも骨吸収抑制作用を有することから、非定型大腿骨骨折発現の可能性を否定できません。

非定型大腿骨骨折について

非定型大腿骨骨折は、大腿骨転子下または骨幹部に転倒などの軽微な外力によって生じた骨折です。厚い皮質骨部分に軽微な外力で骨折を生じることから、通常の骨幹部骨折とは異なるため非定型とよばれます。骨吸収抑制薬、ステロイド使用、関節リウマチ、大腿骨弯曲、糖尿病などがリスク因子として挙げられています。

2. 非定型大腿骨骨折の対策

[注意が必要な患者]

- ◆ 大腿部や鼠径部などに疼痛がある患者
- ◆ 片側に非定型骨折を起こした患者

BP薬を長期使用している患者において報告された、非外傷性的大腿骨転子下および近位大腿骨骨幹部の非定型骨折では、完全骨折が起こる数週間前から数ヵ月前に大腿部や鼠径部などに前駆痛が認められています。このような症状が認められた場合には、X線検査などを行い、適切な処置を行ってください。

両側性の骨折が生じる可能性があるため、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状などを確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察してください。

X線検査時には骨皮質の肥厚など、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行ってください。

3. 臨床試験における非定型大腿骨骨折の発現状況

◆ 閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験(FRAME試験)¹¹⁾

二重盲検期のイベニティ群で1例認められ、イベニティとの因果関係は否定されました。

◆ 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としたアレンドロネート対照第Ⅲ相試験(ARCH試験)¹¹⁾

12ヵ月の二重盲検期後の非盲検下でアレンドロネート投与時に7例認められました。二重盲検期の内訳はアレンドロネート投与4例、イベニティ投与3例でした。

アレンドロネート→アレンドロネート群のうち1例は二重盲検期および非盲検期のアレンドロネートとの因果関係が否定されませんでした。アレンドロネート→アレンドロネート群のうち1例およびイベニティ→アレンドロネート群のうち1例は非盲検期のアレンドロネートとの因果関係が否定されませんでした。

※各試験の試験概要は17、18ページ参照

注意すべき有害事象

治療終了・中止後の安全性

1. 治療終了・中止後の安全性について

イベンティ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ます。また、骨吸収抑制薬であるデノスマブの治療中止後において、骨吸収マーカーのベースラインを超える一過性の上昇、BMDの低下、多発性椎体骨折の発現が報告されていることから、治療終了・中止後の安全性は潜在的なリスクと示唆されました。

2. 治療終了・中止後の対策

イベンティの骨折抑制効果は12ヵ月の投与で検証されており、12ヵ月を超えた投与では検討されていません。また、イベンティ投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことから、イベンティ治療終了後または中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮してください。

3. 臨床試験における治療終了後の骨折の発現状況

◆低骨密度の閉経後女性を対象とした海外第Ⅱ相用量設定試験¹⁾

イベンティ24ヵ月間投与後、デノスマブまたはプラセボを投与した24～36ヵ月時における有害事象としての骨折発生率は、イベンティ→プラセボ群5/127例(3.9%)、イベンティ→デノスマブ群4/125例(3.2%)と大きな違いはなく、このうちイベンティ→デノスマブ群の2例に椎体骨折が報告されましたが、いずれの群においても多発性椎体骨折の報告はありませんでした。

試験概要

国際多施設共同第Ⅲ相臨床試験 (FRAME試験、海外データ※)¹⁶⁾ ※日本人を含む

- デザイン** 国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
- 対象** 55～90歳の閉経後骨粗鬆症患者(登録例数：日本人492例を含む7,180例)
- 投与方法** イベニティ210mgまたはプラセボを月1回12ヵ月間皮下投与した。その後デノスマブ60mgを6ヵ月に1回皮下投与した。基礎治療としてカルシウム(500～1,000mg/日以上)およびビタミンD(600～800IU/日以上)を毎日投与した。
- 評価項目** **主要評価項目**：12ヵ月および24ヵ月時点の新規椎体骨折発生率(検証項目)
副次評価項目：12ヵ月および24ヵ月時点の臨床骨折(検証項目)、非椎体骨折(検証項目)、新規椎体骨折または椎体骨折悪化(検証項目)、主要な非椎体骨折(検証項目)、大腿骨近位部骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、多発性の新規椎体骨折または椎体骨折悪化の発生率、腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率
サブスタディ：骨代謝マーカーおよびバイオマーカーなど
- 解析計画** 腰椎および大腿骨近位部DXA、前腕および全身DXA・HR-pQCT、骨代謝マーカーおよびバイオマーカー、骨生検、聴覚、変形性関節症、カルシウム、血清中iPTHおよび尿中カルシウム、薬物動態について、サブスタディ解析を行うことが事前に規定されていた。年齢、既存椎体骨折の有無、55歳以上の非椎体骨折歴、脆弱性骨折歴、人種、地域、ベースライン時の腰椎のBMD Tスコア、ベースライン時の大腿骨近位部および大腿骨頸部のBMD Tスコア、ベースライン時のBMI、FRAX®スコアのカテゴリーごとにサブグループ解析を行うことが事前に規定されていた。
全体の有意水準を0.05に維持する目的で、主要評価項目および有効性の副次評価項目の一部について多重性の調整のために逐次検定手順を適用した。逐次的な検定が特定の段階で止まった場合、検定順序のその後の評価項目について正式な統計学的有意性の検定は実施せず、p値は記述的指標とみなした。
- 安全性** 24ヵ月時点までの副作用は、プラセボ→デノスマブ群15.6%(557/3,576例)、イベニティ→デノスマブ群18.2%(653/3,581例)に認められた。主な副作用はそれぞれの群で関節痛が1.9%(67例)、2.2%(79例)、四肢痛が1.1%(39例)、1.6%(59例)であった。死亡例はそれぞれの群で1例(突然死)、2例(深部静脈血栓症、肺の悪性新生物)、重篤な副作用は20例(慢性腎臓病2例、帯状疱疹1例など)、31例(クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、ウイルス性肝炎など各1例)、投与中止に至った副作用は50例(筋骨格痛6例、関節痛4例など)、60例(四肢痛9例、関節痛5例など)に認められた。

国際多施設共同第Ⅲ相臨床試験 (ARCH試験、海外データ)^{17,18)}

- デザイン** 国際多施設共同、無作為化、二重盲検、アレンドロネート対照比較試験
- 対象** 55～90歳の閉経後骨粗鬆症患者*(登録例数：4,093例) *：本試験は、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象としている。
- 投与方法** イベニティ210mgを月1回12ヵ月間皮下投与またはアレンドロネート70mgを週1回12ヵ月間経口投与した。その後アレンドロネート70mgを週1回経口投与した。基礎治療としてカルシウム(500～1,000mg/日以上)およびビタミンD(600～800IU/日以上)を毎日投与した。
- 評価項目** **主要評価項目**：24ヵ月時点の新規椎体骨折発生率(検証項目)、主要解析時点の臨床骨折(非椎体骨折および臨床椎体骨折)発生率(検証項目)
副次評価項目：主要解析時点の非椎体骨折(検証項目)、主要な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、骨粗鬆症性骨折発生率、12ヵ月時点の新規椎体骨折発生率、12、24および36ヵ月時点の腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部BMDなど
- 解析計画** 主要解析期間は、無作為化から330例以上の症例に臨床骨折(非椎体骨折および臨床椎体骨折)が確認され、かつ全症例が24ヵ月時点の治験入院を完了した時点とした。
骨代謝マーカーについて、サブスタディ解析を行うことが事前に規定されていた。
全体の有意水準を0.05に維持する目的で、主要評価項目および特定の主な副次評価項目に逐次検定手順を適用した。この手順では、前のステップにおけるすべての評価項目で統計学的有意性が示された場合にのみ、次のステップで正式な推測検定を実施した。逐次的な検定があるステップで止まった場合、その後の検定順序の評価項目について正式な統計学的有意性の検定は実施せず、p値は記述的とみなした。
- 安全性** 主要解析時点までの有害事象はアレンドロネート→アレンドロネート群88.6%(1,784/2,014例)、イベニティ→アレンドロネート群86.6%(1,766/2,040例)に認められた。主な有害事象はそれぞれの群で背部痛が19.5%(393例)、16.1%(329例)、鼻咽頭炎が18.5%(373例)、17.8%(363例)であった。有害事象による死亡例はそれぞれの群で90例(死亡17例、肺炎8例など)、90例(死亡13例、肺炎7例など)、重篤な有害事象は605例(大腿骨骨折47例、肺炎42例など)、586例(肺炎47例、大腿骨骨折38例など)、投与中止に至った有害事象は146例(上腹部痛、筋肉痛各6例など)、133例(消化不良9例、上腹部痛6例など)に認められた。
- 利益相反** 本試験はアムジェン社・アステラス製薬の支援により行われた。

国際多施設共同第Ⅲb相臨床試験(STRUCTURE試験、海外データ)¹⁹⁾

- デザイン** 国際多施設共同、非盲検、無作為化、テリパラチド(遺伝子組換え)対照試験
- 対象** 55～90歳の閉経後骨粗鬆症患者(登録例数：436例)
- 投与方法** イベニティ210mgを月1回またはテリパラチド(遺伝子組換え)20 μ gを1日1回、12ヵ月間皮下投与した。基礎治療としてカルシウム(500～1,000mg/日以上)およびビタミンD(600～800IU/日以上)を毎日投与した。
- 評価項目** **主要評価項目**：DXAによる大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化率(6、12ヵ月時点での治療効果の平均)(検証項目)
副次評価項目：6、12ヵ月時点におけるDXAによる大腿骨近位部BMD(検証項目)、QCTによる大腿骨近位部の皮質BMD(検証項目)、QCTによる大腿骨近位部のすべての領域を含むBMD(検証項目)、FEAによる大腿骨近位部の推定骨強度、DXAによる腰椎および大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率など
- 解析計画** 骨生検サブスタディ解析を行うことが事前に規定されていた。
- 安全性** 副作用はテリパラチド(遺伝子組換え)群18.2%(39/214例)、イベニティ群21.1%(46/218例)に認められた。主な副作用はテリパラチド(遺伝子組換え)群で悪心3.3%(7例)、関節痛2.8%(6例)、イベニティ群で注射部位疼痛、鼻咽頭炎各2.8%(6例)でした。本試験において死亡例および重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用はテリパラチド(遺伝子組換え)群で6例、イベニティ群で4例にみられました。本資料には投与中止に至った副作用の事象名に関する記載はなかった。

国際多施設共同第Ⅱa相用量設定試験(海外データ)²⁰⁾

- デザイン** 国際多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
- 対象** 55～85歳の低骨密度の閉経後女性(登録例数：419例)
- 投与方法** イベニティの5用法・用量(70mg、140mg、210mgを月1回、140mg、210mgを3ヵ月に1回)、プラセボ(月1回または3ヵ月に1回)、テリパラチド(遺伝子組換え)20 μ g1日1回を12ヵ月間皮下投与、アレンドロネート70mg週1回を12ヵ月間経口投与した。その後、期間ごとに投与薬剤を切り替え、6年(72ヵ月)間にわたり投与を行った。基礎治療としてカルシウム(1,000mg/日以上)およびビタミンD(800IU/日以上)を毎日投与した。
- 評価項目** **主要評価項目**：12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率(検証項目)
副次評価項目：6ヵ月時点における腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率、12ヵ月時点における大腿骨近位部(検証項目)、大腿骨頸部および橈骨遠位部BMDのベースラインからの変化率、1、3、6、9、12ヵ月時点におけるP1NP、sCTX、OC、BAPのベースラインからの変化率
- 安全性** 12ヵ月時点までの副作用は、プラセボ群12.0%(6/50例)、テリパラチド(遺伝子組換え)群22.2%(12/54例)、アレンドロネート群11.8%(6/51例)、イベニティ月1回70mg群38.0%(19/50例)、月1回140mg群39.6%(19/48例)、月1回210mg群13.7%(7/51例)、3ヵ月に1回140mg群15.1%(8/53例)、3ヵ月に1回210mg群13.2%(7/53例)に認められた。主な副作用はプラセボ群で頭痛4.0%(2例)、注射部位血腫など2.0%(1例)、テリパラチド(遺伝子組換え)群で筋痙縮、浮動性めまいなど各5.6%(3例)、アレンドロネート群で無力症、頭痛など各2.0%(1例)、イベニティ月1回70mg群で注射部位血腫8.0%(4例)、注射部位疼痛6.0%(3例)、月1回140mg群で注射部位疼痛、注射部位血腫各8.3%(4例)、月1回210mg群で注射部位疼痛5.9%(3例)、筋痙縮など2.0%(1例)、3ヵ月に1回140mg群で頭痛5.7%(3例)、注射部位疼痛など3.8%(2例)、3ヵ月に1回210mg群で注射部位疼痛5.7%(3例)、四肢痛3.8%(2例)でした。本試験において死亡例および重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用はテリパラチド(遺伝子組換え)群で1例(浮動性めまい)、イベニティ月1回140mg群で1例(四肢痛)、月1回210mg群で1例(浮動性めまい・顔面感覚鈍麻・筋痙縮・錯覚)に認められた。

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

6. 用法及び用量

通常、成人にはロモンズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1ヵ月に1回、12ヵ月皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤の骨折抑制効果は12ヵ月の投与で検証されており、12ヵ月を超えた投与では検討されていない。また、本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続すること。[8.4、17.1.1、17.1.2参照]

アレンドロネートの用法及び用量は、国内と海外の用量関係が確立している。

【国内におけるアレンドロネート(週1回製剤)の承認された用法及び用量】

通常、成人にはアレンドロネートとして35mgを1週間に1回、朝起床時に水約180mLとともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

引用文献

- 1) World Health Organization : Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis : 1998 [R-08223/ROM00291]
- 2) 萩野昇 : 日本プライマリ・ケア連合学会誌 35 : 83, 2012 [R-08100/ROM00227]
- 3) 宗圓聰ほか : Osteoporosis Japan 21 : 9, 2013 [原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)] [R-07087/ROM00191]
- 4) Zhu D, et al : PLoS One 6 : e19595, 2011 [R-07874/ROM00148]
- 5) 社内資料:107426試験 カニクイザルにおける14週間休薬期間を含む週1回皮下投与による6ヵ月間反復投与毒性試験 [DIR180375/ROM90041]
- 6) 社内資料 : 107903試験 卵巣摘出カニクイザルにおける骨質に及ぼす作用 [DIR180346/ROM90012]
- 7) Hamersma H, et al : Clin Genet 63 : 192, 2003 [R-07833/ROM00054]
- 8) Kiyohara Y, et al : Stroke 34 : 2343, 2003 [R-08184/ROM00275]
- 9) Ishihara M, et al : Circ J 81 : 958, 2017 [R-08179/EVO00387]
- 10) Johansson S, et al : BMC Cardiovasc Disord 17 : 53, 2017 [R-08177/ROM00274]
- 11) 承認時評価資料
- 12) Fukumoto S, et al : Endocr J 55 : 787, 2008 [R-08183/ROM00269]
- 13) 承認時評価資料 : 20110227試験 腎機能障害患者における薬物動態試験 [DIR180341/ROM90007]
- 14) 顎骨壊死検討委員会 : 薬剤関連顎骨壊死の病態と管理 : 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023
- 15) Shane E, et al : J Bone Miner Res 29 : 1, 2014 [R-06635/ROM00268]
- 16) 承認時評価資料 : 20070337試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FRAME) [DIR180335/ROM90001]
- 17) Saag KG, et al : N Engl J Med 377 : 1417, 2017 [EVN-00036/ROM00117]
- 18) 承認時評価資料 : 20110142試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARCH) [DIR180336/ROM90002]
- 19) 承認時評価資料 : 20080289試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (STRUCTURE) [DIR180349/ROM90015]
- 20) 承認時評価資料 : 20060326試験 海外第Ⅱ相用量設定試験 [DIR180350/ROM90016]

イベニティ[®]皮下注105mg シリンジ

販売名	イベニティ皮下注105mgシリンジ
承認番号	23100AMX00004000
薬価基準収載	2019年2月
販売開始	2019年3月

ロモソズマブ(遺伝子組換え)注
生物由来製品、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

EVENITY[®]

貯法: 2~8℃で保存

有効期間: 36箇月

1. 警告

海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象(虚血性心疾患又は脳血管障害)の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。また、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。

本剤の投与にあたっては、骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。

また、本剤による治療中は、心血管系事象の発現がないか注意深く観察するとともに、徴候や症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[5.1、5.2、8.3、9.1.1、15.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 低カルシウム血症の患者[低カルシウム血症が悪化するおそれがある][8.1、8.2、9.2.1、11.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イベニティ皮下注105mgシリンジ	1.17mL中の分量
有効成分	ロモソズマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	105mg
添加剤	無水酢酸カルシウム	2.41mg
	水酢酸	2.04mg
	精製白糖	70mg
	ポリソルベート20	0.070mg
	pH調節剤	適量

注) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	イベニティ皮下注105mgシリンジ
pH	5.2
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
性状	無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載等を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とすること。[1.参照]

- ・骨密度値が-2.5SD以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
- ・腰椎骨密度が-3.3SD未満
- ・既存椎体骨折の数が2個以上
- ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3

5.2 本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。[1.、8.3、9.1.1、15.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

6. 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210mgを1か月に1回、12ヵ月皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の骨折抑制効果は12ヵ月の投与で検証されており、12ヵ月を超えた投与では検討されていない。また、本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続すること。[8.4、17.1.1、17.1.2参照]
- 7.2 ロモソズマブ(遺伝子組換え)210mgを投与するために、本剤2本を皮下に投与すること。
- 7.3 本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1ヵ月間隔で投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH等の骨・ミネラル代謝異常がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。[2.2、8.2、9.2.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミンDの補給を行うこと。本剤投与後に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、血清カルシウム値に注意すること。なお、臨床試験では、本剤投与後2週間から1ヵ月の時点で血清カルシウム値の低下が認められている。[2.2、8.1、9.2.1、11.1.1参照]
- 8.3 本剤を投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.、5.2、9.1.1、15.1.1参照]
- 8.4 本剤による投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことから、本剤の治療を終了又は中止する場合には、本剤治療終了後又は中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること。[7.1、17.1.1、17.1.3参照]
- 8.5 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。[11.1.2参照]

・リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

・本剤の投与前は、口腔内の管理状態を確認すること。また、患者に対し、必要に応じて、適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。

・患者に対し、本剤投与中は口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知することを説明し、異常が認められた場合には歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。

・本剤投与中に顎骨壊死を発症した又は発症の疑いのある患者に対し、歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。

・本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。

*8.6 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者

虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は、本剤の骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを考慮して判断すること。少なくとも、過去1年以内の虚血性心疾患又は脳血管障害の既往歴のある患者に対して、本剤の投与は避けること。[1.、5.2、8.3、15.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満) あるいは透析を受けている患者

低カルシウム血症が発現しやすい。[2.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量(ロモソズマブ210mgを1か月に1回投与時のAUC)の約31倍の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第6頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている。また、ヒトの曝露量(ロモソズマブ210mgを1か月に1回投与時のAUC)の約31倍の曝露量となる用量を投与した75匹中1匹の母動物の同腹胎児に、外表及び骨格奇形(合指症や多指症を含む)が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ロモソズマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症(頻度不明)

QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがある。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。[2.2、8.1、8.2、9.2.1参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨髄炎(頻度不明)

[8.5参照]

11.1.3 大腿骨転子下及び近位大腿骨幹部の非定型骨折(頻度不明)

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(疼痛、紅斑等)	末梢性浮腫
免疫系障害		過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑等)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	

	1%以上	1%未満
神経系障害		頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	頸部痛、筋痙攣

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、遮光した状態(外箱に入れた状態)で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較対照試験(4054例)の二重盲検期(12か月間)において、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められた(心血管系事象による死亡:本剤群17例(0.8%)及びアレンドロン酸ナトリウム群12例(0.6%)、心筋梗塞:本剤群16例(0.8%)及びアレンドロン酸ナトリウム群5例(0.2%)、脳卒中:本剤群13例(0.6%)及びアレンドロン酸ナトリウム群7例(0.3%))。一方、国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験(7157例:日本人489例を含む)の二重盲検期(12か月間)では、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった(心血管系事象による死亡:本剤群17例(0.5%)及びプラセボ群15例(0.4%)、心筋梗塞:本剤群9例(0.3%)及びプラセボ群8例(0.2%)、脳卒中:本剤群8例(0.2%)及びプラセボ群10例(0.3%))。[1.、5.2、8.3、9.1.1参照]

15.1.2 本剤210mgを1か月に1回投与された閉経後女性5914例において、抗ロモソズマブ抗体が1072例(18.1%)に、中和抗体が50例(0.8%)に認められた。本剤210mgを1か月に1回投与された男性162例において、抗ロモソズマブ抗体が28例(17.3%)、中和抗体が1例(0.6%)に認められた。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

シリンジ2本

(*2021年7月改訂)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

製造販売 **アムジェン株式会社**
東京都港区赤坂九丁目7番1号

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

発売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371
[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>

製造販売 **アムジェン株式会社**
東京都港区赤坂九丁目7番1号
【文献請求先及び問い合わせ先】メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

発売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1
【文献請求先及び問い合わせ先】メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371
【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>