

使用上の注意改訂のお知らせ

ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤

プラリア[®]皮下注60mgシリンジ

デノスマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

2017年4月

製造販売元 第一三共株式会社

このたび、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。
つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

- (1)「重要な基本的注意」の項に本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率が増加する可能性がある旨を追記しました。《自主改訂》
- (2)「重要な基本的注意」の項に顎骨壊死のリスク因子として「血管新生阻害薬」を追記しました。《自主改訂》
- (3)「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「治療中止後の多発性椎体骨折」に関する注意を追記しました。《薬生安通知》
- (4)「その他の副作用」の項に「低リン酸血症」、「悪心」、「嘔吐」、「末梢性浮腫」及び「注射部位反応(疼痛、腫脹、紅斑等)」を追記しました。《自主改訂》

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

2. 改訂内容〔() 薬生安通知による追記、() 自主改訂〕

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】	【使用上の注意】
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(4) 現行通り</p> <p>(5) <u>顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により発現率が増加する可能性がある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、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。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、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して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</u></p> <p>(6) 現行通り</p> <p>(7) <u>骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、本剤治療中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。</u></p> <p>(8) 現行の(7)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(4) 略</p> <p>(5) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、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。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、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して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(6)～(7) 略</p>

改 訂 後	改 訂 前																																																				
<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ~4) 現行通り</p> <p>5) <u>治療中止後の多発性椎体骨折 (頻度不明^{注)})</u> : <u>骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、多発性椎体骨折があらわれることがある</u> <u>(「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照)</u>。</p> <p>6) 現行の5)</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5~1%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>湿疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>低リン酸血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(現行通り)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(現行通り)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>白内障、 発熱、 倦怠感</td> <td>薬物過敏症、 末梢性浮腫、 ほてり、 無力症、 注射部位反応 (疼痛、腫脹、 紅斑等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。</p>		0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}	皮膚	湿疹			代謝		低リン酸血症		(現行通り)				消化器	上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎		悪心、嘔吐	(現行通り)				その他		白内障、 発熱、 倦怠感	薬物過敏症、 末梢性浮腫、 ほてり、 無力症、 注射部位反応 (疼痛、腫脹、 紅斑等)	<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ~5) 略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5~1%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>湿疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>白内障、 発熱、 倦怠感</td> <td>薬物過敏症、 ほてり、 無力症</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。</p>		0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}	皮膚	湿疹			(略)				消化器	上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎			(略)				その他		白内障、 発熱、 倦怠感	薬物過敏症、 ほてり、 無力症
	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																		
皮膚	湿疹																																																				
代謝		低リン酸血症																																																			
(現行通り)																																																					
消化器	上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎		悪心、嘔吐																																																		
(現行通り)																																																					
その他		白内障、 発熱、 倦怠感	薬物過敏症、 末梢性浮腫、 ほてり、 無力症、 注射部位反応 (疼痛、腫脹、 紅斑等)																																																		
	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																		
皮膚	湿疹																																																				
(略)																																																					
消化器	上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎																																																				
(略)																																																					
その他		白内障、 発熱、 倦怠感	薬物過敏症、 ほてり、 無力症																																																		

3. 改訂理由

(1) 【厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知(薬生安通知)に基づく改訂】

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続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ヵ月以降)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本剤群5.6%(56/1,001例)、プラセボ群6.2%(29/470例)でしたが、多発性新規椎体骨折の発現率は本剤群3.4%(34/1,001例)、プラセボ群2.1%(10/470例)でした(表1)。本剤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ヵ月(中央値)でした。

以上をふまえ、Prolia(海外における60mg製剤の販売名)のCCDS^{注)}に「Prolia治療中止後の多発性椎体骨折」に関する注意が追記されたため、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「治療中止後の多発性椎体骨折」に関する注意を追記しました。

注) CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

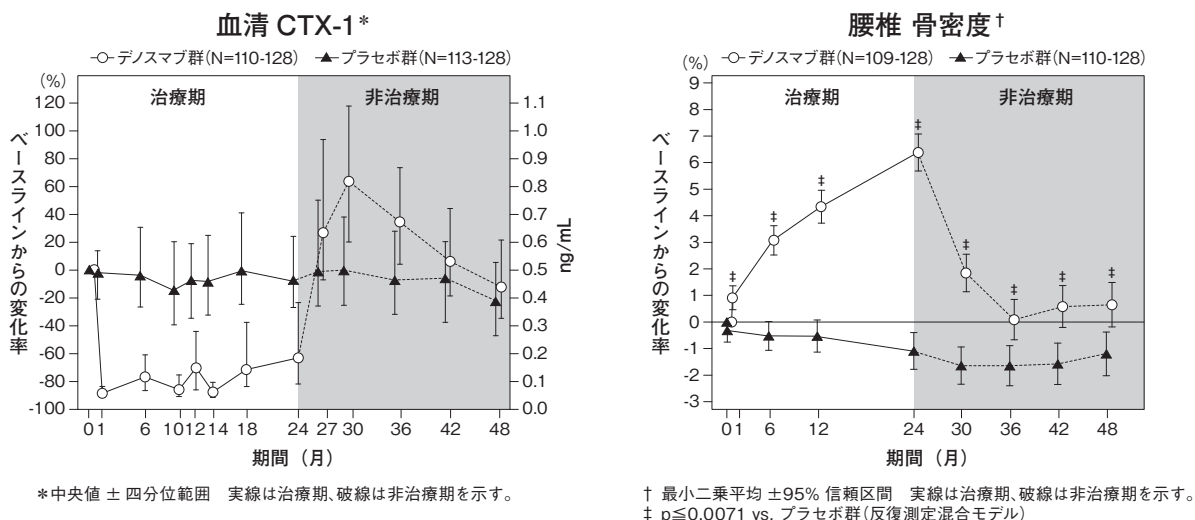
各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSは提携会社アムジェン社で作成されています。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われています。

表1. 海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続試験におけるデノスマブ又はプラセボによる治療中止後(最終投与から7ヵ月以降)の椎体骨折の発現率

	デノスマブ群 (二重盲検試験及び その非盲検継続試験)	プラセボ群 (二重盲検試験)
総患者数	N = 1,001	N = 470
治療中止後の新規椎体骨折の発現率	5.6% (56/1,001例)	6.2% (29/470例)
治療中止後の多発性新規椎体骨折の発現率	3.4% (34/1,001例)	2.1% (10/470例)

また、閉経後低骨密度患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験において、骨吸収マーカーは、デノスマブ治療中は投与前より低値で維持されましたが、治療中止後一過性に亢進し投与前と同程度まで低下しており、デノスマブ治療による骨密度増加の効果は可逆的であることが示されています(図1)。

図1. 海外第Ⅲ相二重盲検試験における骨吸収マーカー及び骨密度の変動



Bone HG, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(4): 972-980

(2)【自主改訂】

- ①「重要な基本的注意」の項に、本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率が増加する可能性がある旨を追記

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験（本剤群）及びその非盲検継続試験において、顎骨壊死の発現率（発現数）は表2のとおりでした。長期投与により顎骨壊死のリスクが増加する可能性について、Prolia（海外における60mg製剤の販売名）のCCDSに追記されたため、「重要な基本的注意」の項に追記しました。

表2. 海外第Ⅲ相二重盲検試験（本剤群）及びその非盲検継続試験における顎骨壊死の発現率

	二重盲検試験（本剤群）			非盲検継続試験				
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8
N=	3,879	3,682	3,487	2,343	2,244	2,067	1,867	1,742
100人年あたりの発現率 （発現数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (4)	<0.1 (1)	0 (0)

Papapoulos S, et al.: Osteoporos Int. 2015; 26: 2773-2783

- ②「重要な基本的注意」の項に、顎骨壊死のリスク因子として「血管新生阻害薬」を追記

海外の集積情報で、デノスマブによる顎骨壊死発現のリスク因子として「血管新生阻害薬」が示唆されたこと、また、海外の添付文書や本剤と同一有効成分を含むランマーク皮下注120mgの国内の添付文書にも記載されていることから、「重要な基本的注意」の項に追記しました。

- ③「その他の副作用」

本剤との関連性が否定できない「低リン酸血症」、「悪心」、「嘔吐」、「末梢性浮腫」及び「注射部位反応（疼痛、腫脹、紅斑等）」の報告が集積されたため、「その他の副作用」の項に追記しました。

<参考>

【臨床成績】の項につきましても、海外臨床試験における治療中止後の骨吸収マーカー、骨密度及び多発性新規椎体骨折発生率を記載しましたので、添付文書を併せてご参照ください。

☆本剤の添付文書については、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)及び弊社ホームページ(<https://www.medicallibrary-dsc.info>)に掲載しておりますので、ご参照いただきますようお願い申し上げます。

〈製品情報お問い合わせ先〉

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL : 0120-189-132〔受付時間 9 : 00 ~ 17 : 30(土、日、祝祭日、当社休日を除く)〕



製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携

AMGEN®