

# 関節リウマチに対するデノスマブ使用の手引き

(2020年2月1日改訂版)

デノスマブは RANKL を標的としたヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で、RANKL を特異的に阻害し破骨細胞の形成、機能および生存を抑制することにより骨吸収を抑制する。本邦では、2013年に「骨粗鬆症」の適応が承認され、2017年7月に「関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制」の効能・効果が追加された。一方、海外では、関節リウマチに係る適応は承認されていない。

## 【手引きの目的】

デノスマブは唯一の抗 RANKL 抗体製剤であり、また、「関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制」の効能・効果を持つ薬剤はデノスマブの他にない。関節リウマチ治療における本剤の位置づけ、および治療上の注意点を提示し、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的に作成した。

## 【対象患者】

抗リウマチ薬（メトトレキサート等）で治療を行っている患者で、画像検査にて進行性の骨びらがある関節リウマチ患者。

（例）

- ・ 抗リウマチ薬の効果が不十分で、骨びら進行がみられる患者
- ・ 抗リウマチ薬で寛解もしくは低疾患活動性が達成されても、骨びら進行がみられる患者

## 【用法・用量】

関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制

- ・ 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。
- ・ 本剤には抗炎症作用、抗リウマチ作用はないために、メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用すること。

## 【投与禁忌】

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・ 低カルシウム血症の患者
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

## 【注意事項】

## 1. 低カルシウム血症

デノスマブは骨吸収を抑制するため、骨から血中へのカルシウム放出を低下させる。そのため、本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるので、以下の項目が重要である。

- 1) 本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認する。
- 2) 本剤使用時は、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日カルシウム及びビタミンDの補充をする。
  - ・ 腎機能障害患者や、既に活性型ビタミンDを使用している患者においては、適宜、活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を調整する。
- 3) 本剤投与開始後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意する。
- 4) 重度の腎機能障害のある患者には慎重に投与する。
  - ・ 重度の腎機能障害のある患者や透析を受けている末期腎疾患の患者では、カルシウムの尿からの再吸収機能及び胃腸管での吸収機能が低下している可能性があり、腎機能が正常な患者に比較し、低カルシウム血症の発現率が高くなるおそれがあるため、十分に血清カルシウム値等のモニタリングをする。
- 5) 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。なお、関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、低カルシウム血症の副作用の発現率は2.2% (14/651例)であった。いずれも軽度であり、重篤な低カルシウム血症の副作用は認められなかった。血清補正カルシウム値は3ヵ月に1回投与(Q3M)群では、次の投与時点ではベースライン値までは回復せず、6ヵ月に1回投与(Q6M)群と比べ低い値で推移した。

## 2. 顎骨壊死

本剤投与により顎骨壊死があらわれることがあるため、以下の項目が重要である。

- 1) 本剤投与開始前に、口腔内の管理状態を確認する。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。
- 2) 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、以下を考慮する。
  - ・ 治療前の徹底した感染予防処置を行ったうえで、侵襲的治療が必須と判断された場合は速やかにその治療を行う。
  - ・ 侵襲的治療が必要であるが、しばらく保存的治療で経過をみることもできる場合はプラリアの投与間隔、血中半減期を加味し、歯科治療の時期や内容を検討し、必要な場合はプラリアの休薬等を考慮する。ただし、休薬の有用性に関しては、明らかなエビデンスはなく、見解が分かれている。
- 3) 患者に対し、以下のことを十分に説明・指導する。
  - ・ 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だけ

け避けること

- ・ 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こと

なお、関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、顎骨壊死の発現率は0.2% (1/651例)であった<sup>1)</sup>。

### 3. 治療中止時の対応

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<sup>2)</sup>、多発性椎体骨折があらわれることがあるため、以下の項目が重要である。

- 1) 骨粗鬆症合併関節リウマチ患者で、本剤の投与を中止する場合には、本剤治療中止後に骨吸収抑制剤の使用を考慮する。
- 2) 骨粗鬆症非合併関節リウマチ患者で、本剤の投与を中止する場合には、骨折リスクに留意し、必要に応じて適切な処置を行う。

骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 FREEDOM 試験及びその延長試験における本剤治療中止後の椎体骨折発現率は、デノスマブ群 (7.1/100患者年) とプラセボ群 (8.5/100患者年) と同程度であった。一方、椎体骨折を起こした患者のうち多発性椎体骨折を起こした患者の割合は、デノスマブ群 (60.7%) でプラセボ群 (38.7%) より高かった。

一般社団法人日本リウマチ学会  
ガイドライン委員会  
RA 治療薬ガイドライン小委員会  
委員長 川人豊  
(2020.2.1)

### 参考文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム「プラリア皮下注 60 mg シリンジ」2017年7月改訂  
第一三共株式会社
- 2) J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 972-980

### 更新記録

2018年4月 関節リウマチに対するデノスマブ使用ガイドライン初版策定  
2020年2月 改訂第2版