

日本標準商品分類番号
873999

貯法	遮光、凍結を避け2～8℃で保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

承認番号	22400AMX00035
薬価収載	2012年4月
販売開始	2012年4月
国際誕生	2010年5月

ランマーク®皮下注120mg

RANMARK® SUBCUTANEOUS INJECTION

デノスマブ(遺伝子組換え)注

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

**【 警 告 】

1. 本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
2. 重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。
3. 本剤投与後に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の経口投与に加えて、緊急を要する場合には、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(「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 バイアル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ランマーク皮下注120mg	デノスマブ(遺伝子組換え) ^{注)} 120mg/1.7mL	D-ソルビトール 78.2mg、 氷酢酸、pH調節剤

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(CHO)細胞を用いて製造される。

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外 観
ランマーク皮下注120mg	5.0~5.5	1.0~1.2	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液 ^{注)}

注)蛋白質性の粒子を含むことがある。

【効 能 ・ 効 果】

多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

【用 法 ・ 用 量】

通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤によるグレード3又は4の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を考慮すること(グレードはCTCAEに準じる)。
- ** 2. 本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと(「臨床成績」の項参照)。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、

腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミン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、投与量を適宜調整すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - ** (2) 重度の腎機能障害のある患者[低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニンクリアランス値が30mL/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は対象から除外されており、本剤の使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
 - (2) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること(「その他の注意」の項参照)。
 - ** (3) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤の投与を開始すること。
 - ** (4) 治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。
 - (5) 顎骨壊死・顎骨髄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。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。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。
 - (6) 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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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ヶ月前に大腿部や鼠径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、本剤の投与開始後に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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。

3. 副作用

第Ⅲ相臨床試験〔骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)、骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌患者対象試験(外国臨床試験)及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者対象試験(外国臨床試験)〕において、総症例2,841例中827例(29.1%)に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症165例(5.8%)、疲労78例(2.7%)、悪心75例(2.6%)、関節痛74例(2.6%)、顎骨壊死52例(1.8%)、無力症48例(1.7%)及び下痢45例(1.6%)等であった。骨転移を有する進行乳癌患者対象試験のデノスマブ群において、国内症例は69例であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- **1) 低カルシウム血症(5.8%)**：QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失当意識等の症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。観察を十分に行い、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の経口投与に加えて、緊急を要する場合には、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) 顎骨壊死・顎骨髄炎(1.8%)**：顎骨壊死・顎骨髄炎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。
- 3) 重篤な皮膚感染症(0.1%)**：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：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、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じたとの報告があるので、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。

(3) その他の副作用

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。

	1%以上	1%未満
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
皮膚		発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症
代謝		低リン酸血症、低マグネシウム血症
精神神経系	頭痛	めまい、味覚異常、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパシー、嗜眠、不眠症、錯乱
循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退、下痢、便秘	消化不良、腹痛、口内乾燥、口内炎、歯の障害(歯痛、歯膿瘍等)、歯肉障害(歯肉痛、歯肉炎等)
筋骨格系	関節痛、骨痛、筋肉痛、顎痛、筋骨格痛、背部痛、四肢痛	筋痙攣、頸部痛
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇
腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害
その他	疲労、無力症、発熱	疼痛、胸痛、末梢性浮腫、体重減少、悪寒、倦怠感、ほてり、インフルエンザ様疾患、上気道感染、尿路感染、粘膜の炎症、注射部位反応(疼痛、そう痒感等)、白内障、薬物過敏症

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、サルに妊娠20日から分娩時まで本剤(50mg/kg/4週)を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤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。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。〔本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^[注]を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。〕

注) RANKL：receptor activator for nuclear factor- κ B ligand

7. 過量投与

臨床試験では、本剤180mg(4週間に1回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
- (3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存(2～8℃)下から室温に戻した後、使用すること。
- (4) 投与时：
- 1) 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。
 - 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

9. その他の注意

- (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者を対象としたゾレドロン酸水和物(以下、ゾレドロン酸)との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群(n=93)に対するデノスマブ群(n=87)のハザード比は2.26〔95%信頼区間1.13～4.50〕であった。¹⁾
- (2) 臨床試験において、3,508例中15例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

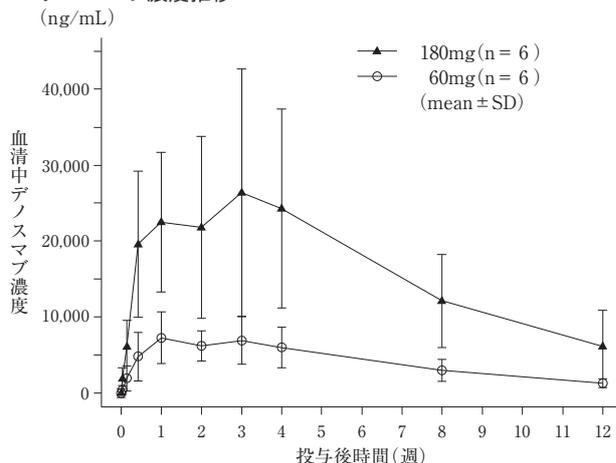
【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

- 1) 日本人乳癌骨転移患者に本剤60mg及び180mgを単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。血清中デノスマブのC_{max}及びAUCは、60～180mgの用量範囲でほぼ用量に比例して増加した²⁾。

日本人乳癌骨転移患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (H)	AUC _{0-t} (μg・H/mL)	t _{1/2, β} (H)
60	6	7,730 ± 3,130	8 (7~28)	351 ± 144	24.7 ± 2.44 ^{b)}
180	6	31,100 ± 14,900	10 (4~28)	1,320 ± 640	29.1 ± 7.15 ^{b)}

a) 中央値(最小値~最大値)

mean ± SD

b) n = 5

- 2) 健康な日本人閉経後女性に本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgを単回皮下投与したとき、デノスマブは0.03~3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加した³⁾。

血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (μg・H/mL)
0.03	6	99.6 ± 25.8	2.06 ± 0.53
0.1	6	492 ± 166	15.2 ± 6.7
0.3	6	1,910 ± 658	84.3 ± 20.1
1.0	6	8,690 ± 2,170	481 ± 131
3.0	6	27,400 ± 7,880	1,790 ± 650

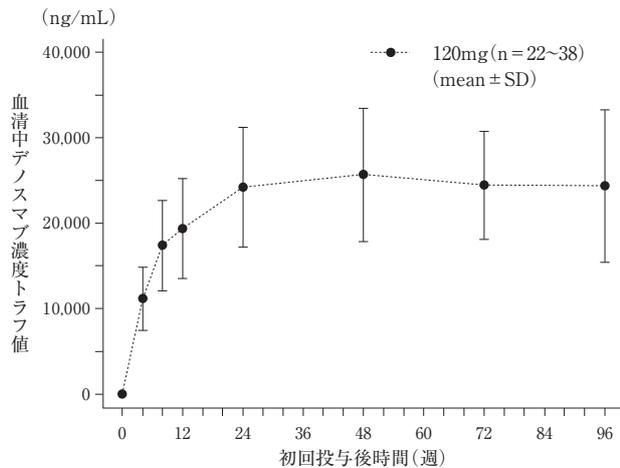
mean ± SD

注) 本剤の承認された用法・用量は、120mgを4週間に1回皮下投与である。

(2) 反復投与⁴⁾

日本人乳癌骨転移患者に本剤120mgを4週間に1回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度トラフ値は投与6ヵ月後までに定常状態に達し(6ヵ月時点の平均値: 約24,200ng/mL)、定常状態において約2倍の累積を示した。

日本人乳癌骨転移患者に本剤120mgを4週間に1回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度トラフ値の推移



2. 吸収⁵⁾

健康な成人、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者に本剤を皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約62%であった(母集団薬物動態解析による推定値)。

(日本人及び外国人データ)

3. 分布、代謝、排泄(参考: サル)^{6,7)}

サルに¹²⁵I 標識した本剤1mg/kgを単回皮下投与したとき、組織中の放射活性は、投与部位と腋窩リンパ節を除き、血清中より低かった。血清に次いで鼠径リンパ節、脾臓、卵巣及び肺に高い放射活性が認められた。分布に関する明らかな性差は認められなかった。投与された放射能は投与後56日までに77.9%が尿中に排泄された。

本剤はヒトIgG2サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推察される。

* 4. 腎機能障害患者⁸⁾

腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与したとき、血清中デノスマブのC_{max}及びAUCに、腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかった(「臨床成績」の項参照)。(外国人データ)
注) 本剤の承認された用法・用量は、120mgを4週間に1回皮下投与である。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相臨床試験成績

骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)⁹⁾、骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌患者対象試験(外国臨床試験)¹⁰⁾及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者対象試験(外国臨床試験)¹¹⁾において、主要評価項目であるSRE(骨関連事象: 病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置又は脊髄圧迫)の初回発現までの期間についてゾレドロン酸に対する本剤の非劣性の検証を主目的として検討した結果は次のとおりであり、いずれの試験においても非劣性が検証された。このうち、骨転移を有する進行乳癌患者対象試験の国内症例は136例(デノスマブ群69例、ゾレドロン酸群67例)であった。

第Ⅲ相臨床試験における本剤の有効性

	初回SREの発現	初回SRE発現までの期間			
	n/N(%)	中央値(日)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	
	デノスマブ群 ゾレドロン酸群	デノスマブ群 ゾレドロン酸群		非劣性 検定	優越性 検定 ^{a)}
骨転移を有する乳癌患者試験	315/1,026(30.7) 372/1,020(36.5)	NE 806	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001	0.0101
骨転移を有する前立腺癌患者試験	341/950(35.9) 386/951(40.6)	629 521	0.82 (0.71, 0.95)	0.0002	0.0085
多発性骨髄腫又は骨転移を有する固形癌 ^{b)} 患者試験	278/886(31.4) 323/890(36.3)	625 496	0.84 (0.71, 0.98)	0.0007	0.0619

a) 非劣性検証後に階層手順で実施した副次目的の優越性検定、「初回SRE発現までの期間」と「初回及び初回以降のSRE発現までの期間」の優越性検定における多重性調整済み

b) 乳癌及び前立腺癌を除く

n: 発現例数, N: 解析対象例数, NE: 推定できず

* 2. 低カルシウム血症の発現状況

(1) 第Ⅲ相臨床試験

低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は、デノスマブ群273/2,841例(9.6%)、ゾレドロン酸群141/2,836例(5.0%)であり、このうち重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群41/2,841例(1.4%)、ゾレドロン酸群17/2,836例(0.6%)に認められた。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨された。

(2) 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⁸⁾

腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与した試験において、クレアチンクリアランスが30mL/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の低カルシウム血症の有害事象としての発現例数(発現率)は、5/17例(29.4%)であり、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者5/38例(13.2%)と比較して、発現率が高かった(「薬物動態」の項参照)。(外国人データ)

注) 本剤の承認された用法・用量は、120mgを4週間に1回皮下投与である。

【薬効薬理】

デノスマブは特異的かつ高い親和性でヒトRANKLに結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体である。

1. 骨吸収抑制¹¹⁾

カニクイザルにデノスマブを単回皮下投与すると、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドが低下した。また、月1回の反復皮下投与により、投与期間中、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの低下が持続した。

2. 骨病変の進展抑制

デノスマブはマウスのRANKLに結合しないため、マウス骨転移モデルではマウスのRANKLに結合して阻害するOPG-Fc^(注)をデノスマブの代替^{12,13)}として使用した。乳癌^{14,15,16)}(溶骨性又は溶骨性と造骨性の混合型)、前立腺癌¹⁷⁾及び非小細胞肺癌¹⁸⁾(いずれも溶骨性)のマウス骨転移モデルにOPG-Fcを投与したところ、がんによる骨病変の進展が抑制された。

注)OPG-Fc：免疫グロブリン結晶化フラグメントに結合させたオステオプロテゲリン

3. 作用機序

RANKLは膜結合型あるいは可溶性として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANK^(注)を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である¹⁹⁾。多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変においては、RANKLによって活性化された破骨細胞が骨破壊の主要な因子である²⁰⁾。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制し^{12,13,21)}、がんによる骨病変の進展を抑制すると考えられる。

注)RANK：receptor activator for nuclear factor- κ B

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デノスマブ(遺伝子組換え)

Denosumab (Genetical Recombination)

本質：遺伝子組換え抗NF- κ B活性化受容体リガンド(抗RANKL)ヒトIgG2モノクローナル抗体であり、その軽鎖及び重鎖をコードするcDNAを導入したCHO細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなる重鎖(γ 2鎖)2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖蛋白質である。

分子量：約150,000

【包装】

ランマーク皮下注120mg (1.7mL) 1バイアル

【主要文献】

- 1) Henry DH, et al. : J Clin Oncol. 2011;29(9) :1125-1132
- 2) Yonemori K, et al. : Cancer Sci. 2008;99(6) :1237-1242
- 3) Kumagai Y, et al. : Bone. 2011;49(5) :1101-1107
- 4) 社内資料：骨転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における日本人被験者の薬物動態
- 5) 社内資料：健康被験者、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者におけるデノスマブの母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料：¹²⁵I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおける吸収、分布及び排泄
- 7) 社内資料：¹²⁵I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおけるQWBA試験
- * 8) Block GA, et al. : J Bone Miner Res. 2012;27(7) :1471-1479
- 9) Stopeck AT, et al. : J Clin Oncol. 2010;28(35) :5132-5139
- 10) Fizazi K, et al. : Lancet. 2011;377(9768) :813-822
- 11) 社内資料：カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験
- 12) 社内資料：デノスマブのRANKLに対する結合試験
- 13) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res. 2009;24(2) :182-195
- 14) 社内資料：乳癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 15) Morony S, et al. : Cancer Res. 2001;61(11) :4432-4436
- 16) Canon JR, et al. : Clin Exp Metastasis. 2008;25(2) :119-129
- 17) 社内資料：前立腺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 18) 社内資料：肺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 19) Lacey DL, et al. : Cell. 1998;93(2) :165-176
- 20) Roodman GD, et al. : Cancer Treat Rev. 2008;34(1) :92-101
- 21) 社内資料：デノスマブの骨吸収抑制作用

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120-189-132

製造販売元



Daichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

プロモーション提携

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

提携

AMGEN®