

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品

プラリア<sup>®</sup>皮下注60mgシリンジPRALIA<sup>®</sup> SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

デノスマブ（遺伝子組換え）注

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1シリンジ中にデノスマブ（遺伝子組換え）60mg/1mLを含有
一般名	和名：デノスマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Denosumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 発売年月日：2013年6月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携：AMGEN <sup>®</sup>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2013 年 6 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 生物学的試験法	6
1. 開発の経緯	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
II. 名称に関する項目	3	11. 力 価	6
1. 販売名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
(1) 和 名	3	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
(2) 洋 名	3	14. その他	6
(3) 名称の由来	3	V. 治療に関する項目	7
2. 一般名	3	1. 効能又は効果	7
(1) 和 名 (命名法)	3	2. 用法及び用量	8
(2) 洋 名 (命名法)	3	3. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床効果	9
4. 分子式及び分子量	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
5. 化学名 (命名法)	3	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 検証的試験	11
7. CAS登録番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	2) 比較試験	12
1. 物理化学的性質	4	3) 安全性試験	22
(1) 外観・性状	4	4) 患者・病態別試験	23
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	24
(3) 吸湿性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	24
(5) 酸塩基解離定数	4	2) 承認条件として実施予定の内容	
(6) 分配係数	4	又は実施した試験の概要	24
(7) その他の主な示性値	4	VI. 薬効薬理に関する項目	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 薬理作用	25
4. 有効成分の定量法	4	(1) 作用部位・作用機序	25
IV. 製剤に関する項目	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
1. 剤 形	5	(3) 作用発現時間・持続時間	27
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	VII. 薬物動態に関する項目	28
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、		1. 血中濃度の推移・測定法	28
比重、安定なpH域等	5	(1) 治療上有効な血中濃度	28
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5	(2) 最高血中濃度到達時間	28
2. 製剤の組成	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(4) 中毒域	31
(2) 添加物	5	(5) 食事・併用薬の影響	31
(3) 電解質の濃度	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	5	判明した薬物体内動態変動要因	31
(5) その他	5	2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 注射剤の調製法	5	(1) コンパートメントモデル	31
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(2) 吸収速度定数	31
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	(3) バイオアベイラビリティ	32
6. 溶解後の安定性	6	(4) 消失速度定数	32
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(5) クリアランス	32

(6) 分布容積.....	32	13. 過量投与.....	46
(7) 血漿蛋白結合率.....	32	14. 適用上の注意.....	46
3. 吸 収.....	32	15. その他の注意.....	47
4. 分 布.....	32	16. その他.....	47
(1) 血液－脳関門通過性.....	32		
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	32	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	48
(3) 乳汁への移行性.....	32	1. 薬理試験.....	48
(4) 髄液への移行性.....	32	(1) 薬効薬理試験.....	48
(5) その他の組織への移行性.....	32	(2) 副次的薬理試験.....	48
5. 代 謝.....	34	(3) 安全性薬理試験.....	48
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	34	(4) その他の薬理試験.....	48
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種.....	34	2. 毒性試験.....	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	34	(1) 単回投与毒性試験.....	48
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	34	(2) 反復投与毒性試験.....	49
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	34	(3) 生殖発生毒性試験.....	49
6. 排 泄.....	34	(4) その他の特殊毒性.....	49
(1) 排泄部位及び経路.....	34		
(2) 排泄率.....	34	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	50
(3) 排泄速度.....	35	1. 規制区分.....	50
7. 透析等による除去率.....	35	2. 有効期間又は使用期限.....	50
		3. 貯法・保存条件.....	50
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	36	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	50
1. 警告内容とその理由.....	36	5. 承認条件等.....	50
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	36	6. 包 装.....	50
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由.....	36	7. 容器の材質.....	50
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由.....	36	8. 同一成分・同効薬.....	50
5. 慎重投与内容とその理由.....	36	9. 国際誕生年月日.....	50
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	37	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	51
7. 相互作用.....	39	11. 薬価基準収載年月日.....	51
(1) 併用禁忌とその理由.....	39	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	51
(2) 併用注意とその理由.....	39	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	51
8. 副作用.....	39	14. 再審査期間.....	51
(1) 副作用の概要.....	39	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	51
(2) 重大な副作用と初期症状.....	39	16. 各種コード.....	51
(3) その他の副作用.....	42	17. 保険給付上の注意.....	51
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧.....	43		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度.....	45	<b>XI. 文 献</b> .....	52
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法.....	45	1. 引用文献.....	52
9. 高齢者への投与.....	45	2. その他の参考文献.....	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	45	<b>XII. 参考資料</b> .....	53
11. 小児等への投与.....	46	1. 主な外国での発売状況.....	53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	46	2. 海外における臨床支援情報.....	55
		<b>XIII. 備 考</b> .....	57
		その他の関連資料.....	57

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

プラリア（一般名：デノスマブ）は、RANKL（receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand）を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体製剤である。RANKL は膜結合型あるいは可溶型として存在し、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 を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する骨吸収に必須のメディエーターである。本剤は、RANKL を特異的に阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強すると考えられる。

このような作用機序をもとに、骨吸収の異常亢進を特徴とする様々な骨疾患の治療薬としての可能性が期待され、アムジェン社により、2001 年から海外において臨床試験が開始された。アムジェン社により、閉経後骨粗鬆症、並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした開発が先行して行われ、米国では 2010 年 6 月と 2011 年 9 月に、それぞれ「閉経後骨粗鬆症」と「前立腺癌及び乳癌患者のホルモン抑制療法に伴う骨量減少」の適応症を、欧州では 2010 年 5 月に「閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少」の適応症を取得し、2012 年 10 月現在、60 カ国以上で承認されている。米国では、「男性骨粗鬆症」についても 2012 年 9 月に追加承認された。

国内では、同じ有効成分であるデノスマブ（遺伝子組換え）が、ランマーク皮下注 120mg の販売名で、「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」を効能・効果とし、「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」の用法・用量で、2012 年 1 月に承認されている。

日本人骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、主要評価項目である 2 年間の椎体骨折の累積発生率で、デノスマブのプラセボに対する優越性が確認され、本剤の椎体骨折抑制効果が示されたことから、第一三共株式会社が製造販売承認申請を行い、2013 年 3 月に製造販売承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 骨吸収に必須のメディエーターである RANKL を特異的に阻害する骨粗鬆症治療剤である：*in vitro* 及び *in vivo* データ（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）。

(2) 骨粗鬆症患者において、優れた骨折抑制効果を示す（「Ⅴ.治療に関する項目」参照）。

(3) 腰椎のみならず、皮質骨の多い大腿骨頸部及び橈骨遠位端 1/3 に対しても骨密度増加効果を示す（「Ⅴ.治療に関する項目」参照）。

(4) 6 ヶ月に 1 回の皮下投与製剤である（「Ⅴ.治療に関する項目」参照）。

(5) 骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 881 例中 159 例（18.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症 7 例（0.8%）、背部痛 7 例（0.8%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 7 例（0.8%）、高血圧 7 例（0.8%）、湿疹 6 例（0.7%）、関節痛 5 例（0.6%）等であった。

[承認時]

なお、重大な副作用として、低カルシウム血症、顎骨壊死・顎骨髄炎、アナフィラキシー、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折、重篤な皮膚感染症が報告されている（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

(6) 本剤投与により、低カルシウム血症が発現するおそれがあるため、以下の点について十分注意すること。

1) プラリア投与前の注意事項

低カルシウム血症の患者には、本剤を投与しないこと。

a) 本剤投与前に血清補正カルシウム値を測定・評価すること。

b) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。

2) プラリア投与に際しての注意事項

カルシウム及びビタミンDの摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミンDを補充すること。また、投与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こと。

a) 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも 600mg のカルシウム及び 400IU の天然型ビタミンDが補充された。〔国内治験中のカルシウム及びビタミンDの補充状況〕

b) 本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。〔海外自発報告における重篤な低カルシウム血症の発現時期〕

c) 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、投与量を適宜調整すること。〔特別な背景を有する患者における補充に関する補足説明〕

(「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ.8.(2)重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ.16.その他」、「ⅩⅢ.備考 その他の関連資料」参照)

本剤と同じ有効成分(デノスマブ(遺伝子組換え))を含むランマーク皮下注 120mg において、2012年9月に重篤な低カルシウム血症に関する安全性速報(ブルーレター)が発出された。

(7) 本剤投与中の患者には、ランマーク皮下注 120mg の投与を避けること(「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照)。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和 名

プラリア®皮下注 60mg シリンジ

## (2)洋 名

PRALIA® SUBCUTANEOUS INJECTION 60mg SYRINGE

## (3)名称の由来

海外における製品名 Prolia から派生し、プラリア (Pralia) と命名した。

## 2. 一般名

## (1)和 名 (命名法)

デノスマブ (遺伝子組換え) (JAN)

## (2)洋 名 (命名法)

Denosumab (Genetical Recombination) (JAN)

denosumab (INN)

## (3)ステム

ヒト型モノクローナル抗体: -umab

## 3. 構造式又は示性式

遺伝子組換え抗 NF- $\kappa$ 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 ( $\gamma$  2 鎖) 2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 分子で構成される糖蛋白質である。

## 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>1031</sub>H<sub>1611</sub>N<sub>287</sub>O<sub>331</sub>S<sub>5</sub> : 軽鎖

C<sub>2171</sub>H<sub>3349</sub>N<sub>575</sub>O<sub>671</sub>S<sub>20</sub> : 重鎖

分子量: 約 150,000

## 5. 化学名 (命名法)

該当しない

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AMG 162、anti-RANKL antibody

## 7. CAS 登録番号

615258-40-7



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

該当資料なし

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	気密容器	36 ヶ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1) ペプチドマップ法による

(2) 酵素免疫測定法（EIA 法）による

#### 4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：注射剤（充填済みシリンジ剤）

規格及び性状：

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
プラリア 皮下注 60mg シリンジ	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 <sup>注)</sup>

注) 蛋白質性の粒子を含むことがある。

## (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、規格及び性状」参照

## (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 シリンジ中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
プラリア 皮下注 60mg シリンジ	デノスマブ（遺伝子組換え） <sup>注)</sup> 60mg/1mL	D-ソルビトール 47mg、 ポリソルベート 20 0.1mg、 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) 添加物

上記「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」参照

## (3) 電解質の濃度

該当しない

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

該当しない

## 3. 注射剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ (2~8℃)	針付き無色 ガラスシリンジ	36 ヶ月	変化なし
加速試験	29℃		3 ヶ月	変化なし
苛酷試験	37℃		1 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、不溶性微粒子、pH、純度試験、無菌試験、生物活性、定量（紫外可視吸光度測定法）等

##### 6. 溶解後の安定性

該当しない

##### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

##### 8. 生物学的試験法

リガンドに対する特異的な結合試験

##### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

EIA 法による

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法による

##### 11. 力 価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

製造工程由来不純物（検出限界以下あるいは極めて低レベル）

##### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。

##### 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 骨粗鬆症

##### [効能・効果の設定根拠]

骨粗鬆症は、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され、骨強度は骨密度と骨質の 2 つの要因からなり、骨密度が骨強度のほぼ 70%を説明するとされている（NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001）。また、骨粗鬆症は男女問わず、加齢により発症する。特に女性では、閉経後のエストロゲン欠乏に伴う骨量減少による閉経後骨粗鬆症も加わり、男性より骨粗鬆症の発症頻度が高い。

本邦における骨粗鬆症の診断基準は、既存骨折のある例とない例とで異なった骨密度のカットオフ値を設定した「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」が日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会により提唱され、男女共通して適用できることが確認され、現在に至っている a,b)。閉経後の女性にみられる「閉経後骨粗鬆症」あるいは高齢者にみられる「老人性骨粗鬆症」を含む「退行期骨粗鬆症」が、原発性骨粗鬆症の約 90%を占める。

原発性骨粗鬆症の診断基準に従い診断された日本人の骨粗鬆症患者を対象に、デノスマブ 60mg 又はプラセボを 6 ヶ月に 1 回 24 ヶ月（2 年間）皮下投与し、投与開始 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折発生率を主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検証する国内第Ⅲ相臨床試験<sup>a)</sup>を実施した。また、2 年間の二重盲検投与期を終了後、非盲検にて両投与群の被験者に 1 年間デノスマブを投与した。なお、市販後に本剤の使用が想定される患者集団を考慮し、性別は限定せず、男女ともに年齢の上限は設定しなかった。

その結果、2 年間での椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の累積発生率（主要評価項目）は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群はプラセボ群に比べ有意に低く、骨折の発生が抑制された。同様に、副次評価項目である、新規椎体骨折の累積骨折発生率の Kaplan-Meier 推定値及び 2 椎体以上の椎体骨折の発生率も、デノスマブ群はプラセボ群に比べ有意に低く、骨折の発生が抑制された。また、デノスマブはプラセボに比べ有意な骨密度増加効果及び骨代謝マーカー低下効果を示した。

以上のことから、効能・効果を上記のように設定した。

\*) 「V.3.(5)2 a) 原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験[骨折評価試験: DIRECT 試験 (AMG162-A-J301)]」参照。なお、本試験では、非盲検の参考対照群としてアレンドロネート群が加えられた。

a) 折茂 肇 ほか：日本骨代謝学会雑誌 2000;18(3):76-82

b) 折茂 肇 代表：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版、ライフサイエンス出版

##### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない（使用経験が少ない。「臨床成績」の項参照）。

**解説：** 1. 本剤は、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象に使用すること。

2. 国内臨床試験における男性患者の検討例数は少数であることから記載した。国内第Ⅲ相臨床試験の男性骨粗鬆症患者（本剤群 23 例、プラセボ群 24 例）において、主要評価項目である投与 24 ヶ月までの

脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率は本剤群 0.0%（0/23 例）、プラセボ群 12.5%（3/24 例）であり、プラセボ群と比較し本剤群で椎体骨折の抑制傾向が認められた。女性患者のみの投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率は、本剤群 3.6%（16/444 例）、プラセボ群 9.5%（43/454 例）であり、男性患者での検討例数は少数であるが、男性患者に対する椎体骨折抑制効果は、女性患者のみの結果と同様の傾向を示していると考えられた。また、各副作用の発現状況においても、性別間及び投与群間で大きな違いはみられなかった。

## 2. 用法及び用量

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。

### [用法・用量の設定根拠]

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>\*)</sup>では、デノスマブ（14、60、及び 100mg）が 6 ヶ月に 1 回反復投与され、12 ヶ月間投与した後の腰椎骨密度は、プラセボに比べ 14、60、及び 100mg で用量依存的に増加し、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 でも、全てのデノスマブ群及び測定部位でプラセボと比較し有意に増加する傾向が認められた。一方、14mg 群では、投与後 6 ヶ月まで骨代謝マーカートを低値で十分に維持できず、投与後 6 ヶ月まで骨代謝マーカートを低値で維持できる本剤の最小用量は 60mg であった。骨密度増加効果及び骨代謝抑制効果で、60mg 群と 100mg 群の間に明確な違いは認められず、60mg 群では骨密度増加と骨代謝マーカータ低下が一貫して認められた。また、いずれの用量でも忍容性は概ね良好であり、有害事象の発現に用量依存的な関係性は認められなかった。

以上の国内第Ⅱ相試験結果を基に、「60mg を 6 ヶ月に 1 回」を臨床推奨用法・用量として原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験<sup>\*\*)</sup>を実施した結果、2 年間の投与でデノスマブのプラセボに対する有意な骨折抑制効果が検証された。なお、各事象の発現率及び重篤度はいずれも両群で同程度であり、デノスマブの安全性プロファイルはプラセボと比べ大きな違いは認められなかった。また、1 年延長投与による新たな安全性の所見は認められなかった。

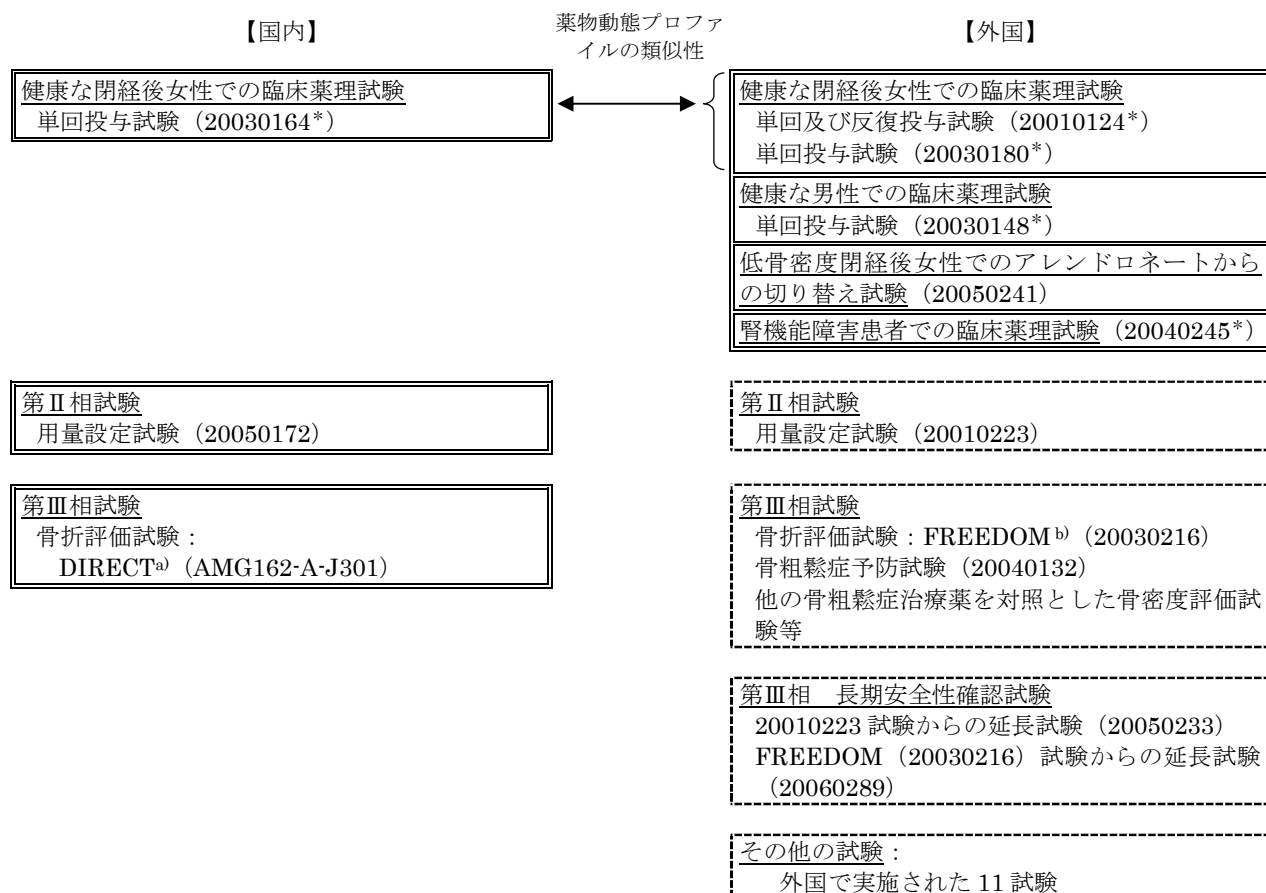
以上のことから、用法・用量を上記のように設定した。

\*) 「V.3.(5) 1) 無作為化並行用量反応試験：国内第Ⅱ相用量設定試験（試験 20050172）」参照

\*\*）「V.3.(5) 2) a) 原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験[骨折評価試験: DIRECT 試験(AMG162-A-J301)]」参照

## 3. 臨床成績

## (1)臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)



□ : 評価資料、 □ : 参考資料、 ( ) 内 : 試験番号、 \* ランマーク皮下注 120mg の申請資料と共通

a) DIRECT : Denosumab Fracture Intervention RandomizEd Placebo Controlled Trial in Japanese Patients with Osteoporosis

b) FREEDOM : Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months

## 臨床データパッケージの概略図

(2)臨床効果<sup>1)</sup>

## 1) 骨折発生率

原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験において、デノスマブ群 [472例 (女性 449例、男性 23例)] 及びプラセボ群 [480例 (女性 456例、男性 24例)] の椎体骨折発生率 (累積) はそれぞれ 3.6%、10.3%であり (相対リスク減少率 66%)、プラセボに対して有意な骨折抑制効果が確認された (p=0.0001)。

さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与によるデノスマブ群 (472例) の椎体骨折発生率 (累積) は、3.8%であった。3年間投与時の1年ごとの椎体骨折粗発生率は1年目 1.9%、2年目 1.6%、3年目 0.3%であった。なお、本試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも 600mg のカルシウム及び 400IU のビタミン D が補充された。

国内第Ⅲ相臨床試験における骨折発生率

	骨折発生率		相対リスク減少率 (95%信頼区間)	p 値
	デノスマブ群 (n=472)	プラセボ群 (n=480)		
椎体骨折 <sup>a)</sup>	3.6%	10.3%	66% (39%, 81%)	0.0001
新規椎体骨折 <sup>b)</sup>	2.2%	8.6%	74% (48%, 87%)	< 0.0001
2 椎体以上の 椎体骨折 <sup>c)</sup>	0.4%	2.5%	83% (24%, 96%)	0.0124
骨粗鬆症による 主な非椎体骨折 <sup>d)</sup>	1.6%	3.7%	57% (-6%, 82%)	0.0577

a) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪（主要評価項目）

b) 新規椎体骨折のみ

c) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が 2 椎体以上

d) 骨盤、大腿骨、脛骨（足関節を除く）、鎖骨・肋骨、上腕骨（肘を除く）、前腕骨の非椎体骨折

2) 骨密度

原発性骨粗鬆症患者を対象とした 2 年間の第Ⅲ相二重盲検試験において、2 年間投与によるデノスマブ群の腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度変化率のプラセボとの差は、それぞれ 9.0%、5.7%、5.1%及び 2.3%であった（すべての部位で  $p < 0.0001$ ）。

国内第Ⅲ相臨床試験における骨密度変化率

	腰 椎		大腿骨近位部		大腿骨頸部		橈骨遠位端 1/3	
	デノスマブ n=472	プラセボ n=480	デノスマブ n=472	プラセボ n=480	デノスマブ n=472	プラセボ n=480	デノスマブ n=472	プラセボ n=480
6 ヶ月後	5.0%	0.8%	2.6%	0.3%	2.0%	0.2%	0.1%	-0.6%
1 年後	6.6%	0.5%	3.5%	0.0%	2.8%	-0.3%	0.2%	-1.1%
2 年後	9.1%	0.1%	4.6%	-1.1%	4.0%	-1.1%	0.5%	-1.8%

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

健康閉経後女性（試験 20030164）<sup>2)</sup>

日本人健康閉経後女性、計 30 例（各群 6 例）にデノスマブの 0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0mg/kg を単回皮下投与した結果、最高用量の 3.0mg/kg まで、良好な安全性及び忍容性が確認された。

<参考：外国人データ>

1) 健康閉経後女性（試験 20010124）<sup>3)</sup>

健康閉経後女性にデノスマブを 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0mg/kg の用量で、皮下 [計 37 例（各群 6～7 例）] 又は静脈内 [計 36 例（各群 6 例）] に単回投与した。0.1mg 皮下投与については 3 ヶ月間隔で 2 回投与（6 例）も行った。いずれの用量・投与方法でもデノスマブは良好な忍容性を示した。

2) 健康閉経後女性（試験 20030180）

健康閉経後女性、計 35 例（各群 6～8 例）に 0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0mg/kg のデノスマブを単回皮下投与した。最高用量の 3.0mg/kg まで良好な忍容性が確認された。

3) 健康男性（試験 20030148）

50 歳以上の健康男性、計 32 例（各群 8 例）にデノスマブの 0.1、0.3、1.0、又は 3.0mg/kg を単回皮下投与した。最高用量の 3.0mg/kg まで良好な忍容性が確認された。

注) 本剤の承認用法・用量は、「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。」である。

- 1) 社内資料：ビタミン D とカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験
- 2) Kumagai Y, et al. : Bone 2011;49(5):1101-1107
- 3) Bekker PJ, et al. : J Bone Miner Res 2004;19(7):1059-1066

(4)探索的試験：用量反応探索試験

該当しない

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験：国内第Ⅱ相用量設定試験（試験 20050172）<sup>4)</sup>

閉経後骨粗鬆症患者、計 212 例（プラセボ群 55 例、デノスマブ群 50～54 例）を対象に、デノスマブ 14、60、又は 100mg を 6 ヶ月に 1 回投与したときの腰椎骨密度に対する効果（12 ヶ月時点）及び安全性プロファイル（12 ヶ月間）を、プラセボと比較した。なお、本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験である。本試験においてデノスマブの忍容性は、概ね良好であり、海綿骨及び皮質骨が豊富な部位の骨密度を効果的に増加させ、骨吸収及び骨形成マーカー [uNTX/Cr（尿中クレアチニン補正尿中 N - テロペプチド）、血清 CTX-1（I 型コラーゲン架橋 C - テロペプチド）、BAP（骨型アルカリホスファターゼ）、及びオステオカルシン] を顕著に低下させた。骨密度、骨代謝、安全性、及び薬物動態プロファイルをもとに、60mg を 6 ヶ月に 1 回投与がデノスマブの至適用量であると考えられた。

（「Ⅶ.1.(3) 2) 反復投与」参照）

注) 本剤の承認用法・用量は、「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。」である。

- 4) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態



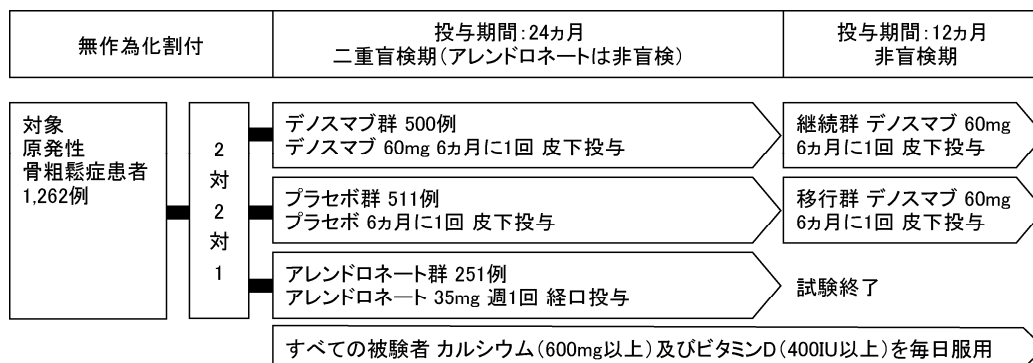
2) 比較試験

a) 原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 [骨折評価試験 : DIRECT 試験 (AMG162-A-J301)]<sup>1)</sup>

方 法

目 的	投与開始から 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率についてデノスマブのプラセボに対する優越性を検証する。
試 験 デザイン	国内、第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検（アレンドロネートは非盲検）、プラセボ対照（アレンドロネートは参考対照）試験
対 象	50 歳以上の原発性骨粗鬆症患者（男女）1,262 例 ・胸腰椎に 1～4 個の脆弱性椎体骨折を有し、腰椎又は大腿骨近位部における骨密度が YAM (young adult mean : 若年成人平均) 値の 80%未満の患者
投与方法	【デノスマブ群】 デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、24 ヶ月間皮下投与後、さらに 12 ヶ月間皮下投与 【プラセボ群】 プラセボを 6 ヶ月に 1 回、24 ヶ月間皮下投与後、デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与 【アレンドロネート群】 アレンドロネート 35mg を週 1 回、24 ヶ月間経口投与  ・すべての被験者は併用治療として、カルシウム（600mg 以上）及びビタミン D（400IU 以上）を毎日服用した。
主 な 除外基準	半定量評価法（semiquantitative assessment : SQ 法）により、1 つ以上のグレード 3 又は 3 つ以上のグレード 2 の既存椎体骨折を有する患者、治験薬投与前に血清 25(OH)D 濃度が 12ng/mL 未満の患者及びベースラインの血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者
評価項目	【主要評価項目】 ・脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率 【副次評価項目】 ・新規椎体骨折の発生率 ・2 椎体以上の椎体骨折の発生率 ・骨密度（腰椎 [L1-L4]、大腿骨近位部、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3）のベースラインからの変化率 ・骨代謝マーカー [血清 CTX-1（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）、uNTX/Cr（尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド）、BAP（bone-specific alkaline phosphatase : 骨型アルカリホスファターゼ）、オステオカルシン] のベースラインからの変化率等 【探索的評価項目】 ・骨粗鬆症による主な非椎体骨折の発生率等

試験デザイン



## 患者背景

	デノスマブ群 (n=472)	プラセボ群 (n=480)
年齢 (歳)	69.9±7.36	69.0±7.67
女性/男性 (n)	449/23	456/24
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±2.94	22.4±3.15
椎体骨折・n (%)		
0	6 (1.3)	9 (1.9)
1	315 (66.7)	319 (66.5)
2	113 (23.9)	105 (21.9)
≥3	38 (8.1)	47 (9.8)
骨密度の T スコア		
腰椎 (L1-L4)	-2.8±0.89	-2.7±0.88
大腿骨近位部	-2.0±0.79	-2.0±0.73
大腿骨頸部	-2.4±0.70	-2.3±0.71
骨密度の YAM 値 (%)		
腰椎 (L1-L4)	68.9± 9.9	69.4±9.8
大腿骨近位部	74.3±10.1	75.0±9.3
大腿骨頸部	67.0± 9.7	68.2±9.8
血清 CTX-1 (ng/mL)	0.64±0.28	0.63±0.28
血清 25(OH)D (ng/mL)	21.0±6.08	20.6±5.91

平均値±SD

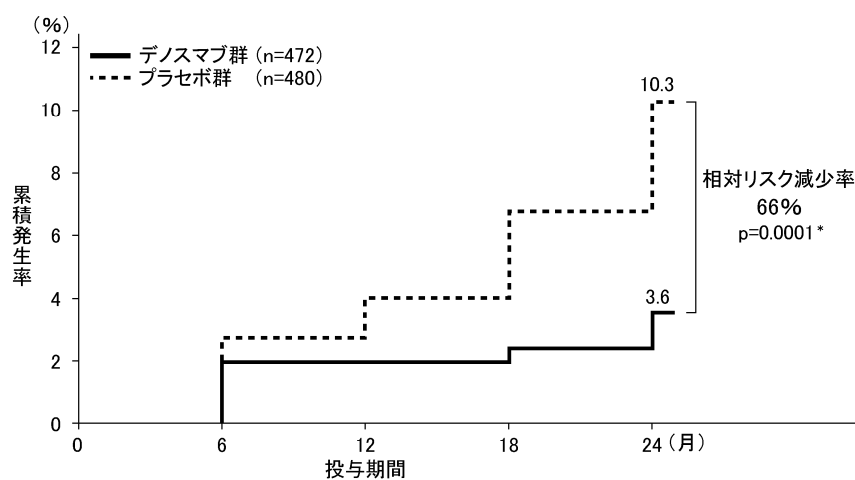
## 結 果

## i) 骨折発生率

## ① 脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）

Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の椎体骨折の累積発生率[95%CI]は、デノスマブ群 3.6% [2.2, 5.8]、プラセボ群 10.3% [7.8, 13.5] であった。デノスマブはプラセボに対して、椎体骨折の発生を有意に抑制し、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された（ハザード比 [95%CI] : 0.343 [0.194, 0.606]、grouped survival data のログランク検定 : p=0.0001）。

脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率の Kaplan-Meier 曲線



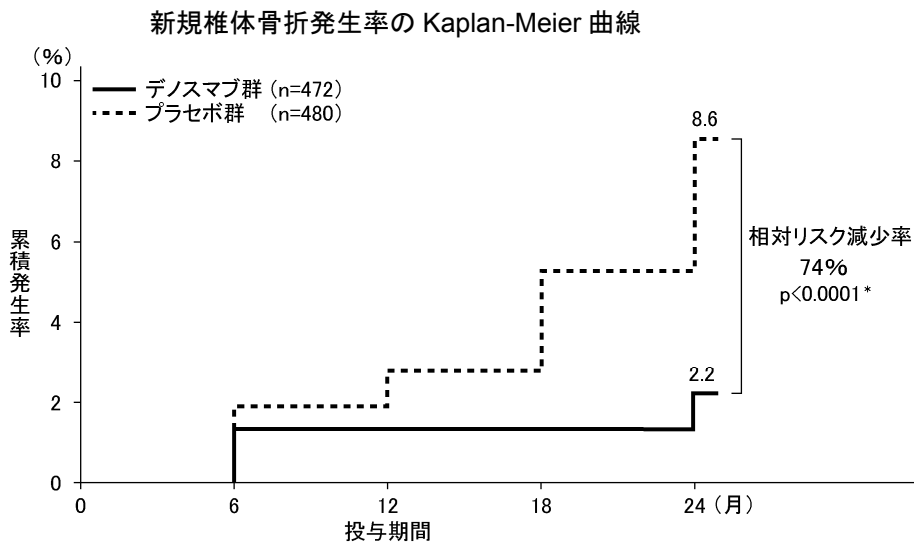
No. at Risk  
 デノスマブ群  
 プラセボ群

467	467	440	428	409
478	478	445	420	397

\* grouped survival dataのログランク検定

② 新規椎体骨折

Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の新規椎体骨折の累積発生率 [95%CI] は、デノスマブ群 2.2% [1.2, 4.1]、プラセボ群 8.6% [6.3, 11.6] であり、デノスマブはプラセボに対して、新規椎体骨折の発生を有意に抑制した (ハザード比 [95%CI] : 0.260 [0.129, 0.521]、grouped survival data のログランク検定 :  $p < 0.0001$ )。



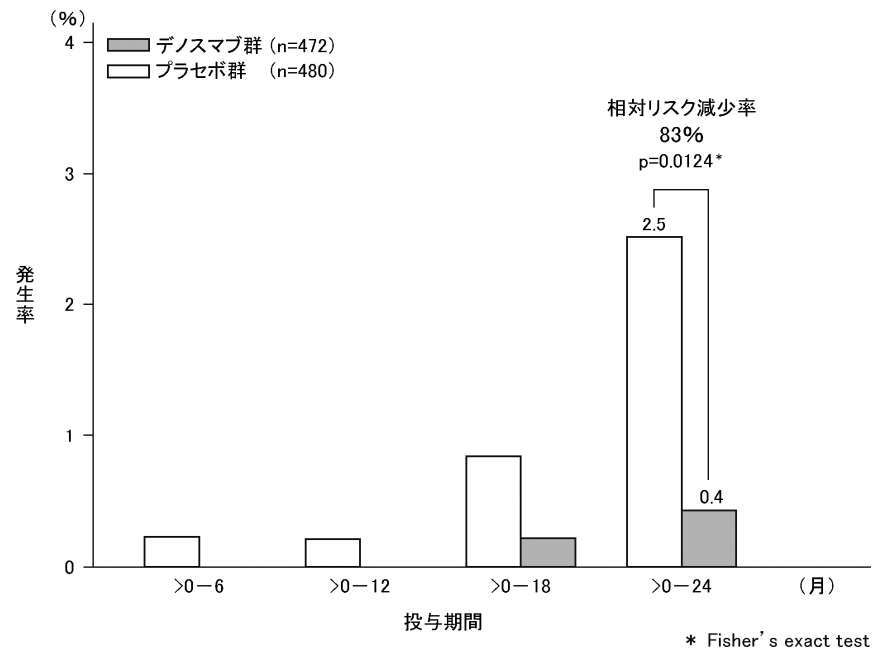
No. at Risk	0	6	12	18	24
デノスマブ群	467	467	443	431	414
プラセボ群	478	478	449	426	404

\* grouped survival dataのログランク検定

③ 2 椎体以上の脆弱性の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪)

投与 24 ヶ月後までの脆弱性の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪) を 2 椎体以上で発生した被験者の割合は、デノスマブ群 0.4%、プラセボ群 2.5% であり、デノスマブはプラセボに対して、2 椎体以上の脆弱性の椎体骨折の発生を有意に抑制した (リスク比 [95%CI] : 0.171 [0.038, 0.758]、Fisher's exact test、 $p = 0.0124$ )。

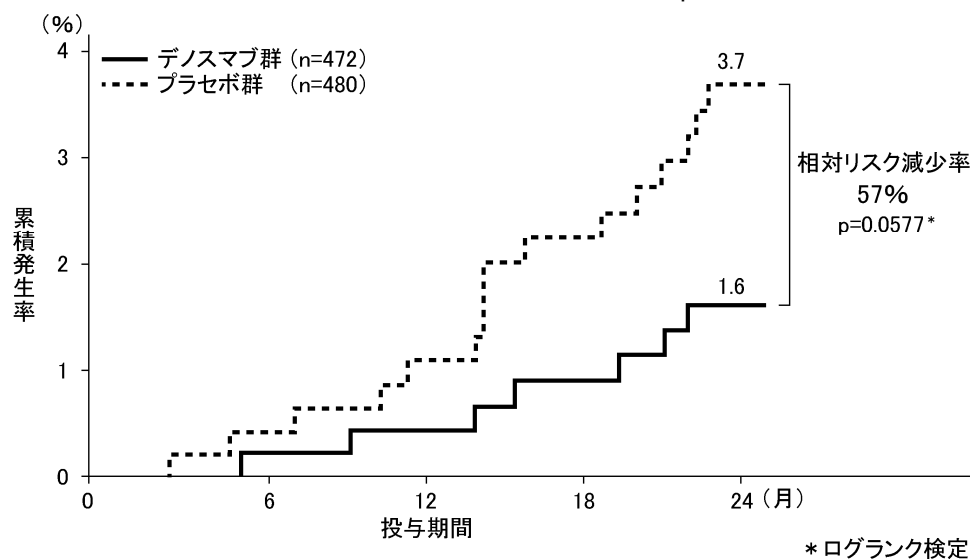
2 椎体以上の脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率の推移



④ 骨粗鬆症による主な非椎体骨折 [骨盤、大腿骨、脛骨（足関節を除く）、鎖骨・肋骨、上腕骨（肘を除く）、前腕骨]

Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の骨粗鬆症による主な非椎体骨折の累積発生率 [95%CI] は、デノスマブ群 1.6% [0.8, 3.4]、プラセボ群 3.7% [2.3, 6.0] であった（ハザード比 [95%CI] : 0.434 [0.178, 1.055]、ログランク検定 : p=0.0577）。

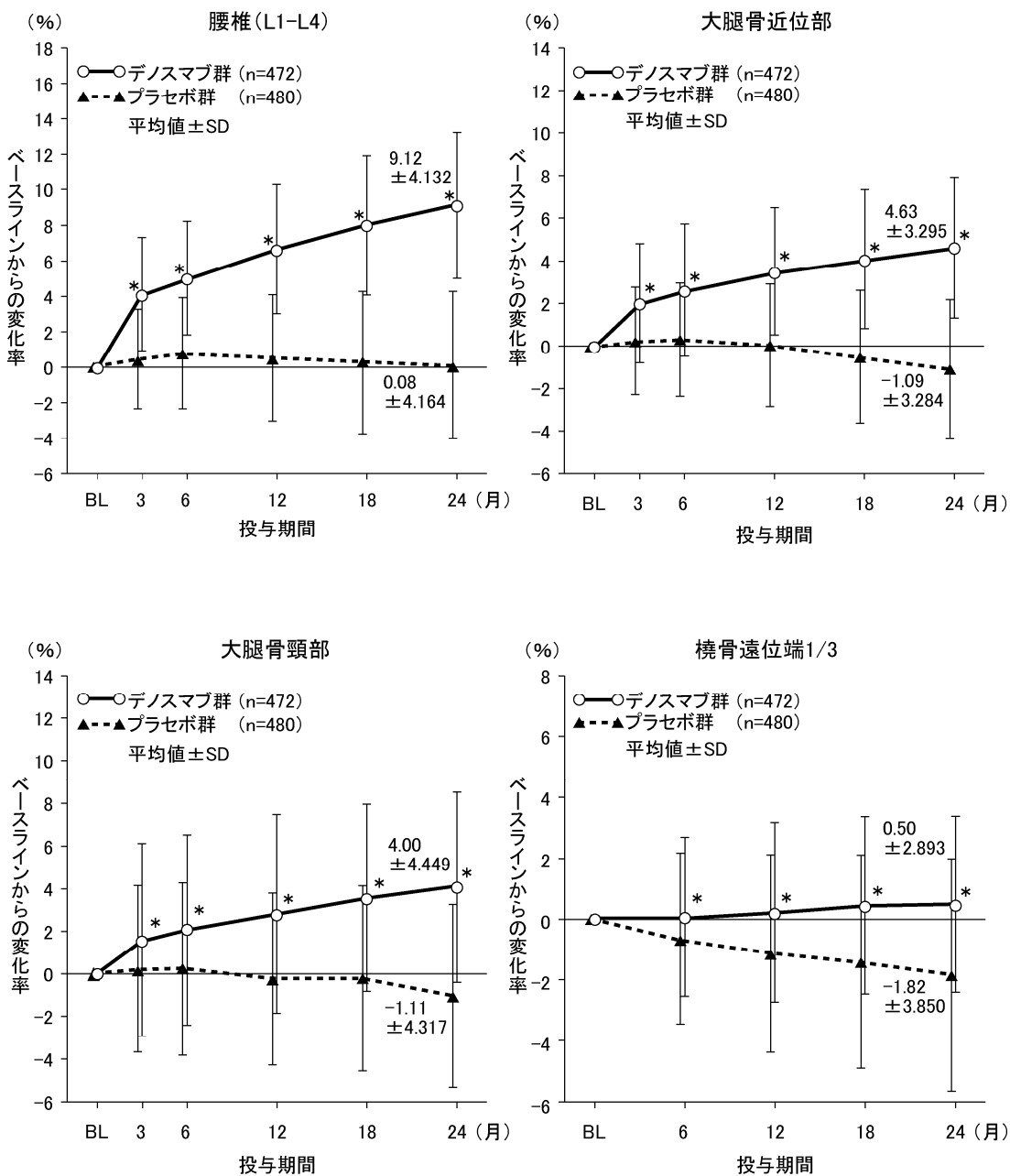
骨粗鬆症による主な非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



ii) 骨密度のベースラインからの変化率

投与 24 ヶ月後における腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度のベースラインからの変化率は、プラセボ群に対して有意な増加が認められた ( $p < 0.0001$ , t 検定)。デノスマブは経時的に骨密度を増加させ、デノスマブ群では、プラセボ群に対して腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の骨密度は投与 3 ヶ月後、橈骨遠位端 1/3 骨密度は投与 6 ヶ月後 (いずれも治験薬投与開始後の初回測定時点) から全ての時点で有意な増加が認められた ( $p < 0.0001$ , t 検定)。

骨密度のベースラインからの変化率



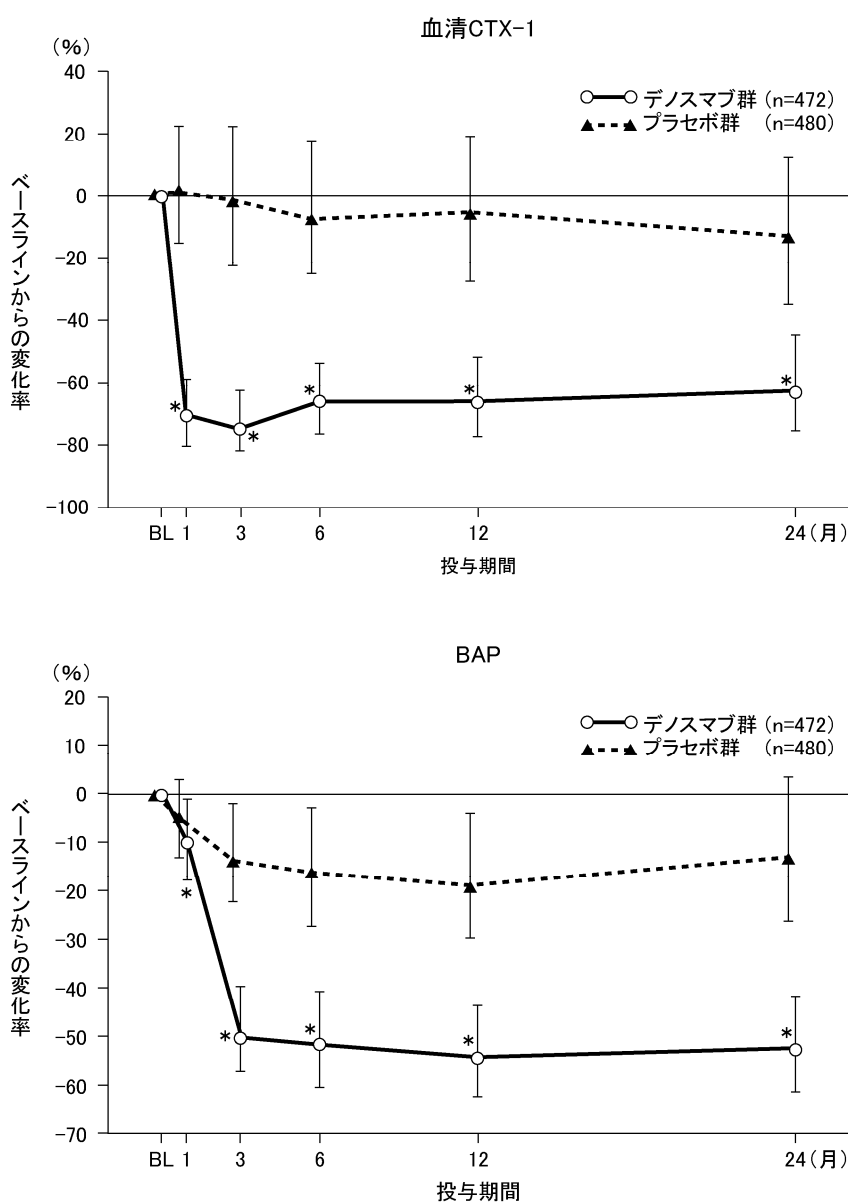
\*  $p < 0.0001$ , vs プラセボ群 (t 検定)

## iii) 骨代謝マーカー（血清 CTX-1、BAP）のベースラインからの変化率

骨吸収マーカーである血清 CTX-1、及び骨形成マーカーである BAP は、初回測定時点であるデノスマブ投与 1 ヶ月後を含む全ての時点でデノスマブ群はプラセボ群に対して有意に低下した（各時点で  $p < 0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定）。

投与 24 ヶ月後における血清 CTX-1 のベースラインからの変化率の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で-63%（-76%、-45%）、プラセボ群で-13%（-35%、12%）であった。また、投与 24 ヶ月後における BAP のベースラインからの変化率の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で-53%（-61%、-42%）、プラセボ群で-13%（-26%、3%）であった。

骨代謝マーカーのベースラインからの変化率 [中央値 (Q1、Q3)]



\*  $p < 0.0001$ 、vs プラセボ群 (Wilcoxon の順位和検定)

iv) 安全性

24 ヶ月間の副作用発現率は、デノスマブ群 20.4% (97/475 例)、プラセボ群 16.8% (81/481 例)であった。主な副作用は以下のとおりである。

24 ヶ月間の副作用発現率

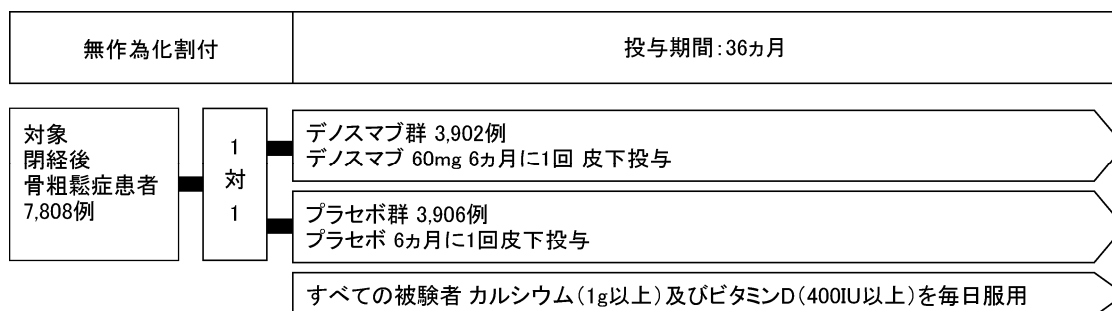
	デノスマブ群 (n=475)	プラセボ群 (n=481)
副作用発現例数 (%)	97 (20.4)	81 (16.8)
副作用の種類 (いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)	—	—
高血圧	7 (1.5)	6 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.3)	2 (0.4)
湿疹	3 (0.6)	6 (1.2)

b) 第Ⅲ相臨床試験 [骨折評価試験 : FREEDOM 試験 (20030216)] <参考 : 外国人データ><sup>5)</sup>

方 法

目 的	投与開始から 36 ヶ月までの新規椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折発生に対するデノスマブの抑制効果を検証する。
試 験 デザイン	第Ⅲ相、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	60～90 歳の閉経後骨粗鬆症患者 (女性) 7,808 例 ・腰椎又は大腿骨近位部のいずれか又は両部位の骨密度 T スコアが-2.5 未満で、両部位とも-4.0 以上
投与方法	【デノスマブ群】 デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、36 ヶ月間皮下投与 【プラセボ群】 プラセボを 6 ヶ月に 1 回、36 ヶ月間皮下投与 ・すべての被験者は併用治療として、カルシウム (1g 以上) 及びビタミン D (400IU 以上) を毎日服用した。
評価項目	【主要評価項目】 ・新規椎体骨折の発生率 【副次評価項目】 ・非椎体骨折発生までの期間 ・大腿骨近位部骨折発生までの期間等

試験デザイン



## 患者背景

	デノスマブ群 (n=3,902)	プラセボ群 (n=3,906)
年齢		
平均値 (歳)	72.3±5.2	72.3±5.2
グループ別・n (%)		
<70 歳	1,030 (26.4)	1,028 (26.3)
70-74 歳	1,637 (42.0)	1,642 (42.0)
≥75 歳	1,235 (31.7)	1,236 (31.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.0±4.1	26.0±4.2
地域・n (%) *		
西欧	1,761 (44.8)	1,773 (45.1)
東欧	1,374 (34.9)	1,355 (34.4)
ラテンアメリカ	472 (12.0)	462 (11.7)
北アメリカ	282 (7.2)	297 (7.5)
オーストラリア又はニュージーランド	44 (1.1)	48 (1.2)
T スコア		
腰椎	-2.82±0.70	-2.84±0.69
大腿骨近位部	-1.89±0.81	-1.91±0.81
大腿骨頸部	-2.15±0.72	-2.17±0.71
椎体骨折・n (%)		
あり	929 (23.8)	915 (23.4)
なし	2,864 (73.4)	2,854 (73.1)
読解不能又はデータなし	109 (2.8)	137 (3.5)
血清中 25(OH)D (ng/mL)	23.1±11.7	22.9±11.3

平均値±SD

\*地域については、試験に組み入れられた全ての被験者を対象に集計：デノスマブ群 3,933 例、プラセボ群 3,935 例

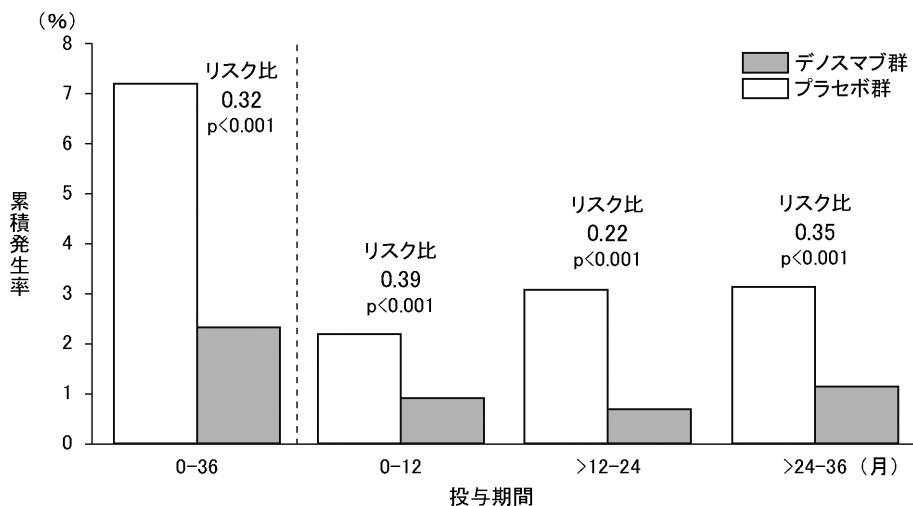
## 結 果

## i) 骨折発生率

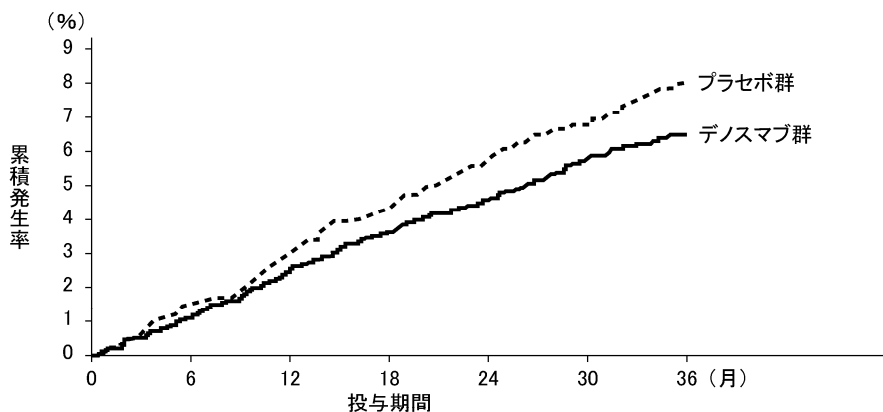
デノスマブは新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の発生リスクをプラセボに対して有意に低下させた。投与 36 ヶ月後の新規椎体骨折のリスク低下は 68% (リスク比 [95%CI] : 0.32 [0.26, 0.41]、ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.001$ ) であった。投与 36 ヶ月後の非椎体骨折のリスク低下は 20% (ハザード比 [95%CI] : 0.80 [0.67, 0.95]、Cox 比例ハザードモデル、 $p = 0.01$ ) であった。投与 36 ヶ月後の大腿骨近位部骨折のリスク低下は 40% (ハザード比 [95%CI] : 0.60 [0.37, 0.97]、Cox 比例ハザードモデル、 $p = 0.04$ ) であった。



新規椎体骨折発生率の推移

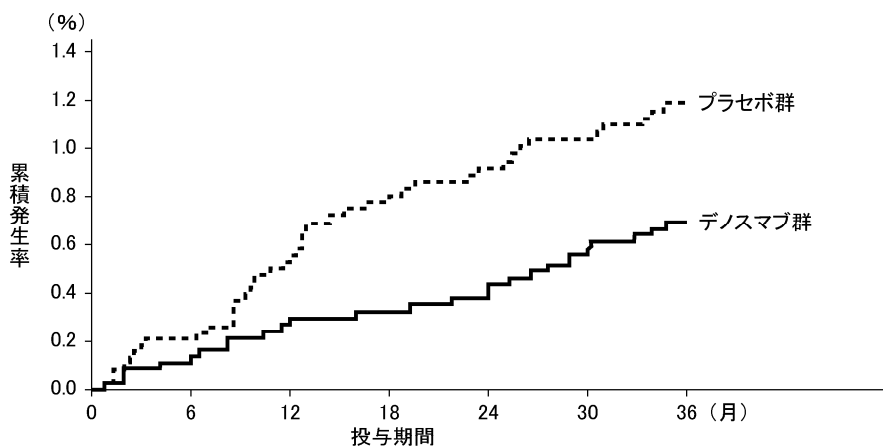


非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36 (月)
プラセボ群	3,906	3,750	3,578	3,410	3,264	3,121	3,009
デノスマブ群	3,902	3,759	3,594	3,453	3,337	3,228	3,130

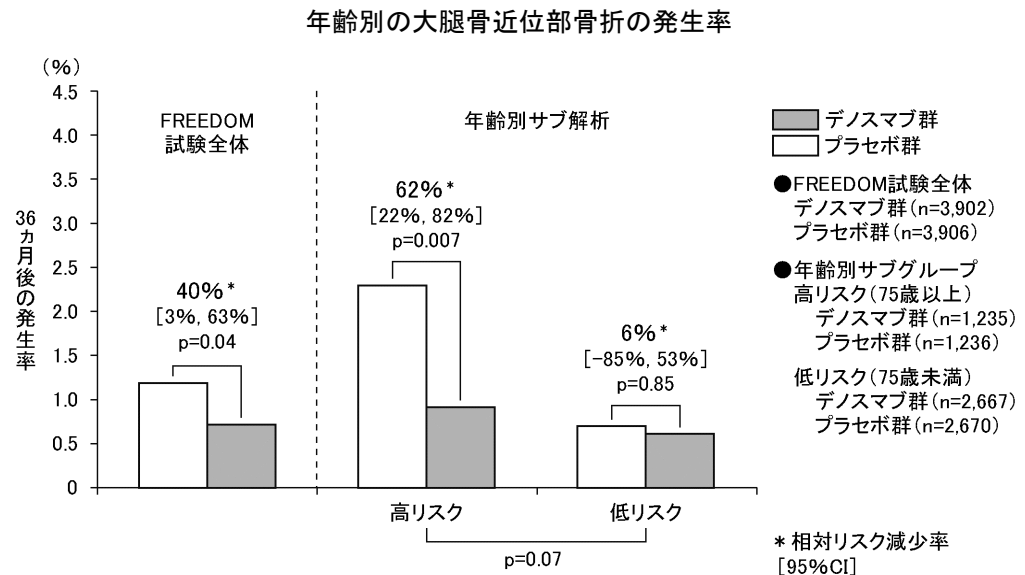
大腿骨近位部骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36 (月)
プラセボ群	3,906	3,799	3,672	3,538	3,430	3,311	3,221
デノスマブ群	3,902	3,796	3,676	3,566	3,477	3,397	3,311

＜参考：年齢別サブ解析＞<sup>6)</sup>

デノスマブは75歳以上の高リスク群においても、大腿骨近位部骨折の発生リスクをプラセボと比較して有意に低下させた。投与36ヵ月後のリスク低下 [95%CI] は62% [22%, 82%] (Cox比例ハザードモデル、 $p=0.007$ ) であった。



デノスマブ群 vs プラセボ群 : Cox比例ハザードモデル、高リスク vs 低リスク : ロジスティック回帰分析

ii) 安全性

36ヵ月間の副作用発現率は、デノスマブ群 468/3,886 例 (12.0%)、プラセボ群 419/3,876 例 (10.8%) であった。

5) Cummings SR, et al. : N Engl J Med 2009;361(8):756-765

6) Boonen S, et al. : J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(6):1727-1736

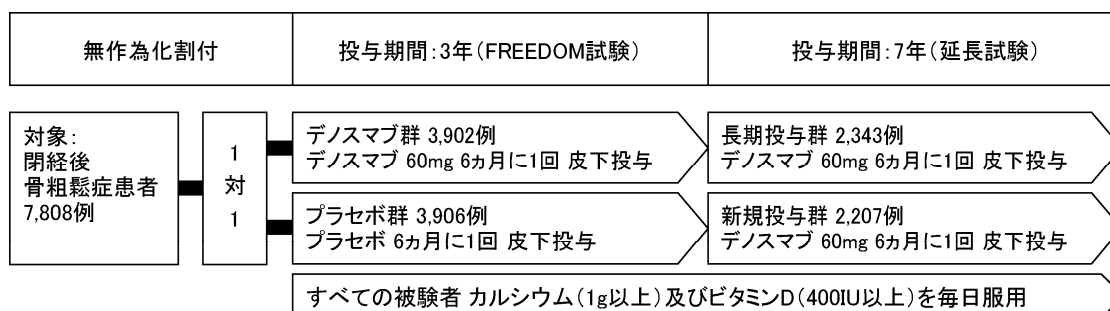
3) 安全性試験

第Ⅲ相臨床試験：FREEDOM 延長試験（20060289）〔中間報告〕＜参考：外国人データ＞<sup>7)</sup>

方 法

目 的	FREEDOM 試験（前項参照）を完了した患者を対象として、デノスマブ投与の長期安全性及び有効性を評価する。
試 験 デザイン	第Ⅲ相、国際共同、多施設、非盲検、単一群、延長投与試験 （2012年2月現在試験継続中、2年後までの中間解析結果報告）
対 象	3年間のプラセボ対照試験（FREEDOM 試験）を完了した被験者 4,550 例 【FREEDOM 試験の対象】60～90歳の閉経後骨粗鬆症患者（女性）7,808 例 ・腰椎又は大腿骨近位部のいずれか又は両部位の骨密度 T スコアが-2.5未満で、両部位とも-4.0以上
投与方法	すべての被験者にデノスマブ 60mg を6ヵ月に1回、皮下投与した。 （FREEDOM 試験でデノスマブを投与されていた被験者：長期投与群、FREEDOM 試験でプラセボを投与されていた被験者：新規投与群）なお、すべての被験者は併用治療として、カルシウム（1g以上）及びビタミン D（400IU以上）を毎日服用した。
評価項目	【主要評価項目】 以下の項目の安全性を評価する。 ・有害事象の発現率 ・重篤な有害事象の発現率 ・臨床検査値の変化 ・抗デノスマブ抗体の発現率 【副次評価項目】 ・腰椎、大腿骨近位部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度の測定値、並びに本試験のベースラインからの変化量及び変化率等

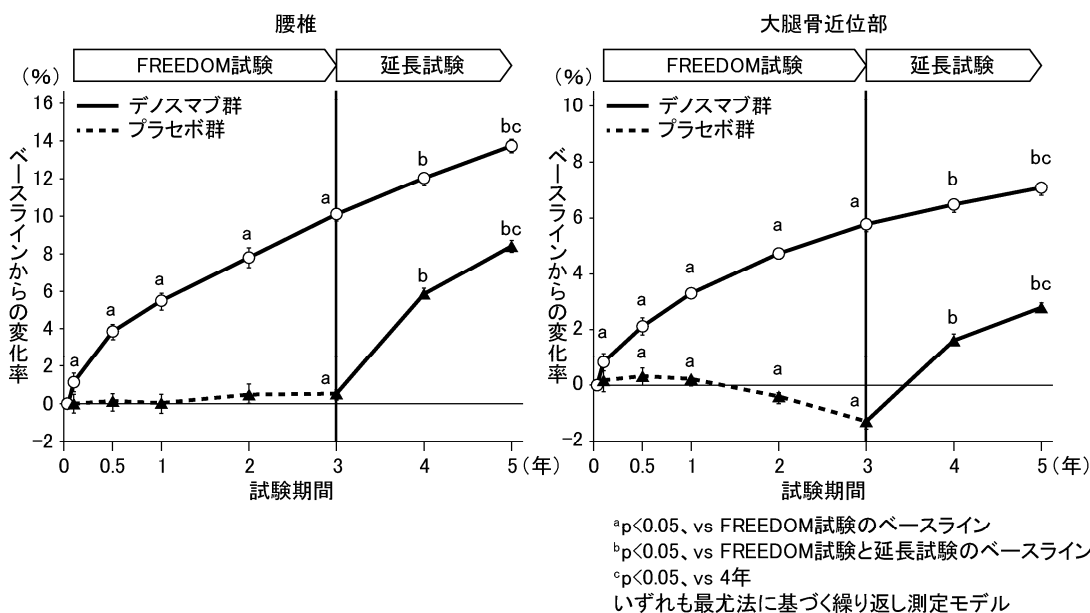
試験デザイン



i) 骨密度のベースラインからの変化率

デノスマブは FREEDOM 試験、延長試験いずれのベースラインからも有意に腰椎及び大腿骨近位部骨密度を増加させた (p<0.05、最尤法に基づく繰り返し測定モデル)。

骨密度のベースラインからの変化率 [平均値 (95% CI)]



ii) 安全性

副作用発現率は、長期投与群 4.8% (112/2,343 例)、新規投与群 5.3% (116/2,206 例) であった。また、有害事象の発現率は、以下のとおりであった。

有害事象の発現率

	プラセボ群	デノスマブ群		
	FREEDOM 試験 1~3年 (N=3,883) Rate (n)	FREEDOM 試験 1~3年 (N=3,879) Rate (n)	延長試験 長期投与群 4~5年 (N=2,343) Rate (n)	延長試験 新規投与群 1~2年 (N=2,206) Rate (n)
有害事象	156.1 (3,614)	154.3 (3,598)	113.2 (1,955)	111.4 (1,826)
感染症	30.7 (2,113)	29.3 (2,052)	25.1 (875)	27.4 (886)
悪性腫瘍	1.6 (167)	1.8 (187)	2.0 (87)	1.6 (68)
皮膚炎	0.6 (67)	1.1 (119)	1.1 (47)	0.9 (39)
低カルシウム血症	<0.1 (3)	0.0 (0)	<0.1 (1)	0.1 (5)
膵炎	<0.1 (3)	<0.1 (7)	<0.1 (1)	<0.1 (1)
重篤な有害事象	10.4 (974)	10.6 (1,002)	10.8 (442)	11.1 (428)
感染症	1.3 (134)	1.5 (160)	1.2 (55)	1.5 (63)
蜂巣炎又は丹毒	<0.1 (1)	0.1 (12)	<0.1 (3)	<0.1 (1)
致死性有害事象	0.8 (90)	0.6 (70)	0.6 (26)	0.8 (32)

N=治療薬を少なくとも1回投与された患者数 n=有害事象を発現した患者数

Rate=年間100人当たりの事象数=(有害事象の件数/全患者における曝露期間の合計) × 100

FREEDOM 試験: 試験期間3年間の集計 延長試験: FREEDOM 試験終了後2年間の集計

7) Papapoulos S, et al. : J Bone Miner Res 2012;27(3):694-701

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビスホスホネート製剤（リセドロン酸ナトリウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム、ミノドロン酸水和物等）、SERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）、エストロゲン製剤、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤等

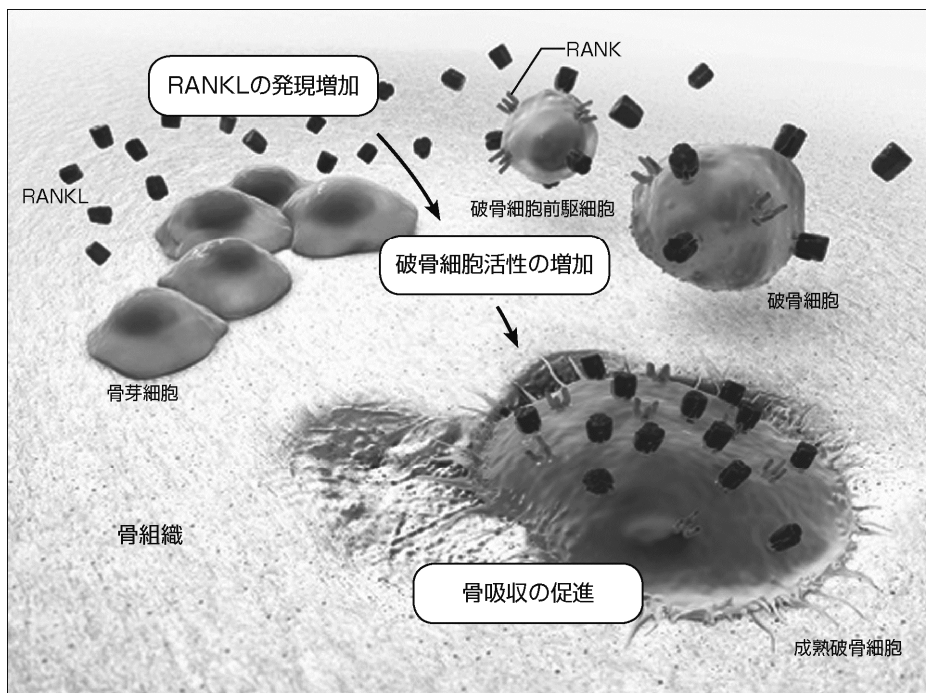
## 2. 薬理作用

## (1)作用部位・作用機序

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。RANKL は膜結合型あるいは可溶型として存在し、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<sup>注)</sup> 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<sup>8)</sup>。デノスマブは RANK/RANKL 経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する<sup>9)</sup>。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられる<sup>10,11,12)</sup>。

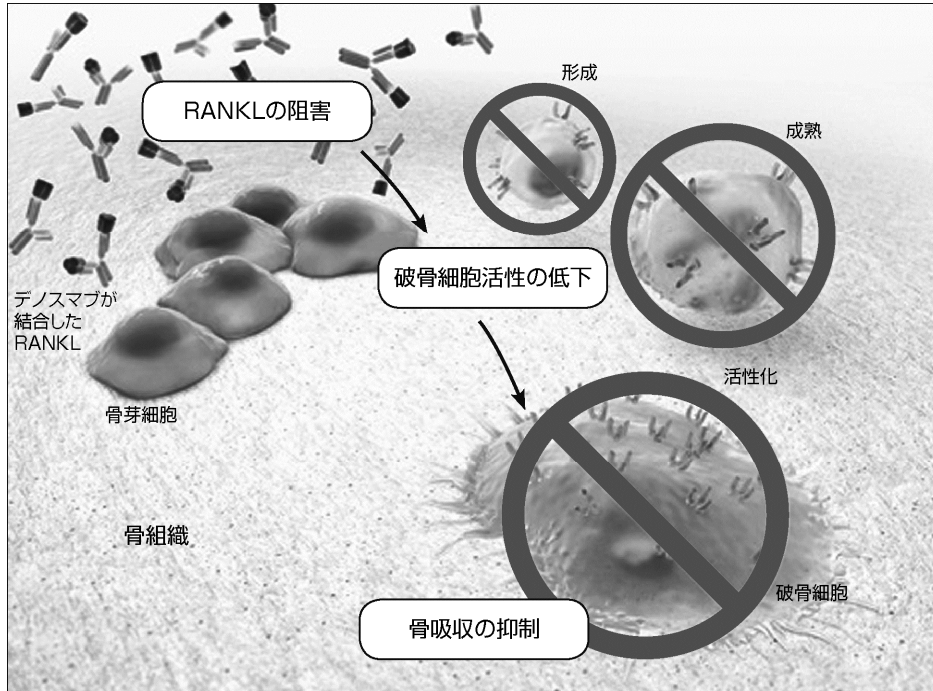
注) RANK : receptor activator for nuclear factor- $\kappa$  B

骨粗鬆症の発症メカニズム



- ・骨では、破骨細胞による骨吸収と、骨芽細胞による骨形成により、絶えず新陳代謝が行われている。骨粗鬆症では、骨芽細胞による RANKL の発現が増加している。
- ・RANKL は膜結合型あるいは可溶型として存在し、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 を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する骨吸収に必須のメディエーターである<sup>8)</sup>。
- ・RANKL の発現が増加することにより、破骨細胞の形成、機能、生存が亢進し、骨吸収が促進される。骨吸収の促進は骨密度及び骨強度を低下させ、その結果、骨折リスクが増加する。

デノスマブの作用機序



- ・デノスマブは RANKL を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で、ヒト RANKL に高い特異性と親和性で結合する<sup>9)</sup>。
- ・デノスマブは RANKL に特異的に結合することにより RANKL の RANK への結合を阻害し、破骨細胞の形成を抑制する。その結果、骨吸収が抑制され、皮質骨及び海綿骨の骨量が増加して骨強度が増強すると考えられる<sup>9-12)</sup>。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) RANKL に対する特異的結合 (in vitro)<sup>9)</sup>

固相化ヒト RANKL に対するデノスマブの結合を可溶性ヒト RANKL 及び可溶性 TNF<sup>(注)</sup>- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、TRAIL (TNF 関連アポトーシス誘導リガンド)、又は CD40L が阻害を示すかを競合的酵素免疫吸着測定 (ELISA) 法によって評価した。また、チャイニーズハムスター卵巣細胞株 CHO に発現させた膜結合型ヒト RANKL に対するデノスマブの結合を可溶性ヒト RANKL 及び可溶性 TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、TRAIL、又は CD40L が阻害を示すかをフローサイトメトリによって評価した。デノスマブのヒト RANKL に対する結合親和性は平衡除外法によって測定した。

その結果、競合的 ELISA 法を用いた結合試験において、デノスマブの固相化ヒト RANKL に対する結合は可溶性ヒト RANKL によって濃度依存的に阻害されたが、RANKL 以外の TNF ファミリー分子である可溶性 TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、TRAIL、又は CD40L によっては阻害されないことが示された。フローサイトメトリを用いた競合的結合試験において、デノスマブの膜結合型ヒト RANKL に対する結合は可溶性ヒト RANKL によって濃度依存的に阻害されたが、可溶性 TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、TRAIL、又は CD40L によっては阻害されないことが示された。デノスマブのヒト RANKL に対する結合親和性を調べたところ、結合解離平衡定数 ( $K_d$ ) は  $3 \times 10^{-12}M$  であった。ヒト RANKL で刺激した非付着性のマウス骨髄細胞培養系において、デノスマブは破骨細胞形成を抑制した ( $IC_{50}$  値は  $1 \times 10^{-14}M$ )。

注) TNF : 腫瘍壊死因子

2) 骨吸収抑制 (サル)<sup>14)</sup>

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。

## 3) 骨密度に対する影響（マウス、サル）

デノスマブが結合するキメラ型 RANKL を発現させた遺伝子組換えマウス（ヒト RANKL ノックインマウス）にデノスマブを 10mg/kg の用量で週 1 回、3 週間反復皮下投与すると、骨吸収マーカーである血清中 TRAP5b 濃度が有意に低下し、骨密度が増加した<sup>10)</sup>。また、卵巣摘出カニクイザルにデノスマブを 25 又は 50mg/kg の用量で月 1 回、16 ヶ月間反復皮下投与すると、海綿骨及び皮質骨の骨密度及び骨強度が増加し、骨量と骨強度には正の相関関係が認められた<sup>11)</sup>。

4) 骨折治癒に及ぼす影響（マウス）<sup>13)</sup>

ヒト RANKL ノックインマウスに大腿骨閉鎖性骨折を施しデノスマブを 10mg/kg の用量で週 2 回、21 日又は 42 日間反復皮下投与すると、仮骨のリモデリングは遅延したが骨折部位の骨強度は低下しなかった。

## (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考：健康閉経後女性における作用持続時間（試験 20030164）>

デノスマブの 0.03～3.0mg/kg を単回皮下投与した結果、1.0mg/kg 以上の用量では、骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び血清 CTX-1）の低下が少なくとも 6 ヶ月間維持された。



## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考：外国人データ>

投与 1～4 週間後（120mg、単回皮下投与）

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>2)</sup>

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の薬物動態パラメータを表に示す。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。本剤 1.0mg/kg 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以下に、また各投与量別での血清中デノスマブ濃度推移を参考として図示する。

## 血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

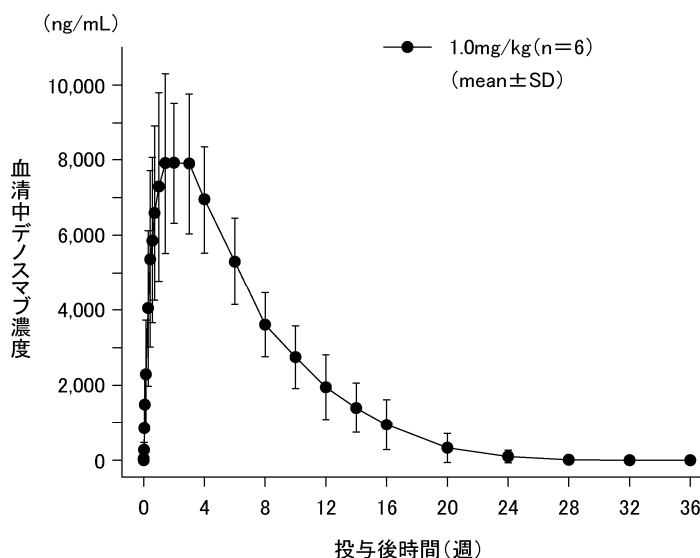
投与量 (mg/kg)	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}^a)$ (日)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ )	CL/F (mL/日/kg)
0.03	6	99.6 ± 25.8	7.00 (7~10)	2.06 ± 0.53	15.3 ± 4.2
0.1	6	492 ± 166	12.0 (7~21)	15.2 ± 6.7	8.31 ± 4.97
0.3	6	1,910 ± 658	14.0 (7~21)	84.3 ± 20.1	3.72 ± 0.89
1.0	6	8,690 ± 2,170	14.0 (10~21)	481 ± 131	2.20 ± 0.56
3.0	6	27,400 ± 7,880	14.0 (14~42)	1,790 ± 650	1.85 ± 0.58

a) 中央値（最小値～最大値）

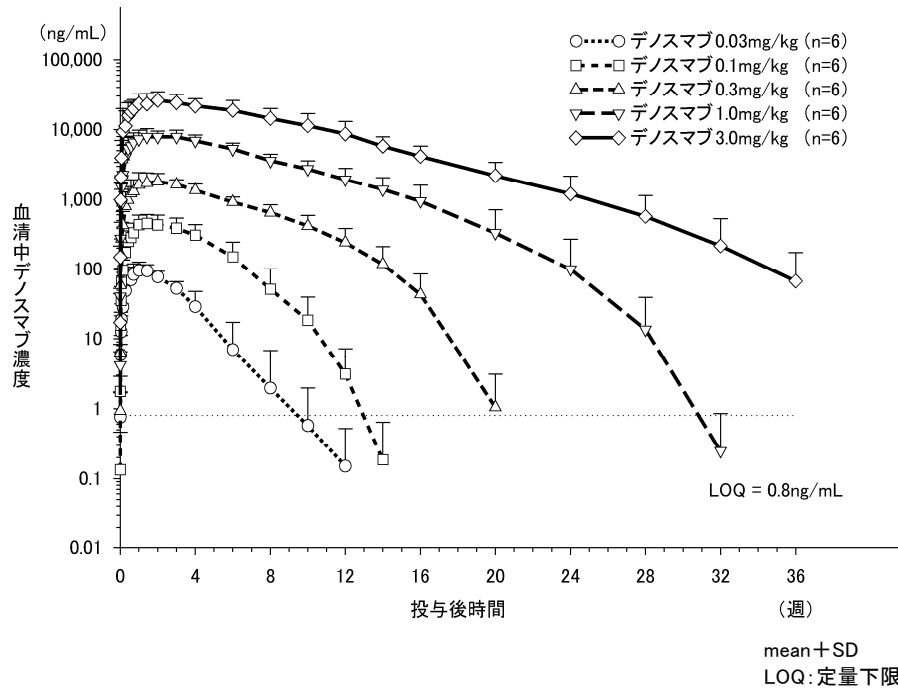
CL/F：見かけのクリアランス

mean ± SD

## 健康な日本人閉経後女性に本剤 1.0mg/kg を単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移



## (参考) デノスマブ単回皮下投与時の各投与量別血清中濃度推移

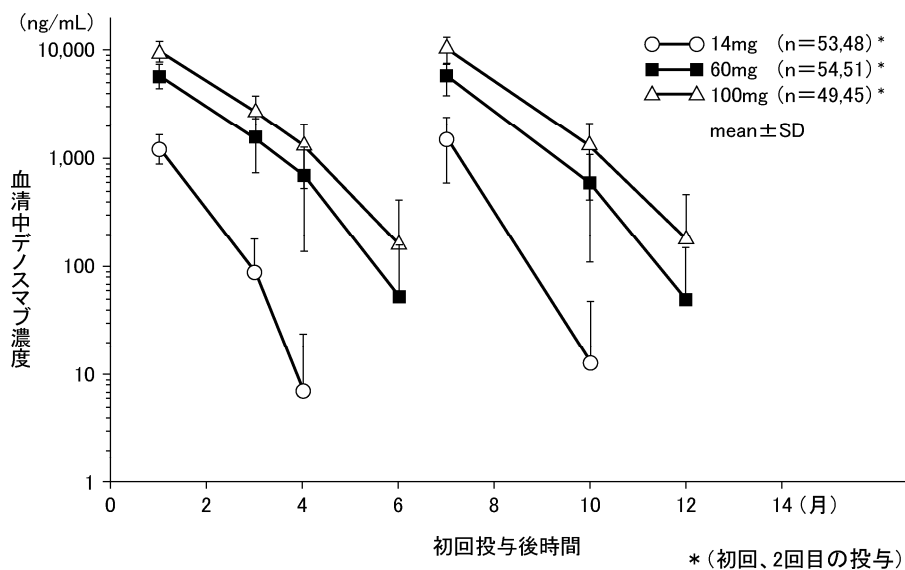


注) 本剤の承認された用法・用量は、60mgを6ヵ月に1回皮下投与である。

## 2) 反復投与

日本人閉経後女性の骨粗鬆症患者 157 例に本剤 14mg、60mg、及び 100mg を 6 ヶ月に 1 回、計 2 回皮下投与したとき、いずれの用量においても血清中デノスマブ濃度に累積は認められず、累積比の平均値は 0.961~1.14 であった。薬物動態用の採血時期は初回投与と 2 回目投与で異なっていたが、いずれの用量においても初回投与と 2 回目投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tau}$  の平均値の差は 28%未満であり、デノスマブの薬物動態が時間又は反復投与によって変化しないことが示された 4)。

## 日本人反復投与時の血清中濃度推移



薬物動態パラメータ

用量	投与回数	T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-tau</sub> (日・μg/mL)	累積比
14mg	1 (n=52)	30 (24~35)	1.24 (0.37)	45.6 <sup>a)</sup> (18.4)	1.14 <sup>b)</sup> (1.05)
	2 (n=48)	30 (20~47)	1.35 (0.72)	57.9 <sup>b)</sup> (37.1)	
60mg	1 (n=54)	30 (24~41)	5.72 (1.53)	317 (120)	0.961 <sup>c)</sup> (0.224)
	2 (n=51)	34 (16~44)	5.78 (1.77)	310 <sup>c)</sup> (125)	
100mg	1 (n=48)	30 (23~36)	9.54 (1.98)	549 <sup>d)</sup> (162)	0.987 <sup>e)</sup> (0.199)
	2 (n=44)	34 (21~42)	9.71 (2.46)	548 (207)	

T<sub>max</sub>は中央値（最小値～最大値）、<sup>a)</sup> n=46、<sup>b)</sup> n=25、<sup>c)</sup> n=49、<sup>d)</sup> n=47、<sup>e)</sup> n=43 mean±SD

注) 本剤の承認された用法・用量は、60mgを6ヵ月に1回皮下投与である。

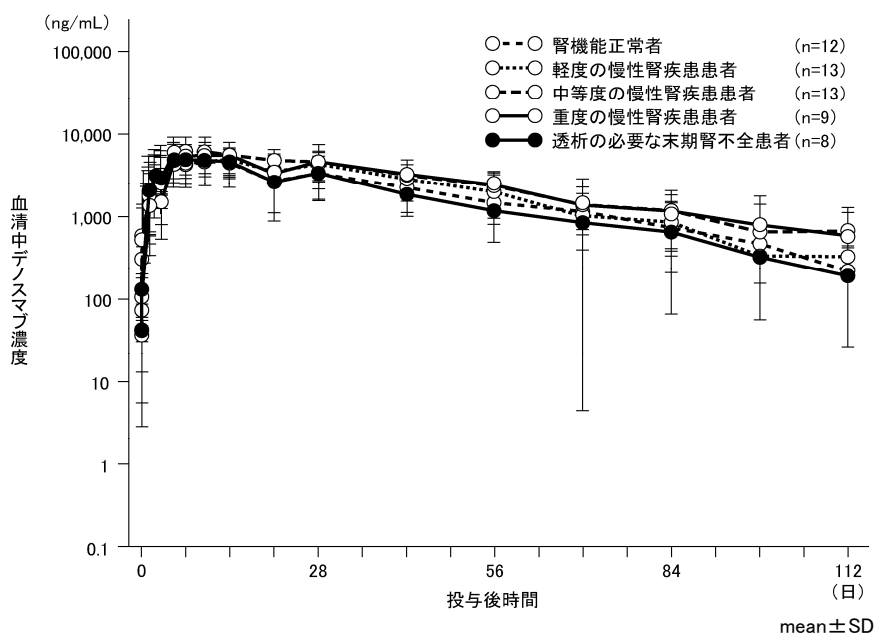
3) 腎機能障害患者

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>15)</sup>

腎機能正常者 12 例及び腎機能障害患者 43 例（軽度の慢性腎疾患患者 13 例、中等度の慢性腎疾患患者 13 例、重度の慢性腎疾患患者 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<sub>max</sub> 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。

単回皮下投与時の血清中濃度推移



注) Cockcroft-Gault の計算式で算出したクレアチニン・クリアランス (Ccr) は、腎機能正常者：Ccr>80mL/min、軽度の慢性腎疾患患者：Ccr=50~80mL/min、中等度の慢性腎疾患患者：Ccr=30~49mL/min、重度の慢性腎疾患患者：Ccr<30mL/min である。

## 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

	腎機能				
	腎機能正常者 (n=11 <sup>注)</sup> )	軽度の慢性腎疾患患者 (n=13 <sup>注)</sup> )	中等度の慢性腎疾患患者 (n=13 <sup>注)</sup> )	重度の慢性腎疾患患者 (n=9 <sup>注)</sup> )	透析の必要な末期腎不全患者 (n=8 <sup>注)</sup> )
AUC <sub>0-16weeks</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ )	217 ± 76	266 ± 143	322 ± 154	295 ± 120	208 ± 107
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,160 ± 1,770	6,200 ± 2,880	7,040 ± 3,060	6,020 ± 2,320	5,370 ± 2,590
T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (日)	10 (3~14)	10 (2~28)	10 (3~28)	10 (7~14)	10 (5~21)

a) 中央値 (最小値~最大値)

mean±SD

注) AUC<sub>0-16weeks</sub> の例数は腎機能正常者 n=9、軽度の慢性腎疾患患者 n=11、中等度の慢性腎疾患患者 n=13、重度の慢性腎疾患患者 n=9、透析の必要な末期腎不全患者 n=8

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

本剤の薬物相互作用を評価する臨床試験として、ミダゾラム (CYP3A4 基質) との薬物動態学的相互作用試験 (下記、参考) が実施されている。本剤の薬物動態学的相互作用に関する情報は限られているが、デノスマブは RANKL に特異的に結合するモノクローナル抗体であり、肝臓の代謝機構 [チトクローム P450 (CYP) 等] により消失しないことから、薬物動態学的相互作用が起きる可能性は低いと考えられる。なお、本剤は皮下投与されるため、食事の影響を評価する臨床試験は実施していない。

<参考：外国人データ (ミダゾラムとの薬物動態学的相互作用試験) >

閉経後の骨粗鬆症女性患者 18 例にミダゾラム 2mg を 1 日目及び 16 日目に単回経口投与し、本剤 60mg を 2 日目に単回皮下投与したとき、本剤併用投与時 (16 日目) のミダゾラムの AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は単独投与時 (1 日目) のそれぞれ 1.02 倍、1.02 倍及び 1.04 倍であり、ミダゾラムの薬物動態は本剤併用投与による影響を受けなかった。

## (6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

体重はデノスマブの薬物動態に最も大きい影響を及ぼす共変量として同定された。しかし、デノスマブ 60mg の投与によって遊離型の RANKL のベースラインからの低下は広い体重範囲で同程度になると考えられた。デノスマブの薬物動態パラメータは年齢、性別、及び人種により顕著な影響を受けなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)コンパートメントモデル

本剤を皮下又は静脈内投与後の濃度-時間推移を最もよく記述する薬物動態モデルは、線形な末梢コンパートメントへの分布、線形及び非線形の並行する消失、並びに 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルであった。非線形の消失は、擬定常状態近似した target-mediated drug disposition モデルによって記述された。

## (2)吸収速度定数

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吸収速度定数は約 0.00921hr<sup>-1</sup>であった (母集団薬物動態解析による推定値)。デノスマブの吸収速度定数は年齢とともに低下したが、この共変量効果が定常状態の血清中デノスマブ濃度-時間推移に及ぼす影響はわずかであった。

(日本人及び外国人データ)

(3) バイオアベイラビリティ<sup>16)</sup>

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）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「VII.1.(3) 1) 単回投与」参照

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ（試験 20010124）>

健康閉経後女性に本剤を単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積は約 29～55 mL/kg であり、血漿容量（43mL/kg）に近似していた。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

（デノスマブはモノクローナル抗体であり、血漿蛋白質と結合する可能性は低いと考えられる。）

3. 吸 収

「VII.2.(3) バイオアベイラビリティ」参照

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ（カニクイザル）>

デノスマブは中枢神経系にほとんど移行しなかった（「VII.4.(5) その他の組織への移行性」参照）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ（カニクイザル）>

妊娠サルを用いた胚・胎児発生試験において、臍帯血からデノスマブが検出されたことから、デノスマブは胎盤を通過して胎児に移行すると考えられる（「VIII.10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている（「VIII.10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照）。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ（サル）><sup>17,18)</sup>

カニクイザルに <sup>125</sup>I-デノスマブを 0.1 又は 1mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、いずれの投与群においても <sup>125</sup>I-デノスマブ由来の放射活性は広範な組織に分布したものの、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。なお、甲状腺／副甲状腺に認められた高値の放射能は、遊離した  $^{125}\text{I}$  分子が甲状腺に能動的に取り込まれたことに由来すると考えられる。

雌性カニクイザルに  $^{125}\text{I}$ -デノスマブを 1mg/kg の用量で単回皮下投与した時の組織中濃度

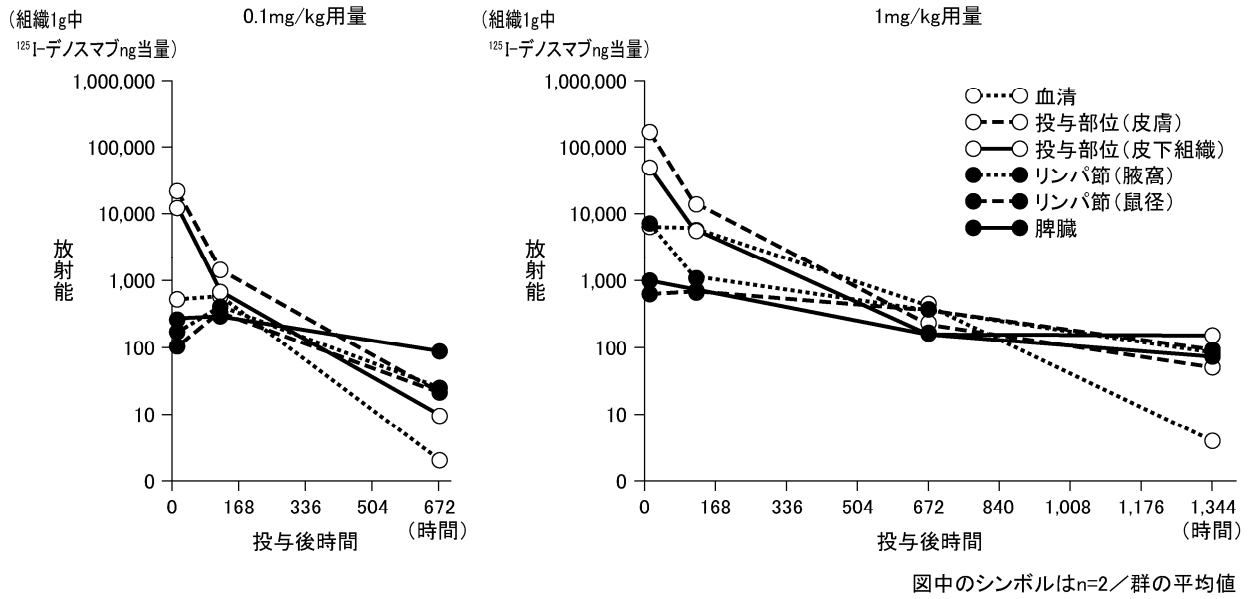
組 織	デノスマブ当量濃度 (ng eq./g)			
	12 時間	120 時間	672 時間	1,344 時間
副腎	505 (0.07)	577 (0.09)	60.2 (0.14)	1.6
膀胱	403 (0.08)	678 (0.13)	90.1 (0.21)	0.0
血液	3830 (0.59)	3510 (0.60)	229 (0.54)	2.1
骨 (大腿骨)	173 (0.03)	92.9 (0.02)	12.4 (0.03)	0.0
骨 (第三腰椎)	NS	NS	32.9 (0.08)	0.0
骨 (第三胸椎)	350 (0.05)	421 (0.07)	44.5 (0.11)	0.0
骨髄 (大腿骨)	787 (0.12)	480 (0.09)	39.9 (0.09)	0.0
脳	67.0 (0.01)	46.9 (0.01)	3.5 (0.01)	0.0
投与部位 (皮膚)	176000 (29.4)	15200 (2.67)	222 (0.57)	52.1
投与部位 (皮下)	46800 (8.82)	5500 (1.04)	167 (0.44)	155
眼	119 (0.02)	136 (0.02)	29.8 (0.07)	0.0
脂肪	352 (0.06)	650 (0.11)	51.9 (0.13)	1.7
心臓	600 (0.09)	738 (0.13)	66.6 (0.16)	2.2
腎臓	999 (0.16)	896 (0.15)	69.0 (0.17)	3.1
大腸	188 (0.03)	379 (0.07)	49.3 (0.12)	0.0
肝臓	928 (0.14)	930 (0.16)	68.1 (0.17)	2.2
肺	871 (0.14)	1090 (0.19)	110 (0.26)	4.0
リンパ節 (腋窩)	7180 (1.15)	1090 (0.17)	383 (0.92)	75.7
リンパ節 (鼠径部)	630 (0.09)	669 (0.12)	374 (0.89)	97.2
筋肉 (大腿部)	77.1 (0.01)	69.9 (0.01)	9.0 (0.02)	0.0
卵巣	1900 (0.29)	1730 (0.31)	155 (0.37)	2.3
唾液腺	209 (0.03)	328 (0.06)	41.6 (0.10)	0.0
血清	6520 (1.00)	5800 (1.00)	424 (1.00)	4.2
皮膚 (腹部)	226 (0.04)	446 (0.08)	41.5 (0.10)	0.0
小腸	407 (0.06)	467 (0.08)	47.5 (0.11)	0.0
脾臓	995 (0.16)	731 (0.13)	169 (0.39)	74.8
胃	712 (0.13)	592 (0.11)	71.6 (0.17)	0.0
滑液 (膝)	402 (0.09)	NS	NS	NS
胸腺	225 (0.03)	296 (0.05)	23.5 (0.06)	0.0
甲状腺／副甲状腺	891 (0.16)	9290 (1.55)	9550 (23.0)	2780
子宮	287 (0.05)	979 (0.17)	104 (0.25)	0.0

値は 2 例の平均値

括弧内の値は血清中濃度を 1 とした時の濃度比、投与後 1,344 時間については多数の組織中濃度が定量限界以下のため濃度比を算出せず。

NS : 試料無し

デノスマブ投与後に血清中よりも高濃度の放射能が認められた組織中での放射能の推移



5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ（サル）><sup>17)</sup>

デノスマブはヒト 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。雌カニクイザルに <sup>125</sup>I-デノスマブ 1mg/kg を単回皮下投与したとき、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、その大部分は遊離ヨウ素又はヨウ素化ペプチド小断片であると考えられた。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：動物データ（サル）>

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：動物データ（サル）>

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考：動物データ（サル）>

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
3. 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）

解説：1. 本剤の成分（有効成分又は添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与を避けること。

2. 本剤の投与により、骨吸収が抑制されることから、血清カルシウム値の低下が起こる可能性がある。低カルシウム血症のある患者に対しては、本剤投与前に低カルシウム血症を是正してから本剤の投与を開始すること。

3. 動物実験の結果から、本剤の妊婦への投与に対するリスクが示唆されたため、禁忌に設定した。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は避けること（「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者〔低カルシウム血症が発現するおそれがある（「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〔使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。〕

解説：(1) 本剤の投与により、骨吸収が抑制されることから、血清カルシウム値の低下が起こる可能性があり、低カルシウム血症を起こすおそれのある患者への投与には注意を要するため、設定した。

低カルシウム血症を起こすおそれのある患者への投与については、「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照。

(2) 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こと。

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、ベースラインの血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者は対象から除外していた。

腎機能の程度が異なる患者を対象とした海外の薬物動態試験〔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）では、クレアチニンクリアランスが 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、発現率が高かったことが報告されている。

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。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はランマークと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。
- (2) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。
- (3) 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ため、カルシウム及びビタミン D の摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミン D を補充すること。また、投与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こと。  
なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも 600mg のカルシウム及び 400IU のビタミン D が補充された（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。また、本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から 7 日以内の発現であった。
- (4) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (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）。
- (6) 本剤又は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ヵ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。
- (7) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。

解説：(1) 本剤と同一有効成分（デノスマブ）を含む「ランマーク皮下注 120mg\*」との併用は、過量投与にな

るので避けること。

\*有効成分：デノスマブ（遺伝子組換え）120mg/1.7mL

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。

(2) 本剤の投与により、骨吸収が抑制されることから、血清カルシウム値の低下が起こる可能性がある。低カルシウム血症のある患者に対しては、本剤投与前に低カルシウム血症を是正してから本剤の投与を開始すること。

(3) 本剤の投与により、骨吸収が抑制されることから、血清カルシウム値の低下が起こる可能性がある。本剤投与開始前には血清補正カルシウム値\*を測定・評価し、カルシウム及びビタミンDの摂取状況を含め、患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミンDを補充すること。本剤使用の際は、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の補充が必要である。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。

なお、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、投与量を適宜調整すること。また、本剤投与前の血清補正カルシウム値に関わらず、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、失見当識等の低カルシウム血症の臨床症状に注意すること。

\*低アルブミン血症の患者では、見かけ上のカルシウム値が低値になるため、血清アルブミンが4.0g/dL未満の場合、以下の式により補正した値を用いること。

$$\text{血清補正カルシウム値 (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + 4 - \text{血清アルブミン値 (g/dL)}$$

なお、本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった（「Ⅷ.8.(2)1 <本剤初回投与から重篤な低カルシウム血症発現までの日数について>」参照）。

(4) 続発性骨粗鬆症の場合、原因となる疾患や薬剤が関与していることもあるため、治療にあたってはこれらも考慮すること。

(5) 本剤の投与により、顎骨壊死（ONJ：Osteonecrosis of the Jaw）があらわれる可能性があるため、設定した。

ONJ発現の病態生理は明らかでないが、機序に関する仮説のひとつとして、骨代謝の抑制が考えられている。本剤は、破骨細胞の形成、機能、生存を阻害することによって骨代謝を抑制するため、ONJの発現リスクを上昇させる可能性がある。

これまでに報告された患者の多くでは、ONJは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、頭頸部への放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている（「Ⅷ.8.(2)重大な副作用と初期症状」参照）。

(6) 本剤と同様に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投与された患者において、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報告されている。本剤の国内臨床試験において、大腿骨の非定型骨折の副作用の報告はないが、デノスマブの海外臨床試験において報告があることから、本剤投与時にも非定型骨折に関する注意が必要と考え、ビスホスホネート系薬剤の重要な基本的注意を参考として設定した（「Ⅷ.8.(2)重大な副作用と初期症状」参照）。

(7) 本剤のシリンジ注射針カバーには天然ゴム（ラテックス）が含有されているので、ラテックスによるアレルギー反応に注意すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 3. 副作用

骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 881 例中 159 例（18.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症 7 例（0.8%）、背部痛 7 例（0.8%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 7 例（0.8%）、高血圧 7 例（0.8%）、湿疹 6 例（0.7%）、関節痛 5 例（0.6%）等であった。

〔承認時〕

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 3. 副作用

##### (1) 重大な副作用

- 1) 低カルシウム血症（0.8%）：痙攣、しびれ、失見当識等の臨床症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。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) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（0.1%）：顎骨壊死・顎骨骨髓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) アナフィラキシー（頻度不明<sup>※</sup>）：アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明<sup>※</sup>）：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（「重要な基本的注意」の項参照）。
- 5) 重篤な皮膚感染症（頻度不明<sup>※</sup>）：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。

注）海外において認められている副作用のため頻度不明。

解説：1) 本剤の投与により、骨吸収が抑制されることから、血清カルシウム値の低下が起こる可能性がある。

国内第Ⅲ相臨床試験において、低カルシウム血症の副作用の発現率は、0.8%（7/881 例：内訳は低カルシウム血症 2 例、血中カルシウム減少 5 例）であった。重篤な低カルシウム血症の副作用は認められなかった。（なお、全ての患者に対して、カルシウム 600mg 以上及び天然型ビタミン D 400IU 以上を毎日補充することを徹底していた。また、ベースラインの血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者は対象から除外していた。）

低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム、ビタミン D の経口補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用する等、適切な処置を速やかに行うこと。

<参考>

低カルシウム血症の一般的な臨床的特徴、診断基準について、以下に示す。

・臨床的特徴

低カルシウム血症はしばしば無症候性である。臨床症状があらわれる場合、背部及び下肢の筋肉の痙攣が一般的にみられる。重度低カルシウム血症では、テタニー、喉頭痙攣、全身性痙攣、不整脈を引き起こす場合がある。テタニーは、口唇、舌、手足、足の感覚異常からなる感覚症状、遷延し有痛性の場合もある手足の痙攣、全身性の筋肉痛、及び顔面筋の痙攣を特徴とする。慢性低カルシウム血症では、乾燥した鱗状の皮膚、割れやすい爪、硬い毛髪など、その他多数の異常が認められる。

・診断基準

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する。低カルシウム血症の原因には、副甲状腺機能低下症、ビタミン D 作用低下症、及び腎不全等がある。

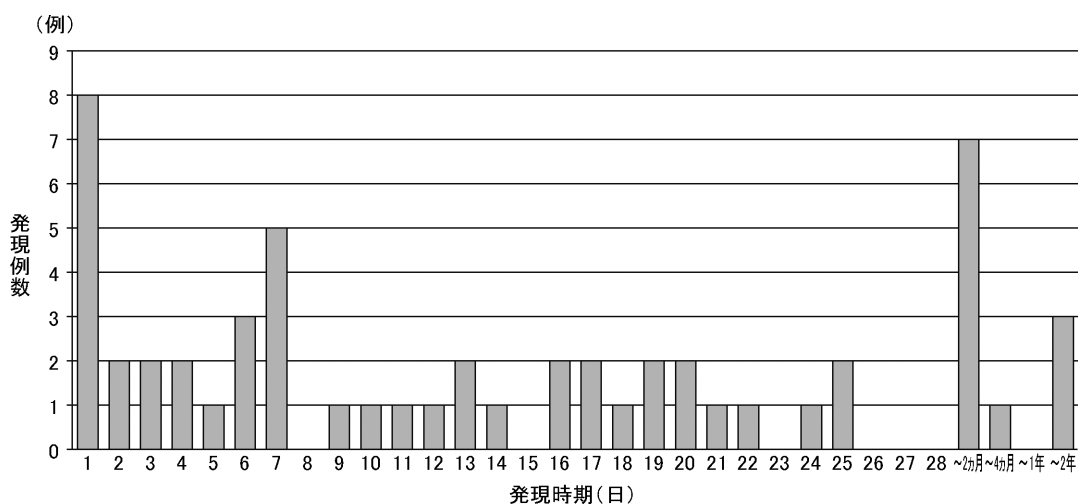
血清カルシウム値は、低アルブミン血症等があると、カルシウム代謝に異常がなくても低値となるため、見かけ上、低カルシウム血症を示すことになる。そのため、血清カルシウムの測定時に血清アルブミン値が 4.0g/dL を下回っている場合には、血清カルシウム値を以下の式により補正する必要がある。

$$\text{血清補正カルシウム値 (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + 4 - \text{血清アルブミン値 (g/dL)}$$

本剤の海外市販後（2011年5月21日～2012年9月30日の期間）に報告された、重篤な低カルシウム血症の副作用は、137例137件（低カルシウム血症：128例128件、血中カルシウム減少：9例9件、ただし患者からの情報等医学的確認がない症例を除く）であった。なお、低カルシウム血症との関連性を否定できない死亡例はなかった。

<本剤初回投与から重篤な低カルシウム血症発現までの日数について>

海外自発報告137例のうち、発現時期不明の症例を除いた55例における重篤な低カルシウム血症の副作用の発現時期は、以下のとおりであった。55例のうち23例が、本剤初回投与から7日以内に低カルシウム血症を発現していた。



2) 国内第Ⅲ相臨床試験において、歯科・口腔外科領域の医学専門家による中央判定で顎骨壊死と判定された事象が0.1%（1/881例）に認められた。

#### <参考>

本剤と同じ骨吸収抑制剤であるビスホスホネート（BP）による ONJ（BRONJ：Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw）に関する論文<sup>19)</sup>について、解説する。

#### ・臨床症状

BRONJ の臨床症状を以下に示す。これらの症状の中で、下口唇を含むオトガイ部の知覚異常（Vincent 症状）は、骨露出よりも前にみられる BRONJ の予兆症状であるとされている。

#### BRONJ の臨床症状

- ・骨露出/骨壊死
- ・疼痛
- ・腫脹
- ・オトガイ部の知覚異常（Vincent 症状）
- ・排膿
- ・潰瘍
- ・口腔内瘻孔や皮膚瘻孔
- ・歯の動揺
- ・深い歯周ポケット
- ・X線写真：無変化～骨溶解像や骨硬化像

#### ・BRONJ の診断規準

以下の3項目の診断規準を満たした場合に、BRONJ と診断する。

- (1) 現在あるいは過去に BP 製剤による治療歴がある。
- (2) 顎骨への放射線照射歴がない。
- (3) 口腔・顎・顔面領域に骨露出や骨壊死が8週間以上持続している。

骨の露出が見られない場合や、骨露出が8週間以下の場合でも臨床経過や症状が該当する場合はステージ0のBRONJと診断することがある。

#### ・治療

BRONJ 病期のステージングに基づいた具体的な治療法を以下に示す。

#### BRONJ 病期のステージングとその治療法

	ステージング	治療法
ステージ0 (注意期)	骨露出/骨壊死は認めない。 オトガイ部の知覚異常（Vincent 症状）、 口腔内瘻孔、深い歯周ポケット、単純 X 線 写真で軽度の骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ1	骨露出/骨壊死を認めるが、無症状。 単純 X 線写真で骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ2	骨露出/骨壊死を認める。 痛み、膿排出などの炎症症状を伴う。 単純 X 線写真で骨溶解を認める。	病巣の細菌培養検査、抗菌薬感受性テスト、 抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用 難治例：併用抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、 連続静注抗菌薬療法
ステージ3	ステージ2に加えて、皮膚瘻孔や遊離腐骨 を認める。 単純 X 線写真で進展性骨溶解を認める。	新たに正常骨を露出させない最小限の壊死骨 搔爬、骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助 剤や点滴による栄養維持、壊死骨が広範囲に 及ぶ場合：辺縁切除や区域切除

- 3) 国内臨床試験において、アナフィラキシーの副作用の報告はないが、デノスマブの海外市販後において、アナフィラキシー反応を含む過敏症が報告されていることから、設定した。
- 4) 国内臨床試験において、大腿骨の非定型骨折の副作用の報告はないが、デノスマブの海外臨床試験において報告があること、また類薬のビスホスホネート系薬剤を長期投与している患者において、非外傷性の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とから、設定した。
- 5) 国内臨床試験において、重篤な皮膚感染症の副作用の報告はないが、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外臨床試験において、入院を必要とする重篤な皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒等）の本剤群での発現率 0.4%（16/4,050 例）が、プラセボ群での発現率 0.1%（3/4,041 例）と比較して高かったことから、設定した。

(3)その他の副作用

3. 副作用

(2) 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。

	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
皮膚	湿疹		
循環器	高血圧		
消化器	上腹部痛、口腔ヘルペス、口内炎		
筋骨格系	背部痛、関節痛	四肢痛	
肝臓	γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能異常	AST (GOT) 上昇	
腎臓	尿蛋白陽性		
その他		白内障	薬物過敏症

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

解説：国内第Ⅲ相臨床試験での副作用発現状況をもとに、発現率が 0.5%以上の副作用を記載した。ただし、二重盲検期（投与開始から 24 ヶ月間）にプラセボ群の発現率がデノスマブ群の発現率よりも高い、又は同じであった副作用（齲歯、結腸ポリープ、胃炎、歯周炎）は除外した。

また、白内障、四肢痛の発現率は 0.5%未満であるが、CDS\*（中核データシート）にて副作用として特定されている事象であるため記載した。AST (GOT) 上昇の発現率も 0.5%未満であるが、肝機能異常、ALT (GPT) 上昇と同様の副作用であるため記載した。薬物過敏症は国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかったが、CDS にて副作用として特定されている事象であるため記載した。

\* CDS (Core Data Sheet : 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 CDS は提携会社アムジェン社で作成されている。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る。

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現頻度

総症例数（例）	881		
副作用の発現例数（例）	159		
副作用の発現症例率（%）	18.0		
副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)
<b>臨床検査</b>	<b>38 (4.3)</b>	歯組織の壊死	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.8)	萎縮性胃炎	1 (0.1)
血中カルシウム減少	5 (0.6)	胃腸出血	1 (0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	舌炎	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	4 (0.5)	耳下腺腫大	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.3)	逆流性食道炎	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	3 (0.3)	<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>25 (2.8)</b>
血中ブドウ糖増加	3 (0.3)	背部痛	7 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	関節痛	5 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ減少	2 (0.2)	変形性関節症	3 (0.3)
血中カリウム増加	2 (0.2)	側腹部痛	2 (0.2)
血圧上昇	2 (0.2)	筋骨格硬直	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	四肢痛	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.2)
血中リン減少	1 (0.1)	関節炎	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)	腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)	筋痙縮	1 (0.1)
心雑音	1 (0.1)	筋骨格痛	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)	骨壊死	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	関節リウマチ	1 (0.1)
免疫グロブリン増加	1 (0.1)	SAPHO 症候群	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)	脊柱管狭窄症	1 (0.1)
尿蛋白	1 (0.1)	変形性脊椎症	1 (0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>36 (4.1)</b>	<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>24 (2.7)</b>
齲歯	6 (0.7)	口腔ヘルペス	4 (0.5)
上腹部痛	4 (0.5)	鼻咽頭炎	3 (0.3)
結腸ポリープ	4 (0.5)	膀胱炎	2 (0.2)
胃炎	4 (0.5)	骨髄炎	2 (0.2)
歯周炎	4 (0.5)	急性副鼻腔炎	1 (0.1)
口内炎	4 (0.5)	虫垂炎	1 (0.1)
便秘	2 (0.2)	非定型マイコバクテリア感染	1 (0.1)
下痢	2 (0.2)	胃腸炎	1 (0.1)
十二指腸炎	2 (0.2)	細菌性胃腸炎	1 (0.1)
胃ポリープ	2 (0.2)	帯状疱疹	1 (0.1)
腹部不快感	1 (0.1)	中耳炎	1 (0.1)
下腹部痛	1 (0.1)	耳下腺炎	1 (0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.1)	咽頭炎	1 (0.1)

副作用：治験責任医師により本剤と関連性があると判定された有害事象。

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver.14.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数(%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数(%)
肺炎	1 (0.1)	低血糖症	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.1)	石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.1)
鼻炎	1 (0.1)	<b>心臓障害</b>	<b>8 (0.9)</b>
副鼻腔炎	1 (0.1)	不整脈	2 (0.2)
尿道炎	1 (0.1)	頻脈	2 (0.2)
尿路感染	1 (0.1)	急性心筋梗塞	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)	心不全	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>14 (1.6)</b>	心臓弁膜疾患	1 (0.1)
頭痛	3 (0.3)	動悸	1 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.2)	<b>眼障害</b>	<b>7 (0.8)</b>
味覚異常	2 (0.2)	眼瞼炎	3 (0.3)
健忘	1 (0.1)	白内障	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)	結膜炎	1 (0.1)
構音障害	1 (0.1)	アレルギー性結膜炎	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)	眼乾燥	1 (0.1)
パーキンソン病	1 (0.1)	緑内障	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.1)	正常眼圧緑内障	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.1)	<b>血管障害</b>	<b>7 (0.8)</b>
緊張性頭痛	1 (0.1)	高血圧	7 (0.8)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>14 (1.6)</b>	<b>耳及び迷路障害</b>	<b>6 (0.7)</b>
湿疹	6 (0.7)	回転性めまい	3 (0.3)
円形脱毛症	1 (0.1)	内耳障害	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	突発難聴	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	頭位性回転性めまい	1 (0.1)
紅斑	1 (0.1)	<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	<b>5 (0.6)</b>
多形紅斑	1 (0.1)	胸部不快感	2 (0.2)
丘疹	1 (0.1)	発熱	2 (0.2)
そう痒症	1 (0.1)	倦怠感	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)	<b>腎及び尿路障害</b>	<b>5 (0.6)</b>
うつ滞性皮膚炎	1 (0.1)	非感染性膀胱炎	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	腎結石症	1 (0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>11 (1.2)</b>	夜間頻尿	1 (0.1)
肝機能異常	4 (0.5)	慢性腎不全	1 (0.1)
胆石症	2 (0.2)	腎機能障害	1 (0.1)
原発性胆汁性肝硬変	1 (0.1)	<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>5 (0.6)</b>
急性胆嚢炎	1 (0.1)	上気道の炎症	2 (0.2)
胆嚢ポリープ	1 (0.1)	咳嗽	1 (0.1)
脂肪肝	1 (0.1)	鼻出血	1 (0.1)
過形成性胆嚢症	1 (0.1)	アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
肝障害	1 (0.1)	<b>内分泌障害</b>	<b>4 (0.5)</b>
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)</b>	<b>10 (1.1)</b>	甲状腺腫	2 (0.2)
乳癌	2 (0.2)	甲状腺機能亢進症	1 (0.1)
胃新生物	2 (0.2)	亜急性甲状腺炎	1 (0.1)
膵癌	2 (0.2)	<b>血液及びリンパ系障害</b>	<b>3 (0.3)</b>
結腸癌	1 (0.1)	貧血	2 (0.2)
肺腺癌	1 (0.1)	骨髄機能不全	1 (0.1)
肺転移	1 (0.1)	<b>免疫系障害</b>	<b>3 (0.3)</b>
脂漏性角化症	1 (0.1)	季節性アレルギー	3 (0.3)
<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>9 (1.0)</b>	<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	<b>2 (0.2)</b>
脂質異常症	2 (0.2)	恥骨骨折	1 (0.1)
高コレステロール血症	2 (0.2)	歯牙破折	1 (0.1)
低カルシウム血症	2 (0.2)	<b>生殖系及び乳房障害</b>	<b>1 (0.1)</b>
高脂血症	1 (0.1)	乳房腫脹	1 (0.1)

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【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. 重要な基本的注意

(7)本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。

## 3. 副作用

## (1) 重大な副作用

3) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注</sup>）：アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

## 3. 副作用

## (2) 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。

皮膚：湿疹（0.5～1%未満）

その他：薬物過敏症（頻度不明<sup>注</sup>）

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

## 9. 高齢者への投与

該当資料なし

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 4. 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。〕

解説：妊婦、産婦、授乳婦等に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

(1) 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。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は避けること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うように指導すること。

(2) 授乳中の患者は、臨床試験の対象から除外されていたため、授乳中の患者に対する本剤の安全性は確

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

立していない。

本剤がヒトの乳汁中に排出されるか否かは不明であるが、本剤は免疫グロブリンであるため、循環血清中に存在する本剤の一部が乳汁中に分泌される可能性がある。

授乳婦に投与する場合には、授乳を避けるように指導すること。

### 11. 小児等への投与

#### 5. 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<sup>注）</sup>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- $\kappa$  B ligand

解説：小児等を対象とした臨床試験を実施していないこと、動物実験において、若齢サルにおける骨端成長板の異常、ラット新生児における RANKL の阻害に伴う骨の成長及び歯の萌出の阻害が報告されていることから、設定した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

#### 6. 過量投与

骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、本剤 210mg（6 ヶ月に 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。

解説：閉経後低骨密度患者を対象とした海外臨床試験において、最高用量として 210mg（6 ヶ月に 1 回投与）までの用量で投与が実施されたが、本剤の承認用量（60mg を 6 ヶ月に 1 回投与）で認められた症状と同様であった。

### 14. 適用上の注意

#### 7. 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：
  - 1) 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。
  - 2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。
- (4) 投与时：注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

解説：(1) 皮下以外の投与経路における本剤の安全性及び有効性は確立していないので、本剤を使用する際は皮下注射のみとすること。

(2) 本剤の注射部位は上腕、大腿、腹部が適している。

(3) 1) 冷温による不快感等を防ぐために、本剤を使用する際には室温に戻してから投与することが推奨される。

2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害である。シリンジが壊れていたり、薬液が濁っていたり、変色あるいは異物が混入している場合は使用を中止すること。

(4) 本剤は皮下注射により投与し、血管内へは投与しないようにすること。

#### 15. その他の注意

##### 8. その他の注意

承認時までの国内外臨床試験において、10,895 例中 41 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。

解説：承認時までの臨床試験において、本剤に対する結合抗体は 10,895 例中 41 例（0.4%）で検出された。抗体検出はほとんどの被験者で一過性であり、中和抗体はいずれの被験者においても認められなかった。また、結合抗体陽性を示した被験者において、安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

#### 16. その他

本剤と同じ有効成分を含むランマーク皮下注 120mg\*において、2012 年 9 月に重篤な低カルシウム血症に関する安全性速報（ブルーレター）が発出された（本剤の低カルシウム血症については、「I.2.製品の治療学的・製剤学的特性」、「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.8.(2)重大な副作用と初期症状」、「XIII.備考 その他の関連資料」参照）。

\* 有効成分：デノスマブ（遺伝子組換え）120mg/1.7mL

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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

## (2)副次的薬理試験

RANK/RANKL系は、免疫系細胞機能、血管新生、血管疾患等への関与の可能性も示唆されていることから、文献報告及び各種効力を裏付ける試験で得られている知見を基に下記の項目に関して評価した。

デノスマブのサル反復皮下投与試験の結果から、免疫系が正常な成獣動物に対して、RANKL阻害の影響はない可能性が示唆された。一方、妊娠カニクイザルにデノスマブを器官形成期から分娩までの期間皮下投与した結果、出生児の末梢リンパ節の形成不全が認められ、デノスマブの高曝露によりRANK/RANKLシグナリングを阻害した場合には、出生児のリンパ節の形成に影響することが明らかとなった。RANKL阻害による血管新生の変化は示唆されなかった。

デノスマブのサル反復投与試験の結果から、RANKL阻害は血管疾患に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

妊娠カニクイザルにデノスマブを器官形成期から分娩までの期間皮下投与した結果、乳腺組織及び乳汁分泌は対照群と差はなく、投与に起因した悪影響は認められなかった。なお、デノスマブのヒト乳汁産生に対する影響及び乳汁中への移行は不明であることから、添付文書には「授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること」として適切な注意喚起を行うこととした。

新生児ラットにOPG-FcやRANK-Fc [RANK細胞外領域とFc（免疫グロブリン結晶化フラグメント）領域との融合蛋白質]を投与してRANKLを阻害した結果から、骨格が急速に成長する時期にデノスマブを使用する際には、成長板の拡大、骨成長の遅延、骨の靱性の低下、歯牙発生異常が生じる可能性が示唆された。

デノスマブが中枢神経系にほとんど移行しないことがカニクイザルを用いた試験で確認されていることから、デノスマブは体温調節に対して影響を及ぼすことはないと推測された。

デノスマブが結合するhuRANKL（ヒトとマウスのキメラRANKL）をノックインした遺伝子改変マウスに大腿骨閉鎖性骨折を施したモデルを用いて、骨折治癒及び骨性仮骨のリモデリングに対するデノスマブの作用を検討した。その結果、デノスマブ投与により仮骨体積の増加が認められたが、骨折の治癒及び骨折部位の骨強度に対して悪影響を及ぼさず、骨折部位の不安定性をもたらさないことが確認された。

## (3)安全性薬理試験

## 心血管系に対する作用（サル）

テレメトリー送信器を埋め込んだ雄カニクイザルを用い、デノスマブを0.3、3、30mg/kg単回皮下投与し、テレメトリーシステムにより血行力学的及び電気生理学的データを測定して心血管系に対する作用を評価した。心拍数、平均血圧、心臓の活動電位、あるいは呼吸数に対して、デノスマブ投与に起因した影響はみられなかった。

## (4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1)単回投与毒性試験

該当資料なし

## (2)反復投与毒性試験

### 1) 1 ヶ月間反復投与（サル）

若齢の雌雄カニクイザル（各 6 例/群）に、デノスマブを 0、0.1、1mg/kg の用量で週 1 回皮下投与、又は 10mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与した。デノスマブ週 1 回投与は臨床観察、摂餌量、体重変化、眼科学的検査、血液学的検査、血液 Ca<sup>2+</sup>、尿検査、又は病理組織学的検査に、薬物起因性の変化はみられず、良好な忍容性を示した。血液化学的パラメータにおける投与起因性の影響として、アルカリホスファターゼ（ALP）は 10mg/kg 群の雄及び全投与群の雌で減少し、血清カルシウムは 1mg/kg 及び 10mg/kg 群の雄のみで減少した。本試験の無毒性量は 10mg/kg とした。

### 2) 6 又は 12 ヶ月間反復投与（サル）

若齢の雌雄カニクイザル（各 8 例/群）に、デノスマブを 0、1、10、50mg/kg の用量で月 1 回、6 又は 12 ヶ月間皮下投与した。6 又は 12 ヶ月間デノスマブを投与したサルに、薬物に関連した臨床徴候はみられず、体重、摂餌量、眼科学的、心血管系、血液学的、又は血液化学的パラメータに明らかな投与関連の影響もみられなかった。また、精子運動性及び形態にも有害な影響を及ぼさず、精巣組織のフローサイトメトリ検査及び顕微鏡検査では、いかなる化合物関連の変化もみられなかった。免疫グロブリン値（IgG、IgM、及び IgA）及びリンパ球分画（B 細胞、T 細胞、及びナチュラルキラー [NK] 細胞）には個体間のバラツキはあったが、免疫系に対して重要な影響を示唆する差異は 50mg/kg 群と 0mg/kg 群の間には認められなかった。本試験の無毒性量は 50mg/kg とした。

## (3)生殖発生毒性試験

### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（サル）

月経周期が規則的な性成熟した雌カニクイザルに、0、2.5、5.0、12.5mg/kg を週 1 回、月経周期 2 回以上にわたり、交配後 20 日まで皮下投与した。デノスマブは、月経周期、ホルモン濃度、又は受胎能に影響を及ぼさなかった。本試験の無毒性量は 12.5mg/kg とした。

### 2) 胚・胎児発生に関する試験（サル）

器官形成期の妊娠カニクイザルに、デノスマブを 0、2.5、5.0、12.5mg/kg の用量で週 1 回、妊娠 20～50 日の間皮下投与した。母体毒性はみられず、また生存胎児についても、体重又は器官重量、身体測定値、胎盤重量、あるいは病理組織学的検査でデノスマブ投与に関連した変化はみられなかった。本試験における無毒性量は 12.5mg/kg とした。

### 3) 拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（サル）

器官形成期から出産まで妊娠カニクイザルに、デノスマブを 0、50mg/kg の用量で月 1 回皮下投与した。母動物ではごくまれに分娩異常が認められた。また、死産、出生児死亡の増加、出生児の骨への作用、出生児の末梢リンパ節の欠損が認められた。

## (4)その他の特殊毒性

### 組織交差反応性試験（*in vitro*）

蛍光標識デノスマブ（FITC-デノスマブ）1 及び 10µg/mL を使用し、デノスマブとヒト及びサルの器官・組織での交差反応性を間接免疫ペルオキシダーゼ法により確認した。その結果、ヒト又はサルの検討した器官・組織においてリンパ球以外にデノスマブの結合は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

遮光、凍結を避け 2～8℃で保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱いについて

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「ⅩⅢ.備考 その他の関連資料」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

プラリア皮下注 60mg シリンジ (1mL) 1本

### 7. 容器の材質

シリンジ：ガラス（無色）

ニードルガード：ポリカーボネート、ステンレス

針：ステンレス

栓：臭素化ブチルゴム

針カバー：天然ゴム（ラテックス）

ブランジャー：ポリプロピレン又はポリカーボネート

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：リセドロン酸ナトリウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム、ミノドロン酸水和物等

### 9. 国際誕生年月日

2010年5月26日（欧州）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年3月25日

承認番号：22500AMX00870

## 11. 薬価基準収載年月日

2013年5月24日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

ランマーク皮下注 120mg の残余期間（2013年3月25日～2020年1月17日）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
プラリア皮下注 60mg シリンジ	1223910010101	3999435G1023	622239101

## 17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料: ビタミン D とカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験
- 2) Kumagai Y, et al. : Bone 2011;49(5):1101-1107
- 3) Bekker PJ, et al. : J Bone Miner Res 2004;19(7):1059-1066
- 4) 社内資料: 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態
- 5) Cummings SR, et al. : N Engl J Med 2009;361(8):756-765
- 6) Boonen S, et al. : J Clin Endocrinol Metab 2011;96(6):1727-1736
- 7) Papapoulos S, et al. : J Bone Miner Res 2012;27(3): 694-701
- 8) Lacey DL, et al. : Cell 1998;93(2):165-176
- 9) 社内資料: デノスマブの RANKL に対する結合試験
- 10) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res 2009;24(2):182-195
- 11) Ominsky MS, et al. : Bone 2011;49(2):162-173
- 12) Kostenuik PJ, et al. : Bone 2011;49(2):151-161
- 13) Gerstenfeld LC, et al. : J Bone Miner Res 2009;24(2):196-208
- 14) 社内資料: カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験
- 15) Block GA, et al. : J Bone Miner Res 2012;27(7):1471-1479
- 16) 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
- 17) 社内資料:  $^{125}\text{I}$  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
- 18) 社内資料:  $^{125}\text{I}$  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
- 19) Yoneda T, et al. : J Bone Miner Metab 2010;28(4):365-383

### 2. その他の参考文献

- a) 折茂 肇 ほか: 日本骨代謝学会雑誌 2000;18(3):76-82
- b) 折茂 肇 代表: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版, ライフサイエンス出版

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

アムジェン社は、欧州において2010年5月に、米国で2010年6月に「閉経後骨粗鬆症」の製造販売承認を取得した。2012年10月現在、本剤は欧州連合、米国、オーストラリア及びスイス等60を超える国又は地域で承認を取得している。本効能に関連して、米国において「前立腺癌及び乳癌患者のホルモン抑制療法に伴う骨量減少」、「男性骨粗鬆症」の適応でそれぞれ2011年9月、2012年9月に製造販売承認を取得している。

なお、デノスマブは本適応以外の適応症として、米国で「骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防」、欧州で「骨転移を有する成人固形癌患者の骨関連事象（病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置）の予防」を適応としてXgevaの販売名で承認されている。日本においても「多発性骨髄種による骨病変又は固形癌骨転移による骨病変」の適応で販売名ランマーク皮下注120mgが承認されている。

販売名	国名
PROLIA	米国

国名	米国
会社名	Amgen Inc.
販売名	PROLIA- (denosumab) Injection, for Subcutaneous Use Single-use prefilled Syringe (60mg/1mL) Single-use vial (60mg/1mL)
発売年	2010年
効能・効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture</b> Prolia is indicated for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, or multiple risk factors for fracture; or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy. In postmenopausal women with osteoporosis, Prolia reduces the incidence of vertebral, nonvertebral, and hip fractures [see Clinical Studies (14.1)].</p> <p><b>1.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis</b> Prolia is indicated for treatment to increase bone mass in men with osteoporosis at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, or multiple risk factors for fracture; or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy [see Clinical Studies (14.2)].</p> <p><b>1.3 Treatment of Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer</b> Prolia is indicated as a treatment to increase bone mass in men at high risk for fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. In these patients Prolia also reduced the incidence of vertebral fractures [see Clinical Studies (14.3)].</p> <p><b>1.4 Treatment of Bone Loss in Women Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer</b> Prolia is indicated as a treatment to increase bone mass in women at high risk for fracture receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer [see Clinical Studies (14.4)].</p>

用法・用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Recommended Dosage</b></p> <p><b>Prolia should be administered by a healthcare professional.</b></p> <p>The recommended dose of Prolia is 60mg administered as a single subcutaneous injection once every 6 months. Administer Prolia via subcutaneous injection in the upper arm, the upper thigh, or the abdomen. All patients should receive calcium 1000mg daily and at least 400 IU vitamin D daily [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p> <p>If a dose of Prolia is missed, administer the injection as soon as the patient is available. Thereafter, schedule injections every 6 months from the date of the last injection.</p>
-------	---

注) 2012年9月改訂の「PROLIA」の添付文書 (full prescribing information) に基づき作成した。

欧州：以下のとおりである。

国名	欧州
会社名	Amgen Inc.
販売名	Prolia 60mg solution for injection in a pre-filled syringe
発売年	2011年
効能・効果	<p>Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fractures. Prolia significantly reduces the risk of vertebral, non vertebral and hip fractures.</p> <p>Treatment of bone loss associated with hormone ablation in men with prostate cancer at increased risk of fractures (see section 5.1). In men with prostate cancer receiving hormone ablation, Prolia significantly reduces the risk of vertebral fractures.</p>
用法・用量	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose of Prolia is 60mg administered as a single subcutaneous injection once every 6 months into the thigh, abdomen or upper arm.</p> <p>Patients must be adequately supplemented with calcium and vitamin D (see section 4.4).</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Administration should be performed by an individual who has been adequately trained in injection techniques. For subcutaneous use.</p> <p>The instructions for use, handling and disposal are given in section 6.6.</p>

注) 2012年11月改訂の「Prolia」の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS に基づき作成した。

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

**【効能又は効果】**

骨粗鬆症

**【用法及び用量】**

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

	分類	参考：分類の概要
FDA: Pregnancy Category	X (PROLIA: Amgen Inc. 2012年9月)	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or if there is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience or both, and the risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

3. 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）

## 【使用上の注意】「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。]

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (PROLIA, 2012 年9月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Prolia is not recommended in pediatric patients. The safety and effectiveness of Prolia in pediatric patients have not been established.</p> <p>Treatment with Prolia may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition.</p> <p>In neonatal rats, inhibition of RANKL (the target of Prolia therapy) with a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) at doses &lt; 10mg/kg was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. Adolescent primates treated with denosumab at doses 10 and 50 times (10 and 50mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 60mg administered every 6 months, based on body weight (mg/kg), had abnormal growth plates, considered to be consistent with the pharmacological activity of denosumab.</p> <p>Cynomolgus monkeys exposed in utero to denosumab exhibited bone abnormalities, an absence of axillary, inguinal, mandibular, and mesenteric lymph nodes, reduced hematopoiesis, tooth malalignment, and decreased neonatal growth. Some bone abnormalities recovered once exposure was ceased following birth; however, axillary and inguinal lymph nodes remained absent 6 months post-birth [see Use in Specific Populations (8.1)].</p>

欧州の SPC (Prolia, 2012 年 11 月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Prolia is not recommended in paediatric patients (age&lt;18) as the safety and efficacy of Prolia in these patients have not been established. Inhibition of RANK/RANK ligand (RANKL) in animal studies has been coupled to inhibition of bone growth and lack of tooth eruption (see section 5.3).</p> <p><b>5.1 Pharmacodynamic properties</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Prolia in all subsets of paediatric population in the treatment of menopausal and other perimenopausal disorders, and in the treatment of bone loss associated with sex hormone ablative therapy. See section 4.2 for information on paediatric use.</p> <p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><u>Paediatric populations</u></p> <p>The pharmacokinetic profile in paediatric populations has not been assessed.</p>
-------------------------------------	--

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「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 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。〕

## XIII. 備 考

その他の関連資料

# プラリア® 適正使用のお願い

## —低カルシウム血症の発現を防止するために—

プラリア皮下注60mgシリンジ(一般名:デノスマブ)により、低カルシウム血症があらわれることがあります。本剤の適正使用にあたり、低カルシウム血症の発現を防止するための注意事項を以下にまとめましたので、特にご留意いただきますようお願い申し上げます。詳細につきましては、「プラリアの適正使用について」をご参照ください。

### 1. 本剤投与前の注意事項について

**低カルシウム血症の患者には、本剤を投与しないでください。**

本剤投与前に**血清補正カルシウム値\***を測定・評価してください。

低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療してください。

※低アルブミン血症の患者では、見かけ上のカルシウム値が低値になるため、

血清アルブミン値が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てください

$\text{補正カルシウム値 (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + 4 - \text{血清アルブミン値 (g/dL)}$

### 2. 血清カルシウム値の測定について

**本剤投与前の血清補正カルシウム値\*に関わらず、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\*の変動に注意してください。**

### 3. カルシウム、ビタミンDの補充について

**カルシウム及びビタミンDの摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて、適切にカルシウム及びビタミンDを補充してください。**

本剤使用の際は、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の補充が必要です。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充されました。

なお、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を使用してください(裏面参照)。

### 4. 腎機能障害患者における注意事項

**重度の腎機能障害のある患者では、低カルシウム血症を起こすおそれがあるため、慎重に本剤を投与してください。**

腎機能障害のある患者では、ビタミンD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**を使用してください。

カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整してください。

### 5. 低カルシウム血症が認められた場合

**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ってください。**

\*カルシウムの点滴投与等の処置の際にも、カルシウム及びビタミンDの経口補充を継続してください。

### 6. 患者への説明事項

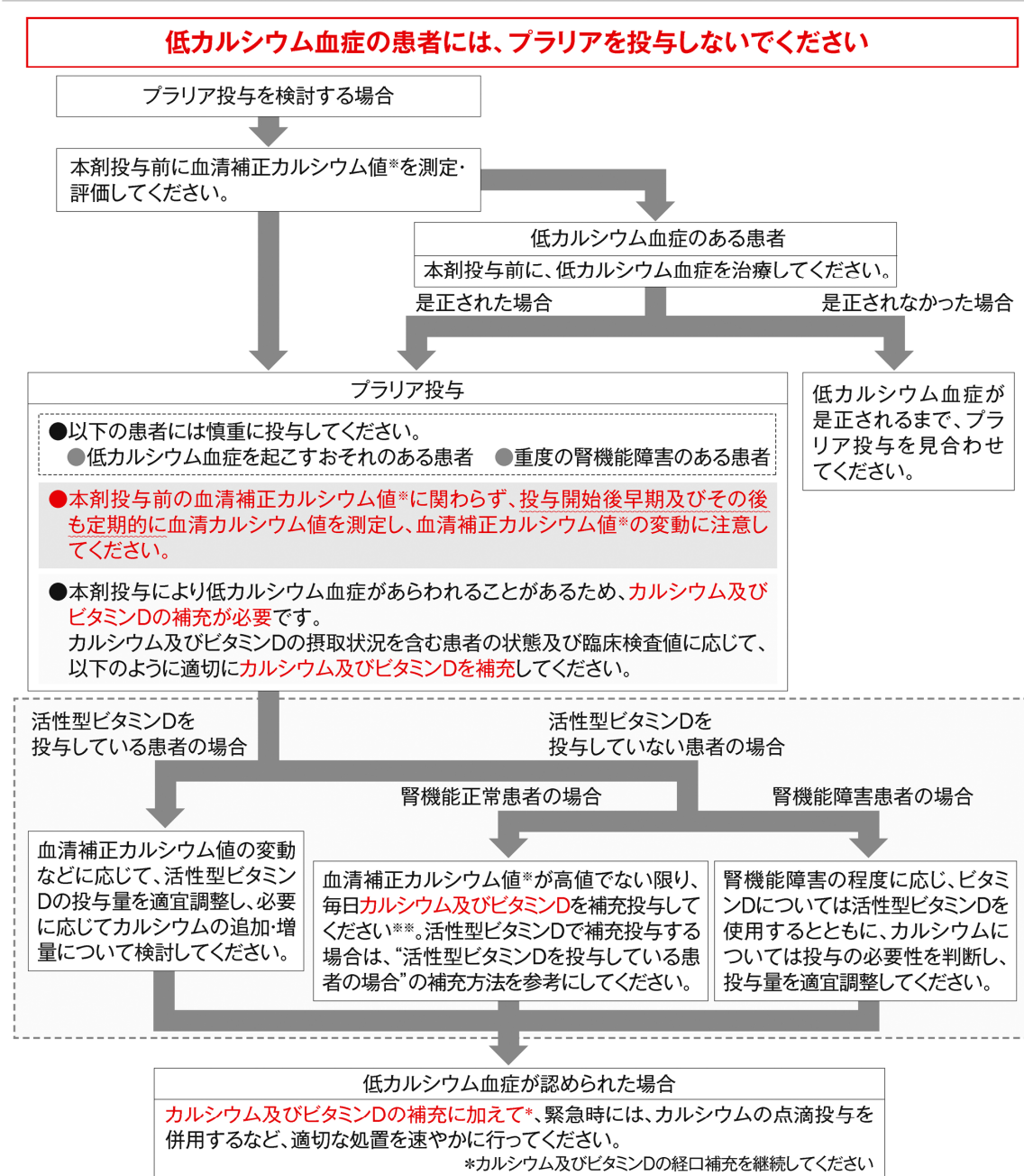
**本剤投与後に、手足のふるえ・筋肉の脱力感・痙攣・しびれ等の症状があらわれた場合には、次の受診日を待たずに、すぐに連絡するよう指導してください。**

# プラリア® 適正使用のお願い

—低カルシウム血症の発現を防止するために—

プラリア投与前及び投与中は、以下を参考に、適切な処置を行ってください。

## 低カルシウム血症に対する投与前、投与中の検査等



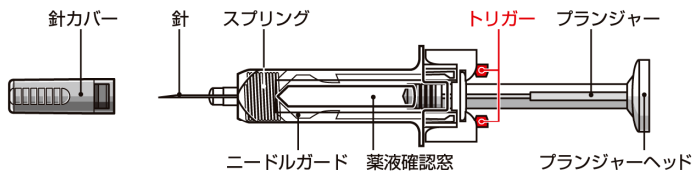
\*血清アルブミン値が4.0g/dL未満の場合には、以下の式による補正カルシウム値を用いてください

$$\text{補正カルシウム値 (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + 4 \times \text{血清アルブミン値 (g/dL)}$$

\*\*本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充されました。

# プラリア® 針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法

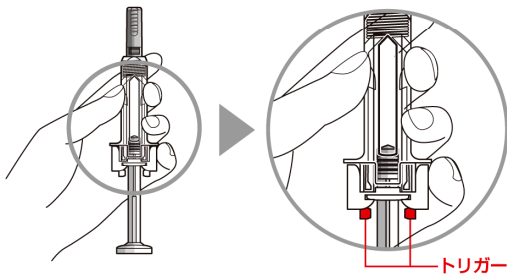
## 【各部名称】



- プラリア® のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、取扱う際は「トリガー」に触れないようご注意ください。
- 針カバーにはアレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム(ラテックス)が含有されています。

## 【取扱い方法】

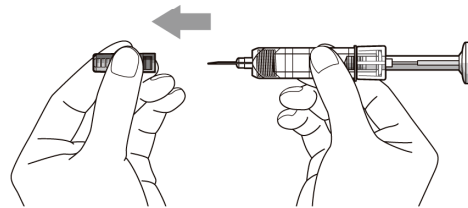
### 1 シリンジ・薬液確認



- 針カバーを上にした状態で、トリガー部分に触れないようにしっかり持ちます。
- シリンジが壊れていたり、薬液が濁っていたり、変色あるいは異物が混入している場合は使用を中止してください。

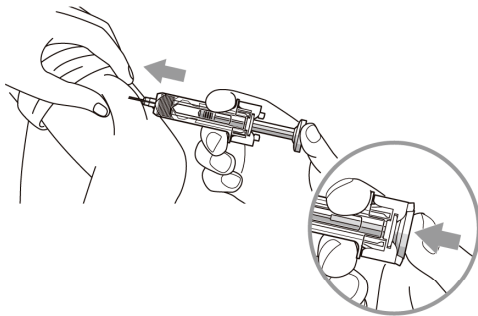
\* 薬液は無色～淡黄色です。  
\* 薬劑の損失を防ぐためにシリンジから気泡を抜かないでください。  
\* 至温に戻した後、使用してください。

### 2 針カバーの取り外し



- 投与準備が整ったら、針カバーをシリンジ本体からまっすぐに引き離します。
- 取り外す際、針、プランジャーやプランジャーヘッドには触れないでください。
- 投与前にニードルガードが起動してしまった場合は、使用を中止してください。

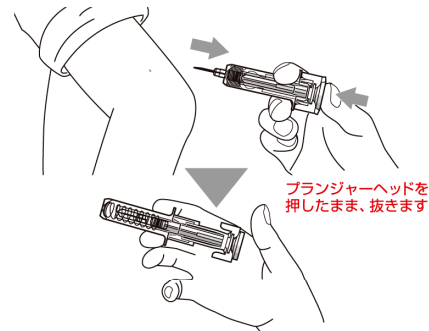
### 3 薬液投与の開始



最後まで押し込みます

- 人差し指と中指で挟むようにニードルガードを持ち、親指をプランジャーヘッドに添えます。
- 皮膚に針が挿入されている間は、最後までプランジャーヘッドを押し込みます。

### 4 薬液投与の完了



プランジャーヘッドを  
押したまま、抜きます

- 薬液が全量投与されたことを確認したら、プランジャーヘッドを押したまま、針を皮膚から抜きます。
- 完全に皮膚から針が抜けたら安全な方向に針を向けて、プランジャーヘッドからゆっくり指を離します。ニードルガードが起動し、針が収納されます。

\* ニードルガードが起動しない場合は、薬液が全量投与されていない可能性があります。  
\* 投与後、針が収納されていない場合は十分注意してください。

※使用後は、分解せずにそのまま適切に廃棄してください。



〔文献請求先・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  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132