

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2018（2019年更新版）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、処方箋医薬品

デノスマブ（遺伝子組換え）注

プラリア[®]皮下注60mgシリンジ

PRALIA[®] SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
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	製造販売承認年月日：2013年3月25日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2013年5月24日 販売開始年月日：2013年6月11日
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[®]
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 https://www.medicallibrary-dsc.info

本IFは2021年7月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	8
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	8
3. 製品の製剤学的特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(2) 包 装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(3) 予備容量	8
(1) 承認条件	3	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	4	12. その他	9
II. 名称に関する項目	5	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	5	1. 効能又は効果	10
(1) 和 名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋 名	5	3. 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	5	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和 名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	13
(2) 洋 名（命名法）	5	5. 臨床成績	14
(3) ステム	5	(1) 臨床データパッケージ	14
3. 構造式又は示性式	5	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	22
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	45
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	48
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	48
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	48
(3) 吸湿性	6	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	48
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	48
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	50
(6) 分配係数	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	50
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	52
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	53
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	54
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	54
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	54
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	54
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	58
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	58
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	58
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(1) 解析方法	58
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	58
(3) 熱 量	7	(3) 消失速度定数	58
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4) クリアランス	58	(1) 臨床使用に基づく情報	80
(5) 分布容積	59	(2) 非臨床試験に基づく情報	80
(6) その他	59		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	59	IX. 非臨床試験に関する項目	81
(1) 解析方法	59	1. 薬理試験	81
(2) パラメータ変動要因	59	(1) 薬効薬理試験	81
4. 吸収	59	(2) 安全性薬理試験	81
5. 分布	59	(3) その他の薬理試験	81
(1) 血液－脳関門通過性	59	2. 毒性試験	81
(2) 血液－胎盤関門通過性	59	(1) 単回投与毒性試験	81
(3) 乳汁への移行性	59	(2) 反復投与毒性試験	81
(4) 髄液への移行性	59	(3) 遺伝毒性試験	82
(5) その他の組織への移行性	59	(4) がん原性試験	82
(6) 血漿蛋白結合率	61	(5) 生殖発生毒性試験	82
6. 代謝	61	(6) 局所刺激性試験	82
(1) 代謝部位及び代謝経路	61	(7) その他の特殊毒性	82
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	61	X. 管理的事項に関する項目	83
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	61	1. 規制区分	83
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	61	2. 有効期間	83
7. 排泄	61	3. 包装状態での貯法	83
8. トランスポーターに関する情報	61	4. 取扱い上の注意	83
9. 透析等による除去率	61	5. 患者向け資材	83
10. 特定の背景を有する患者	62	6. 同一成分・同効薬	83
11. その他	62	7. 国際誕生年月日	83
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	63	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	83
1. 警告内容とその理由	63	9. 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	84
2. 禁忌内容とその理由	63	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	84
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63	11. 再審査期間	84
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63	12. 投薬期間制限に関する情報	84
5. 重要な基本的注意とその理由	63	13. 各種コード	84
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	66	14. 保険給付上の注意	84
(1) 合併症・既往歴等のある患者	66	XI. 文 献	85
(2) 腎機能障害患者	66	1. 引用文献	85
(3) 肝機能障害患者	67	2. その他の参考文献	86
(4) 生殖能を有する者	67	XII. 参考資料	87
(5) 妊婦	67	1. 主な外国での発売状況	87
(6) 授乳婦	67	2. 海外における臨床支援情報	91
(7) 小児等	67	XIII. 備 考	95
(8) 高齢者	68	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	95
7. 相互作用	68	(1) 粉碎	95
(1) 併用禁忌とその理由	68	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	95
(2) 併用注意とその理由	68	2. その他の関連資料	95
8. 副作用	68		
(1) 重大な副作用と初期症状	68		
(2) その他の副作用	75		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80		
10. 過量投与	80		
11. 適用上の注意	80		
12. その他の注意	80		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR ₂₀	American College of Rheumatology 20 responder index	米国リウマチ学会コアセットの20%改善基準
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARONJ	Anti-resorptive agents-Related Osteonecrosis of the Jaw	骨吸収抑制薬関連顎骨壊死
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-16weeks}	area under the serum concentration-time curve up to 16 weeks	投与後16週間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the serum concentration-time curve up to t	投与後 t 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the serum concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血清中濃度-時間曲線下面積
CCP	citrullinated peptide	シトルリン化ペプチド
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
csDMARDs	conventional synthetic DMARDs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CTX-1	C-telopeptide-1	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DIP	distal interphalangeal	遠位指節間関節
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INN	international nonproprietary name	国際一般的名称
JAN	japanese accepted names for pharmaceuticals	日本の医薬品一般的名称
JSN	joint space narrowing	関節裂隙狭小化
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mTSS	modified Total Sharp Score	—
OPG-Fc	osteoprotegerin Fc segment complex	オステオプロテゲリン-免疫グロブリン結晶化フラグメント
Q2M, Q3M, Q6M	quaque 2 months, quaque 3 months, quaque 6 months	2 ヶ月に 1 回投与、3 ヶ月に 1 回投与、6 ヶ月に 1 回投与
RANK	receptor activator for nuclear factor- κ B	—
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
SD	standard deviation	標準偏差
SPC	summary of product characteristics	—
T _{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TSS	Total Sharp Score	—

—：該当する表記なし

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- κ 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、2020 年 9 月時点で、80 を超える国と地域で承認されている。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。

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「骨粗鬆症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

また、関節リウマチ患者では、主に骨びらん及び軟骨破壊に起因する不可逆的な関節の骨破壊が起こり、関節変形を伴う全身的な関節の機能低下が進行する。骨破壊は、関節局所において、活性化された T 細胞及び B 細胞の浸潤や滑膜線維芽細胞の異常増殖が起こり、これらの細胞において RANKL が高発現し、破骨細胞の形成、機能、生存が亢進され、関節近傍の骨破壊を誘発しているためと考えられる。そのため、関節局所の破骨細胞による骨吸収を抑制することで、骨びらんの進展及び関節の骨破壊を抑制すると考えられる。

このような作用機序をもとに、関節リウマチ患者に対する本剤の開発を開始した。

日本人関節リウマチ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投与 1 年後の手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score : mTSS）で、プラリアのプラセボに対する優越性が確認され、プラリアの関節の骨びらんの進行抑制効果が示されたことから、2017 年 7 月に「関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制」の効能又は効果で承認を取得した。

「骨粗鬆症」の効能又は効果については、2021 年 3 月に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、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」を効能又は効果として第一三共株式会社が製造販売承認申請を行い、2012 年 1 月に、また、「骨巨細胞腫」を効能又は効果として 2014 年 5 月に承認されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) 骨粗鬆症

- 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、良好な骨折抑制効果を示した (「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した (「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^{注1)} (「V. 治療に関する項目」参照)。

注1) 骨粗鬆症に対する本剤の承認された用法及び用量は、「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。

- 5) 重大な副作用として、低カルシウム血症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、アナフィラキシー、大腿骨転子下・近位大腿骨骨幹部・近位尺骨骨幹部等の非定型骨折、治療中止後の多発性椎体骨折、重篤な皮膚感染症があらわれることがある (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

(2) 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

- 1) 骨破壊に必要な破骨細胞分化因子である RANKL を特異的に阻害する関節リウマチ治療剤である: *in vitro* 及び *in vivo* データ (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- 2) 関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含む csDMARDs (従来型疾患修飾性抗リウマチ薬) との併用により、良好な骨びらんの進行抑制効果を示した (「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近位部に対しても骨密度増加効果を示した (「V. 治療に関する項目」参照)。
- 4) 6 ヶ月に 1 回又は 3 ヶ月に 1 回の皮下投与製剤である^{注2)} (「V. 治療に関する項目」参照)。

注2) 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制に対する本剤の承認された用法及び用量は、「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。なお、6 ヶ月に 1 回の投与においても、骨びらん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。」である。

- 5) 重大な副作用として、低カルシウム血症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、アナフィラキシー、大腿骨転子下・近位大腿骨骨幹部・近位尺骨骨幹部等の非定型骨折、治療中止後の多発性椎体骨折^{注3)}、重篤な皮膚感染症があらわれることがある (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

注3) 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 (添付文書の「8. 重要な基本的注意 8.7」、「17. 臨床成績 17.3.1 及び 17.3.2」の項参照)。

(3) 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) 本剤投与開始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

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 の経口補充のもとに本剤を投与すること。また、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 (関節リウマチ患者を対象とした臨床試験で活性型ビタミン D を使用していた患者では、カルシウム投与の必要性が判断され、投与量が適宜調整された)。

b) 本剤の市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、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。

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。

(「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」、「XIII.2.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。

(4) 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.5.重要な基本的注意とその理由」参照)。

* 有効成分：デノスマブ(遺伝子組換え)120mg/1.7mL

効能又は効果：

- 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
- 骨巨細胞腫

用法及び用量：

〈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〉

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。

〈骨巨細胞腫〉

通常、デノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6. RMPの概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料： 「ブラリアの適正使用について」 ・患者向け資料： 「ブラリア治療を受ける患者さんとご家族へ ーご注意いただきたいことー(関節リウマチの患者さん)」 (「XIII.2.その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低カルシウム血症	心血管系事象	該当なし
顎骨壊死・顎骨骨髓炎	外耳道骨壊死	
アナフィラキシー	間質性肺炎（関節リウマチ）	
大腿骨、尺骨等の非定型骨折		
治療中止後の多発性椎体骨折		
重篤な皮膚感染症		
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下における骨粗鬆症患者に対する有効性		
使用実態下における関節リウマチ患者に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査
製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（プラリアの適正使用について）の作成と提供（関節リウマチ）
患者向け資材 [プラリア治療を受ける患者さんとご家族へーご注意いただきたいことー（関節リウマチの患者さん）] の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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

該当しない

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{1031}H_{1611}N_{287}O_{331}S_5$: 軽鎖

$C_{2171}H_{3349}N_{575}O_{671}S_{20}$: 重鎖

分子量: 約 150,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AMG 162、anti-RANKL antibody

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 ヲ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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

注射剤（充填済みシリンジ剤）

薬液を針付きシリンジ（針刺し防止機能付き）に充填したコンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
プラリア皮下注 60mg シリンジ	無色～淡黄色の澄明又は僅かに 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。

シリンジについては「XIII. 2. その他の関連資料 プラリア針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法」参照

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
プラリア皮下注 60mg シリンジ	5.0～5.5	1.0～1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
	1 シリンジ中	
プラリア皮下注 60mg シリンジ	デノスマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 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）

6. 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、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（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.6」参照）。

また、シリンジの取扱いについては「XIII.2.その他の関連資料 プラリア針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法」を参照のこと。

(2)包装

シリンジ 1mL（注射針：27 ゲージ） 1 本

(3)予備容量

該当しない

(4)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）

プランジャー：ポリプロピレン又はポリカーボネート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 骨粗鬆症
- 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

[効能又は効果の設定根拠]

○ 骨粗鬆症

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*)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、効能又は効果を上記のように設定した。

*) 「V.5.(4) 1) 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^{注)}, ライフサイエンス出版

注) 現在、2015 年版に改訂されている: <http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf> (2021/10/25 アクセス)

○ 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

メトトレキサートを含む DMARDs 治療下の関節リウマチ患者を対象としてデノスマブ 60mg 6 ヶ月に 1 回又は 60mg 3 ヶ月に 1 回を投与したときの有効性を検証した結果、関節破壊の指標である mTSS (modified Total Sharp Score) の変化量は有意に小さく、デノスマブ投与による関節破壊の進展抑制効果が検証された。その効果は、骨びらんの進行抑制に基づくものであることが確認されたことから、効能又は効果を「関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨粗鬆症〉

5.1 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。

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

5.2 本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。

5.3 臨床試験（投与期間：1年間）において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「17.臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.2 参照〕

解説：

5.1 適正に骨粗鬆症と診断された患者に本剤を使用すること。

5.3 国内第Ⅲ相臨床試験における mTSS（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの合計）による評価において、主に骨びらんスコアの悪化を抑制することが示唆された。関節症状又は身体機能を改善する効果や関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていないため、本剤は抗リウマチ薬の補助的な位置づけの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈骨粗鬆症〉

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。

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

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。なお、6 ヶ月に 1 回の投与においても、骨びらん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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈骨粗鬆症〉

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験^{*)}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」を臨床推奨用法及び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^{**)}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、用法及び用量を上記のように設定した。

- *) 「V.5.(3) 1)骨粗鬆症患者を対象とした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.5.(4) 1) 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

〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

関節リウマチ患者を対象に実施した北米第Ⅱ相試験では、60mg を 6 ヶ月に 1 回 (Q6M) 投与で骨びらの抑制が認められ、用量を 180mg Q6M に増量しても骨びらの抑制作用に大きな差は認められなかった。そのため、デノスマブは 60mg から関節破壊抑制効果を有することが示された。血清デノスマブトラフ濃度と骨びらん抑制効果の関係から、トラフ濃度が高い被験者では骨びらの進行がみられなかったため、国内第Ⅱ相試験^{#)}では投与間隔が異なる 3 群 [60mg Q6M、60mg を 3 ヶ月に 1 回 (Q3M)、60mg を 2 ヶ月に 1 回 (Q2M)] 及びプラセボで比較を行った。

国内第Ⅱ相試験では、いずれのデノスマブ投与群でもプラセボ群に対し統計学的に有意な骨びらの進展抑制を示した。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q6M 群では骨びらの進展抑制が弱い傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、Q3M 又は Q2M の方が有効性が高い可能性があると考えられた。さらに用法及び用量の検討をするため、国内第Ⅲ相臨床試験^{##)}では 60mg Q6M 群、60mg Q3M 群、及びプラセボの 3 群で比較を行った。

国内第Ⅲ相臨床試験では、デノスマブの各投与群で関節破壊抑制効果が認められ、Q3M 群は Q6M 群に比し、関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められた。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q3M 群では Q6M 群に比して骨びらん抑制及び関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60mg Q3M の投与方法の方がデノスマブ 60mg Q6M の投与方法に比してより適切であることが示唆された。

TSS、骨びらんスコアの平均変化量は一貫して Q6M 投与に比し、Q3M 投与で小さく、また、国内第Ⅲ相臨床試験（二重盲験期）と国内第Ⅱ相試験結果の併合解析の多くのサブグループ解析の結果からも、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対して Q3M 群では Q6M 群に比し、関節破壊抑制効果が高い傾向が認められたことから、患者の状態によっては Q6M 投与では十分な関節破壊抑制効果が得られない可能性が示唆された。安全性は、プラセボと比較して Q6M 投与と Q3M 投与のいずれのレジメンでも安全性プロファイルに大きな違いはなく、投与間隔依存的に増加する有害事象は認められなかった。既承認適応症の添付文書で注意喚起されているように、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し、投与後も血清中カルシウム値の変動に注意することにより、低カルシウム血症はマネジメント可能であることが示唆された。

デノスマブ 60mg Q6M 投与、Q3M 投与のいずれのレジメンも関節破壊の抑制効果が認められ、安全性プロファイルはプラセボと比較して大きな違いはなかった。しかし、Q6M 投与では関節破壊抑制効果が十分ではない被験者が存在したことから、2 つのレジメンを医療現場で選択可能にする必要があると考えた。従って、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案し、関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合には、ベネフィットとリスクを考慮した上で、Q3M 投与を考慮することが推奨される。

以上を総合して、有効性及び安全性の観点から、用法及び用量を「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。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。」と設定した。

#) 「V.5.(3) 2)関節リウマチ患者を対象とした無作為化並行用量反応試験：国内第Ⅱ相試験（DRIVE 試験：AMG162-D-J201）」参照

##) 「V.5.(4) 1) c) 関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 [関節破壊抑制試験：DESIRABLE 試験 (AMG162-D-J301)]」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

- 7.1 メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。
- 7.2 6 ヶ月に 1 回の投与においても、関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の増量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のベネフィットとリスクを勘案した上で、3 ヶ月に 1 回の投与を考慮すること。

解説：

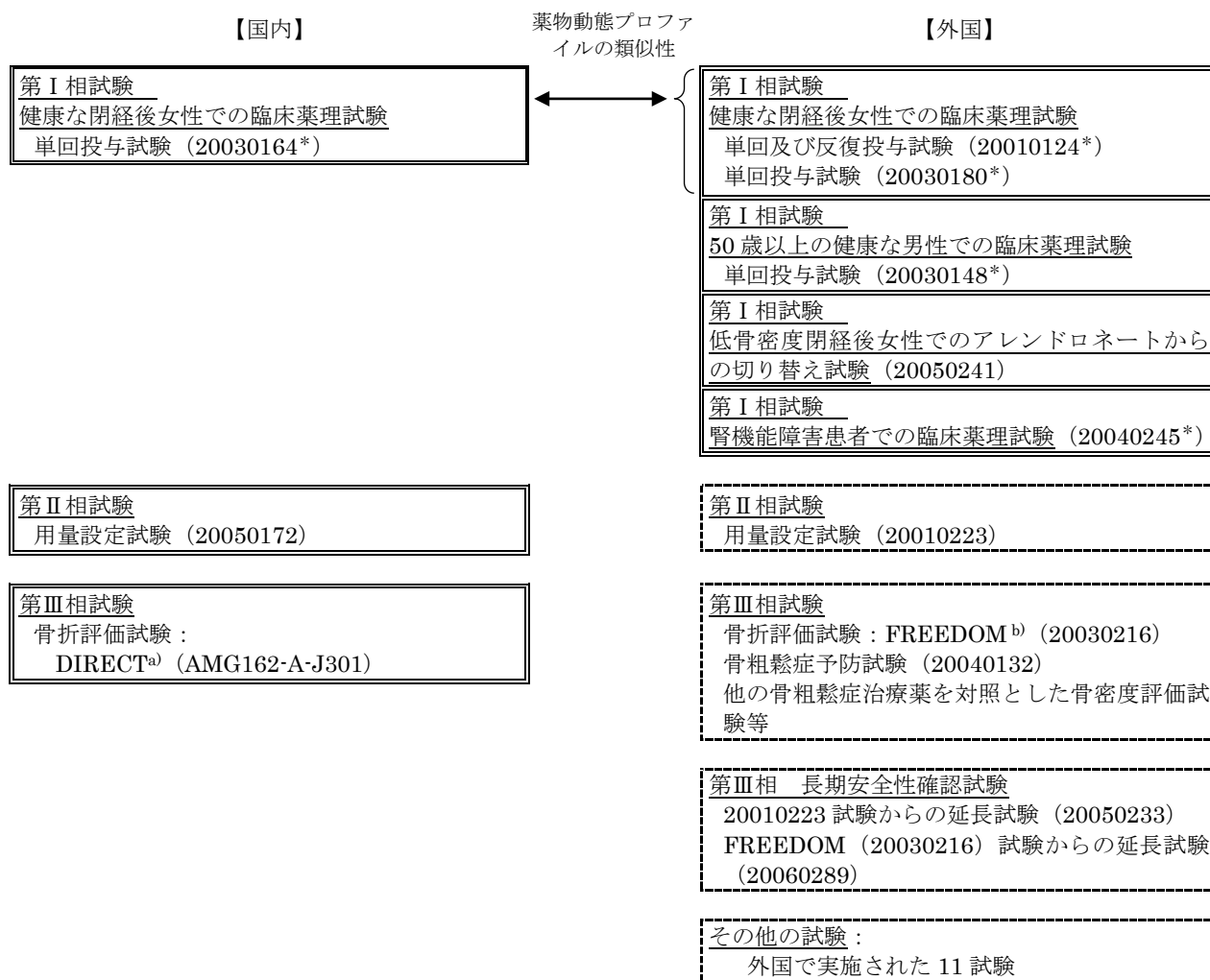
- 7.1 国内第Ⅲ相臨床試験では、メトトレキサートを含む csDMARDs 治療中の患者を対象に実施し、骨びらんの進行抑制効果は認められたが、明らかな抗炎症作用は認められなかった。本剤は抗炎症作用を有しないことから、抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。
- 7.2 関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、Q3M 投与は、Q6M 投与に比較して数値上、より骨びらんの進行抑制効果が認められた。しかし、同試験の血清補正カルシウム値の変動をみたデータで、Q3M 投与は、次回の投与時点ではベースライン値までは回復せず、Q6M 投与と比べ低い値で推移した。Q3M 投与においては低カルシウム血症の潜在的リスクが高い可能性が考えられることから、Q6M の投与においても関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合は、併用する抗リウマチ薬の増量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のベネフィットとリスクを勘案した上で、Q3M の投与を考慮すること。なお、国内第Ⅲ相臨床試験における低カルシウム血症発現率は、Q6M 投与群で 1.8% (6/326 例)、Q3M 投与群で 2.5% (8/325 例) であった。

(「V.5.(4)1)c ix) ②血清補正カルシウム値」参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 骨粗鬆症 (2013年3月承認)



□ : 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) 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 (2017年7月承認)

【国内】	【外国】
第Ⅰ相試験 健康な閉経後女性での臨床薬理試験 単回投与試験 (20030164*)	第Ⅰ相試験 健康な閉経後女性での臨床薬理試験 単回及び反復投与試験 (20010124*) 単回投与試験 (20030180*) 第Ⅰ相試験 50歳以上の健康な男性での臨床薬理試験 単回投与試験 (20030148*)
第Ⅱ相試験 関節リウマチ患者での用量反応試験: DRIVE ^{c)} (AMG162-D-J201)	第Ⅱ相試験 関節リウマチ患者での用量反応試験 (20040144)
第Ⅲ相試験 関節リウマチ患者での検証試験: DESIRABLE ^{d)} (AMG162-D-J301)	第Ⅲ相試験 長期安全性確認試験 骨粗鬆症患者での長期投与試験 FREEDOM (20030216) 試験からの延長試験 (20060289)

: 評価資料、
 : 参考資料、
 : 参考資料 (評価済)、
 () 内 : 試験番号、

* ランマーク皮下注 120mg の申請資料と共通

c) DRIVE : A Dose-response Study of AMG 162 [Denosumab] in Patients with Rheumatoid Arthritis on Methotrexate [MTX] to Validate Inhibitory Effect on Bone Erosion

d) DESIRABLE : DEnosumab study for the prevention of Structural damage In Rheumatoid Arthritis By double blind with Long-term Extension

臨床データパッケージの概略図

(2)臨床薬理試験

1) 健康閉経後女性 (試験 20030164)¹⁾

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。

2) 健康閉経後女性 (試験 20010124) <外国人データ>²⁾

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。

3) 健康閉経後女性 (試験 20030180) <外国人データ>

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。

4) 健康男性 (試験 20030148) <外国人データ>

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) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈骨粗鬆症〉

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。

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

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。なお、6 ヶ月に 1 回の投与においても、骨びらん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。

(3)用量反応探索試験

1) 骨粗鬆症患者を対象とした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）³⁾

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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈骨粗鬆症〉

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) 関節リウマチ患者を対象とした無作為化並行用量反応試験：国内第Ⅱ相試験（DRIVE 試験：AMG162-D-J201）⁴⁾

方法

目的	メトトレキサート治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブを 6 ヶ月に 1 回、3 ヶ月に 1 回、又は 2 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与したときの骨びらんスコアを指標とした用量反応性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国内、第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	メトトレキサート治療中の関節リウマチ患者 340 例 ・米国リウマチ学会関節リウマチ分類基準によって関節リウマチと診断され、罹病期間が 6 ヶ月以上 5 年未満である 20～75 歳の患者（男女） ・治験薬投与開始前に少なくとも 8 週間、メトトレキサートが投与されており、治験薬投与開始前 4 週間の用法用量が一定、かつ治験期間中に投与継続が可能な患者 ・スクリーニング検査にて、遠位指節間関節を除く 66 関節中、腫脹関節が 6 個以上の患者 ・スクリーニング検査の単純 X 線画像にて、modified Sharp 法の評価関節に骨びらんが認められるか、以下の基準のいずれかを満たす患者 ▶ CRP \geq 1.0mg/dL かつ抗シトルリン化ペプチド（citrullinated peptide：CCP）抗体陽性 ▶ CRP \geq 1.0mg/dL かつリウマトイド因子 $>$ 20IU/mL ▶ 赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate：ESR） \geq 28mm/h かつ抗 CCP 抗体陽性 ▶ ESR \geq 28mm/h かつリウマトイド因子 $>$ 20IU/mL
投与方法	【デノスマブ Q6M 群】 デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与 【デノスマブ Q3M 群】 デノスマブ 60mg を 3 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与 【デノスマブ Q2M 群】 デノスマブ 60mg を 2 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与 【プラセボ群】 プラセボを 12 ヶ月間皮下投与 ・すべての被験者は併用治療として、メトトレキサート治療を行い、少なくともカルシウム（600mg 以上）及び天然型ビタミン D（400IU 以上）を毎日服用した。

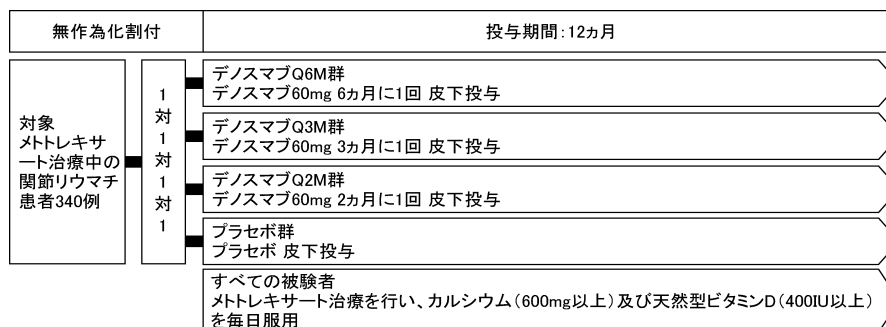
主 な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・米国リウマチ学会機能分類基準により Class IVに分類された患者 ・関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併、又は既往を有する患者 ・関節リウマチ治療に用いる生物学的製剤の治療歴がある患者
評価項目	<p>【主要評価項目】 投与開始 12 ヶ月後における modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量</p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量（主要評価項目を除く） ・ modified Sharp 法による TSS（Total Sharp Score）の変化量 ・ modified Sharp 法による JSN（Joint Space Narrowing）スコアの変化量 ・ 骨密度（腰椎 [L1-L4]、大腿骨近位部）の変化率
解析計画	<p>【主要評価項目】 投与開始 12 ヶ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量について、有意水準片側 2.5% の Shirley-Williams 検定を実施した。</p> <p>【副次評価項目】 主要評価項目以外の modified Sharp 法による X 線画像スコア（骨びらんスコア、TSS、JSN スコア）のベースラインからの変化量について、有意水準片側 2.5% の Shirley-Williams 検定を実施した。各部位の骨密度の測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出した。変化率について、繰り返し測定モデル（共変量：投与群、時点、割付層 [ベースライン時のリウマトイド因子の陽性/陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無]、ベースライン値、及び投与群と時点の交互作用）によりデノスマブとプラセボを比較した。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

（関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制）

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。なお、6 ヶ月に 1 回の投与においても、骨びらん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。

試験デザイン



患者背景

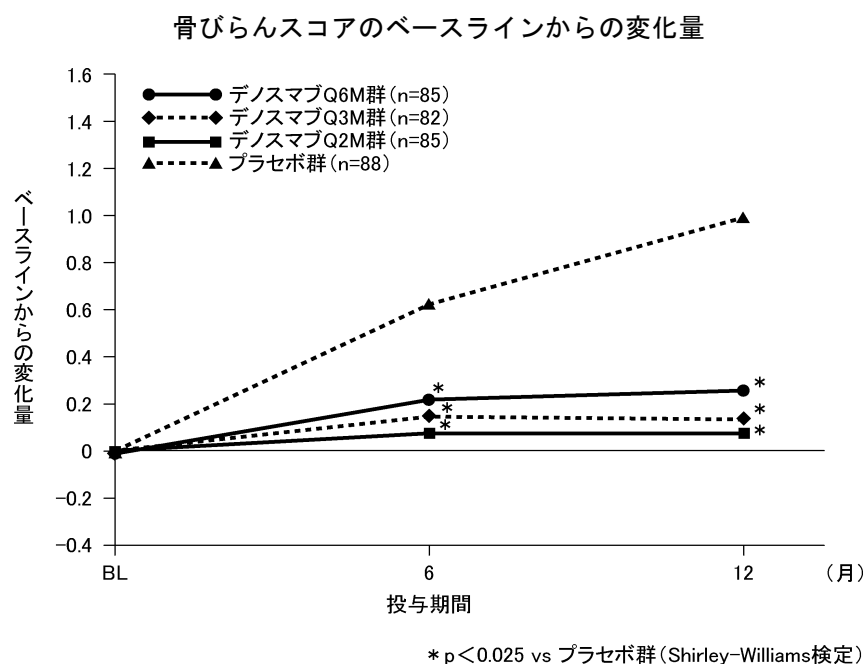
	デノスマブ Q6M 群 (n=85)	デノスマブ Q3M 群 (n=82)	デノスマブ Q2M 群 (n=85)	プラセボ群 (n=88)
年齢 (歳) 平均値 (SD)	54.4 (10.6)	52.0 (11.7)	54.6 (10.5)	57.0 (10.6)
性別 (n) 女性/男性	65/20	59/23	66/19	76/12
体重 (kg) 平均値 (SD)	56.1 (12.0)	56.8 (10.3)	59.5 (10.5)	54.9 (9.3)
ベースライン時のリウマトイド因子陽性 n (%)	59 (69.4)	56 (68.3)	57 (67.1)	60 (68.2)
関節リウマチの罹病期間 (年) 平均値 (SD)	2.2 (1.3)	2.3 (1.3)	2.3 (1.4)	2.3 (1.3)
骨粗鬆症の合併 n (%)	12 (14.1)	10 (12.2)	12 (14.1)	23 (26.1)
ベースライン時の副腎皮質ホルモンの投与歴 n (%)	36 (42.4)	37 (45.1)	37 (43.5)	37 (42.0)
ベースライン時のメトトレキサートの投与量 n 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	84 8.0 (2.0) 8.0 (6.0、8.0) 6.0、16.0	82 8.4 (2.2) 8.0 (8.0、8.0) 6.0、16.0	85 8.3 (2.0) 8.0 (6.0、10.0) 6.0、16.0	87 7.6 (1.8) 8.0 (6.0、8.0) 6.0、16.0
modified Sharp 法による TSS 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	11.4 (14.5) 6.5 (2.0、13.5) 0.0、77.5	10.0 (14.0) 5.0 (2.5、12.5) 0.0、104.5	12.7 (16.6) 5.5 (2.5、16.5) 0.0、88.0	13.6 (24.0) 4.0 (1.5、12.0) 0.0、129.5
骨びらんスコア 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	6.4 (7.8) 3.5 (1.5、9.0) 0.0、40.5	5.9 (6.8) 3.8 (2.0、8.5) 0.0、50.0	7.4 (8.7) 3.5 (2.0、8.5) 0.0、47.0	6.6 (10.3) 3.0 (1.0、8.0) 0.0、63.5
JSN スコア 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	5.0 (8.3) 1.5 (0.0、7.0) 0.0、46.0	4.1 (8.1) 1.3 (0.0、3.5) 0.0、54.5	5.3 (8.7) 1.5 (0.0、7.5) 0.0、41.0	6.9 (14.3) 1.0 (0.0、5.3) 0.0、70.0
腰椎 (L1-L4) 骨密度 (Hologic 社製) (g/cm ²) n 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	58 0.9 (0.2) 0.9 (0.8、1.0) 0.6、1.3	61 0.9 (0.2) 0.9 (0.8、1.0) 0.5、1.5	57 0.9 (0.2) 0.9 (0.8、1.0) 0.6、1.3	65 0.9 (0.2) 0.8 (0.7、1.0) 0.5、1.4
腰椎 (L1-L4) 骨密度 (Lunar 社製) (g/cm ²) n 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	27 1.1 (0.2) 1.1 (0.9、1.2) 0.7、1.6	21 1.1 (0.2) 1.1 (1.0、1.2) 0.7、1.5	28 1.1 (0.2) 1.1 (0.9、1.2) 0.7、1.3	23 1.0 (0.2) 1.0 (0.9、1.2) 0.7、1.4

結果

i) 骨びらんスコアのベースラインからの変化量（主要評価項目及び副次評価項目）

12 ヶ月後における骨びらんスコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）は、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して有意な抑制が認められた（デノスマブ Q6M 群： $p=0.0082$ 、デノスマブ Q3M 群： $p=0.0036$ 、デノスマブ Q2M 群： $p<0.0001$ 、Shirley-Williams 検定）。

また、いずれの投与群においても、投与 6 ヶ月後（副次評価項目）から有意な抑制が認められた（デノスマブ Q6M 群： $p=0.0169$ 、Q3M 群： $p=0.0026$ 、Q2M 群： $p<0.0001$ 、Shirley-Williams 検定）。

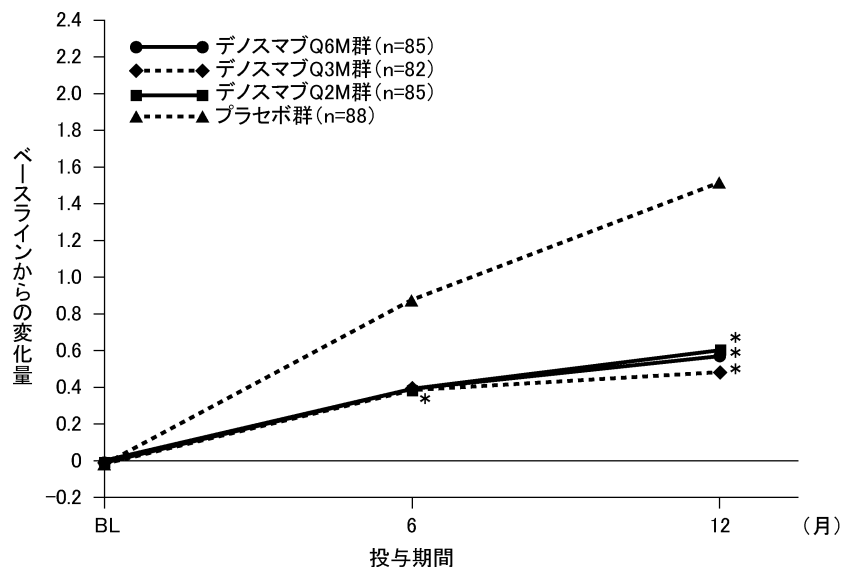


ii) TSS のベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 12 ヶ月後における TSS（関節破壊の評価スコア）のベースラインからの変化量は、いずれの投与群においても、プラセボ群に対して有意な抑制が認められた（デノスマブ Q6M 群： $p=0.0185$ 、デノスマブ Q3M 群： $p=0.0046$ 、デノスマブ Q2M 群： $p=0.0001$ 、Shirley-Williams 検定）。

また、デノスマブ Q2M 群では投与 6 ヶ月後から有意な抑制が認められた ($p=0.0054$, Shirley-Williams 検定)。

TSS のベースラインからの変化量

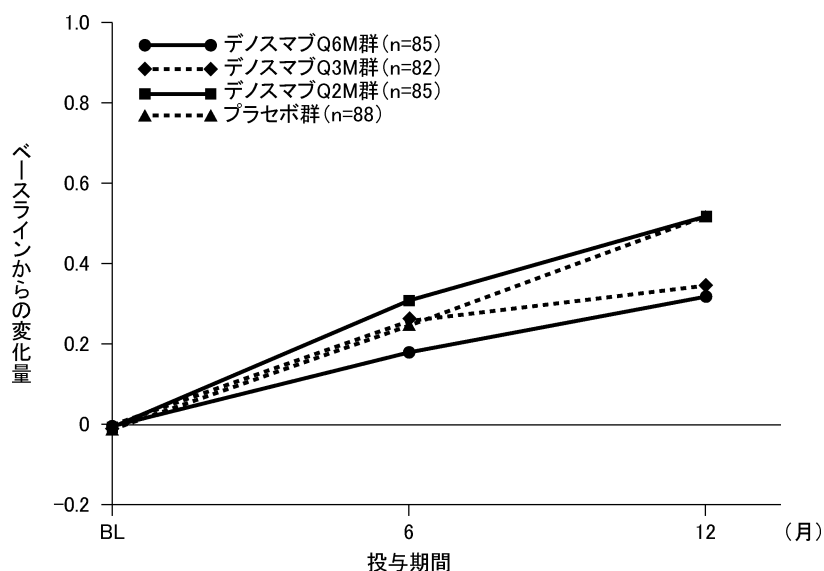


* $p < 0.025$ vs プラセボ群 (Shirley-Williams検定)
注) 6ヵ月時の有意差はデノスマブQ2M群のみ

iii) JSN スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

投与 12 ヶ月における JSN スコア (関節裂隙狭小化の評価スコア) のベースラインからの変化量 (平均値) は、デノスマブ Q6M 群、デノスマブ Q3M 群、デノスマブ Q2M 群、プラセボ群の順に、それぞれ 0.321、0.345、0.533、0.534 であった。

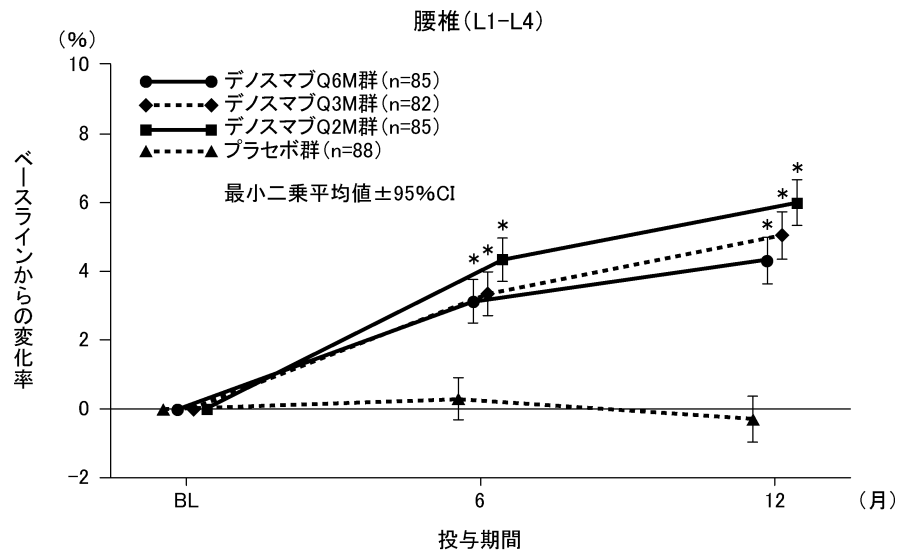
JSN スコアのベースラインからの変化量



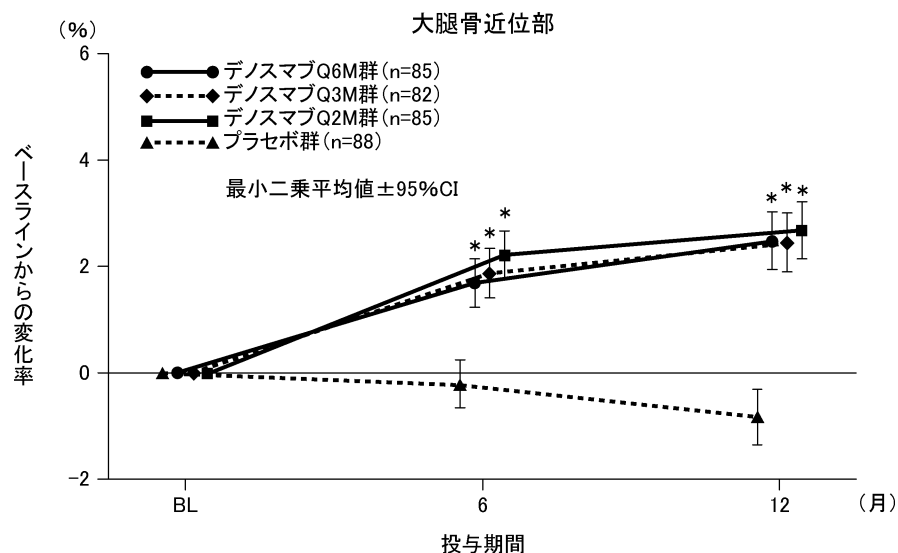
iv) 骨密度のベースラインからの変化率 (副次評価項目)

投与 12 ヶ月後における腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部骨密度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 ($p < 0.0001$ 、繰り返し測定モデル)。デノスマブは経時的に骨密度を増加させ、デノスマブ投与後初回測定時点である投与 6 ヶ月後から有意な増加が認められた ($p < 0.0001$ 、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



* p<0.0001 vs プラセボ群 (繰り返し測定モデル)



* p<0.0001 vs プラセボ群 (繰り返し測定モデル)

v) 安全性

副作用発現率は、デノスマブ Q6M 群、デノスマブ Q3M 群、デノスマブ Q2M 群、プラセボ群の順 (以下同様) に、それぞれ 18.6% (16/86 例)、14.1% (12/85 例)、20.7% (18/87 例)、18.2% (16/88 例) であった。そのうち、いずれかの投与群で 5% 以上に発現した事象は、肝機能異常 (0%、1.2% [1 例]、6.9% [6 例]、3.4% [3 例]) であった。

重篤な副作用は、デノスマブ Q6M 群では椎間板突出 1.2% (1 例)、デノスマブ Q3M 群では帯状疱疹、脳出血が各 1.2% (1 例)、プラセボ群で食道癌、大腸ポリープが各 1.1% (1 例) であった。

投与中止に至った副作用は、デノスマブ Q6M 群では免疫性血小板減少性紫斑病 1.2% (1 例)、デノスマブ Q3M 群で脳出血 1.2% (1 例)、デノスマブ Q2M 群では歯痛 1.1% (1 例) に認められた。また、副作用による死亡例は認められなかった。

(4) 検証的試験

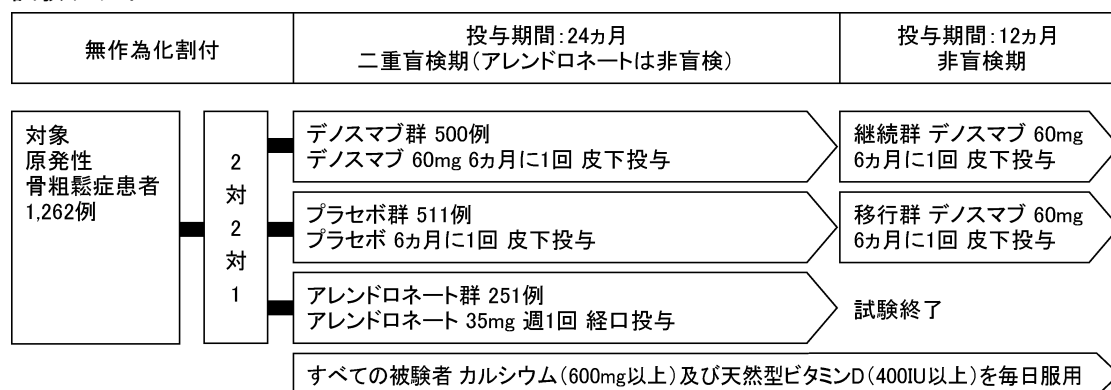
1) 有効性検証試験

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)]^{5,6)}

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）及び天然型ビタミン 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
解析計画	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）発生までの期間について、優越性を検証した。非椎体骨折発生までの期間などの骨折評価項目については有効性の主要評価項目と同様の解析を実施した。2 椎体以上の椎体骨折については、各期間でのリスク比とその 95%CI を算出するとともに、Fisher's exact test で粗発生率を比較した。腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度の測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと及び時点ごとに要約統計量を算出した。各骨代謝マーカーの測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと及び時点ごとに要約統計量を算出した。

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 ²)	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

24ヵ月間投与によるデノスマブ群及びプラセボ群の骨折発生率は表のとおりで、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%、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。

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 ^{a)}	3.6%	10.3%	66% (39%, 81%)	0.0001
新規椎体骨折 ^{b)}	2.2%	8.6%	74% (48%, 87%)	<0.0001
2 椎体以上の 椎体骨折 ^{c)}	0.4%	2.5%	83% (24%, 96%)	0.0124
骨粗鬆症による 主な非椎体骨折 ^{d)}	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

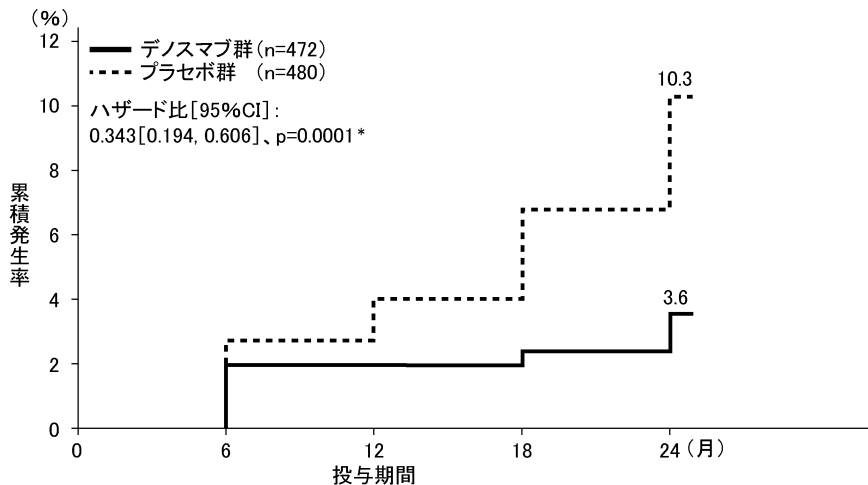
c) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が 2 椎体以上

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

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）（主要評価項目）

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



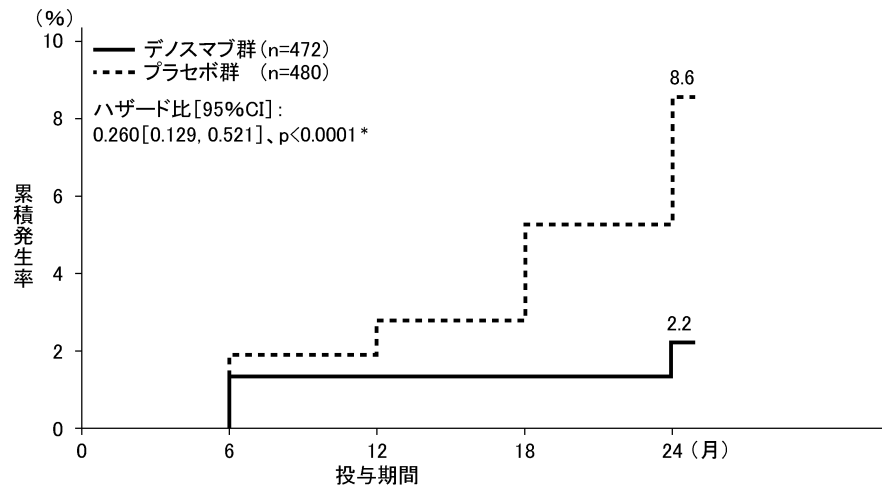
No. at Risk	0	6	12	18	24
デノスマブ群	467	467	440	428	409
プラセボ群	478	478	445	420	397

* grouped survival dataのログランク検定

②新規椎体骨折（副次評価項目）

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）。

新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



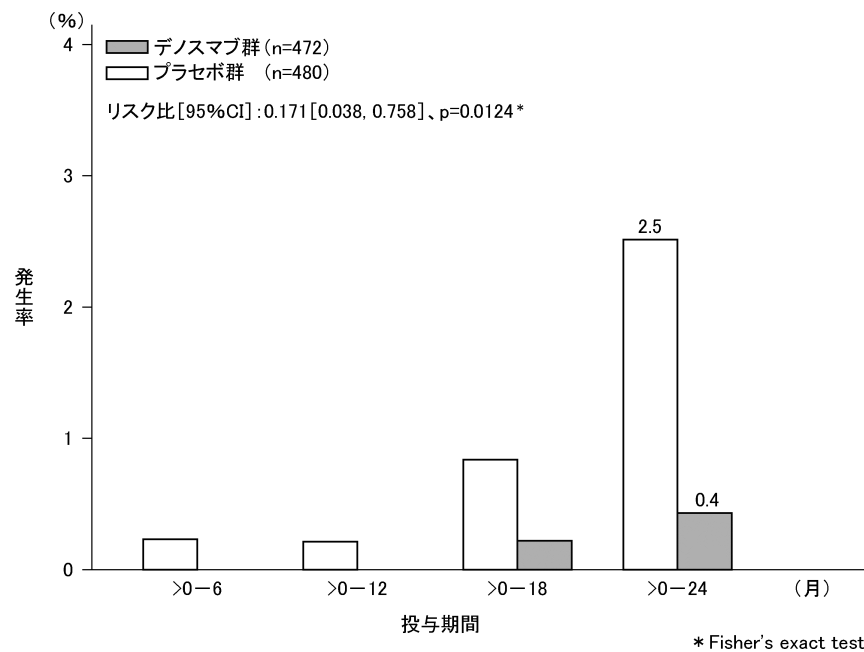
No. at Risk	0	6	12	18	24
デノスマブ群	467	467	443	431	414
プラセボ群	478	478	449	426	404

* 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）（副次評価項目）

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

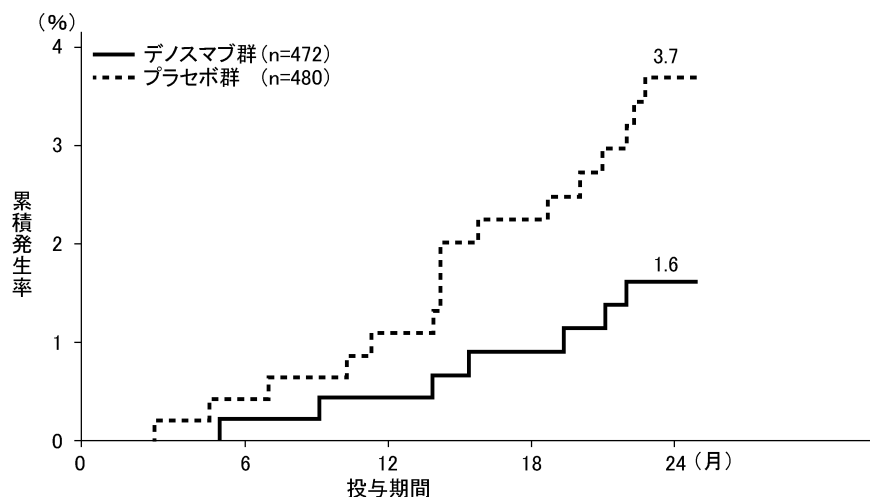


* Fisher's exact test

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〕（探索的評価項目）

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。

骨粗鬆症による主な非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



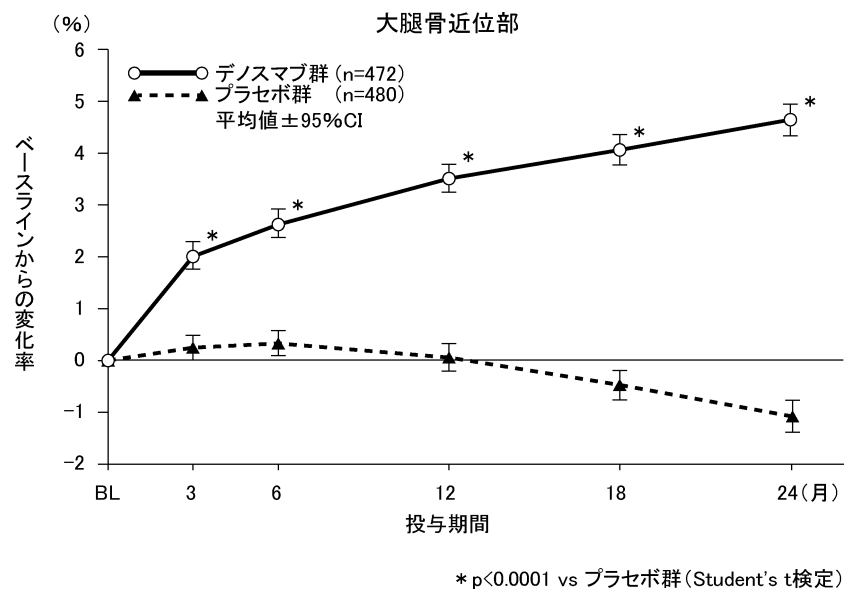
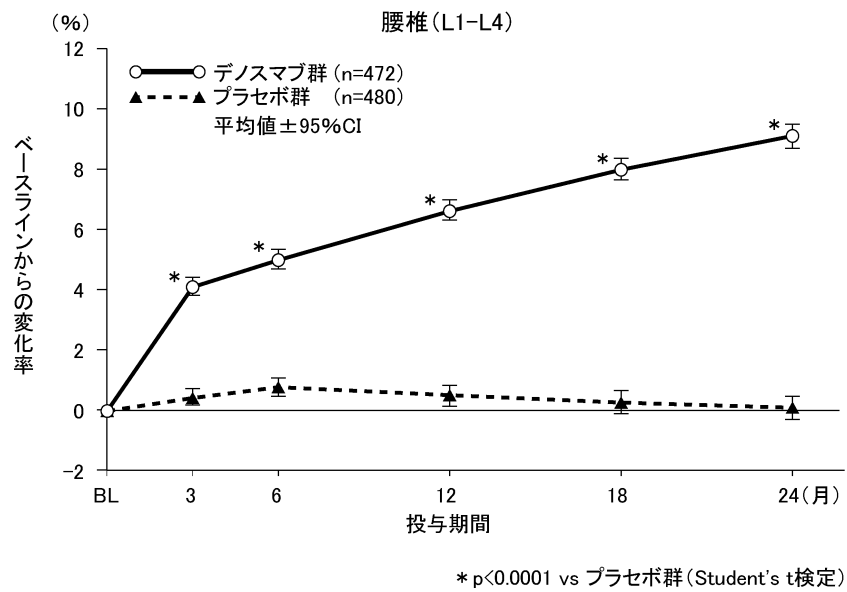
ii) 骨密度のベースラインからの変化率（副次評価項目）

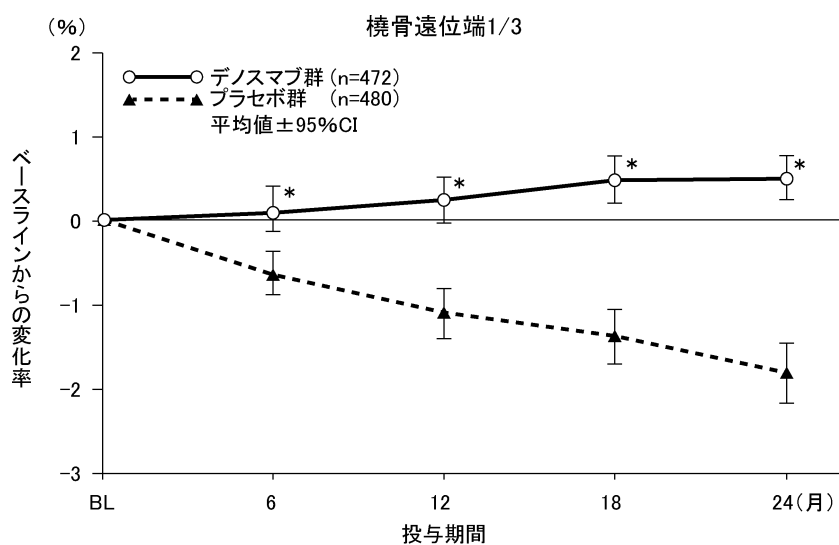
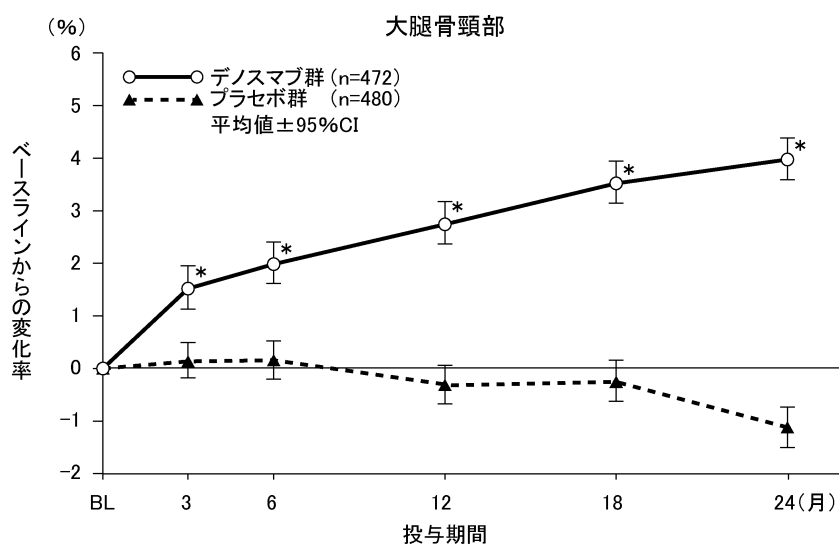
投与 24 ヶ月後における腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度のベースラインからの変化率は、プラセボ群に対して有意な増加が認められた ($p < 0.0001$, t 検定)。デノスマブは経時的に骨密度を増加させ、デノスマブ群では、プラセボ群に対して腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の骨密度は投与 3 ヶ月後、橈骨遠位端 1/3 骨密度は投与 6 ヶ月後（いずれも治験薬投与開始後の初回測定時点）から全ての時点で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$, t 検定)。

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%

骨密度のベースラインからの変化率



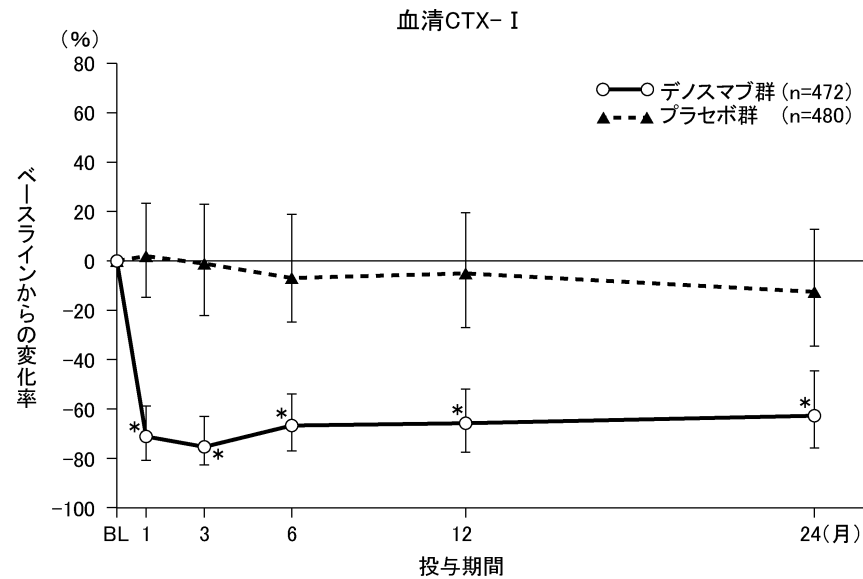


iii) 骨代謝マーカー（血清 CTX-1、BAP）のベースラインからの変化率（副次評価項目）

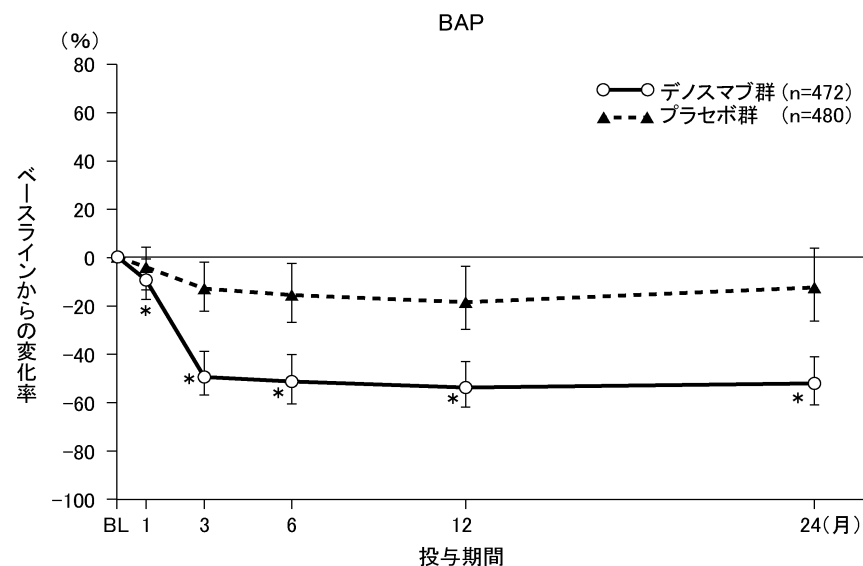
骨吸収マーカーである血清 CTX-1、及び骨形成マーカーである BAP は、初回測定時点であるデノスマブ投与 1 ヶ月後を含む全ての時点でデノスマブ群はプラセボ群に対して有意に低下した（各時点で $p < 0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定）。

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)



* p<0.0001 vs プラセボ群 (Wilcoxonの順位和検定)

iv) 安全性

24ヵ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。

重篤な副作用は、デノスマブ群では虫垂炎、乳癌、心不全、脳梗塞、胆石症、めまい、胃腸出血、肝機能異常、腰部脊柱管狭窄症、肺転移、くも膜下出血が各 0.2% (1 例)、プラセボ群では意識変容、狭心症、急性心不全、白内障、結腸癌、結腸ポリープ、高血圧、リンパ腫、卵巣癌が各 0.2% (1 例) に認められた。

投与中止に至った副作用は、デノスマブ群では非定型マイコバクテリア感染症、骨髄不全、乳癌、肺転移が各 0.2% (1 例)、プラセボ群では意識変容、狭心症、薬物過敏症、湿疹、甲状腺機能亢進症、リンパ腫、筋痙攣、ぶどう膜炎が各 0.2% (1 例) に認められた。

死亡に至った副作用は、デノスマブ群では心不全、くも膜下出血が各 0.2% (1 例)、プラセボ群で

は結腸癌、急性心不全が各 0.2%（1 例）に認められた。

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)

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%）、γ-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。

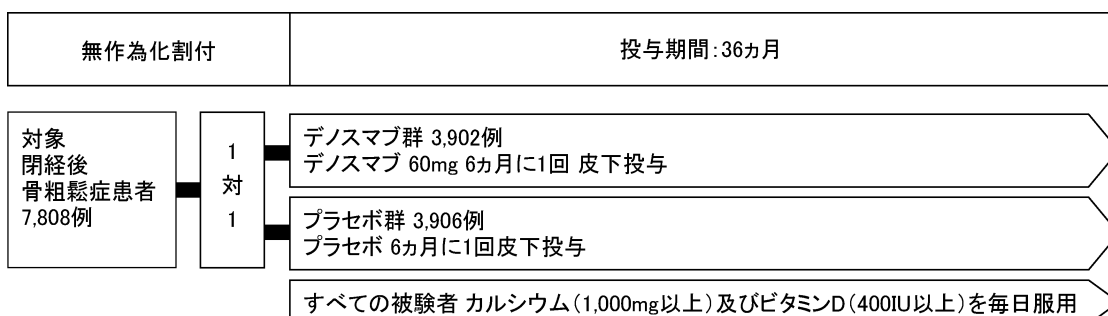
（「Ⅷ.8.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）

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>⁷⁾

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（1,000mg 以上）及び天然型ビタミン 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 ・大腿骨近位部骨折の発生率（年齢別）等
解析計画	新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折に関する検定は、多重性を考慮し階層手順を用いた。

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 ²)	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

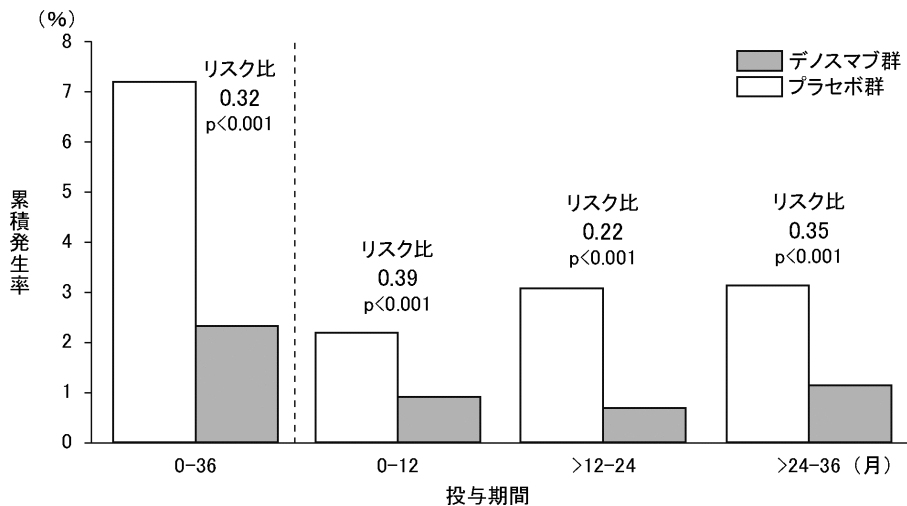
* 地域については、試験に組み入れられた全ての被験者を対象に集計：デノスマブ群 3,933 例、プラセボ群 3,935 例

結果

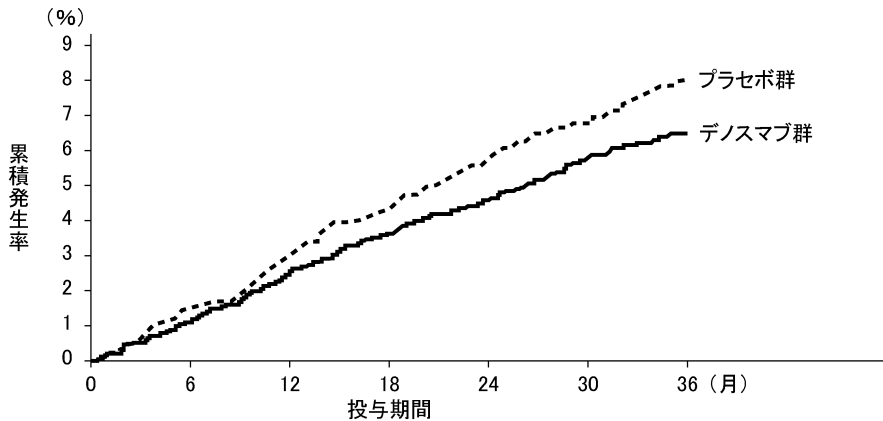
i) 骨折発生率 (主要評価項目及び副次評価項目)

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 (主要評価項目) 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 (副次評価項目) 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

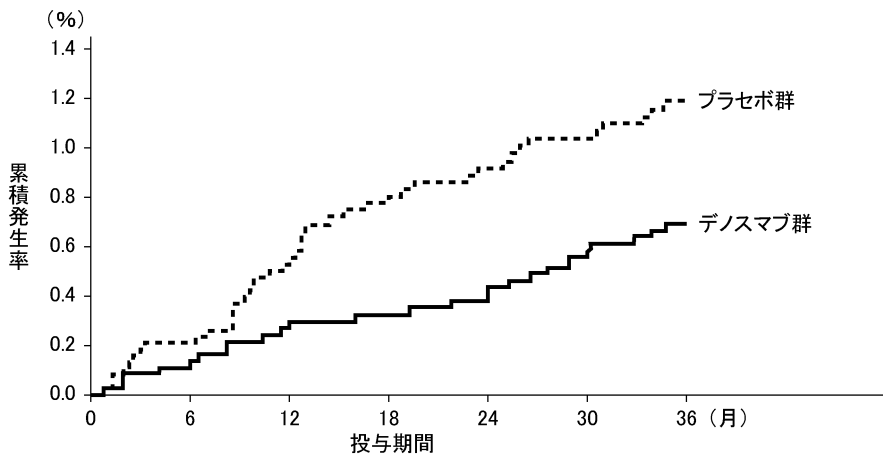


非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



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

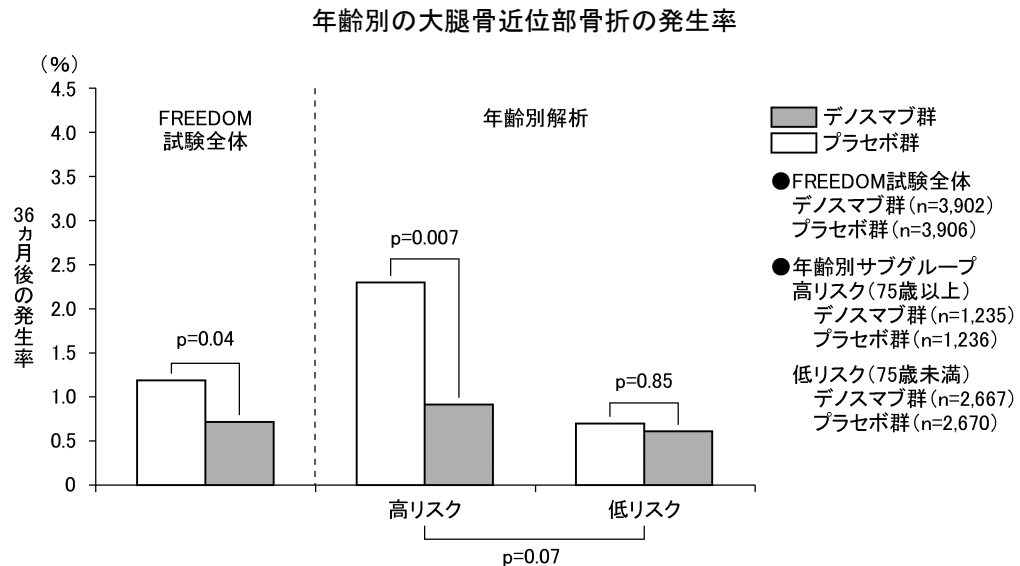
大腿骨近位部骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線



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：年齢別サブグループ解析（副次評価項目）>⁸⁾

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。また、試験全体のリスク低下 [95%CI] は40% [3%, 63%] (Cox 比例ハザードモデル、 $p=0.04$) 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、プラセボ群の順に12.0% (468/3,886例)、10.8% (419/3,876例) であった。いずれかの投与群で1%以上に発現した事象は、背部痛 (1.1% [44例]、1.1% [44例]) であった。

重篤な副作用は、それぞれ1.1% (41/3,886例)、0.7% (27/3,876例) に認められ、デノスマブ群で4例以上に発現した事象は、狭心症 (0.1% [4例]、<0.1% [1例])、乳癌 (0.1% [4例]、<0.1% [1例]) でした。

投与中止に至った副作用は、それぞれ0.9% (36例)、1.0% (37例) に認められ、デノスマブ群で4例以上に発現した事象は、頭痛 (0.1% [4例]、0.1% [4例])、無力症 (0.1% [4例]、0.1% [2例])、であった。

死亡に至った副作用は、デノスマブ群では小脳腫瘍、心筋梗塞、卵巣癌、膝炎、急性膵炎が各1例、プラセボ群では腺癌が1例に認められた。

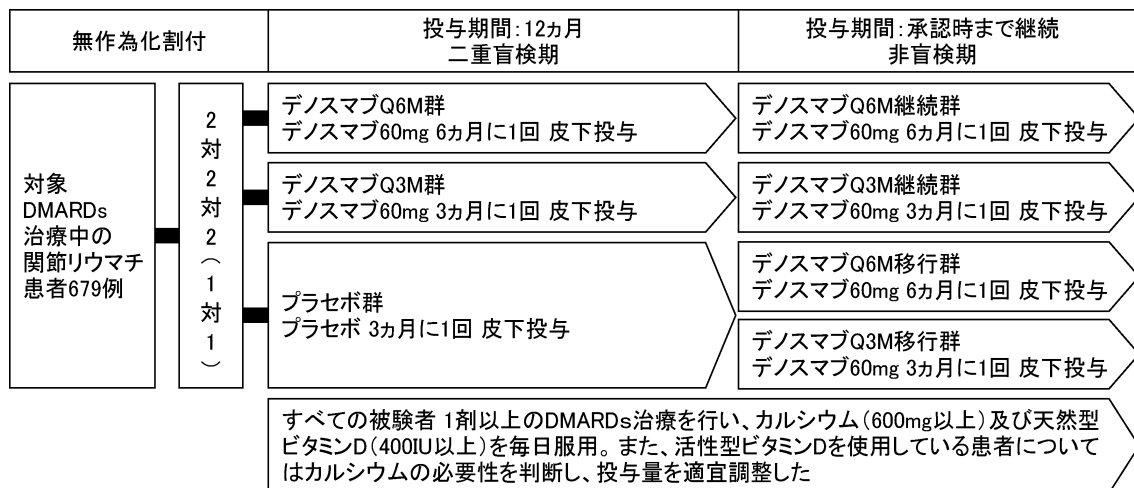
c) 関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 [関節破壊抑制試験 : DESIRABLE 試験 (AMG162-D-J301)]⁹⁾

方法

目的	DMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬) 治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回 (Q6M) 又は 3 ヶ月に 1 回 (Q3M)、12 ヶ月間皮下投与したときの関節破壊の進展抑制効果を検証する。また、併せてデノスマブ推奨用量の検討も行う。 さらに、デノスマブ 60mg を Q6M 又は Q3M で、本試験で目標とする適応症の承認取得時まで継続投与し、デノスマブを継続して投与する群については 12 ヶ月間以上の長期投与時の、プラセボからデノスマブに移行する群についてはデノスマブ投与時の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国内、第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	DMARDs 治療中の関節リウマチ患者 679 例 <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国リウマチ学会の関節リウマチ分類基準又は欧州リウマチ学会の関節リウマチ分類基準によって関節リウマチと診断され、罹病期間が 6 ヶ月以上 5 年未満である 20 歳以上の患者 (男女) ・ 治験薬投与開始前に少なくとも 8 週間、1 剤以上の DMARDs が投与されており、治験薬投与開始前 4 週間の各 DMARDs の用法用量が一定、かつ治験期間中に DMARDs の投与継続が可能な患者 ・ スクリーニング検査にて、遠位指節間関節 (distal interphalangeal : DIP) を除いた 58 関節中、腫脹関節が 6 個以上の患者 ・ スクリーニング検査時の、単純 X 線像にて modified Sharp 法の評価関節に骨びらんが認められるか、以下の基準のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ▶ CRP\geq1.0mg/dL かつ抗シトルリン化ペプチド (citrullinated peptide : CCP) 抗体陽性 ▶ CRP\geq1.0mg/dL かつリウマトイド因子陽性 ▶ 赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate : ESR) \geq28mm/hr かつ抗 CCP 抗体陽性 ▶ ESR\geq28mm/hr かつリウマトイド因子陽性
投与方法	【デノスマブ Q6M 群】 デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与後、さらに継続投与 【デノスマブ Q3M 群】 デノスマブ 60mg を 3 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与後、さらに継続投与 【プラセボ群】 プラセボを 3 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与後、デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、又は 3 ヶ月に 1 回皮下投与 ・ すべての被験者は併用治療として、1 剤以上の DMARDs 治療を行い、少なくともカルシウム (600mg 以上) 及び天然型ビタミン D (400IU 以上) を毎日服用した。また、活性型ビタミン D を使用している患者についてはカルシウムの必要性を判断し、投与量を適宜調整した。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 米国リウマチ学会機能分類基準により Class IV に分類された患者 ・ 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併、又は既往を有する患者 ・ 関節リウマチ治療に用いる生物学的製剤の治療歴がある患者
評価項目	【主要評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 12 ヶ月後における modified Sharp 法による TSS (Total Sharp Score) のベースラインからの変化量 【副次評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ・ modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量 (主要評価項目を除く) 及び変化量が 0.5 以下の患者の割合 ・ modified Sharp 法による骨びらんスコアのベースラインからの変化量 ・ modified Sharp 法による JSN (Joint Space Narrowing) スコアのベースラインからの変化量 ・ 骨密度 (腰椎 L1-L4) のベースラインからの変化率 ・ 骨代謝マーカー (血清 CTX-I) のベースラインからの変化率 【探索的評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ・ DAS28 ・ ACR コアセット反応率
解析計画	【主要評価項目】 投与開始 12 ヶ月後における TSS のベースラインからの変化量について、有意水準両側 5% の van Elteren 層別順位検定 (層別因子 : ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無) を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群を比較した。Overall type 1 error rate を 5% に保持するために、多重比較の調整に階層手順 (プラセボ群とデノスマブ Q3M 群の検定で有意となった場合に限り、プラセボ群とデノスマブ Q6M 群の検定を実施するという手順) を用いた。また、リウマトイド因子 (陽性、陰性)、抗 CCP 抗体 (陽性、陰性)、腫脹関節数のベースライン値 (<10、 \geq 10) 等のサブグループでサブグループ解析を実施した。

<p>【副次評価項目】 主要評価項目以外の modified Sharp 法による X 線画像スコア（TSS、骨びらんスコア、JSN スコア）のベースラインからの変化量（投与開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後）について、投与群ごと、時点ごとに主要評価項目と同様の解析（主解析、感度分析、及びサブグループ解析）を実施した。骨密度（腰椎 L1-L4）の測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと、時点ごと、測定機種ごとに要約統計量を算出した。変化率について、ANCOVA（固定因子：投与群、ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無、ベースライン値、測定機種、ベースライン値と測定機種の交互作用）を用いて、デノスマブの各投与群とプラセボ群を比較した。骨代謝マーカーの測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出した。変化率について、時点ごとに van Elteren 層別順位検定（層別因子：ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群を比較した。</p> <p>【探索的評価項目】 DAS28-CRP の変化量について、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出した。この解析では、欠測値の補完は行わなかった。繰り返し測定モデル（固定因子：投与群、時点、ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無、ベースライン値、及び投与群と時点の相互作用）を用いて時点ごとに各投与群とプラセボ群を比較した。投与開始 6 ヶ月後及び投与開始 12 ヶ月後の DAS28-CRP の寛解達成率について、投与群ごとに、寛解を達成した被験者数及びその割合を算出した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定（層別因子：ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いて、時点ごとに各投与群とプラセボ群を比較した。投与開始 6 ヶ月後及び投与開始 12 ヶ月後の ACR₂₀ 反応率について、投与群ごとに反応が得られた被験者数及びその割合を算出した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定（層別因子：ベースライン時の糖質コルチコイド使用の有無）を用いて、時点ごとに各投与群とプラセボ群を比較した。</p>

試験デザイン



患者背景

	デノスマブ Q6M 群 (n=217)	デノスマブ Q3M 群 (n=219)	プラセボ群 (n=218)
年齢 (歳) 平均値 (SD)	58.1 (12.3)	58.2 (12.0)	55.8 (11.7)
女性/男性 (n)	168/49	154/65	167/51
体重 (kg) 平均値 (SD)	55.7 (10.7)	57.3 (11.1)	57.1 (10.8)
ベースライン時のリウマトイド因子陽性 n (%)	140 (64.5)	128 (58.4)	137 (62.8)
関節リウマチの罹病期間 (年) 平均値 (SD)	2.2 (1.3)	2.2 (1.3)	2.1 (1.3)
骨粗鬆症の合併 n (%)	42 (19.4)	46 (21.0)	44 (20.2)
ベースライン時の副腎皮質ホルモンの投与歴 n (%)	73 (33.0)	68 (31.1)	69 (31.7)
ベースライン時のメトトレキサートの投与歴 n (%)	176 (81.1)	189 (86.3)	190 (87.2)
ベースライン時の DMARDs の投与歴 (メトトレキサート投与患者は除外) n (%)	96 (44.2)	77 (35.2)	80 (36.7)
ベースライン時のメトトレキサートの投与量 n 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	176 9.3 (3.1) 9.5 (8.0、12.0) 2.0、16.0	189 9.8 (3.0) 10.0 (8.0、12.0) 4.0、16.0	190 9.8 (3.3) 8.0 (8.0、12.0) 4.0、20.0
modified Sharp 法による TSS 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	15.9 (22.2) 9.0 (2.5、20.5) 0.0、201.5	15.2 (19.0) 7.5 (3.0、20.0) 0.0、141.0	13.1 (21.4) 5.8 (2.5、16.0) 0.0、177.5
骨びらんスコア 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	7.5 (10.1) 4.5 (1.5、10.0) 0.0、94.0	7.2 (9.4) 4.0 (1.5、8.5) 0.0、80.5	6.6 (10.6) 2.5 (1.5、8.0) 0.0、99.0
JSN スコア 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	8.4 (13.8) 3.0 (0.0、10.0) 0.0、107.5	8.0 (10.9) 3.0 (0.5、11.0) 0.0、60.5	6.6 (11.9) 2.5 (0.5、6.5) 0.0、78.5
腰椎 (L1-L4) 骨密度 (Hologic 社製) (g/cm ²) n 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	151 0.9 (0.2) 0.9 (0.8、1.0) 0.5、1.4	145 0.9 (0.2) 0.9 (0.8、1.0) 0.5、1.4	142 0.9 (0.2) 0.9 (0.8、1.0) 0.5、1.4
腰椎 (L1-L4) 骨密度 (Lunar 社製) (g/cm ²) n 平均値 (SD) 中央値 (Q1、Q3) 最小値、最大値	66 1.0 (0.2) 1.0 (0.9、1.1) 0.6、1.6	74 1.0 (0.2) 1.0 (0.9、1.1) 0.7、1.4	76 1.1 (0.2) 1.1 (1.0、1.2) 0.7、1.6

結果

i) mTSS のベースラインからの変化量（主要評価項目及び副次評価項目）

デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回投与した群（Q6M 群）、3 ヶ月に 1 回投与した群（Q3M 群）の両投与群ともに、投与 12 ヶ月後（主要評価項目）にプラセボ群に比べて mTSS(modified Total Sharp Score) の悪化が有意に抑制された（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群：p=0.0235、Q3M 群：p=0.0055）。また、両投与群ともに、投与 6 ヶ月後（副次評価項目）から有意な抑制が認められた（デノスマブ Q6M 群：p=0.0360、デノスマブ Q3M 群：p=0.0028、van Elteren 層別順位検定）。

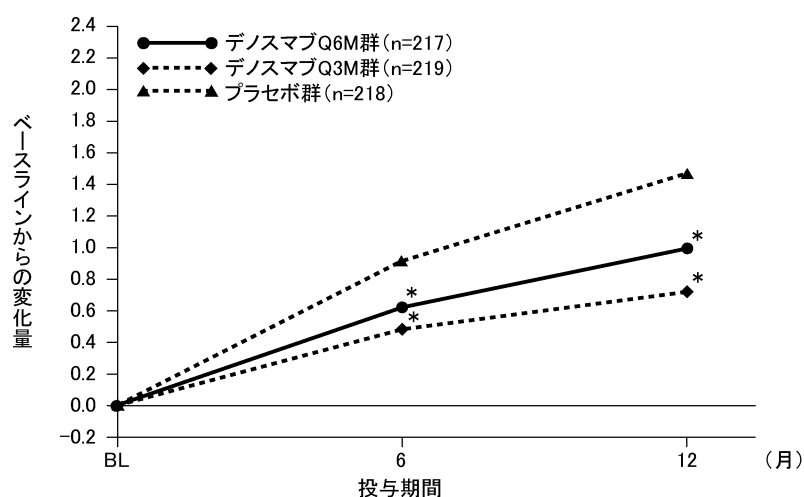
mTSS の変化量

	プラセボ n=218	デノスマブ 60mg 6 ヶ月に 1 回投与 n=217	デノスマブ 60mg 3 ヶ月に 1 回投与 n=219
ベースライン	13.14±21.44	15.92±22.21	15.17±18.97
	5.75 (2.50, 16.00)	9.00 (2.50, 20.50)	7.50 (3.00, 20.00)
投与 12 ヶ月後	14.63±22.49	16.91±23.47	15.89±19.65
	7.25 (3.00, 17.13)	9.00 (2.50, 23.00)	7.50 (3.00, 21.00)
変化量	1.49±3.76	0.99±3.77	0.72±2.32
	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.50)
p 値 ^{a)}	-	0.0235	0.0055

上段：算術平均値±標準偏差、下段：中央値（第 1 四分位点、第 3 四分位点）、欠測値は直線外挿法により補完した。

a) ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（有・無）を層とした van Elteren 層別順位検定。プラセボ群と Q3M 群、Q6M 群との対比較の順に階層が設定された階層手順により多重性を調整した。

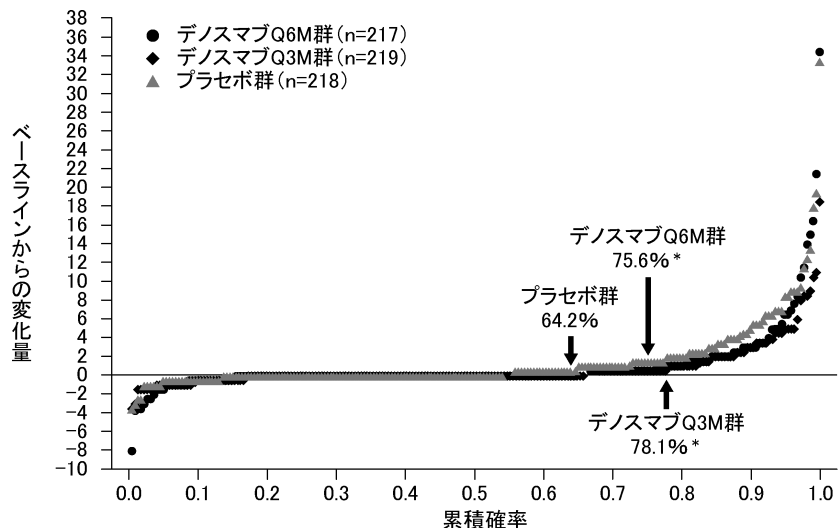
mTSS のベースラインからの変化量



* p<0.05 vs プラセボ群 (van Elteren 層別順位検定)

投与 12 ヶ月後における mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下（TSS 非進行）の患者の割合（副次評価項目）は、デノスマブ Q6M 群 75.6%、デノスマブ Q3M 群 78.1%、プラセボ群 64.2% であり、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して有意に高い割合であった（デノスマブ Q6M 群：p=0.0097、デノスマブ Q3M 群：p=0.0014、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

投与 12 ヶ月後の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率プロット



* p<0.05 vs プラセボ群 (Cochran-Mantel-Haenszel検定)

ii) 骨びらんスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

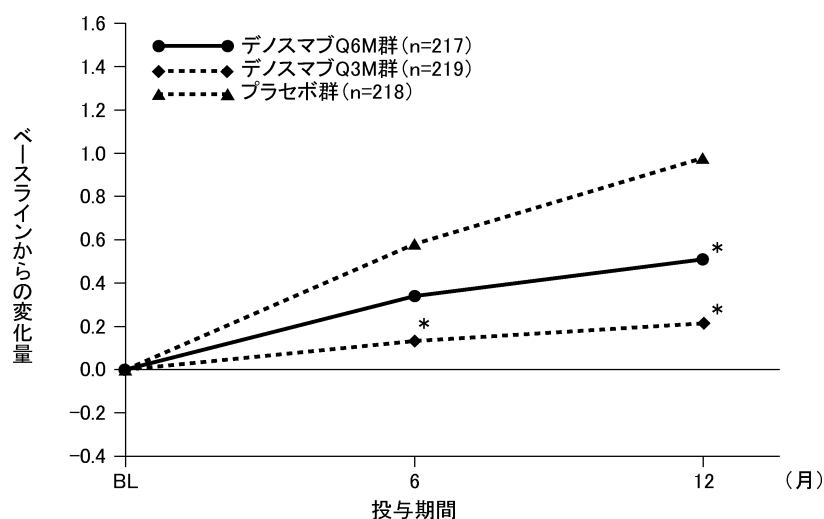
投与 12 ヶ月後における骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、デノスマブ Q6M 群及び Q3M 群ともにプラセボ群に対して有意な抑制が認められた (デノスマブ Q6M 群 : p=0.0104、デノスマブ Q3M 群 : p=0.0001、van Elteren 層別順位検定)。また、デノスマブ Q3M 群では投与 6 ヶ月後から有意な抑制が認められた (p=0.0002、van Elteren 層別順位検定)。

骨びらんスコアの変化量

	プラセボ n=218	デノスマブ 60mg 6 ヶ月に 1 回投与 n=217	デノスマブ 60mg 3 ヶ月に 1 回投与 n=219
ベースライン	6.55±10.58	7.53±10.11	7.16±9.41
	2.50 (1.50, 8.00)	4.50 (1.50, 10.00)	4.00 (1.50, 8.50)
投与 12 ヶ月後	7.53±11.47	8.04±10.58	7.38±9.59
	3.50 (1.50, 9.00)	4.50 (1.50, 10.50)	4.00 (1.50, 9.00)
変化量	0.98±2.48	0.51±2.15	0.22±0.95
	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.00)

上段 : 算術平均値±標準偏差、下段 : 中央値 (第 1 四分位点, 第 3 四分位点)、欠測値は直線外挿法により補完した。

骨びらんスコアのベースラインからの変化量



* p < 0.05 vs プラセボ群 (van Elteren 層別順位検定)

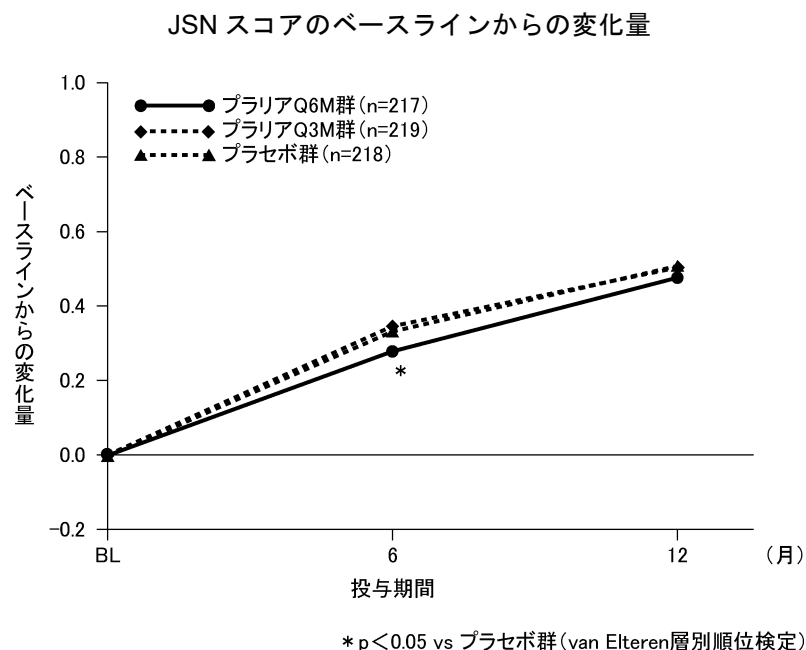
iii) JSN スコア (関節裂隙狭小化の評価スコア) のベースラインからの変化量 (副次評価項目)

投与 12 ヶ月後における JSN スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は、デノスマブ Q6M 群、デノスマブ Q3M 群、プラセボ群の順に、それぞれ 0.48、0.50、0.51 であり、JSN スコアに影響しなかった。

JSN スコアの変化量

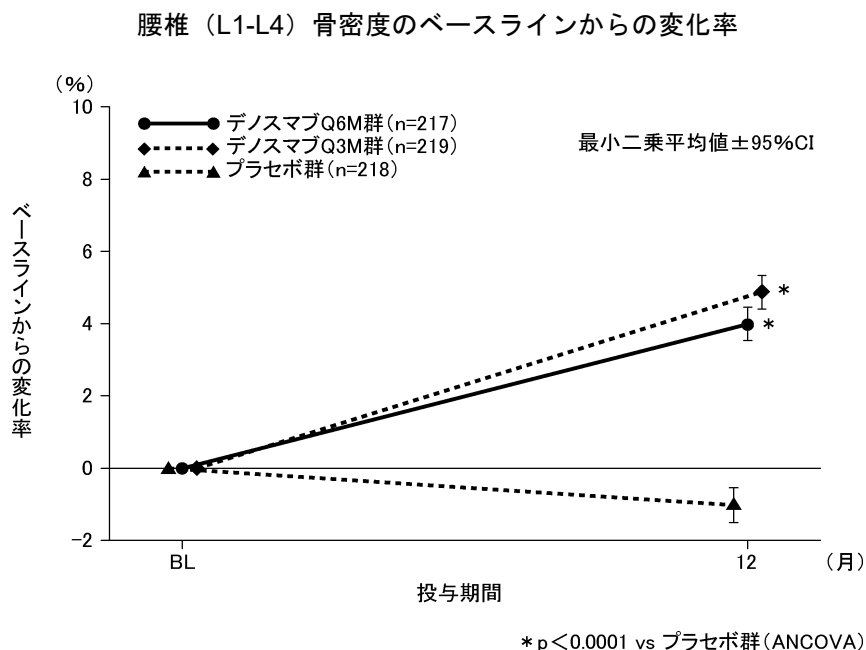
	プラセボ n=218	デノスマブ 60mg 6 ヶ月に 1 回投与 n=217	デノスマブ 60mg 3 ヶ月に 1 回投与 n=219
ベースライン	6.59 ± 11.94	8.39 ± 13.82	8.01 ± 10.86
	2.50 (0.50, 6.50)	3.00 (0.00, 10.00)	3.00 (0.50, 11.00)
投与 12 ヶ月後	7.10 ± 12.25	8.87 ± 14.60	8.51 ± 11.35
	2.50 (0.50, 8.00)	3.50 (0.00, 11.00)	3.50 (0.50, 12.50)
変化量	0.51 ± 1.72	0.48 ± 2.08	0.50 ± 1.76
	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)

上段：算術平均値 ± 標準偏差、下段：中央値 (第 1 四分位点, 第 3 四分位点)、欠測値は直線外挿法により補完した。



iv) 骨密度のベースラインからの変化率 (副次評価項目)

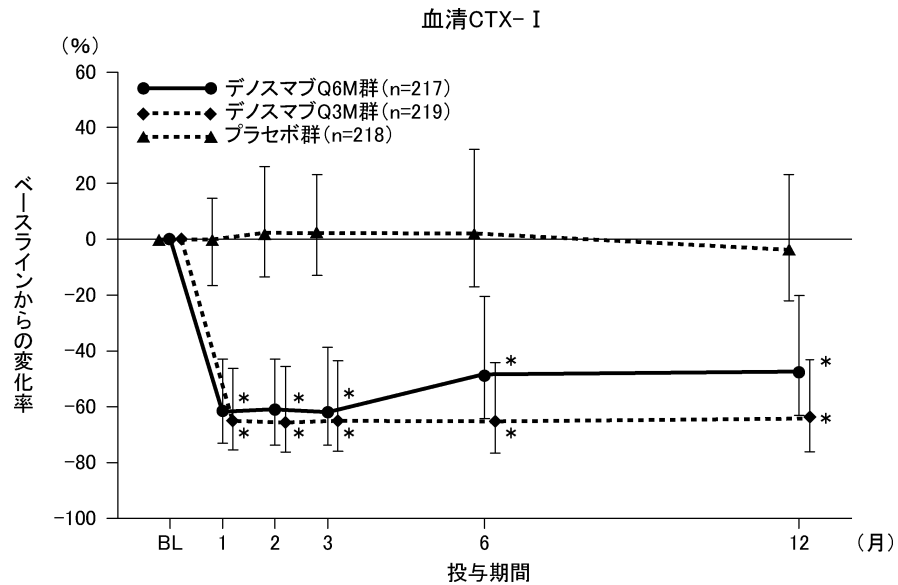
投与 12 ヶ月後における腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率は、プラセボ群に対して有意な増加が認められた (p<0.0001、ANCOVA)。



v) 骨代謝マーカー (血清 CTX-I) のベースラインからの変化率 (副次評価項目)

骨吸収マーカーである血清 CTX-I は、投与後の最初の測定時点である投与 1 ヶ月後から低下が認められ、いずれの投与群もベースライン値と比較して低い値を示した。

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））

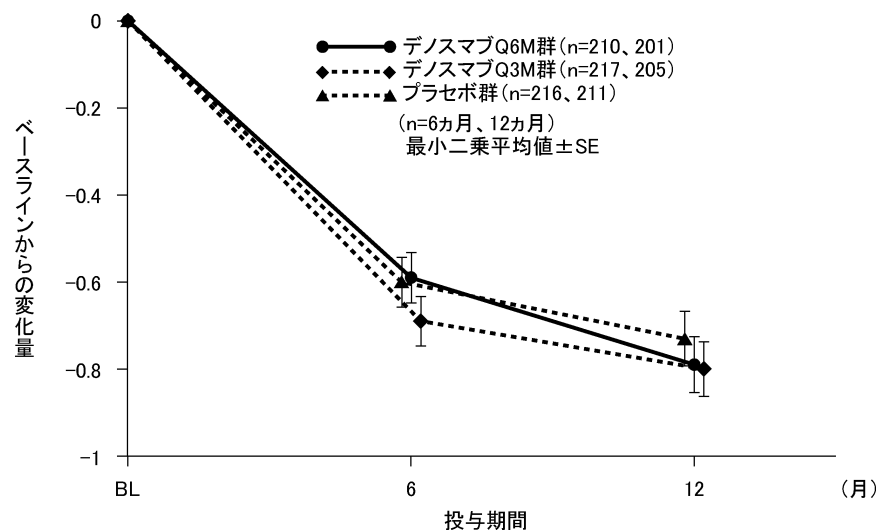


* p<0.0001 vs プラセボ群 (van Elteren層別順位検定)

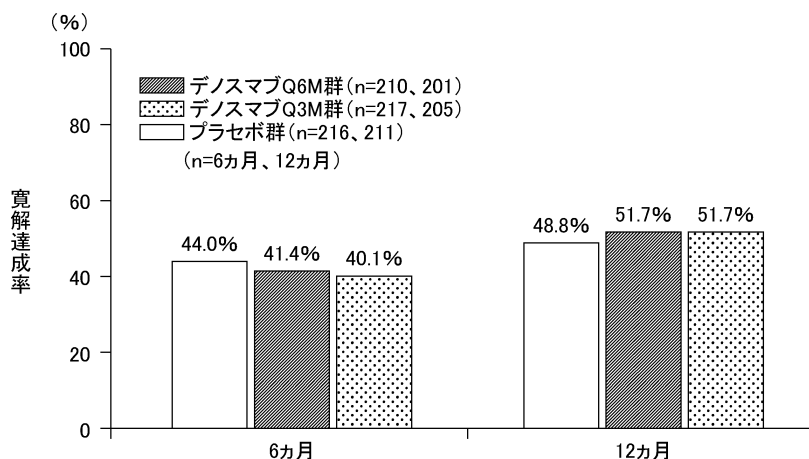
vi) DAS28 のベースラインからの変化量及び寛解達成率（参考情報）（探索的評価項目）

投与 12 ヶ月後の DAS28-CRP（関節リウマチの疾患活動性を示す指標）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値（SE））は、デノスマブ Q6M 群 -0.79 （ 0.064 ）、デノスマブ Q3M 群 -0.80 （ 0.063 ）、プラセボ群 -0.73 （ 0.063 ）であった。また、投与 12 ヶ月後の DAS28-CRP の寛解達成率は、デノスマブ Q6M 群 51.7%、デノスマブ Q3M 群 51.7%、プラセボ群 48.8%であった。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量



DAS28-CRP の寛解達成率



(注) DAS (Disease Activity Score)

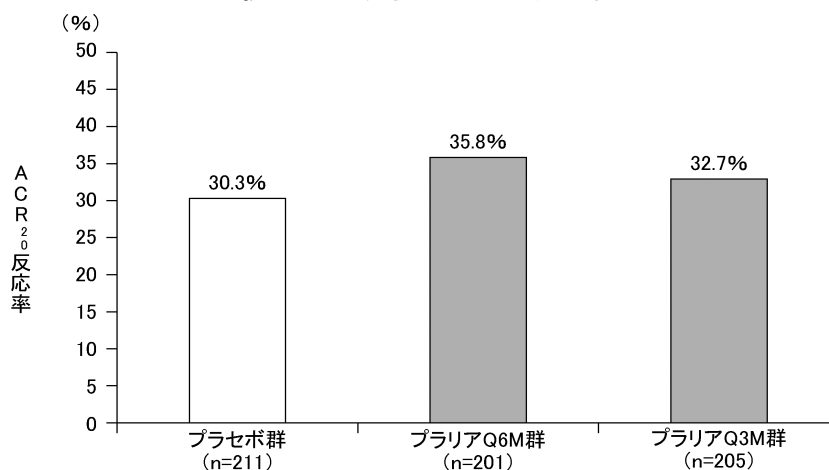
DAS28-CRP：関節の疼痛（圧痛）の数、関節の腫脹の数、患者全般評価のVAS*、C反応性蛋白（CRP）を総合して判定する指標。2.6未満を寛解と定義

*VAS（visual analogue scale）：0～100mmの水平な直線上に痛みを患者に印をつけてもらい、その長さをもって痛みを数値化する方法

vii) ACR コアセット反応率（参考情報）（探索的評価項目）

投与12ヵ月後のACRコアセットの20%（ACR₂₀）反応率は、Q6M群、Q3M群、プラセボ群でそれぞれ35.8%（72/201例）、32.7%（67/205例）、30.3%（64/211例）であり、本剤群とプラセボ群で差は認められなかった。

投与12ヵ月後のACR₂₀反応率



(注) ACR コアセット

米国リウマチ協会（ACR）が作成した評価基準。以下の①と②の項目で、それぞれ20%以上の改善があり、③～⑦のうち、3項目で20%以上の改善が認められる場合、ACR コアセット20%反応率（ACR₂₀）達成と判定する。

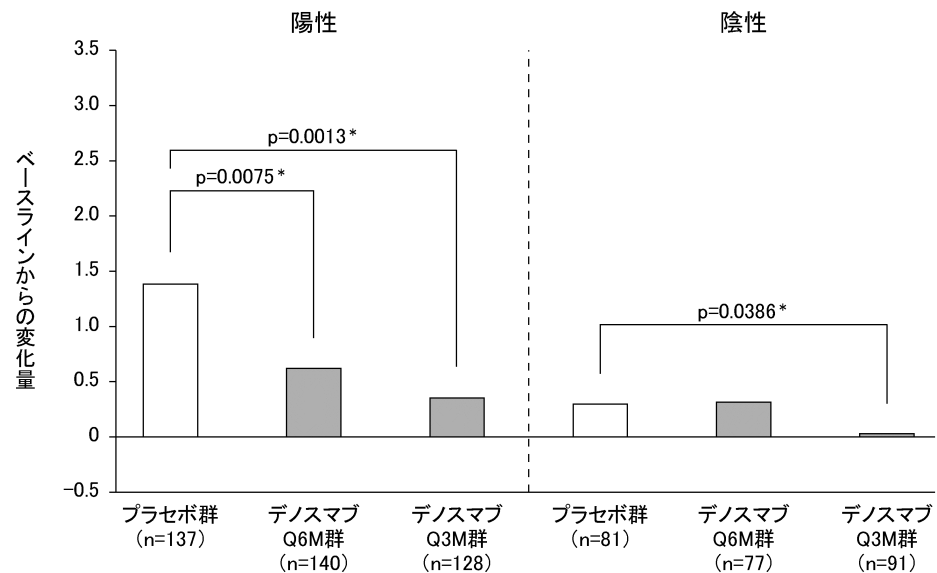
- ①疼痛関節数 ②腫脹関節数 ③患者による疼痛のVAS ④患者による全般活動性のVAS
- ⑤医師による全般活動性のVAS ⑥患者による身体機能評価（HAQ*）
- ⑦C反応性蛋白（CRP）、血液沈降速度（ESR）の値

*HAQ（Health Assessment Questionnaire）：身体的要素としての機能障害の程度を評価するための患者自身が行うアンケート

viii) 患者背景別骨びらんスコアのベースラインからの変化量（サブグループ解析）

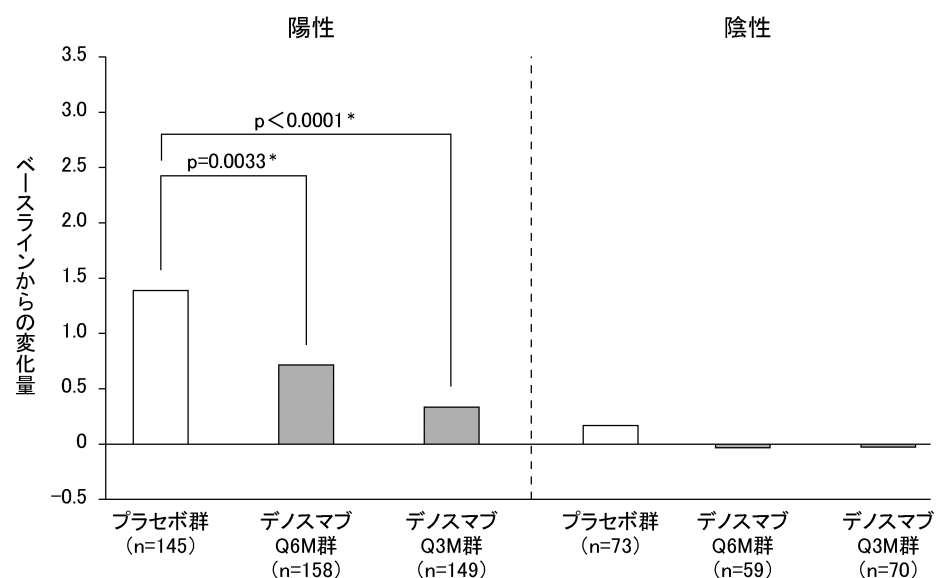
関節及び骨破壊進行のリスクファクターであるリウマトイド因子、抗 CCP 抗体の状態別、及び疾患活動性の指標である腫脹関節数の状態別に、骨びらんスコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析を行った。その結果、リウマトイド因子陽性及び抗 CCP 抗体陽性の高リスク患者において、投与 12 ヶ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して有意な抑制が認められた（van Elteren 層別順位検定）。

リウマトイド因子（陽性、陰性）別、投与 12 ヶ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量



* van Elteren層別順位検定

抗 CCP 抗体（陽性、陰性）別、投与 12 ヶ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量

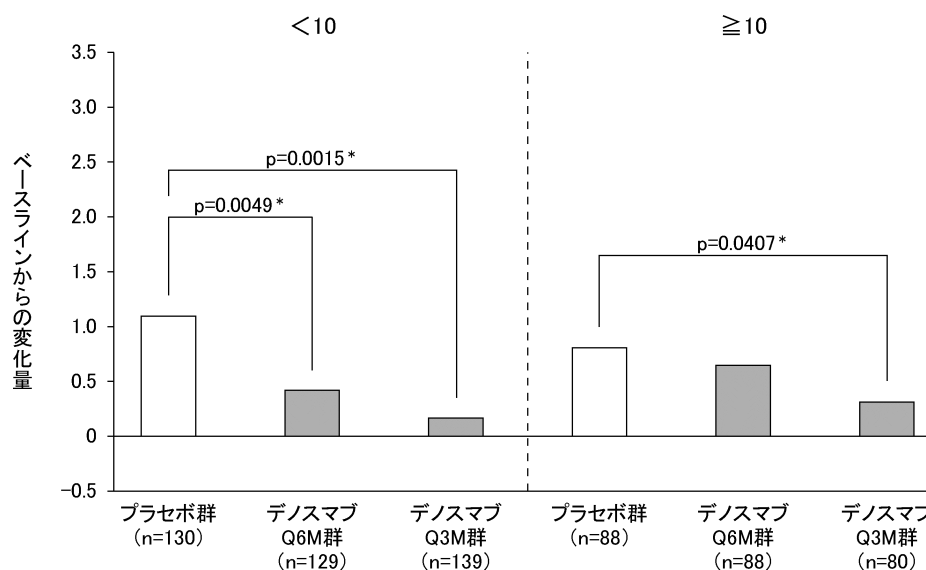


* van Elteren層別順位検定

ベースラインの腫脹関節数が 10 未満の患者において、投与 12 ヶ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して有意な抑制が認められたが（デノスマブ Q6M 群：p=0.0049、デノスマブ Q3M 群：p=0.0015、van Elteren 層別順位検定）、ベ

ースラインの腫脹関節数が 10 以上の高リスク患者においては、デノスマブ Q3M 群でのみプラセボ群に対して有意な抑制が認められた (p=0.0407、van Elteren 層別順位検定)。

腫脹関節数 (<10、≥10) 別、投与 12 ヶ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量



* van Elteren層別順位検定

ix) 安全性

①副作用

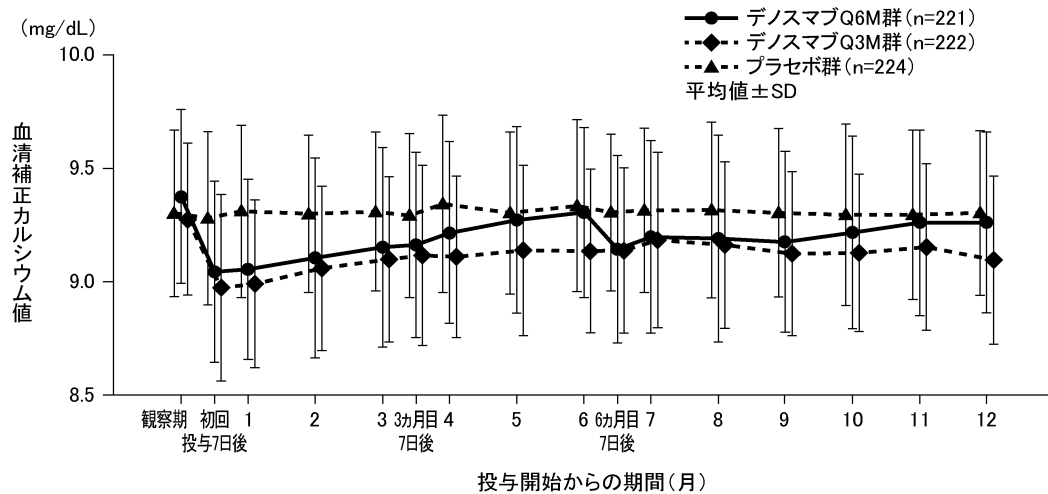
二重盲検期の副作用発現率は、デノスマブ Q6M 群、デノスマブ Q3M 群、プラセボ群の順 (以下同様) に、それぞれ 17.2% (38/221 例)、16.2% (36/222 例)、17.0% (38/224 例) であった。デノスマブのいずれかの投与群で 2%以上に発現した事象は、慢性胃炎 (2.7% [6 例]、0.5% [1 例]、0%) であった。重篤な副作用は、デノスマブ Q6M 群では肺扁平上皮癌、顎膿瘍、脳幹梗塞、間質性肺疾患が各 0.5% (1 例)、デノスマブ Q3M 群ではリンパ増殖性障害、直腸癌、間質性肺疾患、心室性頻脈、血小板数減少が各 0.5% (1 例)、プラセボ群では肺の悪性腫瘍、憩室炎、突発性難聴が各 0.4% (1 例) であった。投与中止に至った副作用は、デノスマブ Q6M 群では肺扁平上皮癌、間質性肺疾患、多型紅斑が各 0.5% (1 例)、デノスマブ Q3M 群ではリンパ増殖性障害、直腸癌、間質性肺疾患、心室性頻脈が各 0.5% (1 例)、プラセボ群では肺の悪性腫瘍、末梢性浮腫、肝機能異常が各 0.4% (1 例) であった。死亡に至った副作用は、デノスマブ Q3M 群の間質性肺疾患 0.5% (1 例) であった。

総症例 651 例中 152 例 (23.3%) 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、慢性胃炎 16 例 (2.5%)、低カルシウム血症 14 例 (2.2%) 等であった。(「VIII.8.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)

②血清補正カルシウム値

二重盲検期の血清補正カルシウム値は、デノスマブ初回投与 7 日後 (最初の測定日) に血清補正カルシウム値の最大の低下が認められた。デノスマブ 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、デノスマブ Q6M 群と比べ低い値で推移した。

血清補正カルシウム値の変動



- * 1 関節リウマチ患者にデノスマブ60mgを6か月に1回(Q6M群)、又は3か月に1回(Q3M群)、12ヵ月皮下投与した。
- * 2 カルシウム600mg以上及び天然型ビタミンD 400IU以上をスクリーニング検査時より治験終了時、又は中止時まで毎日投与した。ただし、活性型ビタミンDを使用している患者についてはカルシウムの必要性を判断し、投与量を適宜調整した。
- * 3 血清カルシウム値の測定は、観察期、投与日、投与後1ヵ月ごと、初回投与7日後、3ヵ月目の投与7日後、及び6ヵ月目の投与7日後、もしくは中止時に実施した。

注) 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た。

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

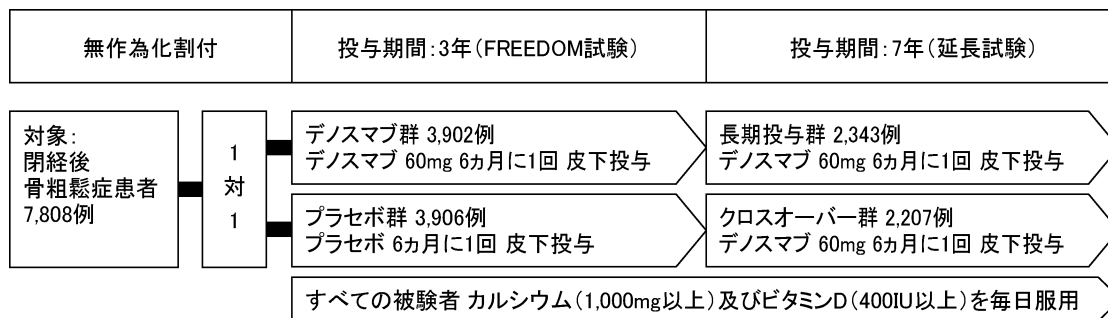
2) 安全性試験

第Ⅲ相臨床試験：FREEDOM 延長試験（20060289）〔最終報告〕＜参考：外国人データ＞¹⁰⁾

方法

目的	FREEDOM 試験 [「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験 b) 第Ⅲ相臨床試験」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（10年後の最終解析結果報告）
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 か月に 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：クロスオーバー群）なお、すべての被験者は併用治療として、カルシウム（1,000mg 以上）及び天然型ビタミン 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】 腰椎及び大腿骨近位部の骨密度の測定値、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
解析計画	【骨密度の変化率】 治療法、年齢層、通院、ベースライン値、骨密度計の種類、通院治療による相互作用、骨密度計の種類の違いによるベースライン値の補正を共変量とし、最尤法に基づく混合効果モデルで解析した。

試験デザイン

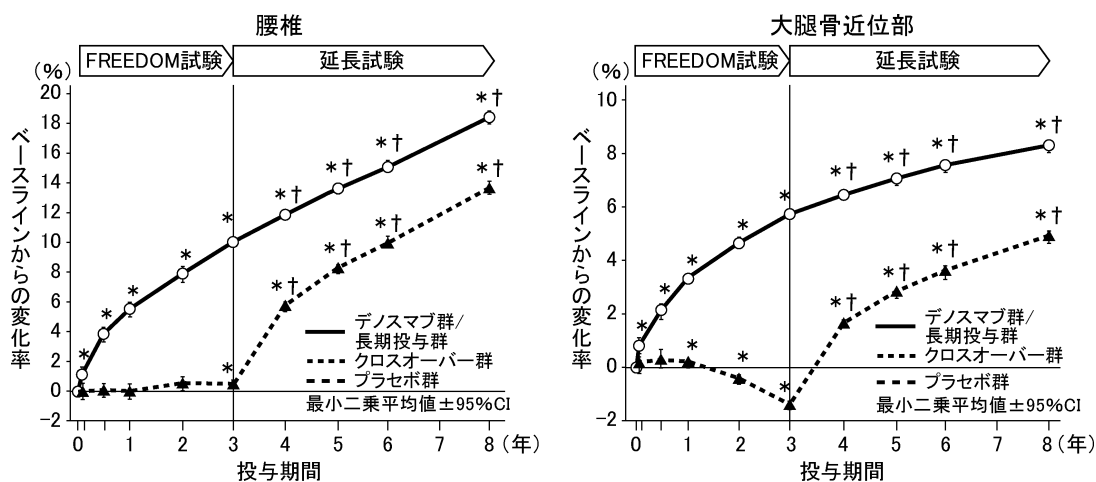


結果

i) 骨密度のベースラインからの変化率 (副次評価項目)

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



*p<0.05 vs FREEDOM試験ベースライン
†p<0.05 vs 延長試験ベースライン
いずれも最尤法に基づく繰り返し測定法に関する混合効果モデル

ii) 安全性

FREEDOM 延長試験における有害事象の発現率は以下のとおりであった。

デノスマブ群/長期投与群

(/100患者・年)	FREEDOM試験 (1~3年)				延長試験 (1~7年)					
	1年 (n=3,879)	2年 (n=3,682)	3年 (n=3,487)	4年 (n=2,343)	5年 (n=2,244)	6年 (n=2,067)	7年 (n=1,867)	8年 (n=1,743)	9年 (n=1,585)	10年 (n=1,451)
すべての有害事象	188.5	154.9	131.6	134.9	117.3	114.8	121.0	107.6	109.5	95.8
感染	37.7	31.9	31.0	30.2	26.8	27.5	28.9	27.0	27.0	23.0
悪性腫瘍	1.8	1.5	2.2	1.9	2.5	1.9	2.8	1.7	2.6	1.6
湿疹	1.6	1.1	0.9	1.0	1.3	1.1	0.7	0.8	0.9	1.3
低カルシウム血症	0	0	0	0	<0.1	0	<0.1	<0.1	0	0.1
膵炎	<0.1	<0.1	<0.1	0	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0
重篤な有害事象	11.8	11.2	12.0	10.8	13.1	12.3	15.6	11.5	13.1	12.3
感染	1.5	1.6	1.6	1.3	1.2	1.7	2.4	1.2	1.5	2.6
蜂巣炎又は丹毒	0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.1	0	0.2	<0.1	0.1
致命的な有害事象	0.6	0.6	0.7	0.4	0.8	0.9	1.3	0.7	1.0	0.9
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0.2	<0.1	0	<0.1	<0.1
非定型大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	<0.1	0	0	0

プラセボ群/クロスオーバー群

(/100患者・年)	FREEDOM 試験 (1~3年) (プラセボ投与)			延長試験 (1~7年) (デノスマブ投与) *						
	- (n=3,883)	- (n=3,687)	- (n=3,454)	1年 (n=2,206)	2年 (n=2,105)	3年 (n=1,965)	4年 (n=1,756)	5年 (n=1,646)	6年 (n=1,515)	7年 (n=1,394)
すべての有害事象	189.5	156.3	132.8	132.4	112.5	110.4	123.3	102.8	103.9	92.7
感染	38.6	33.9	31.7	30.8	27.5	26.0	27.6	25.1	26.9	23.2
悪性腫瘍	1.8	1.6	1.5	1.9	1.7	2.1	2.8	2.2	2.6	2.7
湿疹	0.8	0.5	0.6	1.0	1.0	1.1	1.3	1.0	0.8	0.8
低カルシウム血症	<0.1	0	<0.1	0.2	<0.1	0	<0.1	0.2	0	0
膵炎	<0.1	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0	0	<0.1	<0.1
重篤な有害事象	11.7	11.9	10.8	12.4	12.2	12.5	12.4	12.6	12.9	12.7
感染	1.1	1.4	1.4	1.6	1.5	1.1	1.6	1.3	2.2	2.1
蜂巣炎又は丹毒	0	0	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0.1	0.1	<0.1
致命的な有害事象	0.8	0.8	1.0	0.9	0.6	0.5	0.7	0.9	1.0	1.7
顎骨壊死	0	0	0	0	0.1	0	<0.1	0	0.1	<0.1
非定型大腿骨骨折	0	0	0	0	0	<0.1	0	0	0	0

n=薬剤投与を1回以上受け、各年のはじめに試験を継続していた女性

*1例がデノスマブの投与を受けておらず、安全性評価から除外された

(5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 骨粗鬆症患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査¹¹⁾（終了）

目的	使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的とした。なお、本調査は使用成績調査も兼ねた。
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨粗鬆症と診断され、本剤を初めて投与された患者
実施期間	調査期間：2013年7月～2017年12月（4.5年間）
観察期間	投与開始後3年間。中止・脱落症例はその時点までとした。
症例数	登録症例数 3,609 例、安全性及び有効性解析対象例数 3,534 例
調査結果	副作用発現割合は 8.4%（298/3,534 例）で、主な副作用（10 例以上）は低カルシウム血症 3.9%（138/3,534 例）、低リン酸血症 1.0%（34/3,534 例）、悪心 0.3%（10/3,534 例）であった。男性及び女性における副作用発現割合はそれぞれ 12.7%（46/362 例）及び 7.9%（252/3,172 例）であり、性別による大きな差は認められなかった。また、性別による副作用の種類に差は認められず、副作用の転帰にも大きな違いは認められなかった。多変量解析の結果、低カルシウム血症関連事象発現のリスク因子は、クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、本剤投与開始前のビスフォスフォネート製剤の使用歴無、本剤投与開始前のカルシウム製剤及びビタミン D 製剤の使用歴有、本剤投与開始前の血清カルシウム 8.5mg/dL 未満、並びにカルシウム製剤又はビタミン D 製剤の併用であった。 Kaplan-Meier 法を用いて算出した、本剤投与開始 36 ヶ月後の累積新規脆弱性骨折の発生率は、3.3%であった。本剤投与開始 36 ヶ月後の男女別の新規脆弱性骨折の発症割合は女性 2.6%（82/3,172 例）、男性 3.3%（12/362 例）であり、大きな差は認められなかった。腰椎骨密度のベースラインからの変化率は、本剤投与開始 36 ヶ月後 11.4%で、増加が認められた。男女別の変化率は女性 11.6%、男性 9.9%であり、大きな差は認められなかった。

② 関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（実施中）

関節リウマチ患者を対象に、本剤の使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的とする。

③ 製造販売後データベース調査（低カルシウム血症）（実施中）

関節リウマチ罹患患者を対象集団とし、2017年7月3日以降に本剤が初回投与された患者群での低カルシウム血症発現リスクの程度を、本剤非投与患者群と比較して評価することを目的とする。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

1) 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：非投与期の結果（20040132-48M）¹²⁾

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、骨吸収マーカーである血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド濃度は、治療中（最終投与から 6 ヶ月目まで）は投与前より低値で維持されたが、治療中止後 3 ヶ月及び 6 ヶ月目（最終投与からそれぞれ 9 ヶ月及び 12 ヶ月目）にはそれぞれ投与前の 1.3 倍及び 1.6 倍（中央値）に増加した後、治療中止後 18 ヶ月目（最終投与から 24 ヶ月目）に投与前と同程度まで低下した。腰椎骨密度は、治療中止後 12 ヶ月目（最終投与から 18 ヶ月目）に投与前と同程度まで低下した。

2) 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の追跡調査¹³⁾

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（FREEDOM 試験：20030216）及びその非盲検継続試験（FREEDOM 延長試験：20060289）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 ヶ月以降）の骨折発生を追跡調査した結果、多発性新規椎体骨折は本剤群 3.4%（34/1,001 例）、プラセボ群 2.1%（10/470 例）に認められ、本剤群における発現までの期間は、最終投与から 12.4 ヶ月（中央値）であった。

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

〈骨粗鬆症〉

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水和物、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 D₃ 製剤等
 〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

該当しない

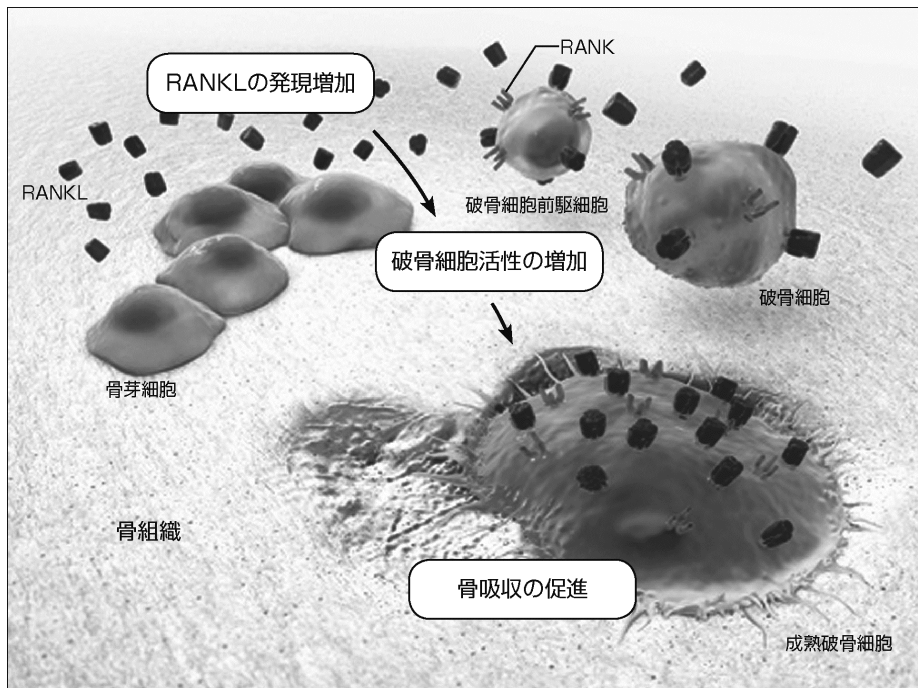
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

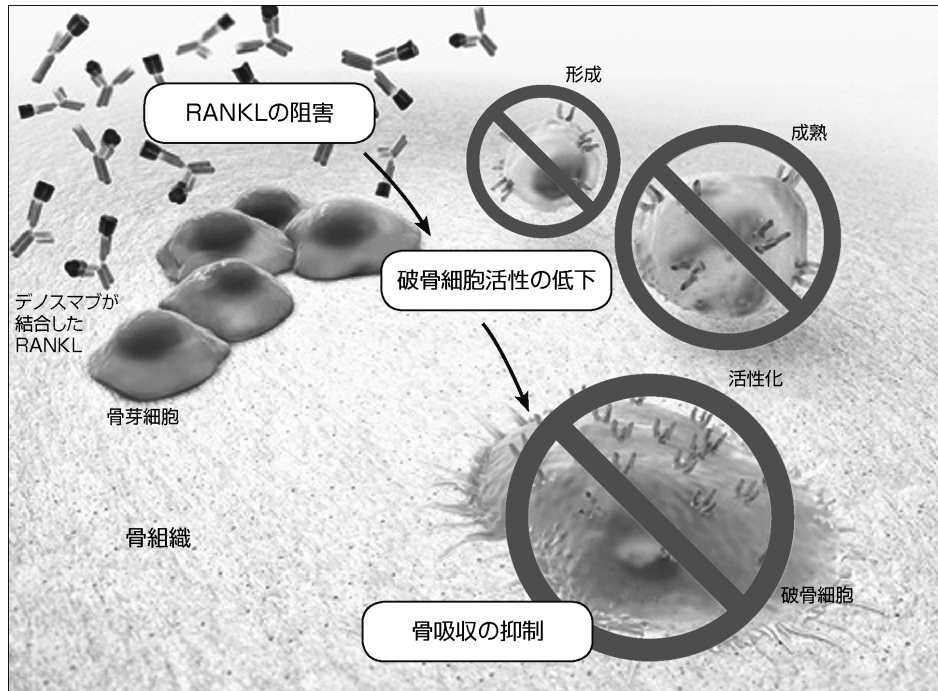
デノスマブは特異的かつ高い親和性でヒト RANKL に結合するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。RANKL は膜結合型あるいは可溶性として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体である RANK を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である¹⁴⁾。デノスマブは RANK/RANKL 経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する¹⁵⁾。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられる^{16,17,18)}。以下に、骨粗鬆症の発症メカニズムとデノスマブの作用機序、関節リウマチ患者における関節破壊のメカニズムとデノスマブの作用機序の模式図を示した。

骨粗鬆症の発症メカニズム



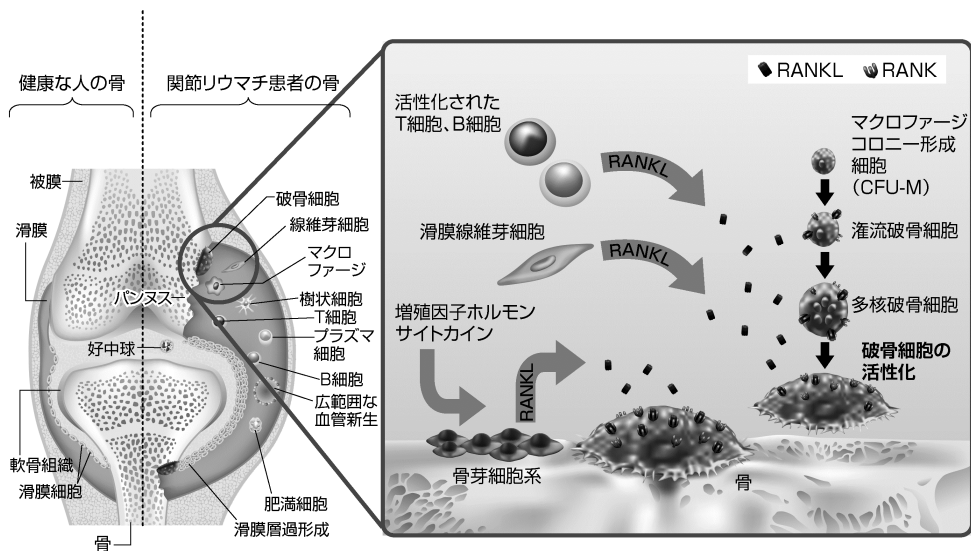
- ・骨では、破骨細胞による骨吸収と、骨芽細胞による骨形成により、絶えず新陳代謝が行われている。骨粗鬆症では、骨芽細胞による RANKL の発現が増加している。
- ・RANKL は膜結合型あるいは可溶性として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体である RANK を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する骨吸収に必須のメディエーターである¹⁴⁾。
- ・RANKL の発現が増加することにより、破骨細胞の形成、機能、生存が亢進し、骨吸収が促進される。骨吸収の促進は骨密度及び骨強度を低下させ、その結果、骨折リスクが増加する。

デノスマブの作用機序



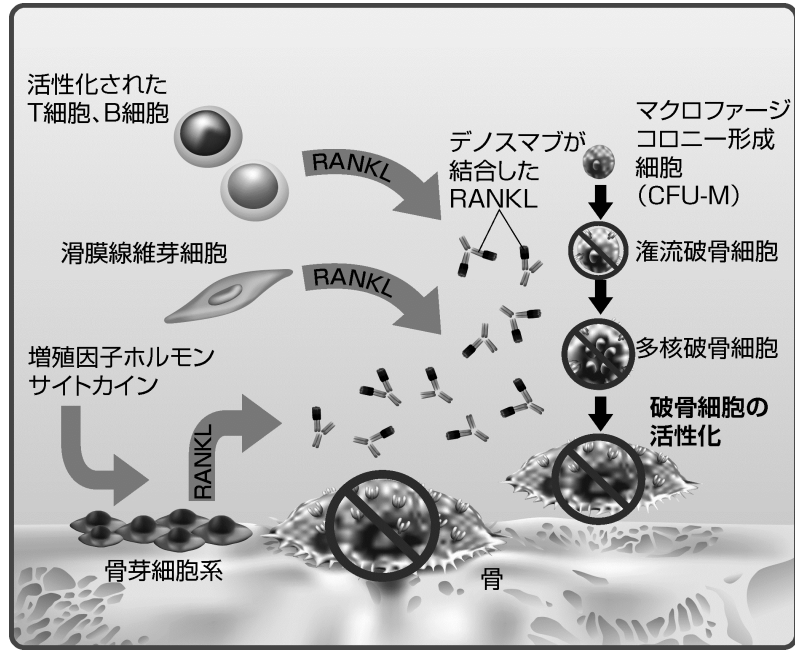
- ・デノスマブは RANKL を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で、ヒト RANKL に高い特異性と親和性で結合する¹⁵⁾。
- ・デノスマブは RANKL に特異的に結合することにより RANKL の RANK への結合を阻害し、破骨細胞の形成を抑制する。その結果、骨吸収が抑制され、皮質骨及び海綿骨の骨量が増加して骨強度が増強すると考えられる¹⁵⁻¹⁸⁾。

関節リウマチ患者における骨びらん進行のメカニズム



- ・ RANKL は骨破壊に必要な破骨細胞分化因子である。
- ・関節局所において、活性化された T 細胞及び活性化された B 細胞の浸潤や滑膜線維芽細胞の異常増殖が起こり、これらの細胞において RANKL が高発現し、破骨細胞の形成、機能、生存が亢進され、関節近傍の骨破壊を誘発していると考えられる^{19,20)}。

デノスマブの作用機序



- ・ RANKL は骨破壊に必要な破骨細胞分化因子である。
- ・ 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、破骨細胞の活性化を抑制する。

(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) 15)

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 α 、TNF β 、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 α 、TNF β 、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 α 、TNF β 、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 α 、TNF β 、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) 21)

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酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b (TRACP-5b) 濃度が有意に低下し、骨密度が増加した¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

4) 骨折治癒に及ぼす影響（マウス）²²⁾

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。

5) 関節炎に及ぼす影響（ラット）^{23,24,25)}

ラット関節炎モデル動物に、デノスマブのサロゲート分子であるオステオプロテゲリン-免疫グロブリン結晶化フラグメント (OPG-Fc) 3mg/kg を関節炎発症後に 2 日に 1 回、5 回皮下投与すると、足関節の炎症には影響しなかったが、骨密度の増加並びに破骨細胞数、血清及び足関節組織抽出液中 TRAP-5b 濃度の減少が認められた。

(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）>¹⁾

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

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

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

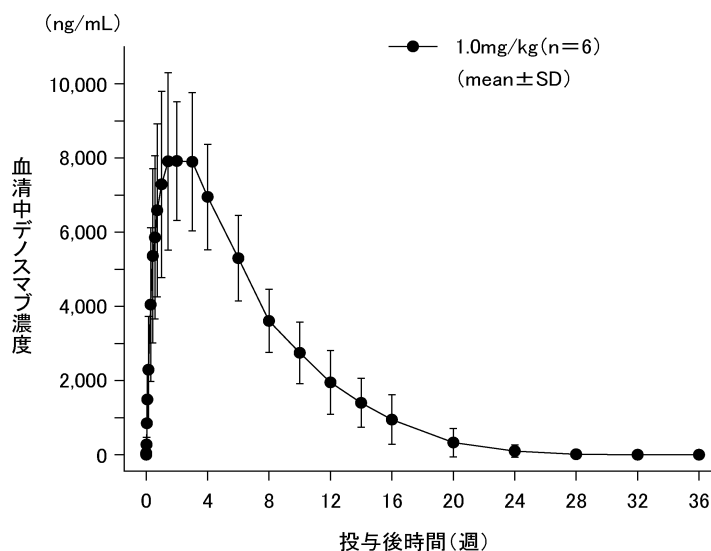
投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^a)$ (日)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$)	CL/F (mL/日/kg)
0.03	6	99.6 ± 25.8	7.00 (7~10)	2.06 ± 0.53	15.3 ± 4.2
0.1	6	492 ± 166	12.0 (7~21)	15.2 ± 6.7	8.31 ± 4.97
0.3	6	1,910 ± 658	14.0 (7~21)	84.3 ± 20.1	3.72 ± 0.89
1.0	6	8,690 ± 2,170	14.0 (10~21)	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)

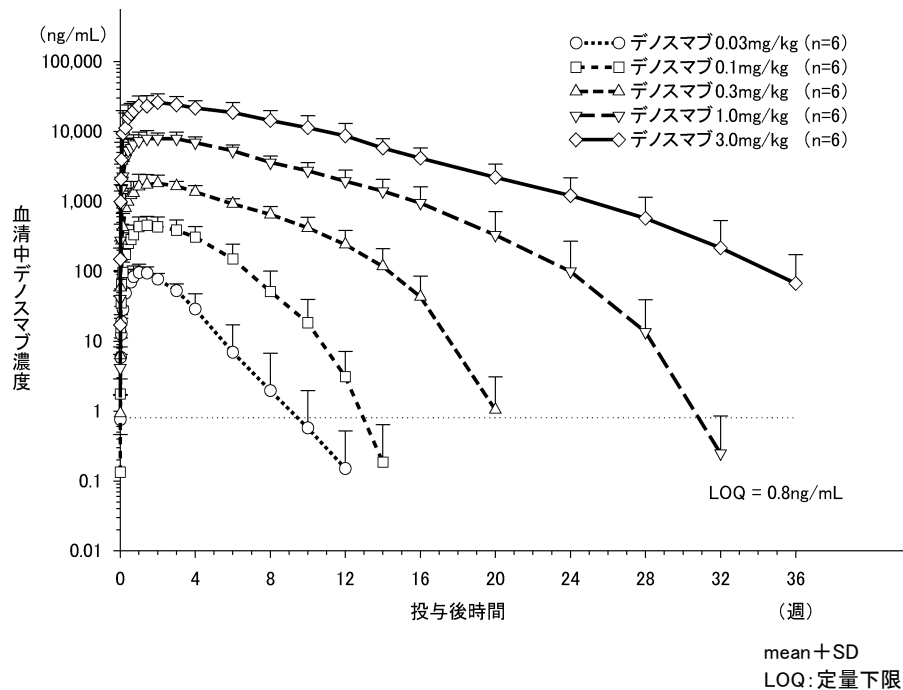
CL/F : 見かけのクリアランス

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



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及び用量は、以下のとおりである。

〈骨粗鬆症〉

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。

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

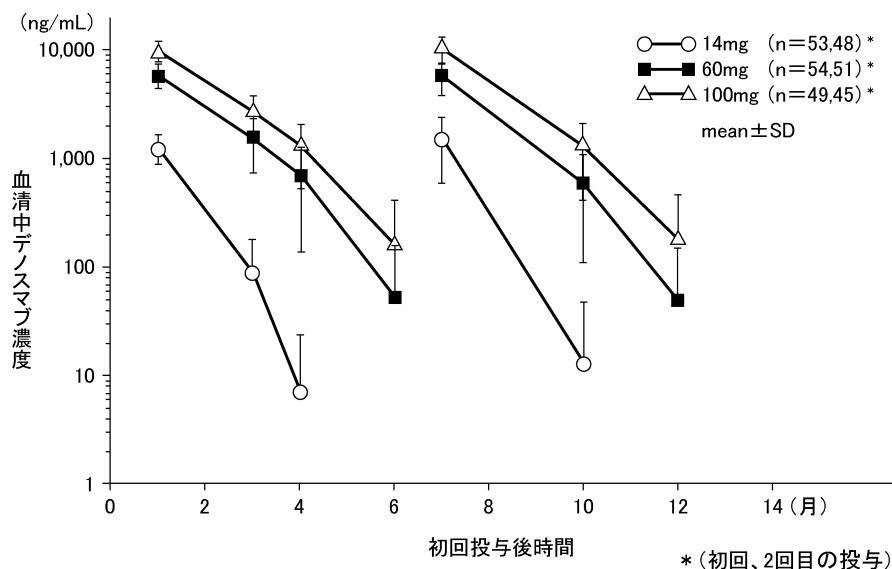
通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 ヶ月に 1 回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3 ヶ月に 1 回、皮下投与することができる。

2) 反復投与

a) 骨粗鬆症³⁾

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。

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

T_{max} は中央値 (最小値~最大値)、^{a)} n=46、^{b)} n=25、^{c)} n=49、^{d)} n=47、^{e)} n=43 mean±SD

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈骨粗鬆症〉

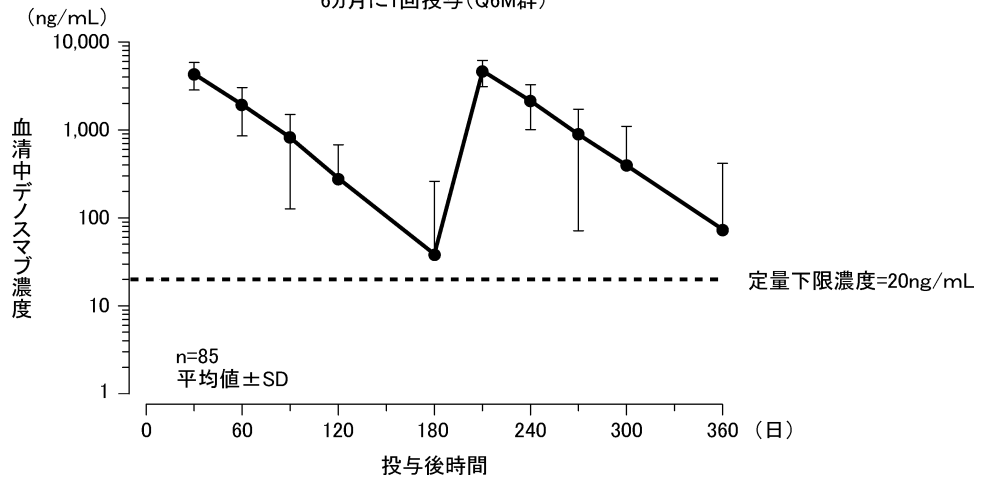
通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。

b) 関節リウマチ²⁶⁾

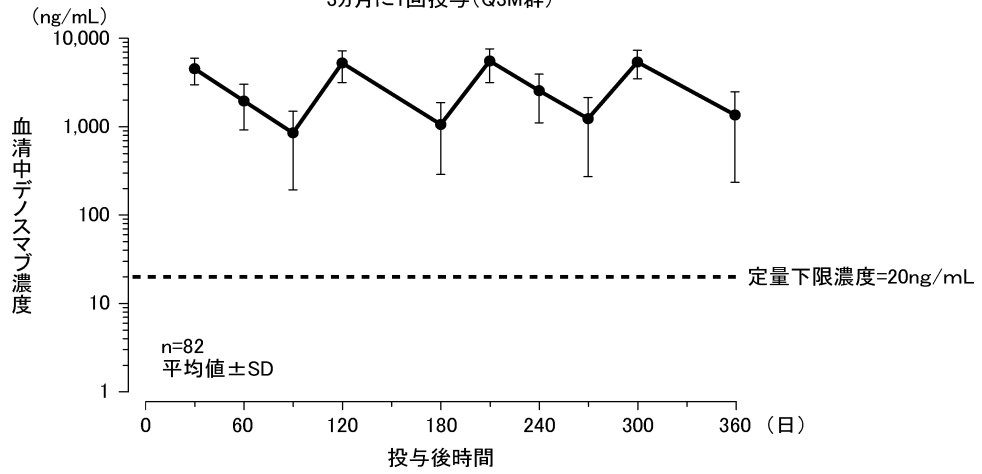
メトトレキサート治療中の日本人関節リウマチ患者 252 例に本剤 60mg を 6 ヶ月に 1 回 (Q6M 群)、3 ヶ月に 1 回 (Q3M 群)、2 ヶ月に 1 回 (Q2M 群)、12 ヶ月間皮下投与したとき、Q6M 群では、投与開始 6 ヶ月後の血清中デノスマブ濃度のトラフ値は約 40ng/mL であり、血清中デノスマブ濃度に累積は認められなかった。Q3M 群及び Q2M 群では、投与開始 6 ヶ月後から 12 ヶ月後の血清中デノスマブ濃度の平均トラフ濃度の範囲は、それぞれ 1,070~1,350ng/mL 及び 2,580~2,690ng/mL とほぼ一定であり、投与開始 6 ヶ月後までにほぼ定常状態に到達し、Q3M 群の定常状態における AUC_{0-tau} の累積は約 1.3 倍であった。また、6 ヶ月時の血清中デノスマブ濃度の累積比は、Q6M 群では 1.17、Q3M 群では 1.32、Q2M 群では 1.74 であった。

反復投与時の血清中濃度推移

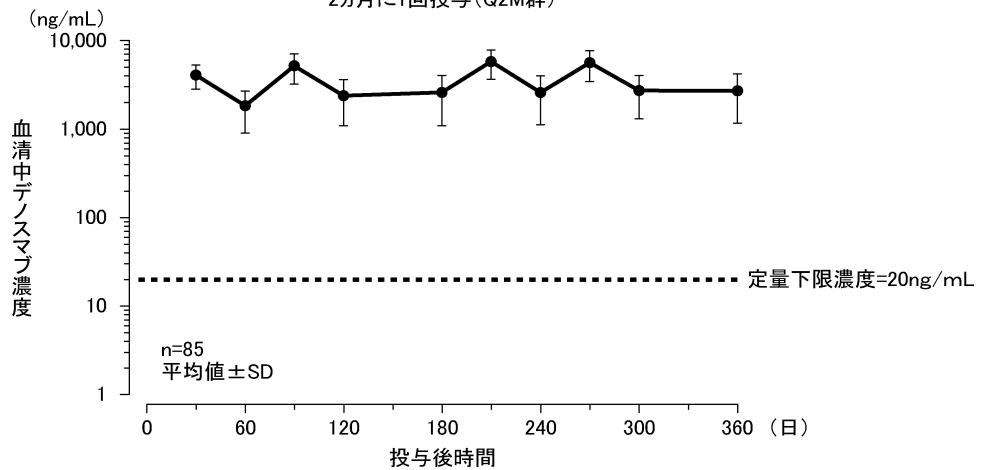
6か月に1回投与(Q6M群)



3か月に1回投与(Q3M群)



2か月に1回投与(Q2M群)



薬物動態パラメータ

	T _{max} * ¹ (日)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-tau} (日・ng/mL)	AUC _{last} (日・ng/mL)	累積比
0 ヶ月時					
Q6M 群 (n=85)	28.0 (19.0, 41.0)	4,350 (1,500)	230,000* ² (110,000)	224,000* ² (110,000)	—
Q3M 群 (n=81)	28.0 (16.9, 38.0)	4,480 (1,510)	211,000* ³ (84,100)	210,000* ³ (84,700)	—
Q2M 群 (n=84)	28.0 (16.0, 35.8)	4,060 (1,240)	150,000 (48,300)	147,000 (46,500)	—
6 ヶ月時					
Q6M 群 (n=81)	28.1 (16.0, 56.0)	4,660 (1,550)	251,000* ⁴ (123,000)	245,000* ⁴ (121,000)	1.17* ⁴ (0.5)
Q3M 群 (n=74)	28.0 (19.0, 63.0)	5,390 (2,220)	276,000* ⁵ (129,000)	274,000* ⁵ (127,000)	1.32* ⁶ (0.4)
Q2M 群 (n=78)	28.0 (6.0, 48.9)	5,780 (2,130)	255,000 (106,000)	255,000 (109,000)	1.74 (0.6)

*1 中央値（最小値、最大値） *2 n=84 *3 n=80 *4 n=78 *5 n=72 *6 n=71

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

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（下記参照）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。

＜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_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} 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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータ算出：ノンコンパートメントモデル

(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⁻¹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一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)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

「VII.1.(2) 1) 単回投与」参照

(5)分布容積

＜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。

(6)その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

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)パラメータ変動要因

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。

4. 吸 収

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%^{注)}であった²⁷⁾。

注) 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)

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

＜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.5.(5)その他の組織への移行性」参照）。

(2)血液－胎盤関門通過性

＜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.6.(5)妊婦」参照）。

(3)乳汁への移行性

ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている（「VIII.6.(6)授乳婦」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

＜外国人データ＞

健康男性成人にデノスマブを投与したときの精液中濃度は、血清中濃度の約 2%であった（「XII.2.海外における臨床支援情報」参照）。

＜動物データ（サル）＞^{28,29)}

カニクイザルに ¹²⁵I-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 ¹²⁵I-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

VII. 薬物動態に関する項目

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}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}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

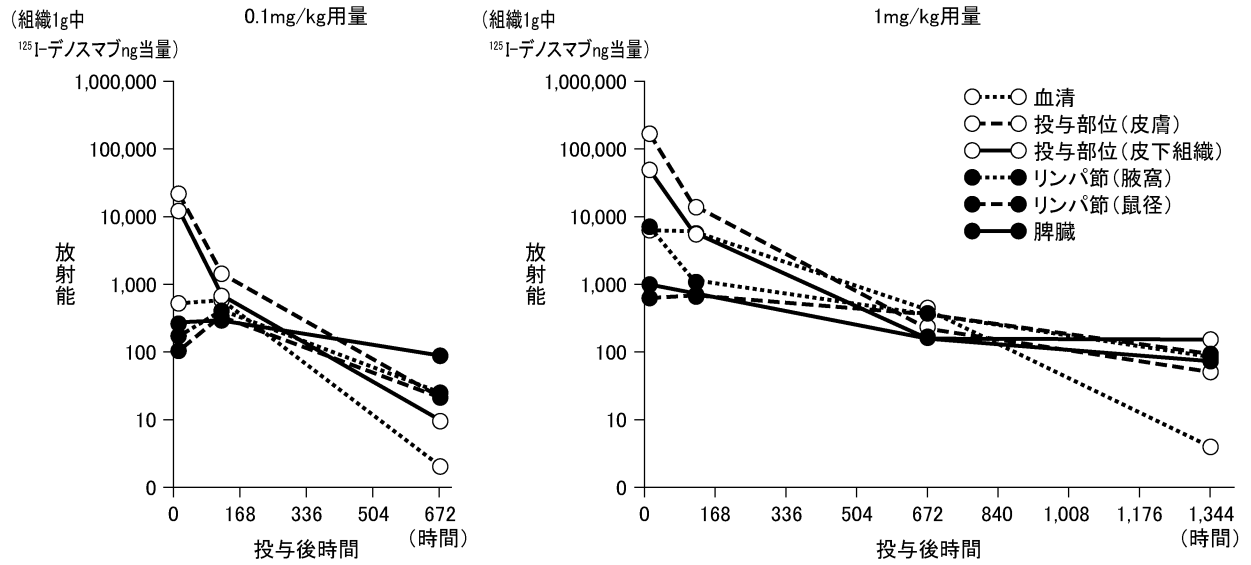
組 織	デノスマブ当量濃度 (ng eq./g)			
	12 時間	120 時間	672 時間	1,344 時間
副腎	505 (0.07)	577 (0.09)	60.2 (0.14)	1.6
膀胱	403 (0.08)	678 (0.13)	90.1 (0.21)	0.0
血液	3830 (0.59)	3510 (0.60)	229 (0.54)	2.1
骨 (大腿骨)	173 (0.03)	92.9 (0.02)	12.4 (0.03)	0.0
骨 (第三腰椎)	NS	NS	32.9 (0.08)	0.0
骨 (第三胸椎)	350 (0.05)	421 (0.07)	44.5 (0.11)	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



図中のシンボルはn=2/群の平均値

(6) 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。)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<動物データ (サル)>²⁸⁾

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 ^{125}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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

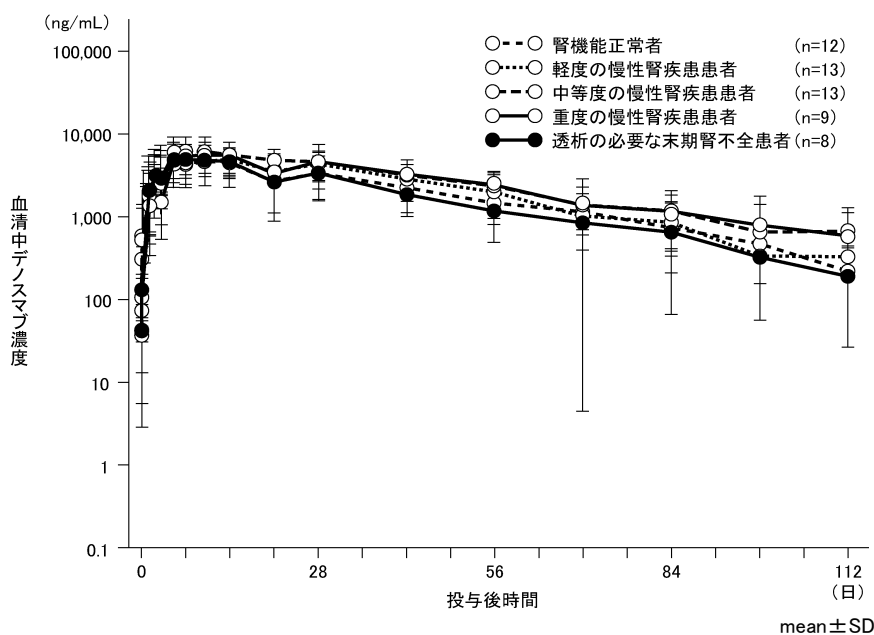
10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

<外国人データ>³⁰⁾

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_{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。

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

mean ± SD

a) AUC_{0-16weeks} 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

b) 中央値 (最小値~最大値)

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 低カルシウム血症の患者 [8.2、11.1.1 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

解説：

- 2.1 本剤の成分（有効成分又は添加剤）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。
- 2.2 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。
- 2.3 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女性への本剤の投与は避けること（「VIII.6.(5)妊婦」参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認すること。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。 [2.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 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、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 の経口補充のもとに本剤を投与すること。ただし、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、投与量を調整すること。また、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 の天然型ビタミン D が補充された。また、市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、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。[9.1.1、9.2.1、11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照]

- 8.4 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。[11.1.2 参照]
- 8.5 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、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、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、反対側の部位の症状等を確認し、X 線検査を行うなど、慎重に観察すること。X 線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.6 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。

〈骨粗鬆症〉

- 8.7 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。[11.1.5、17.3.1、17.3.2 参照]

〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

- 8.8 関節リウマチの薬物治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 8.9 骨粗鬆症を合併している関節リウマチ患者で、本剤以外の骨粗鬆症治療薬が使用されている場合、これらの薬剤について投与継続の要否を検討すること。

解説：

〈効能共通〉

- 8.1 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

効能又は効果：

- 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
- 骨巨細胞腫

用法及び用量：

〈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〉

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。

〈骨巨細胞腫〉

通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。

8.2 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。

8.3 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（関節リウマチ患者を対象とした臨床試験で活性型ビタミン D を使用していた患者では、カルシウム投与の必要性が判断され、投与量が適宜調整された）。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、血清アルブミン値が 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、国内市販後に報告された低カルシウム血症のうち、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.(1) 解説 11.1.1 本剤初回投与から低カルシウム血症発現までの期間について」参照）。

8.4 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、血管新生阻害薬、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。

本剤を投与する際は、口腔内の管理状態を確認の上、必要な歯科処置はできる限り済ませておくよう指導し、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等を患者に説明すること。顎骨壊死の発現を防止するために、歯科医師との連携を取ること。「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項もあわせて参照すること。

8.5 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。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、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、本剤投与時にも大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の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。また、国内において、本剤及びビスホスホネート系薬剤の投与後に、尺骨、脛骨等で非定型骨折が報告されている。これらの報告では、大腿骨非定型骨折と同様の所見（横骨折像、骨皮質の肥厚等）が認められており、非定型骨折の発生には、骨代謝回転阻害作用が関与していることが示唆されていることから、「近位尺骨骨幹部等の非定型骨折」に関する注意を設定した（「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」参照）。

8.6 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。

〈骨粗鬆症〉

8.7 「Ⅷ.8.(1)解説 11.1.5」参照

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

8.8 本剤は抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であり、関節リウマチの薬物治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.9 本剤は骨粗鬆症に対する適応を有しているため、骨粗鬆症を合併している関節リウマチ患者で本剤以外の骨粗鬆症治療薬が使用されている場合は、これらの薬剤の投与継続の可否を検討すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。〔8.2、8.3、11.1.1 参照〕

解説：

9.1.1 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.5.重要な基本的注意とその理由 8.2、8.3」を参照。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

臨床試験では除外されている。低カルシウム血症を起こすおそれがある。〔8.3、11.1.1 参照〕

解説：

9.2.1 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。

骨粗鬆症患者における本剤の国内第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 以上の患者を、関節リウマチ患者における国内第Ⅲ相臨床試験では、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の患者を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³⁰⁾〔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。

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5 参照]

解説：

- 9.4 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。
妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うように指導すること。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
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。 [2.3、9.4 参照]

解説：

- 9.5 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女性への本剤の投与は避けること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
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：

- 9.6 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、治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
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

解説：

- 9.7 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。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症（1.4%）

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

[2.2、8.2、8.3、9.1.1、9.2.1 参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（0.1%）

[8.4 参照]

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.4 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折（頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.5 治療中止後の多発性椎体骨折（頻度不明）

[8.7、17.3.1、17.3.2 参照]

11.1.6 重篤な皮膚感染症（頻度不明）

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、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。

解説：

11.1.1 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。骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（AMG162-A-J301）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D400IU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。）

関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（AMG162-D-J301）において、低カルシウム血症の副作用の発現率は、2.2%（14/651例：内訳は低カルシウム血症4例、血中カルシウム減少10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。（なお、カルシウム 600mg 以上及び天然型ビタミン D 400IU 以上を毎日投与した。ただし、活性型ビタミン D を使用している患者についてはカルシウムの必要性を判断し、投与量を適宜調整した。また、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の患者は対象から除外した。）

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。

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

なお、関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における、6 ヶ月に 1 回（Q6M 群）、3 ヶ月に 1 回（Q3M 群）投与それぞれの低カルシウム血症の発現率は以下のとおりであった。

国内第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者）における本剤投与患者での低カルシウム血症*1の発現率

		第Ⅲ相臨床試験*3	
有害事象の発現率（発現症例/総症例）		2.3%（15/651 例）	
副作用*2の発現率（発現症例/総症例）		2.2%（14/651 例）	
		Q6M 群	Q3M 群
副作用*2の発現率（発現症例/総症例）		1.8%（6/326 例）	2.5%（8/325 例）
血清補正カルシウム値（最低値）別の副作用 発現症例	8.0mg/dL 以上	5 例	6 例
	7.5～7.9mg/dL	1 例	2 例

*1 低カルシウム血症の有害事象/副作用として、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver.19.0）の 8 つの基本語（PT）（低カルシウム血症、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少、補正カルシウム減少、クボステック徴候、低カルシウム血症性痙攣、トルソー徴候）について評価を行った。

*2 有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できないもの。

*3 デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回（Q6M 群）、又は 3 ヶ月に 1 回（Q3M 群）皮下投与した。〔二重盲検期及び非盲検期（二重盲検期 1 年とあわせて最長 2.6 年）、又は非盲検期のみ〕

本剤の国内販売開始後 1 年間（2013 年 6 月 11 日～2014 年 6 月 10 日）に報告された低カルシウム血症

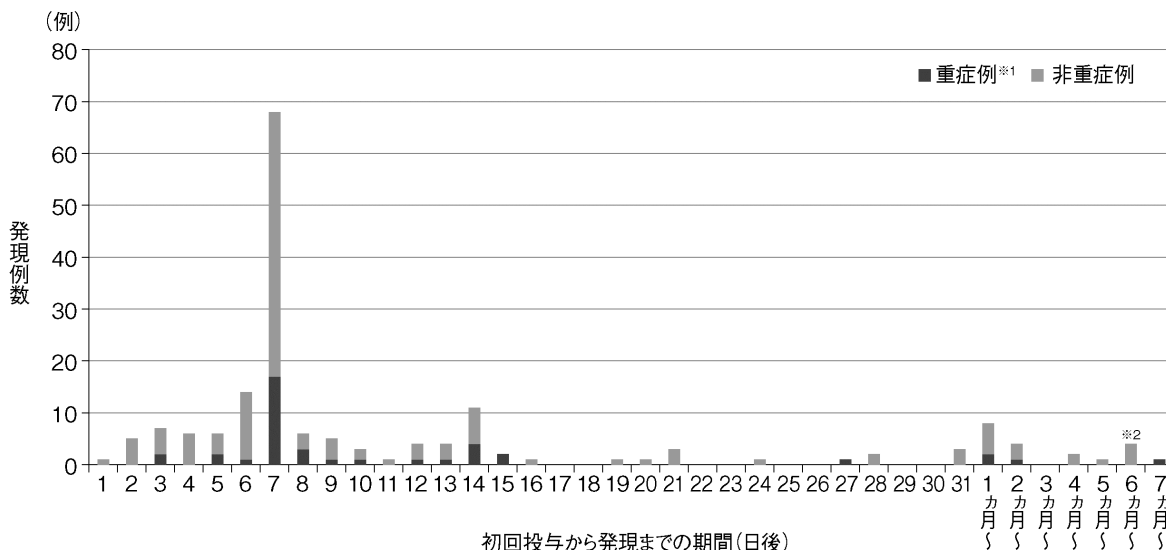
関連の副作用は、188 例 189 件（低カルシウム血症 172 件、血中カルシウム減少 15 件、カルシウムイオン減少 2 件）であった。なお、低カルシウム血症との関連性を否定できない死亡例はなかった。

本剤初回投与から低カルシウム血症発現までの期間について

本剤の国内販売開始後に報告された 176 例*における低カルシウム血症の副作用の発現時期は、以下のとおりであり、176 例のうち 107 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。

*2014 年 6 月 10 日時点：発現時期不明の症例を除く

低カルシウム血症発現までの期間（2013 年 6 月 11 日～2014 年 6 月 10 日）



※1 重症例：血清補正カルシウム値（血清アルブミン値の情報がない症例では未補正のカルシウム値）の最低値が7.0mg/dL未満に低下した症例

※2 プラリア2回目投与後（1例は14日後、1例は35日後、1例は時期不明）に発現した症例は3例であった

11.1.2 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、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。

顎骨壊死と判定された 1 症例（非重篤）の概要（骨粗鬆症患者）

発現時期	2 回目のプラリア投与後に抜歯窩（初回投与約 3 ヶ月後に抜歯）に発現
症状・所見	症状として排膿、疼痛、及び腫脹、並びに所見として腐骨等が認められた
処置	抗生剤投与、口内洗浄及び搔爬が施され、事象は消失した

関節リウマチ患者を対象とした国内第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は 0.2%（1/651 例）に認められた。

顎骨壊死と判定された 1 症例（非重篤）の概要（関節リウマチ患者）

発現時期	プラリア投与開始から約 1 年 9 ヶ月後、う歯発現。抜歯が必要となり治験中止（プラリア 3 ヶ月に 1 回〔計 8 回〕投与） プラリア最終投与から 37 日後に右上を抜歯 プラリア最終投与から約 3 ヶ月後に上顎骨髄炎が発現
症状・所見	腐骨の露出、排膿、疼痛が認められた
処置	抗菌薬投与、口腔内洗浄、腐骨除去術が実施され、約 5 ヶ月後に回復した

併用薬：メトトレキサート、セレコキシブ、ラベプラゾールナトリウム、葉酸、カルシウム/ビタミン D 製剤

<参考>

顎骨壊死について

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（Anti-resorptive agents-Related Osteonecrosis of the Jaw : ARONJ）について記載する。

・診断基準

以下の3項目の診断基準を満たした場合に、ARONJと診断する。

- (1) ビスホスホネート（BP）又はデノスマブによる治療歴がある。
- (2) 顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる。
- (3) 医療従事者が指摘してから8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める、又は口腔内、あるいは口腔外の瘻孔から触知できる骨を8週間以上認める。ただしステージ0に対してはこの基準は適用されない。

・臨床症状とステージング

ARONJの臨床症状とステージングについて以下に示す。

ARONJの臨床症状とステージング

ステージ	臨床症状	画像所見
ステージ0*	骨露出/骨壊死なし、深い歯周ポケット、歯牙動揺、口腔粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍形成、開口障害、下唇の感覚鈍麻又は麻痺（Vincent症状）、歯原性では説明できない痛み。	歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存
ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死又はプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。	歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存
ステージ2	感染を伴う骨露出、骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 骨露出部に疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合と、ない場合とがある。	歯槽骨から顎骨に及びまん性骨硬化/骨溶解の混合像、下顎管の肥厚、骨膜反応、上顎洞炎、腐骨形成
ステージ3	疼痛、感染又は1つ以上の下記の症状を伴う骨露出、骨壊死、又はプローブで触知できる瘻孔。 歯槽骨を超えた骨露出、骨壊死（例えば、下顎では下顎下縁や下顎枝にいたる。上顎では上顎洞、頬骨にいたる）。その結果、病的骨折や口腔外瘻孔、鼻・上顎洞口腔瘻孔形成や下顎下縁や上顎洞までの進展性骨溶解。	周囲骨（頬骨、口蓋骨）への骨硬化/骨溶解進展、下顎骨の病的骨折、上顎洞底への骨溶解進展

*：ステージ0のうち半分はONJに進展しないとの報告があり、過剰診断とならないよう留意する。

Yoneda T, et al.: J Bone Miner Metab 2017; 35(1): 6-19 一部改変

11.1.3 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。

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と判定された症例の概要

	性別 年齢	デノスマブ 用法及び用量	重篤性	投与から発現 までの期間	症状	処置	転帰	備考
1	女性 70歳代	60mgを 6カ月に1回	非重篤	約1日	眼部腫脹、発熱、頭痛、 顔面腫脹、顔面発赤、 顔の灼熱感、霧視、片 頭痛、悪心、嘔吐、下 痢、化膿性水疱、そう 痒性皮疹、労作性呼吸 困難、筋肉痛、脊椎痛、 下肢痙攣、腹痛、疲労、 皮膚乾燥、咳嗽	顔面へのアイス パック (その他の処 置：不明)	不明	BP製剤(詳 細不明)で アレルギー 性皮膚反応 の既往あり
2	女性 70歳代	60mgを 6カ月に1回	重篤	約10分	霧視、複視、呼吸困難、 口唇のしびれ感、不明 瞭発語、失神、失見当 識、パニック発作、足 首腫脹、背筋痙攣、口 内乾燥、口渇感、体中 の痛み、疲労、倦怠感	経口プレドニゾ ン2錠	軽快	サルファ剤 アレルギー の既往あり
3	女性 60歳代	60mgを 6カ月に1回	重篤	約10分	回転性めまい、呼吸困 難、不安、発赤、悪心、 脱力、クインケ浮腫、 皮膚硬化、異常高熱 (上半身、腹部、背部、 肩、首)、戦慄、顔面 浮腫、喉頭浮腫、発疹、 頻脈、低血圧、蕁麻疹、 循環不全	リンゲル液、メ チルプレドニゾ ロン750mg、静 注プレドニゾン 250mg、静注抗 ヒスタミン剤	回復 (発現 翌日)	アレルギー 体質、蜂ア レルギー、 蜂刺傷によ るアナフィ ラキシーの 既往あり
4	女性 60歳代	60mgを 6カ月に1回	重篤	2日以内	そう痒、発疹、蕁麻疹、 下痢、頻脈、広範囲の 筋骨格痛、筋疲労	静注コルチコス テロイド、経口 抗ヒスタミン剤	軽快	—
5	女性 60歳代	60mgを 6カ月に1回	重篤	1日以内	頭痛、霧視、呼吸困難、 過度の咳嗽、悪心、空 吐き	プロメタジン(計 2回)、塩酸ジフェ ンヒドラミン	回復	薬物アレル ギー(複数) の既往あり
6	女性 年齢 不明	120mgを 4週間に1回 ^{a)}	重篤	初回投与時： 8時間以内 2回目投与時： 不明	初回投与時： 全身性蕁麻疹 2回目投与時： 蕁麻疹、呼吸困難	塩酸ジフェンヒ ドラミン、詳細 不明の薬剤	不明	—
7	女性 60歳代	120mgを 4週間に1回 ^{a)}	重篤	初回投与時： 不明 2回目投与時： 3時間後	初回投与時： 口唇腫脹 2回目投与時： 口唇腫脹、上気道浮腫 (首、舌の腫脹)、発 話困難、軽度の息切れ	静注メチルプレ ドニゾロン 125mg(計2回)、 静注塩酸ジフェ ンヒドラミン 50mg、静注ロラ ゼパム1mg	回復	喘息、サル ファ剤アレル ギー(蕁 麻疹)の既 往あり

a) 骨転移を有する癌患者における骨関連事象(SRE)の発現抑制に対して使用

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈骨粗鬆症〉

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

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として60mgを6カ月に1回、皮下投与する。なお、6カ月に1回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3カ月に1回、皮下投与することができる。

11.1.4 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とから、設定した。

デノスマブの海外臨床試験において非定型骨折と判定された症例の概要

	性別 年齢	デノスマブ 用法及び用量	重 篤 性	初回投与か ら発現まで の期間	発現部位	外傷性/非外傷性	前駆痛 有無	転帰
1	女性 70歳代	60mgを 6ヵ月に1回	重 篤	1,003日	大腿骨骨幹部	最小限の外傷	なし	回復したが後遺 症あり (発現81日後)
2	女性 80歳代	60mgを 6ヵ月に1回	重 篤	1,357日	大腿骨骨幹部	非外傷性	あり (骨幹 部の痛 み)	回復 (発現12日後)
3	男性 60歳代	120mgを 4週間に1回 ^{a)}	重 篤	436日	大腿骨転子下	最小限の外傷	なし	回復 (発現日同日)

a) 骨転移を有する癌患者における骨関連事象（SRE）の発現抑制に対して使用

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈骨粗鬆症〉

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

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6ヵ月に1回、皮下投与する。なお、6ヵ月に1回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3ヵ月に1回、皮下投与することができる。

また、国内において、本剤及びビスホスホネート系薬剤の投与後に、尺骨、脛骨等で非定型骨折が報告されている。これらの報告では、大腿骨非定型骨折と同様の所見（横骨折像、骨皮質の肥厚等）が認められており、非定型骨折の発生には、骨代謝回転阻害作用が関与していることが示唆されていることから、「近位尺骨骨幹部等の非定型骨折」に関する注意を設定した。

11.1.5 国内臨床試験において、治療中止後の多発性椎体骨折の報告はないが、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）であったが、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）であった（次表）。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 ヶ月（中央値）であった¹²⁾。

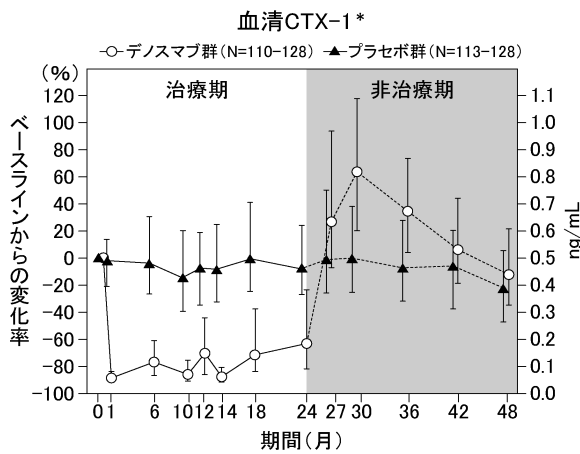
海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続試験におけるデノスマブ又はプラセボによる治療中止後（最終投与から7ヵ月以降）の椎体骨折の発現率

	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)

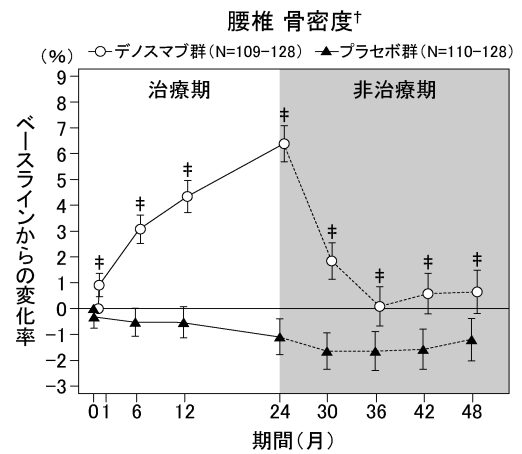
また、閉経後低骨密度患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験において、骨吸収マーカーは、デノスマブ治療中は投与前より低値で維持されたが、治療中止後一過性に亢進し投与前と同程度まで低下しており、デノスマブ治療による骨密度増加の効果は可逆的であることが示されている（次図）⁹⁾。

以上をふまえ、重要な基本的注意（「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」）及び本項に「治療中止後の多発性椎体骨折」に関する注意を設定した。

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



* 中央値±四分位範囲 実線は治療期、破線は非治療期を示す。



† 最小二乗平均±95%信頼区間 実線は治療期、破線は非治療期を示す。
‡ p≤0.0071 vs. プラセボ群(反復測定混合モデル)

11.1.6 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。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
血液	貧血	白血球減少	
皮膚	湿疹		脱毛症、扁平苔癬
代謝	低リン酸血症		
内分泌			血中副甲状腺ホルモン増加
精神神経系		めまい	
循環器	高血圧		
呼吸器	鼻咽頭炎		
消化器	胃炎、口内炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、口腔ヘルペス、歯肉炎、悪心、嘔吐	
筋骨格系	背部痛	関節痛、四肢痛、筋骨格痛	
肝臓	肝機能異常、 γ -GTP 上昇	ALT 上昇、AST 上昇	
腎臓		尿蛋白陽性	
その他		注射部位反応（疼痛、腫脹、紅斑等）、発熱、白内障、倦怠感、ほてり	薬物過敏症、末梢性浮腫、無力症

解説：

11.2 国内臨床試験において認められた副作用発現状況及び CCDS*に基づき設定した。また、国内製造販売後の自発報告における副作用発現状況に基づき設定した。

* 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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（AMG162-A-J301）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 (%)
臨床検査	38 (4.3)	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)	筋骨格系及び結合組織障害	25 (2.8)
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)
胃腸障害	36 (4.1)	感染症及び寄生虫症	24 (2.7)
齲蝕	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)	非定型マイコプラズマ感染	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。

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)	心臓障害	8 (0.9)
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)
神経系障害	14 (1.6)	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)	眼障害	7 (0.8)
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)	血管障害	7 (0.8)
緊張性頭痛	1 (0.1)	高血圧	7 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害	14 (1.6)	耳及び迷路障害	6 (0.7)
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)	一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (0.6)
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)	腎及び尿路障害	5 (0.6)
うっ滞性皮膚炎	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)
肝胆道系障害	11 (1.2)	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)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (0.6)
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)	内分泌障害	4 (0.5)
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)	10 (1.1)	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)	血液及びリンパ系障害	3 (0.3)
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)	免疫系障害	3 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.1)	季節性アレルギー	3 (0.3)
代謝及び栄養障害	9 (1.0)	傷害、中毒及び処置合併症	2 (0.2)
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)	生殖系及び乳房障害	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)	乳房腫脹	1 (0.1)

2) 関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（AMG162-D-J301）における副作用発現頻度

総症例数（例）	651
副作用の発現例数（例）	152
副作用の発現症例率（％）	23.3

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(%)
胃腸障害	41 (6.3)	臨床検査	24 (3.7)
慢性胃炎	16 (2.5)	血中カルシウム減少	10 (1.5)
胃ポリープ	7 (1.1)	血中リン減少	6 (0.9)
胃食道逆流性疾患	7 (1.1)	白血球数減少	2 (0.3)
口内炎	5 (0.8)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
大腸ポリープ	4 (0.6)	血中カルシウム増加	1 (0.2)
下痢	2 (0.3)	血中カリウム増加	1 (0.2)
胃炎	2 (0.3)	好酸球数増加	1 (0.2)
びらん性胃炎	2 (0.3)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
悪心	2 (0.3)	肝機能検査値上昇	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	便潜血陽性	1 (0.2)
下腹部痛	1 (0.2)	血小板数減少	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)	筋骨格系及び結合組織障害	20 (3.1)
十二指腸炎	1 (0.2)	筋痙縮	5 (0.8)
消化管びらん	1 (0.2)	四肢痛	3 (0.5)
弛緩歯	1 (0.2)	背部痛	1 (0.2)
メレナ	1 (0.2)	骨嚢腫	1 (0.2)
歯周病	1 (0.2)	関節滲出液	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)	関節腫脹	1 (0.2)
大腸炎	1 (0.2)	腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)
齲歯	1 (0.2)	筋肉痛	1 (0.2)
歯周の炎症	1 (0.2)	筋膜疼痛症候群	1 (0.2)
感染症及び寄生虫症	34 (5.2)	頸部痛	1 (0.2)
鼻咽頭炎	7 (1.1)	骨壊死	1 (0.2)
歯周炎	5 (0.8)	脊椎靭帯骨化症	1 (0.2)
肺炎	5 (0.8)	滑液嚢腫	1 (0.2)
胃腸炎	3 (0.5)	顎関節症候群	1 (0.2)
歯肉炎	3 (0.5)	骨折による偽関節	1 (0.2)
带状疱疹	3 (0.5)	神経系障害	19 (2.9)
細菌性肺炎	2 (0.3)	浮動性めまい	4 (0.6)
咽頭炎	2 (0.3)	感覚鈍麻	2 (0.3)
顎膿瘍	1 (0.2)	坐骨神経痛	2 (0.3)
気管支炎	1 (0.2)	味覚異常	2 (0.3)
憩室炎	1 (0.2)	意識消失	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (0.2)	脳幹梗塞	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	頸動脈狭窄	1 (0.2)
ムンプス	1 (0.2)	異常感覚	1 (0.2)
骨髄炎	1 (0.2)	ギランバレー症候群	1 (0.2)
耳下腺炎	1 (0.2)	頭痛	1 (0.2)
歯髄炎	1 (0.2)	意識変容状態	1 (0.2)
足部白癬	1 (0.2)	片頭痛	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.2)	ヘルペス後神経痛	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.2)	皮膚及び皮下組織障害	12 (1.8)
尿路感染	1 (0.2)	発疹	4 (0.6)
ウイルス感染	1 (0.2)	皮膚嚢腫	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	湿疹	1 (0.2)
歯肉膿瘍	1 (0.2)	環状紅斑	1 (0.2)
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	多形紅斑	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)	粘液様嚢胞	1 (0.2)

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(%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	胆嚢ポリープ	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)	心臓障害	7 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	急性心筋梗塞	2 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	12 (1.8)	狭心症	1 (0.2)
注射部位内出血	2 (0.3)	不整脈	1 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	動悸	1 (0.2)
嚢胞	1 (0.2)	心室性期外収縮	1 (0.2)
注射部位疼痛	1 (0.2)	心室性頻脈	1 (0.2)
注射部位反応	1 (0.2)	上室性期外収縮	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.2)	代謝及び栄養障害	7 (1.1)
倦怠感	1 (0.2)	低カルシウム血症	4 (0.6)
浮腫	1 (0.2)	高脂血症	2 (0.3)
疼痛	1 (0.2)	高カリウム血症	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)	低リン酸血症	1 (0.2)
口渇	1 (0.2)	眼障害	5 (0.8)
注射部位紅斑	1 (0.2)	白内障	1 (0.2)
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)	10 (1.5)	アレルギー性結膜炎	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	2 (0.3)	硝子体出血	1 (0.2)
乳腺線維腺腫	1 (0.2)	眼乾燥	1 (0.2)
線維性組織球腫	1 (0.2)	結膜出血	1 (0.2)
胃癌	1 (0.2)	血管障害	4 (0.6)
リンパ増殖性障害	1 (0.2)	高血圧	2 (0.3)
食道乳頭腫	1 (0.2)	深部静脈血栓症	1 (0.2)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	ほてり	1 (0.2)
直腸癌	1 (0.2)	耳及び迷路障害	4 (0.6)
肺扁平上皮癌	1 (0.2)	耳管狭窄	1 (0.2)
口腔線維腫	1 (0.2)	回転性めまい	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9 (1.4)	頭位性回転性めまい	1 (0.2)
間質性肺疾患	3 (0.5)	耳不快感	1 (0.2)
上気道の炎症	3 (0.5)	生殖系及び乳房障害	4 (0.6)
アレルギー性鼻炎	2 (0.3)	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.2)	不規則月経	1 (0.2)
胸膜炎	1 (0.2)	不正子宮出血	1 (0.2)
血液及びリンパ系障害	9 (1.4)	卵巣嚢胞	1 (0.2)
貧血	5 (0.8)	免疫系障害	2 (0.3)
鉄欠乏性貧血	2 (0.3)	季節性アレルギー	2 (0.3)
白血球減少症	1 (0.2)	傷害、中毒及び処置合併	2 (0.3)
リンパ節炎	1 (0.2)	腱断裂	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.2)	歯牙破折	1 (0.2)
肝胆道系障害	9 (1.4)	腎及び尿路障害	2 (0.3)
肝機能異常	7 (1.1)	尿管結石症	1 (0.2)
肝嚢胞	2 (0.3)	腎結石症	1 (0.2)
胆石症	1 (0.2)	精神障害	1 (0.2)
		不眠症	1 (0.2)

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.19.0)」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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。

解説：

14.1.1 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。

14.1.2 薬液中に気泡がみられることがあるが問題はない。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。

14.2 本剤の注射部位は上腕、大腿、腹部が適している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

骨粗鬆症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。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の産生は認められなかった。

解説：

15.1 骨粗鬆症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。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の産生は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 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。

(3) その他の薬理試験

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。

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^{2+} 、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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

36 箇月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：

「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

同一成分：ランマーク皮下注 120mg*

* 効能又は効果：

○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

○骨巨細胞腫

7. 国際誕生年月日

2010年5月26日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2013年3月25日

承認番号：22500AMX00870

薬価基準収載年月日：2013年5月24日

販売開始年月日：2013年6月11日

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

2017年7月3日

内容：「関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制」の効能又は効果、用法及び用量の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

骨粗鬆症

再審査結果通知年月日：2021年3月25日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

骨粗鬆症

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、終了）

関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制

4年（2017年7月3日～2021年7月2日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
プラリア皮下注 60mg シリンジ	1223910010101	3999435G1023	3999435G1023	622239101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Kumagai Y, et al. : Bone 2011;49(5):1101-1107 (PMID : 21871589)
- 2) Bekker PJ, et al. : J Bone Miner Res 2004;19(7):1059-1066 (PMID : 15176987)
- 3) 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 (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.10)
- 4) Takeuchi T, et al. : Ann Rheum Dis 2016;75(6):983-990 (PMID : 26585988)
- 5) 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 (2013年3月25日承認、CTD2.7.6)
- 6) Nakamura T, et al. : J Clin Endocrinol Metab 2014;99(7):2599-2607 (PMID : 24646104)
- 7) Cummings SR, et al. : N Engl J Med 2009;361(8):756-765 (PMID : 19671655)
- 8) Boonen S, et al. : J Clin Endocrinol Metab 2011;96(6):1727-1736 (PMID : 21411557)
- 9) 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関節リウマチ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 (2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6)
- 10) Bone HG, et al. : Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5(7):513-523 (PMID : 28546097)
- 11) Tanaka S, et al. : J Bone Miner Metab 2021;39(3):463-473 (PMID : 33387064)
- 12) Bone HG, et al. : J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):972-980 (PMID : 21289258)
- 13) 社内資料：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の追跡調査結果
- 14) Lacey DL, et al. : Cell 1998;93(2):165-176 (PMID : 9568710)
- 15) 社内資料：デノスマブのRANKLに対する結合試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 16) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res 2009;24(2):182-195 (PMID : 19016581)
- 17) Ominsky MS, et al. : Bone 2011;49(2):162-173 (PMID : 21497676)
- 18) Kostenuik PJ, et al. : Bone 2011;49(2):151-161 (PMID : 21457806)
- 19) Boyle WJ, et al. : Nature 2003;423(6937):337-342 (PMID : 12748652)
- 20) Schett G : Arthritis Res Ther 2007;9(Suppl 1):S2 (PMID : 17634141)
- 21) 社内資料：カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 22) Gerstenfeld LC, et al. : J Bone Miner Res 2009;24(2):196-208 (PMID : 19016594)
- 23) 社内資料：ラットコラーゲン誘発関節炎モデルでのOPG-Fcの作用 (2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2)
- 24) Stolina M, et al. : J Bone Miner Res 2005;20(10):1756-1765 (PMID : 16160733)
- 25) Stolina M, et al. : Arthritis Res Ther 2009;11(6):R187 (PMID : 20003323)
- 26) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態 (2017年7月3日承認、CTD2.7.6.7)
- 27) 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びがん患者におけるデノスマブの母集団薬物動態解析 (2013年3月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 28) 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分布及び排泄 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4)
- 29) 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 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4)
- 30) Block GA, et al. : J Bone Miner Res 2012;27(7):1471-1479 (PMID : 22461041)

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^{注)}，ライフサイエンス出版

注) 現在、2015年版に改訂されている：<http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf> (2021/10/25 アクセス)

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「骨折リスクの高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療」及び「ホルモン抑制療法に伴い骨折リスクが上昇した前立腺癌患者の骨量減少の治療」を適応症として、米国で 2010 年 6 月に「骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効、又は不耐容の患者の治療」を適応症として Prolia の販売名で承認を取得した。さらに米国においては、2011 年 9 月に「骨折リスクの高いアンドロゲン抑制療法を受けている非転移性前立腺癌患者における骨量減少の治療」及び「骨折リスクの高いアロマターゼ阻害療法を受けている乳癌患者における骨量減少の治療」、2012 年 9 月に「骨折リスクの高い男性骨粗鬆症における骨量増加の治療」の適応症を取得した。2020 年 9 月時点で、本剤は欧州連合、米国、オーストラリア及びスイス等 80 を超える国又は地域で承認を取得している。なお、「関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制」の適応は海外未承認である。

なお、デノスマブは本適応以外にも、米国で 2010 年 11 月に「骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防」を適応症として XGEVA の販売名で承認され、2013 年 6 月に「成人及び骨格が成熟した未成年で切除不能又は重度な後遺症を残す手術が必要な骨巨細胞腫患者の治療」、2014 年 12 月に「ビスホスホネート療法に抵抗性を認める悪性腫瘍患者の高カルシウム血症の治療」の適応症を取得している。また、欧州では 2011 年 7 月に「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、2014 年 9 月に「成人及び骨格が成熟した未成年で切除不能又は重度な後遺症を残す手術が必要な骨巨細胞腫患者の治療」の適応症を取得している。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」及び「骨巨細胞腫」の適応で販売名ランマーク皮下注 120mg が承認されている。

国名	米国
会社名	Amgen Inc.
販売名	Prolia (denosumab) Injection, for Subcutaneous Use
発売年	2010 年
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture 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>1.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis 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>1.3 Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Prolia is indicated for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men and women at</p>

	<p>high risk of fracture who are either initiating or continuing systemic glucocorticoids in a daily dosage equivalent to 7.5 mg or greater of prednisone and expected to remain on glucocorticoids for at least 6 months. High risk of fracture is defined as a history of osteoporotic fracture, multiple risk factors for fracture, or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>] .</p> <p>1.4 Treatment of Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer 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 <i>Clinical Studies (14.4)</i>] .</p> <p>1.5 Treatment of Bone Loss in Women Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer 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 <i>Clinical Studies (14.5)</i>] .</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Information Essential to Safe Dosing or Administration Pregnancy must be ruled out prior to administration of Prolia. Perform pregnancy testing in all females of reproductive potential prior to administration of Prolia. Based on findings in animals, Prolia can cause fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p> <p>2.2 Recommended Dosage Prolia should be administered by a healthcare professional. 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 1000 mg daily and at least 400 IU vitamin D daily [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>] . 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) 2020年3月改訂の「Prolia」の添付文書 (full prescribing information) に基づき作成した。

国名	欧州
会社名	Amgen Ltd.
販売名	Prolia 60mg solution for injection in a pre-filled syringe
発売年	2011年
効能又は効果	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fractures. In postmenopausal women 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> <p>Treatment of bone loss associated with long-term systemic glucocorticoid therapy in adult patients at increased risk of fracture (see section 5.1).</p>
用法及び用量	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose is 60 mg denosumab 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>Patients treated with Prolia should be given the package leaflet and the patient reminder card.</p> <p>The optimal total duration of antiresorptive treatment for osteoporosis (including both denosumab and bisphosphonates) has not been established. The need for continued treatment should be re-evaluated periodically based on the benefits and potential risks of denosumab on an individual patient basis, particularly after 5 or more years of use (see section 4.4).</p> <p><i>Elderly (age ≥ 65)</i></p> <p>No dose adjustment is required in elderly patients.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 4.4 for recommendations relating to monitoring of calcium).</p> <p>No data is available in patients with long-term systemic glucocorticoid therapy and severe renal impairment (GFR < 30ml/min).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>The safety and efficacy of denosumab have not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Prolia is not recommended in paediatric patients (age < 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><u>Method of administration</u></p> <p>For subcutaneous use.</p> <p>Administration should be performed by an individual who has been adequately trained in injection techniques.</p> <p>The instructions for use, handling and disposal are given in section 6.6.</p>

注) 2020年9月改訂の「Prolia」の英国SPC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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 骨粗鬆症
- 関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨粗鬆症〉

5.1 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。

〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

5.2 本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらの進行が認められる場合に使用すること。

5.3 臨床試験（投与期間：1年間）において、骨びらの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「17.臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.2 参照〕

6. 用法及び用量

〈骨粗鬆症〉

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。

〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

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。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉

7.1 メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。

7.2 6 ヶ月に 1 回の投与においても、関節の画像検査で骨びらの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の増量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のベネフィットとリスクを勘案した上で、3 ヶ月に 1 回の投与を考慮すること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D (Prolia: Amgen Australia Pty Ltd, 2020年9月)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (PROLIA-denosumab injection, Amgen Inc., 2020年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u> Prolia is contraindicated for use in pregnant women because it may cause harm to a fetus. There are insufficient data with denosumab use in pregnant women to inform any drug-associated risks for adverse developmental outcomes. <i>In utero</i> denosumab exposure from cynomolgus monkeys dosed monthly with denosumab throughout pregnancy at a dose 50-fold higher than the recommended human dose based on body weight resulted in increased fetal loss, stillbirths, and postnatal mortality, and absent lymph nodes, abnormal bone growth, and decreased neonatal growth [see Data].</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>The effects of denosumab on prenatal development have been studied in both cynomolgus monkeys and genetically engineered mice in which RANK ligand (RANKL) expression was turned off by gene removal (a “knockout mouse”). In cynomolgus monkeys dosed subcutaneously with denosumab throughout pregnancy starting at gestational day 20 and at a pharmacologically active dose 50-fold higher than the recommended human dose based on body weight, there was increased fetal loss during gestation, stillbirths, and postnatal mortality. Other findings in offspring included absence of axillary, inguinal, mandibular, and mesenteric lymph nodes; abnormal bone growth, reduced bone strength, reduced hematopoiesis, dental dysplasia, and tooth malalignment; and decreased neonatal growth. At birth out to 1 month of age, infants had measurable blood levels of denosumab (22-621% of maternal levels).</p> <p>Following a recovery period from birth out to 6 months of age, the effects on bone quality and strength returned to normal; there were no adverse effects on tooth eruption, though dental dysplasia was still apparent; axillary and inguinal lymph nodes remained absent, while mandibular and mesenteric lymph nodes were present, though small; and minimal to moderate mineralization in multiple tissues was seen in one recovery animal. There was no evidence of maternal harm prior to labor; adverse maternal effects occurred infrequently during labor. Maternal mammary gland development was normal. There was no fetal NOAEL (no observable adverse effect level) established for this study because only one dose of 50 mg/kg was evaluated. Mammary gland histopathology at 6 months of age was normal in female offspring exposed to denosumab <i>in utero</i>; however, development and lactation have not been fully evaluated.</p>

	<p>In RANKL knockout mice, absence of RANKL (the target of denosumab) also caused fetal lymph node agenesis and led to postnatal impairment of dentition and bone growth. Pregnant RANKL knockout mice showed altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation [see <i>Use in Specific Populations (8.2), Nonclinical Toxicology (13.2)</i>].</p> <p>The no effect dose for denosumab-induced teratogenicity is unknown. However, a C_{max} of 22.9 ng/mL was identified in cynomolgus monkeys as a level in which no biologic effects (NOEL) of denosumab were observed (no inhibition of RANKL) [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of denosumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Denosumab was detected in the maternal milk of cynomolgus monkeys up to 1 month after the last dose of denosumab (≤ 0.5% milk:serum ratio) and maternal mammary gland development was normal, with no impaired lactation. However, pregnant RANKL knockout mice showed altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation [see <i>Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical Toxicology (13.2)</i>].</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential Based on findings in animals, Prolia can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating Prolia treatment.</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during therapy, and for at least 5 months after the last dose of Prolia.</p> <p><i>Males</i> Denosumab was present at low concentrations (approximately 2% of serum exposure) in the seminal fluid of male subjects given Prolia. Following vaginal intercourse, the maximum amount of denosumab delivered to a female partner would result in exposures approximately 11000 times lower than the prescribed 60 mg subcutaneous dose, and at least 38 times lower than the NOEL in monkeys.</p> <p>Therefore, male condom use would not be necessary as it is unlikely that a female partner or fetus would be exposed to pharmacologically relevant concentrations of denosumab via seminal fluid [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Prolia, Amgen Ltd, 2020 年 9 月)</p>	<p>4. Clinical particulars 4.6. Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data from the use of denosumab in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p>Prolia is not recommended for use in pregnant women and women of child-bearing potential not using contraception. Women should be advised not to become pregnant during</p>

and for at least 5 months after treatment with Prolia. Any effects of Prolia are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy since monoclonal antibodies are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester.

Breast-feeding

It is unknown whether denosumab is excreted in human milk. In genetically engineered mice in which RANKL has been turned off by gene removal (a “knockout mouse”), studies suggest absence of RANKL (the target of denosumab see section 5.1) during pregnancy may interfere with maturation of the mammary gland leading to impaired lactation post-partum (see section 5.3). A decision on whether to abstain from breast-feeding or to abstain from therapy with Prolia should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the newborn/infant and the benefit of Prolia therapy to the woman.

Fertility

No data are available on the effect of denosumab on human fertility. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

本邦における本剤の使用上の注意「2.禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

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。 [2.3、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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-denosumab injection, Amgen Inc., 2020年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Prolia is not recommended in pediatric patients younger than age 4 years because of the high rates of skeletal growth and the potential for Prolia to negatively affect long-bone growth and dentition. 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. In neonatal rats, inhibition of RANKL (the target of Prolia therapy) with a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) at doses \leq 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 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 60 mg 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 <i>in utero</i> 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 <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p>
英国のSPC (Prolia, Amgen Ltd, 2020年9月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Prolia is not recommended in paediatric patients (age < 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>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>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。</p> <p>注) RANKL : receptor activator for nuclear factor-κ B ligand</p>
--

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料：

「プラリアの適正使用について」

・患者向け資料：

「プラリア治療を受ける患者さんご家族へーご注意いただきたいことー（関節リウマチの患者さん）」

・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>

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。

本剤投与開始前に**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

補正カルシウム値(mg/dL) = 血清カルシウム値(mg/dL) + 4 - 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

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の経口補充が必要です。

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、投与量を調整してください(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

低カルシウム血症の患者には、プラリアを投与しないでください

プラリア投与を検討する場合

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

本剤投与前に、低カルシウム血症を治療してください。

是正された場合

是正されなかった場合

プラリア投与

- 以下の患者には慎重に投与してください。
 - 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者
 - 重度の腎機能障害のある患者
- 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。
- 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の補充が必要です。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、以下のように適切にカルシウム及びビタミンDを補充してください。

低カルシウム血症が是正されるまで、プラリア投与を見合わせてください。

活性型ビタミンDを投与している患者の場合

活性型ビタミンDを投与していない患者の場合

腎機能正常患者の場合

腎機能障害患者の場合

血清補正カルシウム値の変動などに応じて、活性型ビタミンDの投与量を適宜調整し、必要に応じてカルシウムの追加・増量について検討してください。

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を補充投与してください**。活性型ビタミンDで補充投与する場合は、“活性型ビタミンDを投与している患者の場合”の補充方法を参考にしてください。

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、投与量を適宜調整してください。

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。

*カルシウム及びビタミンDの経口補充を継続してください

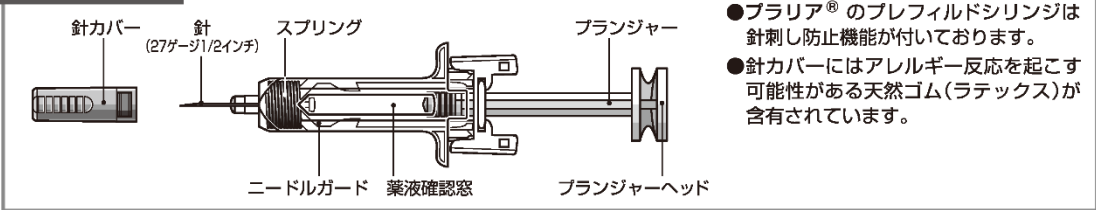
※血清アルブミン値が4.0g/dL未満の場合には、以下の式による補正カルシウム値を用いてください

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

※※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。ただし、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、活性型ビタミンDを使用している患者についてはカルシウムの必要性を判断し、投与量を適宜調整しました。

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、しっかり持ちます。
- シリンジが壊れていたり、薬液が漏っていたり、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。
* 薬用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。
* 室温に戻した後、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。

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
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