

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

ランマーク[®]皮下注120mg

RANMARK[®] SUBCUTANEOUS INJECTION

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バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え）120mg/1.7mLを含有
一般名	和名：デノスマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Denosumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年1月18日 薬価基準収載年月日：2012年4月17日 販売開始年月日：2012年4月17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：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用） 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 2 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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

01)14987081101204

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	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
2. 製品の治療学的特性	2	9. 溶出性	7
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(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	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	7
(1) 承認条件	2	(3) 予備容量	7
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	7
6. RMP の概要	3	11. 別途提供される資材類	7
II. 名称に関する項目	4	12. その他	7
1. 販売名	4	V. 治療に関する項目	8
(1) 和名	4	1. 効能又は効果	8
(2) 洋名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(3) 名称の由来	4	3. 用法及び用量	9
2. 一般名	4	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名（命名法）	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 洋名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(3) ステム	4	5. 臨床成績	13
3. 構造式又は示性式	4	(1) 臨床データパッケージ	13
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床薬理試験	14
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(3) 用量反応探索試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 検証的試験	27
III. 有効成分に関する項目	5	1) 有効性検証試験	27
1. 物理化学的性質	5	2) 安全性試験	43
(1) 外観・性状	5	(5) 患者・病態別試験	43
(2) 溶解性	5	(6) 治療的使用	44
(3) 吸湿性	5	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	44
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	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	47
(5) 酸塩基解離定数	5	(7) その他	47
(6) 分配係数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	48
(7) その他の主な示性値	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 薬理作用	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(1) 作用部位・作用機序	48
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	49
1. 剤形	6	(3) 作用発現時間・持続時間	53
(1) 剤形の区別	6	VII. 薬物動態に関する項目	55
(2) 製剤の外観及び性状	6	1. 血中濃度の推移	55
(3) 識別コード	6	(1) 治療上有効な血中濃度	55
(4) 製剤の物性	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	55
(5) その他	6	(3) 中毒域	57
2. 製剤の組成	6	(4) 食事・併用薬の影響	58
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	2. 薬物速度論的パラメータ	58
(2) 電解質等の濃度	6	(1) 解析方法	58
(3) 熱量	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		

(2) 吸収速度定数	58	12. その他の注意	87
(3) 消失速度定数	58	(1) 臨床使用に基づく情報	87
(4) クリアランス	58	(2) 非臨床試験に基づく情報	87
(5) 分布容積	58	IX. 非臨床試験に関する項目	88
(6) その他	59	1. 薬理試験	88
3. 母集団（ポピュレーション）解析	59	(1) 薬効薬理試験	88
(1) 解析方法	59	(2) 安全性薬理試験	88
(2) パラメータ変動要因	59	(3) その他の薬理試験	88
4. 吸 収	59	2. 毒性試験	88
5. 分 布	59	(1) 単回投与毒性試験	88
(1) 血液－脳関門通過性	59	(2) 反復投与毒性試験	88
(2) 血液－胎盤関門通過性	59	(3) 遺伝毒性試験	89
(3) 乳汁への移行性	59	(4) がん原性試験	89
(4) 髄液への移行性	59	(5) 生殖発生毒性試験	89
(5) その他の組織への移行性	59	(6) 局所刺激性試験	89
(6) 血漿蛋白結合率	61	(7) その他の特殊毒性	89
6. 代 謝	61	X. 管理的事項に関する項目	90
(1) 代謝部位及び代謝経路	61	1. 規制区分	90
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）		2. 有効期間	90
の分子種、寄与率	61	3. 包装状態での貯法	90
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	61	4. 取扱い上の注意	90
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	61	5. 患者向け資材	90
7. 排 泄	61	6. 同一成分・同効薬	90
8. トランスポーターに関する情報	61	7. 国際誕生年月日	90
9. 透析等による除去率	61	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、	
10. 特定の背景を有する患者	62	薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
11. その他	63	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64	年月日及びその内容	91
1. 警告内容とその理由	64	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
2. 禁忌内容とその理由	65	及びその内容	91
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65	11. 再審査期間	91
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65	12. 投薬期間制限に関する情報	91
5. 重要な基本的注意とその理由	65	13. 各種コード	91
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69	14. 保険給付上の注意	91
(1) 合併症・既往歴等のある患者	69	XI. 文 献	92
(2) 腎機能障害患者	70	1. 引用文献	92
(3) 肝機能障害患者	70	2. その他の参考文献	93
(4) 生殖能を有する者	70	XII. 参考資料	94
(5) 妊婦	71	1. 主な外国での発売状況	94
(6) 授乳婦	71	2. 海外における臨床支援情報	97
(7) 小児等	71	XIII. 備 考	101
(8) 高齢者	72	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
7. 相互作用	72	あたっての参考情報	101
(1) 併用禁忌とその理由	72	(1) 粉砕	101
(2) 併用注意とその理由	72	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの	
8. 副作用	72	通過性	101
(1) 重大な副作用と初期症状	72	2. その他の関連資料	101
(2) その他の副作用	77		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	86		
10. 過量投与	87		
11. 適用上の注意	87		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT(GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ARONJ	Anti-resorptive agents-Related Osteonecrosis of the Jaw	骨吸収抑制薬関連顎骨壊死
AST(GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
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
BLI	bioluminescence imaging	生物発光イメージング
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸臨床腫瘍研究グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
¹⁸ F-DG-PET	fluorodeoxyglucose positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース陽電子放射型断層撮影
FITC	fluoresceinated	フルオレセイン化
GCTB	giant cell tumor of bone	骨巨細胞腫
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
K _d	binding dissociation constant	解離平衡定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NF- κ B	nuclear factor- κ B	核内因子 κ B
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
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
PD	progressive disease	病勢の進行
PR	partial response	部分奏効
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PTHrP	parathyroid hormone-related peptide	副甲状腺ホルモン関連ペプチド
Q4W, Q12W	once every 4 weeks, once every 12 weeks	4 週間に 1 回投与、12 週間に 1 回投与
RANK	receptor activator for nuclear factor- κ B	—
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定基準
SD	standard deviation	標準偏差
SD	stable disease	安定
SLD	sum of the longest diameter	最長径の和
SPC	summary of product characteristics	—
SRE	skeletal related event(s)	骨関連事象

略語	英語（省略なし）	日本語
SUV _{max}	maximum Standardized Uptake Value	Standardized Uptake Value の最大値
t _{1/2,β}	beta-phase half-life	β相の半減期
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
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand	TNF 関連アポトーシス誘導リガンド
UE	unable to evaluate	評価不能
uNTX/Cr	urine N-telopeptide corrected for urine creatinine	尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド

— : 該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ランマーク（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、破骨細胞及び破骨細胞前駆細胞表面の RANK に結合する破骨細胞の形成、機能、生存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、破骨細胞による骨吸収を抑制する。

骨転移は、全世界で 150 万人以上、日本においても 10～20 万人のがん患者に発症しており、前立腺癌、乳癌、及び肺癌で多く認められる^{a, b)}。骨転移の病態生理では、原発の癌種及び溶骨性又は造骨性病変にかかわらず、腫瘍と骨組織の間の相互作用（悪循環）によって、破骨細胞の活性が亢進し、骨吸収が異常亢進している（「VI.2.(1) 作用部位・作用機序」参照）。破骨細胞の活性化に伴う骨吸収の異常亢進による骨破壊は、骨折、骨痛、脊髄圧迫などの重大な合併症を引き起こす。骨吸収の異常亢進の抑制は、腫瘍と骨組織との間の悪循環を断ち切り、骨転移患者における骨関連合併症の発現リスクを低下させると考えられる^り。

RANK/RANKL 系及び OPG*（osteoprotegerin：オステオプロテグリン）は、米国アムジェン社及び日本国内等の研究者らによって 1995～1997 年に同定及びクローニングされた。その後、米国アムジェン社は 2001 年に RANKL に結合して阻害を示す OPG-Fc（免疫グロブリン結晶化フラグメントに結合させた OPG）を用いた試験において、閉経後女性の骨吸収を抑制することを発表した。これらの初期の研究を経て本剤の臨床開発が行われた。

第Ⅲ相臨床試験結果から、骨転移を有する進行がん患者における本剤の安全性と SRE**（skeletal related event：骨関連事象）発現抑制に対する有効性が確認された。このうち、1 つの第Ⅲ相臨床試験に日本から参加した日本人患者における有効性及び安全性の結果が、試験全体の結果と一貫していることが確認されたことから、第一三共株式会社が本剤の製造販売承認申請を行い、2012 年 1 月に「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」の効能又は効果に対する製造販売承認を取得した。

また、骨巨細胞腫（giant cell tumor of bone：GCTB）はまれな原発性骨腫瘍であり、長骨の骨幹端部・骨端部、又は脊椎もしくは仙骨に偏心性の溶骨性病変として発現し、急速な増殖、重度の骨破壊、及び周辺軟部組織への浸潤を特徴としている。GCTB 患者を対象とした開発は、海外では、米国アムジェン社により 2 つの第Ⅱ相臨床試験が実施され、国内でも第Ⅱ相臨床試験を実施した。これらの臨床試験で有効性と安全性が確認されたことから製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2014 年 5 月に「骨巨細胞腫」の効能又は効果に対する製造販売承認を取得した。

なお、デノスマブは GCTB に対して、希少疾病用医薬品指定を受けている。

「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」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再審査結果を得た。

* OPG：内因性のデコイ受容体（「VI.2.(2) 3)骨病変及び骨内の腫瘍組織量の抑制」参照）

** SRE（骨関連事象）：病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置又は脊髄圧迫（「V.5.(4) 1)有効性検証試験」参照）

a) Coleman RE, et al. : Textbook of Bone Metastases 105, John Wiley and Sons, 2005

b) 厚生労働省がん研究助成金 がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班 編：骨転移治療ハンドブック p.3, 金原出版, 2004

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 骨吸収に必須のメディエーターである RANKL を特異的に阻害する分子標的薬である: *in vitro* データ（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 骨転移を有する乳癌、前立腺癌、その他固形癌及び多発性骨髄腫の患者において、SRE 発現抑制効果を示した（「V. 治療に関する項目」参照）。
- (3) 4 週間に 1 回の皮下投与製剤である^注（「V. 治療に関する項目」参照）。

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。

〈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。

- (4) 重大な副作用として、低カルシウム血症*、顎骨壊死・顎骨骨髄炎、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、治療中止後の高カルシウム血症（骨巨細胞腫患者）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）。

※ 国内市販後における本剤の進行がん患者への投与時の重篤な低カルシウム血症の発現状況を踏まえて 2012 年 9 月に安全性速報が発出された。

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	・医療従事者向け資料： 「ランマークの適正使用について（骨巨細胞腫）」 ・患者向け資料： 「ランマーク治療を受ける患者さんとご家族へ 低カルシウム血症を防ぐために」 「ランマーク治療中のお口のトラブルとケア あごの骨壊死を防ぐために」 （「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

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて全例調査の結果が審議され、以下承認条件は解除された（2017 年 12 月 1 日付事務連絡）。

「〈骨巨細胞腫〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

（「V5.(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」参照）

(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	感染症	長期投与における安全性
顎骨壊死・顎骨骨髓炎	心血管系事象	
大腿骨、尺骨等の非定型骨折	新規悪性腫瘍	
アナフィラキシーを含む過敏症	アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における白内障	
GCTB 患者における治療中止後の高カルシウム血症	気胸	
治療中止後の多発性椎体骨折	骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症	
	GCTB 以外の疾患で骨格が成熟した患者における治療中止後の高カルシウム血症 外耳道骨壊死	
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下における多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者に対する有効性		
使用実態下における骨巨細胞腫に対する有効性		
多発性骨髄腫による骨病変における全生存期間への影響		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
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 GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査		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 患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために、あごの骨壊死を防ぐために）の提供（GCTB） 医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 GCTB 患者を対象とした特定使用成績調査		

※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

ランマーク®皮下注 120mg

(2)洋 名

RANMARK® SUBCUTANEOUS INJECTION 120mg

(3)名称の由来

RANKL を標的 (mark) とする作用機序から、ランマーク (RANMARK) 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: C₁₀₃₁H₁₆₁₁N₂₈₇O₃₃₁S₅: 軽鎖

C₂₁₇₁H₃₃₄₉N₅₇₅O₆₇₁S₂₀: 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 ヶ月	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

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
ランマーク 皮下注 120mg	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。

(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)
ランマーク 皮下注 120mg	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 バイアル中	
ランマーク 皮下注 120mg	デノスマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 120mg/1.7mL	D-ソルビトール 78.1mg、 ポリソルベート 20 0.17mg、 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. カ 価

該当しない

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℃)	無色ガラス バイアル	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（物理化学的变化）

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

該当しない

(2)包装

1.7mL 1 バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

栓：ブチルゴム

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

- 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

[効能又は効果の設定根拠]

- 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

骨転移を有する進行がん患者では、骨関連事象（SRE）の発現リスクを低下させることが治療の目標とされており、標準的な治療としてゾレドロン酸水和物（以下、ゾレドロン酸）が最も汎用されている。そこで、デノスマブの SRE 発現抑制効果をゾレドロン酸と比較検討する以下の 3 つの第Ⅲ相臨床試験を実施した（「V.5.(4) 1)有効性検証試験」参照）。デノスマブの用法及び用量は、120mg 4週間に1回（Q4W：once every 4 weeks）皮下投与とした。このうち、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした国際共同試験（試験 20050136）には日本も参加した。

(1) 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験（試験 20050136）（2,046 例、そのうち日本人被験者 136 例）

(2) 骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者を対象とした二重盲検比較試験（試験 20050103）（1,901 例）

(3) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者を対象とした二重盲検比較試験（試験 20050244）（1,776 例）

これらの第Ⅲ相臨床試験では、評価項目である SRE の定義、統計手法、被験者集団等をゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験と同様の設定とした。主要評価項目は、初回 SRE 発現までの期間のゾレドロン酸に対する非劣性の検証とし、副次評価項目は、初回 SRE 発現までの期間のゾレドロン酸に対する優越性の検証、ならびに、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間のゾレドロン酸に対する優越性の検証とした。

その結果、骨転移を有する進行がん患者におけるデノスマブの SRE 発現抑制効果は、①ゾレドロン酸を有意に上回るものであること、②いずれの癌種においても有効であること、また、③骨転移を有する進行乳癌の日本人患者においても同様に有効であると考えられること、が明らかとなった。なお、これら 3 つの第Ⅲ相臨床試験の個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、全生存期間、病勢の進行、及び骨における病勢の進行について、デノスマブとゾレドロン酸の両群間で違いは認められなかった（ハザード比の範囲：それぞれ、0.95～1.03、1.00～1.06、0.92～0.99）。

以上のことから、本邦におけるデノスマブの効能又は効果を上記のように設定した。

- 骨巨細胞腫

国内外では、GCTB 患者を対象に、デノスマブ 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与を行う、以下の第Ⅱ相臨床試験を実施した。

(1) 試験 20040215：切除不能又は再発性の GCTB の成人患者を対象とした非盲検、単一群、第Ⅱ相臨床試験（37 例）

(2) 試験 20062004：切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB の成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とした非盲検、単一群、第Ⅱ相臨床試験（進行中、第 3 回中間解析対象：286 例）

(3) 試験 AMG162-B-J201：切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB の成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とした非盲検、単一群、第Ⅱ相臨床試験（進行中、6 ヶ月カットオフ解析：17 例、12 ヶ月カットオフ解析：17 例）

客観的抗腫瘍効果の評価には、modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 基準、modified European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 基準、及び density/size 基準を用い、完全奏効 (complete response: CR) 又は部分奏効 (partial response: PR) を客観的奏効とした。また、客観的奏効の持続期間、客観的奏効までの期間、客観的奏効の経時的推移、客観的奏効の持続性、及び腫瘍コントロールの持続性についても評価した。

試験 AMG162-B-J201 及び海外第Ⅱ相試験 2 試験 (試験 20040215 及び試験 20062004) の併合解析の結果、本剤投与により上記 3 つの異なる基準いずれにおいても奏効が認められ、かつ一定の奏効期間が得られたことから、GCTB 患者に対して本剤の一定の有効性が示された。

国内外で一貫した治療効果が認められ、切除不能 GCTB と切除可能 GCTB のいずれの被験者においても、また、骨格が成熟した未成年被験者においても、同様の治療効果が認められた。以上のことから、本邦におけるデノスマブの効能又は効果として上記のように「骨巨細胞腫」を設定した。

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

〈骨巨細胞腫〉

- 5.1 骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[9.7.1、9.7.2、17.1.4、17.1.5 参照]
- 5.2 患者の年齢、体重等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5 参照]

解説：

- 5.1 骨格が未成熟な骨巨細胞腫患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤の適応患者の選択の際には、患者の年齢、体重等を十分考慮すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

デノスマブの用法及び用量は、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で認められた薬物動態及び薬力学プロファイルのばらつきを考慮し、以下の 3 つの条件に合致するものを選択した。1) 最大の骨吸収抑制効果が種々の進行がん患者において最も高い割合で認められること 2) 投与間隔を通じて骨吸収の最大抑制効果が持続すること 3) 良好な安全性プロファイルを有すること。第Ⅱ相用量設定試験 (試験 20040113) では、デノスマブの 30、120、及び 180mg Q4W 並びに 60 及び 180mg 12 週間に 1 回 (Q12W) の 5 つの用法及び用量と、対照薬のビスホスホネート製剤の静脈内投与を用いて検討した。Q12W の投与群では、いずれの用量においても、血清中デノスマブ濃度を投与間隔を通じて高く維持できなかった。Q4W の投与群では、180mg Q4W で 120mg Q4W を上回る骨吸収マーカーである uNTX/Cr (urine N-telopeptide corrected for urine creatinine; 尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド) の抑制効果は認められなかった。また、180mg Q4W では、CTCAE

(Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準) のグレード 2 の低カルシウム血症が 5 例の被験者で、グレード 3 の低カルシウム血症が 1 例の被験者で認められた (120mg Q4W ではグレード 2 以上の低カルシウム血症は認められなかった)。以上より、忍容性が良好であり、投与間隔を通じて高い血清中デノスマブ濃度が得られ、uNTX/Cr の最大抑制効果が多くの被験者で持続できる 120mg Q4W を第Ⅲ相試験の用法及び用量として選択した。なお、デノスマブの薬理作用から、癌種によらず同程度の効果を示すことが期待されたため、進行がん患者を対象とした 3 つの第Ⅲ相臨床試験では、全ての癌種に対して同じ用法及び用量である 120mg Q4W 皮下投与を用いた。母集団薬物動態/薬力学解析においても、120mg Q4W は、投与間隔を通じて骨吸収 (uNTX/Cr) を最大抑制し、uNTX/Cr のばらつきを最小化し、また投与間隔をより長くした場合に生じる骨吸収の上昇を避けるために最適な用法及び用量であることが示された。

日本で健康閉経後女性を対象として実施した第Ⅰ相臨床試験 (試験 20030164) においてデノスマブを体重換算用量 (0.3~3mg/kg) で単回投与したときの薬物動態及び薬力学 (uNTX/Cr) プロファイルは、健康閉経後女性を対象として外国で実施した第Ⅰ相臨床試験 (試験 20010124 及び試験 20030180) での結果と類似していた。また、骨転移を有する乳癌患者を対象として日本で実施した第Ⅰ相臨床試験 (試験 20040176) においてデノスマブを固定用量 180mg Q4W で投与したときの薬物動態及び薬力学 (uNTX/Cr) プロファイルと外国で実施した第Ⅱ相臨床試験 (試験 20040113) の結果の比較、並びに骨転移を有する乳癌患者を対象として日本が参加した第Ⅲ相臨床試験 (試験 20050136) においてデノスマブを固定用量 120mg Q4W で投与したときの薬物動態及び薬力学 (uNTX/Cr) プロファイルの日本人被験者と外国人被験者の比較では、デノスマブの血清中トラフ濃度*が外国人と比較して日本人でわずかに高い傾向が認められたが、被験者間のばらつきの大きさと比べれば小さいものであり、uNTX/Cr の最大抑制には違いが認められなかった。

上記、[効能又は効果の設定根拠] に述べたように、3 つの第Ⅲ相臨床試験における 120mg Q4W 皮下投与の有効性については、3 試験全体として骨病変を有する進行がん患者を対象に、ゾレドロン酸と比較して有意かつ臨床的に意義のある SRE 発現リスクの低減が示された。また、ゾレドロン酸と比較して有意 ($p < 0.0001$) な uNTX/Cr 抑制効果 (第 13 週における抑制率 [中央値] はゾレドロン酸 68% に対しデノスマブ 80%) が得られた。さらに、いずれの第Ⅲ相臨床試験においても、デノスマブの 120mg 皮下投与の忍容性は良好であった。また、骨転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (試験 20050136) では、日本人被験者においても同用法及び用量にて同様の有効性及び安全性プロファイルが確認されたことより、デノスマブ 120mg Q4W 皮下投与を用法及び用量として設定した。

*薬物を反復投与したときの投与前血中薬物濃度

〈骨巨細胞腫〉

・試験 20040215 及び試験 20062004

デノスマブ 120mg、4 週間に 1 回 (以降、Q4W) の皮下投与に加え、第 8 日及び第 15 日に 120mg 負荷投与を行う用法及び用量とした。120mg Q4W の用量は、骨病変を有する進行がん患者における SRE の抑制を適応として承認されたデノスマブの用量と同じである。GCTB 患者においても、定常状態の血清中デノスマブ濃度の目標値を骨病変を有する進行がん患者と同程度にするのが妥当であると考えた。また、GCTB 患者における用法及び用量は、血清中デノスマブ濃度が速やかに定常状態濃度に到達し、かつ曝露量として骨病変を有する進行がん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で検討された範囲内にとどまるよう設定した。

GCTB 患者における治療目的は、癌骨転移患者とは異なり SRE を抑制することではなく、直接的な抗腫瘍効果を発揮することである。GCTB 患者は痛みを含む重度の合併症を有するため、投与開始後 1 ヶ月以内に目標血清中濃度に達することが望ましいと考えられた。試験 20040215 では、120mg Q4W に第 8 日と第 15 日に 120 mg の負荷投与を加えることによって、投与開始後 1 ヶ月以内に目標濃度に達するという目的

が達成され、第 15 日及び第 29 日における血清中デノスマブ濃度トラフ値の中央値は、第 9～49 週の定常状態と同程度（それぞれ<16%～35%の差）であった。これに対し、癌骨転移患者では 120mg Q4W 投与によって、約 4～6 ヶ月で血清中デノスマブ濃度が定常状態に達する。

・試験 AMG162-B-J201

試験 20040215 及び試験 20062004 と同じ用法及び用量とした。試験 AMG162-B-J201 の血清中デノスマブ濃度のトラフ値に、試験 20040215 と顕著な差は認められなかった。また、本試験では、骨代謝マーカーである尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチドの抑制（約 80%）が第 5 週から認められ、試験 20040215 の結果と類似していた。

試験 20040215 及び試験 20062004 では臨床的に意義のある客観的抗腫瘍効果が認められ、試験 AMG162-B-J201 でも同様の結果が得られた。また、試験 20040215、試験 20062004 及び試験 AMG162-B-J201 で示されたデノスマブの安全性プロファイルは、これまでに明らかとなっているデノスマブの安全性プロファイルと同様であった。

以上より、デノスマブ 120mg Q4W の皮下投与に加え、第 8 日及び第 15 日の 120mg 負荷投与を行う用法及び用量を設定した。

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

- 7.1 本剤によるグレード 3 又は 4 の副作用が発現した場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬を考慮すること（グレードは CTCAE に準じる）。
- 7.2 本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500mg（骨巨細胞腫の場合は 600mg）及び天然型ビタミン D として 400IU の投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミン D の活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミン D については活性型ビタミン D を使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。[1.1、17.1.1-17.1.5 参照]

解説：

7.1 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした 3 つの第Ⅲ相臨床試験における休薬・投与開始基準（グレード 3 又は 4 の副作用が発現した場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬すること）に基づき設定した。本剤によるグレード 3 又は 4 の副作用が発現した場合には、グレード 1 以下に回復するまで本剤の休薬を考慮すること。

グレードの判定については、CTCAE のグレード分類に準じること。

参考までに、上記の 3 つの第Ⅲ相臨床試験において認められた、本剤との因果関係を否定できない主な有害事象に関する CTCAE のグレード分類を以下に示す。

<参考>CTCAE v5.0-JCOG 2018年11月6日版(抜粋)

有害事象	Grade				
	1	2	3	4	5
低カルシウム血症 Hypocalcemia	補正血清カルシウム <LLN-8.0mg/dL; <LLN-2.0mmol/L; イオン化カルシウム <LLN-1.0 mmol/L	補正血清カルシウム <8.0-7.0mg/dL; <2.0-1.75mmol/L; イオン化カルシウム <1.0-0.9 mmol/L; 症状がある	補正血清カルシウム <7.0-6.0mg/dL; <1.75-1.5mmol/L; イオン化カルシウム <0.9-0.8 mmol/L; 入院を要する	補正血清カルシウム <6.0mg/dL; <1.5mmol/L; イオン化カルシウム <0.8mmol/L; 生命を脅かす	死亡
疲労 Fatigue	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労; 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労で、身の回りの日常生活動作の制限を要する	—	—
悪心 Nausea	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少, 脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—

7.2 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした本剤の3つの第Ⅲ相臨床試験において、低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は、本剤群 273/2,841例(9.6%)、ゾレドロン酸群 141/2,836例(5.0%)であり、このうち重篤な低カルシウム血症は、本剤群 41/2,841例(1.4%)、ゾレドロン酸群 17/2,836例(0.6%)に認められた。これら3つの第Ⅲ相臨床試験では、高カルシウム血症が認められない限り、毎日500mg/日以上のカルシウム及び400IU/日以上天然型ビタミンDの投与を強く推奨した。また、試験期間中にカルシウム又はビタミンDの補充を受けた患者での低カルシウム血症の有害事象の発現率は、補充を受けなかった患者での発現率と比較して低率であり、程度も軽度であった。

骨巨細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は、1/17例(5.9%)であり、程度は中等度であった。本試験では600mg/日以上のカルシウム及び400IU/日以上天然型ビタミンDが投与された。

本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg(多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変の場合)又は600mg(骨巨細胞腫の場合)及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

1) 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（2012年1月承認）

【国内】

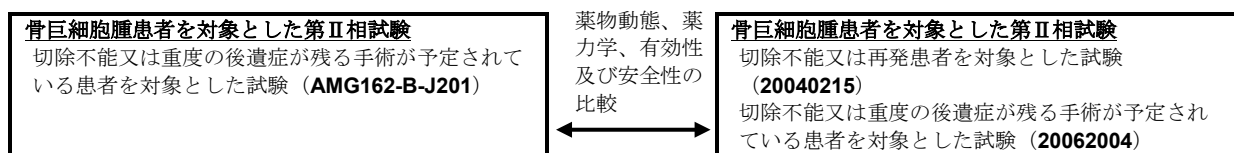
【外国】



2) 骨巨細胞腫（2014年5月承認）

【国内】

【外国】



□: 評価資料、日本人と外国人の主要な比較、 □: 評価資料

注) 括弧内の数字は試験番号

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）²⁾

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) 乳癌骨転移患者（試験 20040176）³⁾

日本人乳癌骨転移患者、計 18 例（各群 6 例）にデノスマブの 60mg 又は 180mg を単回皮下投与、又は 180mg を 4 週間に 1 回（Q4W）、3 回皮下投与した。いずれの投与量・投与スケジュールにおいても忍容性は良好であった。

3) 健康閉経後女性（試験 20010124）＜外国人データ＞⁴⁾

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。

4) 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認められた。

5) 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認められた。

6) 骨転移を有する乳癌患者又は多発性骨髄腫患者（試験 20010123）＜外国人データ＞⁵⁾

骨転移を有する乳癌患者、計 24 例（各群 3～7 例）又は多発性骨髄腫患者、計 20 例（各群 3～9 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。いずれの疾患においても最高用量の 3mg/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。

（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)用量反応探索試験

1) 骨転移を有する進行乳癌患者（試験 20040113）＜外国人データ＞^{6,7)}

骨転移を有する進行乳癌患者、計 212 例（各群 42～43 例）を対象に、ビスホスホネート製剤の静脈内投与を対照薬として、デノスマブ 30、120、又は 180mg の 4 週間に 1 回投与（Q4W）、及び 60 又は 180mg の 12 週間に 1 回投与（Q12W）を評価した。Q12W の投与群では、いずれの用量においても、血清中デノスマブ濃度を投与間隔を通じて高く維持できなかった。デノスマブは、全ての投与群で uNTX/Cr をビスホスホネート群と同程度まで速やかに低下させ、その作用は持続していたが、Q4W の投与群では、180mg Q4W で 120mg Q4W を上回る uNTX/Cr の抑制効果は認められなかった。また、デノスマブ群とビスホスホネート群で、初回 SRE 発現までの期間は同程度であった。デノスマブは全ての用量で良好な忍容性を示し、カルシウム値変化の全体のプロファイルはビスホスホネート群と類似していた。なお、180mg Q4W では、CTCAE のグレード 2 の低カルシウム血症が 5 例の被験者で、グレード 3 の低カルシウム血症が 1 例の被験者で認められた（120mg Q4W ではグレード 2 以上の低カルシウム血症は認められなかった）。

2) 骨転移を有する進行がん患者（試験 20040114）＜外国人データ＞^{8,9)}

骨転移を有する進行がん患者で、試験前のビスホスホネート静脈内投与においても、uNTX/Cr が 50nM/mM を超えている患者、計 111 例（デノスマブ群 74 例、ビスホスホネート静脈内投与群 37 例）を対象として試験を行った。本試験は、治療期と任意の延長投与期から構成され、治療期では、被験者をデノスマブ 180mg Q4W（38 例）、デノスマブ 180mg Q12W（35 例）、又はビスホスホネート Q4W（35 例）を 25 週間投与する群のいずれかに割り付けた。デノスマブはいずれの投与群においても良好な忍容性を示した。第 13 週時点で uNTX/Cr が 50nM/mM 未満を示した被験者の割合は、デノスマブ群の方がビスホスホネート群よりも有意に大きかった。

3) 骨巨細胞腫（GCTB）患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 AMG162-B-J201）¹⁰⁾

方法

目的	GCTB 患者にデノスマブを投与し、客観的抗腫瘍効果を評価する。													
試験デザイン	第Ⅱ相、非盲検、単一群													
対象	<p>切除不能な GCTB 又は切除可能な GCTB のいずれかを有し、測定可能な活動性病変を伴う GCTB が病理学的に確認された、成人又は骨格的に成熟した*12 歳以上の未成年者（骨格が成熟した未成年の場合、体重 45kg 以上であること）17 例</p> <p>*放射線撮影で 1 つ以上の成熟した（閉鎖した骨端成長板を持つ）長骨が確認されている。</p>													
投与方法	<p>デノスマブ 120mg の皮下投与を第 1 日、第 8 日及び第 15 日の負荷投与として行い、その後は第 29 日（第 5 週）から 4 週間に 1 回で投与を行った。また、事前に高カルシウム血症が認められない限り、すべての患者に、600mg/日以上以上のカルシウム及び 400IU/日以上以上のビタミン D を毎日投与した。</p> <p>腫瘍を完全に切除した患者では、病理学的に PR 又は CR が確認されてからデノスマブの投与を 6 回継続した。</p>													
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 客観的奏効を認めた患者の割合 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 客観的奏効の持続期間 客観的奏効までの期間 客観的奏効の持続性 客観的奏効の経時推移 等 													
解析方法	<p>有効性解析対象集団のうち、試験中の少なくとも 1 時点で評価可能な画像（CT、MRI、及び/又は¹⁸FDG-PET による画像）が得られたすべての患者を客観的抗腫瘍効果の解析対象集団とし、中央読影機関によって、画像評価を実施した。</p> <p>客観的奏効は以下の評価基準による最良効果を用いて判定した CR 又は PR と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> CT/MRI により腫瘍量を評価する modified RECIST 1.1 基準 ¹⁸FDG-PET により代謝活性を評価する modified EORTC 基準 CT/MRI による腫瘍サイズと CT の Hounsfield 単位による密度を評価する density/size (modified inverse Choi) 基準 <p>これら 3 つの評価基準を用い、GCTB 患者における客観的抗腫瘍効果を総合的に評価した。各評価基準は以下のとおりとした。</p> <p>modified RECIST 1.1 評価基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>効果</th> <th>標的病変</th> <th>非標的病変</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>すべての標的病変の消失。標的病変としたすべてのリンパ節病変の短径が 10mm 未満。</td> <td>すべての非標的病変の消失。すべての非標的リンパ節病変の短径が 10mm 未満。</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>ベースライン SLD に比して、SLD が 30%以上減少。</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>最小の SLD に比して、標的病変で PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない。</td> <td>CR 又は PD に相当しない非標的病変の 1 つ以上の残存。</td> </tr> </tbody> </table>		効果	標的病変	非標的病変	完全奏効 (CR)	すべての標的病変の消失。標的病変としたすべてのリンパ節病変の短径が 10mm 未満。	すべての非標的病変の消失。すべての非標的リンパ節病変の短径が 10mm 未満。	部分奏効 (PR)	ベースライン SLD に比して、SLD が 30%以上減少。	-	安定 (SD)	最小の SLD に比して、標的病変で PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない。	CR 又は PD に相当しない非標的病変の 1 つ以上の残存。
効果	標的病変	非標的病変												
完全奏効 (CR)	すべての標的病変の消失。標的病変としたすべてのリンパ節病変の短径が 10mm 未満。	すべての非標的病変の消失。すべての非標的リンパ節病変の短径が 10mm 未満。												
部分奏効 (PR)	ベースライン SLD に比して、SLD が 30%以上減少。	-												
安定 (SD)	最小の SLD に比して、標的病変で PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない。	CR 又は PD に相当しない非標的病変の 1 つ以上の残存。												

病勢の進行 (PD)	最小の SLD に比して、標的病変の SLD が 20%以上増大、かつ、SLD の絶対値でも 5mm 以上増加。	既存の非標的病変の明らかな増悪。
評価不能 (UE)	ベースライン時に存在していたが、その後 UE になった標的病変。	ベースライン時に存在していたが、その後 UE になったあらゆる非標的病変。

SLD=最長径の和

modified EORTC 評価基準

効果	PET 標的病変
CR	すべての標的病変の腫瘍への FDG の異常集積が、周囲の正常組織と区別できないレベルまで、完全に消失。
PR	SUV _{max} 合計の変化率 (% $\Delta\Sigma$ SUV _{max}) が、ベースラインに比して 25%以上減少。
SD	ベースラインに比して、% $\Delta\Sigma$ SUV _{max} の増加が 25%未満、又は減少が 25%未満。
PD	% $\Delta\Sigma$ SUV _{max} が、ベースラインに比して 25%以上増加。
UE	¹⁸ F ¹⁸ FDG-PET 検査が実施できなかった、又は実施したが UE と判断された場合。標的病変のうち 1 つが UE と判断され、かつ PD に相当しない場合は、評価可能な標的病変で明らかな増悪と判定されない限り、当該時点での CR、PR 又は SD の判定はできず、UE と評価。

¹⁸F¹⁸FDG-PET=フルオロデオキシグルコース陽電子放射型断層撮影；SUV_{max}=SUV の最大値

density/size (modified inverse Choi) 基準による評価

効果	標的病変
CR	すべての腫瘍の消失。
PR	ベースラインに比して、サイズ (% Δ Choi SLD) が 10%以上縮小、又は CT 密度 (% Δ HU _{mea}) が 15%以上増加。
SD	CR、PR、又は PD に相当しない場合。
PD	一次元の腫瘍サイズ (Choi SLD) の増加が 10%を超え、CT 密度が PR に相当しない場合。CT/MRI によって新規病変の出現が確認された場合。
UE	CT/MRI 検査が実施できなかった、又は実施したが UE と判断された場合。標的病変が、密度及びサイズの測定によって評価できないと判断され、PD に相当しない場合は、当該時点に CR、PR、又は SD の判定はできず、UE と評価。

CT=コンピュータ断層撮影；MRI=核磁気共鳴画像法；SLD=最長径の和

患者背景

N (%) 又は中央値 (最小値, 最大値) 又は平均値±標準偏差	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=17)
男性	8 (47.1)
女性	9 (52.9)
年齢 (歳)	30.0 (18, 66)
骨巨細胞腫の病型	
初発かつ切除可能	2 (11.8)
初発かつ切除不能	5 (29.4)
再発かつ切除可能	2 (11.8)
再発かつ切除不能	8 (47.1)
ECOG* performance status	
0	9 (52.9)
1	6 (35.3)
2	2 (11.8)
標的病変の大きさ (mm)	70.6±58.6
Karnofsky performance status	
50%	0 (0)
60%	2 (11.8)
70%	3 (17.6)
80%	3 (17.6)
90%	7 (41.2)
100%	2 (11.8)
標的病変部位	
仙骨	5 (29.4)
肺	3 (17.6)
脛骨	2 (11.8)
大腿骨	1 (5.9)
上腕骨	1 (5.9)
腰椎	1 (5.9)
その他	1 (5.9)
骨盤	1 (5.9)
橈骨	1 (5.9)
頭蓋骨	1 (5.9)

* ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

結果

① 客観的奏効を認めた患者の割合

i) 客観的奏効率

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づいて判定した結果、客観的奏効 (CR 又は PR) を認めた患者の割合 (客観的奏効率) は 88.2% (15/17 例) であった。個々の評価基準による客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 35.3% (6/17 例)、modified EORTC 基準で 82.4% (14/17 例)、density/size 基準で 70.6% (12/17 例) であった。

客観的奏効率

	客観的奏効率 (完全奏効又は部分奏効が認められた患者の割合)
	n/N (%) (95% CI)
あらゆる評価基準による最良効果	15/17 (88.2) (63.6, 98.5)
modified RECIST 基準	6/17 (35.3) (14.2, 61.7)
modified EORTC 基準	14/17 (82.4) (56.6, 96.2)
density/size 基準	12/17 (70.6) (44.0, 89.7)

N : 解析対象例数、n : 客観的奏効が認められた例数

ii) 患者の割合

あらゆる評価基準を用いた最良効果による CR は 23.5% (4 例)、PR は 64.7% (11 例)、SD は 11.8% (2 例) であり、あらゆる評価基準を用いて客観的奏効が認められた 15 例のうち、1 例の患者がその後 PD と判定されたが、CT/MRI により新たな病変 (神経膠芽細胞腫) が認められており、治験責任医師による評価では PD ではないと判断された。

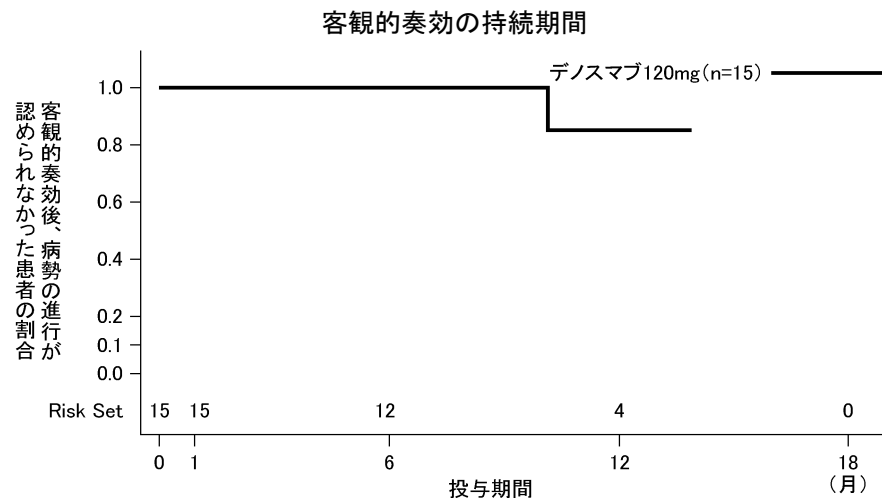
患者の割合

	患者の割合
	n/N (%) (95% CI)
完全奏効 (CR)	4/17 (23.5) (6.8, 49.9)
部分奏効 (PR)	11/17 (64.7) (38.3, 85.8)
安定 (SD)	2/17 (11.8) (1.5, 36.4)
病勢の進行 (PD)	0/17 (0) (0, 19.5)
客観的奏効 (CR, PR)	15/17 (88.2) (63.6, 98.5)
腫瘍コントロール (CR, PR, SD)	17/17 (100.0) (80.5, 100.0)

N : 解析対象例数、n : 該当例数

② 客観的奏効の持続期間

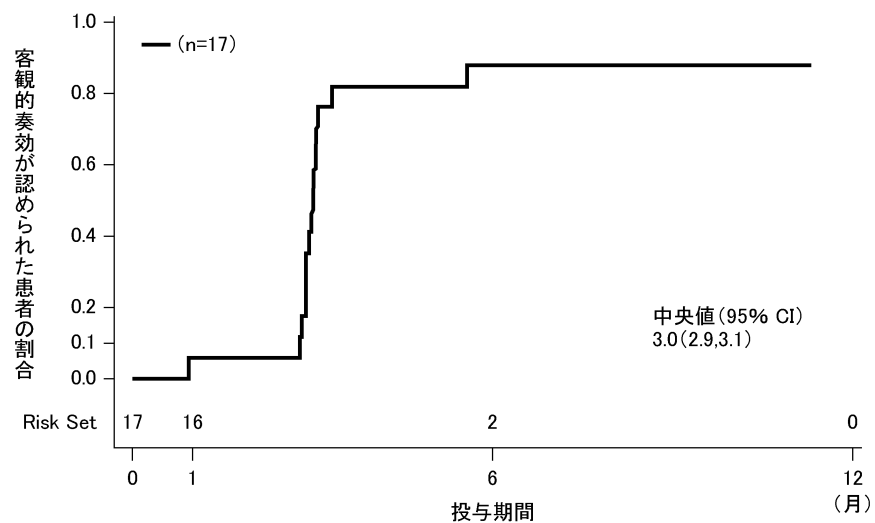
あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた 15 例のうち、その後 PD と判定された患者は 1 例であった。病勢の進行を認めた患者は少ないため、Kaplan-Meier 法で客観的奏効の持続期間の中央値を推定することはできなかった。



③ 客観的奏効までの期間

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効までの期間の中央値 (95% CI) は 3.0 (2.9~3.1) ヲ月であった。

最良効果に基づく客観的奏効までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線



④ 客観的奏効が持続した患者の割合

客観的奏効が 4、8、12 又は 24 週間持続した患者の割合は、それぞれ 88.2% (15/17 例)、88.2% (15/17 例)、82.4% (14/17 例)、又は 86.7% (13/15 例) であった。

客観的奏効が持続した患者の割合

持続期間	客観的奏効（完全奏効又は部分奏効）が認められた患者の割合	
	n/N (%)	(95% CI)
4 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	15/17 (88.2)	(63.6, 98.5)
modified RECIST 基準	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
modified EORTC 基準	11/17 (64.7)	(38.3, 85.8)
density/size 基準	12/17 (70.6)	(44.0, 89.7)
8 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	15/17 (88.2)	(63.6, 98.5)
modified RECIST 基準	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
modified EORTC 基準	11/17 (64.7)	(38.3, 85.8)
density/size 基準	12/17 (70.6)	(44.0, 89.7)
12 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	14/17 (82.4)	(56.6, 96.2)
modified RECIST 基準	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
modified EORTC 基準	9/17 (52.9)	(27.8, 77.0)
density/size 基準	11/17 (64.7)	(38.3, 85.8)
24 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	13/15 (86.7)	(59.5, 98.3)
modified RECIST 基準	3/15 (20.0)	(4.3, 48.1)
modified EORTC 基準	8/15 (53.3)	(26.6, 78.7)
density/size 基準	10/15 (66.7)	(38.4, 88.2)

N : 解析対象例数、n : 客観的奏効が認められた例数

⑤ 腫瘍コントロールが持続した患者の割合

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき腫瘍コントロール（CR、PR、又はSD）が24週間以上持続した患者の割合は100.0%（15/15例）であった。

腫瘍コントロールが持続した患者の割合

持続期間	腫瘍コントロール (完全奏効、部分奏効又は安定が認められた患者の割合)	
	n/N (%)	(95% CI)
4 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
modified RECIST 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
modified EORTC 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
density/size 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
8 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
modified RECIST 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
modified EORTC 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
density/size 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
12 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
modified RECIST 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
modified EORTC 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
density/size 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
24 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	15/15 (100.0)	(78.2, 100.0)
modified RECIST 基準	15/15 (100.0)	(78.2, 100.0)
modified EORTC 基準	14/15 (93.3)	(68.1, 99.8)
density/size 基準	15/15 (100.0)	(78.2, 100.0)

N : 解析対象例数、n : 腫瘍コントロールが認められた例数

⑥ 客観的奏効の経時推移

Kaplan-Meier 法を用いて最良効果に基づく客観的奏効率の経時推移を算出した。

客観的奏効率の経時推移 (Kaplan-Meier 推定値)

	客観的奏効率 n/N (%)	第 25 週 % (95% CI) ^a	第 49 週 % (95% CI) ^a
あらゆる評価基準による最良効果	15/17 (88.2)	82.4 (64.2, 100.0)	88.2 (72.9, 100.0)
modified RECIST 基準	6/17 (35.3)	11.8 (0.0, 27.1)	24.5 (3.5, 45.5)
modified EORTC 基準	14/17 (82.4)	64.7 (42.0, 87.4)	76.5 (56.3, 96.6)
density/size 基準	12/17 (70.6)	52.9 (29.2, 76.7)	70.6 (48.9, 92.2)

N : 解析対象例数、n : 客観的奏効が認められた例数、a : Kaplan-Meier 推定値

⑦ 安全性

副作用は 70.6% (12/17 例) で認められた。2 例以上の患者で認められたものは、注射部位反応 23.5%、発熱 17.6%、倦怠感 11.8%、歯周炎 11.8%であった。

4) 骨巨細胞腫 (GCTB) 患者を対象とした第Ⅱ相の2試験併合解析¹⁾

(試験 20040215 : 切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験、試験 20062004 : 切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験) <外国人データ>

方法

目的	客観的抗腫瘍効果を評価するため、2つの外国第Ⅱ相臨床試験から評価可能な患者のみを、解析集団として、併合解析を実施した。
試験デザイン	第Ⅱ相、非盲検、単一群
対象	各試験に組み入れられ1回以上のデノスマブ投与を受けたすべての患者のうち、試験中少なくとも1時点以上で評価可能な画像データが得られた GCTB 患者 190 例 (コホート1: 切除不能な GCTB 患者、コホート2: 切除不能な GCTB を有し、重度の後遺症を残す手術の実施が試験中に予定されている患者)
投与方法	デノスマブ 120mg の皮下投与を第1日、第8日、及び第15日の負荷投与として行い、その後は第29日(第5週)から4週間に1回で投与を行った。また、事前に高カルシウム血症が認められない限り、500mg/日以上のカルシウム及び400IU/日以上のビタミンDを毎日投与することを強く推奨した。腫瘍を完全に切除した患者では、病理学的にPR又はCRが確認されてからランマークの投与を6回継続した。
評価項目	【主要評価項目】 ・客観的奏効を認めた患者の割合(客観的奏効率) 【副次評価項目】 ・客観的奏効の持続期間 ・客観的奏効までの期間 ・客観的奏効の持続性 ・客観的奏効の経時推移 等
解析方法	「V.5.(3)骨巨細胞腫(GCTB)患者を対象とした第Ⅱ相試験(試験AMG162-B-J201)」と同一方法を用いた。

患者背景

N (%) 又は中央値 (最小値, 最大値) 又は 平均値±標準偏差	切除不能又は 再発骨巨細胞腫患者対象試験 (n=27)	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が 予定されている骨巨細胞腫患者対象試験			外国2試験 併合解析 (n=190)
		コホート1 (n=114)	コホート2 (n=49)	コホート1,2 (n=163)	
男性	12 (44.4)	48 (42.1)	25 (51.0)	73 (44.8)	85 (44.7)
女性	15 (55.6)	66 (57.9)	24 (49.0)	90 (55.2)	105 (55.3)
年齢(歳)	31.0 (19,63)	33.0 (13,76)	34.0 (18,69)	33.0 (13,76)	33.0 (13,76)
骨巨細胞腫の病型					
初発かつ切除可能	0 (0)	0 (0)	26 (53.1)	26 (16.0)	26 (13.7)
初発かつ切除不能	9 (33.3)	34 (29.8)	0 (0)	34 (20.9)	43 (22.6)
再発かつ切除可能	6 (22.2)	0 (0)	23 (46.9)	23 (14.1)	29 (15.3)
再発かつ切除不能	12 (44.4)	80 (70.2)	0 (0)	80 (49.1)	92 (48.4)
ECOG* performance status					
0	9 (33.3)	73 (64.0)	24 (49.0)	97 (59.5)	106 (55.8)
1	16 (59.3)	35 (30.7)	25 (51.0)	60 (36.8)	76 (40.0)
2	0 (0)	6 (5.3)	0 (0)	6 (3.7)	6 (3.2)
不明	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
標的病変の大きさ (mm)	52.5±32.9	62.4±43.7	69.7±32.0	64.6±40.6	63.0±39.8
標的病変部位					
骨盤	7 (25.9)	46 (40.4)	8 (16.3)	54 (33.1)	61 (32.1)
その他	8 (29.6)	36 (31.6)	5 (10.2)	41 (25.2)	49 (25.8)
下肢	6 (22.2)	7 (6.1)	26 (53.1)	33 (20.2)	39 (20.5)
脊椎	2 (7.4)	14 (12.3)	2 (4.1)	16 (9.8)	18 (9.5)
上肢	3 (11.1)	6 (5.3)	8 (16.3)	14 (8.6)	17 (8.9)
頭頸部	0 (0)	5 (4.4)	0 (0)	5 (3.1)	5 (2.6)
不明	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

* ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

結果

① 客観的奏効を認めた患者の割合

客観的奏効率

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき客観的奏効（CR 又は PR）を認めた患者の割合（客観的奏効率）は 71.6%（136/190 例）であり、個々の評価基準による客観的奏効率は modified RECIST 基準で 25.1%（47/187 例）、modified EORTC 基準で 96.2%（25/26 例）、density/size 基準で 76.1%（134/176 例）であった。

客観的奏効率

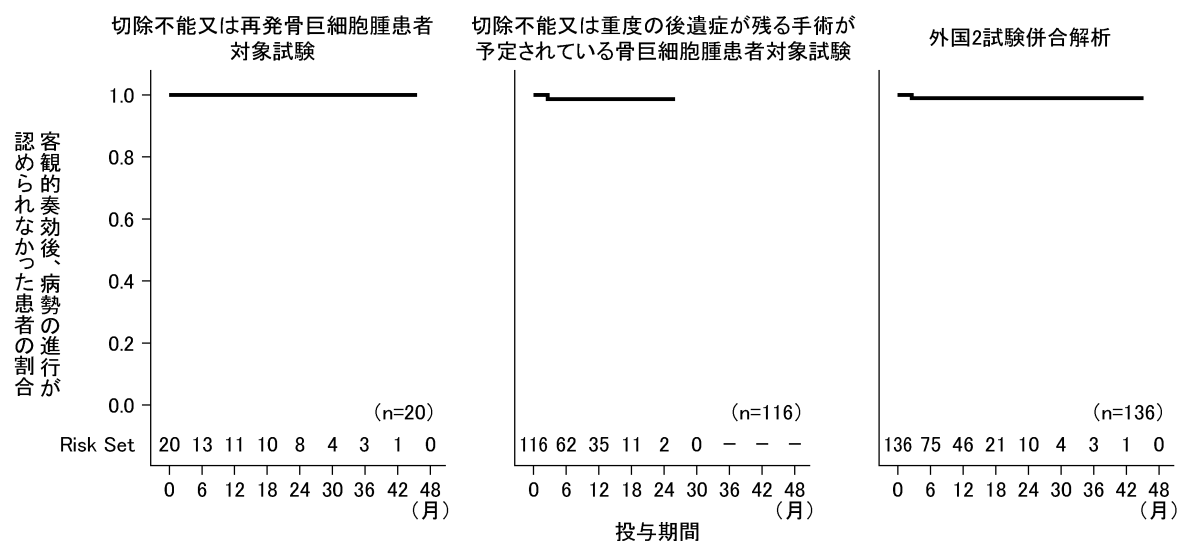
	客観的奏効率（完全奏効又は部分奏効を認めた患者の割合）				
	切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験 (n=27)	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験			外国 2 試験併合解析 (n=190)
		コホート 1 (n=114)	コホート 2 (n=49)	コホート 1,2 (n=163)	
	n/N (%) (95% CI)	n/N (%) (95% CI)	n/N (%) (95% CI)	n/N (%) (95% CI)	n/N (%) (95% CI)
あらゆる評価基準による最良効果	20/27 (74.1) (53.7, 88.9)	76/114 (66.7) (57.2, 75.2)	40/49 (81.6) (68.0, 91.2)	116/163 (71.2) (63.6, 78.0)	136/190 (71.6) (64.6, 77.9)
modified RECIST 基準	3/27 (11.1) (2.4, 29.2)	36/113 (31.9) (23.4, 41.3)	8/47 (17.0) (7.6, 30.8)	44/160 (27.5) (20.7, 35.1)	47/187 (25.1) (19.1, 32.0)
modified EORTC 基準	15/16 (93.8) (69.8, 99.8)	4/4 (100.0) (39.8, 100.0)	6/6 (100.0) (54.1, 100.0)	10/10 (100.0) (69.2, 100.0)	25/26 (96.2) (80.4, 99.9)
density/size 基準	18/23 (78.3) (56.3, 92.5)	76/105 (72.4) (62.8, 80.7)	40/48 (83.3) (69.8, 92.5)	116/153 (75.8) (68.2, 82.4)	134/176 (76.1) (69.1, 82.2)

N：解析対象例数、n：客観的奏効が認められた例数

② 客観的奏効の持続期間

外国 2 試験併合解析では、客観的奏効の後に PD と判定された患者は非常に少数であった。あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた 136 例のうち、その後、最良効果の評価に基づき PD と判定された患者は 1 例であった。病勢の進行を認めた患者は少ないため、Kaplan-Meier 法で客観的奏効の持続期間の中央値を推定することはできなかった。

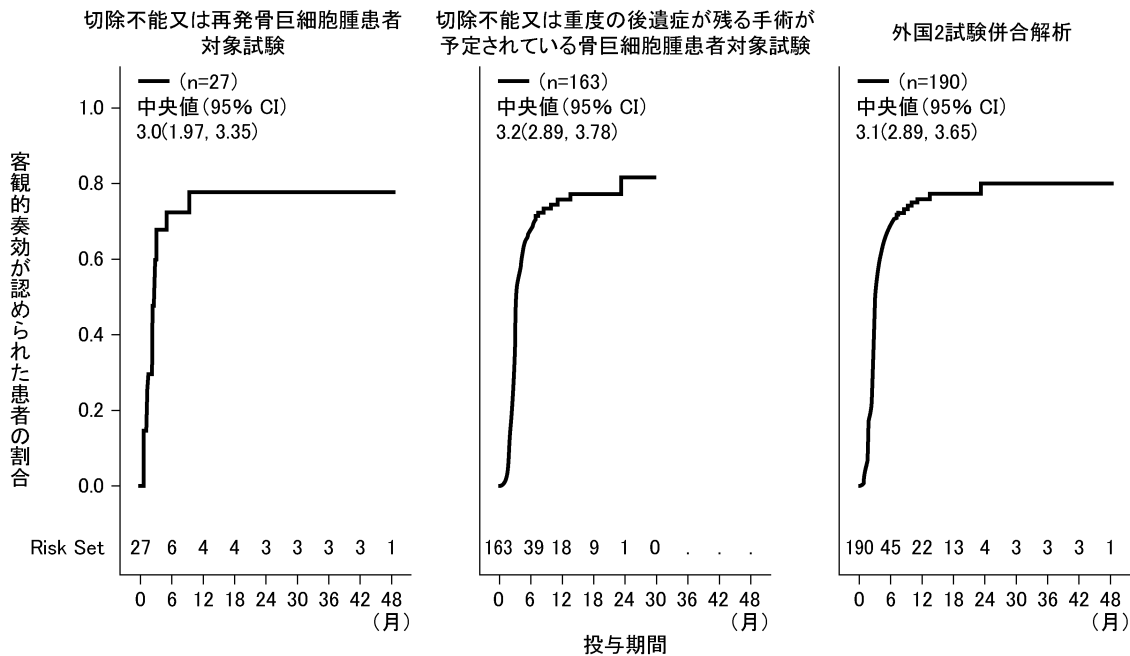
客観的奏効の持続期間



③ 客観的奏効までの期間

評価可能な全患者ではデノスマブの投与開始後、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効までの期間の中央値（95% CI）は3.1（2.89～3.65）ヵ月であった。

最良効果に基づく客観的奏効までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線



④ 客観的奏効が持続した患者の割合

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効(CR 又は PR)が持続した患者の割合は、66.7%～68.5%であった。個々の評価基準ごとの効果が持続した患者の割合も、同評価期間を通して同程度であった。

客観的奏効が持続した患者の割合

持続期間	客観的奏効（完全奏効又は部分奏効）が認められた患者の割合	
	n/N (%)	(95% CI)
4 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	102/153 (66.7)	(58.6, 74.1)
modified RECIST 基準	32/150 (21.3)	(15.1, 28.8)
modified EORTC 基準	18/20 (90.0)	(68.3, 98.8)
density/size 基準	101/143 (70.6)	(62.4, 77.9)
8 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	99/147 (67.3)	(59.1, 74.8)
modified RECIST 基準	32/144 (22.2)	(15.7, 29.9)
modified EORTC 基準	17/18 (94.4)	(72.7, 99.9)
density/size 基準	99/138 (71.7)	(63.5, 79.1)
12 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	98/144 (68.1)	(59.8, 75.6)
modified RECIST 基準	32/141 (22.7)	(16.1, 30.5)
modified EORTC 基準	16/17 (94.1)	(71.3, 99.9)
density/size 基準	97/135 (71.9)	(63.5, 79.2)
24 週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	76/111 (68.5)	(59.0, 77.0)
modified RECIST 基準	26/109 (23.9)	(16.2, 33.0)
modified EORTC 基準	11/12 (91.7)	(61.5, 99.8)
density/size 基準	76/102 (74.5)	(64.9, 82.6)

N：解析対象例数、n：客観的奏効が認められた例数

⑤ 腫瘍コントロールが持続した患者の割合

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき腫瘍コントロール（CR、PR、又はSD）が12週間以上持続した患者の割合は96.5%（95% CI：92.1～98.9）であった。

腫瘍コントロールが持続した患者の割合

持続期間	腫瘍コントロール (完全奏効、部分奏効又は安定が認められた患者の割合)	
	n/N (%)	(95% CI)
4週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	148/153 (96.7)	(92.5, 98.9)
modified RECIST 基準	145/150 (96.7)	(92.4, 98.9)
modified EORTC 基準	19/20 (95.0)	(75.1, 99.9)
density/size 基準	139/143 (97.2)	(93.0, 99.2)
8週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	143/147 (97.3)	(93.2, 99.3)
modified RECIST 基準	140/144 (97.2)	(93.0, 99.2)
modified EORTC 基準	18/18 (100.0)	(81.5, 100.0)
density/size 基準	135/138 (97.8)	(93.8, 99.5)
12週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	139/144 (96.5)	(92.1, 98.9)
modified RECIST 基準	137/141 (97.2)	(92.9, 99.2)
modified EORTC 基準	17/17 (100.0)	(80.5, 100.0)
density/size 基準	131/135 (97.0)	(92.6, 99.2)
24週間以上		
あらゆる評価基準による最良効果	109/111 (98.2)	(93.6, 99.8)
modified RECIST 基準	108/109 (99.1)	(95.0, 100.0)
modified EORTC 基準	12/12 (100.0)	(73.5, 100.0)
density/size 基準	101/102 (99.0)	(94.7, 100.0)

N：解析対象例数、n：腫瘍コントロールが認められた例数

⑥ 客観的奏効の経時推移

最良効果に基づく客観的奏効率の経時推移についてKaplan-Meier法で推定すると、第25週で68.3%、第49週で75.2%であった。個々の評価基準ごとの評価でも、客観的奏効率の推定値は同様の推移を示した。

客観的奏効率の経時推移（Kaplan-Meier 推定値）

	客観的奏効率 n/N (%)	第25週 % (95% CI) ^a	第49週 % (95% CI) ^a
あらゆる評価基準による最良効果	136/190 (71.6)	68.3 (61.3, 75.2)	75.2 (68.5, 82.0)
modified RECIST 基準	47/187 (25.1)	19.7 (13.6, 25.7)	26.9 (19.6, 34.2)
modified EORTC 基準	25/26 (96.2)	91.2 (79.7, 100.0)	100.0 (91.6, 100.0)
density/size 基準	134/176 (76.1)	73.0 (66.2, 79.9)	79.6 (73.0, 86.2)

N：解析対象例数、n：客観的奏効が認められた例数、a：Kaplan-Meier 推定値

⑦ 安全性

副作用

切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験（試験 20040215）では 32.4%（12/37 例）の副作用が認められ、比較的よく見られたものは、疲労 10.8%、下痢 5.4%、頭痛 5.4%、悪心 5.4%であった。切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験（試験 20062004）では 49.8%（140/281 例）の副作用が認められ、比較的よく見られたものは頭痛 10.3%、疲労 9.3%、悪心 7.5%、低リン酸血症 5.0%であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験（試験 20050136）¹²⁾

方法

目的	骨転移を有する進行乳癌患者を対象として、初回SRE（病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫）発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検証する。
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験
対象	骨転移を有する進行乳癌患者 2,046 例（うち日本人患者 136 例）
投与方法	<p>【デノスマブ群】 デノスマブ120mgを4週に1回皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボを4週に1回静脈内投与を行う。</p> <p>【ゾレドロン酸群】 ゾレドロン酸4mg（ベースラインのクレアチニンクリアランスが60mL/min以下の患者では、対応するクレアチニンクリアランス補正投与量）を4週に1回静脈内投与及びデノスマブのプラセボを4週に1回皮下投与を行う。</p>
主な除外基準	クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回 SRE 発現までの期間（非劣性） <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回 SRE 発現までの期間（優越性） ・初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析を用いた優越性）

患者背景

n (%) 又は 中央値 (Q1,Q3) 又は mean±SD	全 体		日 本	
	デノスマブ群 (n=1,026)	ゾレドロン酸群 (n=1,020)	デノスマブ群 (n=69)	ゾレドロン酸群 (n=67)
女性	1,018 (99)	1,011 (99)	69 (100)	65 (97)
閉経	839 (82)	831 (82)	44 (64)	48 (74)
年齢 (歳)	56.8±11.5	56.6±11.6	56.1±12.2	57.8±10.8
65 歳以上	275 (27)	266 (26)	21 (30)	18 (27)
体重 (kg)	68.0 (59.4,79.0)	68.0 (58.4,78.2)	55.5 (47.8,61.0)	54.0 (49.0,60.6)
ECOG* performance status				
0	504 (49)	488 (48)	50 (72)	47 (70)
1	451 (44)	444 (44)	19 (28)	19 (28)
2	68 (7)	82 (8)	0 (0)	1 (1)
不明又はその他	3 (<1)	6 (<1)	0 (0)	0 (0)
2 ヶ所以上の骨転移 ^{注1)}	242 (24)	240 (24)	13 (19)	11 (16)
SRE 既往歴 ^{注2)}	378 (37)	373 (37)	17 (25)	16 (24)
乳癌に対する治療歴				
化学療法	831 (81)	825 (81)	55 (80)	56 (84)
直前の化学療法 ^{注3)}	410 (40)	408 (40)	30 (43)	32 (48)
ホルモン療法	755 (74)	728 (71)	54 (78)	49 (73)
アロマターゼ阻害剤	527 (51)	504 (49)	40 (58)	38 (57)
経口ビスホスホネート	42 (4)	38 (4)	0 (0)	0 (0)
癌診断から骨転移診断までの 期間 (月)	32.8 (7.0,78.7)	35.4 (8.6,75.5)	44.6 (15.2,96.8)	45.4 (13.6,70.2)
骨転移診断からの期間 ^{注2)} (月)	2.1 (1.0,5.1)	2.0 (1.1,4.9)	2.4 (1.3,7.1)	2.2 (1.0,5.0)
Hormone receptor (エストロゲンレセプター/プロゲステロンレセプター)				
陽性	740 (72)	726 (71)	58 (84)	53 (79)
不明	121 (12)	129 (13)	0 (0)	1 (1)
Her-2 (human epidermal growth factor receptor 2)				
陽性	183 (18)	194 (19)	10 (14)	14 (21)
不明	321 (31)	350 (34)	6 (9)	7 (10)
他臓器転移				
肝臓	211 (21)	182 (18)	14 (20)	12 (18)
肺	216 (21)	210 (21)	17 (25)	22 (33)
その他	369 (36)	369 (36)	26 (38)	35 (52)

注1) 中央画像判定、注2) 無作為化の時点、注3) 無作為化前の6週間以内の化学療法

*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

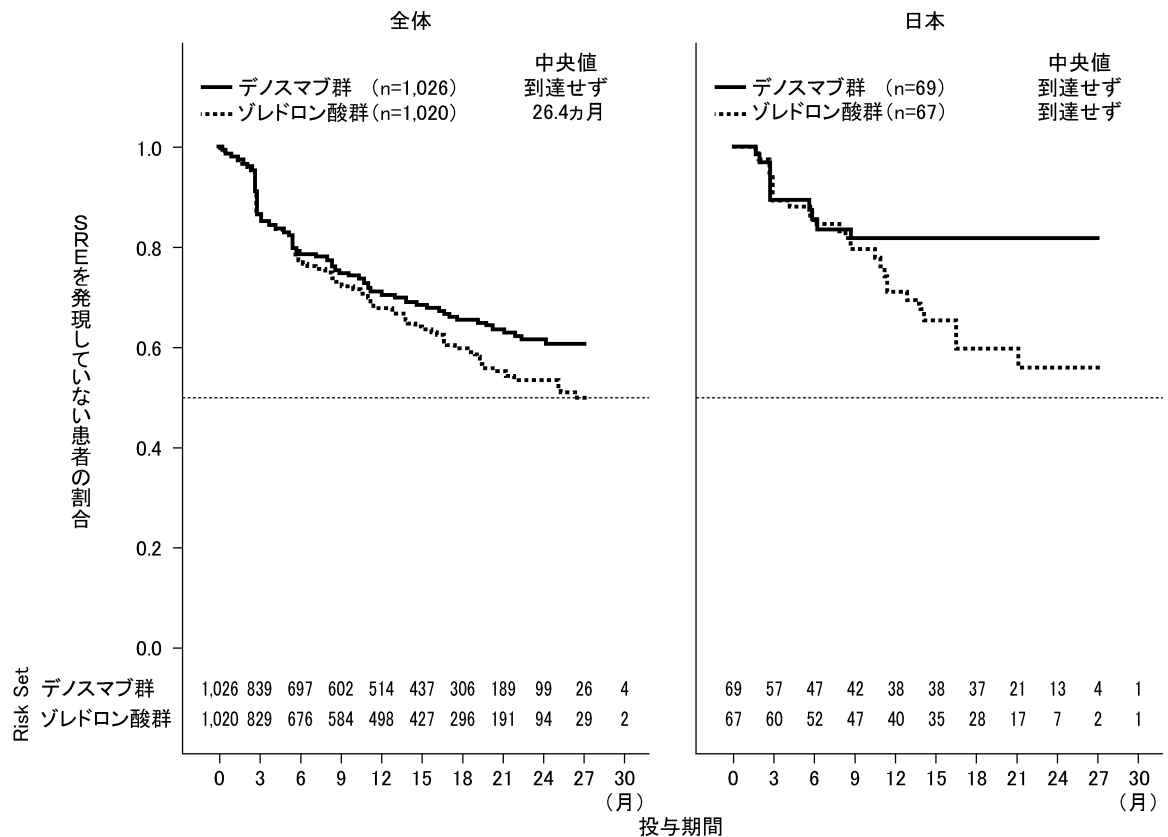
結果

i) 初回 SRE 発現までの期間

初回 SRE は、デノスマブ群 315 例 (30.7%) 及びゾレドロン酸群 372 例 (36.5%) に認められた。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI]: 0.82 [0.71, 0.95]、非劣性: $p < 0.0001$ 、優越性: $p = 0.0101$ [多重性調整済み])。デノスマブ群では初回 SRE 発現までの期間の中央値に到達せず、ゾレドロン酸群では初回 SRE 発現までの期間の中央値は 26.4 ヶ月 (806 日) であった。

日本人患者における初回 SRE は、デノスマブ群 11 例 (15.9%) 及びゾレドロン酸群 25 例 (37.3%) に認められ、デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回 SRE の発現リスクが 53% 低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.47 [0.23, 0.96]、非劣性及び優越性の検定は実施せず)。いずれの投与群においても、初回 SRE 発現までの期間の中央値に到達しなかった。

初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線

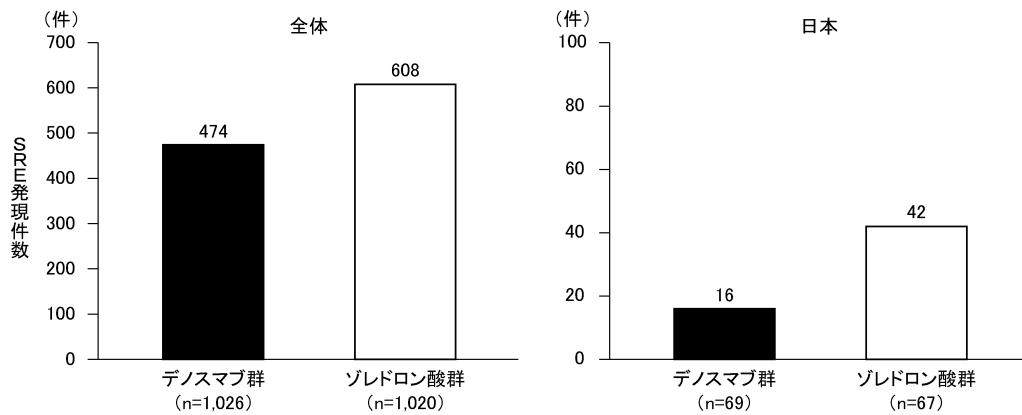


ii) 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性検定)

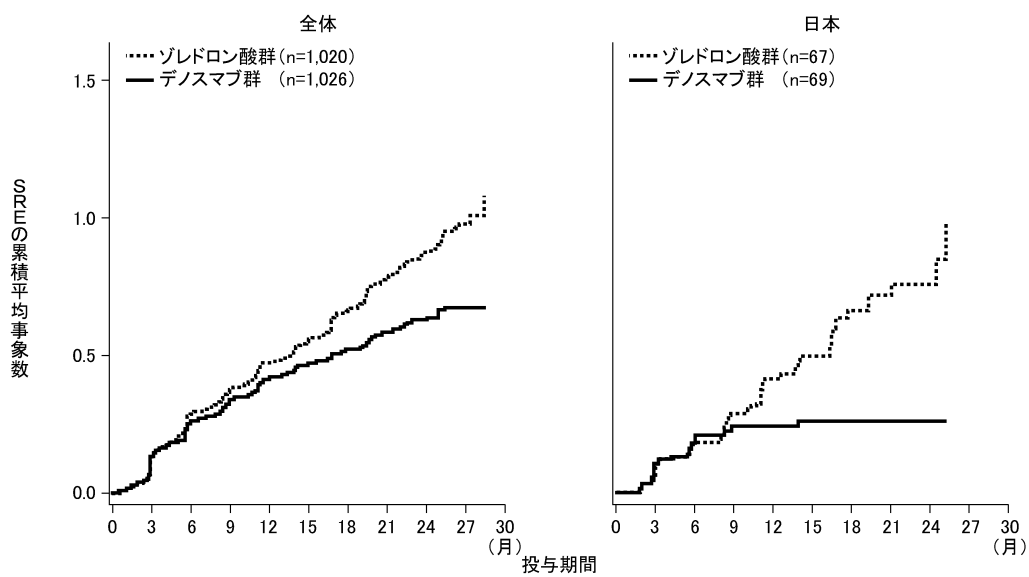
初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群 474 件及びゾレドロン酸群 608 件であった。患者あたりの平均事象数は、デノスマブ群 0.46、ゾレドロン酸群 0.60 であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回及び初回以降の SRE の発現リスクが有意に 23% 低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.77 [0.66, 0.89]、 $p=0.0012$ [多重性調整済み])。

日本人患者における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群 16 件及びゾレドロン酸群 42 件であった。患者あたりの平均事象数は、デノスマブ群 0.23、ゾレドロン酸群 0.63 であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回及び初回以降の SRE の発現リスクが 61% 低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.39 [0.19, 0.78]、優越性の検定は実施せず)。

SRE 発現件数*



初回及び初回以降の SRE 発現累積曲線*



*直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く。

iii) 安全性

それぞれの薬剤の副作用は、デノスマブ群 329 例 (32.3%)、ゾレドロン酸群 434 例 (42.8%) に認められた。主な副作用は以下のとおりである。

		全 体	
		デノスマブ群	ゾレドロン酸群
評価対象例数		1,020	1,013
副作用発現例数 (%)		329 (32.3)	434 (42.8)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	44 (4.3)	71 (7.0)
	骨痛	21 (2.1)	48 (4.7)
	筋肉痛	20 (2.0)	46 (4.5)
	背部痛	19 (1.9)	32 (3.2)
	筋骨格痛	15 (1.5)	23 (2.3)
	四肢痛	12 (1.2)	24 (2.4)
全身障害及び投与局所様態	疲労	38 (3.7)	62 (6.1)
	発熱	19 (1.9)	121 (11.9)
	無力症	15 (1.5)	27 (2.7)
	悪寒	8 (0.8)	33 (3.3)
	インフルエンザ様疾患	6 (0.6)	21 (2.1)
胃腸障害	悪心	28 (2.7)	62 (6.1)
	下痢	22 (2.2)	18 (1.8)
	嘔吐	15 (1.5)	24 (2.4)
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症	30 (2.9)	19 (1.9)
神経系障害	頭痛	19 (1.9)	41 (4.0)
臨床検査値	血中クレアチニン増加	10 (1.0)	22 (2.2)

また、日本人における副作用は、デノスマブ群 30 例 (43.5%)、ゾレドロン酸群 48 例 (71.6%) に認められた。主な副作用は以下のとおりである。

		日 本	
		デノスマブ群	ゾレドロン酸群
評価対象例数		69	67
副作用発現例数 (%)		30 (43.5)	48 (71.6)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	3 (4.3)	17 (25.4)
	背部痛	3 (4.3)	7 (10.4)
	四肢痛	3 (4.3)	4 (6.0)
全身障害及び投与局所様態	疲労	5 (7.2)	13 (19.4)
胃腸障害	歯痛	4 (5.8)	2 (3.0)
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症	3 (4.3)	4 (6.0)
神経系障害	頭痛	3 (4.3)	8 (11.9)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	4 (5.8)	3 (4.5)

b) 骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者を対象とした二重盲検比較試験（試験20050103）＜外国人データ＞¹³⁾

方法

目的	骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象として、初回 SRE（病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫）発現までの期間について、デノスマブのゾレドロン酸に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験
対象	骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者 1,901 例
投与方法	<p>【デノスマブ群】 デノスマブ 120mg を 4 週に 1 回皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボを 4 週に 1 回静脈内投与を行う。</p> <p>【ゾレドロン酸群】 ゾレドロン酸 4mg（ベースラインのクレアチンクリアランスが 60mL/min 以下の患者では、対応するクレアチンクリアランス補正投与量）を 4 週に 1 回静脈内投与及びデノスマブのプラセボを 4 週に 1 回皮下投与を行う。</p>
主な除外基準	クレアチンクリアランスが 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回 SRE 発現までの期間（非劣性） <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回 SRE 発現までの期間（優越性） ・初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析を用いた優越性）

患者背景

n (%) 又は中央値 (Q1,Q3) 又は mean±SD	デノスマブ群 (n=950)	ゾレドロン酸群 (n=951)
年齢 (歳)	70.5±8.7	71.0±8.4
65 歳未満	253 (27)	216 (23)
65 歳以上	697 (73)	735 (77)
人種		
白人	829 (87)	810 (85)
その他	121 (13)	141 (15)
ECOG* performance status が 0~1	882 (93)	886 (93)
SRE 既往歴 ^{注1)}	232 (24)	231 (24)
直前の化学療法 ^{注1)、注2)}	132 (14)	132 (14)
前立腺癌診断からの期間 ^{注1)} (月)	37.5 (18.1,75.4)	41.2 (18.3,82.0)
骨転移診断からの期間 ^{注1)} (月)	3.94 (1.22,15.67)	5.19 (1.31,16.10)
ヘモグロビン濃度 (g/L)	125±16	126±16
クレアチンクリアランスが 1.5mL/秒以上	331 (35)	333 (35)
PSA 濃度 (µg/L) ^{注1)}	58.5 (18.2,225.6)	60.0 (19.8,202.2)
10 未満	145 (15)	145 (15)
10 以上	805 (85)	806 (85)
グリーソンスコア		
2-6	175 (18)	180 (19)
7	273 (29)	280 (29)
8-10	394 (41)	408 (43)
不明	108 (11)	83 (9)
骨代謝マーカー		
骨型アルカリホスファターゼ (µg/L)	34.3 (17.5,90.0)	31.8 (17.2,82.2)
尿中 N-テロペプチド (nmol/mmol)	53.9 (28.4,111.9)	49.7 (27.4,112.0)
他臓器転移	161 (17)	181 (19)

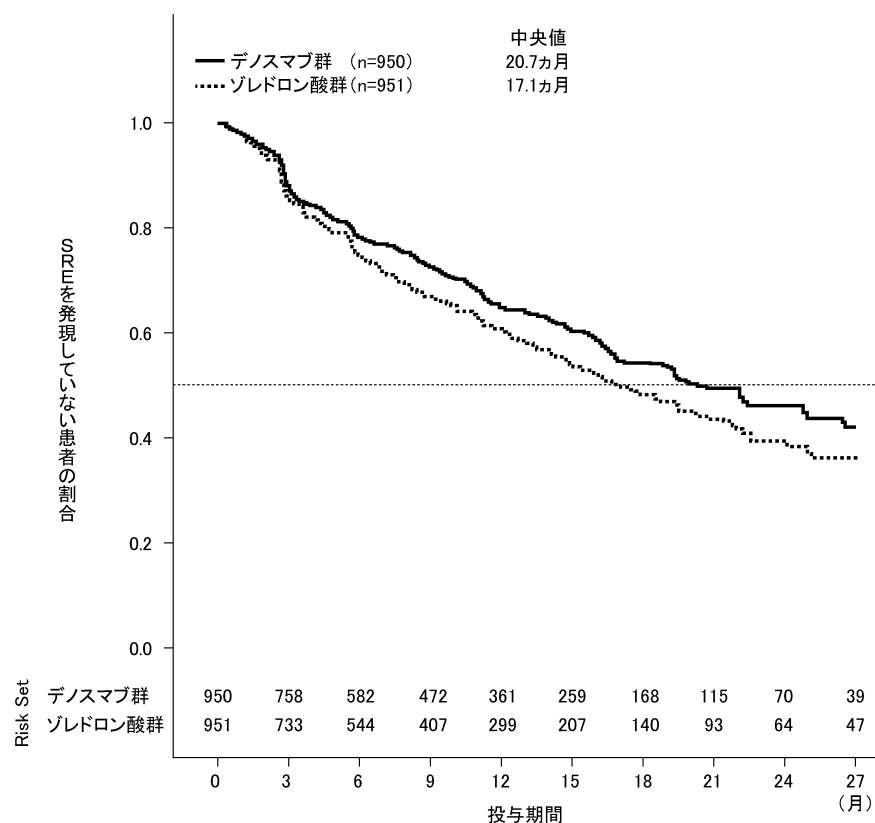
注 1) 無作為化の時点、注 2) 無作為化前の 6 週間以内の化学療法、* ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

結果

i) 初回 SRE 発現までの期間

初回 SRE は、デノスマブ群 341 例 (35.9%) 及びゾレドロン酸群 386 例 (40.6%) に認められた。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.95]、非劣性 : $p=0.0002$ 、優越性 : $p=0.0085$ [多重性調整済み])。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群 20.7 カ月 (629 日)、ゾレドロン酸群 17.1 カ月 (521 日) であった。

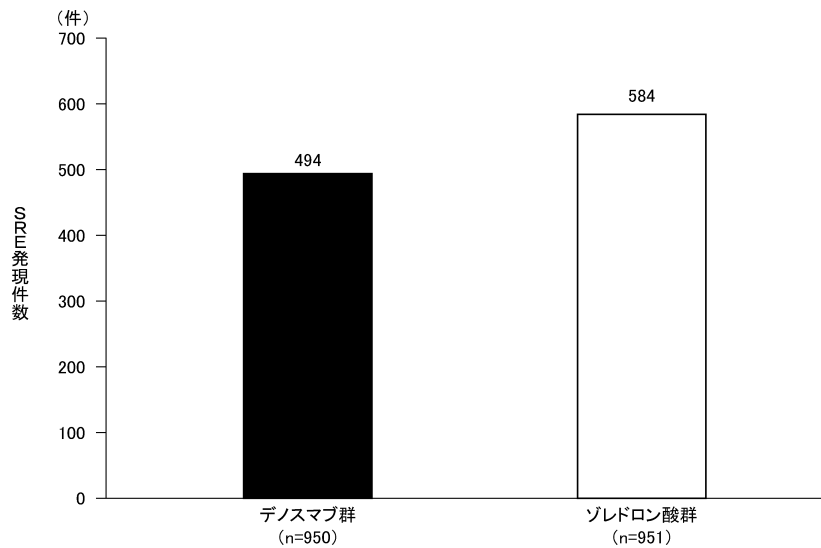
初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線



ii) 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性検定)

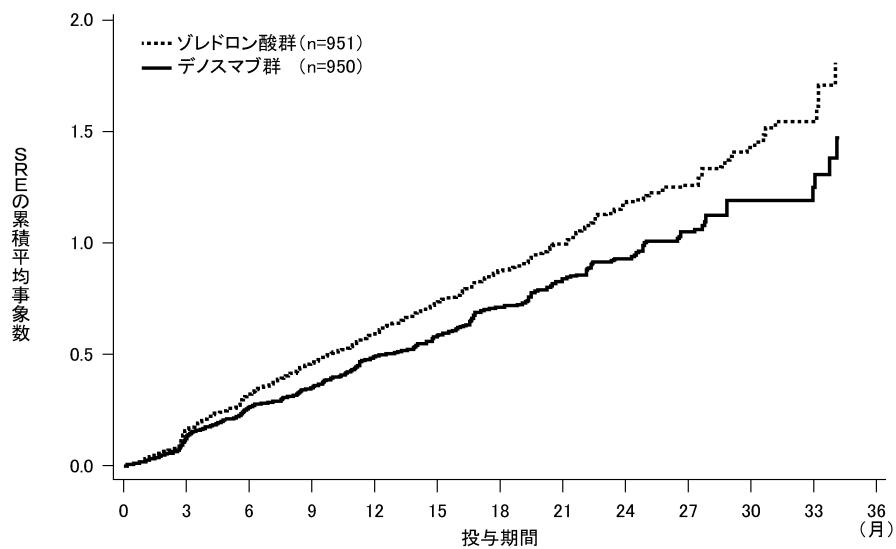
初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群 494 件及びゾレドロン酸群 584 件であった。患者あたりの平均事象数は、デノスマブ群 0.52 及びゾレドロン酸群 0.61 であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回及び初回以降の SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.94]、 $p=0.0085$ [多重性調整済み])。

SRE 発現件数*



*直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く。

初回及び初回以降の SRE 発現累積曲線*



*直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く。

iii) 安全性

それぞれの薬剤の副作用は、デノスマブ群 302 例 (32.0%)、ゾレドロン酸群 303 例 (32.1%) に認められた。主な副作用は以下のとおりである。

		デノスマブ群	ゾレドロン酸群
評価対象例数		943	945
副作用発現例数 (%)		302 (32.0)	303 (32.1)
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症	69 (7.3)	30 (3.2)
	食欲減退	27 (2.9)	22 (2.3)
全身障害及び投与局所様態	疲労	29 (3.1)	24 (2.5)
	無力症	21 (2.2)	25 (2.6)
	発熱	7 (0.7)	35 (3.7)
	インフルエンザ様疾患	4 (0.4)	23 (2.4)
筋骨格系及び結合組織障害	骨壊死	21 (2.2)	8 (0.8)
	筋肉痛	8 (0.8)	22 (2.3)
胃腸障害	悪心	30 (3.2)	42 (4.4)
	嘔吐	8 (0.8)	19 (2.0)
臨床検査値	血中クレアチニン増加	16 (1.7)	27 (2.9)

c) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者を対象とした二重盲検比較試験（試験 20050244）＜外国人データ＞¹⁴⁾

方法

目的	溶解性骨病変を有する多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌患者を対象として、初回SRE（病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫）発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検証する。
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験
対象	多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者 1,776 例
投与方法	<p>【デノスマブ群】 デノスマブ120mgを4週に1回皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボを4週に1回静脈内投与を行う。</p> <p>【ゾレドロン酸群】 ゾレドロン酸4mg（ベースラインのクレアチンクリアランスが60mL/min以下の患者では、対応するクレアチンクリアランス補正投与量）を4週に1回静脈内投与及びデノスマブのプラセボを4週に1回皮下投与を行う。</p>
主な除外基準	クレアチンクリアランスが 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回 SRE 発現までの期間（非劣性） <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回 SRE 発現までの期間（優越性） ・初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析を用いた優越性）

患者背景

n (%) 又は中央値 (Q1, Q3) 又は mean±SD	デノスマブ群 (n=886)	ゾレドロン酸群 (n=890)
男性	588 (66)	552 (62)
年齢 (歳)	59.3±11.4	60.6±10.7
65 歳以上	299 (34)	336 (38)
ECOG performance status		
0	240 (27)	236 (27)
1	508 (57)	492 (55)
2	136 (15)	157 (18)
不明	2 (<1)	5 (<1)
SRE 既往歴 ^{注)}	440 (50)	446 (50)
悪性腫瘍治療歴		
全身化学療法	767 (87)	770 (87)
放射線療法	324 (37)	353 (40)
手術	409 (46)	406 (46)
その他	15 (2)	20 (2)
骨転移診断からの期間 ^{注)} (月)	2 (0,152)	2 (0,130)
癌種		
非小細胞肺癌	350 (39)	352 (40)
多発性骨髄腫	87 (10)	93 (10)
その他	449 (51)	445 (50)
他臓器転移		
肝臓	171 (19)	167 (19)
肺	239 (27)	162 (18)
その他	319 (36)	340 (38)

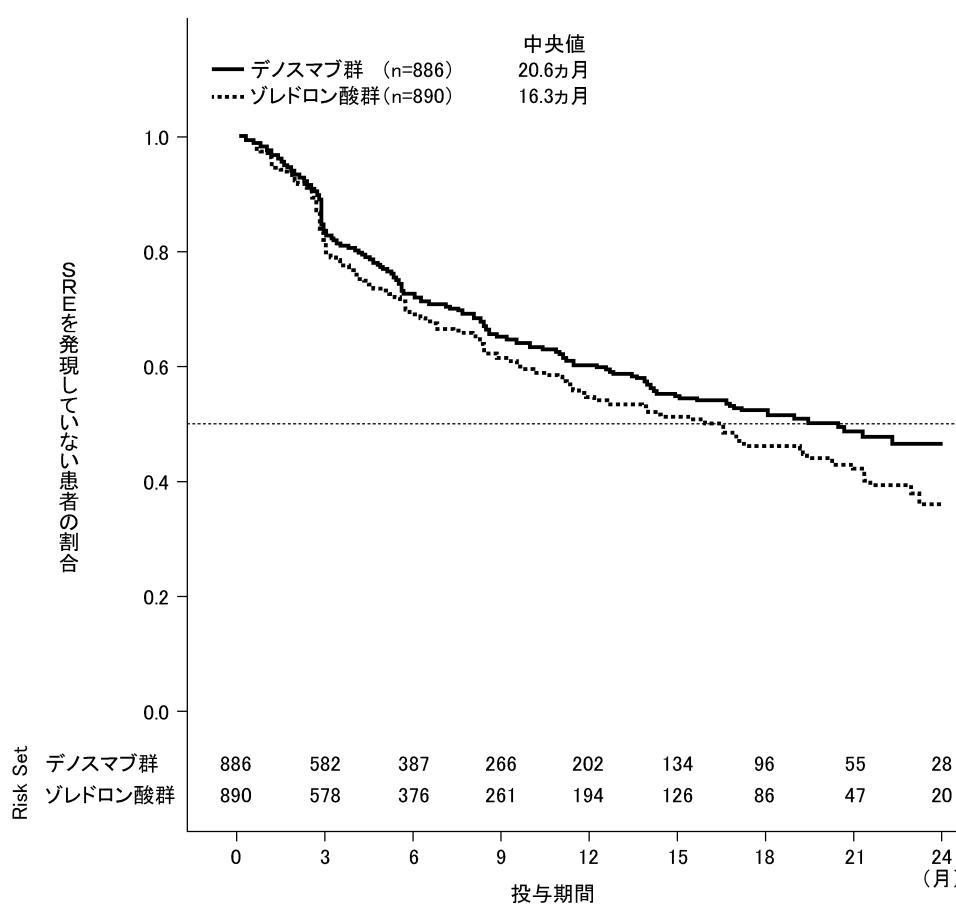
注) 無作為化の時点

結果

i) 初回 SRE 発現までの期間

初回 SRE は、デノスマブ群 278 例 (31.4%) 及びゾレドロン酸群 323 例 (36.3%) に認められた。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回 SRE 発現のリスクが 16%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71, 0.98]、非劣性 : p=0.0007、優越性 : p=0.0619 [多重性調整済み])。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群 20.6 カ月 (625 日)、ゾレドロン酸群 16.3 カ月 (496 日) であった。

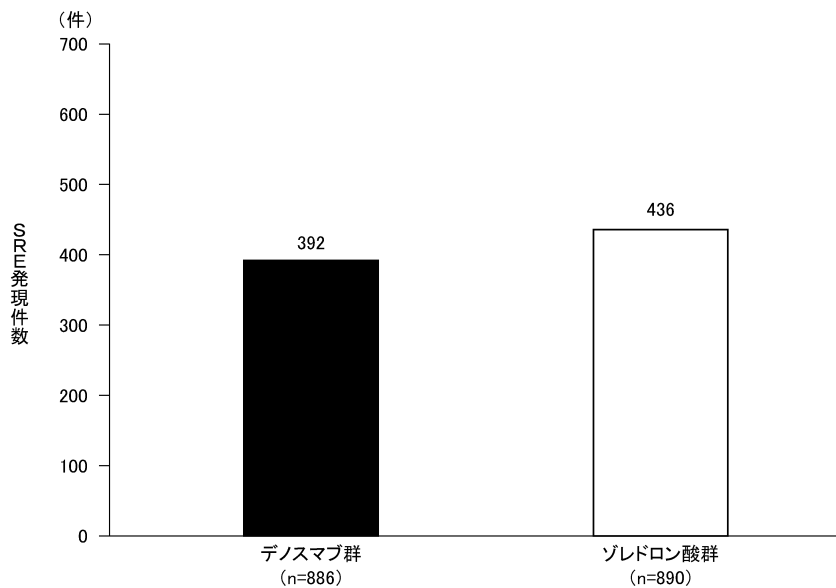
初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線



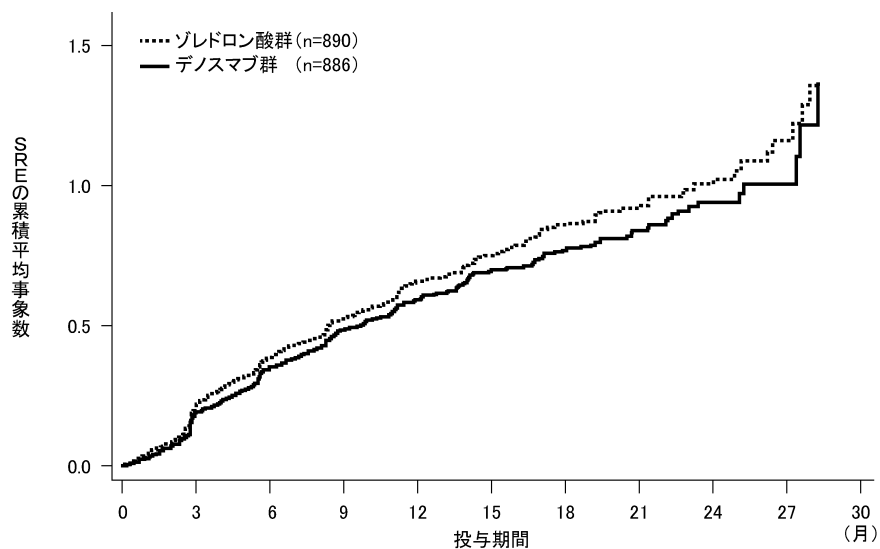
ii) 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群 392 件及びゾレドロン酸群 436 件であった。患者あたりの平均事象数は、デノスマブ群 0.44 及びゾレドロン酸群 0.49 であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回及び初回以降の SRE の発現リスクが 10%低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.90 [0.77, 1.04]、 $p=0.1447$ [多重性調整済み])。

SRE 発現件数*



初回及び初回以降の SRE 発現累積曲線*



*直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く。

iii) 安全性

それぞれの薬剤の副作用は、デノスマブ群 196 例 (22.3%)、ゾレドロン酸群 203 例 (23.1%) に認められた。主な副作用は以下のとおりである。

		デノスマブ群	ゾレドロン酸群
評価対象例数		878	878
副作用発現例数 (%)		196 (22.3)	203 (23.1)
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症	63 (7.2)	28 (3.2)
胃腸障害	悪心	17 (1.9)	27 (3.1)
全身障害及び投与局所様態	発熱	8 (0.9)	44 (5.0)

d) 3つの主要な第Ⅲ相臨床試験の併合解析

前述した a)~c)の第Ⅲ相臨床試験では、一貫した試験デザイン、評価項目、及び統計学的手法を用いた。本項では、3つの第Ⅲ相臨床試験の併合解析の結果を示す。なお、このうち、日本が参加した試験は、a)「骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験」である。

方法

目的	骨病変を有する進行がん患者でのSRE発現に対するデノスマブの抑制効果に関して、3つの第Ⅲ相試験では種々の癌種を有する集団を組み入れたが、一貫した試験デザイン、評価項目、及び統計学的手法を用いた。これら3つの第Ⅲ相試験のデータを用いて、有効性に関する併合解析を実施した。
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験
対象	<ul style="list-style-type: none"> 骨転移を有する進行乳癌患者 2,046 例（うち日本人患者 136 例） 骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者 1,901 例 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者 1,776 例
投与方法	<p>【デノスマブ群】 デノスマブ120mgを4週に1回皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボを4週に1回静脈内投与を行う。</p> <p>【ゾレドロン酸群】 ゾレドロン酸4mg（ベースラインのクレアチニンクリアランスが60mL/min以下の患者では、対応するクレアチニンクリアランス補正投与量）を4週に1回静脈内投与及びデノスマブのプラセボを4週に1回皮下投与を行う。</p>
主な除外基準	クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回 SRE 発現までの期間（非劣性） <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回 SRE 発現までの期間（優越性） 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析を用いた優越性）

患者背景

n(%)又は mean±SD	骨転移を有する 乳癌患者試験		骨転移を有する 前立腺癌患者試験		多発性骨髄腫又は骨転移 を有する固形癌*患者試験		全 体	
	デノスマブ 群 (n=1,026)	ゾレドロン 酸群 (n=1,020)	デノスマブ 群 (n=950)	ゾレドロン 酸群 (n=951)	デノスマブ 群 (n=886)	ゾレドロン 酸群 (n=890)	デノスマブ 群 (n=2,862)	ゾレドロン 酸群 (n=2,861)
性別								
女性	1,018(99)	1,011(99)	0(0)	0(0)	298(34)	338(38)	1,316(46)	1,349(47)
男性	8(1)	9(1)	950(100)	951(100)	588(66)	552(62)	1,546(54)	1,512(53)
年齢(歳)	56.8±11.5	56.6±11.6	70.5±8.7	71.0±8.4	59.3±11.4	60.6±10.7	62.1±12.2	62.6±12.1
ECOG performance status								
0	504(49)	488(48)	418(44)	426(45)	240(27)	236(27)	1,162(41)	1,150(40)
1	451(44)	444(44)	464(49)	460(48)	508(57)	492(55)	1,423(50)	1,396(49)
2	68(7)	82(8)	68(7)	65(7)	136(15)	157(18)	272(10)	304(11)
3	1(<1)	2(<1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(<1)	2(<1)
不明	2(<1)	4(<1)	0(0)	0(0)	2(<1)	5(<1)	4(<1)	9(<1)
骨転移の個数 ^{注2)}								
≤2	784(76)	780(77)	632(67)	623(66)	749(85)	746(84)	2,165(76)	2,149(75)
>2	242(24)	240(24)	318(34)	328(35)	137(16)	144(16)	697(24)	712(25)
癌診断から骨転 移診断までの期 間 ^{注1)} (月)	52.83 ±58.2	52.73 ±58.8	43.33 ±51.9	42.53 ±47.8	13.30 ±28.7	14.30 ±32.0	37.45 ±51.4	37.43 ±50.7
骨転移診断から の期間 ^{注1)} (月)	5.90 ±11.6	5.70 ±12.8	12.06 ±18.3	13.18 ±20.6	4.36 ±10.8	4.71 ±10.4	7.47 ±14.4	7.88 ±15.7
溶骨性/非溶骨性病変 ^{注2)}								
溶骨性	152(15)	139(14)	32(3)	39(4)	196(22)	212(24)	380(13)	390(14)
非溶骨性	874(85)	881(86)	918(97)	912(96)	690(78)	678(76)	2,482(87)	2,471(86)
造骨性/非造骨性病変 ^{注2)}								
造骨性	281(27)	285(28)	601(63)	537(57)	151(17)	130(15)	1,033(36)	952(33)
非造骨性	745(73)	735(72)	349(37)	414(44)	735(83)	760(85)	1,829(64)	1,909(67)
他臓器転移								
肝臓	211(21)	182(18)	16(2)	20(2)	171(19)	167(19)	398(14)	369(13)
肺	216(21)	210(21)	26(3)	32(3)	239(27)	162(18)	481(17)	404(14)
その他	369(36)	369(36)	141(15)	153(16)	319(36)	340(38)	829(29)	862(30)

注1) 無作為化の時点、注2) 中央画像判定

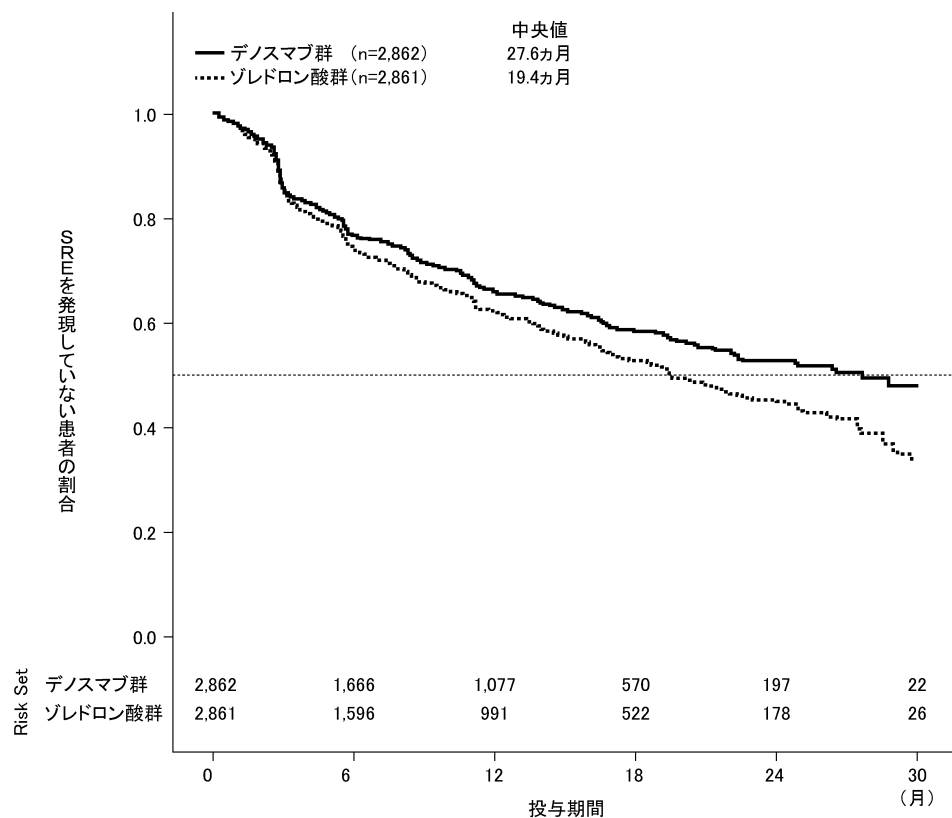
*乳癌及び前立腺癌を除く

結果

i) 初回 SRE 発現までの期間

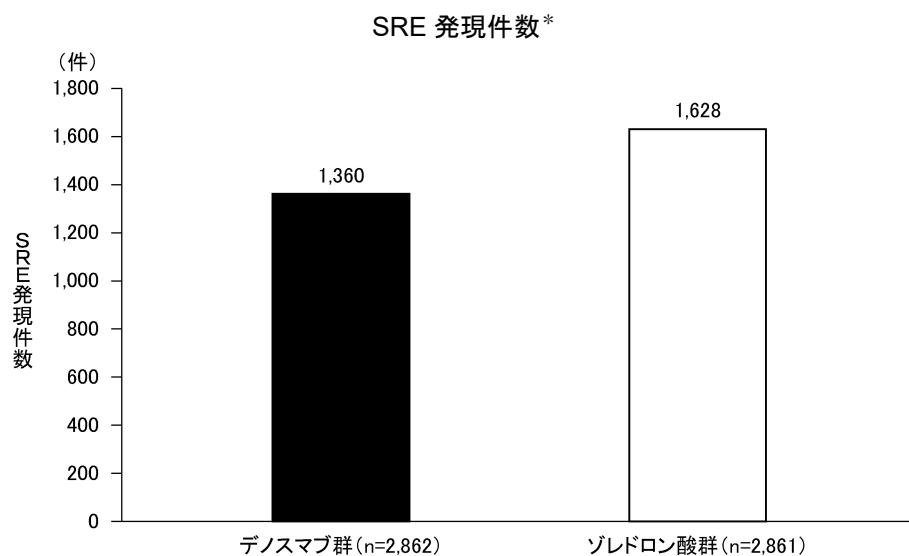
初回 SRE は、デノスマブ群 934 例 (32.6%)、ゾレドロン酸群 1,081 例 (37.8%) に認められた。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回 SRE の発現リスクが有意に 17%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.76, 0.90]、非劣性 : $p < 0.0001$ 、優越性 : $p < 0.0001$ [多重性調整せず])。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群 27.6 カ月 (842 日)、ゾレドロン酸群 19.4 カ月 (592 日) であった。

初回 SRE 発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線



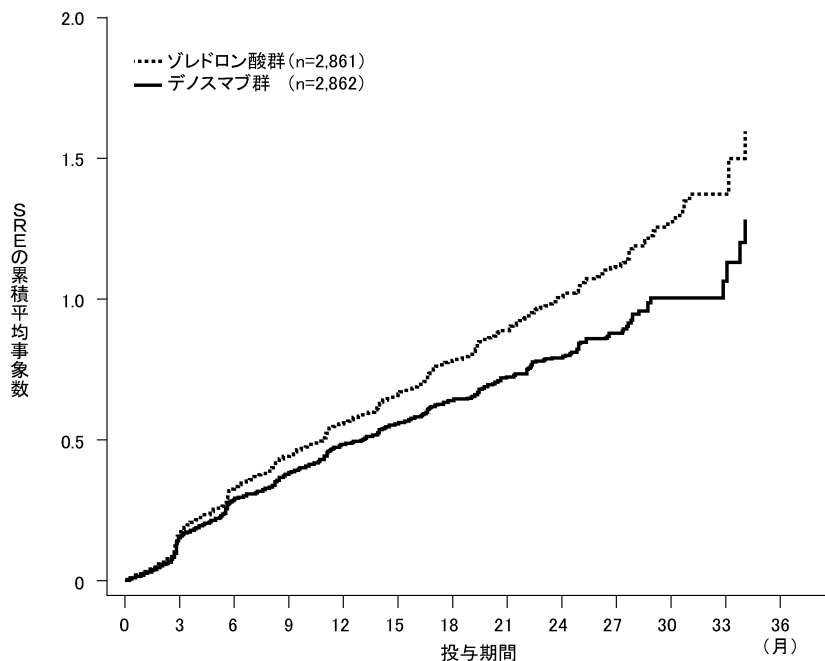
ii) 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性検定)

初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群 1,360 件及びゾレドロン酸群 1,628 件であった。患者あたりの平均事象数は、デノスマブ群 0.48 及びゾレドロン酸群 0.57 であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群に対して、初回及び初回以降の SRE 発現のリスクが有意に 18%低下した (rate ratio [95% CI] : 0.82 [0.75, 0.89]、 $p < 0.0001$ [多重性調整せず])。



*直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く。

初回及び初回以降の SRE 発現累積曲線*



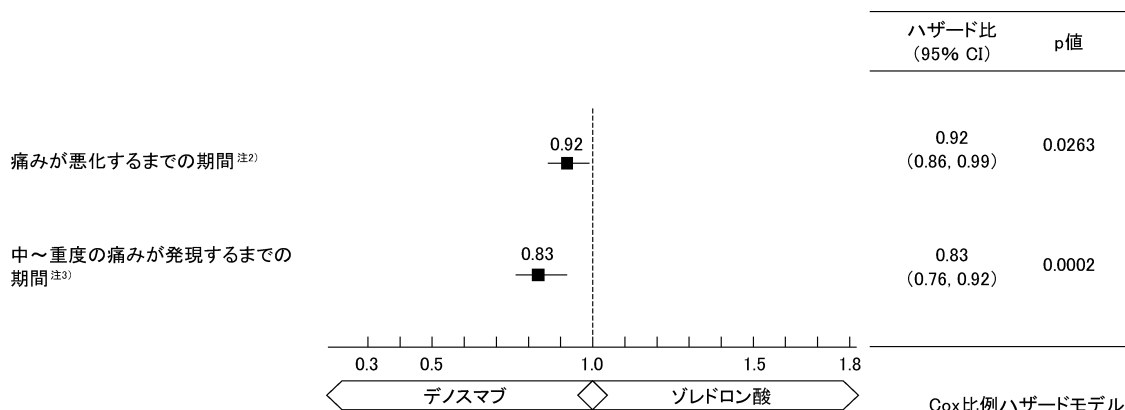
*直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く。

iii) 痛みに対する効果

骨転移を有する進行がん患者にとって、痛みは、骨に対する放射線治療又は外科的処置を必要とするような、身体を衰弱させる臨床的に重要な合併症である。そのため、3つの第III相臨床試験では、痛みの抑制・遅延（痛みの悪化又は中～重度の痛みの発現の遅延）及び痛みの緩和（痛みの改善）について評価した。

デノスマブ群はゾレドロン酸群に対して、痛みが悪化するまでの期間及び中～重度の痛みが発現するまでの期間を有意に延長した（それぞれ $p=0.0263$ 、 $p=0.0002$ ）。また、痛みが改善するまでの期間については両群間で同程度であった（ $p=0.8441$ ）。

BPI-SF^{注1)}を用いた痛みの評価



注 1) BPI-SF : Brief Pain Inventory-Short Form, 簡易疼痛調査用紙-縮小版

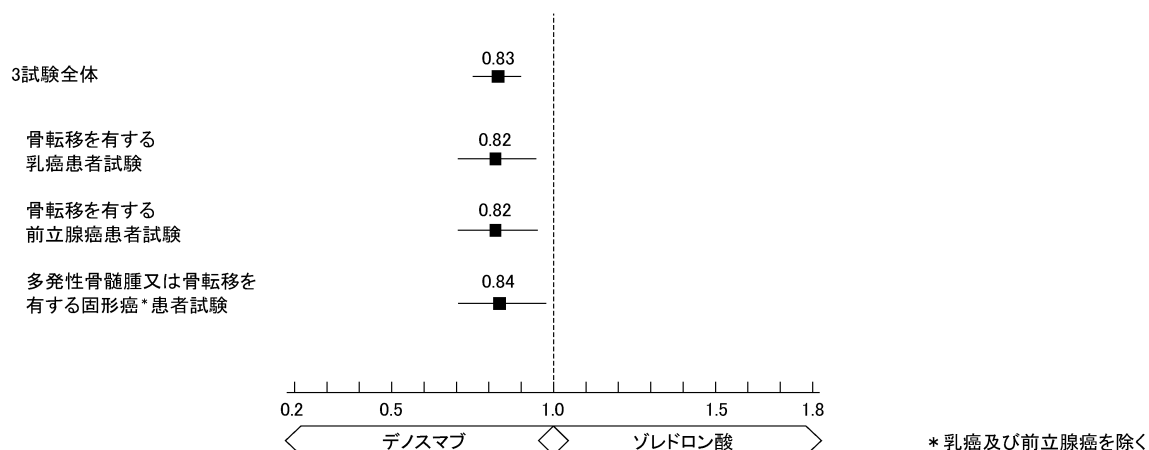
注 2) 「最もひどい痛み」のスコアがベースラインから 2 ポイント以上増加したときを悪化とする。

注 3) 「最もひどい痛み」のスコアが 4 ポイントを超える痛みを中～重度とする。ベースラインスコアが 4 ポイント以下の患者対象。

iv) 3つの第Ⅲ相臨床試験及び併合解析における初回 SRE 発現リスク

デノスマブは、個々の第Ⅲ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の併合解析のいずれにおいても、SRE 発現リスクの低下に関して臨床的に意義のある有効性を示した。

デノスマブのゾレドロン酸に対する初回 SRE 発現リスク



3つの第Ⅲ相臨床試験の併合解析結果

	初回 SRE の発現		初回 SRE 発現までの期間		
	n/N (%)		ハザード比 (95% CI)	p 値	
	デノスマブ群	ゾレドロン酸群		非劣性検定	優越性検定
3 試験全体	934/2,862 (32.6)	842	0.83 (0.76, 0.90)	< 0.0001	< 0.0001 ^{a)}
	1,081/2,861 (37.8)	592			
骨転移を有する乳癌患者試験	315/1,026 (30.7)	NE	0.82 (0.71, 0.95)	< 0.0001	0.0101 ^{b)}
	372/1,020 (36.5)	806			
骨転移を有する前立腺癌患者試験	341/950 (35.9)	629	0.82 (0.71, 0.95)	0.0002	0.0085 ^{b)}
	386/951 (40.6)	521			
多発性骨髄腫又は骨転移を有する固形癌 ^{c)} 患者試験	278/886 (31.4)	625	0.84 (0.71, 0.98)	0.0007	0.0619 ^{b)}
	323/890 (36.3)	496			

非劣性：synthesis approach, 優越性：Cox 比例ハザードモデル

a) 多重性調整せず

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

c) 乳癌及び前立腺癌を除く

n：発現例数、N：解析対象例数、NE：推定できず

2) 安全性試験

該当資料なし

(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特定使用成績調査

多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査																											
目的	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。																										
調査方法	中央登録方式																										
対象患者	「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」に対し、本剤を新規に投与する患者																										
実施期間	2012年4月～2017年4月																										
観察期間	投与開始後2年間。中止・脱落症例はその時点まで																										
症例数	収集症例数 3,517 例、安全性及び有効性解析対象症例数 3,506 例																										
調査結果	<p>安全性解析対象症例 3,506 例のうち、副作用は 947 例に認められ、発現割合は 27.0%であった。主な副作用は下表のとおり低カルシウム血症が最も多かった。副作用全体では、本剤の長期使用に伴い、発現割合が上昇する傾向は認められず、事象別では顎骨壊死関連事象^{注1)}において長期使用に伴い発現割合が上昇する傾向が認められた。</p> <p>有効性解析対象症例 3,506 例のうち、本剤投与開始後の SRE^{注2)}の発現が 355 例に認められ、その発現割合は 10.1% (355/3,506 例)であった。SRE の内訳は、骨病変への放射線療法 285 例、骨病変への外科的手術 40 例、病的骨折 64 例及び脊髄圧迫 34 例であった（重複あり）。</p> <p>注 1) 顎骨壊死関連事象の定義：顎骨壊死、骨髄炎 注 2) SRE の定義：骨病変への放射線療法、骨病変への外科的手術、病的骨折及び脊髄圧迫</p> <p>主な副作用の発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現例数（発現割合%）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低カルシウム血症</td> <td>602 (17.2)</td> </tr> <tr> <td>顎骨壊死</td> <td>146 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>低リン酸血症</td> <td>57 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>骨髄炎</td> <td>48 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>歯周炎</td> <td>17 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>血中カルシウム減少</td> <td>17 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>歯痛</td> <td>11 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version (21.0)</p> <p>初回の顎骨壊死関連事象発現までの期間に関する Kaplan-Meier 推定値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>推定値 (%) [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 ヶ月時</td> <td>0.77 [0.51, 1.15]</td> </tr> <tr> <td>12 ヶ月時</td> <td>3.12 [2.49, 3.92]</td> </tr> <tr> <td>18 ヶ月時</td> <td>6.42 [5.39, 7.62]</td> </tr> <tr> <td>24 ヶ月時</td> <td>10.29 [8.90, 11.88]</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	発現例数（発現割合%）	低カルシウム血症	602 (17.2)	顎骨壊死	146 (4.2)	低リン酸血症	57 (1.6)	骨髄炎	48 (1.4)	歯周炎	17 (0.5)	血中カルシウム減少	17 (0.5)	歯痛	11 (0.3)	時期	推定値 (%) [95%信頼区間]	6 ヶ月時	0.77 [0.51, 1.15]	12 ヶ月時	3.12 [2.49, 3.92]	18 ヶ月時	6.42 [5.39, 7.62]	24 ヶ月時	10.29 [8.90, 11.88]
副作用の種類	発現例数（発現割合%）																										
低カルシウム血症	602 (17.2)																										
顎骨壊死	146 (4.2)																										
低リン酸血症	57 (1.6)																										
骨髄炎	48 (1.4)																										
歯周炎	17 (0.5)																										
血中カルシウム減少	17 (0.5)																										
歯痛	11 (0.3)																										
時期	推定値 (%) [95%信頼区間]																										
6 ヶ月時	0.77 [0.51, 1.15]																										
12 ヶ月時	3.12 [2.49, 3.92]																										
18 ヶ月時	6.42 [5.39, 7.62]																										
24 ヶ月時	10.29 [8.90, 11.88]																										

②製造販売後臨床試験

骨転移を有する進行性乳癌患者を対象としたゾレドロン酸対照ランダム化二重盲検多施設共同比較臨床試験（20050136 試験：国際共同試験）の継続投与試験	
目的	20050136 試験に参加した日本人患者における本剤継続投与時の安全性について検討する。
試験デザイン	非盲検単群投与試験
対象患者	骨転移を有する進行性乳癌患者
実施期間	2012年1月～2012年3月
観察期間	2012年1月（製造販売承認日）～2012年3月（進行性乳癌患者を対象とした非盲検投与試験（20110113 試験）に移行するまで）
評価項目	有害事象の発現状況
投与症例数	18例
試験結果	本試験の有害事象の発現割合は 44.4%（8/18 例）であり、重篤な有害事象は認められず、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症 2 例、転移性乳癌、心臓粘膜種及び肝転移各 1 例であった。なお、副作用は認められなかった。

進行性乳癌患者を対象とした非盲検投与試験（20110113 試験）	
目的	20050136 試験に参加した日本人患者を対象として、上市されるまでの本剤継続投与時の安全性について追跡調査する。
試験デザイン	非盲検単群投与試験
対象患者	骨転移を有する進行性乳癌患者
実施期間	2012年3月～2012年6月
観察期間	2012年3月（本試験への継続参加確認後）～2012年6月（本剤販売開始まで）
評価項目	有害事象の発現状況
投与症例数	14例
試験結果	本試験の有害事象の発現割合は 42.9%（6/14 例）であり、重篤な有害事象は心臓粘膜種の 1 例であった。また、副作用は非重篤な骨髄炎の 1 例であった。

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同試験（20090482 試験） ¹⁵⁾	
目的	多発性骨髄腫患者を対象として、試験期間中の初回骨関連事象（SRE：skeletal related event）発現における本剤のゾレドロン酸に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	国際共同二重盲検無作為化比較試験
対象患者	骨病変を有する未治療の多発性骨髄腫患者
実施期間	2012年5月～2019年3月
観察期間	盲検期間約 48 ヶ月、非盲検期又は追跡生存調査期間約 24 ヶ月
評価項目	安全性：有害事象の発現状況 有効性：初回 SRE 発現までの期間（非劣性）等
投与症例数	1,702 例（国内症例 42 例）

試験結果	<p>本試験は、試験期間として盲検期（本剤又はゾレドロン酸を盲検下で投与）と非盲検期（本剤を非盲検下で投与）で構成されているため、安全性について、それぞれの期間ごとに集計した。</p> <p>盲検期：低カルシウム血症を除く注目すべき事象^{注1)}の発現割合は、本剤群とゾレドロン酸群の群間差が5%未満であった。非定型大腿骨骨折と判定された事象は、いずれの投与群でも認められなかった。低カルシウム血症の発現割合は、本剤群で17.8%（151/850例）、ゾレドロン酸群で12.6%（107/852例）であった。また、顎骨壊死の発現割合は本剤群で5.9%（50/850例）、ゾレドロン酸群で3.2%（27/852例）であった。顎骨壊死と判定された症例のCTCAE Gradeは、本剤群50例のうち、9例（18.0%）がGrade 1、28例（56.0%）がGrade 2、13例（26.0%）がGrade 3で、ゾレドロン酸群27例では、3例（11.1%）がGrade 1、12例（44.4%）がGrade 2、12例（44.4%）がGrade 3であり、Grade 3の発現割合はゾレドロン酸群で高かった。なお、Grade 4又はGrade 5の症例はいずれの投与群にも認められなかった。</p> <p>国内症例においては、低カルシウム血症の発現割合は、本剤群で33.3%（8/24例）、ゾレドロン酸群で27.8%（5/18例）で、顎骨壊死は、本剤群で25.0%（6/24例）、ゾレドロン酸群で11.1%（2/18例）であった。</p> <p>非盲検期：注目すべき事象の発現割合は、本剤／本剤^{注2)}群とゾレドロン酸／本剤^{注3)}群の群間差が5%未満であった。非定型大腿骨骨折と判定された事象は、いずれの投与群でも認められなかった。低カルシウム血症の発現割合は、本剤／本剤群で7.0%（30/426例）、ゾレドロン酸／本剤群で7.2%（30/418例）であった。また、顎骨壊死の発現割合は、本剤／本剤群で7.7%（33/426例）、ゾレドロン酸／本剤群で6.2%（26/418例）であった。国内症例においては、低カルシウム血症の発現割合は、本剤／本剤群で33.3%（2/6例）、ゾレドロン酸／本剤群で15.4%（2/13例）で、顎骨壊死は、本剤／本剤群で66.7%（4/6例）、ゾレドロン酸／本剤群で7.7%（1/13例）であった。</p> <p>有効性^{注4)}では、主要評価項目の初回SRE発現までの期間におけるゾレドロン酸に対する本剤群のハザード比（95%信頼区間、以下同様）は0.98（0.85,1.14）で、本剤群のゾレドロン酸群に対する非劣性が検証された（$p=0.01$）。また、ゾレドロン酸群と比較した本剤群の優越性の検定の結果は、初回SRE発現までの期間の中央値（95%信頼区間、以下同様）は、本剤群で695.0日（448.0, not estimate）、ゾレドロン酸群で730.0日（504.0, 1,014.0）であり、有意差は認められなかった（$p=0.82$）。なお、国内症例（42例）においては症例数が少なく評価は困難であったが、参考までに初回SRE発現までの期間の中央値は、本剤群で458.0日（176.0, not estimate）、ゾレドロン酸群で86.0日（79.0, not estimate）であった。</p> <p>注1) 顎骨壊死、過敏症、低カルシウム血症、筋骨格痛、心臓障害、血管障害、感染症及び寄生虫症、新規悪性腫瘍、顎骨以外の骨壊死（非定型大腿骨骨折等）</p> <p>注2) 盲検期及び非盲検期ともに本剤を投与</p> <p>注3) 盲検期にゾレドロン酸、非盲検期に本剤を投与</p> <p>注4) 2016年7月19日を主要評価期間のカットオフ日として検討した（本剤群：859例、ゾレドロン酸群：859例）。</p>
------	--

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

〈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〉

該当しない

〈骨巨細胞腫〉

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること^{注)}。

注) 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて全例調査の結果が審議され、承認条件は解除された(2017年12月1日付事務連絡)。

特定使用成績調査(実施中)

日常診療下において、本剤を骨巨細胞腫患者に負荷投与した場合の投与開始初期の低カルシウム血症の発現状況を早急に把握すること、並びに本剤を骨巨細胞腫患者に長期使用した場合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。

(「I.5.(1)承認条件」参照)

(7)その他

1) ビスホスホネート(BP)製剤からの切り替え試験

BP製剤から本剤に切り替えることを支持する検証的な臨床試験は実施していないため、本剤とBP製剤の切り替えに関する有効性及び安全性の情報は限られている。

〈参考：外国人データ(試験20040113及び試験20040114)〉

試験20040113は、BP製剤の治療歴がない進行乳癌患者212例(無作為化割り付け時)を、試験20040114はデノスマブ投与へ切り替える前に8週間以上BP製剤の治療歴がある進行がん患者(乳癌を含む)111例(無作為化割り付け時)を対象として実施した。これら2試験間で投与後1ヵ月目及び3ヵ月目の血清中デノスマブ濃度を比較した結果、BP製剤の治療歴がない被験者とBP製剤の静脈内投与から切り替えた被験者の間でほぼ同程度であった。

また、試験20040114において、BP製剤の静脈内投与から切り替えた被験者における安全性プロファイルは、他の臨床試験と類似していた。

2) BPとの併用試験

本剤とBP製剤との併用投与による有効性及び安全性については、開発治験時に臨床的な検討が行われていないため、BP製剤との併用投与は推奨されない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゾレドロン酸水和物、パミドロン酸二ナトリウム水和物

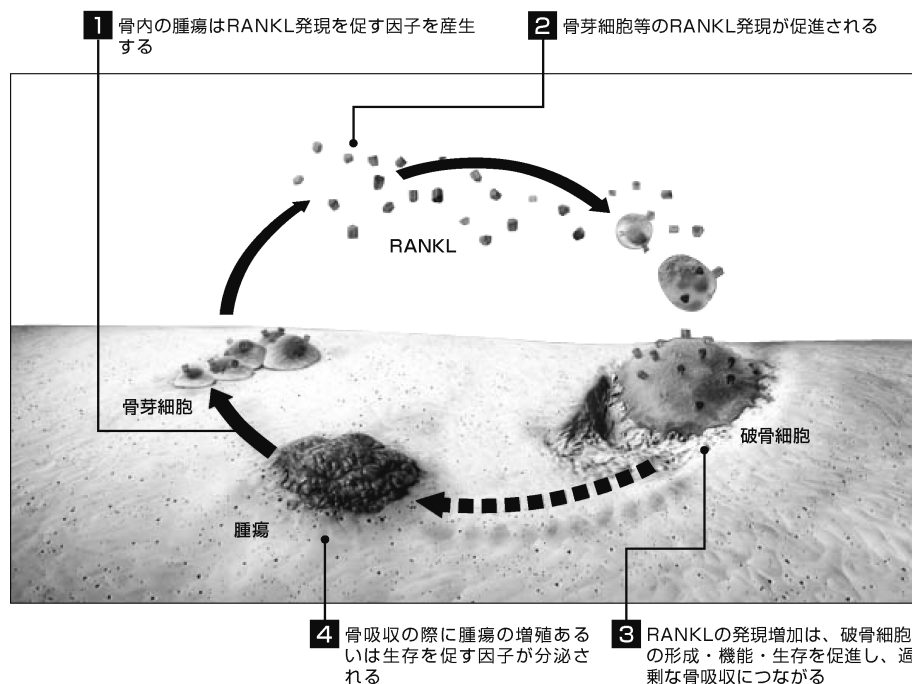
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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必須の蛋白質である¹⁶⁾。多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変においては、RANKL によって活性化された破骨細胞が骨破壊の主要な因子である¹⁷⁾。デノスマブは RANK/RANKL 経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制し^{18,19,20)}、がんによる骨病変の進展を抑制すると考えられる。骨巨細胞腫においては、腫瘍中の間質細胞に RANKL が、破骨細胞様巨細胞に RANK が発現している²¹⁾。デノスマブは RANKL に結合し、破骨細胞様巨細胞による骨破壊を抑制し、骨巨細胞腫の進行を抑制すると考えられる²²⁾。

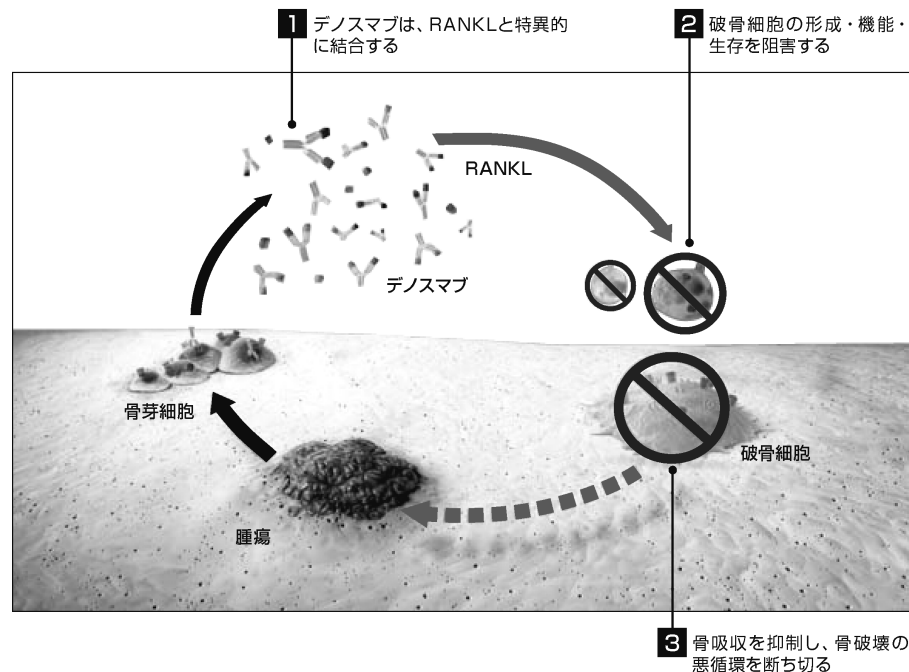
骨転移における骨破壊の悪循環メカニズム（腫瘍は骨破壊の悪循環を引き起こすと考えられる）



骨では、新陳代謝が繰り返し行われている（骨リモデリング）。正常な骨リモデリングの状況下においては、破骨細胞による骨吸収、骨芽細胞による骨形成が厳密に制御され、骨吸収と骨形成のバランスが一定に保たれている。一方、腫瘍が骨に侵入すると、骨吸収と骨形成のバランスが崩れ骨病変が進行する。そのメカニズムとして以下のことが考えられている。骨内の腫瘍は副甲状腺ホルモン関連タンパク（PTHrP）やサイトカイン等を産生し、骨芽細胞等の RANKL の発現を促進させる。増加した RANKL によって破骨細胞前駆細胞及び破骨細胞上に発現している受容体である RANK が活性化し、破骨細胞の形成、機能、及び生存が促進され、過剰な骨吸収が引き起こされる。さらに骨吸収の際に腫瘍の増殖あるいは生存を促す因子が分泌される。その結果、骨破壊の悪循環が引き起こされる^{17,23)}。このプロセスにおいて、破骨細胞の形成、機能、生存に必須である RANKL が重要な役割を果たしていることが示唆されている。

骨巨細胞腫においては、腫瘍中の間質細胞に RANKL が、破骨細胞様巨細胞に RANK が発現しており²²⁾、RANKL が RANK に結合することで破骨細胞様巨細胞による骨吸収を促進すると考えられる。

デノスマブの作用機序（デノスマブは、RANKLを阻害することで腫瘍が引き起こす骨破壊の悪循環を阻害すると考えられる）*



* 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

デノスマブは、RANKLに対するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、ヒト RANKL に特異的かつ高い親和性を示す。デノスマブが RANKL に結合すると、RANK の活性化が阻害される。そして、破骨細胞の形成、機能、生存が制御され、破骨細胞による骨吸収が低下する。その結果、骨破壊の悪循環が断ち切られると考えられる。

骨巨細胞腫においては、デノスマブは RANKL に結合し、破骨細胞様巨細胞による骨破壊を抑制し、骨巨細胞腫の進行を抑制すると考えられる²²⁾。

(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*)¹⁸⁾

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^{注)}- 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 (Kd) は $3 \times 10^{-12} \text{M}$ であった。

注) TNF : 腫瘍壊死因子

2) 骨吸収抑制 (サル) ²⁴⁾

若齢雌雄無去勢カニクイザル (2.5~4 歳、16 例/群) に溶媒又はデノスマブ (1、10、50mg/kg) を月 1 回、12 ヶ月間反復投与した。試験期間中は尿を一定間隔で採取し、骨吸収マーカーを評価した。その結果、骨吸収マーカー uNTX/Cr は、デノスマブ 10mg/kg 群において投与 13、25、37 週で有意に低下し ($p < 0.05$ 、1-way ANCOVA)、デノスマブ 50mg/kg 群において 12 ヶ月間 (52 週間) の投与期間を通じて有意に低下した ($p < 0.05$ 、1-way ANCOVA)。

3) 骨病変及び骨内の腫瘍組織量の抑制

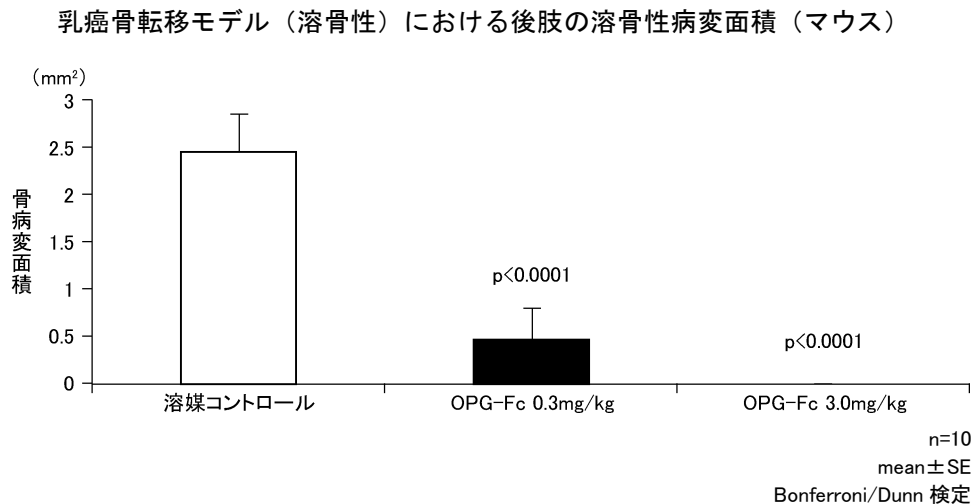
デノスマブはマウスの RANKL に結合しないため、マウス骨転移モデルではマウスの RANKL に結合して阻害する組換え型 OPG-Fc ^{注)}をデノスマブの代替 ^{18,19)}として使用した。なお、OPG は内因性のデコイ受容体であり、RANKL 阻害作用を有する。

乳癌 ^{25,26,27)} (溶骨性又は溶骨性と造骨性の混合型)、前立腺癌 ²⁸⁾及び非小細胞肺癌 ²⁹⁾ (いずれも溶骨性) のマウス骨転移モデルに OPG-Fc を投与したところ、がんによる骨病変の進展が抑制され、また骨内の腫瘍組織量も抑制された。以下は、個別の試験結果である。

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

① 乳癌骨転移モデル (溶骨性) における RANKL 阻害 (マウス)

溶骨性病変を示す乳癌のマウス骨転移モデルにおいて OPG-Fc の効果を評価した。溶骨性病変面積の進展は溶媒コントロール群と比較して、0.3mg/kg 及び 3.0mg/kg の OPG-Fc 投与によって用量依存性的かつ有意に抑制された (ともに $p < 0.0001$ 、Bonferroni/Dunn 検定)。また、後肢の生物発光イメージング (BLI) を指標にして測定した骨腫瘍組織量の増加は、溶媒コントロール群と比較して 0.3mg/kg 及び 3.0mg/kg の OPG-Fc 投与によって、それぞれ 88%及び 81%抑制された (ともに $p \leq 0.009$ 、Dunnnett 検定)。



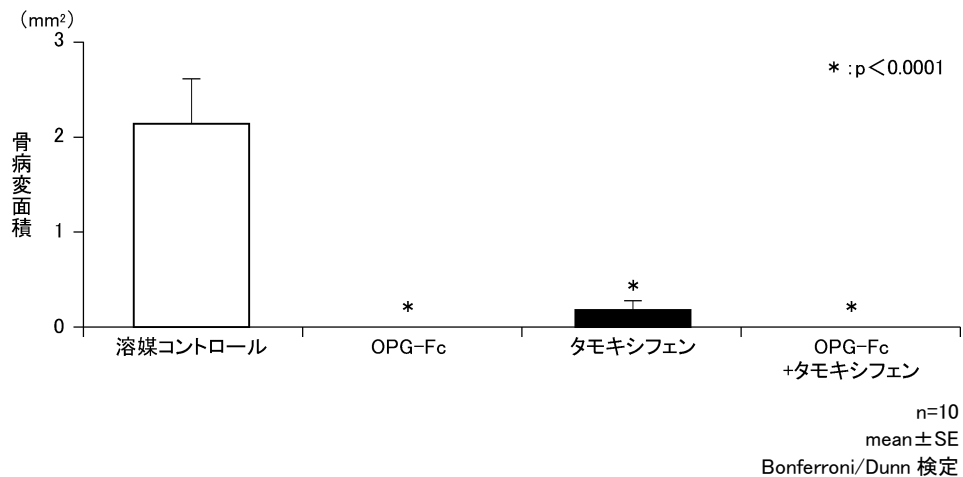
【方法】ルシフェラーゼを発現するヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231 を左心室内投与法によって無胸腺ヌードマウス (10 例/群) に注入した。

腫瘍細胞の移植後 7 日目から 25 日目まで 0.3 及び 3.0mg/kg の OPG-Fc を週 2 回皮下投与した。25 日目の X 線検査によって乳癌による溶骨性病変の進行を測定し、後肢の BLI の経時的変化をもとに骨腫瘍組織量の増加を測定した。

② 乳癌骨転移モデル（溶骨性と造骨性の混合型）における RANKL 阻害（マウス）

溶骨性と造骨性の混合型病変を示すエストロゲン受容体陽性乳癌のマウス骨転移モデルにおいて、OPG-Fc 及びタモキシフェンの効果を評価した。溶骨性病変面積の進展は溶媒コントロール群と比較して、OPG-Fc 単独、タモキシフェン単独、及び両者の併用により有意に抑制された（いずれも $p < 0.0001$ 、Bonferroni/Dunn 検定）。また、後肢の BLI を指標にして測定した骨腫瘍組織量の増加は、併用により、OPG-Fc 単独及びタモキシフェン単独に比べて約 60% 抑制された（それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0132$ 、Bonferroni/Dunn 検定）。

乳癌骨転移モデル（溶骨性と造骨性の混合型）における後肢の溶骨性病変面積（マウス）

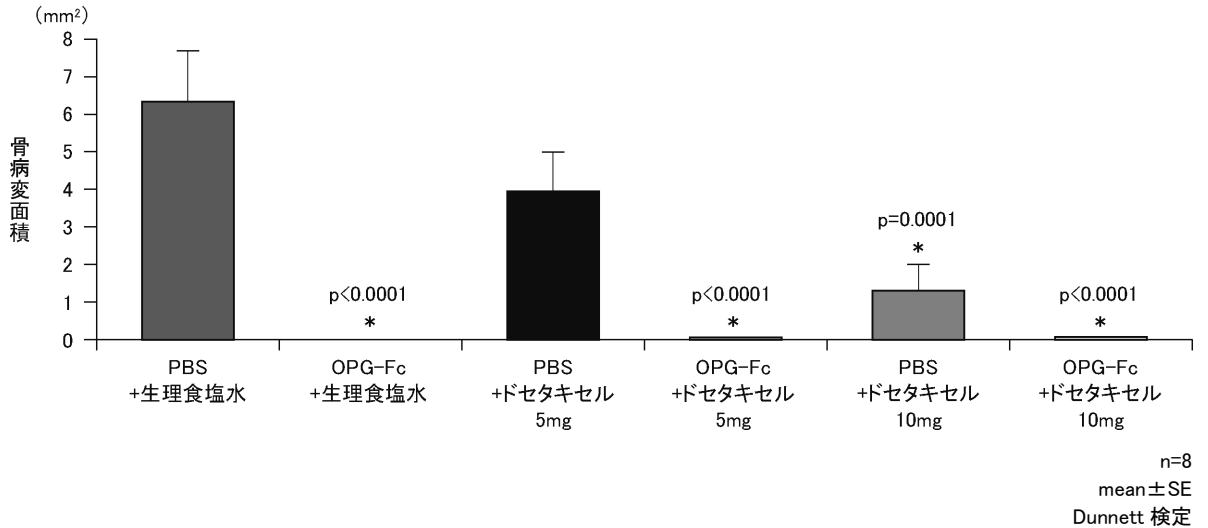


【方法】ルシフェラーゼを発現するヒト乳癌細胞株 MCF7 を左心室内投与方法によって無胸腺ヌードマウス（17β エストラジオール放出ペレット移植済み、10 例/群）に注入した。腫瘍細胞の移植後 7 日目から 41 日目まで 3.0mg/kg の OPG-Fc を週 3 回皮下投与し、0.1mg/kg のタモキシフェンを週 5 回腹腔内投与した。36 日目の X 線検査によって乳癌による溶骨性病変の進行を測定し、後肢の BLI の経時的変化をもとに骨腫瘍組織量の増加を測定した。

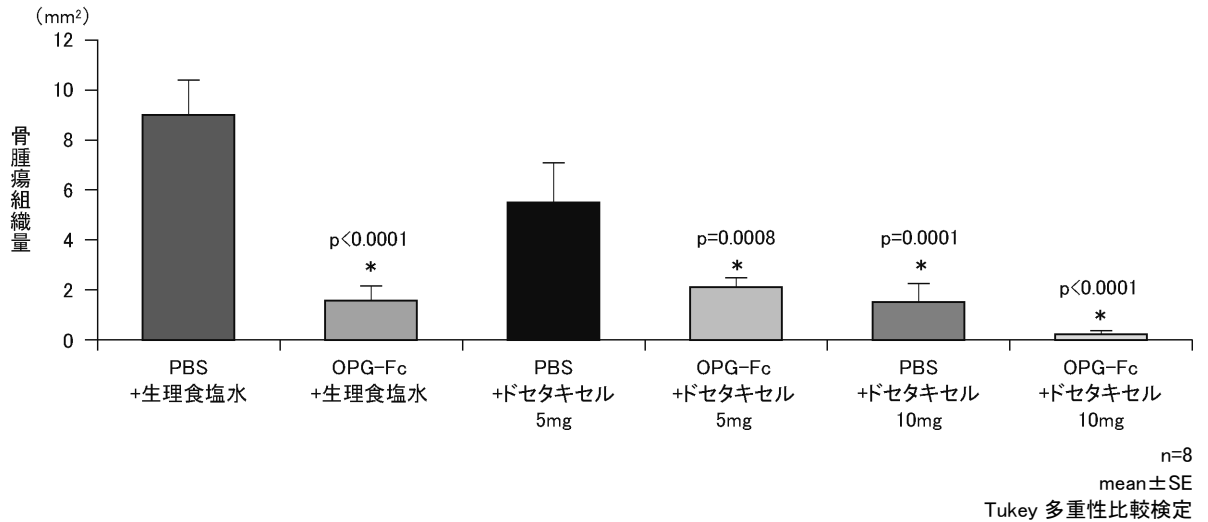
③ 前立腺癌骨転移モデルにおける RANKL 阻害（マウス）

溶骨性病変を示す前立腺癌のマウス骨転移モデルにおいて、OPG-Fc 及びドセタキセルの効果を評価した。溶骨性病変面積の進展は溶媒コントロール群と比較して、OPG-Fc 単独群及び OPG-Fc と 5mg/kg 又は 10mg/kg のドセタキセルとの併用群において有意に抑制された（いずれも $p < 0.0001$ 、Dunnnett 検定）。組織学的解析上の骨の腫瘍組織量は溶媒コントロール群と比較して、OPG-Fc 単独群及び OPG-Fc と 5mg/kg 又は 10mg/kg のドセタキセルとの併用群において有意に抑制された（それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0008$ 、 $p < 0.0001$ 、Tukey 多重性比較検定）。また、後肢 BLI を指標にして測定した骨の腫瘍組織量の増加は、10mg/kg ドセタキセル単独群と比較して OPG-Fc と 10mg/kg ドセタキセルとの併用群では有意に抑制された（試験終了時、 $p = 0.0008$ 、Dunnnett 検定）。

前立腺癌骨転移モデルにおける後肢の溶骨性病変面積（マウス）



前立腺癌骨転移モデルにおける後肢の骨腫瘍組織量（マウス）

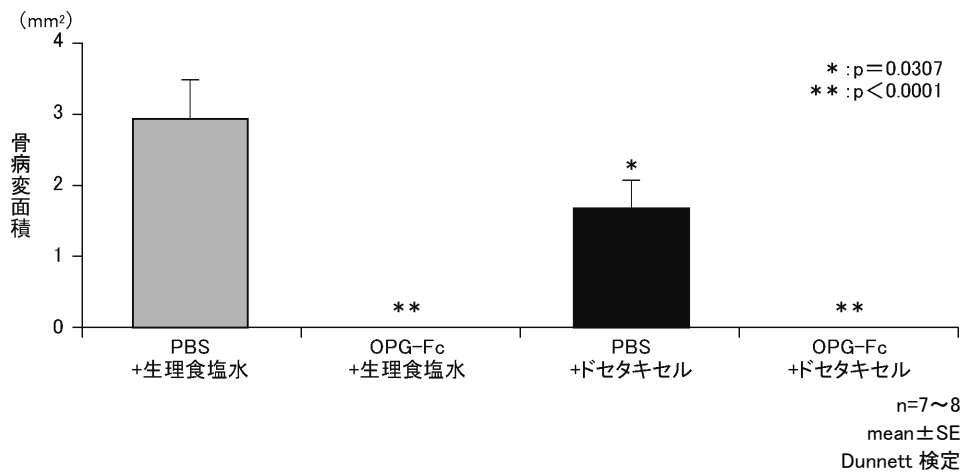


【方法】ルシフェラーゼを発現するヒト前立腺癌細胞株 PC-3 を左心室内投与方法によって無胸腺ヌードマウス（8例/群）に0日目に移植した。OPG-Fc（3.0mg/kg、週3回、皮下投与、腫瘍移植後11日目から28日目）とドセタキセル（5又は10mg/kg、腹腔内投与、腫瘍移植後11日目と18日目に投与）を単独あるいは併用投与した。27日目のX線検査によって前立腺癌による溶骨性病変の進行を測定し、後肢のBLIの経時的变化、及び試験終了時の腫瘍面積の組織学的評価によって骨の腫瘍組織量の進行を測定した。

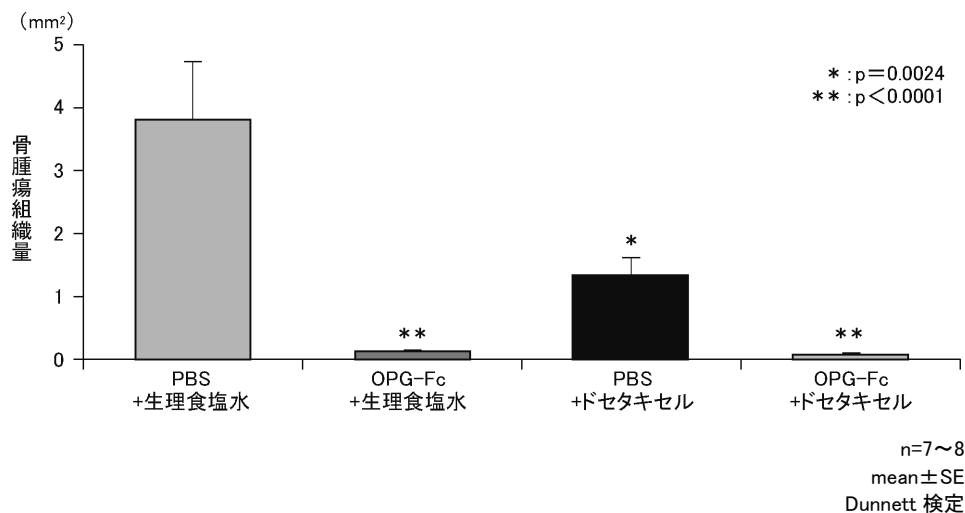
④ 肺癌骨転移モデルにおける RANKL 阻害（マウス）

溶骨性病変を示す非小細胞肺癌のマウス骨転移モデルにおいて、OPG-Fc及びドセタキセルの効果を評価した。溶骨性病変面積の進展は溶媒コントロール群と比較して、OPG-Fc単独群及びOPG-Fcとのドセタキセルとの併用群において有意に抑制された（いずれも p < 0.0001、Dunnnett 検定）。組織学的解析上の骨の腫瘍組織量は溶媒コントロール群と比較して、OPG-Fc単独群及びOPG-Fcとのドセタキセルとの併用群において有意に抑制された（いずれも p < 0.0001、Dunnnett 検定）。

非小細胞肺癌骨転移モデルにおける後肢の溶骨性病変面積（マウス）



非小細胞肺癌骨転移モデルにおける後肢の骨腫瘍組織量（マウス）



【方法】ルシフェラーゼを発現するヒト非小細胞肺癌細胞株 H1299 を左心室内投与法によって無胸腺ヌードマウス（7 又は 8 例/群）に 0 日目に移植した。OPG-Fc（3.0mg/kg、週 3 回、皮下投与、腫瘍移植後 7 日目から 23 日目）とドセタキセル（15mg/kg、腹腔内投与、腫瘍移植後 7 日目と 14 日目に投与）を単独あるいは併用投与した。23 日目の X 線検査によって肺癌による溶骨性病変の進行を測定し、試験終了時の腫瘍面積の組織学的評価によって骨の腫瘍組織量の進行を測定した。

(3)作用発現時間・持続時間

1) 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

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）>²⁾

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 CTX1）の低下が少なくとも 6 ヶ月間維持された。

2) 骨巨細胞腫

作用発現時間：

客観的奏効までの期間の中央値（95%CI）は、国内試験、海外試験でそれぞれ 3.0（2.9～3.1）ヵ月、3.1（2.89～3.65）ヵ月であった（「V.5.(3) 3) ③客観的奏効までの期間」及び「V.5.(3) 4) ③客観的奏効までの期間」参照）。

作用持続時間：

該当資料なし

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

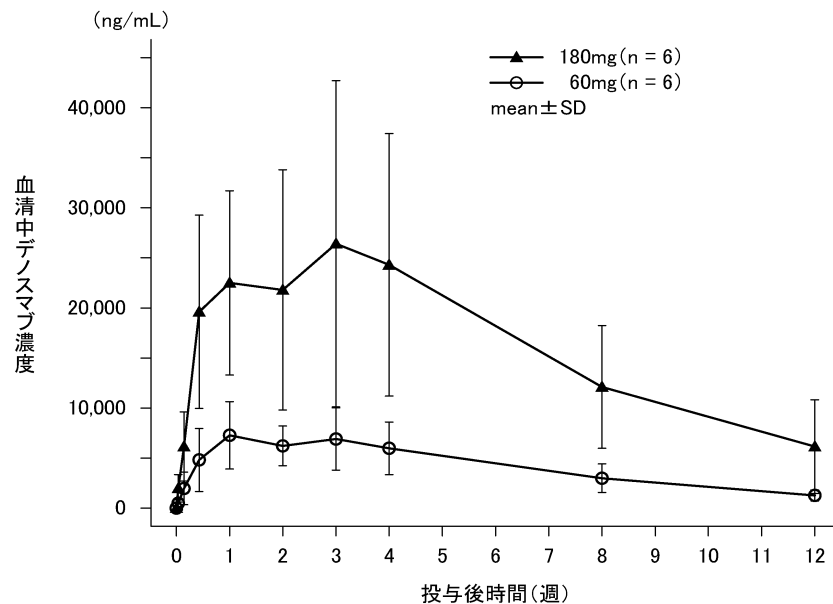
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① 乳癌骨転移患者

日本人乳癌骨転移患者に本剤 60mg 及び 180mg を単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。血清中デノスマブの C_{max} 及び AUC は、60~180mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した³⁾。

単回皮下投与時の血清中濃度推移



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{a)}$ (日)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$)	$t_{1/2, \beta}$ (日)
60	6	7,730 ± 3,130	8 (7~28)	351 ± 144	24.7 ± 2.44 ^{b)}
180	6	31,100 ± 14,900	10 (4~28)	1,320 ± 640	29.1 ± 7.15 ^{b)}

a) 中央値 (最小値~最大値)

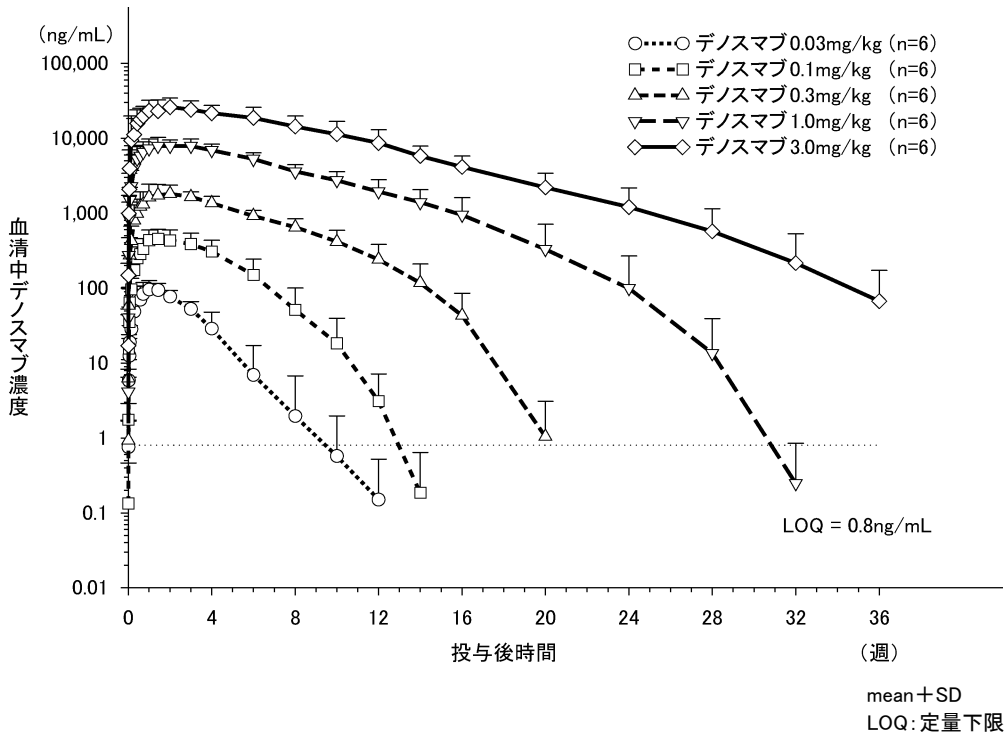
mean ± SD

b) n = 5

② 健康閉経後女性

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

デノスマブ単回皮下投与時の血清中濃度推移



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/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

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。

〈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〉

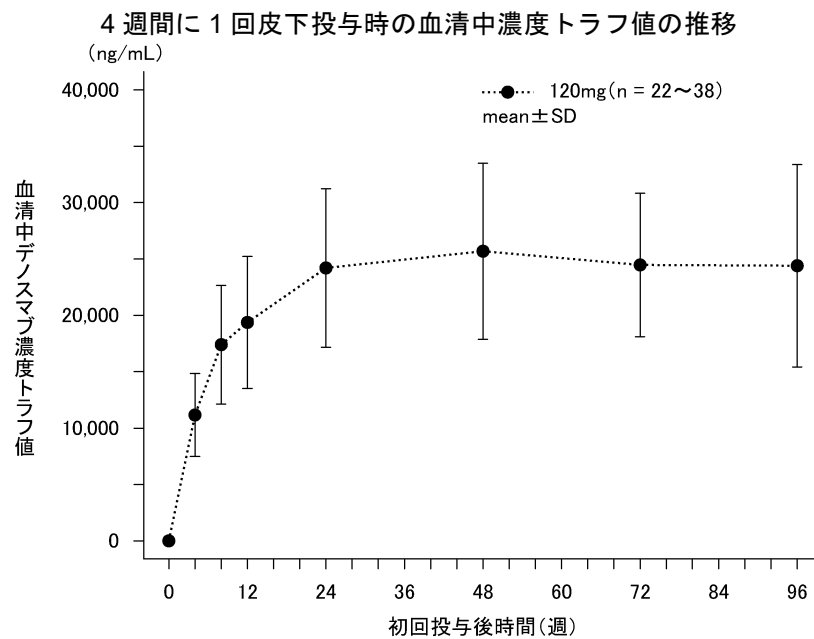
通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

〈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。

2) 反復投与

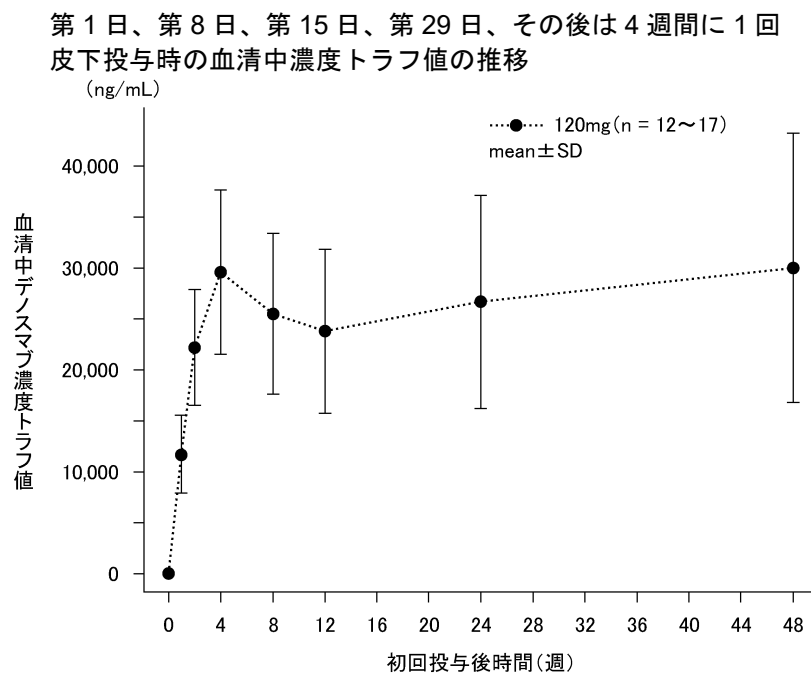
① 日本人乳癌骨転移患者に本剤 120mg を 4 週間に 1 回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度トラフ値は投与 6 ヶ月後までに定常状態に達し (6 ヶ月時点の平均値 : 約 24,200ng/mL)、定常状態において約 2 倍の累積を示した³⁾。



<日本人と外国人との比較（試験 20050136）>

日本が国際共同試験として参加した骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした試験では、日本人におけるデノスマブの平均血清中濃度トラフ値は外国人に比べて、約13~34%高かった。デノスマブの曝露量は体重増加に伴い低下する傾向が認められていることから、日本人と外国人との曝露量の差異は、主に体重の違いによるものと考えられる。なお、デノスマブの薬力学（uNTX/Crの低下率）には日本人と外国人との間に明確な差異は認められていない。

- ② 日本人骨巨細胞腫患者に本剤120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度トラフ値は投与1ヵ月後までに定常状態に達した（1ヵ月時点の平均値：約29,600ng/mL、6ヵ月時点の平均値：約26,700ng/mL）³¹⁾。



(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) など] 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^(注) 18 例にミダゾラム 2 mg を 1 日目及び 16 日目に単回経口投与し、本剤 60 mg を 2 日目に単回皮下投与した時、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。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。

〈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。

<外国人データ〔腫瘍用剤・ホルモン剤との併用投与（試験 20040113 及び試験 20050136）〕>

骨転移を有する乳癌患者を対象とした臨床試験において、化学療法併用（ホルモン療法の併用あり又はなし）の被験者とホルモン療法単独併用の被験者における投与後 1 ヶ月目及び 3 ヶ月目の血清中デノスマブ濃度を比較した結果、デノスマブの曝露量は両群間で同様であり、抗悪性腫瘍薬の併用療法の種類によって影響を受けないことが示唆された。

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) ②健康閉経後女性」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 120mg 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³²⁾

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。

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

＜動物データ（サル）＞^{33,34)}

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 ¹²⁵I 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。

VII. 薬物動態に関する項目

雌性カニクイザルに ¹²⁵I-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

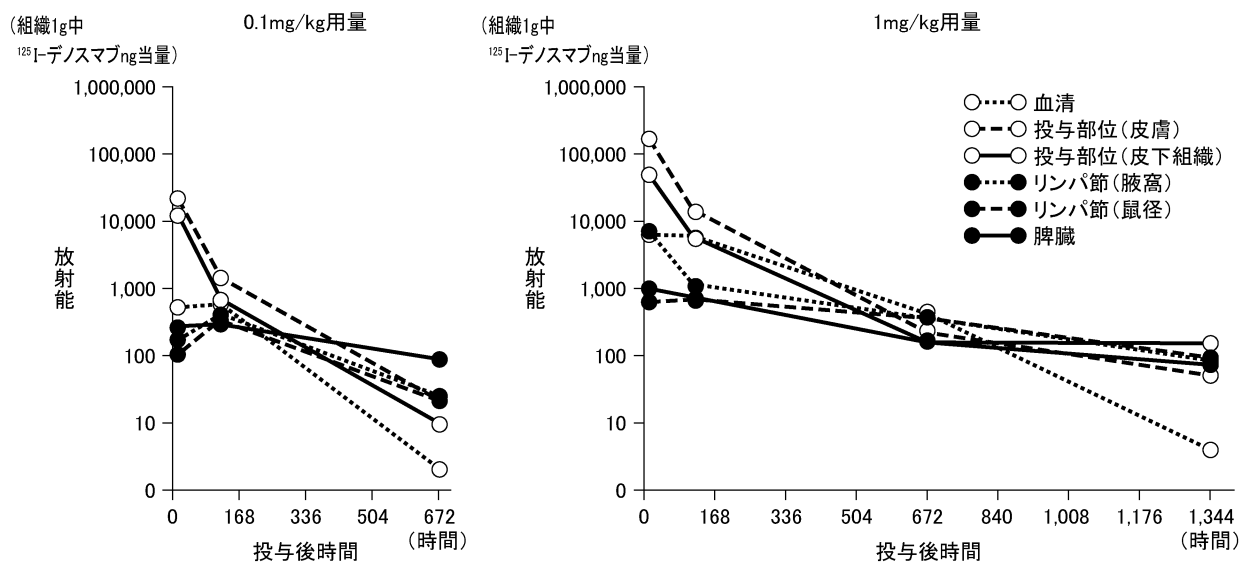
組 織	デノスマブ当量濃度 (ng eq./g)			
	12 時間	120 時間	672 時間	1,344 時間
副腎	505 (0.07)	577 (0.09)	60.2 (0.14)	1.6
膀胱	403 (0.08)	678 (0.13)	90.1 (0.21)	0.0
血液	3830 (0.59)	3510 (0.60)	229 (0.54)	2.1
骨 (大腿骨)	173 (0.03)	92.9 (0.02)	12.4 (0.03)	0.0
骨 (第三腰椎)	NS	NS	32.9 (0.08)	0.0
骨 (第三胸椎)	350 (0.05)	421 (0.07)	44.5 (0.11)	0.0
骨髓 (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) >³³⁾

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 ¹²⁵I-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

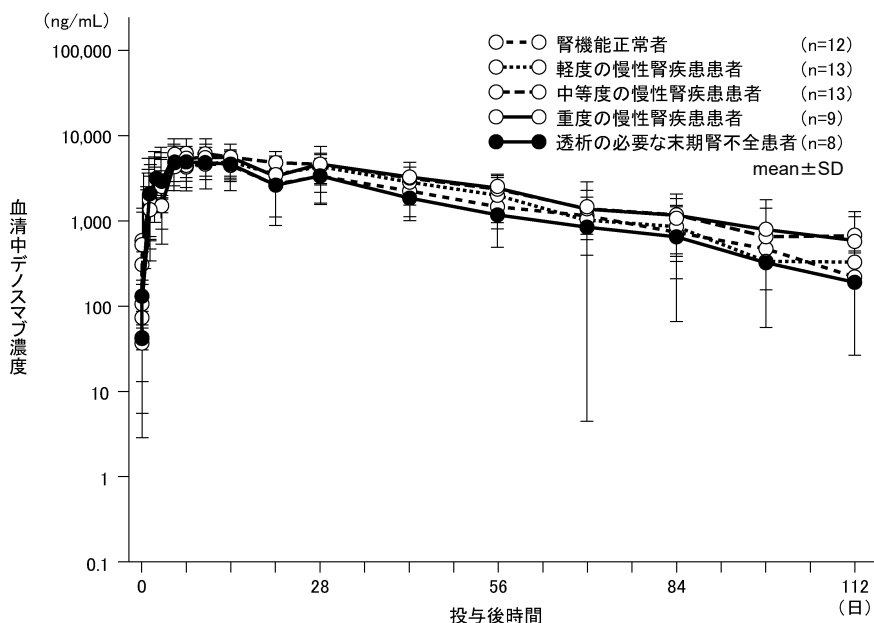
10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

<外国人データ>^{35,36)}

- ① 腎機能正常者 12 例及び腎機能障害患者 43 例（軽度腎疾患 13 例、中等度腎疾患 13 例、重度腎疾患 9 例、透析の必要な末期腎不全患者 8 例）に本剤 60mg を単回皮下投与したとき、血清中デノスマブの C_{max} 及び AUC に、腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかった。

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: $Ccr > 80 \text{ mL/min}$ 、軽度の慢性腎疾患患者: $Ccr = 50 \sim 80 \text{ mL/min}$ 、中等度の慢性腎疾患患者: $Ccr = 30 \sim 49 \text{ mL/min}$ 、重度の慢性腎疾患患者: $Ccr < 30 \text{ mL/min}$ 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 \pm 76	266 \pm 143	322 \pm 154	295 \pm 120	208 \pm 107
C _{max} (ng/mL)	5,160 \pm 1,770	6,200 \pm 2,880	7,040 \pm 3,060	6,020 \pm 2,320	5,370 \pm 2,590
T _{max} ^{b)} (日)	10 (3~14)	10 (2~28)	10 (3~28)	10 (7~14)	10 (5~21)

mean \pm 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)

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。

〈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。

② 重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者それぞれ 16 例に本剤 120mg を第 1 日、第 29 日に皮下投与したとき、両群間で血清中デノスマブの C_{max} 及び AUC に、明らかな差異は認められなかった³⁵⁾。

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

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。〔7.2 参照〕
- 1.2 重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること。〔9.2.1 参照〕
- 1.3 本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。〔11.1.1 参照〕

〈骨巨細胞腫〉

- 1.4 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

解説：

〈効能共通〉

- 1.1 国内販売開始後において、治療開始後数日から低カルシウム血症を発現した症例が報告されており、死亡に至った例も報告されている（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」参照）。

本剤による治療開始前には、血清カルシウム等の電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値*を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、是正を行ってから開始すること。また、低カルシウム血症は、治療開始後数日からあらわれることがあるので、本剤投与後は、頻回に血清カルシウム等の電解質濃度を測定するとともに、患者の状態に十分注意すること。

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

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

また、本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500mg（骨巨細胞腫の場合は 600mg）及び天然型ビタミンDとして 400IU の投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。

- 1.2 重度の腎機能障害のある患者や透析を受けている末期腎疾患の患者では、カルシウムの尿からの再吸収機能及び胃腸管での吸収機能が低下している可能性があり、低カルシウム血症が起こる可能性がある。また、本剤の多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした 3 つの第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 未満の重度腎疾患患者や透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外していた（「Ⅷ.6.(2)腎機能障害患者」参照）。重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること。
- 1.3 低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。

〈骨巨細胞腫〉

1.4 国内における本剤の骨巨細胞腫患者への使用経験は限られていることから、緊急時に迅速に対応できる専門の医療施設及び医師のもとで治療すること。

また、前述のとおり、手術可能な骨巨細胞腫患者に対する補助療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与すること。

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 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 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 本剤はプラリアと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはプラリアの投与を避けること。
- 8.2 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤の投与を開始すること。 [9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。 [11.1.1 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顎骨壊死の発現率の増加が認められている。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。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十

分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[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]

〈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〉

8.6 本剤の投与は、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

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「プラリア皮下注 60mg シリンジ*」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）60mg/1mL

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

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。

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。本剤投与開始前には血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。また、血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D を補充し、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 国内販売開始後において、治療開始後数日から低カルシウム血症を発現した症例が報告されている。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。

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。第Ⅲ相臨床試験のうち、本剤の非盲検延長投与を実施した 2 試験 [骨転移を有する進行乳癌患者対象試験（日本が参加した国際共同試験）及び骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者対象試験（外国臨床試験）] *における ONJ の人年法による発現率は、100 人年あたり治療開始 1 年目で 1.1、2 年目で 3.7、その後で 4.6 であり、投与期間に応じて発現率が上昇した。また、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（日本が参加した国際共同試験）**における ONJ の人年法による発現率は、100 人年あたり治療開始 1 年目で 2.0、2 年目で 5.0、その後で 4.5 であり、同様に投与期間に応じて発現率が上昇する傾向がみられた。

第Ⅲ相臨床試験 ONJ の発現率（人年法による発現率）

	試験開始～≤12 ヶ月	12 ヶ月<～≤24 ヶ月	>24 ヶ月
乳癌・前立腺癌対象試験* 人年法による発現率（100 人年あたり）	1.1	3.7	4.6
多発性骨髄腫対象試験** 人年法による発現率（100 人年あたり）	2.0	5.0	4.5

* 本剤の全投与期間の中央値 14.9 ヶ月（範囲 0.1～67.2）、ONJ 発現までの中央値 20.6 ヶ月（範囲 4～53）

** 本剤の全投与期間の中央値 15.8 ヶ月（範囲 1～49.8）、ONJ 発現までの中央値 18.7 ヶ月（範囲 1～44）

ONJ 発現の病態生理は明らかではないが、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。

<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³⁷⁾。

・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蝕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蝕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ぶびまん性骨硬化/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 つ以上の下記を伴う骨露出、骨壊死、又はプローブで蝕知できる瘻孔。 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。

・治療と管理

ARONJ の治療は基本的に以下の 3 項目に集約される。

- ① 骨壊死領域の進展を抑える。
- ② 疼痛、排膿、知覚異常などの症状の緩和と感染制御により患者の QOL を維持する。
- ③ 歯科医療従事者による患者教育及び経過観察を定期的に行い、口腔管理を徹底する。

ARONJ の治療法はステージにより異なる。しかし、いずれのステージにおいても歯/歯周疾患の積極的治療と抗菌性洗口剤使用による口腔衛生状態の改善、そして全身的抗菌薬投与による治療は共通して重要である。またステージに関わらず分離した腐骨は除去し、軟組織の治癒を促進させ、かつ ONJ の進展を防がなければならない。

ARONJ のステージに基づいた治療方針

ステージ 0 と 1	抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入
ステージ 2	抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、難治例：複数の抗菌薬併用療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法、腐骨除去、壊死骨搔爬、顎骨切除
ステージ 3	腐骨除去、壊死骨搔爬、感染源となる骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、壊死骨が広範囲に及ぶ場合、顎骨の辺縁切除や区域切除

注：病期に関係なく、分離した腐骨片は非病変部の骨を露出させることなく除去する。露出壊死骨内の症状のある歯は、抜歯しても壊死過程が増悪することはないと思われるので抜歯を検討する。

- 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、非外傷性の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。本剤においても、海外の臨床試験において本剤の関与が疑われる大腿骨の非定型骨折が報告されたことから、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。

〈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〉

- 8.6 本剤はがん化学療法と併用されることが多いため、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に対する投与は、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用すること。

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 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者

低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある。 [8.2 参照]

9.1.2 肺転移を有する骨巨細胞腫患者

気胸が発現するおそれがある。

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、低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者への投与には注意を要するため、設定した。

低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者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」参照。

9.1.2 骨巨細胞腫を対象とした国内第II相臨床試験において、肺転移を有する患者2例に重篤な気胸が認められたため、設定した。

気胸を発現した症例一覧（国内）

	性 年齢	副作用の経過及び処置
1	男 20歳代	骨巨細胞腫の肺転移と診断され、治験薬投与開始。 投与開始 25 日後 : 入浴時に呼吸困難があった。 投与開始 28 日後 : CT にて左気胸が確認された。 投与開始 33 日後 : 左気胸は回復を認めたが、X 線検査にて右気胸と診断され、軽度であったため経過観察となった。 投与開始 42 日後 : 気胸は治癒と診断された。 投与開始約 6 ヶ月後 : 自覚症状はなかったものの、X 線検査にて気胸が確認され、グレード 2 の気胸と診断されたため緊急入院した。 入院 4 日後 : 回復傾向を確認し退院となった。 その後 X 線検査にて回復と判断された。治験薬の投与は継続された。 投与開始約 8 ヶ月後 : X 線検査にて肺に気胸を認めた。自覚症状はなかった。胸腔ドレーナージが緊急施行され入院した。 入院 1 日後 : 胸膜癒着療法が施行され、胸腔内にミノマイシンが投与された。 入院 3 日後 : X 線上肺伸展が認められなかったため、胸膜癒着療法が再試行され、胸腔内ピシバニールが投与された。 その後、良好な肺伸展が認められ、X 線検査にて改善傾向が確認され退院した。 投与開始約 10 ヶ月後 : 胸の痛みと呼吸困難感を覚え、X 線検査にて右肺に気胸が確認された。緊急入院し、安静にて経過観察となった。 その後、回復傾向が確認されたため退院したが、肺転移の病勢の進行のため、試験を中止した。
2	男 50歳代	投与開始約 3 ヶ月後 : 胸部 CT にて多発性肺転移の数カ所で縮小傾向を認めた。 投与開始 4 ヶ月後 : 右胸痛と呼吸困難があり、グレード 2 の右気胸と診断された。アスピレーションキットが挿入され、経過観察のため入院した。 入院 6 日後 : 脱気不良のため、アスピレーションキットからトロッカーカテーテルに入れ替えられた。air leak は継続していた。 入院 11 日後 : air leak が継続し、気胸も改善していなかったため、難治性と判断された。 入院 13 日後 : 胸膜癒着術として、ピシバニール、生理食塩液、キシロカインが右胸腔内に投与された。 入院 18 日後 : air leak が消失したため、軽快と判断され、被験者はトロッカーカテーテル抜管後に退院した。 退院 21 日後 : 胸部 X 線にて気胸は回復と判断された。治験薬の投与は継続された。

(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

低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されている。

[1.2、17.3.1 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、低カルシウム血症が起こる可能性がある。

本剤の多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした 3 つの第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 未満の重度腎疾患患者や透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外した。

腎機能の程度が異なる患者を対象とした臨床試験の結果は下記のとおりであった。

- ・腎機能正常者 12 例及び腎機能障害患者 43 例（軽度腎疾患 13 例、中等度腎疾患 13 例、重度腎疾患 9 例、透析の必要な末期腎不全患者 8 例）に本剤 60mg を単回皮下投与した試験において、クレアチ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³⁸⁾。
- ・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それぞれ 16 例に本剤 120mg を第 1 日、第 29 日に皮下投与した試験において、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、重度腎疾患患者で 3/16 例（18.8%）、透析の必要な末期腎不全患者で 10/16 例（62.5%）であった。また、血清補正カルシウム値 7.0mg/dL 未満 [1.75mmol/L 未満] 又は症候性の低カルシウム血症の発現例数（発現率）は、重度腎疾患患者で 1/16 例（6.3%）、透析の必要な末期腎不全患者で 2/16 例（12.5%）であった³⁵⁾。

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。 [2.2、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（「[XII.2.海外における臨床支援情報](#)」参照）。

(7)小児等

9.7 小児等

- 9.7.1 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。 [5.1 参照]

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

- 9.7.2 骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者において、本剤治療中止後（数週間から数ヵ月後）に、急性腎障害、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴う重篤な高カルシウム血症が発現した例が報告されている。
[5.1 参照]

解説：

- 9.7.1 小児等（骨格の成熟した小児骨巨細胞腫患者を除く）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。
- 9.7.2 海外において、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者で、デノスマブ治療中止後（約 7 週間から約 8 ヶ月後）に、急性腎障害、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴う重篤な高カルシウム血症が発症した例が報告された。また、国内において、海外同様骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者で、デノスマブ投与中止 4 ヶ月後に重篤な高カルシウム血症を発現した例が報告されたことから、設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

解説：

9.8 本剤の承認時までの臨床試験において、高齢者（65 歳以上）では非高齢者と比較して、安全性に相違は認められなかった。しかしながら、一般に高齢者では、生理機能が低下していることにより、副作用が発現しやすくなることが考えられるので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

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

〈効能共通〉

11.1.1 低カルシウム血症（5.6%）

QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等の症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。 [1.3、8.2、8.3 参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（1.8%）

[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）

11.1.6 重篤な皮膚感染症（0.1%）

重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、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。

〈骨巨細胞腫〉

11.1.7 治療中止後の高カルシウム血症（頻度不明）

解説：

〈効能共通〉

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。米国、また国内販売開始後において死亡例を含む臨床症状を伴う低カルシウム血症の副作用が報告されたことから、設定した。国内販売開始後において報告された死亡例の代表症例の症例概要を以下に示す。

低カルシウム血症で死亡が報告された症例（国内）

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与開始から 発現までの期間	経過及び処置
男 50歳代	非小細胞肺癌骨転 移による骨病変 (非小細胞肺癌) (静脈血栓症) (腎障害)	120mg 10日後	<p>本剤投与約6年前：非小細胞肺癌発症。肺右上葉切除施行。CEA3.4ng/mL。</p> <p>本剤投与約4年前：リンパ節転移を認め、リンパ節郭清及び右肺部分切除施行。</p> <p>本剤投与約1年前：CEA7.9ng/mL。</p> <p>本剤投与18日前：CEA41.4ng/mL。</p> <p>本剤投与日：転移性骨腫瘍の存在が判明し、非小細胞肺癌骨転移による骨病変に対し、本剤投与。NSAIDsに起因すると考えられる腎障害を認めていた。高カルシウム血症（補正カルシウム値12.4mg/dL）が認められたため、カルシウム及びビタミンDの補充は未実施。リン5.0mg/dL、血清クレアチニン3.9mg/dL、PS2。</p> <p>投与6日後：補正カルシウム8.5mg/dL、リン3.6mg/dL、血清クレアチニン3.2mg/dL。入院。</p> <p>投与10日後 (発現日)：低カルシウム血症を発現。補正カルシウム8.2mg/dL、リン2.7mg/dL、血清クレアチニン2.7mg/dL。</p> <p>投与13日後：補正カルシウム7.8mg/dL、リン2.2mg/dL、血清クレアチニン2.4mg/dL。</p> <p>投与17日後：補正カルシウム7.2mg/dL、リン2.2mg/dL、血清クレアチニン1.8mg/dL。 心電図異常なし。低カルシウム血症に伴う臨床症状なし。</p> <p>投与19日後：補正カルシウム6.8mg/dL、リン2.3mg/dL、血清クレアチニン1.89mg/dL。CEA95.5ng/mL。</p> <p>投与20日後：原疾患の急速な進行を認めており、ALK肺癌(IHC陽性、FISH判定保留)の可能性も考えられ、クリゾチニブの投与を開始したが、数日の間では臨床的改善は認められなかった。</p> <p>投与24日後：補正カルシウム5.5mg/dL、リン3.4mg/dL、血清クレアチニン2.9mg/dL、PS3。突然心臓停止、蘇生処置により心拍再開。人工呼吸管理開始。 グルコン酸カルシウム8.5%静脈注射(850mgを1回)。</p> <p>投与25日後：補正カルシウム6.1mg/dL、リン3.1mg/dL、血清クレアチニン3.0mg/dL。</p> <p>投与27日後：補正カルシウム5.8mg/dL、リン10.7mg/dL、血清クレアチニン9.2mg/dL。 グルコン酸カルシウム8.5%静脈注射(850mgを1回)。</p> <p>投与28日後：グルコン酸カルシウム8.5%静脈注射(850mgを1回)。</p> <p>投与31日後：死亡(死因：癌死、報告医師より、「直接死因としては非小細胞肺癌の悪化と考えられたが、著明な低カルシウム血症から突然心臓停止を来した可能性は否定できない」との報告あり)。</p>

臨床検査値

	投与 9日前	投与日	投与 6日後	投与10日後 (発現日)	投与 13日後	投与 17日後	投与 19日後	投与 24日後	投与 25日後	投与 27日後
補正Ca (mg/dL)	10.7	12.4	8.5	8.2	7.8	7.2	6.8	5.5	6.1	5.8
血清Ca (mg/dL)	10.2	12.1	8.2	7.8	7.3	6.8	6.5	5.2	5.7	4.4
血清アルブミン (g/dL)	3.5	3.7	3.7	3.6	3.5	3.6	3.7	3.7	3.6	2.6
血清K (mEq/L)	4.5	5.0	4.6	5.7	5.1	4.9	4.2	4.5	4.3	6.0
無機リン (mg/dL)	4.8	5.0	3.6	2.7	2.2	2.2	2.3	3.4	3.1	10.7
BUN (mg/dL)	26.2	29.8	34.7	25.7	24.7	18.0	20.8	32.1	32.0	97.3
クレアチニン (mg/dL)	2.94	3.90	3.20	2.72	2.43	1.81	1.89	2.88	3.01	9.21
eGFR	19	14	17	21	23	32	31	19	18	5
AST (GOT) (IU/L)	36	26	31	28	39	39	33	60	342	447
ALT (GPT) (IU/L)	15	12	11	13	15	15	17	34	112	103
LDH (IU/L)	1060	784	1215	1235	1634	1911	1754	1594	2571	3271
ALP (IU/L)	677	583	616	591	535	525	514	472	590	373
CRP (mg/dL)	4.52	2.91	5.09	8.37	6.05	9.00	12.07	18.85	35.83	19.08
白血球数 (×10 ² /μL)	132	109	126	106	100	121	125	139	142	220
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	363	377	357	369	331	320	320	278	408	370
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	27.9	29.5	25.0	30.9	31.4	32.5	35.7	38.8	35.4	12.7

併用薬：ケトプロフェンテープ、ラベプラゾールナトリウム、ワルファリンカリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、セレコキシブ、ロキソプロフェンナトリウム、クリゾチニブ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 本剤の投与により、ONJ を発現した症例が報告されていることから、設定した。

多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした3つの第Ⅲ相臨床試験において、総症例2,841例（うち、国内69例）中、外部の独立判定委員会により標準的な基準に基づいてONJと判定された症例は52例（1.8%、うち、国内1例）であった。また、これらの症例におけるONJの転帰は、回復21例、未回復28例、不明3例であり、ONJにより死亡に至った症例はなかった。

上記試験において、ONJと判定された国内症例の症例概要を、以下に示す。

骨巨細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、2013年5月15日カットオフ時点で、ONJと判定された症例は認められなかったが、カットオフ日以降、1例がONJと判定された。また、外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析において、ONJと判定された症例は304例中4例（1.3%）であった。

ONJ を発現した症例（国内）

性 年齢	使用理由 (合併症・既往歴)	投与量 投与回数	副作用の経過及び処置	転帰
女 70歳代	骨転移 (転移性乳癌) (浮腫) (歯周炎) (歯槽膿漏) (臭汗症) (結核) (抜歯)	120mg 8回	投与開始6日前 : 口腔内検査にて、ONJの徴候なし。 投与開始約90日目 : 歯肉痛あり。 投与開始約140日目 : 患者より、歯肉痛及び歯茎の腫れの訴えあり。 投与開始169日目 : 口腔内検査にて、ONJの徴候なし。 投与開始199日目 : 歯茎の痛み出現。歯痛あり。 投与開始218日目 : 歯科にて、急性辺縁性歯周組織炎と診断。排膿処置、薬物治療及び抜歯により、歯茎の痛み、歯痛は軽快。 投与開始224日目 : 抜歯部位が痛むため、本剤の投与を中止（以降、投与中止）。 投与開始288日目 : 数日前より発熱が認められていたため、頭頸部の精査を行い、医師よりONJと診断される（発現部位：左下奥抜歯部位下方）。骨露出を認めるが、歯肉等のもりあがりはなし。セフォチアム塩酸塩投与開始。 投与開始290日目 : 歯科受診。壊死部分の写真撮影を行い、ONJと診断される。壊死部位での腐骨形成を認めるが、顎部の腫脹は以前より軽減。クラリスロマイシン投与開始。 投与開始293日目 : クラリスロマイシンからセフメタゾールナトリウムに変更。 投与開始297日目、300日目 : 歯科受診。骨露出は拡大しているが、腐骨の分離は認めず。 投与開始304日目 : 左下顎部の腫脹はほぼ軽快。 投与開始311日目 : 歯科受診。骨露出は拡大しているが、腐骨の分離は認めず。 投与開始318日目 : 歯科受診。舌根、軟口蓋に喀痰されたものが痂皮状に付着。左下顎洗浄時に刺激痛あり、骨露出が拡大している印象あり。 投与開始323日目 : 歯科受診。口腔内ケア実施。 投与開始342日目 : 原疾患（乳癌）により死亡。	未回復
併用薬：フロセミド、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、L-グルタミン、メコバロミン、オキシコドン塩酸塩水和物、酸化マグネシウム、センノシド、プロクロルペラジンマレイン酸塩、ジクロフェナクナトリウム、パクリタキセル、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、フルオロウラシル				

11.1.3 海外の市販後自発報告において、デノスマブ（60mg 製剤及び 120mg 製剤）の関与が疑われるアナフィラキシー反応が集積されたことから設定した。

アナフィラキシー反応と判定された症例の概要（海外市販後）

	性 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 ヶ月に 1 回 ^{a)}	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 ヶ月に 1 回 ^{a)}	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 ヶ月に 1 回 ^{a)}	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 ヶ月に 1 回 ^{a)}	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 ヶ月に 1 回 ^{a)}	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 ^{b)}	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 ^{b)}	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) 骨粗鬆症に対して使用

b) 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

11.1.4 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製剤を長期投与された患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が報告されている。本剤においても、海外の臨床試験においてデノスマブ（60mg 製剤及び 120mg 製剤）の関与が疑われる大腿骨の非定型骨折が報告されたことから、設定した。

非定型骨折と判定された症例の概要（海外臨床試験）

	性 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	前駆痛の有無	転帰
1	女性 70 歳代	60mg を 6 ヶ月に 1 回 ^{a)}	重篤	1003 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 ヶ月に 1 回 ^{a)}	重篤	1357 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 ^{b)}	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) 骨粗鬆症に対して使用

b) 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

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 国内外において、本剤治療中止後に、特に骨粗鬆症の合併又は骨折の既往がある患者において、骨転移によらない多発性椎体骨折の報告があり、本剤の CDS^{注)}に記載されたことから設定した。また、早期乳癌患者を対象としたプラセボ対照の国際共同第Ⅲ相試験（試験 20060359）の結果において、治療中止後の多発性椎体骨折がプラセボ群では発現が認められなかった一方、本剤群では複数例で認められた。

11.1.6 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした 3 つの第Ⅲ相臨床試験において、総症例 2,841 例（うち、国内 69 例）中、3 例（0.1%、いずれも外国人患者：次表参照）に本剤との因果関係を否定できない重篤な皮膚感染症が認められた。しかしながら、当該試験における、本剤群での重篤な皮膚感染症や皮膚関連有害事象の発現率は対照群と同程度であり、本剤の投与によりこれらの有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

一方、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした外国臨床試験において、プラセボ群と比較して、本剤群で入院を必要とする重篤な皮膚感染症（本剤群 0.4%、プラセボ群 0.1%未満）、並びに皮膚関連有害事象（本剤群 10.8%、プラセボ群 8.2%）の発現率が高いことが示された。

〈骨巨細胞腫〉

11.1.7 骨巨細胞腫患者において、本剤治療中止後の高カルシウム血症の報告が海外で集積し、本剤の CDS^{注)}に記載されたことから設定した。

重篤な皮膚感染症を発現した症例一覧（外国）

	性 年齢	発現時期	発現 部位	症状・所見	処置	転帰	持続 期間	備考
1	男 70歳代	15日目	両下肢	腫脹、発赤、熱感、疼痛、白血球数の低値	抗生剤投与	回復	13日	併用被疑薬としてペメトレキセドナトリウム水和物の報告あり。
2	女 40歳代	91日目	両下肢	発赤（蜂巣炎）、不快感	抗生剤投与	回復	9日	本剤投与開始前より深部静脈血栓症の合併症あり。
3	女 60歳代	182日目	右上肢	皮膚膿瘍、硬化、発赤、化膿性滲出液、発熱、浮腫、潰瘍形成、創部壊死、関節可動域制限	抗生剤投与、外科的修復術、皮膚移植、デブリードマン、創部洗浄	回復したが後遺症あり	80日	本剤投与開始前より副作用の発現部位に丹毒様の著明な皮膚感染あり。

注）CDS（Core Data Sheet：中核データシート）

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

(2)その他の副作用

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

解説：

11.2 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした3つの第Ⅲ相臨床試験及び骨巨細胞腫を対象とした3つの第Ⅱ相臨床試験において認められた主な副作用をその発現頻度に基づき記載した。

本剤の使用により本項で示した副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

扁平苔癬（頻度不明）は、海外の市販後において報告が集積し、本剤のCDSに記載されたことから追記した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈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〉

本剤の承認時までの臨床試験における副作用^{a)}発現状況

副作用の種類 ^{b)}	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)	副作用の種類	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)
副作用報告例数	827 (29.1)	30 (43.5)	倦怠感	5 (0.2)	0 (0)
筋骨格系及び結合組織障害			粘膜の炎症	5 (0.2)	0 (0)
関節痛	74 (2.6)	3 (4.3)	注射部位反応	5 (0.2)	1 (1.4)
骨壊死	50 (1.8)	1 (1.4)	高熱	4 (0.1)	0 (0)
骨痛	41 (1.4)	1 (1.4)	注射部位そう痒感	4 (0.1)	0 (0)
筋肉痛	34 (1.2)	0 (0)	浮腫	3 (0.1)	1 (1.4)
背部痛	32 (1.1)	3 (4.3)	胸部不快感	3 (0.1)	0 (0)
顎痛	31 (1.1)	0 (0)	全身健康状態低下	3 (0.1)	0 (0)
四肢痛	29 (1.0)	3 (4.3)	治癒不良	3 (0.1)	0 (0)
筋骨格痛	20 (0.7)	1 (1.4)	顔面浮腫	2 (<0.1)	0 (0)
筋痙縮	20 (0.7)	1 (1.4)	死亡	2 (<0.1)	0 (0)
筋骨格系胸痛	10 (0.4)	0 (0)	投与部位疼痛	2 (<0.1)	0 (0)
頸部痛	6 (0.2)	0 (0)	注射部位紅斑	2 (<0.1)	1 (1.4)
筋力低下	4 (0.1)	0 (0)	注射部位血腫	2 (<0.1)	0 (0)
筋骨格硬直	3 (0.1)	1 (1.4)	注射部位発疹	2 (<0.1)	0 (0)
顎障害	3 (0.1)	0 (0)	乾燥症	2 (<0.1)	0 (0)
関節硬直	2 (<0.1)	0 (0)	注射部位不快感	1 (<0.1)	0 (0)
関節炎	2 (<0.1)	0 (0)	冷感	1 (<0.1)	0 (0)
尾骨痛	2 (<0.1)	0 (0)	カテーテル留置部位紅斑	1 (<0.1)	0 (0)
単径部痛	1 (<0.1)	0 (0)	カテーテル留置部位疼痛	1 (<0.1)	0 (0)
四肢不快感	1 (<0.1)	0 (0)	歩行障害	1 (<0.1)	0 (0)
関節腫脹	1 (<0.1)	0 (0)	肉芽腫	1 (<0.1)	0 (0)
骨炎	1 (<0.1)	0 (0)	注入部位疼痛	1 (<0.1)	0 (0)
関節障害	1 (<0.1)	0 (0)	注射部位炎症	1 (<0.1)	0 (0)
骨腫脹	1 (<0.1)	0 (0)	胃腸障害		
外骨腫	1 (<0.1)	0 (0)	悪心	75 (2.6)	1 (1.4)
側腹部痛	1 (<0.1)	0 (0)	下痢	45 (1.6)	1 (1.4)
顎骨嚢胞	1 (<0.1)	0 (0)	便秘	34 (1.2)	2 (2.9)
関節可動域減少	1 (<0.1)	0 (0)	嘔吐	33 (1.2)	0 (0)
ミオパチー	1 (<0.1)	0 (0)	歯痛	24 (0.8)	4 (5.8)
筋炎	1 (<0.1)	0 (0)	消化不良	9 (0.3)	0 (0)
骨硬化症	1 (<0.1)	0 (0)	歯肉痛	9 (0.3)	1 (1.4)
関節リウマチ	1 (<0.1)	0 (0)	上腹部痛	8 (0.3)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態			腹痛	7 (0.2)	0 (0)
疲労	78 (2.7)	5 (7.2)	口内乾燥	6 (0.2)	0 (0)
無力症	48 (1.7)	0 (0)	口内炎	5 (0.2)	2 (2.9)
発熱	34 (1.2)	2 (2.9)	歯肉炎	4 (0.1)	1 (1.4)
疼痛	24 (0.8)	0 (0)	鼓腸	4 (0.1)	0 (0)
末梢性浮腫	16 (0.6)	1 (1.4)	胃食道逆流性疾患	4 (0.1)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	13 (0.5)	0 (0)	弛緩歯	3 (0.1)	0 (0)
胸痛	13 (0.5)	0 (0)	口腔内潰瘍形成	3 (0.1)	0 (0)
悪寒	11 (0.4)	0 (0)	腹部膨満	3 (0.1)	1 (1.4)
注射部位疼痛	9 (0.3)	0 (0)	嚥下障害	3 (0.1)	0 (0)

発現例数 (%)

a) 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

b) 副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本版 (MedDRA/J ver.12.1)」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	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)	副作用の種類	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)
食道炎	3 (0.1)	0 (0)	失神	4 (0.1)	0 (0)
口腔内痛	2 (<0.1)	0 (0)	異常感覚	2 (<0.1)	0 (0)
歯の知覚過敏	2 (<0.1)	0 (0)	健忘	2 (<0.1)	0 (0)
口の錯感覚	2 (<0.1)	0 (0)	振戦	1 (<0.1)	0 (0)
腹水	2 (<0.1)	0 (0)	傾眠	1 (<0.1)	0 (0)
口腔障害	2 (<0.1)	0 (0)	味覚消失	1 (<0.1)	0 (0)
歯肉退縮	2 (<0.1)	0 (0)	平衡障害	1 (<0.1)	0 (0)
口唇腫脹	2 (<0.1)	0 (0)	脳梗塞	1 (<0.1)	1 (1.4)
歯周病	2 (<0.1)	0 (0)	体位性めまい	1 (<0.1)	0 (0)
歯周炎	1 (<0.1)	0 (0)	塞栓性脳卒中	1 (<0.1)	0 (0)
嚥下痛	1 (<0.1)	0 (0)	舌咽神経麻痺	1 (<0.1)	0 (0)
腹部不快感	1 (<0.1)	0 (0)	虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0 (0)
口唇炎	1 (<0.1)	0 (0)	神経痛	1 (<0.1)	0 (0)
心窩部不快感	1 (<0.1)	0 (0)	失神寸前の状態	1 (<0.1)	0 (0)
歯肉腫脹	1 (<0.1)	0 (0)	第6脳神経麻痺	1 (<0.1)	0 (0)
口腔内不快感	1 (<0.1)	0 (0)	皮膚及び皮下組織障害		
歯の障害	1 (<0.1)	0 (0)	発疹	21 (0.7)	2 (2.9)
歯の脱落	1 (<0.1)	0 (0)	そう痒症	21 (0.7)	4 (5.8)
十二指腸潰瘍	1 (<0.1)	0 (0)	皮膚乾燥	8 (0.3)	0 (0)
胃腸障害	1 (<0.1)	0 (0)	脱毛症	7 (0.2)	0 (0)
歯肉浮腫	1 (<0.1)	0 (0)	紅斑	3 (0.1)	0 (0)
食道潰瘍	1 (<0.1)	0 (0)	蕁麻疹	3 (0.1)	1 (1.4)
流涎過多	1 (<0.1)	0 (0)	顔面感覚鈍麻	2 (<0.1)	0 (0)
舌浮腫	1 (<0.1)	0 (0)	爪の障害	2 (<0.1)	0 (0)
臍ヘルニア	1 (<0.1)	0 (0)	多汗症	2 (<0.1)	0 (0)
代謝及び栄養障害			手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (<0.1)	0 (0)
低カルシウム血症	162 (5.7)	3 (4.3)	丘疹	2 (<0.1)	0 (0)
食欲減退	41 (1.4)	0 (0)	ざ瘡	2 (<0.1)	0 (0)
低リン酸血症	18 (0.6)	1 (1.4)	爪破損	2 (<0.1)	0 (0)
低マグネシウム血症	7 (0.2)	0 (0)	全身性そう痒症	2 (<0.1)	0 (0)
高カルシウム血症	4 (0.1)	0 (0)	皮膚剥脱	2 (<0.1)	0 (0)
脱水	4 (0.1)	0 (0)	皮膚潰瘍	2 (<0.1)	0 (0)
高カリウム血症	4 (0.1)	0 (0)	全身性皮疹	2 (<0.1)	0 (0)
高クレアチニン血症	3 (0.1)	0 (0)	脂漏性皮膚炎	2 (<0.1)	0 (0)
低カリウム血症	2 (<0.1)	0 (0)	皮膚変色	2 (<0.1)	0 (0)
高血糖	2 (<0.1)	0 (0)	皮膚炎	1 (<0.1)	1 (1.4)
低アルブミン血症	2 (<0.1)	0 (0)	湿疹	1 (<0.1)	0 (0)
悪液質	2 (<0.1)	0 (0)	寝汗	1 (<0.1)	0 (0)
高マグネシウム血症	2 (<0.1)	0 (0)	剥脱性発疹	1 (<0.1)	0 (0)
低ナトリウム血症	1 (<0.1)	0 (0)	皮膚疼痛	1 (<0.1)	0 (0)
痛風	1 (<0.1)	0 (0)	冷汗	1 (<0.1)	0 (0)
脂質異常症	1 (<0.1)	0 (0)	斑状出血	1 (<0.1)	0 (0)
高コレステロール血症	1 (<0.1)	0 (0)	紫斑	1 (<0.1)	0 (0)
低血糖症	1 (<0.1)	0 (0)	斑状皮疹	1 (<0.1)	0 (0)
神経系障害			斑状丘疹状皮疹	1 (<0.1)	0 (0)
頭痛	36 (1.3)	3 (4.3)	日光性角化症	1 (<0.1)	0 (0)
浮動性めまい	13 (0.5)	0 (0)	蕁麻疹	1 (<0.1)	0 (0)
味覚異常	10 (0.4)	1 (1.4)	毛質異常	1 (<0.1)	0 (0)
錯感覚	8 (0.3)	1 (1.4)	眼窩周囲浮腫	1 (<0.1)	0 (0)
感覚鈍麻	7 (0.2)	2 (2.9)	皮膚病変	1 (<0.1)	0 (0)
嗜眠	6 (0.2)	0 (0)	皮膚小結節	1 (<0.1)	0 (0)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (0.2)	0 (0)	顔面腫脹	1 (<0.1)	0 (0)
末梢性ニューロパチー	4 (0.1)	0 (0)			

発現例数 (%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)	副作用の種類	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)
感染症及び寄生虫症			血中クロール減少	1 (<0.1)	0 (0)
上気道感染	9 (0.3)	0 (0)	血中クレアチニン	1 (<0.1)	0 (0)
尿路感染	7 (0.2)	0 (0)	血中ナトリウム減少	1 (<0.1)	0 (0)
インフルエンザ	5 (0.2)	0 (0)	血中アルブミン減少	1 (<0.1)	0 (0)
蜂巣炎	4 (0.1)	0 (0)	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (<0.1)	1 (1.4)
鼻炎	4 (0.1)	0 (0)	血中カルシウム増加	1 (<0.1)	0 (0)
肺炎	4 (0.1)	0 (0)	血中クレアチニン減少	1 (<0.1)	0 (0)
歯感染	3 (0.1)	0 (0)	血圧上昇	1 (<0.1)	0 (0)
骨髄炎	3 (0.1)	0 (0)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)	0 (0)
歯膿瘍	3 (0.1)	0 (0)	肝酵素上昇	1 (<0.1)	0 (0)
下気道感染	3 (0.1)	0 (0)	INR 増加	1 (<0.1)	0 (0)
気管支炎	3 (0.1)	0 (0)	肝機能検査異常	1 (<0.1)	0 (0)
副鼻腔炎	2 (<0.1)	0 (0)	リンパ球形態異常	1 (<0.1)	0 (0)
歯槽骨炎	2 (<0.1)	0 (0)	後骨髄球数増加	1 (<0.1)	0 (0)
皮膚感染	2 (<0.1)	0 (0)	トランスアミナーゼ異常	1 (<0.1)	0 (0)
軟部組織感染	2 (<0.1)	0 (0)	体重増加	1 (<0.1)	0 (0)
帯状疱疹	1 (<0.1)	0 (0)	全身健康状態異常	1 (<0.1)	0 (0)
歯肉感染	1 (<0.1)	0 (0)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
肺感染	1 (<0.1)	0 (0)	呼吸困難	15 (0.5)	1 (1.4)
気管支肺炎	1 (<0.1)	0 (0)	咳嗽	8 (0.3)	1 (1.4)
膀胱炎	1 (<0.1)	0 (0)	口腔咽頭痛	7 (0.2)	1 (1.4)
大葉性肺炎	1 (<0.1)	0 (0)	鼻閉	4 (0.1)	0 (0)
鼻咽頭炎	1 (<0.1)	0 (0)	呼吸不全	4 (0.1)	0 (0)
口腔感染	1 (<0.1)	0 (0)	鼻漏	3 (0.1)	1 (1.4)
口腔膿瘍	1 (<0.1)	0 (0)	労作性呼吸困難	2 (<0.1)	0 (0)
感染性水疱	1 (<0.1)	0 (0)	肺浸潤	2 (<0.1)	0 (0)
胃腸炎	1 (<0.1)	0 (0)	肺塞栓症	2 (<0.1)	0 (0)
食道カンジダ症	1 (<0.1)	0 (0)	急性呼吸窮迫症候群	2 (<0.1)	0 (0)
口腔ヘルペス	1 (<0.1)	0 (0)	咽喉乾燥	2 (<0.1)	0 (0)
急性骨髄炎	1 (<0.1)	0 (0)	発声障害	2 (<0.1)	0 (0)
化膿性分泌物	1 (<0.1)	0 (0)	湿性咳嗽	2 (<0.1)	0 (0)
ウイルス性気道感染	1 (<0.1)	0 (0)	鼻出血	1 (<0.1)	1 (1.4)
皮下組織膿瘍	1 (<0.1)	0 (0)	胸水	1 (<0.1)	1 (1.4)
ウイルス感染	1 (<0.1)	0 (0)	喘鳴	1 (<0.1)	0 (0)
臨床検査			低酸素症	1 (<0.1)	0 (0)
血中クレアチニン増加	37 (1.3)	0 (0)	呼吸窮迫	1 (<0.1)	0 (0)
体重減少	14 (0.5)	1 (1.4)	上気道閉塞	1 (<0.1)	0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.2)	0 (0)	血管障害		
血中カルシウム減少	7 (0.2)	0 (0)	高血圧	9 (0.3)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.2)	0 (0)	ほてり	6 (0.2)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.2)	0 (0)	深部静脈血栓症	4 (0.1)	0 (0)
ヘモグロビン減少	4 (0.1)	0 (0)	潮紅	3 (0.1)	0 (0)
血中重炭酸塩減少	3 (0.1)	0 (0)	静脈炎	2 (<0.1)	0 (0)
血中リン減少	2 (<0.1)	0 (0)	血栓症	2 (<0.1)	0 (0)
血中カリウム増加	2 (<0.1)	0 (0)	低血圧	1 (<0.1)	0 (0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (<0.1)	0 (0)	末梢冷感	1 (<0.1)	1 (1.4)
体温上昇	1 (<0.1)	0 (0)	動脈瘤	1 (<0.1)	0 (0)
血中クレアチン増加	1 (<0.1)	0 (0)	血管障害	1 (<0.1)	1 (1.4)
血中ブドウ糖増加	1 (<0.1)	0 (0)	動脈硬化症	1 (<0.1)	0 (0)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)	0 (0)	蒼白	1 (<0.1)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ	1 (<0.1)	0 (0)	表在性血栓性静脈炎	1 (<0.1)	0 (0)

発現例数 (%)

副作用の種類	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)	副作用の種類	全体 (n=2,841)	国内症例 (n=69)
精神障害			門脈圧亢進症	1 (<0.1)	0 (0)
不眠症	15 (0.5)	1 (1.4)	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）		
錯乱状態	5 (0.2)	0 (0)	皮膚良性新生物	1 (<0.1)	0 (0)
うつ病	3 (0.1)	0 (0)	急性リンパ性白血病	1 (<0.1)	0 (0)
不安	3 (0.1)	0 (0)	骨の良性新生物	1 (<0.1)	0 (0)
パニック発作	1 (<0.1)	0 (0)	線維腫	1 (<0.1)	0 (0)
適応障害	1 (<0.1)	1 (1.4)	中枢神経系転移	1 (<0.1)	0 (0)
抑うつ気分	1 (<0.1)	0 (0)	骨髄線維症	1 (<0.1)	0 (0)
精神状態変化	1 (<0.1)	0 (0)	皮膚乳頭腫	1 (<0.1)	0 (0)
気分変化	1 (<0.1)	0 (0)	外陰腔ヒト乳頭腫ウイルス感染	1 (<0.1)	0 (0)
気分動揺	1 (<0.1)	0 (0)	腎及び尿路障害		
眼障害			腎不全	13 (0.5)	0 (0)
流涙増加	4 (0.1)	0 (0)	腎機能障害	10 (0.4)	0 (0)
視力障害	4 (0.1)	0 (0)	急性腎不全	4 (0.1)	0 (0)
霧視	3 (0.1)	0 (0)	排尿困難	4 (0.1)	1 (1.4)
眼乾燥	2 (<0.1)	0 (0)	慢性腎不全	1 (<0.1)	0 (0)
白内障	2 (<0.1)	0 (0)	血尿	1 (<0.1)	0 (0)
眼刺激	2 (<0.1)	0 (0)	尿意切迫	1 (<0.1)	0 (0)
結膜炎	1 (<0.1)	0 (0)	乏尿	1 (<0.1)	0 (0)
片側失明	1 (<0.1)	0 (0)	糖尿病性腎症	1 (<0.1)	0 (0)
結膜出血	1 (<0.1)	0 (0)	尿路閉塞	1 (<0.1)	0 (0)
眼脂	1 (<0.1)	0 (0)	耳及び迷路障害		
眼部腫脹	1 (<0.1)	0 (0)	回転性めまい	1 (<0.1)	1 (1.4)
眼瞼そう痒症	1 (<0.1)	0 (0)	耳介腫脹	1 (<0.1)	0 (0)
視力低下	1 (<0.1)	0 (0)	メニエール病	1 (<0.1)	1 (1.4)
血液及びリンパ系障害			突発難聴	1 (<0.1)	1 (1.4)
貧血	29 (1.0)	1 (1.4)	耳鳴	1 (<0.1)	1 (1.4)
白血球減少症	6 (0.2)	0 (0)	生殖系及び乳房障害		
血小板減少症	6 (0.2)	0 (0)	骨盤痛	4 (0.1)	0 (0)
好中球減少症	3 (0.1)	0 (0)	乳房痛	1 (<0.1)	0 (0)
汎血球減少症	2 (<0.1)	0 (0)	閉経期症状	1 (<0.1)	1 (1.4)
血小板増加症	1 (<0.1)	0 (0)	陰囊痛	1 (<0.1)	0 (0)
リンパ球減少症	1 (<0.1)	0 (0)	腔の炎症	1 (<0.1)	0 (0)
単球増加症	1 (<0.1)	0 (0)	外陰腔不快感	1 (<0.1)	0 (0)
播種性血管内凝固	1 (<0.1)	0 (0)	免疫系障害		
心臓障害			過敏症	3 (0.1)	0 (0)
動悸	5 (0.2)	2 (2.9)	アナフィラキシー反応	1 (<0.1)	0 (0)
心不全	2 (<0.1)	0 (0)	薬物過敏症	1 (<0.1)	0 (0)
うっ血性心不全	1 (<0.1)	0 (0)	傷害、中毒及び処置合併症		
不整脈	1 (<0.1)	0 (0)	歯肉損傷	1 (<0.1)	0 (0)
上室性不整脈	1 (<0.1)	0 (0)	処置後腫脹	1 (<0.1)	0 (0)
急性心不全	1 (<0.1)	1 (1.4)	処置による疼痛	1 (<0.1)	0 (0)
肝胆道系障害			胸椎骨折	1 (<0.1)	0 (0)
肝機能異常	3 (0.1)	2 (2.9)	歯牙破折	1 (<0.1)	0 (0)
胆汁うっ滞	2 (<0.1)	0 (0)	創部炎症	1 (<0.1)	0 (0)
肝障害	2 (<0.1)	1 (1.4)	外科及び内科処置		
肝臓痛	1 (<0.1)	0 (0)	抜歯	4 (0.1)	0 (0)
急性肝不全	1 (<0.1)	0 (0)	鼻手術	1 (<0.1)	0 (0)
肝不全	1 (<0.1)	0 (0)	骨切除	1 (<0.1)	0 (0)
中毒性肝炎	1 (<0.1)	0 (0)	輸血	1 (<0.1)	0 (0)
黄疸	1 (<0.1)	0 (0)	内分泌障害		
肝損傷	1 (<0.1)	1 (1.4)	甲状腺機能低下症	1 (<0.1)	0 (0)

発現例数 (%)

〈骨巨細胞腫〉

本剤の承認時までの臨床試験における副作用^{a)}（臨床検査値異常を含む）発現状況

副作用の種類 ^{b)}	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=17)	外国第Ⅱ相臨床試験		全体 (n=321)
		切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験 (n=37)	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験 (n=281)	
副作用報告例数	12 (70.6)	12 (32.4)	140 (49.8)	161 (50.2)
感染症及び寄生虫症				
歯周炎	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
骨髄炎	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
爪感染	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
注射部位感染	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害				
鉄欠乏性貧血	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
白血球減少症	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
好中球減少症	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.3)
代謝及び栄養障害				
低リン酸血症	0 (0)	0 (0)	14 (5.0)	14 (4.4)
低カルシウム血症	1 (5.9)	0 (0)	11 (3.9)	12 (3.7)
高カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	5 (1.8)	5 (1.6)
食欲減退	0 (0)	1 (2.7)	3 (1.1)	4 (1.2)
低カリウム血症	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
精神障害				
リビドー減退	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
歯ぎしり	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
うつ病	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
多幸気分	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
気分変化	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
神経系障害				
頭痛	1 (5.9)	2 (5.4)	29 (10.3)	31 (9.7)
浮動性めまい	0 (0)	1 (2.7)	4 (1.4)	5 (1.6)
嗜眠	0 (0)	0 (0)	4 (1.4)	4 (1.2)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	4 (1.4)	4 (1.2)
味覚異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
記憶障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
精神的機能障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
傾眠	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
振戦	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)

発現例数 (%)

a) 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

b) 副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本版 (MedDRA/J ver.15.1)」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 ^{b)}	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=17)	外国第Ⅱ相臨床試験		全体 (n=321)
		切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験 (n=37)	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験 (n=281)	
眼障害				
視力障害	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
結膜炎	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.6)
眼の異常感	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
白内障	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
眼乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
眼球浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
眼そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
流涙増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
羞明	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
耳及び迷路障害				
回転性めまい	1 (5.9)	1 (2.7)	3 (1.1)	5 (1.6)
血管障害				
ほてり	1 (5.9)	0 (0)	7 (2.5)	8 (2.5)
潮紅	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咯血	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.6)
気胸	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
しゃっくり	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
咽頭障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
胃腸障害				
悪心	0 (0)	2 (5.4)	21 (7.5)	23 (7.2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	9 (3.2)	9 (2.8)
歯痛	0 (0)	0 (0)	5 (1.8)	5 (1.6)
下痢	0 (0)	2 (5.4)	4 (1.4)	5 (1.6)
腹痛	0 (0)	1 (2.7)	3 (1.1)	4 (1.2)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	3 (0.9)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
歯の障害	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
便秘	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
嚥下痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
口腔粘膜水疱形成	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
歯の知覚過敏	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
変色歯	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)

発現例数 (%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{b)}	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=17)	外国第Ⅱ相臨床試験		全体 (n=321)
		切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験 (n=37)	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験 (n=281)	
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	0 (0)	1 (2.7)	6 (2.1)	7 (2.2)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	6 (2.1)	6 (1.9)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	5 (1.8)	5 (1.6)
湿疹	0 (0)	0 (0)	4 (1.4)	4 (1.2)
多汗症	1 (5.9)	0 (0)	2 (0.7)	3 (0.9)
皮膚炎	1 (5.9)	0 (0)	1 (0.4)	2 (0.6)
皮膚亀裂	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
脱毛症	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
寝汗	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
爪破損	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
光線過敏性反応	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
皮膚色素過剰	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
毛髪成長異常	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	0 (0)	0 (0)	12 (4.3)	12 (3.7)
背部痛	0 (0)	0 (0)	7 (2.5)	7 (2.2)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	7 (2.5)	7 (2.2)
顎痛	0 (0)	0 (0)	6 (2.1)	6 (1.9)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	4 (1.4)	4 (1.2)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	4 (1.4)	4 (1.2)
顎骨壊死	0 (0)	1 (2.7)	3 (1.1)	4 (1.2)
骨痛	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	3 (0.9)
顎骨露出	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
軟骨疾患	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
単径部痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
関節硬直	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
関節腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
頸部痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
腱炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
手関節変形	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
腎及び尿路障害				
尿臭異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
生殖系及び乳房障害				
月経困難症	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
月経過多	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.3)

発現例数 (%)

副作用の種類 ^{b)}	国内第Ⅱ相 臨床試験 (n=17)	外国第Ⅱ相臨床試験		全体 (n=321)
		切除不能又は 再発骨巨細胞腫患者 対象試験 (n=37)	切除不能又は重度の 後遺症が残る 手術が予定されている 骨巨細胞腫患者対象試験 (n=281)	
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	0 (0)	4 (10.8)	26 (9.3)	30 (9.3)
発熱	3 (17.6)	0 (0)	5 (1.8)	8 (2.5)
無力症	0 (0)	1 (2.7)	6 (2.1)	7 (2.2)
注射部位反応	4 (23.5)	1 (2.7)	0 (0)	5 (1.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	1 (2.7)	3 (1.1)	4 (1.2)
脊椎痛	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	3 (0.9)
倦怠感	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
注射部位血腫	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.6)
胸痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
悪寒	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
熱感	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位刺激感	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
圧迫感	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
顔面浮腫	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.3)
臨床検査				
体重増加	0 (0)	0 (0)	4 (1.4)	4 (1.2)
血中カルシウム減少	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)
呼吸音異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
心雑音	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
好中球数減少	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
体重減少	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.3)
傷害、中毒及び処置合併症				
創傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.3)

発現例数 (%)

骨巨細胞腫を対象とした臨床試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象

全有害事象（外国人患者と比較して日本人患者で10%以上発現率が高かったもの）

有害事象の種類	国内第Ⅱ相臨床試験	外国2試験併合解析
	(n=17)	(n=304)
倦怠感	4 (23.5)	0 (0)
注射部位反応	4 (23.5)	2 (0.7)
齲歯	4 (23.5)	5 (1.6)
鼻咽頭炎	5 (29.4)	24 (7.9)
インフルエンザ	4 (23.5)	9 (3.0)
発熱	3 (17.6)	14 (4.6)
歯周炎	2 (11.8)	1 (0.3)
気胸	2 (11.8)	2 (0.7)

発現例数 (%)

グレード3以上の有害事象（外国人患者と比較して日本人患者で1%以上発現率が高かったもの）

有害事象の種類	国内第Ⅱ相臨床試験	外国2試験併合解析
	(n=17)	(n=304)
気胸	2 (11.8)	0 (0)
神経膠芽細胞腫	1 (5.9)	0 (0)
疼痛	1 (5.9)	0 (0)

発現例数 (%)

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

＜参考：骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験（試験 20050136）における日本人被験者の有害事象＞

日本人被験者では、デノスマブ群 50.7%及びゾレドロン酸群 55.2%でグレード3以上の有害事象が認められた。このうち、比較的好くみられた有害事象は、好中球減少症（デノスマブ群 13.0%、ゾレドロン酸群 13.4%）、食欲不振（10.1%、3.0%）、及び肝機能異常（7.2%、7.5%）であった。重症度別には、デノスマブ群 30.4%とゾレドロン酸群 28.4%にグレード3（重度）の有害事象が、デノスマブ群 11.6%とゾレドロン酸群 16.4%にグレード4（生命を脅かす）の有害事象が、デノスマブ群 8.7%とゾレドロン酸群 10.4%にグレード5（死に至った）の有害事象が認められた。

＜参考：日本人を含む外国人データ＞

3つの第Ⅲ相臨床試験（試験 20050136、試験 20050103、試験 20050244）における有害事象について、グレード3、4、及び5の有害事象の発現率は、デノスマブ群 70.4%、ゾレドロン酸群 70.8%であった。重症度別には、デノスマブ群の 28.8%とゾレドロン酸群の 29.0%にグレード3（重度）の有害事象が、両群の 12.9%にグレード4（生命を脅かす）の有害事象が、デノスマブ群 28.7%とゾレドロン酸群 29.0%にグレード5（死に至った）の有害事象が認められた。

治験薬との関連性がある有害事象の発現率を重症度別に集計すると、グレード3の治験薬との関連性がある有害事象が両群とも 5.1%、グレード4の治験薬との関連性がある有害事象がデノスマブ群 1.9%及びゾレドロン酸群 0.7%、グレード5の治験薬との関連性がある有害事象がそれぞれ 0.6%及び 0.4%であった。

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

冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。

14.2.2 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。

14.2.3 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

解説：

14.1 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。

14.2.1 本剤の注射部位は上腕、大腿、腹部が適している。

14.2.2 皮下注射時の痛みの緩和と、薬液が高粘度なため細い注射針では吸引が困難なことを考え合わせ、27ゲージの注射針の使用が推奨される。

14.2.3 本剤は皮下注射により投与し、血管内へは投与しないようにすること。

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

臨床試験において、3,508例中15例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

解説：

15.1 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変を対象とした臨床試験において、本剤に対する結合抗体は3,508例中15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、また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。なお、骨巨細胞腫を対象とした臨床試験においても、中和抗体は認められなかった。

抗デノスマブ抗体の産生が認められた15例の被験者において、本剤の薬物動態及び薬力学プロファイルへの影響は認められなかった。また、これらの被験者において、抗体産生との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度の増加、あるいは過敏症の発現は認められず、安全性への明らかな影響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、血管疾患など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. 患者向け資材

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材：

「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：プラリア皮下注 60mg シリンジ*

* 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

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：2012 年 1 月 18 日

承認番号：22400AMX00035

薬価基準収載年月日：2012 年 4 月 17 日

販売開始年月日：2012 年 4 月 17 日

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

2014年5月23日

内容：「骨巨細胞腫」の効能又は効果の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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

再審査結果通知年月日：2021年3月10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号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

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

8年（2012年1月18日～2020年1月17日：終了）

骨巨細胞腫

10年（2014年5月23日～2024年5月22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
ランマーク皮下注 120mg	1213652010101	3999435A1020	3999435A1020	622136501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 米田俊之：癌と化学療法 2011;38(9):1439-1445
- 2) Kumagai Y, et al. : Bone 2011;49(5):1101-1107 (PMID : 21871589)
- 3) Yonemori K, et al. : Cancer Sci 2008;99(6):1237-1242 (PMID : 18429961)
- 4) Bekker PJ, et al. : J Bone Miner Res 2004;19(7):1059-1066 (PMID : 15176987)
- 5) Body JJ, et al. : Clin Cancer Res 2006;12(4):1221-1228 (PMID : 16489077)
- 6) Lipton A, et al. : J Clin Oncol 2007;25(28):4431-4437 (PMID : 17785705)
- 7) Lipton A, et al. : Clin Cancer Res 2008;14(20):6690-6696 (PMID : 18927312)
- 8) Fizazi K, et al. : J Clin Oncol 2009;27(10):1564-1571 (PMID : 19237632)
- 9) Fizazi K, et al. : J Urol 2009;182(2):509-515; discussion 515-516 (PMID : 19524963)
- 10) Ueda T, et al. : Ann Oncol 2015;26(10):2149-2154 (PMID : 26205395)
- 11) 社内資料：骨巨細胞腫患者を対象とした外国第Ⅱ相臨床試験における客観的奏効率（2014年5月23日承認、CTD2.7.3.3）
- 12) Stopeck AT, et al. : J Clin Oncol 2010;28(35):5132-5139 (PMID : 21060033)
- 13) Fizazi K, et al. : Lancet 2011;377(9768):813-822 (PMID : 21353695)
- 14) Henry DH, et al. : J Clin Oncol 2011;29(9):1125-1132 (PMID : 21343556)
- 15) Raje N, et al. : Lancet Oncol 2018;19(3):370-381 (PMID : 29429912)
- 16) Lacey DL, et al. : Cell 1998;93(2):165-176 (PMID : 9568710)
- 17) Roodman GD and Dougall WC : Cancer Treat Rev 2008;34(1):92-101 (PMID : 17964729)
- 18) 社内資料：デノスマブのRANKLに対する結合試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
- 19) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res 2009;24(2):182-195 (PMID : 19016581)
- 20) 社内資料：デノスマブの骨吸収抑制作用（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
- 21) Roux S, et al. : Am J Clin Pathol 2002;117(2):210-216 (PMID : 11863217)
- 22) Branstetter DG, et al. : Clin Cancer Res 2012;18(16):4415-4424 (PMID : 22711702)
- 23) 米田俊之：実験医学 2009;27(6):881-888
- 24) 社内資料：カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
- 25) 社内資料：乳癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
- 26) Morony S, et al. : Cancer Res 2001;61(11):4432-4436 (PMID : 11389072)
- 27) Canon JR, et al. : Clin Exp Metastasis 2008;25(2):119-129 (PMID : 18064531)
- 28) 社内資料：前立腺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
- 29) 社内資料：肺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
- 30) 社内資料：骨転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における日本人被験者の薬物動態（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
- 31) 社内資料：骨巨細胞腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における薬物動態（2014年5月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 32) 社内資料：健康被験者、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者におけるデノスマブの母集団薬物動態解析（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.3）
- 33) 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（2012年1月18日承認、CTD2.6.4）

- 34) 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（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4）
- 35) 社内資料：重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者を対象とした第 I 相臨床試験結果（2014 年 5 月 23 日承認、CTD2.7.4.5）
- 36) Block GA, et al. : J Bone Miner Res 2012;27(7):1471-1479 (PMID : 22461041)
- 37) Yoneda T, et al. : J Bone Miner Metab 2017;35(1):6-19（一部改変）(PMID : 28035494)
- 38) 社内資料：腎機能の程度が異なる被験者を対象とした薬物動態試験における低カルシウム血症の発現状況（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.10）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アムジェン社は、デノスマブの骨病変を有する進行がん患者の骨関連事象（SRE：skeletal related event）発現抑制に関する適応症で、米国において2010年11月に、欧州で2011年7月に承認を取得した他、2021年9月現在、70以上の国又は地域で承認を取得している。

また、2013年6月に骨巨細胞腫の適応について米国で承認を取得している。

米国、欧州における承認内容は次表のとおりである。

国名	米国
会社名	Amgen Inc.
販売名	XGEVA(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 Multiple Myeloma and Bone Metastasis from Solid Tumors Xgeva is indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma and in patients with bone metastases from solid tumors.</p> <p>1.2 Giant Cell Tumor of Bone Xgeva is indicated for the treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity [see <i>Clinical Trials (14.2)</i>].</p> <p>1.3 Hypercalcemia of Malignancy Xgeva is indicated for the treatment of hypercalcemia of malignancy refractory to bisphosphonate therapy.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Administration Instructions Xgeva is intended for subcutaneous route only and should not be administered intravenously, intramuscularly, or intradermally.</p> <p>2.2 Multiple Myeloma and Bone Metastasis from Solid Tumors The recommended dose of Xgeva is 120 mg administered as a subcutaneous injection every 4 weeks in the upper arm, upper thigh, or abdomen. Administer calcium and vitamin D as necessary to treat or prevent hypocalcemia [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>].</p> <p>2.3 Giant Cell Tumor of Bone The recommended dose of Xgeva is 120 mg administered every 4 weeks with additional 120 mg doses on Days 8 and 15 of the first month of therapy. Administer subcutaneously in the upper arm, upper thigh, or abdomen. Administer calcium and vitamin D as necessary to treat or prevent hypocalcemia [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>].</p> <p>2.4 Hypercalcemia of Malignancy The recommended dose of Xgeva is 120 mg administered every 4 weeks with additional 120 mg doses on Days 8 and 15 of the first month of therapy. Administer subcutaneously in the upper arm, upper thigh, or abdomen.</p> <p>2.5 Preparation and Administration Visually inspect Xgeva for particulate matter and discoloration prior to administration. Xgeva</p>

	<p>is a clear, colorless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles. Do not use if the solution is discolored or cloudy or if the solution contains many particles or foreign particulate matter.</p> <p>Prior to administration, Xgeva may be removed from the refrigerator and brought to room temperature (up to 25°C/77°F) by standing in the original container. This generally takes 15 to 30 minutes. Do not warm Xgeva in any other way [see <i>How Supplied/Storage and Handling (16)</i>].</p> <p>Use a 27-gauge needle to withdraw and inject the entire contents of the vial. Do not re-enter the vial. Discard vial after single-dose or entry.</p>
--	--

注) 2020年6月改訂の「XGEVA」の米国の添付文書 (full prescribing information) に基づき改訂した。

国名	欧州
会社名	Amgen Ltd.
販売名	XGEVA 120mg solution for injection
発売年	2011年
効能又は効果	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prevention of skeletal related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with advanced malignancies involving bone (see section 5.1).</p> <p>Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>XGEVA should be administered under the responsibility of a healthcare professional.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Supplementation of at least 500 mg calcium and 400 IU vitamin D daily is required in all patients, unless hypercalcaemia is present (see section 4.4).</p> <p>Patients treated with XGEVA should be given the package leaflet and the patient reminder card.</p> <p><i>Prevention of skeletal related events in adults with advanced malignancies involving bone</i></p> <p>The recommended dose is 120 mg administered as a single subcutaneous injection once every 4 weeks into the thigh, abdomen or upper arm.</p> <p><i>Giant cell tumour of bone</i></p> <p>The recommended dose of XGEVA is 120 mg administered as a single subcutaneous injection once every 4 weeks into the thigh, abdomen or upper arm with additional 120 mg doses on days 8 and 15 of treatment of the first month of therapy.</p> <p>Patients in the phase II study who underwent complete resection of giant cell tumour of bone did receive an additional 6 months of treatment following the surgery as per study protocol.</p> <p>Patients with giant cell tumour of bone should be evaluated at regular intervals to determine whether they continue to benefit from treatment. In patients whose disease is controlled by XGEVA, the effect of interruption or cessation of treatment has not been evaluated, however limited data in these patients does not indicate a rebound effect upon cessation of treatment.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 4.4 for recommendations relating to monitoring of calcium, 4.8 and 5.2).</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>Elderly patients (age ≥ 65)</i> No dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of XGEVA have not been established in paediatric patients (age < 18) other than skeletally mature adolescents (aged 12-17 years) with giant cell tumour of bone.</p> <p>XGEVA is not recommended in paediatric patients (age < 18) other than skeletally mature adolescents (aged 12-17 years) with giant cell tumour of bone (see section 4.4).</p> <p>Treatment of skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity: the posology is the same as in adults.</p> <p>Inhibition of RANK/RANK ligand (RANKL) in animal studies has been coupled to inhibition of bone growth and lack of tooth eruption, and these changes were partially reversible upon cessation of RANKL inhibition (see section 5.3).</p> <p><u>Method of administration</u> For subcutaneous use.</p> <p>For instructions for use, handling and disposal see section 6.6.</p>

注) 2020年6月改訂の「XGEVA」の英国のSPCに基づき改訂した。

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。

<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈骨巨細胞腫〉</p> <p>5.1 骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[9.7.1、9.7.2、17.1.4、17.1.5 参照]</p> <p>5.2 患者の年齢、体重等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5 参照]</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>〈骨巨細胞腫〉</p> <p>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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤によるグレード3又は4の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を考慮すること（グレードはCTCAEに準じる）。</p> <p>7.2 本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg（骨巨細胞腫の場合は600mg）及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。[1.1、17.1.1-17.1.5 参照]</p>
--

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 (XGEVA:Amgen Inc. 2019年5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 (XGEVA, Amgen Inc, 2020年6月)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.8 Embryo-Fetal Toxicity</p> <p>Based on data from animal studies and its mechanism of action, Xgeva can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of denosumab to cynomolgus monkeys throughout pregnancy at a dose 25-fold higher than the recommended human dose of Xgeva based on body weight resulted in increased fetal loss, stillbirths, and postnatal mortality, along with evidence of absent peripheral lymph nodes, abnormal bone growth and decreased neonatal growth.</p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of Xgeva. Advise pregnant women and females of reproductive potential that exposure to Xgeva during pregnancy or within 5 months prior to conception can result in fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during therapy, and for at least 5 months after the last dose of Xgeva [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)</i>].</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings in animals and its mechanism of action, Xgeva can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. 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 25-fold higher than the recommended human dose of Xgeva 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 <i>Data</i>].</p> <p>Apprise pregnant women of the potential risk to the fetus.</p> <p>The background rate of major birth defects and miscarriage is unknown for the indicated population. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><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 25-fold higher than the recommended human dose of Xgeva 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 one month of age, infants had measurable blood levels of denosumab</p>

(22-621% of maternal levels).

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 *in utero*; however, development and lactation have not been fully evaluated.

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 *Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of Xgeva (denosumab) in human milk, the effects on the breastfed child, 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 (\leq 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 *Use in Specific Populations (8.1) and Nonclinical Toxicology (13.2)*]. Consider the developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for Xgeva treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from Xgeva or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on findings in animals and its mechanism of action, Xgeva can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating Xgeva treatment.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during therapy, and for at least 5 months after the last dose of Xgeva.

<p>英国の SPC (XGEVA, Amgen Ltd, 2020 年 6 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). XGEVA 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 and for at least 5 months after treatment with XGEVA. Any effects of XGEVA 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. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether denosumab is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Knockout mouse studies suggest absence of RANKL during pregnancy may interfere with maturation of the mammary gland leading to impaired lactation post-partum (see section 5.3). A decision must be made on whether to abstain from breast-feeding or to abstain from XGEVA therapy taking into account the benefit of breast-feeding to the newborn/infant and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> 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).</p>
---	---

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」、及び「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）

2.2 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。 [2.2、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 (XGEVA, Amgen Inc, 2020年6月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of Xgeva have not been established in pediatric patients except in skeletally mature adolescents (aged 12-16 years) with giant cell tumor of bone. Xgeva is recommended only for treatment of skeletally mature adolescents (aged 12-16 years) with giant cell tumor of bone. [see <i>Indications and Usage (1.2)</i>]. Clinically significant hypercalcemia after treatment discontinuation has been reported in pediatric patients with growing skeletons who received denosumab for giant cell tumor of bone or for unapproved indications [see <i>Adverse Reactions (6.2)</i> and <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>].</p> <p>Xgeva was studied in an open-label trial that enrolled a subset of 19 adolescent patients (aged 12-16 years) with giant cell tumor of bone who had reached skeletal maturity, defined by at least 1 mature long bone (e.g., closed epiphyseal growth plate of the humerus), and had a body weight ≥ 45 kg [see <i>Indications and Usage (1.2)</i> and <i>Clinical Trials (14.3)</i>]. A total of one of five (20%) evaluable adolescent patients had an objective response by retrospective independent assessment of radiographic response according to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). The adverse reaction profile and efficacy results appeared to be similar in skeletally mature adolescents and adults [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i> and <i>Clinical Trials (14.3)</i>].</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Treatment with Xgeva 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 Xgeva therapy) with a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) at doses ≤ 10 mg/kg was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. Adolescent primates treated with denosumab at doses 5 and 25 times (10 and 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 120 mg administered once every 4 weeks, 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, reduced hematopoiesis, tooth malalignment, decreased neonatal growth, and an absence of axillary, inguinal, mandibular, and mesenteric lymph nodes. 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>

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>9.7.1 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。[5.1 参照]</p> <p>注) RANKL : receptor activator for nuclear factor-κ B ligand</p> <p>9.7.2 骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者において、本剤治療中止後（数週間から数ヵ月後）に、急性腎障害、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴う重篤な高カルシウム血症が発現した例が報告されている。</p> <p>[5.1 参照]</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：

「ランマークの適正使用について（骨巨細胞腫）」

・患者向け資料：

「ランマーク治療を受ける患者さんご家族へ 低カルシウム血症を防ぐために」

「ランマーク治療中のお口のトラブルとケア あごの骨壊死を防ぐために」

・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>

〔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:0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)