

貯法：凍結を避け2～8℃で保存  
有効期間：36箇月

## 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<sup>注</sup>

デノスマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	販売開始
22500AMX00870	2013年6月

# プラリア<sup>®</sup>皮下注60mgシリンジ

## PRALIA<sup>®</sup> SUBCUTANEOUS INJECTION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

#### 3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
プラリア皮下注 60mgシリンジ	無色～淡黄色の澄明 又は僅かに乳白光を 呈する液 <sup>注</sup>	5.0～5.5	1.0～1.2

注)蛋白質性の粒子を含むことがある。

### 4. 効能又は効果

- 骨粗鬆症
- 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨粗鬆症〉

- 5.1 日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。  
〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉
- 5.2 本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。
- 5.3 臨床試験(投与期間：1年間)において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「17.臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.2 参照]

### 6. 用法及び用量

〈骨粗鬆症〉

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

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

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

### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

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

### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤はランマークと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。
- 8.2 本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。[2.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。ただし、腎機能障害患者や、既に活性型ビタミンDを使用している患者においては、適宜、活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を調整すること。また、投与開始後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。  
なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。また、市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。[9.1.1、9.2.1、11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照]
- 8.4 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により発現率が増加する可能性がある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[11.1.2 参照]

- \*8.5 本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.6 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム(ラテックス)を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。
- 〈骨粗鬆症〉
- 8.7 本剤治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、本剤治療中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること。[11.1.5、17.3.1、17.3.2 参照]
- 〈関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制〉
- 8.8 関節リウマチの薬物治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 8.9 骨粗鬆症を合併している関節リウマチ患者で、本剤以外の骨粗鬆症治療薬が使用されている場合、これらの薬剤について投与継続の要否を検討すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者  
低カルシウム血症が発現するおそれがある。[8.2、8.3、11.1.1 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者  
臨床試験では除外されている。低カルシウム血症を起こすおそれがある。[8.3、11.1.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。  
動物実験では、サルに妊娠20日から分娩時まで本剤(50mg/kg/4週)を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。[2.3、9.4 参照]
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。  
本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。  
本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL<sup>注)</sup>を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。  
注)RANKL: receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低カルシウム血症(1.4%)

QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがある。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。[2.2、8.2、8.3、9.1.1、9.2.1 参照]

#### 11.1.2 顎骨壊死・顎骨髄炎(0.1%)

[8.4 参照]

#### 11.1.3 アナフィラキシー(頻度不明)

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

[8.5 参照]

#### 11.1.5 治療中止後の多発性椎体骨折(頻度不明)

[8.7、17.3.1、17.3.2 参照]

#### 11.1.6 重篤な皮膚感染症(頻度不明)

重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 冷蔵保存(2~8℃)下から室温に戻した後、使用すること。
- 14.1.2 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

骨粗鬆症承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の産生は認められなかった。

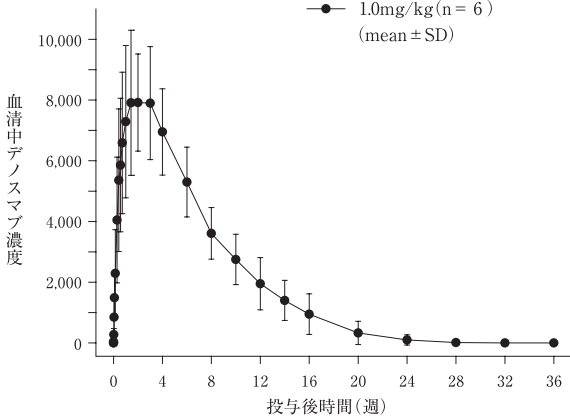
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康な日本人閉経後女性に本剤1.0mg/kg<sup>注</sup>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、本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kg<sup>注</sup>を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを表に示す<sup>1)</sup>。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Cmax及びAUCはほぼ用量に比例して増加した。

単回皮下投与時の血清中濃度推移  
(ng/mL)



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>a)</sup> (日)	AUC <sub>0-t</sub> (μg・日/mL)
0.03	6	99.6±25.8	7.00(7~10)	2.06±0.53
0.1	6	492±166	12.0(7~21)	15.2±6.7
0.3	6	1,910±658	14.0(7~21)	84.3±20.1
1.0	6	8,690±2,170	14.0(10~21)	481±131
3.0	6	27,400±7,880	14.0(14~42)	1,790±650

a) 中央値(最小値～最大値)

mean±SD

注) 本剤の承認された用法及び用量は、60mgを6ヵ月に1回又は3ヵ月に1回皮下投与である。

#### 16.1.2 反復投与

##### (1) 骨粗鬆症

日本人閉経後女性の骨粗鬆症患者51例に本剤60mgを6ヵ月に1回、計2回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度に累積は認められなかった<sup>2)</sup>。

##### (2) 関節リウマチ

メトトレキサート治療中の日本人関節リウマチ患者82例に本剤60mgを6ヵ月に1回、計2回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度に累積は認められなかった。また、72例に本剤60mgを3ヵ月に1回、計4回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度は投与6ヵ月後までに定常状態に達し(6ヵ月時点の平均トラフ濃度：約1,070ng/mL)、定常状態におけるAUCtauの累積は約1.3倍であった<sup>3)</sup>。

## 16.2 吸収

健康な成人、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者に本剤を皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約62%であった<sup>4)</sup>(日本人及び外国人データ<sup>注</sup>)。

注) 母集団薬物動態解析による推定値

## 16.3 分布

サルに<sup>125</sup>I標識した本剤1mg/kgを単回皮下投与したとき、組織中の放射活性は、投与部位と腋窩リンパ節を除き、血清中より低かった。血清に次いで鼠径リンパ節、脾臓、卵巣及び肺に高い放射活性が認められた<sup>5)</sup>。分布に関する明らかな性差は認められなかった<sup>6)</sup>。

## 16.4 代謝

本剤はヒトIgG2サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推察される<sup>5)</sup>。

## 16.5 排泄

サルに<sup>125</sup>I標識した本剤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%が尿中に排泄された<sup>5)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

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Cmax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<sup>7)</sup>(外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈骨粗鬆症〉

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の国内第Ⅲ相二重盲検試験において、デノスマブ群(本剤60mgを6ヵ月に1回皮下投与)472例(女性449例、男性23例)及びプラセボ群480例(女性456例、男性24例)の有効性及び安全性を検討した。また、1年間延長して継続試験を実施した。なお、本試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。[8.3 参照]

2年間投与によるデノスマブ群及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)は次表のとおりであった。

さらに継続試験において、3年間投与によるデノスマブ群(472例)の椎体骨折発生率(累積)は、3.8%であった。3年間投与時の1年ごとの椎体骨折粗発生率は1年目1.9%、2年目1.6%、3年目0.3%であった<sup>8)</sup>。

国内第Ⅲ相試験(二重盲検期)における骨折発生率

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

a) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪(主要評価項目)

b) 新規椎体骨折のみ

c) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が2椎体以上

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

2年間投与によるデノスマブ群の腰椎(L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位端1/3の骨密度変化率のプラセボとの差は、それぞれ9.0%、5.7%、5.1%及び2.3%であった(すべての部位でp<0.0001)<sup>8)</sup>。

国内第Ⅲ相試験(二重盲検期)における骨密度変化率

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

総症例881例中159例(18.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、低カルシウム血症7例(0.8%)、背部痛7例(0.8%)、γ-GTP上昇7例(0.8%)、高血圧7例(0.8%)、湿疹6例(0.7%)、関節痛5例(0.6%)等であった。

#### 〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

csDMARDs治療中の関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験で投与12ヵ月後の関節破壊の進展防止を、手及び足のX線画像所見(modified Total Sharp Score: mTSS、並びにmTSSの構成要素である骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア)により評価した。なお、本試験では、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。ただし、活性型ビタミンDを使用していた患者では、カルシウム投与の必要性が判断され、投与量が適宜調整された。[5.3、8.3 参照]



本剤60mgを6ヵ月に1回投与した群(Q6M群)、3ヵ月に1回投与した群(Q3M群)のいずれにおいても、プラセボ群に比べてmTSSの悪化が有意に抑制された(van Elteren層別順位検定、Q6M群：p=0.0235、Q3M群：p=0.0055)。なお、本剤は関節裂隙狭小化スコアへは影響せず、主に骨びらんスコアの悪化を抑制することが示唆された。投与12ヵ月後のACR20改善率は、Q6M群、Q3M群、プラセボ群でそれぞれ35.8%(72/201例)、32.7%(67/205例)、30.3%(64/211例)であり、デノスマブ群とプラセボ群で差は認められなかった<sup>9)</sup>。

国内第Ⅲ相試験におけるmTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの変化量

	プラセボ n=218	デノスマブ60mg 6ヵ月に1回投与 n=217	デノスマブ60mg 3ヵ月に1回投与 n=219
<b>mTSS</b>			
ベースライン	13.14±21.44 5.75(2.50, 16.00)	15.92±22.21 9.00(2.50, 20.50)	15.17±18.97 7.50(3.00, 20.00)
投与12ヵ月後	14.63±22.49 7.25(3.00, 17.13)	16.91±23.47 9.00(2.50, 23.00)	15.89±19.65 7.50(3.00, 21.00)
変化量	1.49±3.76 0.00(0.00, 1.50)	0.99±3.77 0.00(0.00, 0.50)	0.72±2.32 0.00(0.00, 0.50)
p値 <sup>a)</sup>	-	0.0235	0.0055
<b>骨びらんスコア</b>			
ベースライン	6.55±10.58 2.50(1.50, 8.00)	7.53±10.11 4.50(1.50, 10.00)	7.16±9.41 4.00(1.50, 8.50)
投与12ヵ月後	7.53±11.47 3.50(1.50, 9.00)	8.04±10.58 4.50(1.50, 10.50)	7.38±9.59 4.00(1.50, 9.00)
変化量	0.98±2.48 0.00(0.00, 1.00)	0.51±2.15 0.00(0.00, 0.50)	0.22±0.95 0.00(0.00, 0.00)
<b>関節裂隙狭小化スコア</b>			
ベースライン	6.59±11.94 2.50(0.50, 6.50)	8.39±13.82 3.00(0.00, 10.00)	8.01±10.86 3.00(0.50, 11.00)
投与12ヵ月後	7.10±12.25 2.50(0.50, 8.00)	8.87±14.60 3.50(0.00, 11.00)	8.51±11.35 3.50(0.50, 12.50)
変化量	0.51±1.72 0.00(0.00, 0.00)	0.48±2.08 0.00(0.00, 0.00)	0.50±1.76 0.00(0.00, 0.00)

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

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

総症例651例中152例(23.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、慢性胃炎16例(2.5%)、低カルシウム血症14例(2.2%)等であった。

## 17.3 その他

### 〈骨粗鬆症〉

#### 17.3.1 海外第Ⅲ相試験

##### 治療中止後の骨吸収マーカー及び骨密度

閉経後低骨密度患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験において、2年間投与したデノスマブ群(本剤60mgを6ヵ月に1回皮下投与、128例)で、本剤骨吸収マーカーである血清中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド濃度は、治療中(最終投与から6ヵ月目まで)は投与前より低値で維持されたが、治療中止後3ヵ月及び6ヵ月目(最終投与からそれぞれ9ヵ月及び12ヵ月目)にはそれぞれ投与前の1.3倍及び1.6倍(中央値)に増加した後、治療中止後18ヵ月目(最終投与から24ヵ月目)に投与前と同程度まで低下した。腰椎骨密度は、治療中止後12ヵ月目(最終投与から18ヵ月目)に投与前と同程度まで低下した<sup>10)</sup>。[8.7、11.1.5 参照]

#### 17.3.2 海外第Ⅲ相試験

##### 治療中止後の多発性新規椎体骨折

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続試験において本剤60mg又はプラセボを2回以上投与した患者を対象に、治療中止後(最終投与から7ヵ月以降)の骨折発生を追跡調査した結果、多発性新規椎体骨折は本剤群3.4%(34/1,001例)、プラセボ群2.1%(10/470例)に認められ、本剤群における発現までの期間は、最終投与から12.4ヵ月(中央値)であった<sup>11)</sup>。[8.7、11.1.5 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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

RANKLは膜結合型あるいは可溶性として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANK<sup>(注)</sup>を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である<sup>12)</sup>。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する<sup>13)</sup>。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられる<sup>14)-16)</sup>。

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

### 18.2 骨吸収抑制

カニクイザルにデノスマブを単回皮下投与すると、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドが低下した。また、月1回の反復皮下投与により、投与期間中、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの低下が持続した<sup>17)</sup>。

### 18.3 骨密度に対する影響

デノスマブが結合するキメラ型RANKLを発現させた遺伝子組換えマウス(ヒトRANKLノックインマウス)にデノスマブを10mg/kgの用量で週1回、3週間反復皮下投与すると、骨吸収マーカーである血清中TRAP5b濃度が有意に低下し、骨密度が増加した<sup>14)</sup>。また、卵巣摘出カニクイザルにデノスマブを25又は50mg/kgの用量で月1回、16ヵ月間反復皮下投与すると、海綿骨及び皮質骨の骨密度及び骨強度が増加し、骨量と骨強度には正の相関関係が認められた<sup>15)</sup>。

### 18.4 骨折治癒に及ぼす影響

ヒトRANKLノックインマウスに大腿骨閉鎖性骨折を施しデノスマブを10mg/kgの用量で週2回、21日又は42日間反復皮下投与すると、仮骨のリモデリングは遅延したが骨折部位の骨強度は低下しなかった<sup>18)</sup>。

### 18.5 関節炎に及ぼす影響

ラット関節炎モデル動物に、デノスマブのサロゲート分子であるオステオプロテゲリン-免疫グロブリン結晶化フラグメント(OPG-Fc)3mg/kgを関節炎発症後に2日に1回、5回投与すると、足関節の炎症には影響しなかったが、骨密度の増加並びに破骨細胞数、血清及び足関節組織抽出液中TRAP5b濃度の減少が認められた<sup>19)-21)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：デノスマブ(遺伝子組換え)

Denosumab(Genetical Recombination)

分子量：約150,000

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

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

シリンジ1mL(注射針：27ゲージ) 1本

## 23. 主要文献

- 1) Kumagai Y, et al. : Bone. 2011 ; 49(5) : 1101-1107
- 2) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.10)
- 3) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.7)
- 4) 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(2013年3月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 5) 社内資料：<sup>125</sup>I標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおける分布及び排泄(2013年3月25日承認、CTD2.6.4)
- 6) 社内資料：<sup>125</sup>I標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおけるQWBA試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4)
- 7) Block GA, et al. : J Bone Miner Res. 2012 ; 27(7) : 1471-1479

- 8) 社内資料：ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6)
- 9) 社内資料：ビタミンDとカルシウムにて併用治療している関節リウマチ患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6)
- 10) Bone HG, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2011 ; 96(4) : 972-980
- 11) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続試験の追跡調査結果
- 12) Lacey DL, et al. : Cell. 1998 ; 93(2) : 165-176
- 13) 社内資料：デノスマブのRANKLに対する結合試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res. 2009 ; 24(2) : 182-195
- 15) Ominsky MS, et al. : Bone. 2011 ; 49(2) : 162-173
- 16) Kostenuik PJ, et al. : Bone. 2011 ; 49(2) : 151-161
- 17) 社内資料：カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) Gerstenfeld LC, et al. : J Bone Miner Res. 2009 ; 24(2) : 196-208
- 19) 社内資料：ラットコラーゲン誘発関節炎モデルでのOPG-Fcの作用(2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2)
- 20) Stolina M, et al. : J Bone Miner Res. 2005 ; 20(10) : 1756-1765
- 21) Stolina M, et al. : Arthritis Res Ther. 2009 ; 11(6) : R187

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター  
 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
 TEL : 0120-189-132

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**第一三共株式会社**

Daiichi-Sankyo

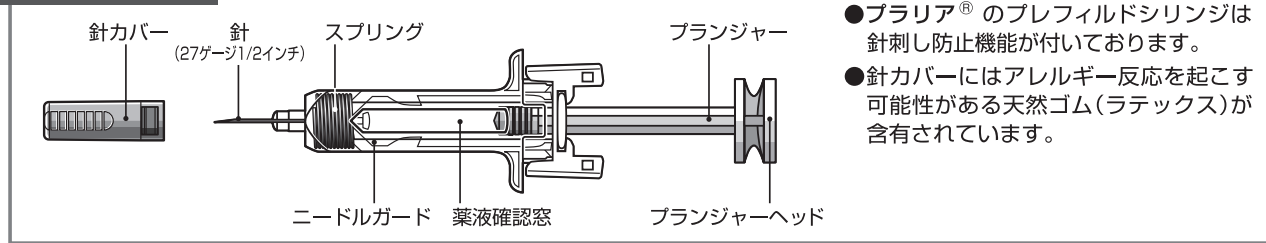
東京都中央区日本橋本町3-5-1

### 26.2 提携



# プラリア® 針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法

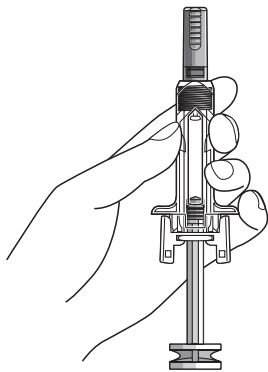
## 【各部名称】



- プラリア® のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。
- 針カバーにはアレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム(ラテックス)が含有されています。

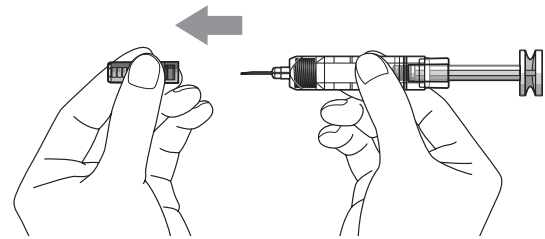
## 【取扱い方法】

### 1 シリンジ・薬液確認



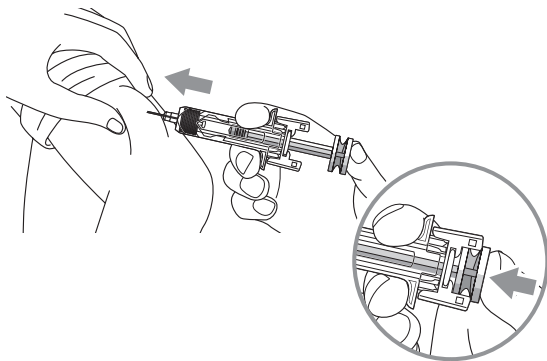
- 針カバーを上にした状態で、しっかり持ちます。
  - シリンジが壊れていたり、薬液が濁っていたり、変色あるいは異物が混入している場合は使用を中止してください。
- \* 薬液は無色～淡黄色です。  
\* 薬剤の損失を防ぐためにシリンジから気泡を抜かないでください。  
\* 室温に戻した後、使用してください。

### 2 針カバーの取り外し



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

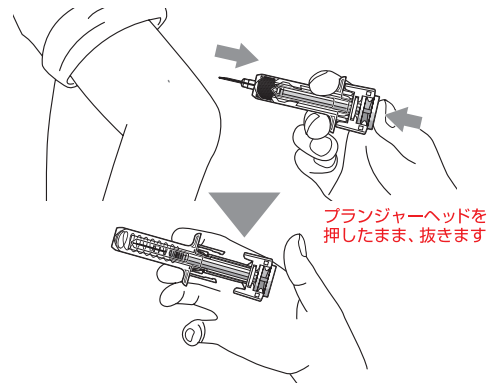
### 3 薬液投与の開始



最後まで押し込みます

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

### 4 薬液投与の完了



プランジャーヘッドを押ししたまま、抜きます

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

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

※使用後は、分解せずにそのまま適切に廃棄してください。