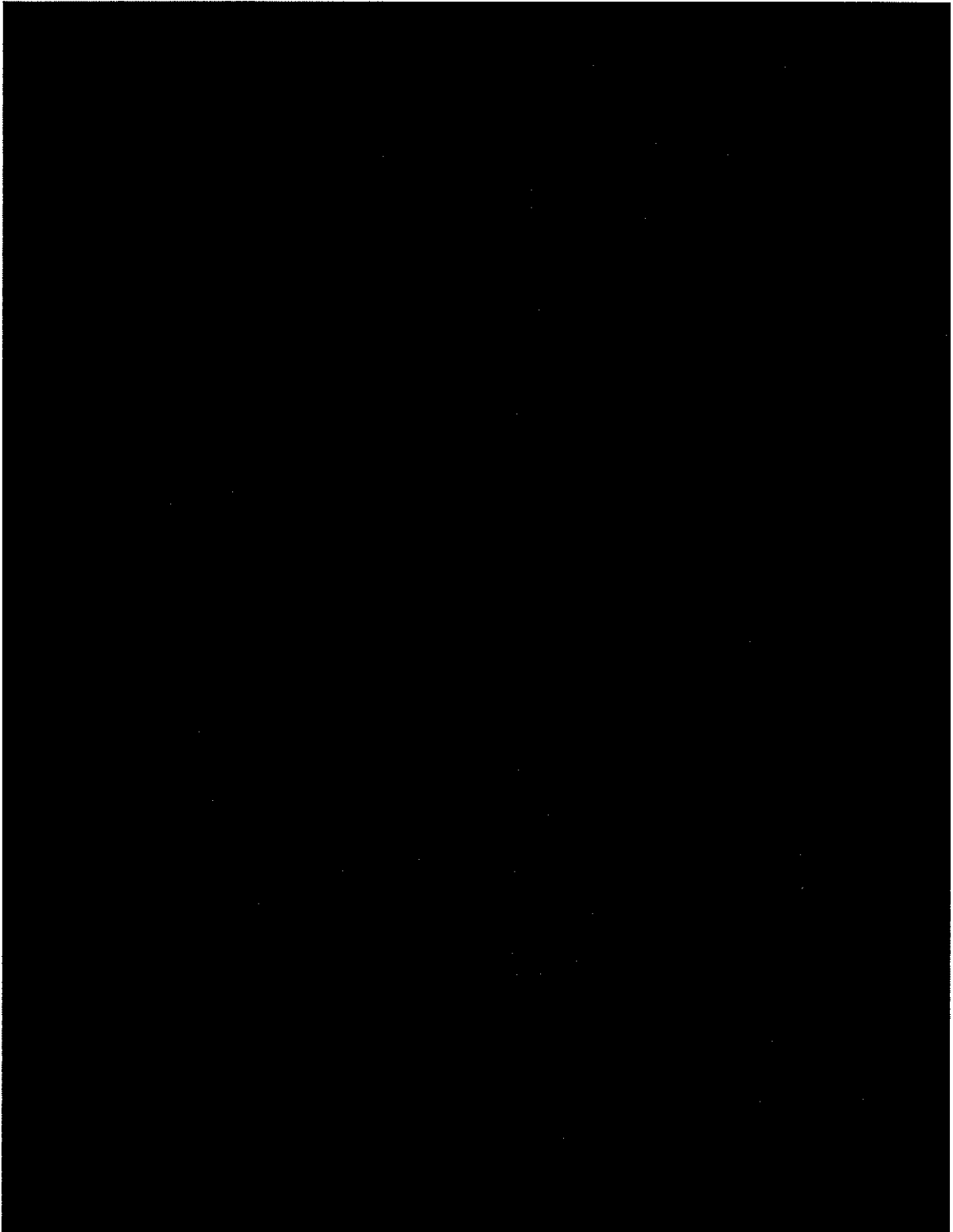
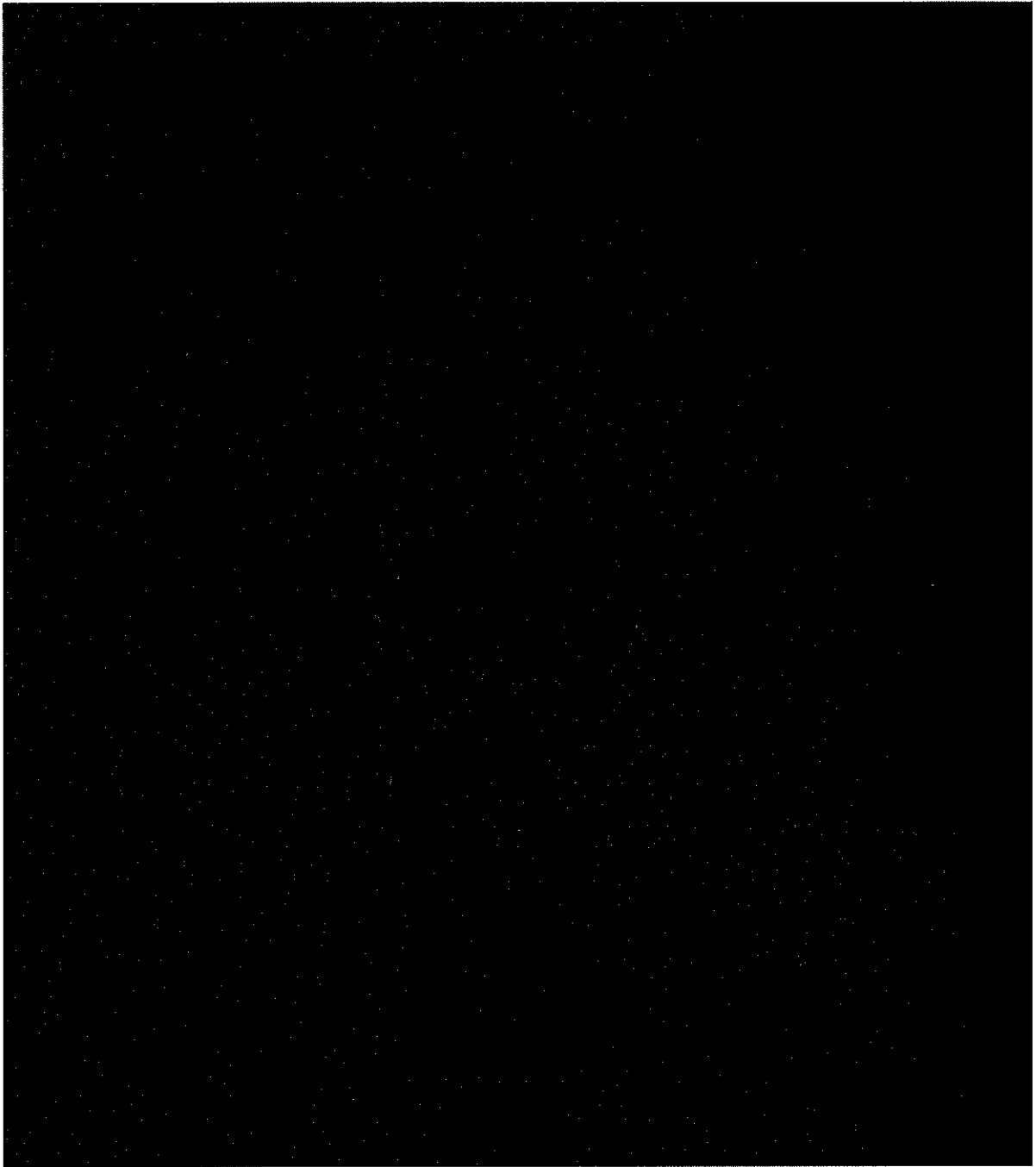


ランマーク皮下注 120 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社





1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

目次

1.	はじめに	2
2.	起原又は発見の経緯	2
3.	開発の経緯	4
3.1	品質	6
3.2	非臨床試験	6
3.2.1	薬理試験	6
3.2.2	薬物動態試験	8
3.2.3	毒性試験	9
3.3	臨床試験	11
3.3.1	臨床データパッケージの概略	11
3.3.2	生物薬剤学試験	13
3.3.3	第I相試験	13
3.3.3.1	国内第I相試験	13
3.3.3.2	外国第I相試験	14
3.3.4	第II相試験	14
3.3.5	第III相試験	15
3.3.5.1	試験 20050136	15
3.3.5.2	試験 20050244	15
3.3.5.3	試験 20050103	16
3.3.5.4	併合解析結果	16
3.3.6	その他の試験	17
3.4	まとめ	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

1. はじめに

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、転移性がん患者の75%が骨転移を有している。骨転移の基礎病態生理では、原発の癌種及びその放射線画像にかかわらず、破骨細胞の活性が亢進し、局所で骨リモデリングの速度が病的に上昇している。

骨転移における病的な骨リモデリングに伴う破骨細胞活性の亢進は、骨折、骨痛コントロールや切迫骨折防止のために施行される骨に対する放射線治療又は外科的処置、脊髄圧迫又は神経圧迫といった重大な骨関連事象（skeletal related event: SRE）を引き起こす。骨転移を有するがん患者では、骨溶解の異常亢進を抑制し、骨破壊、腫瘍の増殖、そしてさらなる骨破壊が生ずるという悪循環を断ち切ることで、これらの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いる。この治療に対しては、主にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与が行われている。現在、国内で利用可能なビスフォスフォネート製剤はゾレドロン酸（ゾメタ[®]）及びパミドロン酸（アレディア[®]）であるが、このうち、ゾレドロン酸が標準的な治療薬とされている。しかし、ゾレドロン酸などのビスフォスフォネート製剤による治療にもかかわらず、骨転移患者の骨関連合併症の管理は十分とは言えず、現時点においても、相当な割合の患者でSREが発現している。また、ビスフォスフォネート製剤は、腎機能低下リスクを高めることが知られており、重度の腎機能障害を有する患者には使用が推奨されていない。以上のことから、新たな治療薬が必要とされている。

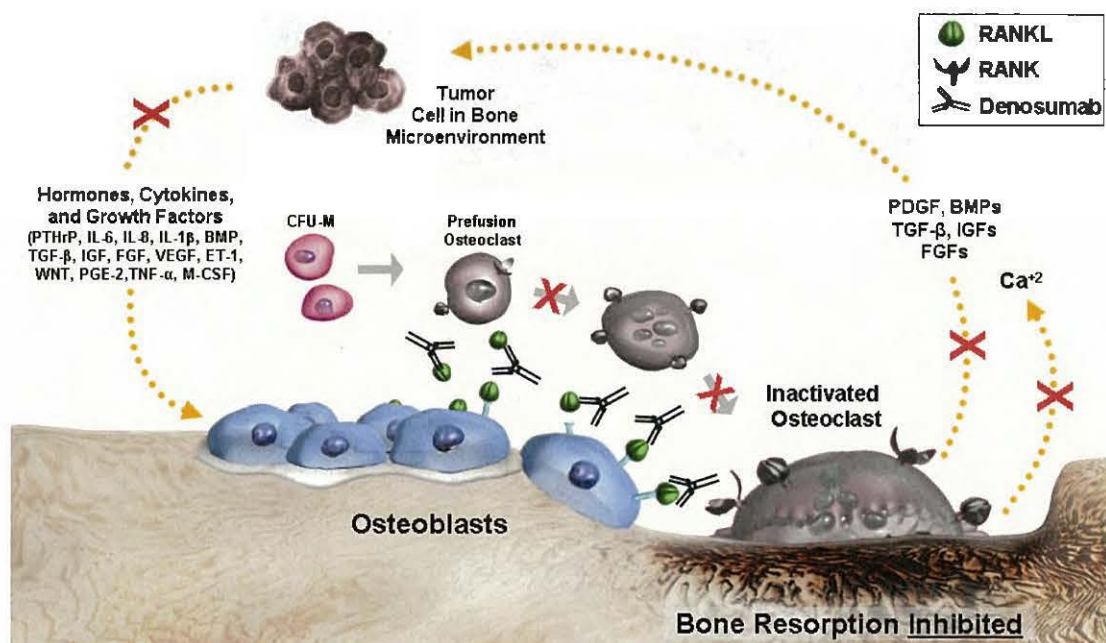
2. 起原又は発見の経緯

デノスマブは、破骨細胞の分化を促すNF- κ B 活性化受容体（receptor activator for nuclear factor- κ B: RANK）リガンド（RANK ligand: RANKL）を標的とする完全ヒト型IgG2 モノクローナル抗体であり、アムジェン社によりXenoMouseTM 技術を応用して作製された。RANKLは、破骨細胞又は破骨細胞前駆細胞表面のRANKに結合することで、破骨細胞の形成、活性化、及び生存に関する必須のメディエーターとして機能する。デノスマブはRANKLに結合することで、RANKの活性化を抑え、破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制する。その結果、骨吸収と腫瘍による骨破壊が抑制される（図2-1）。このため、デノスマブは骨吸収の異常亢進を特徴とする様々な骨疾患の治療薬としての可能性が期待される。

アムジェン社と第一三共株式会社は、2009年12月にデノスマブの共同開発契約を締結し、第一三共株式会社が日本国内での開発を担当している。外国では、閉経後骨粗鬆症、並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした開発が先行している。米国では2010年6月に閉経後骨粗鬆症の適応症と2011年9月に乳癌及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の適応症を、欧州では2010年5月に閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の適応症を取得した。国内では、骨粗鬆症患者を対象とした第III相骨折評価試験を実施中である。骨病変を有する進行がん患者のSRE発現抑制を目的としたデノスマブの臨床開発は、がん患者を対象とした第I相試験を、外国ではアムジェン社が2009年から、国内ではアムジェン株式会社が2004

デノスマブ

なお、骨転移リスクの高い前立腺癌患者における骨転移の抑制（米国では2011年7月に承認申請済み）、標準的な術前／術後補助療法を受けている再発リスクの高い早期乳癌女性患者における術後補助療法、巨細胞腫の治療、悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療、男性骨粗鬆症の治療、多発性骨髄腫の治療、及び関節リウマチ患者における構造的損傷の防止に関する開発も現在進行中である。



BMP = bone morphogenetic proteins, Ca²⁺ = calcium, CFU-M = macrophage colony-forming unit, ET1 = endothelin-1, FGF = fibroblast growth factors, IGF = insulin-like growth factors, IL-1 (IL-6, IL-8) = interleukin-1 (-6, -8), M-CSF = macrophage colony-stimulating factor, PDGF = platelet-derived growth factor, PGE2 = prostaglandin E2, PTHrP = parathyroid hormone-related peptide, RANKL = RANK ligand, TGF β = transforming growth factor β , TNF α = tumor necrosis factor α , VEGF = vascular endothelial growth factor, WNT = wingless-type protein-1
Source: Adapted from Clezardin and Teti. 2007

図 2-1 デノスマブの作用機序

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3. 開発の経緯

開発の経緯図を図 3-1 及び図 3-2 に示す。



CP1: 初期製造工程, CP2: 商用工程

図 3-1 開発の経緯図（品質・非臨床）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

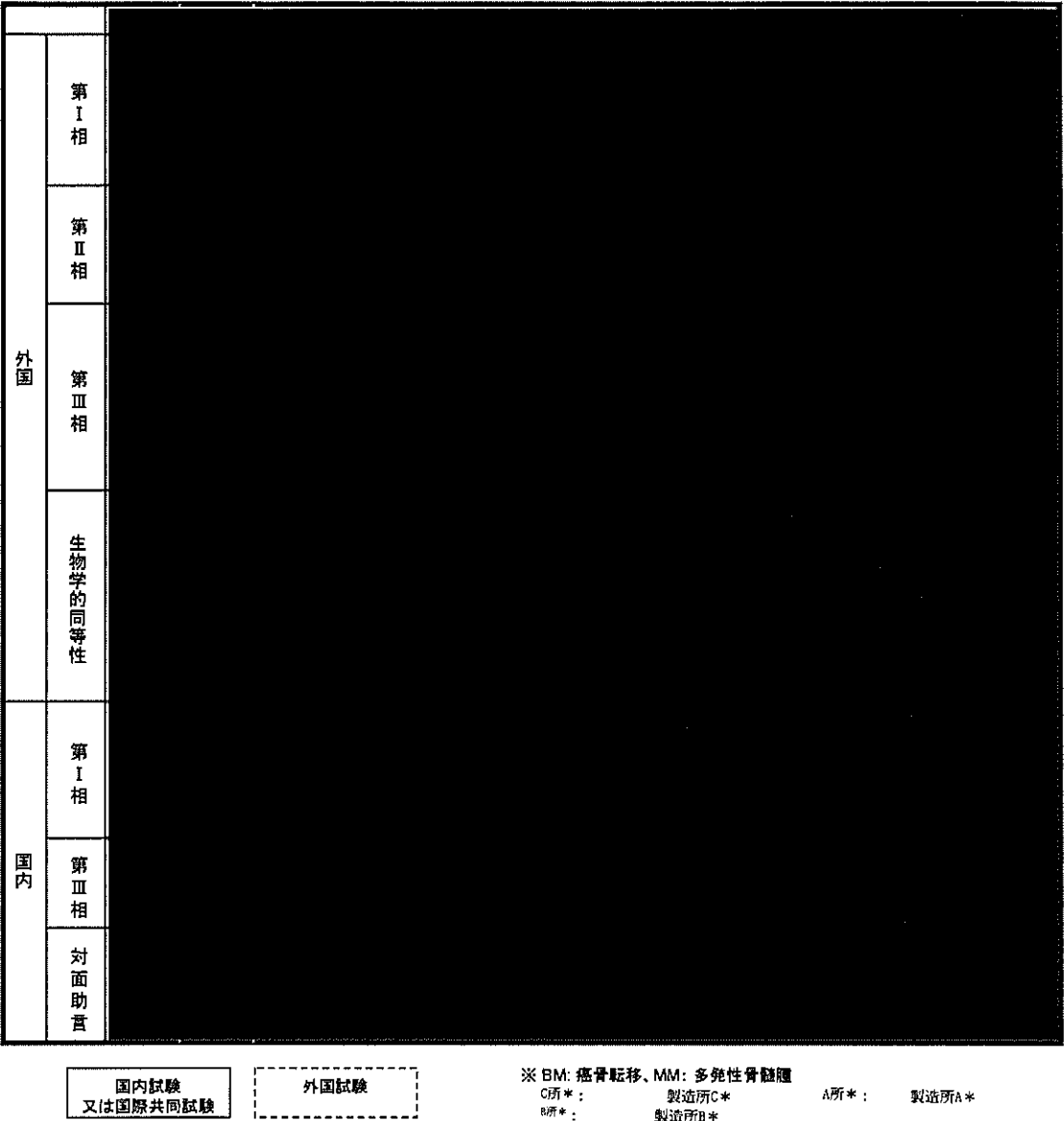


図 3-2 開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3.1 品質

開発期間中の治験薬供給及び商用生産を目的として、デノスマブ原薬の製造工程を最適化した。非臨床試験及び初期の臨床試験に使用した原薬は、初期製造工程（CP1）を用いて、製造所C（和名）＊（製造所C（英名）＊：C所＊）で製造された。その後、商用工程（CP2）を確立し、両者の同等性／同質性を、カニクイザルを用いた非臨床試験により評価した。商用生産に備えて CP2 をスケールアップし、工程の頑健性改善と施設の適合性確保のための軽微な変更を加え、C所＊ から 製造所A（和名）＊（製造所A（英名）＊：A所＊）及び 製造所B（和名）＊（製造所B（英名）＊：B所＊）の両施設に技術移転した。生物学的同等性試験及びすべての第 II 相試験及び第 III 相試験では CP2 で製造された原薬を用いた。第 III 相試験は、C所＊ 原薬を用いて開始し、C所＊ 原薬と A所＊ 原薬の臨床的同等性／同質性が確認されたことから、二重盲検投与期の途中で A所＊ 原薬に切り替えた。

3 つのピボタル第 III 相試験で使用し、本承認申請の対象となる市販用製剤は、総投与量 120 mg を含有する単回投与バイアル製剤（70 mg/mL バイアル製剤）であり、日本を含む全世界で共通の市販予定製剤である。

原薬は、ポリカーボネート製容器中、-30℃の保存条件下で 36 ヶ月間以上安定であることが確認されている。市販用製剤は、長期保存条件下（5℃）で 36 ヶ月間以上安定であることが確認されている。長期安定性試験は原薬・製剤とも継続中であり、今後の試験結果を評価し適宜有効期間を延長する予定である。

3.2 非臨床試験

3.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験

In vitro試験の結果から、デノスマブはヒトRANKLに高い親和性を示し（ K_d : 3×10^{-12} M）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF）ファミリーの他の分子種には結合せず、ヒトRANKLに特異的であることが示されている。また、デノスマブのRANKL結合部位はカニクイザルとヒトとの間で完全に相同であり、薬力学及び薬物動態の特性は、カニクイザルとヒトで類似していた。一方で、デノスマブはマウス及びラットのRANKLに対して活性を示さないため、各種骨疾患の非臨床モデルでのRANKL阻害作用の検討には、内因性RANKL阻害剤であるオステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）の組換え体（OPG-Fc）を使用した。

悪性腫瘍によるSREに対するRANKL阻害の有効性をin vivoにて検討するために、乳癌、前立腺癌、及び肺癌のヒト腫瘍細胞株を用いたマウス骨転移モデルにて評価した。エストロゲン受容体陰性（ER-）ヒト乳癌細胞株MDA-MB-231のルシフェラーゼ（Luc）発現株

（MDA-MB-231F11Luc）のマウス骨転移モデルにOPG-Fcを皮下投与したところ、骨の腫瘍組織量の増加及び溶骨性病変の進行が用量依存的に有意に減少し、生存期間が延長した。また、それに伴って破骨細胞数も減少した。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（ER+）ヒト乳癌細胞株MCF-7のLuc発現株（MCF-7Luc）を用いたマウス骨転

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

移モデルにおいても、OPG-Fc 皮下投与による骨腫瘍組織量増加抑制、溶骨性病変の進行抑制、血中骨吸収マーカー値の上昇抑制が認められた。ER+ 癌細胞に対し阻害作用を有するエストロゲン受容体アンタゴニストであるタモキシフェンと OPG-Fc の併用による腫瘍組織量増加抑制の相加作用も確認された。ヒト前立腺癌細胞株 PC-3 の Luc 発現株 (PC-3Luc) のマウス骨転移モデルでも OPG-Fc 皮下投与による同様の効果が認められ、有糸分裂阻害剤であるドセタキセルと OPG-Fc の併用による骨腫瘍組織量増加抑制の相加効果が確認された。ヒト非小細胞肺癌株 H1299 のマウス骨転移モデルにおいても、OPG-Fc 皮下投与による同様の効果が観察された。

以上の結果に加え、溶骨性、造骨性、溶骨性と造骨性の混合型のいずれの骨病変においても破骨細胞の活性化が関与していると考えられており、RANKL 阻害により骨病変の進行が抑制されるとの報告があることから、溶骨性、造骨性、溶骨性と造骨性の混合型のいずれの骨病変においても RANKL 阻害が SRE 発現抑制に有効であると考えられた。

また、骨質に対するデノスマブの影響を検討するため、カニクイザルを用いた試験を実施した。若齢無去勢カニクイザルにデノスマブを単回皮下投与し、尿中クレアチニン補正した尿中 N-テロペプチド (urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr) をマーカーとして骨吸収抑制効果を検討したところ、速やかかつ有意な骨吸収抑制が示された。デノスマブを月 1 回、12 ヶ月間反復皮下投与した若齢無去勢カニクイザルにおいては、大腿骨骨幹部の骨塩量と、同部位で実施した三点曲げ試験における骨強度の間に相関性が認められた。成熟卵巣摘出カニクイザルを用いて、デノスマブを月 1 回、16 ヶ月間反復皮下投与した場合の海綿骨及び皮質骨量、骨密度、骨形状、さらに骨代謝回転に対する効果を検討したところ、デノスマブによるこれらパラメータの改善が認められた。また、成熟卵巣摘出カニクイザルを用いて、アレンドロネート (ビスフォスフォネート系骨吸収抑制薬) を 6 ヶ月間静脈内投与した後、デノスマブ皮下投与に切り替えた場合の骨密度、骨強度、及び血清カルシウムに対する影響について評価したところ、ビスフォスフォネートからデノスマブへ切り替えても、これらのパラメータに明らかな有害作用がないことが示された。

副次的薬理試験

RANK/RANKL 系は、免疫系細胞機能、血管新生、血管疾患への関与も示唆されていることから、文献報告及び効力を裏付ける試験で得られている知見を基に評価を行った。また、体温調節、乳腺の発達、新生仔歯牙萌出、並びに骨成長に対する RANKL 阻害の影響についても検討を行った。

RANK 及び RANKL ノックアウトマウスにて末梢リンパ節が欠損すること、並びに免疫系細胞にて RANK 及び RANKL が発現していることが報告されていることから、RANKL 阻害により免疫が抑制される可能性が示唆された。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が、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、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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

害した場合には、リンパ節の形成に影響することが明らかとなった。

In vitro 及び一部の in vivo モデルにおける RANKL 阻害の血管新生への影響は一貫した結果ではなく、がん誘発血管新生を含む全般の動物モデル系において、RANKL 阻害による血管新生の変化は示唆されていない。

RANK/RANKL/OPG 系と血管疾患（血管石灰化及びアテローム性動脈硬化症）との関連を示唆する報告があり、RANKL 阻害が血管疾患の重症度に関して役割を担っている可能性が懸念されたが、デノスマブのサル反復投与試験の結果から、RANKL 阻害は血管に対して影響を及ぼさないことが示唆される。

RANK/RANKL ノックアウトマウスで、乳腺の成熟阻害による授乳不全が認められたとの報告がある。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、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。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する。また、新生仔ラットに OPG-Fc や RANK-Fc を投与して RANKL を阻害した結果、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ている。

RANK/RANKL 系は体温調節に関係していることが示されているが、RANKL を脳室内投与した場合にのみ認められる現象である。また、モノクローナル抗体であるデノスマブが、血液脳関門を通過して中枢へ効果を及ぼすことは予想され難く、実際に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る。

さらに、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。

安全性薬理試験

デノスマブの安全性薬理試験として、テレメトリー送信器を埋め込んだカニクイザルを用い、血行力学的及び電気生理学的データを測定して心循環器系に対する影響を評価した。デノスマブを 0.3～30 mg/kg で単回皮下投与したところ、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、投与に起因した影響はみられなかった。また、サルの 12 ヶ月間反復投与毒性試験（デノスマブの 1～50 mg/kg を月 1 回皮下投与）で、補正 QT (QTc) あるいは他の伝導パラメータについて検討したところ、実質的な影響は認められなかった。

3.2.2 薬物動態試験

マウス及びラットにおいて、デノスマブの静脈内投与時の薬物動態は約 0.1～10 mg/kg の用

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

量範囲で線形であった。また、クリアランスは低く、定常状態における分布容積 (V_{ss}) から血管外へはほとんど分布しないことが示された。単回皮下投与 (1 mg/kg) 後、両動物種ともに投与後 72 時間で血清中デノスマブ濃度は最高濃度 (C_{max}) に到達し、生物学的利用率はマウスで 86%、ラットで 56% であった。huRANKL を発現したノックインマウス及び新生仔 Fc 受容体 (neonatal Fc receptor: FcRn) が欠損したノックアウトマウスでクリアランスはそれぞれ約 6 及び 15 倍増大し、デノスマブの薬物動態における RANKL 及び FcRn の重要性が示唆された。

カニクイザルにおいて、デノスマブの静脈内投与時の薬物動態は 0.0016~1 mg/kg の用量範囲で非線形であったが、1~3 mg/kg の間ではほぼ線形であった。デノスマブをカニクイザルに皮下投与後の薬物動態も 0.0016~1 mg/kg の用量範囲で非線形となったが、1~3 mg/kg の間ではほぼ線形であった。カニクイザルに 125 I-デノスマブを 0.1~1.0 mg/kg の用量で単回皮下投与後、投与した放射能の約 76%~95% 及び 1%~3% がそれぞれ尿中及び糞中から回収された。投与した放射能の総回収率は、83%~106% であった。尿中放射能の大部分 (75%~97%) は酸不溶性ではなかった。したがって、投与された放射能の大部分は、遊離ヨウ素あるいはヨウ素化ペプチド断片として腎臓を介して排泄されたと考えられる。

3.2.3 毒性試験

デノスマブの毒性試験として、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験、及び生殖発生毒性試験を各種ガイドラインに準拠して実施した。単回投与でのデノスマブの毒性評価のための独立した試験は実施せず、カニクイザルを用いた安全性薬理試験における毒性症状を評価することで検討した。反復投与毒性試験として、カニクイザルを用いた 2 試験を実施し検討した。1 ヶ月間反復投与毒性試験 (0.1~10 mg/kg 週 1 回皮下投与あるいは 10 mg/kg 週 1 回静脈内投与) において、投与期間あるいは 3 ヶ月の休薬期間中、毒性学的に重要な事象はみられなかった。12 ヶ月反復投与毒性試験 (1~50 mg/kg 月 1 回皮下投与) では、体重、摂餌量、眼科、心血管、あるいは臨床病理学的パラメータに投与に関連した明らかな影響は認められなかった。投与期間中に高用量群のサル雄 1 例が死亡し、別の雄 1 例を一般状態の著しい悪化により動物倫理的な観点から安楽死させたが、これらの各例の死因はデノスマブに起因しないものと判断した。

デノスマブの雌雄受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響をカニクイザルを用いて評価した。デノスマブは雌雄の受胎能への作用に対する危険性を示さなかったが、器官形成期から分娩までの期間、サルに投与した結果、胎児死亡・死産の増加、出生児の死亡の増加、骨の形態異常、末梢リンパ節の形成不全などの発生異常が認められた。以上の結果より、デノスマブは出生前及び出生後の骨及び末梢リンパ節の発生に影響を与える可能性があるため、添付文書には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」として適切な注意喚起を行うこととする。

デノスマブは遺伝子組換えたん白質であることから、ICH S6 ガイドラインに従い、遺伝毒性試験には実施していない。また、デノスマブがげっ歯類で薬理活性を有さないことから、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

ICH S6 ガイドラインに従い、従来型のげっ歯類を用いたがん原性試験は実施していない。なお、現在までに得られているデータに基づき、デノスマブに発がんのリスクは無いと判断される。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3.3 臨床試験

3.3.1 臨床データパッケージの概略

本承認申請の CTD における臨床試験の構成を図 3-3 に示す。このうち、健康被験者を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験 20030164、骨転移を有する乳癌患者を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験 20040176 は、日本で実施した試験である。また、骨転移を有する乳癌患者を対象とした第 III 相検証試験である試験 20050136 は、日本が参加した国際共同試験である。デノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルは民族的要因によって顕著な影響を受けないことが確認され、また、骨転移を有する乳癌患者を対象とした試験 20050136 における日本人被験者集団（日本から参加した日本人被験者）の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た。以上の結果から、外国人試験成績を本承認申請に利用することは妥当と判断し、図 3-3 に示す臨床データパッケージを用いて製造販売承認申請をすることとした。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

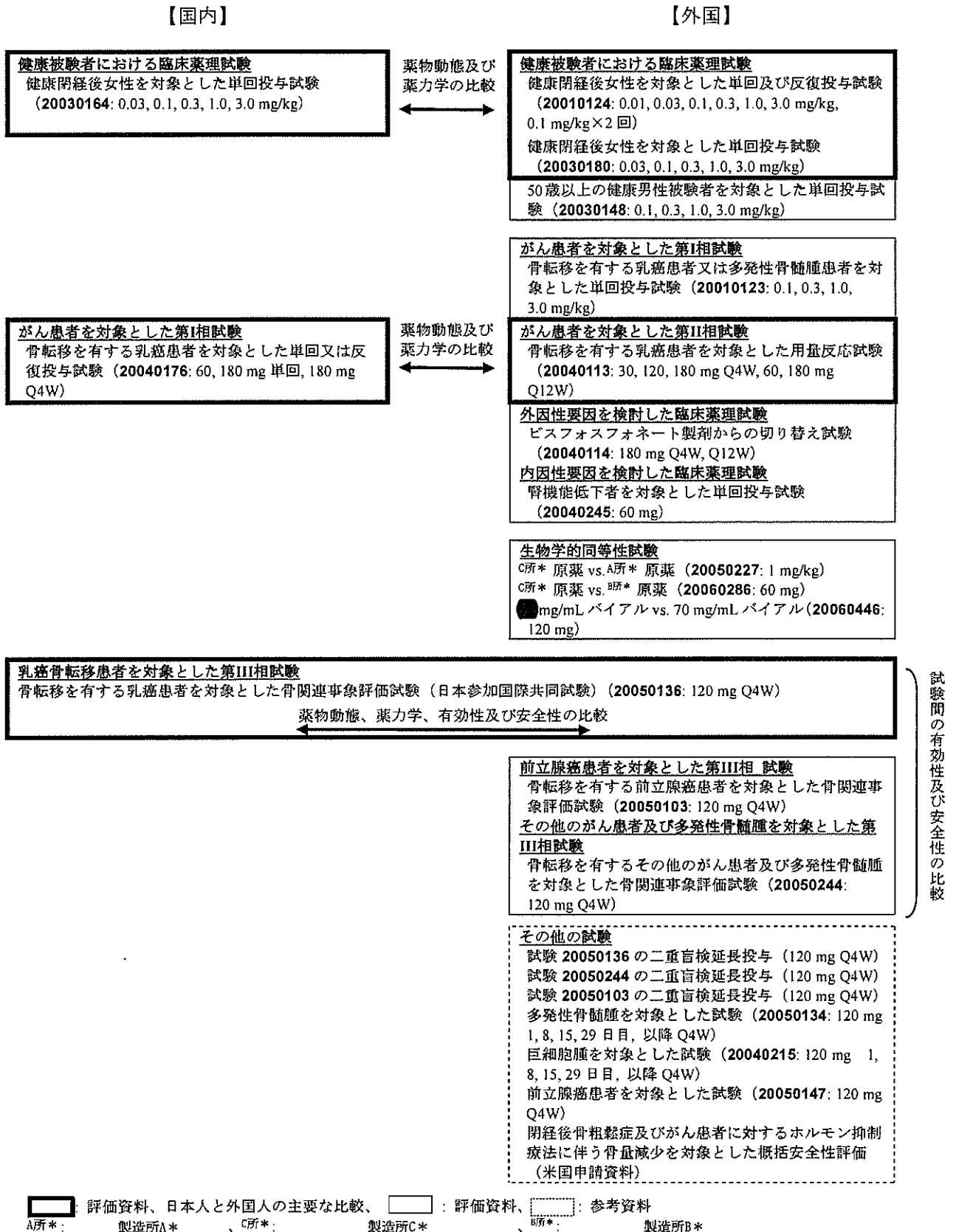


図 3-3 臨床データパッケージの概略図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3.3.2 生物薬剤学試験

C所*、A所*、及びB所* の3カ所の製造施設で製造したデノスマブ原薬の臨床的同等性/同質性を評価するため、次の臨床生物薬剤学試験を実施した。

- A所* 原薬とC所* 原薬（いずれも●mg/mL バイアル製剤）の薬物動態プロファイルを比較した試験 20050227
- B所* 原薬とC所* 原薬（いずれも●mg/mL バイアル製剤）の薬物動態プロファイルを比較した試験 20060286
- A所* 原薬 120 mg を単回皮下投与するにあたり、70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL の1本投与と、●mg/mL バイアル製剤●mL の●本投与の薬物動態プロファイルを比較した試験 20060446（前立腺癌患者を対象とした試験 20050147 では、●mg/mL バイアル製剤●mL ●本を使用して 120 mg 投与するため、同試験を実施した）。

上記の3試験では、デノスマブの薬力学プロファイルについても比較した。

これらの生物学的同等性試験の結果から、A所* 原薬はC所* 原薬と生物学的に同等であること、市販用製剤に使用予定のB所* 原薬がC所* 原薬と生物学的に同等であることが確認された。したがって、C所*、A所*、及びB所* で製造されたデノスマブ原薬はすべて生物学的に同等であると結論できる。また、デノスマブ 120 mg 単回皮下投与時の、●mg/mL バイアル製剤●本投与と 70 mg/mL バイアル製剤 1 本投与の生物学的同等性も確認された。したがって、本承認申請の対象である商用原薬製造施設で製造された原薬を使用した 70 mg/mL バイアル製剤の市販後での使用の妥当性が裏付けられた。

本剤につき現在進行中の長期保存試験は、試験計画に基づき 48 ヶ月までの試験を実施する予定である。

3.3.3 第Ⅰ相試験

3.3.3.1 国内第Ⅰ相試験

日本人健康閉経後女性を対象とした第Ⅰ相試験 20030164 では、デノスマブの 0.03～3.0 mg/kg を単回皮下投与した結果、最高用量の 3.0 mg/kg まで、良好な安全性及び忍容性が確認された。デノスマブは 0.03～3.0 mg/kg の用量範囲において、非線形の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では曝露量はほぼ用量比例的に増加した。デノスマブの 1.0 mg/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。

日本人乳癌骨転移患者を対象とした第Ⅰ相試験 20040176 では、デノスマブの 60 mg 又は 180 mg を単回皮下投与、又は 180 mg 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。デノスマブの曝露量は、60 mg と 180 mg との間ではほぼ用量に比例して増加した。予想されたとおり、Q4W 投与によって約 2.2 倍の累積が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。また、骨吸収マーカーである uNTX/Cr の急速かつ持続的な抑制が認められた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3.3.3.2 外国第Ⅰ相試験

健康閉経後女性を対象とした第Ⅰ相試験 20010124 では、デノスマブを 0.01～3.0 mg/kg の用量で、皮下又は静脈内に単回投与した。0.1 mg 皮下投与については 3 ヶ月間隔で 2 回投与も行った。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。デノスマブは、0.01～3.0 mg/kg の皮下投与及び静脈内投与において、非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間でほぼ用量比例的に曝露量は増加した。0.1 mg/kg のデノスマブを 3 ヶ月間隔で 2 回皮下投与するコホートでは、曝露量は 2 回の投与間隔で概ね一致しており、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値の差はそれぞれ 1% 及び 5% 未満であった。これらの結果から、デノスマブの薬物動態は、時間や投与回数によって変化しないことが示唆された。デノスマブの 1.0 mg/kg 以上の用量では、骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び血清 NTX）の低下が少なくとも 6 ヶ月間持続した。

健康閉経後女性を対象とした第Ⅰ相試験 20030180 では、0.03～3.0 mg/kg のデノスマブあるいはプラセボを単回皮下投与した。最高用量の 3.0 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。デノスマブは、0.03～3.0 mg/kg の用量範囲にわたって非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では曝露量はほぼ用量比例的に増加した。検討したすべての用量において、uNTX/Cr 及び血清 CTX1 がプラセボと比較して有意に低下し、22 日間（最低用量の場合）から約 8 ヶ月間（最高用量の場合）持続した。

50 歳以上の健康男性被験者を対象とした第Ⅰ相試験 20030148 では、デノスマブの 0.1～3.0 mg/kg を単回皮下投与した。最高用量の 3.0 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。デノスマブは、0.1～3.0 mg/kg の用量範囲にわたって、非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した。50～64 歳の男性と 65 歳以上の男性との間で、デノスマブの薬物動態に明らかな差は認められなかった。すべての用量

（0.1～3.0 mg/kg）で、プラセボと比較して uNTX/Cr の有意な低下が認められ、その低下は 3.5～6 ヶ月間持続した。

骨転移を有する乳癌患者又は多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅰ相試験 20010123 では、デノスマブの 0.1～3 mg/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 3 mg/kg まで良好な忍容性が確認された。デノスマブは、検討した用量範囲において非線形性の薬物動態を示し、非線形性は 1.0 mg/kg 以下の用量で最も顕著であった。1.0～3.0 mg/kg の範囲では曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以下の用量では、uNTX/Cr の低下率（中央値）の最大値は用量とともに増加した。

腎機能の程度が異なる被験者を対象に、デノスマブの 60 mg を単回皮下投与時の薬物動態を評価する試験 20040245 を実施した。その結果、腎機能障害はデノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルに影響を及ぼさないことが示され、腎機能障害を伴う患者に対してデノスマブの用量調節は不要であることが示された。

3.3.4 第Ⅱ相試験

試験 20040113 は、骨転移を有する進行乳癌患者を対象に、ビスフォスフォネート製剤の静

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

脈内投与を対照薬として、デノスマブ 30、120、又は 180 mg の 4 週間に 1 回投与（Q4W）、及び 60 又は 180 mg の 12 週間に 1 回投与（Q12W）を評価した第II相試験である。デノスマブは、すべての投与群でuNTX/Crをビスフォスフォ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。また、デノスマブ群とビスフォスフォネート群で、初回SRE発現までの期間は同程度であった。デノスマブはすべ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フォスフォネート群と類似していた。デノスマブの平均 C_{max} 及び AUC_{0-12h} は、ほぼ用量と比例して増加し、時間に依存しない薬物動態を示した。

試験 20040114 は、骨転移を有する進行がん患者を対象とした第 II 相試験である。本試験は、試験前のビスフォスフォネート静脈内投与においても、uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えている患者を対象とした。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 180 mg Q4W、デノスマブ 180 mg Q12W、又はビスフォスフォネート Q4W 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 50 nM/mM 未満を示した被験者の割合は、デノスマブ群のほうがビスフォスフォネート群よりも有意に大きかった。

3.3.5 第 III 相試験

骨病変を有する進行がん患者のSRE発現抑制を目的とした治療に対して、デノスマブのゾレドロン酸（Zometa[®]、ゾメタ[®]）に対する非劣性（主要評価項目：初回SRE発現までの期間）又は優越性（副次評価項目〔非劣性が検証された場合のみ優越性検定〕：初回SRE発現までの期間、並びに初回及び初回以降のSRE発現までの期間）を検証するための3つのピボタル第III相試験を実施した。

3.3.5.1 試験 20050136

骨転移を有する進行乳癌患者を対象にデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与した試験 20050136（被験者数 2046 名）では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し有意に高い SRE 発現抑制効果を示した（初回 SRE 発現までの期間：ハザード比 0.82 [95%信頼区間（confidence interval: CI）: 0.71, 0.95]、 $p = 0.0101$ [未調整及び調整済]、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間：rate ratio 0.77 [95% CI: 0.66, 0.89]、 $p = 0.0006$ [未調整] 及び $p = 0.0012$ [調整済]）。全生存期間は両群間で類似していた（ハザード比 0.95 [95% CI: 0.81, 1.11]）。また、デノスマブは良好な安全性プロファイルを示した。試験 20050136 に参加した日本人被験者（合計 136 名）においても、デノスマブは、ゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現リスク、並びに初回及び初回以降の SRE 発現リスクを、それぞれ、53%（ハザード比 0.47 [95% CI: 0.23, 0.96]）並びに 61%（rate ratio 0.39 [95% CI: 0.19, 0.78]）低下させ、本試験全体の結果と同様の結果が示された。全生存期間についても、本試験全体の結果と同様に、両群間で違いは認められなかった（ハザード比 1.00 [95% CI: 0.42, 2.39]）。安全性プロファイルについても、日本人被験者集団の結果と本試験全体の結果は類似していた。

3.3.5.2 試験 20050244

骨転移を有する進行固形癌（乳癌と前立腺癌を除く）患者及び多発性骨髄腫患者を対象と

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

した試験 20050244 では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現までの期間の中央値を 4 ヶ月延長し、非劣性が確認された（ハザード比 0.84 [95% CI: 0.71, 0.98]、 $p = 0.0007$ [非劣性]）。なお、多重性の調整の結果、優越性は確認されなかった（ $p = 0.0619$ ）（ $p = 0.0309$ [未調整]）。また、初回及び初回以降の SRE 発現について、ゾレドロン酸と比較したデノスマブの rate ratio は 0.90 (95% CI: 0.77, 1.04) であり、 p 値は 0.1447 であった（未調整及び調整済）。デノスマブは良好な安全性プロファイルを示した。全生存期間は両群間で類似していた（ハザード比 0.95 [95% CI: 0.83, 1.08]）。

3.3.5.3 試験 20050103

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試験 20050103 では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し有意に高い SRE 発現抑制効果を示した（初回 SRE 発現までの期間: ハザード比 0.82 [95% CI: 0.71, 0.95]、 $p = 0.0085$ [未調整及び調整済]、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間: rate ratio 0.82 [95% CI: 0.71, 0.94]、 $p = 0.0044$ [未調整] 及び $p = 0.0085$ [調整済]）。全生存期間は両群間で類似していた（ハザード比 1.03 [95% CI: 0.91, 1.17]）。また、デノスマブは良好な安全性プロファイルを示した。

3.3.5.4 併合解析結果

初回 SRE 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ハザード比は、3 つのピボタル第 III 相試験間でほとんど一致していた（試験 20050136、20050244、及び 20050103 で、それぞれ 0.82、0.84、及び 0.82）。3 つのピボタル試験の併合解析では、骨病変を有する進行がん患者における初回 SRE 発現までの期間（ハザード比 0.83 [95% CI: 0.76, 0.90]、 $p < 0.0001$ ）、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（rate ratio 0.82 [95% CI: 0.75, 0.89]、 $p < 0.0001$ ）について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性が示された。また、全生存期間について、両群間で違いは認められなかった（ハザード比 0.99 [95% CI: 0.91, 1.07]）。

3 試験の併合解析の結果、全有害事象（デノスマブ群 96.2%、ゾレドロン酸群 96.8%）、重篤な有害事象（56.3%、57.1%）、死に至った有害事象（28.7%、29.0%）、及びグレード 3～5 の有害事象（70.4%、70.8%）のいずれにおいても、発現率は両群間で同程度であった。また、投与中止に至った有害事象（12.4%、13.1%）、及び試験中止に至った有害事象（9.5%、9.9%）の発現率においても、両群間で類似していた。

低カルシウム血症は、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで高頻度に発現した（デノスマブ群 9.6%、ゾレドロン酸群 5.0%）。ほとんどの低カルシウム血症は、投与開始後 6 ヶ月以内に発現した。いずれの投与群においても、血清カルシウム値（中央測定）の低下は一時的であった。

顎骨壊死（Osteonecrosis of the jaw: ONJ）については、あらかじめ規定した標準的な基準を用いて、盲検下で独立判定委員会が評価した。その結果、ONJ と判定された被験者は、デノスマブ群及びゾレドロン酸群で、それぞれ、1.8%（52 名）及び 1.3%（37 名）であった。ONJ を発現した被験者は、いずれのピボタル第 III 相試験においても、ONJ の他のリスク因子（進行がん、口腔衛生不良、侵襲性歯科処置、化学療法、又は血管新生阻害薬治療など）を有し

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

ていた。いずれの投与群においても、主に ONJ と判定された被験者の約半数は、局所の歯肉又は口腔感染を起こしていた。

ゾレドロン酸は、腎毒性及びインフルエンザ様症候群などの急性期反応を引き起こすことが知られている。これらのゾレドロン酸の副作用は、ピボタル第 III 相試験でも確認された。ゾレドロン酸の腎毒性のリスクを最小化するために、ゾレドロン酸の添付文書に従って用量調節を行ったにもかかわらず、血清クレアチニン値の異常及び腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群でそれぞれ 17.0%及び9.2%、ゾレドロン酸群でそれぞれ 20.9%及び 11.8%であり、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で多く認められた。発熱、悪寒、及びその他の急性期反応の症状は、特に初回投与に関して、デノスマブ群 (8.7%) と比較し、ゾレドロン酸群 (20.2%) で多く認められた。

免疫原性に関する臨床評価の結果、デノスマブに免疫原性リスクはほとんどないと考えられた。抗体検査の結果、抗デノスマブ抗体陽性の発現率は 1%未満であり、抗デノスマブ抗体が安全性又は薬力学プロファイルに及ぼす影響は見られなかった。現在までに、デノスマブを投与した被験者のうち、中和抗体が認められた被験者はいない。

3.3.6 その他の試験

再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫患者を対象とした第 II 相試験 20050134 では、デノスマブ投与による忍容性は良好であり、骨吸収の抑制が確認されたが、RANKL 経路の阻害による直接的な細胞障害活性は示されなかった。

再発又は切除不能な骨巨細胞腫 (giant cell tumor) 患者を対象とした第 II 相試験 20040215 では、デノスマブの投与による治療効果及び骨代謝の抑制が認められ、忍容性も良好であった。

ホルモン不応性の男性前立腺癌患者を対象としてデノスマブの無骨転移生存期間の延長を評価する第 III 相プラセボ対照試験 20050147 は現在実施中である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3.4 まとめ

以上の結果から、デノスマブは骨病変を有する進行がん患者における有用な薬剤であると考え、以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）にて製造販売承認申請を行うこととした。市販用の申請製剤には、1 バイアル中にデノスマブとして 120 mg を含有する。

申請品目

販売名：ランマーク皮下注 120 mg

一般名：デノスマブ（遺伝子組換え）

効能・効果（案）

多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

用法・用量（案）

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

デノスマブ

1. 外国での許可及び使用状況について（2011 年 9 月）

デノスマブは、米国で 2010 年 11 月に骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防を適応症として Xgeva の販売名で承認され、欧州で 2011 年 7 月に骨転移を有する成人固形癌患者の骨関連事象（病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置）の予防を適応症として Xgeva の販売名で承認されている。主な承認取得国又は地域を表 1-1 に、Xgeva の米国及び欧州の承認内容を表 1-2 に示す。また、Xgeva の米国の添付文書（原文）及びその和訳の概略、Xgeva の欧州の添付文書（原文）及びその和訳の概略、並びに本製造販売承認申請の適応症に係る骨病変を有する進行がん患者の骨関連事象発現抑制の Core Data Sheet を添付する。

なお、デノスマブは、外国では閉経後骨粗鬆症、並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした開発が先行している。米国では 2010 年 6 月に閉経後骨粗鬆症の適応症と 2011 年 9 月に乳癌及び前立腺癌におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の適応症を、欧州では 2010 年 5 月に閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の適応症を取得し、販売名は Prolia である。参考までに Prolia の米国及び欧州の承認内容を表 1-2 に示す。また、Prolia の米国及び欧州の添付文書（原文）及びその和訳概略を添付する。

現在、デノスマブは 30 を超える国又は地域で承認を取得している（表 1-1）。

表 1-1 主な承認取得国又は地域

販売名	地域区分	国又は地域
Xgeva	北米	米国、カナダ
	欧州	オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ、ドイツ、デンマーク、ギリシャ、スペイン、フィンランド、フランス、ハンガリー、アイルランド、アイスランド、イタリア、リトアニア、ルクセンブルグ、ラトビア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スウェーデン、スロベニア、スロバキア、イギリス、キプロス、エストニア、マルタ
	大洋州	オーストラリア
Prolia	北米	米国、カナダ
	欧州	オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ、ドイツ、デンマーク、ギリシャ、スペイン、フィンランド、フランス、ハンガリー、アイルランド、アイスランド、イタリア、リトアニア、ルクセンブルグ、ラトビア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スウェーデン、スロベニア、スロバキア、イギリス 他
	大洋州	オーストラリア

1.6 外国における使用状況等に関する資料

デノスマブ

表 1-2 米国及び欧州の承認内容

国名	承認年月日	販売名 剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	2010 年 11 月 19 日	Xgeva 溶液 120 mg/1.7 mL	骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防	Xgeva は 120 mg を 4 週間に 1 回、上腕、大腿上部、又は腹部に皮下投与することが推奨される。
	2010 年 6 月 1 日	Prolia 溶液 60 mg/mL	骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効、又は不耐容の患者の治療	Prolia は 60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与することが推奨される。Prolia の皮下投与は、上腕、大腿上部、又は腹部に行う。
	2011 年 9 月 16 日	Prolia 溶液 60 mg/mL	乳癌及び前立腺癌におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少	Prolia は 60 mg を 6 カ月に 1 回、上腕、大腿上部、又は腹部に皮下投与することが推奨される。
欧州	2010 年 5 月 26 日	Prolia 溶液 60 mg/mL	骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療、ホルモン抑制療法に伴い骨折リスクが上昇した前立腺癌患者の骨量減少の治療	Prolia は 60 mg を 6 カ月に 1 回、大腿部、腹部、又は上腕後部に皮下投与することが推奨される。
	2011 年 7 月 15 日	Xgeva 溶液 120 mg/1.7 mL	骨転移を有する成人固形癌患者の骨関連事象（病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置）の予防	XGEVA は 120 mg を 4 週間に 1 回、大腿部、腹部、又は上腕に皮下投与することが推奨される。

添付資料

- 1) Xgeva 米国添付文書（原文・和訳概略）
- 2) Xgeva 欧州添付文書（原文・和訳概略）
- 3) Denosumab Advanced Cancer Core Data Sheet
- 4) Prolia 米国添付文書（原文・和訳概略）
- 5) Prolia 欧州添付文書（原文・和訳概略）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XGEVA™ safely and effectively. See full prescribing information for XGEVA.

**Xgeva (denosumab)
injection, for subcutaneous use
Initial US Approval: 2010**

INDICATIONS AND USAGE

Xgeva is a RANK ligand (RANKL) inhibitor indicated for:

- Prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors (1.1)

Important limitation of use: Xgeva is not indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer 120 mg every 4 weeks as a subcutaneous injection in the upper arm, upper thigh, or abdomen (2.1)
- Administer calcium and vitamin D as necessary to treat or prevent hypocalcemia (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 120 mg/1.7 mL (70 mg/mL) single-use vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypocalcemia: Severe hypocalcemia can occur in patients receiving Xgeva. Correct hypocalcemia prior to initiating Xgeva. Monitor calcium levels and adequately supplement all patients with calcium and vitamin D (5.1)
- Osteonecrosis of the jaw can occur in patients receiving Xgeva. Perform an oral examination prior to starting Xgeva. Monitor for symptoms. Avoid invasive dental procedures during treatment with Xgeva (5.2)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions in patients receiving Xgeva (per-patient incidence greater than or equal to 25%) were fatigue/asthenia, hypophosphatemia, and nausea (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. Pregnancy Surveillance Program available (8.1)
- Nursing mothers: May impair mammary gland development and lactation. Discontinue drug or nursing (8.3)
- Pediatric patients: Safety and efficacy not established (8.4)
- Renal impairment: Patients with creatinine clearance less than 30 mL/min or receiving dialysis are at risk for hypocalcemia. Adequately supplement with calcium and vitamin D (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
1.1	Bone Metastasis from Solid Tumors
1.2	Important Limitation of Use
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Recommended Dosage
2.2	Preparation and Administration
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Hypocalcemia
5.2	Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Immunogenicity
7	DRUG INTERACTIONS
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy: Category C
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Renal Impairment

10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2	Animal Toxicology and/or Pharmacology
14	CLINICAL TRIALS
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Bone Metastasis from Solid Tumors

Xgeva is indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors.

1.2 Important Limitation of Use

Xgeva is not indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma [*see Clinical Trials (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

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 Warnings and Precautions (5.1)*].

2.2 Preparation and Administration

Visually inspect Xgeva for particulate matter and discoloration prior to administration. Xgeva 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.

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 How Supplied/Storage and Handling (16)*].

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-use or entry.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

120 mg/1.7 mL (70 mg/mL) single-use vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypocalcemia

Xgeva can cause severe hypocalcemia. Correct pre-existing hypocalcemia prior to Xgeva treatment. Monitor calcium levels and administer calcium, magnesium, and vitamin D as necessary. Monitor levels more frequently when Xgeva is administered with other drugs that can also lower calcium levels. Advise patients to contact a healthcare professional for symptoms of hypocalcemia [see *Adverse Reactions (6.1)* and *Patient Counseling Information (17)*].

Based on clinical trials using a lower dose of denosumab, patients with a creatinine clearance less than 30 mL/min or receiving dialysis are at greater risk of severe hypocalcemia compared to patients with normal renal function. In a trial of 55 patients, without cancer and with varying degrees of renal impairment, who received a single dose of 60 mg denosumab, 8 of 17 patients with a creatinine clearance less than 30 mL/min or receiving dialysis experienced corrected serum calcium levels less than 8.0 mg/dL as compared to 0 of 12 patients with normal renal function. The risk of hypocalcemia at the recommended dosing schedule of 120 mg every 4 weeks has not been evaluated in patients with a creatinine clearance less than 30 mL/min or receiving dialysis.

5.2 Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) can occur in patients receiving Xgeva, manifesting as jaw pain, osteomyelitis, osteitis, bone erosion, tooth or periodontal infection, toothache, gingival ulceration, or gingival erosion. Persistent pain or slow healing of the mouth or jaw after dental surgery may also be manifestations of ONJ. In clinical trials, 2.2% of patients receiving Xgeva developed ONJ; of these patients, 79% had a history of tooth extraction, poor oral hygiene, or use of a dental appliance [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Perform an oral examination and appropriate preventive dentistry prior to the initiation of Xgeva and periodically during Xgeva therapy. Advise patients regarding oral hygiene practices. Avoid invasive dental procedures during treatment with Xgeva.

Patients who are suspected of having or who develop ONJ while on Xgeva should receive care by a dentist or an oral surgeon. In these patients, extensive dental surgery to treat ONJ may exacerbate the condition.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed below and elsewhere in the labeling:

- Hypocalcemia [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Osteonecrosis of the Jaw [see *Warnings and Precautions (5.2)*]

The most common adverse reactions in patients receiving Xgeva (per-patient incidence greater than or equal to 25%) were fatigue/asthenia, hypophosphatemia, and nausea (see Table 1).

The most common serious adverse reaction in patients receiving Xgeva was dyspnea.

The most common adverse reactions resulting in discontinuation of Xgeva were osteonecrosis and hypocalcemia.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of Xgeva was evaluated in three randomized, double-blind, double-dummy trials [see *Clinical Trials (14)*] in which a total of 2841 patients with bone metastasis from prostate cancer, breast cancer, or other solid tumors, or lytic bony lesions from multiple myeloma received at least one dose of Xgeva. In Trials 1, 2, and 3, patients were randomized to receive either 120 mg of Xgeva every 4 weeks as a subcutaneous injection or 4 mg (dose adjusted for reduced renal function) of zoledronic acid every 4 weeks by intravenous (IV) infusion. Entry criteria included serum calcium (corrected) from 8 to 11.5 mg/dL (2 to 2.9 mmol/L) and creatinine clearance 30 mL/min or greater. Patients who had received IV bisphosphonates were excluded, as were patients with prior history of ONJ or osteomyelitis of the jaw, an active dental or jaw condition requiring oral surgery, non-healed dental/oral surgery, or any planned invasive dental procedure. During the study, serum chemistries including calcium and phosphorus were monitored every 4 weeks. Calcium and vitamin D supplementation was recommended but not required.

The median duration of exposure to Xgeva was 12 months (range: 0.1 – 41) and median duration on-study was 13 months (range: 0.1 – 41). Of patients who received Xgeva, 46% were female. Eighty-five percent were White, 5% Hispanic/Latino, 6% Asian, and 3% Black. The median age was 63 years (range: 18 – 93). Seventy-five percent of patients who received Xgeva received concomitant chemotherapy.

Table 1. Per-patient Incidence of Selected^a Adverse Reactions of Any Severity (Trials 1, 2, and 3)

Body System	Xgeva n = 2841 %	Zoledronic Acid n = 2836 %
GASTROINTESTINAL		
Nausea	31	32
Diarrhea	20	19
GENERAL		
Fatigue/Asthenia	45	46
INVESTIGATIONS		
Hypocalcemia ^b	18	9
Hypophosphatemia ^b	32	20
NEUROLOGICAL		
Headache	13	14
RESPIRATORY		
Dyspnea	21	18
Cough	15	15

^a Adverse reactions reported in at least 10% of patients receiving Xgeva in Trials 1, 2, and 3, and meeting one of the following criteria:

- At least 1% greater incidence in Xgeva-treated patients, or

-
- Between-group difference (either direction) of less than 1% and more than 5% greater incidence in patients treated with zoledronic acid compared to placebo (US Prescribing Information for zoledronic acid)

^b Laboratory-derived and below the central laboratory lower limit of normal [8.3 – 8.5 mg/dL (2.075 – 2.125 mmol/L) for calcium and 2.2 – 2.8 mg/dL (0.71 – 0.9 mmol/L) for phosphorus]

Severe Mineral/Electrolyte Abnormalities

- Severe hypocalcemia (corrected serum calcium less than 7 mg/dL or less than 1.75 mmol/L) occurred in 3.1% of patients treated with Xgeva and 1.3% of patients treated with zoledronic acid. Of patients who experienced severe hypocalcemia, 33% experienced 2 or more episodes of severe hypocalcemia and 16% experienced 3 or more episodes [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6)*].
- Severe hypophosphatemia (serum phosphorus less than 2 mg/dL or less than 0.6 mmol/L) occurred in 15.4% of patients treated with Xgeva and 7.4% of patients treated with zoledronic acid.

Osteonecrosis of the Jaw

In the primary treatment phases of Trials 1, 2, and 3, ONJ was confirmed in 1.8% of patients in the Xgeva group and 1.3% of patients in the zoledronic acid group [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. When events occurring during an extended treatment phase of approximately 4 months in each trial are included, the incidence of confirmed ONJ was 2.2% in patients who received Xgeva. The median time to ONJ was 14 months (range: 4 – 25).

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. Using an electrochemiluminescent bridging immunoassay, less than 1% (7/2758) of patients with osseous metastases treated with denosumab doses ranging from 30-180 mg every 4 weeks or every 12 weeks for up to 3 years tested positive for binding antibodies. No patient with positive binding antibodies tested positive for neutralizing antibodies as assessed using a chemiluminescent cell-based *in vitro* biological assay. There was no evidence of altered pharmacokinetic profile, toxicity profile, or clinical response associated with binding antibody development.

The incidence of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of a positive antibody (including neutralizing antibody) test result may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of antibodies to denosumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug-drug interaction trials have been conducted with Xgeva.

In clinical trials in patients with breast cancer metastatic to bone, Xgeva was administered in combination with standard anticancer treatment. Serum denosumab concentrations at 1 and 3 months and reductions in the bone turnover marker uNTx/Cr (urinary N-terminal telopeptide corrected for creatinine) at 3 months were similar in patients with and without prior intravenous bisphosphonate therapy.

There was no evidence that various anticancer treatments affected denosumab systemic exposure and pharmacodynamic effect. Serum denosumab concentrations at 1 and 3 months were not altered by concomitant chemotherapy and/or hormone therapy. The median reduction in uNTx/Cr from baseline to month 3 was similar between patients receiving concomitant chemotherapy and/or hormone therapy [*see Clinical Pharmacology (12.2)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy: Category C

There are no adequate and well-controlled trials of Xgeva in pregnant women. Use Xgeva during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Encourage women who become pregnant during Xgeva treatment to enroll in Amgen's Pregnancy Surveillance Program. Patients or their physicians should call 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) to enroll.

In an embryofetal developmental study, cynomolgus monkeys received subcutaneous denosumab weekly during organogenesis at doses up to 6.5-fold higher than the recommended human dose of 120 mg every 4 weeks, based on body weight (mg/kg). No evidence of maternal toxicity or fetal harm was observed. However, this study only assessed fetal toxicity during the first trimester, and fetal lymph nodes were not examined. Potential adverse developmental effects resulting from exposures during the second and third trimesters have not been assessed in animals [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*].

In genetically engineered mice in which the gene for RANK ligand (RANKL) has been deleted (a "knockout mouse"), the absence of RANKL caused fetal lymph node agenesis and led to postnatal impairment of dentition and bone growth. Pregnant RANKL knockout mice also showed altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation postpartum [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Xgeva is excreted into human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Xgeva, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Maternal exposure to Xgeva during pregnancy may impair mammary gland development and lactation based on animal studies in pregnant mice lacking the RANK/RANKL signaling pathway that have shown altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation postpartum [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Xgeva in pediatric patients have not been established. 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 with a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) at doses less than or equal to 10 mg/kg was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. Adolescent monkeys dosed with denosumab at 5 and 25 times (10 and 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 120 mg subcutaneously every 4 weeks (based on body weight mg/kg) had abnormal growth plates [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

8.5 Geriatric Use

Of patients who received Xgeva in Trials 1, 2, and 3, 1260 (44%) were 65 years of age or older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

In a trial of 55 patients without cancer and with varying degrees of renal function who received a single dose of 60 mg denosumab, patients with a creatinine clearance of less than 30 mL/min or receiving dialysis were at greater risk of severe hypocalcemia with denosumab compared to patients with normal renal function. The risk of hypocalcemia at the recommended dosing schedule of 120 mg every 4 weeks has not been evaluated in patients with a creatinine clearance of less than 30 mL/min or receiving dialysis [see *Warnings and Precautions* (5.1), *Adverse Reactions* (6.1), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

There is no experience with overdosage of Xgeva.

11 DESCRIPTION

Xgeva (denosumab) is a human IgG2 monoclonal antibody that binds to human RANKL. Denosumab has an approximate molecular weight of 147 kDa and is produced in genetically engineered mammalian (Chinese hamster ovary) cells.

Xgeva is a sterile, preservative-free, clear, colorless to pale yellow solution.

Each single-use vial of Xgeva contains 120 mg denosumab, 4.6% sorbitol, 18 mM acetate, Water for Injection (USP), and sodium hydroxide to a pH of 5.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Xgeva binds to RANKL, a transmembrane or soluble protein essential for the formation, function, and survival of osteoclasts, the cells responsible for bone resorption. Xgeva prevents RANKL from activating its receptor, RANK, on the surface of osteoclasts and their precursors. Increased osteoclast activity, stimulated by RANKL, is a mediator of bone pathology in solid tumors with osseous metastases.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with breast cancer and bone metastases, the median reduction in uNTx/Cr was 82% within 1 week following initiation of Xgeva 120 mg administered subcutaneously. In Trials 1, 2, and 3, the median reduction in uNTx/Cr from baseline to month 3 was approximately 80% in 2075 Xgeva-treated patients.

12.3 Pharmacokinetics

Following subcutaneous administration, bioavailability was 62%. Denosumab displayed nonlinear pharmacokinetics at doses below 60 mg, but approximately dose-proportional increases in exposure at higher doses. With multiple subcutaneous doses of 120 mg every 4 weeks in patients with cancer metastatic to the bone, up to 2.8-fold accumulation in serum denosumab concentrations was observed and steady state was achieved by 6 months. At steady state, the mean $\pm$ SD serum trough concentration was 20.5 ± 13.5 mcg/mL at the recommended Xgeva dose, and the mean elimination half-life was 28 days.

A population pharmacokinetic analysis was performed to evaluate the effects of demographic characteristics. Denosumab clearance and volume of distribution were proportional to body weight. The steady-state exposure following repeat subcutaneous administration of 120 mg every 4 weeks to 45 kg and 120 kg subjects were, respectively, 48% higher and 46% lower than exposure of the typical 66 kg subject.

Specific Populations

The pharmacokinetics of denosumab were not affected by age, gender, and race. The pharmacokinetics of denosumab in pediatric patients have not been assessed.

Hepatic Impairment: No clinical trials have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of denosumab.

Renal Impairment: In a trial of 55 subjects with varying degrees of renal function, including subjects on dialysis, the degree of renal impairment had no effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

The carcinogenic potential of denosumab has not been evaluated in long-term animal studies.

Mutagenicity

The genotoxic potential of denosumab has not been evaluated.

Impairment of Fertility

Denosumab had no effect on female fertility or male reproductive organs in monkeys at exposures that were 6.5- to 25-fold higher than the observed human dose of 120 mg subcutaneously administered once every 4 weeks (based on body weight mg/kg).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Denosumab is an inhibitor of osteoclastic bone resorption via inhibition of RANKL. Adolescent nonhuman primates treated with monthly doses of denosumab greater than 5 times the recommended human dose of 120 mg had abnormal growth plates. Because the biological activity of denosumab in animals is specific to nonhuman primates, evaluation of genetically engineered (knockout) mice or use of other biological inhibitors of the RANK/RANKL pathway, OPG-Fc and RANK-Fc, provided additional safety information on the inhibition of the RANK/RANKL pathway in rodent models. A study in 2-week-old rats given the RANKL inhibitor OPG-Fc showed reduced bone growth, altered growth plates, and impaired tooth eruption. These changes were partially reversible in this model when dosing with the RANKL inhibitors was discontinued. Neonatal RANK/RANKL knockout mice also exhibited reduced bone growth and lack of tooth eruption. RANK/RANKL knockout mice also exhibited absence of lymph node formation, as well as an absence of lactation due to inhibition of mammary gland maturation (lobulo-alveolar gland development during pregnancy) [see *Use in Specific Populations* (8.3, 8.4)].

14 CLINICAL TRIALS

The safety and efficacy of Xgeva for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors was demonstrated in three international, randomized (1:1), double-blind, active-controlled, noninferiority trials comparing Xgeva with zoledronic acid. In all three trials, patients were randomized to receive 120 mg Xgeva subcutaneously every 4 weeks or 4 mg zoledronic acid intravenously (IV) every 4 weeks (dose adjusted for reduced renal function). Patients with creatinine clearance less than 30 mL/min were excluded. In each trial, the main outcome measure was demonstration of noninferiority of time to first skeletal-related event (SRE) as compared to zoledronic acid. Supportive outcome measures were superiority of time to first SRE and superiority of time to first and subsequent SRE; testing for these outcome measures occurred if the main outcome measure was statistically significant. An SRE was defined as any of the following: pathologic fracture, radiation therapy to bone, surgery to bone, or spinal cord compression.

Trial 1 enrolled 2046 patients with advanced breast cancer and bone metastasis. Randomization was stratified by a history of prior SRE (yes or no), receipt of chemotherapy within 6 weeks prior to randomization (yes or no), prior oral bisphosphonate use (yes or no), and region (Japan or other countries). Forty percent of patients had a previous SRE, 40% received chemotherapy within 6 weeks prior to randomization, 5% received prior oral bisphosphonates, and 7% were enrolled from Japan. Median age was 57 years, 80% of patients were White, and 99% of patients were women. The median number of doses administered was 18 for denosumab and 17 for zoledronic acid.

Trial 2 enrolled 1776 adults with solid tumors other than breast and castrate-resistant prostate cancer with bone metastasis and multiple myeloma. Randomization was stratified by previous SRE (yes or no), systemic anticancer therapy at time of randomization (yes or no), and tumor type (non-small cell lung cancer, myeloma, or other). Eighty-seven percent were receiving systemic anticancer therapy at the time of randomization, 52% had a previous SRE, 64% of patients were men, 87% were White, and the median age was 60 years. A total of 40% of patients had non-small cell lung cancer, 10% had multiple myeloma, 9% had renal cell carcinoma, and 6% had small cell lung cancer. Other tumor types each comprised less than 5% of the enrolled population. The median number of doses administered was 7 for both denosumab and zoledronic acid.

Trial 3 enrolled 1901 men with castrate-resistant prostate cancer and bone metastasis. Randomization was stratified by previous SRE, PSA level (less than 10 ng/mL or 10 ng/mL or greater) and receipt of chemotherapy within 6 weeks prior to randomization (yes or no). Twenty-six percent of patients had a previous SRE, 15% of patients had PSA less than 10 ng/mL, and 14% received chemotherapy within

6 weeks prior to randomization. Median age was 71 years and 86% of patients were White. The median number of doses administered was 13 for denosumab and 11 for zoledronic acid.

Xgeva delayed the time to first SRE following randomization as compared to zoledronic acid in patients with breast or castrate-resistant prostate cancer (CRPC) with osseous metastases (Table 2). In patients with bone metastasis due to other solid tumors or lytic lesions due to multiple myeloma, Xgeva was noninferior to zoledronic acid in delaying the time to first SRE following randomization.

Overall survival and progression-free survival were similar between arms in all three trials. Mortality was higher with Xgeva in a subgroup analysis of patients with multiple myeloma (hazard ratio [95% CI] of 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180).

Table 2. Efficacy Results for Xgeva Compared to Zoledronic Acid

	Trial 1 Metastatic Breast Cancer		Trial 2 Metastatic Solid Tumors or Multiple Myeloma		Trial 3 Metastatic CRPC ^a	
	Xgeva	Zoledronic Acid	Xgeva	Zoledronic Acid	Xgeva	Zoledronic Acid
N	1026	1020	886	890	950	951
First On-study SRE						
Number of Patients who had SREs (%)	315 (30.7)	372 (36.5)	278 (31.4)	323 (36.3)	341 (35.9)	386 (40.6)
Components of First SRE						
Radiation to Bone	82 (8.0)	119 (11.7)	119 (13.4)	144 (16.2)	177 (18.6)	203 (21.3)
Pathological Fracture	212 (20.7)	238 (23.3)	122 (13.8)	139 (15.6)	137 (14.4)	143 (15.0)
Surgery to Bone	12 (1.2)	8 (0.8)	13 (1.5)	19 (2.1)	1 (0.1)	4 (0.4)
Spinal Cord Compression	9 (0.9)	7 (0.7)	24 (2.7)	21 (2.4)	26 (2.7)	36 (3.8)
Median Time to SRE (months)	NR ^b	26.4	20.5	16.3	20.7	17.1
Hazard Ratio (95% CI)	0.82 (0.71, 0.95)		0.84 (0.71, 0.98)		0.82 (0.71, 0.95)	
Noninferiority p-value	< 0.001		< 0.001		< 0.001	
Superiority p-value ^c	0.010		0.060		0.008	
First and Subsequent SRE^d						
Mean Number/Patient	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61
Rate Ratio (95% CI)	0.77 (0.66, 0.89)		0.90 (0.77, 1.04)		0.82 (0.71, 0.94)	
Superiority p-value ^e	0.001		0.145		0.009	

^aCRPC = castrate-resistant prostate cancer.

^bNR = not reached.

^cSuperiority testing performed only after denosumab demonstrated to be noninferior to zoledronic acid within trial.

^dAll skeletal events postrandomization; new events defined by occurrence ≥ 21 days after preceding event.

^eAdjusted p-values are presented.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Xgeva is supplied in a single-use vial.

120 mg/1.7 mL	1 vial per carton	NDC 55513-730-01
---------------	-------------------	------------------

Store Xgeva in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton. Do not freeze. Once removed from the refrigerator, Xgeva must not be exposed to temperatures above 25°C/77°F or direct light and must be used within 14 days. Discard Xgeva if not used within the 14 days. Do not use Xgeva after the expiry date printed on the label.

Protect Xgeva from direct light and heat.

Avoid vigorous shaking of Xgeva.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to contact a healthcare professional for any of the following:

- Symptoms of hypocalcemia, including paresthesias or muscle stiffness, twitching, spasms, or cramps [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Adverse Reactions* (6.1)]
- Symptoms of ONJ, including pain, numbness, swelling of or drainage from the jaw, mouth, or teeth [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Adverse Reactions* (6.1)]
- Persistent pain or slow healing of the mouth or jaw after dental surgery [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Pregnancy or nursing [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)]

Advise patients of the need for:

- Proper oral hygiene and routine dental care
- Informing their dentist that they are receiving Xgeva
- Avoiding invasive dental procedures during treatment with Xgeva

Advise patients that denosumab is also marketed as Prolia™. Patients should inform their healthcare provider if they are taking Prolia.

AMGEN®

Xgeva™ (denosumab)

Manufactured by:

Amgen Manufacturing Limited, a subsidiary of Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799

This product, its production, and/or its use may be covered by one or more US Patents, including US Patent Nos. 6,740,522; 7,411,050; 7,097,834; and 7,364,736, as well as other patents or patents pending.

© 2010 Amgen Inc. All rights reserved.

1xxxxx – v1

1 効能又は効果

1.1 骨転移を有する固形癌

骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防

1.2 重要な使用制限

多発性骨髄腫患者の骨関連事象の予防には適応しない

2 用法及び用量

2.1 推奨用法及び用量

Xgeva は、120 mg を 4 週間に 1 回、上腕、大腿上部、又は腹部に皮下投与することが推奨される。

低カルシウム血症の治療又は予防のために、必要に応じてカルシウムとビタミン D を投与すること〔警告・使用上の注意（第 5.1 項）を参照〕。

2.2 調製及び投与

投与の前には不溶性粒子及び変色がないかどうか Xgeva を目視で確認すること。Xgeva は、無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液であり、たん白質性の微粒子を含むことがある。溶液に変色、懸濁、もしくは多数の不溶性粒子又は不溶性異物が認められた場合は使用しないこと。

投与前に Xgeva を冷蔵庫から取り出して元の容器のまま室温（上限 25°C/77°F）に戻してもよい。室温に戻るのには通常、15～30 分かかる。他の方法で Xgeva を室温に戻さないこと。

27 ゲージの注射針でバイアルの全量を抜き取って注射する。抜き取った薬液をバイアルに戻さないこと。使用後又は薬液を抜き取った後はバイアルを廃棄すること。

3 剤型及び含量

120 mg/1.7 mL（70 mg/mL）の単回使用バイアル

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 低カルシウム血症 hypocalcemia

Xgeva は重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia を起こすおそれがある。Xgeva の投与開始前に低カルシウム血症 hypocalcemia を是正すること。カルシウム値をモニターし、必要であればカルシウム、マグネシウム、ビタミン D を投与すること。カルシウム値を下げる可能性がある薬

剤と Xgeva を併用する場合には、カルシウム値をより頻繁にモニターすること。低カルシウム血症 hypocalcemia が発現した患者には、医師等、医療専門家に連絡するよう勧めること [副作用 (第 6.1 項) を参照]。

デノスマブをより低用量で用いた臨床試験によると、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満又は透析を受けている患者では、腎機能が正常な被験者と比較して、重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia を発現するリスクがより高かった。進行がんがなく、様々な程度の腎機能障害を有する患者 55 名にデノスマブ 60 mg を単回投与した臨床試験では、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満又は透析を受けていた 17 名中 8 名で血清カルシウム値が 8.0 mg/dL 未満であったのに対し、腎機能が正常な 12 名では血清カルシウム値が 8.0 mg/dL 未満となった被験者はいなかった。推奨投与スケジュールである 120 mg の 4 週間 1 回投与では、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満又は透析を受けている患者での低カルシウム血症 hypocalcemia のリスクについて評価していない。

5.2 顎骨壊死 (ONJ) osteonecrosis of the jaw

Xgeva の投与を受けた患者では、顎痛 jaw pain、骨髄炎 osteomyelitis、骨炎 osteitis、骨びらん bone erosion、歯又は歯根膜感染症 tooth or periodontal infection、歯痛 toothache、歯肉潰瘍形成 gingival ulceration、歯肉びらん gingival erosion といった所見を呈する顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw (ONJ) が発現する可能性がある。歯科処置後に歯や顎の持続性疼痛又は治癒遅延があった場合も ONJ を発現している可能性がある。臨床試験では Xgeva の投与を受けた患者の 2.2% に ONJ が発現しており、そのうち、79% に抜歯歴、口腔衛生不良、又は歯科装置使用が認められた [副作用 (第 6.1 項) を参照]。

口腔検査及び適切な歯科予防処置を講じるための歯科検診を、Xgeva の治療開始前及び治療中定期的に行うこと。口腔衛生管理について患者に助言すること。Xgeva 治療中は、侵襲的な歯科処置を避けること。

Xgeva の投与中に ONJ が疑われた患者又は ONJ が発現した患者は、歯科医又は口腔外科医の治療を受けること。これらの患者に ONJ の治療のために広範な口腔外科手術を行うと、症状が悪化するおそれがある。

6 副作用

下記の副作用については本項で記載する他、本添付文書の他の項でも記載している：

- 低カルシウム血症 hypocalcemia 「警告及び使用上の注意（第 5.1 項）を参照」
- 顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw 「警告及び使用上の注意（第 5.2 項）を参照」

Xgeva を投与された患者で報告されている主な有害事象（患者での発現率が 25%以上）は、疲労/無力症 fatigue/asthenia、低リン酸血症 hypophosphatemia、及び悪心 nausea であった（表 1 参照）。

Xgeva を投与された患者で報告されている主な重篤な有害事象は呼吸困難 dyspnea であった。Xgeva 投与を中止する原因となった主な有害事象は骨壊死 osteonecrosis と低カルシウム血症 hypocalcemia であった。

6.1 臨床試験における使用成績

臨床試験は非常に様々な条件で実施されるため、ある薬剤の臨床試験においてみられた副作用の発現率を、他の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床使用時にみられる副作用の発現率を反映していないかもしれない。

Xgeva の安全性は、骨転移を有する前立腺癌、乳癌、又は他の固形癌患者、又は多発性骨髄腫による溶骨性病変を有する患者を対象とした、3つの無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験において、少なくとも一回の Xgeva 投与を受けた合計 2841 名で評価された。この 3つの臨床試験において、患者は Xgeva 120 mg の 4週間に 1回の皮下投与群もしくはゾレドロン酸 4 mg（腎機能が低下している場合は用量を調節）の 4週間に 1回の静脈内投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。血清カルシウム値（補正值）が 8 から 11.5 mg/dL（2 から 2.9 mmol/L）であること及びクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上であることが登録基準に含まれていた。ビスフォスフォネートの静脈内投与を受けていた患者、ONJ 又は顎骨髄炎 osteomyelitis of the jaw の既往がある患者、歯や顎に口腔外科手術が必要な患者、歯科/口腔外科手術が未治癒の患者、侵襲的歯科処置が予定されている患者は除外した。試験中 4週間に 1回、カルシウムやリンなどの血液生化学検査が行われた。カルシウム及びビタミン D の補給は推奨されたが、必須ではなかった。Xgeva の投与期間の中央値は 12 ヶ月（範囲：0.1～41）、試験参加期間の中央値は 13 ヶ月（範囲：0.1～41）であった。Xgeva を投与された患者のうち 46% が女性であった。85% が白人、5% がヒスパニック/ラテン系、6% がアジア人、3% が黒人であった。年齢の中央値は 63 歳（範囲：18～93）であった。Xgeva を投与された 75% の患者で化学療法が併用された。

表1: 患者で発現した有害事象の発現率の抜粋^a (3つの臨床試験)

構体系	Xgeva n = 2841 %	ゾレドロン酸 n = 2836 %
胃腸 GASTROINTESTINAL		
悪心 Nausea	31	32
下痢 Diarrhea	20	19
全身 GENERAL		
疲労/無力症 Fatigue/Asthenia	45	46
臨床検査 INVESTIGATIONS		
低カルシウム血症 Hypocalcemia ^b	18	9
低リン酸血症 Hypophosphatemia ^b	32	20
神経系 NEUROLOGICAL		
頭痛 Headache	13	14
呼吸器 RESPIRATORY		
呼吸困難 Dyspnea	21	18
咳嗽 Cough	15	15
^a 3つの臨床試験においてXgevaを投与された患者で報告された有害事象の発現率が10%以上で、かつ、以下のいずれかの基準を満たすもの： • Xgevaを投与された患者での発現率が1%以上 • 投与群間での差（いずれの方向でも）が1%未満で、ゾレドロン酸投与群での発現率がプラセボ投与群より5%以上多い（米国ゾレドロン酸添付文書） ^b 正常値の下限 [カルシウム：8.3～8.5 mg/dL (2.075～2.125 mmol/L)、リン：2.2～2.8 mg/dL (0.71～0.9 mmol/L)] 以下		

重篤なミネラル/電解質異常 severe mineral/electrolyte abnormalities

- 重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia（補正血清カルシウム値が7 mg/dL 以下又は1.75 mmol/L 以下）が、Xgevaを投与された患者の3.1%及びゾレドロン酸を投与された患者の1.3%に認められた。重篤な低カルシウム血症 hypocalcemiaが認められた患者のうち、33%は2回以上、6%は3回以上の重篤な低カルシウム血症 hypocalcemiaを発症した〔警告及び使用上の注意（第5.1項）及び特別な集団への投与（第8.6項）を参照〕。
- 重篤な低リン酸血症 hypophosphatemia（補正血清リン酸値が2 mg/dL 以下又は0.6 mmol/L 以下）が、Xgevaを投与された患者の15.4%及びゾレドロン酸を投与された患者の7.4%に認められた。

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

3つの臨床試験の主要盲検投与期において、Xgevaを投与された患者の1.8%及びゾレドロン酸を投与された患者の1.3%にONJが認められた〔警告及び使用上の注意（第5.2項）を参照〕。それぞれの臨床試験における約4ヵ月の延長盲検投与期を含めると、Xgevaを投与された患者の2.2%でONJが認められた。ONJ発現までの期間の中央値は14ヵ月（範囲：4～25）であった。

6.2 免疫原性

すべてのたん白質製剤は免疫原性を示す可能性がある。骨転移を有する患者に、最長3年間、デノスマブの30 mg から120 mg を4週間に1回又は12週間に1回の範囲で投与したところ、1%未満(2758名中7名)が、電気化学発光ブリッジング免疫測定法により結合抗体陽性と判定された。細胞を用いた化学発光 *in vitro* 生物試験法で評価した結果、結合抗体陽性と判定された患者のうち、中和抗体陽性と判定された患者はいなかった。結合抗体の発生に伴う薬物動態プロファイル、毒性プロファイル、又は臨床効果の変化は認められなかった。

結合抗体の発生率は測定法の感度及び特異度に大きく左右される。また、抗体(中和抗体を含む)の陽性結果出現率は、測定手法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、及び基礎疾患を含めた幾つかの要因の影響を受けている可能性がある。このような理由から、デノスマブに対する抗体の発生率を他の製剤に対する抗体の発生率と比較することは適切ではない。

7 薬物相互作用

Xgevaに関する臨床薬物相互作用試験は行っていない。

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、標準的な抗癌治療と併用してXgevaが投与された。1ヵ月および3ヵ月時点での血清デノスマブ濃度及び3ヵ月時点での骨代謝マーカーであるuNTx/Cr(クレアチニン補正尿中N末端テロペプチド)の抑制に関して、過去のビスフォスフォネート製剤静脈内投与による影響は認められなかった。デノスマブの全身曝露及び薬力学的作用に対する各種抗癌治療の影響は認められなかった。3ヵ月時点での血清デノスマブ濃度に、併用化学療法又はホルモン療法による影響は認められなかった。3ヵ月時点におけるuNTx/Crのベースラインからの低下率(中央値)は、併用化学療法又はホルモン療法を受けた患者間で類似していた。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦：カテゴリC

Xgevaに関する妊婦を対象とした試験は実施していない。妊婦には、治療上のベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合にのみXgevaを投与すること。Xgevaの投与中に妊娠した女性には、アムジェン社の妊娠調査プログラムへの登録を勧める。患者又は担当医は登録のため、1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)に電話すること。

胚胎児発生試験において、ヒトでの推奨用量である120 mgの4週間1回投与に対して、体重換算(mg/kg)で最大6.5倍量のデノスマブを、器官形成期のカニクイザルに週1回皮下投与したところ、母体毒性又は胎児への悪影響は認められなかった。しかし、この試験では妊娠の第1三半期に相当する期間のみで胎児毒性を評価しており、胎児リンパ節については評価しなかった。妊娠第2及び第3三半期での曝露によって生じうる発生への有害な影響については動物では検討していない。

RANK リガンド(RANKL)を欠損させた遺伝子改変マウス(ノックアウトマウス)では、RANKLの欠損により、胎児リンパ節が形成されず、出生後に生歯及び骨成長が障害された。妊娠RANKLノックアウトマウスでは、母動物の乳腺の成熟にも異常が生じ、分娩後に乳汁分泌の障害が認められた[特別な集団への投与(第8.3項)を参照]。

8.3 授乳婦

Xgeva がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤がヒトの乳汁中に移行すること、授乳中の乳児に対して Xgeva による重篤な副作用の可能性があることから、母体での Xgeva の重要性を考慮し、授乳もしくは Xgeva の投与のいずれかを中止すること。

RANK/RANKL シグナル伝達経路が欠損した妊娠マウスを用いた動物試験で、母動物の乳腺の成熟に異常が生じて分娩後に乳汁分泌の障害が認められたことから、妊娠中に母体が Xgeva に曝露すると、乳腺の発達に障害が生じて、乳汁分泌が低下する可能性がある。

8.4 小児への投与

小児患者での Xgeva の安全性及び有効性は確立されていない。成長板がまだ閉鎖していない小児では、Xgeva の投与により骨成長の障害及び生歯の萌出が抑制されるおそれがある。

ラット新生仔では、Fc に付着させたオステオプロテゲリン (OPG-Fc) を 10 mg/kg 以下の用量で投与して RANKL を阻害すると、骨成長及び歯の萌出が抑制された。ヒトの推奨用量である 120 mg の 4 週間 1 回投与に対して、体重換算 (mg/kg) で 5 又は 25 倍 (10 又は 50 mg/kg 用量) のデノスマブを投与した青年期のサルでは、成長板の異常が認められた。

8.5 高齢者への投与

3 つの臨床試験において Xgeva の投与を受けた全患者中、1260 名 (44%) が 65 歳以上であった。これらの患者と 65 歳未満の患者との間で、安全性又は有効性に差は認められなかった。

8.6 腎機能障害

臨床試験において、進行がんがなく、様々な程度の腎機能障害を有する患者 55 名にデノスマブ 60 mg を単回投与したところ、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満又は透析施行中の患者では、腎機能が正常な被験者と比較して、重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia を発現するリスクが高まっていた。なお、推奨投与スケジュールである 120 mg の 4 週間 1 回投与では、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満又は透析を受けている患者での低カルシウム血症 hypocalcemia のリスクについて評価していない [警告及び使用上の注意 (第 5.1 項) 及び副作用 (第 6.1 項) を参照]。

10 過量投与

Xgeva の過量投与の経験はない。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XGEVA 120 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 120 mg of denosumab in 1.7 ml of solution (70 mg/ml).

Denosumab is a human monoclonal IgG2 antibody produced in a mammalian cell line (CHO) by recombinant DNA technology.

Excipients with known effects:

Each 1.7 ml of solution contains 78 mg sorbitol (E420).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless to slightly yellow solution and may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of skeletal related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with bone metastases from solid tumours.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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.

Supplementation of at least 500 mg calcium and 400 IU vitamin D is required in all patients, unless hypercalcaemia is present (see section 4.4).

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2). Experience in patients on dialysis or with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) is limited.

Patients with hepatic impairment

The safety and efficacy of denosumab have not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly patients (age ≥ 65)

No dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2).

Paediatric population

XGEVA is not recommended in paediatric patients (age < 18) as the safety and efficacy of XGEVA in these patients have not been established. Inhibition of RANK/RANK ligand (RANKL) in animal

studies has been coupled to inhibition of bone growth and lack of tooth eruption, and these changes were partially reversible upon cessation of RANKL inhibition (see section 5.3).

Method of administration

For subcutaneous use.

XGEVA should be administered under the responsibility of a healthcare professional.

The instructions for use, handling and disposal are given in section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Severe, untreated hypocalcaemia (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Calcium and Vitamin D supplementation

Supplementation with calcium and vitamin D is required in all patients unless hypercalcaemia is present (see section 4.2).

Hypocalcaemia

Pre-existing hypocalcaemia must be corrected prior to initiating therapy with XGEVA.

Patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis are at greater risk of developing hypocalcaemia. Monitoring of calcium levels in these patients is recommended. If hypocalcaemia occurs while receiving XGEVA, additional short term calcium supplementation may be necessary.

Osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) was reported in patients treated with denosumab, predominantly in patients with advanced malignancies involving bone (see section 4.8).

Patients who developed ONJ in clinical studies generally had known risk factors for ONJ, including invasive dental procedures (e.g., tooth extraction, dental implants, oral surgery), poor oral hygiene or other pre-existing dental disease, advanced malignancies, infections, or concomitant therapies (e.g., chemotherapy, corticosteroids, angiogenesis inhibitors, radiotherapy to the head and neck). A dental examination with appropriate preventive dentistry should be considered prior to treatment with XGEVA in patients with active dental and jaw conditions (as listed above). While on treatment, patients should avoid invasive dental procedures if possible.

Good oral hygiene practices should be maintained during treatment with XGEVA. Patients who are suspected of having or who develop ONJ while on XGEVA therapy should receive care by a dentist or oral surgeon. In these patients, extensive dental surgery to treat ONJ may exacerbate the condition.

An individual risk/benefit evaluation should be done for each patient before prescribing XGEVA in patients with unavoidable risk factors for ONJ; and in patients who have developed ONJ during treatment with XGEVA.

Skin infections leading to hospitalisation (predominantly cellulitis)

In clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, skin infections leading to hospitalisation (predominantly cellulitis) were reported (see section 4.8). Patients should be advised to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of cellulitis.

Others

Patients being treated with XGEVA should not be treated concomitantly with other denosumab containing medicinal products (for osteoporosis indications).

Patients being treated with XGEVA should not be treated concomitantly with bisphosphonates.

Warnings for excipients

Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not use XGEVA.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

In clinical trials, XGEVA has been administered in combination with standard anti-cancer treatment and in subjects previously receiving bisphosphonates. There were no clinically-relevant alterations in trough serum concentration and pharmacodynamics of denosumab (creatinine adjusted urinary N-telopeptide, uNTx/Cr) by concomitant chemotherapy and/or hormone therapy or by previous intravenous bisphosphonate exposure.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of XGEVA in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). In genetically engineered mice in which RANKL has been turned off by gene removal (a “knockout mouse”), studies suggest absence of RANKL (the target of denosumab – see section 5.1) could interfere with the development of lymph nodes in the foetus and could lead to postnatal impairment of dentition and bone growth (see section 5.3). XGEVA is not recommended for use in pregnant women and women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether denosumab is excreted in human milk. 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 on whether to abstain from breast-feeding or to abstain from therapy with XGEVA should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the newborn/infant and the benefit of XGEVA therapy to the woman.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

XGEVA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of XGEVA was evaluated in 5,931 patients with advanced malignancies involving bone and is derived from active-controlled, clinical trials examining the efficacy and safety of XGEVA versus zoledronic acid in preventing the occurrence of skeletal related events. The adverse reactions are presented in table I.

Tabulated list of adverse reactions

The following convention has been used for the classification of the adverse reactions reported in three phase III and one phase II clinical studies (see table 1): very common ($\geq 1/10$), common

($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping and system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions reported in three phase III and one phase II active-controlled clinical studies in patients with advanced malignancies involving bone

MedDRA system organ class	Frequency category	Adverse reactions
Infections and infestations	Uncommon	Cellulitis ¹
Immune system disorder	Uncommon	Drug hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypocalcaemia ¹
	Common	Hypophosphataemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
	Common	Tooth extraction
Skin and subcutaneous tissues disorders	Common	Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Osteonecrosis of the jaw ¹

¹ See section Description of selected adverse reactions

Description of selected adverse reactions

Hypocalcaemia

In three phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, hypocalcaemia was reported in 9.6% of patients treated with XGEVA and 5.0% of patients treated with zoledronic acid.

A grade 3 decrease in serum calcium levels was experienced in 2.5% of patients treated with XGEVA and 1.2% of patients treated with zoledronic acid. A grade 4 decrease in serum calcium levels was experienced in 0.6% of patients treated with XGEVA and 0.2% of patients treated with zoledronic acid (see section 4.4).

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

In three phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, ONJ was confirmed in 1.8% of patients treated with XGEVA and 1.3% of patients treated with zoledronic acid. Clinical characteristics of these cases were similar between treatment groups. Among subjects with confirmed ONJ, most (81% in both treatment groups) had a history of tooth extraction, poor oral hygiene, and/or use of a dental appliance. In addition most subjects were receiving or had received chemotherapy (see section 4.4). Patients with certain identified risk factors for ONJ were excluded from participation in the pivotal studies (see section 5.1).

Skin infections (predominantly cellulitis) leading to hospitalisation

In three phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, skin infections leading to hospitalisation (predominantly cellulitis) were reported more frequently in patients receiving XGEVA (0.9%) compared with zoledronic acid (0.7%).

In postmenopausal women with osteoporosis, skin infections leading to hospitalisation were reported for 0.4% women receiving Prolia (denosumab 60 mg every 6 months) and for 0.1% women receiving placebo (see section 4.4).

Other special populations

In a clinical study of patients without advanced cancer with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis, there was a greater risk of developing hypocalcaemia in the absence of calcium supplementation.

4.9 Overdose

There is no experience with overdose in clinical studies. XGEVA has been administered in clinical studies using doses up to 180 mg every 4 weeks and 120 mg weekly for 3 weeks.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for the treatment of bone diseases – other drugs affecting bone structure and mineralisation, ATC code: M05BX04

Mechanism of action

RANKL exists as a transmembrane or soluble protein. RANKL is essential for the formation, function and survival of osteoclasts, the sole cell type responsible for bone resorption. Increased osteoclast activity, stimulated by RANKL, is a key mediator of bone destruction in metastatic bone disease and multiple myeloma. Denosumab is a human monoclonal antibody (IgG2) that targets and binds with high affinity and specificity to RANKL, preventing the RANKL/RANK interaction from occurring and resulting in reduced osteoclast numbers and function, thereby decreasing bone resorption and cancer-induced bone destruction.

Pharmacodynamic effects

In phase II clinical studies of patients with advanced malignancies involving bone, subcutaneous (SC) dosing of XGEVA administered either every 4 weeks or every 12 weeks resulted in a rapid reduction in markers of bone resorption (uNTx/Cr, serum CTx), with median reductions of approximately 80% for uNTx/Cr occurring within 1 week regardless of prior bisphosphonate therapy or baseline uNTx/Cr level. In the phase III clinical trials, median reductions of approximately 80% were maintained in uNTx/Cr after 3 months of treatment in 2075 XGEVA-treated advanced cancer patients naïve to IV-bisphosphonate.

Immunogenicity

In clinical studies, neutralising antibodies have not been observed for XGEVA. Using a sensitive immunoassay < 1% of patients treated with denosumab for up to 3 years tested positive for non neutralising binding antibodies with no evidence of altered pharmacokinetics, toxicity, or clinical response.

Clinical efficacy in patients with bone metastases from solid tumours

Efficacy and safety of 120 mg XGEVA SC every 4 weeks or 4 mg zoledronic acid (dose-adjusted for reduced renal function) IV every 4 weeks were compared in three randomised, double blind, active controlled studies, in IV-bisphosphonate naïve patients with advanced malignancies involving bone: adults with breast cancer (study 1), other solid tumours or multiple myeloma (study 2), and castrate-resistant prostate cancer (study 3). Patients with prior history of ONJ or osteomyelitis of the jaw, an active dental or jaw condition requiring oral surgery, non-healed dental/oral surgery, or any planned invasive dental procedure, were not eligible for inclusion in these studies. The primary and secondary endpoints evaluated the occurrence of one or more skeletal related events (SREs).

XGEVA reduced the risk of developing a SRE, and developing multiple SREs (first and subsequent) in patients with bone metastases from solid tumours (see table 2).

Table 2: Efficacy results in patients with advanced malignancies involving bone

	Study 1 breast cancer		Study 2 other solid tumours** or multiple myeloma		Study 3 prostate cancer		Combined advanced cancer	
	XGEVA	zoledronic acid	XGEVA	zoledronic acid	XGEVA	zoledronic acid	XGEVA	zoledronic acid
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
First SRE								
Median time (months)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Difference in median time (months)	NA		4.2		3.5		8.2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.84 (0.71, 0.98) / 16		0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Non-inferiority / Superiority p-values	< 0.0001 [†] / 0.0101 [†]		0.0007 [†] / 0.0619 [†]		0.0002 [†] / 0.0085 [†]		< 0.0001 / < 0.0001	
Proportion of subjects (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
First and subsequent SRE*								
Mean number/patient	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
Rate ratio (95% CI) / RRR (%)	0.77 (0.66, 0.89) / 23		0.90 (0.77, 1.04) / 10		0.82 (0.71, 0.94) / 18		0.82 (0.75, 0.89) / 18	
Superiority p-value	0.0012 [†]		0.1447 [†]		0.0085 [†]		< 0.0001	
SMR per Year	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
First SRE or HCM								
Median time (months)	NR	25.2	19.0	14.4	20.3	17.1	26.6	19.4
HR (95% CI) / RRR (%)	0.82 (0.70, 0.95) / 18		0.83 (0.71, 0.97) / 17		0.83 (0.72, 0.96) / 17		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Superiority p-value	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001	
First radiation to bone								
Median time (months)	NR	NR	NR	NR	NR	28.6	NR	33.2
HR (95% CI) / RRR (%)	0.74 (0.59, 0.94) / 26		0.78 (0.63, 0.97) / 22		0.78 (0.66, 0.94) / 22		0.77 (0.69, 0.87) / 23	
Superiority p-value	0.0121		0.0256		0.0071		< 0.0001	

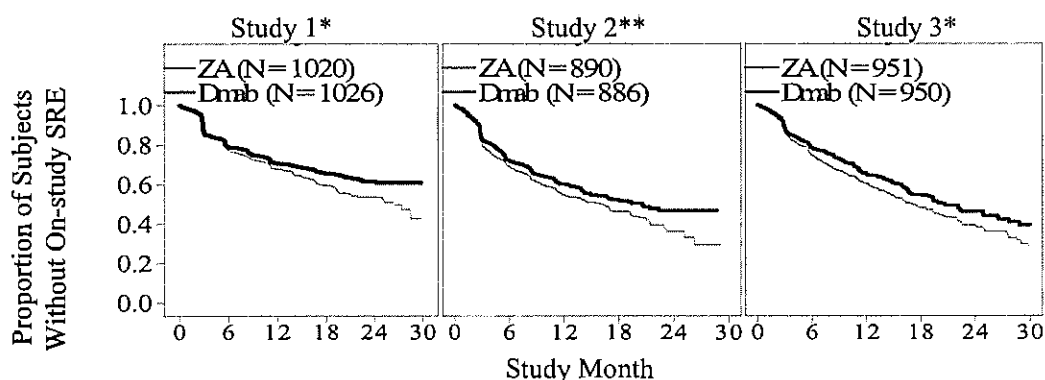
NR = not reached; NA = not available; HCM = hypercalcaemia of malignancy; SMR = skeletal morbidity rate; HR = Hazard Ratio; RRR = Relative Risk Reduction [†]Adjusted p-values are presented for Studies 1, 2 and 3 (first SRE and first and subsequent SRE endpoints); *Accounts for all skeletal events over time; only events occurring ≥ 21 days after the previous event are counted.

** Including NSCLC, renal cell cancer, colorectal cancer, small cell lung cancer, bladder cancer, head and neck cancer, GI/genitourinary cancer and others, excluding breast and prostate cancer

Figure 1. Kaplan-Meier plots of time to first on-study SRE

ZA – Zoledronic Acid 4 mg Q4W

Dmab – Denosumab 120 mg Q4W



N = Number of subjects randomised

*= Statistically significant for superiority; **= Statistically significant for non-inferiority

Disease progression and overall survival

Disease progression was similar between XGEVA and zoledronic acid in all three studies and in the pre-specified analysis of all three-studies combined.

In all three studies overall survival was balanced between XGEVA and zoledronic acid in patients with advanced malignancies involving bone: patients with breast cancer (hazard ratio and 95% CI was 0.95 [0.81, 1.11]), patients with prostate cancer (hazard ratio and 95% CI was 1.03 [0.91, 1.17]), and patients with other solid tumours or multiple myeloma (hazard ratio and 95% CI was 0.95 [0.83, 1.08]). A post-hoc analysis in study 2 (patients with other solid tumours or multiple myeloma) examined overall survival for the 3 tumour types used for stratification (non-small cell lung cancer, multiple myeloma, and other). Overall survival was longer for XGEVA in non-small cell lung cancer (hazard ratio [95% CI] of 0.79 [0.65, 0.95]; n = 702) and longer for zoledronic acid in multiple myeloma (hazard ratio [95% CI] of 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180) and similar between XGEVA and zoledronic acid in other tumour types (hazard ratio [95% CI] of 1.08 (0.90, 1.30); n = 894). This study did not control for prognostic factors and anti-neoplastic treatments. In a combined pre-specified analysis from studies 1, 2 and 3, overall survival was similar between XGEVA and zoledronic acid (hazard ratio and 95% CI 0.99 [0.91, 1.07]) (see section 4.4).

Effect on pain

The time to pain improvement (i.e., ≥ 2 point decrease from baseline in BPI-SF worst pain score) was similar for denosumab and zoledronic acid in each study and the integrated analyses. In a post-hoc analysis of the combined dataset, the median time to worsening pain (> 4 -point worst pain score) in patients with mild or no pain at baseline was delayed for XGEVA compared to zoledronic acid (198 versus 143 days) (p = 0.0002).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with XGEVA in one or more subsets of the paediatric population in bone metastases (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following SC administration, bioavailability was 62% and denosumab displayed non-linear pharmacokinetics with dose over a wide dose range, but approximately dose-proportional increases in exposure for doses of 60 mg (or 1 mg/kg) and higher. The non-linearity is likely due to a saturable target-mediated elimination pathway of importance at low concentrations.

With multiple doses of 120 mg every 4 weeks an approximate 2-fold accumulation in serum denosumab concentrations was observed and steady-state was achieved by 6 months, consistent with time-independent pharmacokinetics. In subjects who discontinued 120 mg every 4 weeks, the mean half-life was 28 days (range 14 to 55 days).

A population pharmacokinetic analysis did not indicate clinically significant changes in the systemic exposure of denosumab at steady state with respect to age (18 to 87 years), race/ethnicity (Blacks, Hispanics, Asians and Caucasians explored), gender or solid tumour types. Increasing body weight was associated with decreases in systemic exposure, and vice versa. The alterations were not considered clinically relevant, since pharmacodynamic effects based on bone turnover markers were consistent across a wide range of body weight.

Denosumab is composed solely of amino acids and carbohydrates as native immunoglobulin and is unlikely to be eliminated via hepatic metabolic mechanisms. Its metabolism and elimination are expected to follow the immunoglobulin clearance pathways, resulting in degradation to small peptides and individual amino acids.

Special populations

No overall differences in safety or efficacy were observed between geriatric patients and younger patients. Controlled clinical studies of XGEVA in patients with advanced malignancies involving bone over age 65 revealed similar efficacy and safety in older and younger patients. No dose adjustment is required in elderly patients.

In a study of 55 patients without advanced cancer but with varying degrees of renal function, including patients on dialysis, the degree of renal impairment had no effect on the pharmacokinetics of denosumab. There is no need for renal monitoring when receiving XGEVA.

No specific study in patients with hepatic impairment was performed. In general, monoclonal antibodies are not eliminated via hepatic metabolic mechanisms. The pharmacokinetics of denosumab is not expected to be affected by hepatic impairment.

The pharmacokinetic profile in paediatric populations has not been assessed.

5.3 Preclinical safety data

Since the biological activity of denosumab in animals is specific to nonhuman primates, evaluation of genetically engineered (knockout) mice or use of other biological inhibitors of the RANK/RANKL pathway, such as OPG-Fc and RANK-Fc, were used to evaluate the pharmacodynamic properties of denosumab in rodent models.

In mouse bone metastasis models of oestrogen receptor positive and negative human breast cancer, prostate cancer and non small cell lung cancer, OPG-Fc reduced osteolytic, osteoblastic, and osteolytic/osteoblastic lesions, delayed formation of *de novo* bone metastases, and reduced skeletal tumour growth. When OPG-Fc was combined with hormonal therapy (tamoxifen) or chemotherapy (docetaxel) in these models, there was additive inhibition of skeletal tumour growth in breast, and prostate or lung cancer respectively. In a mouse model of mammary tumour induction, RANK-Fc reduced hormone-induced proliferation in mammary epithelium and delayed tumour formation.

Standard tests to investigate the genotoxicity potential of denosumab have not been evaluated, since such tests are not relevant for this molecule. However, due to its character it is unlikely that denosumab has any potential for genotoxicity.

The carcinogenic potential of denosumab has not been evaluated in long-term animal studies.

In single and repeated dose toxicity studies in cynomolgus monkeys, denosumab doses resulting in 2.7 to 15 times greater systemic exposure than the recommended human dose had no impact on cardiovascular physiology, male or female fertility, or produced specific target organ toxicity. In an embryofoetal developmental study in cynomolgus monkeys, denosumab doses resulting in 9 times greater systemic exposure than the recommended human dose did not induce maternal toxicity or foetal harm during a period equivalent to the first trimester, although foetal lymph nodes were not examined (see section 4.6). During the second and third trimesters, when denosumab is expected to cross the placenta, potential maternal and foetal toxicity have not been assessed.

In preclinical bone quality studies in monkeys on long-term denosumab treatment, decreases in bone turnover were associated with improvement in bone strength and normal bone histology.

In male mice genetically engineered to express huRANKL (knock-in mice), which were subjected to a transcortical fracture, denosumab delayed the removal of cartilage and remodelling of the fracture callus compared to control, but biomechanical strength was not adversely affected.

In preclinical studies knockout mice lacking RANK or RANKL had an absence of lactation due to inhibition of mammary gland maturation (lobulo-alveolar gland development during pregnancy) and exhibited impairment of lymph node formation. Neonatal RANK/RANKL knockout mice exhibited decreased body weight, reduced bone growth, altered growth plates and lack of tooth eruption. Reduced bone growth, altered growth plates and impaired tooth eruption were also seen in studies of neonatal rats administered RANKL inhibitors, and these changes were partially reversible when dosing of RANKL inhibitor was discontinued. Adolescent primates dosed with denosumab at 2.7 and 15 times (10 and 50 mg/kg dose) the clinical exposure had abnormal growth plates. Therefore, treatment with denosumab may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetic acid, glacial*

Sodium hydroxide (for pH adjustment)*

Sorbitol (E420)

Water for injections

* Acetate buffer is formed by mixing acetic acid with sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

XGEVA may be stored at room temperature (up to 25°C) for up to 30 days in the original container. Once removed from the refrigerator, XGEVA must be used within this 30 day period.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

1.7 ml solution in a single use vial (type I glass) with stopper (fluoropolymer coated elastomeric) and seal (aluminium) with flip-off cap.

Pack size of one or four.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before administration, the XGEVA solution should be inspected visually. The solution may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles. Do not inject the solution if it is cloudy or discoloured. Do not shake excessively. To avoid discomfort at the site of injection, allow the vial to reach room temperature (up to 25°C) before injecting and inject slowly. Inject the entire contents of the vial. A 27 gauge needle is recommended for the administration of denosumab. Do not re-enter the vial.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>.

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

This leaflet was last approved in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu/>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Before administration, the XGEVA solution should be inspected visually. The solution may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles. Do not inject the solution if it is cloudy or discoloured. Do not shake excessively. To avoid discomfort at the site of injection, allow the vial to reach room temperature (up to 25°C) before injecting and inject slowly. Inject the entire contents of the vial. A 27 gauge needle is recommended for the administration of denosumab. Do not re-enter the vial.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

付録Ⅰ

製品特性概要

1. 医薬品名

XGEVA 120 mg 注射液

2. 成分及び含有量

バイアル1本 1.7 mL 中、デノスマブ 120 mg (70 mg/mL) を含有する。

デノスマブは、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いて製造される完全ヒト型モノクローナル IgG2 抗体である。

注意喚起が必要な添加物:

注射液 1.7 mL 中、D-ソルビトール (E420) 78 mg を含有する。

3. 剤型

注射液 (注射剤)

無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液であり、たん白質性の粒子を含むことがある。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

骨転移を有する成人固形癌患者の骨関連事象 (病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置) の予防。

4.2 用法・用量

用量

XGEVA は、120 mg を 4 週間に 1 回、大腿部、腹部、又は上腕に単回皮下注射することが推奨される。

高カルシウム血症が認められない限り、すべての患者に 500 mg 以上のカルシウム及び 400 IU 以上のビタミン D を補給すること (4.4 項を参照)。

腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者に対して用量調節の必要はない。透析患者又は重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満) のある患者に対する使用経験は限られている。

肝機能障害のある患者

肝機能障害のある患者を対象としたデノスマブの安全性及び有効性については検討されていない。

高齢患者 (65 歳以上)

高齢患者に対して用量調節の必要はない。

小児患者

小児患者（18歳未満）に対する XGEVA の投与は、安全性及び有効性が確立されていないため推奨されない。動物試験において、RANK/RANK リガンド（RANKL）を阻害すると骨成長阻害及び歯の萌出欠如が見られるが、これらの現象は RANKL 阻害を中断すると部分的に可逆性を示した。

用法

皮下投与

XGEVA の投与は医療従事者の責任下で行うこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症 hypersensitivity

重度の未治療低カルシウム血症 hypocalcaemia（4.4 項を参照）

4.4 警告及び使用上の注意

カルシウム及びビタミン D 補給

高カルシウム血症が認められない限り、すべての患者にカルシウム及びビタミン D を補給すること（4.2 項を参照）。

低カルシウム血症 hypocalcaemia

XGEVA の投与開始前から低カルシウム血症 hypocalcaemia が認められる場合は、投与開始前に低カルシウム血症 hypocalcaemia を是正すること。重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）のある患者又は透析を受けている患者では、低カルシウム血症 hypocalcaemia が発現するリスクが高い。これらの患者に対してはカルシウム値のモニタリングが推奨される。

XGEVA 投与中に低カルシウム血症 hypocalcaemia が発現した場合には、一時的にカルシウムの追加補給が必要になることがある。

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

主として骨病変を有する進行がん患者において、デノスマブ投与により、顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw（ONJ）が報告されている（4.8 項を参照）。

臨床試験で ONJ が発現した患者には、概して ONJ 危険因子（侵襲的な歯科処置[例えば、抜歯、歯科インプラント、口腔外科手術]、口腔衛生不良またはその他の未治療の歯科疾患、進行がん、感染症、併用療法[例えば、化学療法、コルチコステロイド薬、血管新生阻害薬、頭頸部への放射線療法]など）が認められた。上記のような歯及び顎の状態が持続している患者に XGEVA の投与を開始する前には、適切な歯科予防措置を講じる歯科検診を行うこと。投与中は、患者は侵襲的な歯科処置を極力避けること。

XGEVA の投与中には適切な方法口腔衛生管理を続けること。XGEVA の投与中に ONJ が疑われた患者又は ONJ を発現した患者は、歯科医又は口腔外科医の治療を受けること。これらの患者に

ONJ 治療のために広範な口腔外科手術を行うと、症状が悪化するおそれがある。

回避できない ONJ 危険因子が認められる患者及び XGEVA 投与中に ONJ が発現した患者に対しては、XGEVA を処方する前に各患者のリスク／ベネフィット評価を行うこと。

入院を要する皮膚感染症 skin infections（主に蜂巣炎 cellulitis）

骨病変を有する進行がん患者を対象とした臨床試験において、入院を要する皮膚感染症 skin infections（主に蜂巣炎 cellulitis）が報告された（4.8 項を参照）。蜂巣炎 cellulitis の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

その他

XGEVA を投与されている患者にデノスマブ含有の他の医薬品（骨粗鬆症に対して用いられるもの）を同時に投与しないこと。

XGEVA を投与されている患者に同時にビスフォスフォネート製剤を投与しないこと。

添加物に関する警告

まれに認められる遺伝性のフルクトース不耐症の患者には XGEVA を使用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は行っていない。

XGEVA について、標準的な抗がん治療との併用やビスフォスフォネート製剤の投与歴がある患者を対象とした臨床試験を実施した。デノスマブのトラフ血清中濃度及び薬力学（クレアチニンで補正した尿中 N-テロペプチド、uNTx/Cr）には、併用化学療法又はホルモン療法による臨床上問題となる変化は認められず、過去のビスフォスフォネート製剤静脈内投与でも臨床上問題となる変化は認められなかった。

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

XGEVA の妊婦への投与に関するデータは得られていない。生殖毒性に関する動物試験は十分には行われていない。RANKL を欠損させた遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス）を用いた試験から、RANKL（デノスマブの標的）の欠損により、胎児のリンパ節形成が阻害され、出生後に歯の萌出欠如及び骨成長が障害される可能性が示唆された。XGEVA は、妊婦及び避妊を行っていない妊娠の可能性のある女性への投与は推奨されない。

授乳

デノスマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。ノックアウトマウスを用いた試験により、妊娠中に RANKL が欠損すると乳腺の成熟が妨げられ、結果として分娩後に乳汁分泌が障害を受ける可能性が示唆された。授乳、XGEVA 投与のいずれを控えるかについては、新生児／

乳児に授乳することのベネフィットと母体が XGEVA の投与を受けるベネフィットの両者を考慮して決定すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対するデノスマブの影響についてはデータが得られていない。動物試験からは、受胎能に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

XGEVA は、自動車の運転及び機械操作能力に対しては影響がない、もしくは影響を無視できる。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

XGEVA の安全性は、骨病変を有する進行がん患者 5,931 名を対象に、骨関連事象発症の予防に関して XGEVA とゾレドロン酸の有効性及び安全性を比較検討した実薬対照臨床試験結果に基づき評価した。副作用を表 1 に示す。

副作用の集計

以下に示す分類は、3 つの第 III 相臨床試験及び 1 つの第 II 相臨床試験で副作用報告に用いられた分類方式である（表 1 を参照）：きわめて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、きわめてまれ（1/10,000 未満）。頻度分類、器官別大分類の各々の中で、副作用を重大なものから順に示す。

表 1 骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第 III 相実薬対照臨床試験及び
1 つの第 II 相実薬対照臨床試験で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	頻度分類	副作用
感染症及び寄生虫症 Infections and infestations	低頻度	蜂巣炎 Cellulitis ¹
免疫系障害 Immune system disorder	低頻度	薬物過敏症 Drug hypersensitivity
代謝及び栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	高頻度	低カルシウム血症 Hypocalcaemia ¹
	高頻度	低リン酸血症 Hypophosphataemia
呼吸器、胸郭、及び縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	きわめて高頻度	呼吸困難 Dyspnoea
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	きわめて高頻度	下痢 Diarrhoea
	高頻度	抜歯 Tooth extraction
皮膚及び皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissues disorders	高頻度	多汗症 Hyperhidrosis
筋骨格系及び結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	高頻度	顎骨壊死 Osteonecrosis of the jaw ¹

¹ 「副作用に関する説明」の項を参照。

副作用に関する説明

低カルシウム血症 Hypocalcaemia

骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第 III 相実薬対照臨床試験において、XGEVA の投与を受けた患者の 9.6%、ゾレドロン酸の投与を受けた患者の 5.0%で低カルシウム血症 hypocalcaemia が報告された。

グレード 3 の血清カルシウム濃度低下が XGEVA の投与を受けた患者の 2.5%、ゾレドロン酸の投与を受けた患者の 1.2%で、グレード 4 の血清カルシウム濃度低下が XGEVA の投与を受けた患者の 0.6%、ゾレドロン酸の投与を受けた患者の 0.2%で認められた（4.4 項を参照）。

顎骨壊死 (ONJ) Osteonecrosis of the jaw

骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第 III 相実薬対照臨床試験において、XGEVA の投与を受けた患者の 1.8%、ゾレドロン酸の投与を受けた患者の 1.3%で顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw が確認された。これらの患者の臨床的症状に投与群間で差は認められなかった。ONJ が確認された被験者の大部分（両投与群とも 81%）で、抜歯経験、口腔衛生状態不良、口腔内装置利用などがあった。さらに、大部分の被験者は、化学療法を受けている最中であつたか、もしくは化学療法を受けた経験があつた（4.4 項を参照）。特定の ONJ 危険因子が確認されている患者は、主要な試験の対象から除外された。

入院を要する皮膚感染症 skin infections（主に蜂巣炎 cellulitis）

骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第 III 相実薬対照臨床試験において、入院を要する皮膚感染症 skin infections（主に蜂巣炎 cellulitis）の発現率は、XGEVA の投与を受けた患者群

(0.9%)の方がゾレドロン酸の投与を受けた患者群(0.7%)と比較して高かった。

閉経後骨粗鬆症の女性を対象にした臨床試験において、入院を要する皮膚感染症 skin infections の発現率は、Prolia (デノスマブ 60 mg を 6 ヶ月に 1 回) 投与群では 0.4%、プラセボ投与群では 0.1%であった (4.4 項を参照)。

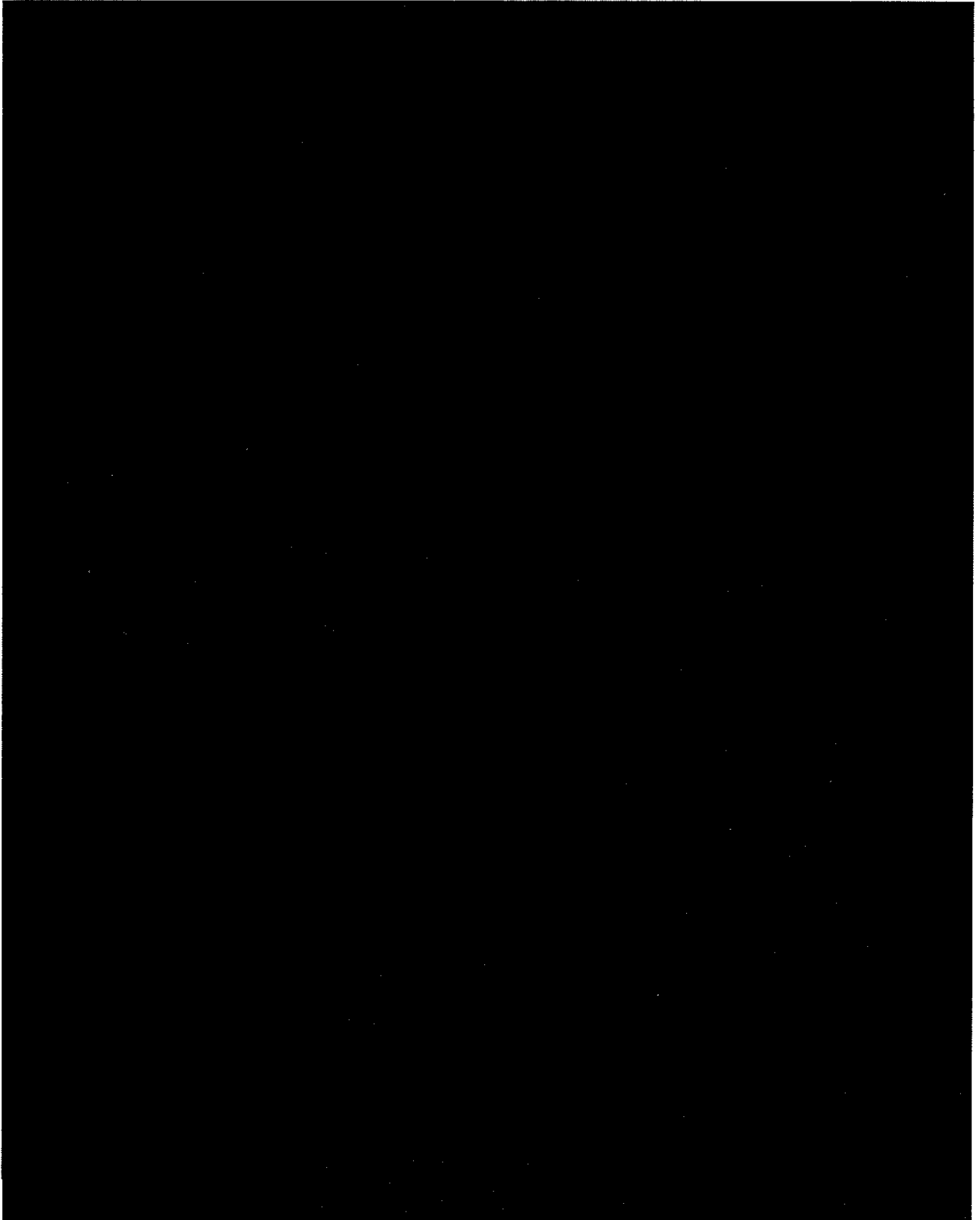
他の特別な集団

進行がんがなく、重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満) を伴う患者又は透析を受けている患者を対象とした臨床試験において、カルシウム補給を行わない場合に低カルシウム血症 hypocalcaemia の発現リスクが高かった。

4.9 過量投与

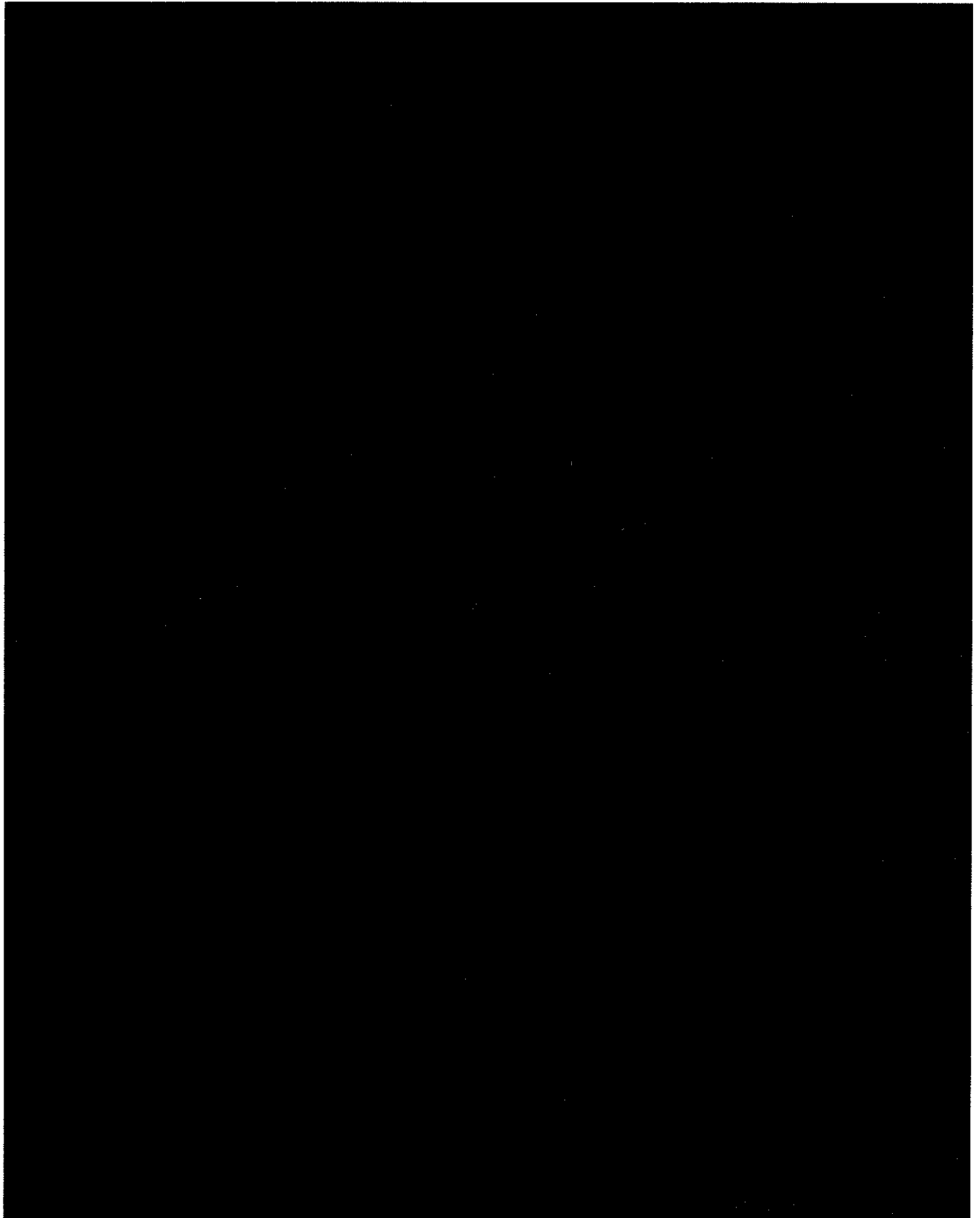
臨床試験で過量投与の経験はない。臨床試験では、XGEVA は「180 mg を 4 週間に 1 回」及び「週に 120 mg を 3 週間」の用量まで投与されている。

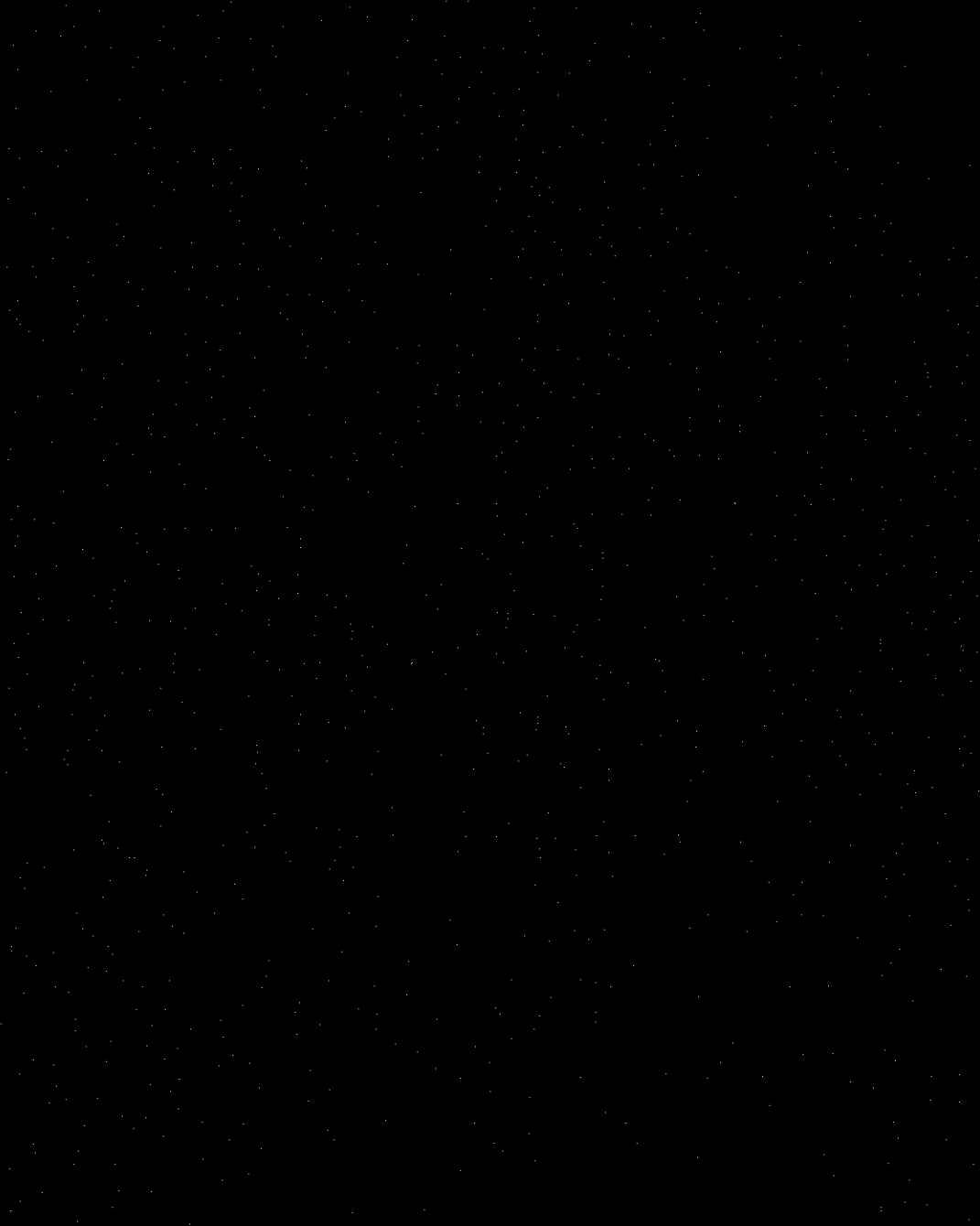




XGEVA Core Data Sheet (CDS)

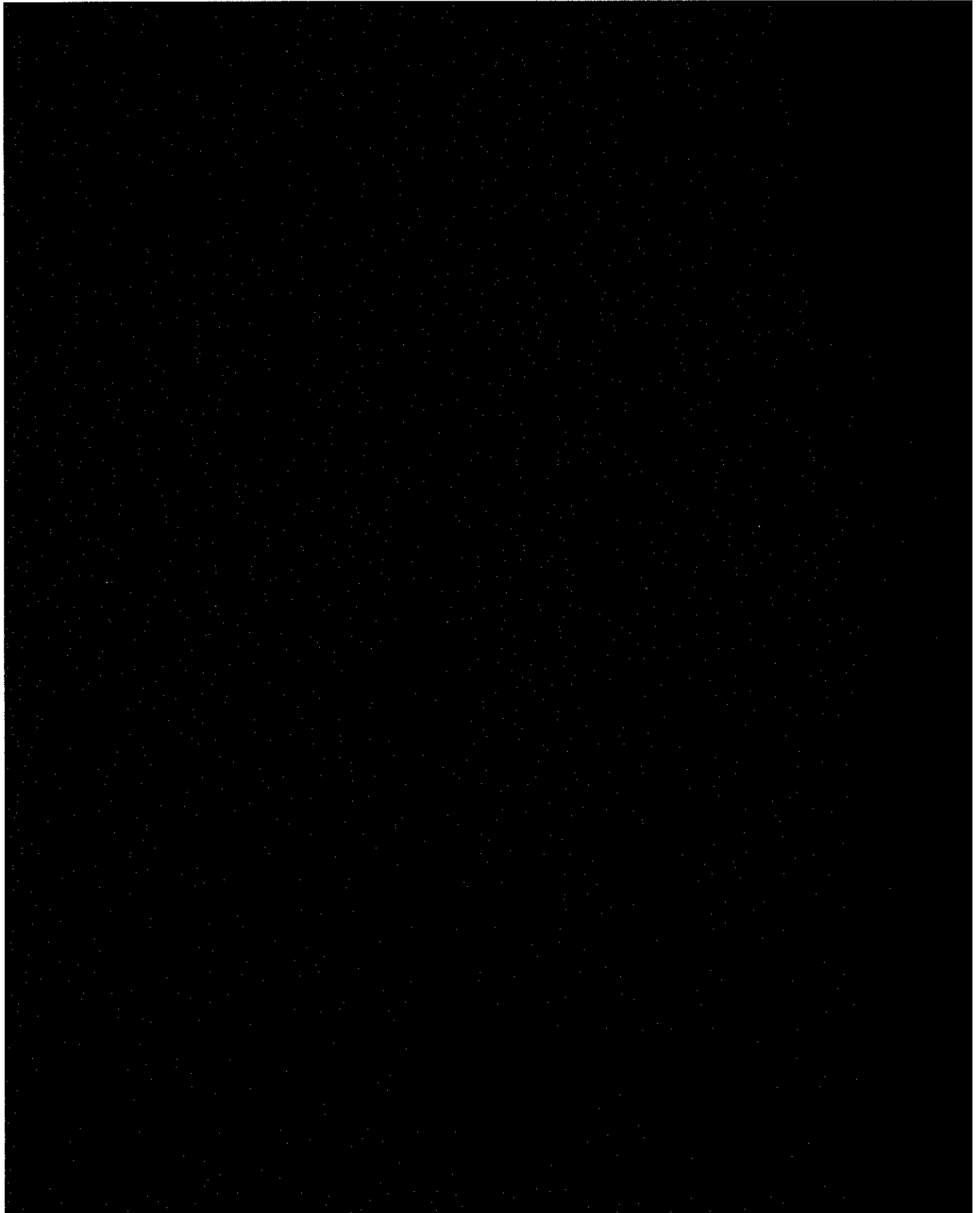
**Annotations, Comments and
Regional Variations
(as applicable)**



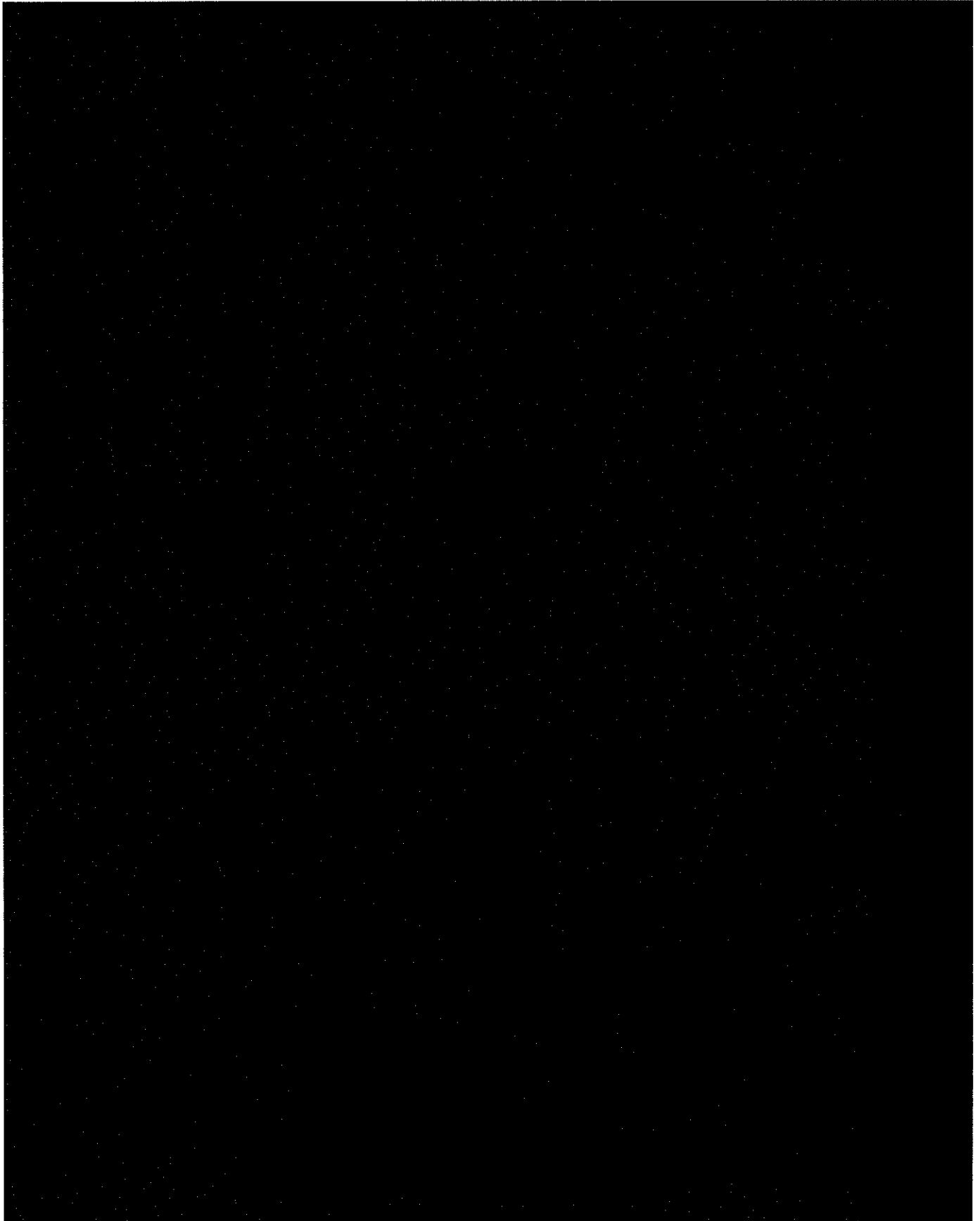


XGEVA Core Data Sheet (CDS) Annotations, Comments and Regional Variations (as applicable)

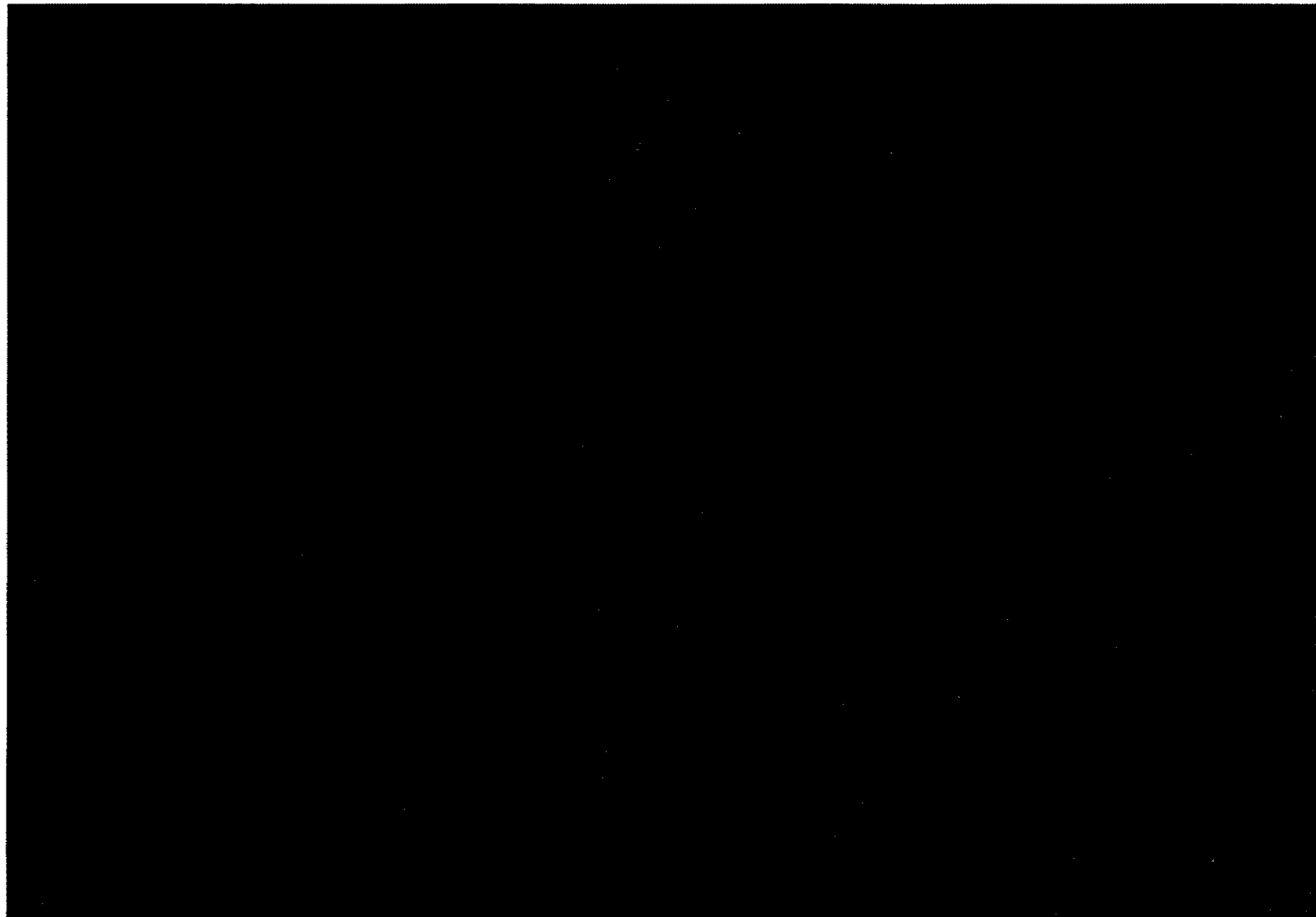
XGEVA Core Data Sheet (CDS) Annotations, Comments and Regional Variations (as applicable)



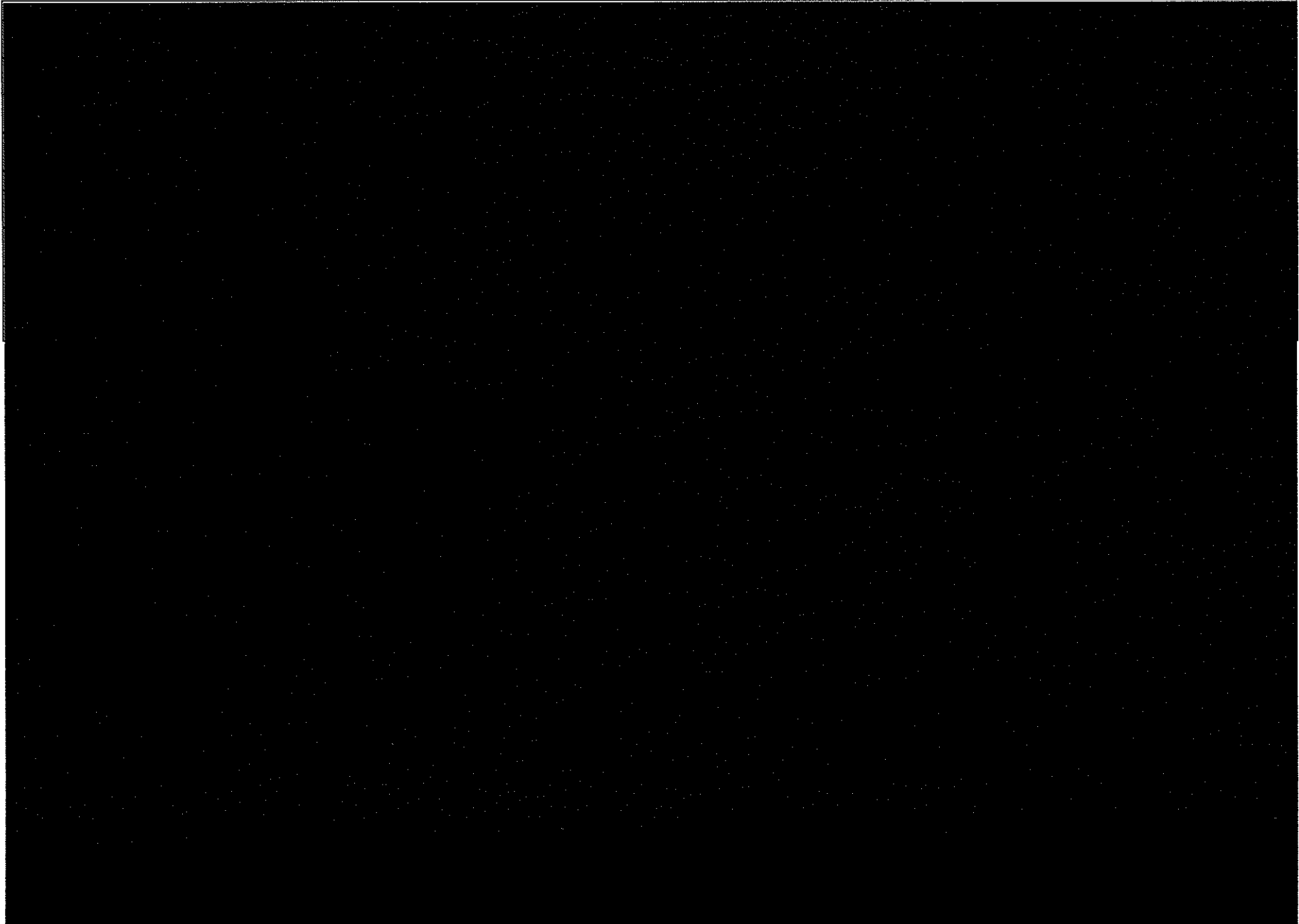
[illegible]



XGEVACore Data Sheet (CDS)

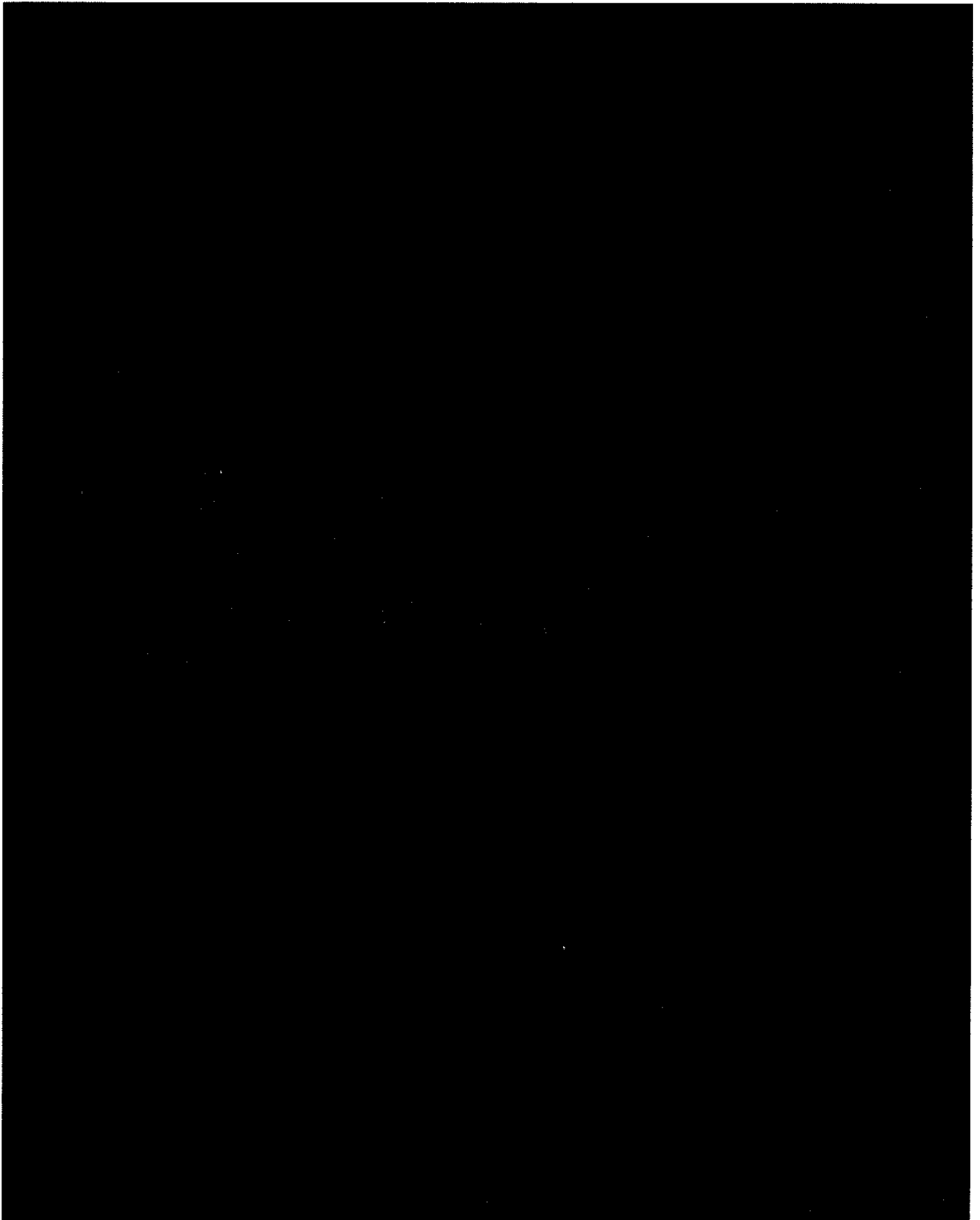


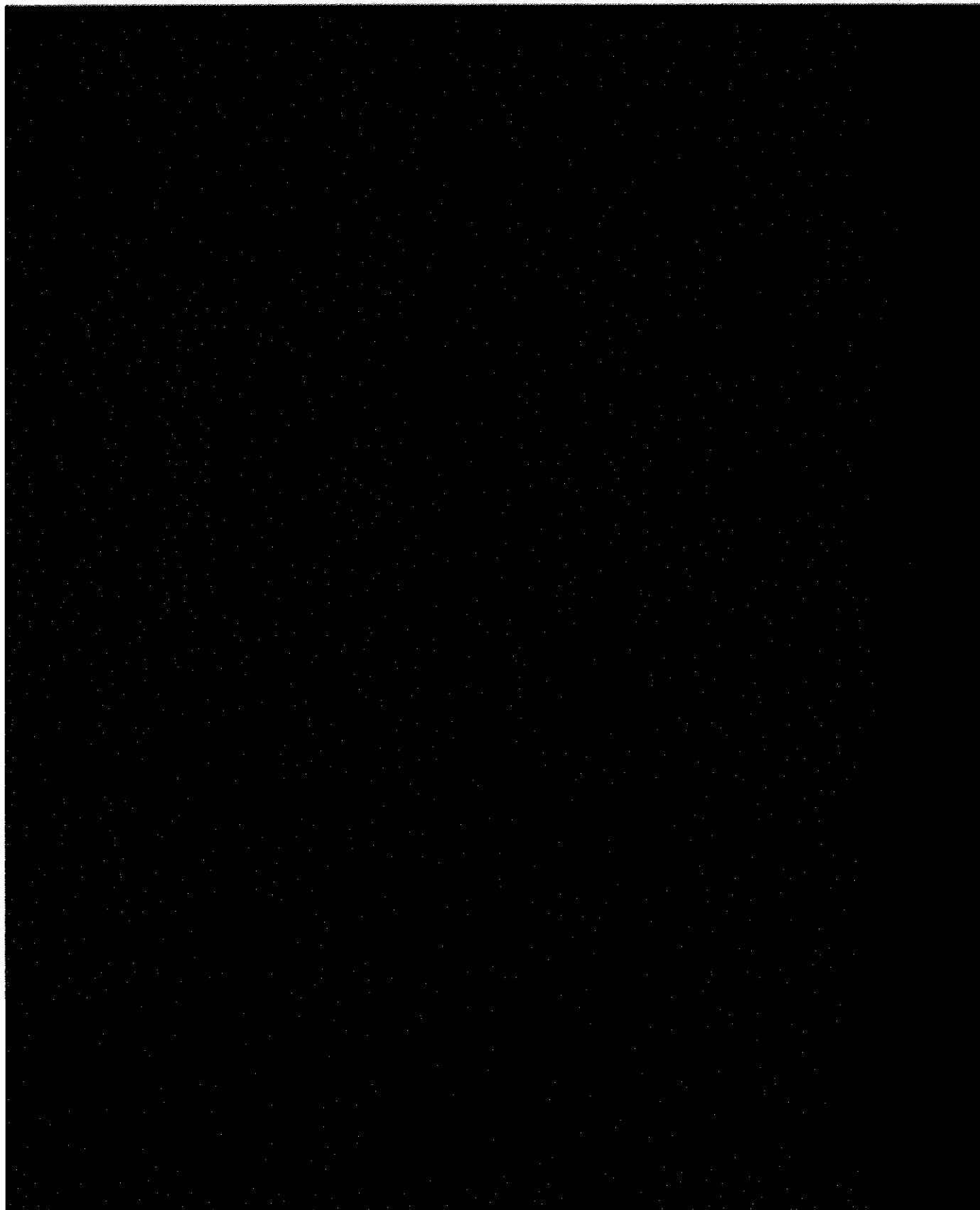
XGEVACore Data Sheet (CDS)



XGEVA Core Data Sheet (CDS)

**Annotations, Comments and
Regional Variations**
(as applicable)

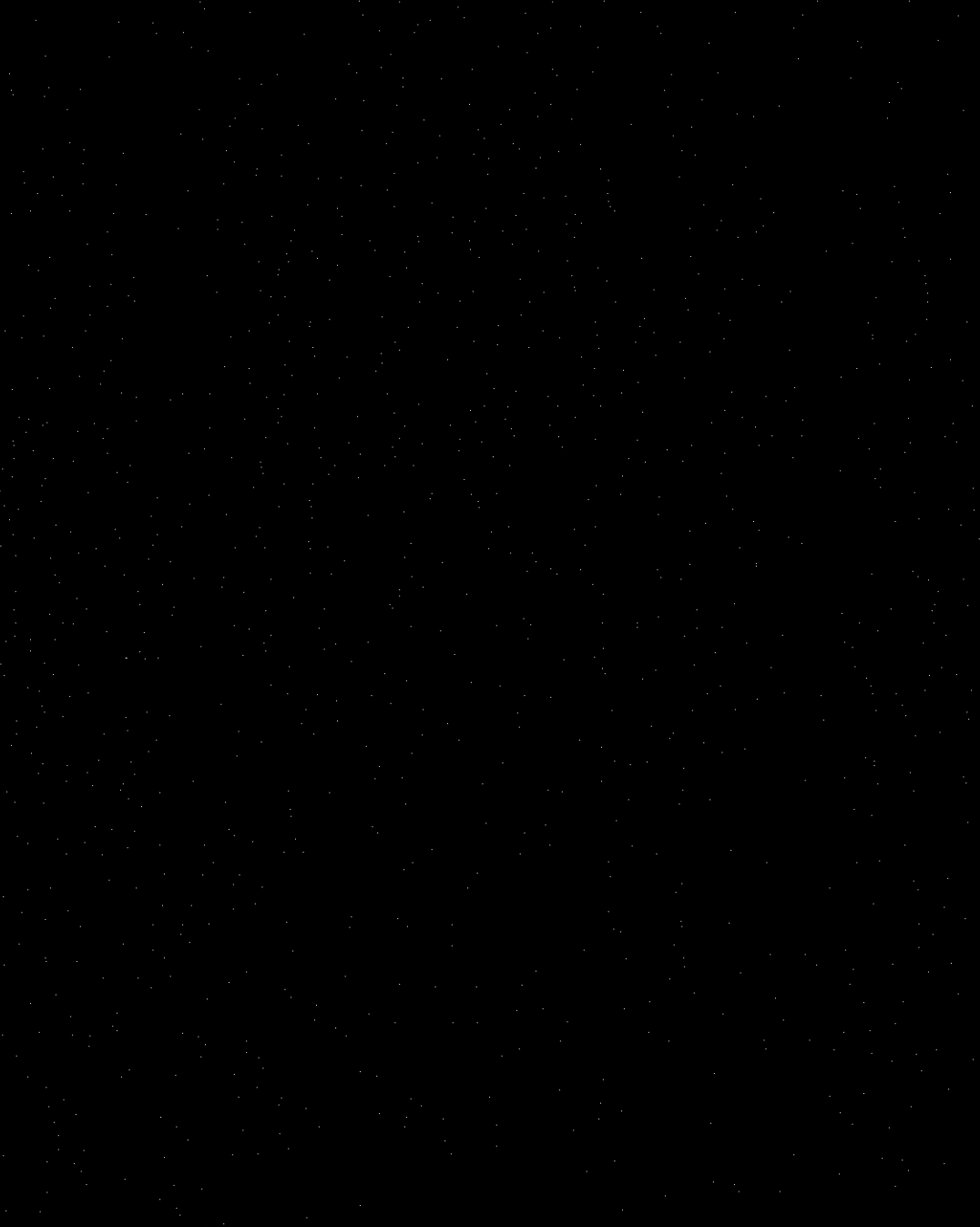


XGEVA Core Data Sheet (CDS)**Annotations, Comments and
Regional Variations
(as applicable)**

XGEVA Core Data Sheet (CDS)

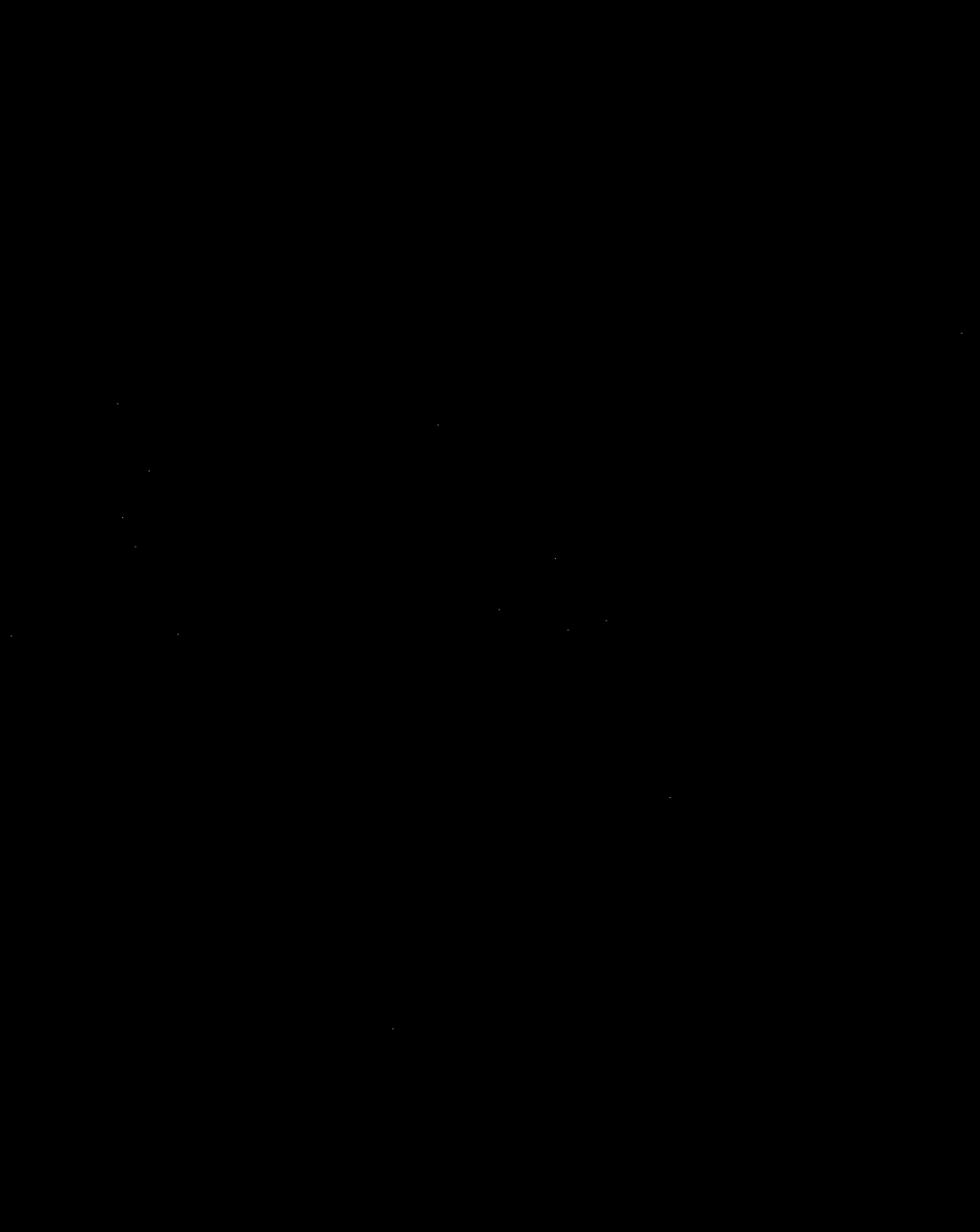
**Annotations, Comments and
Regional Variations**
(as applicable)

A large black rectangular area covering the majority of the page, indicating that the content has been redacted. The redaction is complete, obscuring all text and graphics that might have been present in the XGEVA Core Data Sheet (CDS) form.

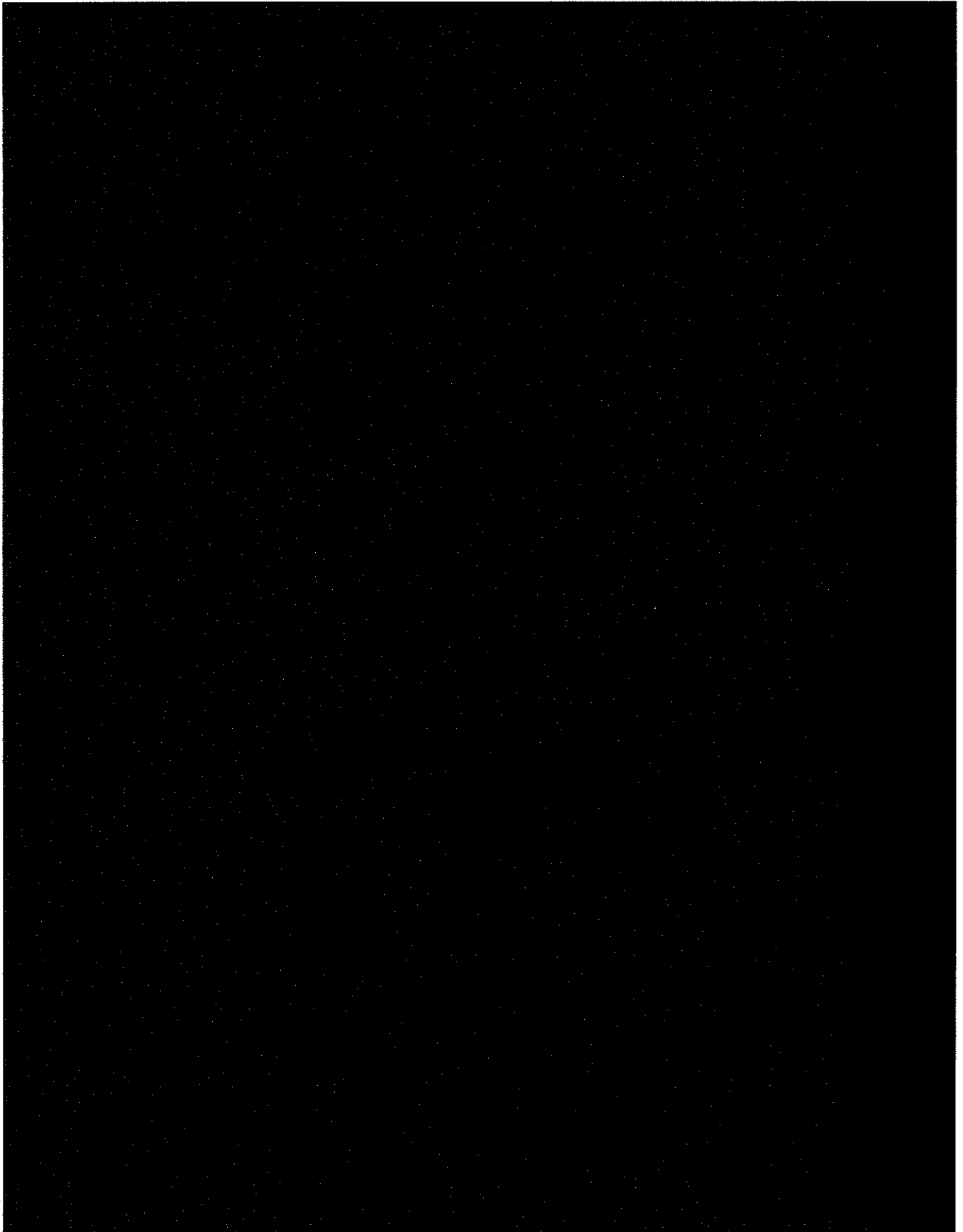


XGEVA Core Data Sheet (CDS)	Annotations, Comments and Regional Variations (as applicable)
------------------------------------	--

XGEVA Core Data Sheet (CDS)	Annotations, Comments and Regional Variations (as applicable)
------------------------------------	--



XGEVA Core Data Sheet (CDS)
Appendix 1: Adverse Reaction Incidence Rates from Phase 3 Clinical Trials



[illegible]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Prolia safely and effectively. See full prescribing information for Prolia.

Prolia™ (denosumab)

Injection, for subcutaneous use

Initial US Approval: 2010

INDICATIONS AND USAGE

Prolia is a RANK ligand (RANKL) inhibitor indicated for:

- Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture (1.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Prolia should be administered by a healthcare professional (2.1)
- Administer 60 mg every 6 months as a subcutaneous injection in the upper arm, upper thigh, or abdomen (2.1)
- Instruct patients to take calcium 1000 mg daily and at least 400 IU vitamin D daily (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Single-use prefilled syringe containing 60 mg in a 1 mL solution (3)
- Single-use vial containing 60 mg in a 1 mL solution (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypocalcemia (4.1, 5.1)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypocalcemia: Must be corrected before initiating Prolia. May worsen especially in patients with renal impairment. Adequately supplement patients with calcium and vitamin D (5.1)
- Serious infections including skin infections: May occur, including those leading to hospitalization. Advise patients to seek prompt medical

attention if they develop signs or symptoms of infection, including cellulitis (5.2)

- Dermatologic reactions: Dermatitis, rashes, and eczema have been reported. Consider discontinuing Prolia if severe symptoms develop (5.3)
- Osteonecrosis of the jaw: Has been reported with Prolia. Monitor for symptoms (5.4)
- Suppression of bone turnover: Significant suppression has been demonstrated. Monitor for consequences of bone oversuppression (5.5)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (> 5% and more common than placebo): back pain, pain in extremity, hypercholesterolemia, musculoskeletal pain, and cystitis. Pancreatitis has been reported in clinical trials (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. Pregnancy Surveillance Program available (8.1)
- Nursing mothers: May impair mammary gland development and lactation. Discontinue drug or nursing (8.3)
- Pediatric patients: Safety and efficacy not established (8.4)
- Renal impairment: No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. Patients with creatinine clearance < 30 mL/min or receiving dialysis are at risk for hypocalcemia. Supplement with calcium and vitamin D and consider monitoring serum calcium (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 06/2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
1.1	Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Recommended Dosage
2.2	Preparation and Administration
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
4.1	Hypocalcemia
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Hypocalcemia and Mineral Metabolism
5.2	Serious Infections
5.3	Dermatologic Adverse Reactions
5.4	Osteonecrosis of the Jaw
5.5	Suppression of Bone Turnover
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Renal Impairment
8.7	Hepatic Impairment

10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2	Animal Toxicology and/or Pharmacology
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Postmenopausal Women with Osteoporosis
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1	Hypocalcemia
17.2	Serious Infections
17.3	Dermatologic Reactions
17.4	Osteonecrosis of the Jaw
17.5	Schedule of Administration

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture

Prolia is indicated for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, or multiple risk factors for fracture; or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy. In postmenopausal women with osteoporosis, Prolia reduces the incidence of vertebral, nonvertebral, and hip fractures [*see Clinical Studies (14.1)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Prolia should be administered by a healthcare professional.

The recommended dose of Prolia is 60 mg administered as a single subcutaneous injection once every 6 months. Administer Prolia via subcutaneous injection in the upper arm, the upper thigh, or the abdomen. All patients should receive calcium 1000 mg daily and at least 400 IU vitamin D daily [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

If a dose of Prolia is missed, administer the injection as soon as the patient is available. Thereafter, schedule injections every 6 months from the date of the last injection.

2.2 Preparation and Administration

Visually inspect Prolia for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Prolia 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.

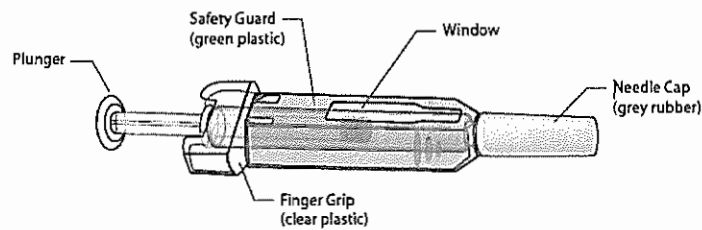
Latex Allergy: People sensitive to latex should not handle the grey needle cap on the single-use prefilled syringe, which contains dry natural rubber (a derivative of latex).

Prior to administration, Prolia 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 Prolia in any other way [*see How Supplied/Storage and Handling (16)*].

Instructions for Prefilled Syringe with Needle Safety Guard

IMPORTANT: In order to minimize accidental needlesticks, the Prolia single-use prefilled syringe will have a green safety guard; manually activate the safety guard after the injection is given.

DO NOT slide the green safety guard forward over the needle before administering the injection; it will lock in place and prevent injection.

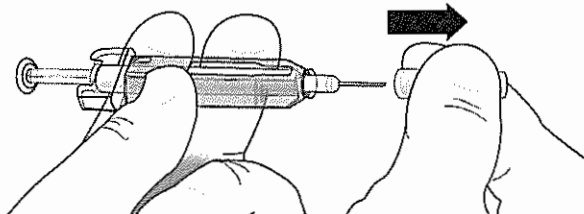


Activate the green safety guard (slide over the needle) after the injection.

The grey needle cap on the single use prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex); people sensitive to latex should not handle the cap.

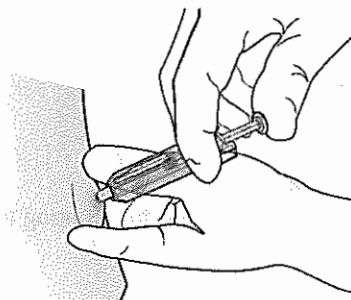
Step 1: Remove Grey Needle Cap

Remove needle cap.



Step 2: Administer Injection

Insert needle and inject all the liquid.



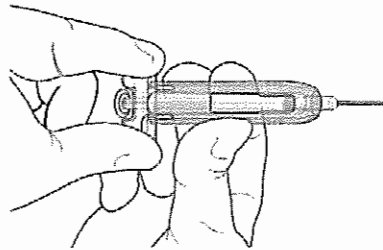
DO NOT put grey needle cap back on needle.

Step 3: Immediately Slide Green Safety Guard Over Needle

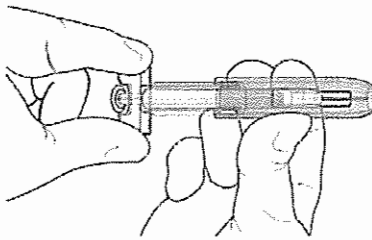
With the *needle pointing away from you*...

Hold the prefilled syringe by the clear plastic finger grip with one hand. Then, with the other hand, grasp the green safety guard by its base and gently slide it towards the needle until the green safety guard locks securely in place and/or you hear a “click.” **DO NOT** grip the green safety guard too firmly – it will move easily if you hold and slide it gently.

Hold clear finger grip.



Gently slide green safety guard over needle and lock securely in place. Do not grip green safety guard too firmly when sliding over needle.



Immediately dispose of the syringe and needle cap in the nearest sharps container. **DO NOT** put the needle cap back on the used syringe.

Instructions for Single-use Vial

For administration of Prolia from the single-use vial, use a 27-gauge needle to withdraw and inject the 1 mL dose. Do not re-enter the vial. Discard vial and any liquid remaining in the vial.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 1 mL of a 60 mg/mL solution in a single-use prefilled syringe
- 1 mL of a 60 mg/mL solution in a single-use vial

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypocalcemia

Pre-existing hypocalcemia must be corrected prior to initiating therapy with Prolia [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypocalcemia and Mineral Metabolism

Hypocalcemia may be exacerbated by the use of Prolia. Pre-existing hypocalcemia must be corrected prior to initiating therapy with Prolia. In patients predisposed to hypocalcemia and disturbances of mineral metabolism (e.g. history of hypoparathyroidism, thyroid surgery, parathyroid surgery, malabsorption syndromes, excision of small intestine, severe renal impairment [creatinine clearance < 30 mL/min] or receiving dialysis), clinical monitoring of calcium and mineral levels (phosphorus and magnesium) is highly recommended.

Hypocalcemia following Prolia administration is a significant risk in patients with severe renal impairment [creatinine clearance < 30 mL/min], or receiving dialysis. Instruct all patients with severe renal impairment, including those receiving dialysis, about the symptoms of hypocalcemia and the importance of maintaining calcium levels with adequate calcium and vitamin D supplementation.

Adequately supplement all patients with calcium and vitamin D [*see Dosage and Administration (2.1), Contraindications (4.1), Adverse Reactions (6.1), and Patient Counseling Information (17.1)*].

5.2 Serious Infections

In a clinical trial of over 7800 women with postmenopausal osteoporosis, serious infections leading to hospitalization were reported more frequently in the Prolia group than in the placebo group [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Serious skin infections, as well as infections of the abdomen, urinary tract, and ear, were more frequent in patients treated with Prolia. Endocarditis was also reported more frequently in Prolia-treated subjects. The incidence of opportunistic infections was balanced between placebo and Prolia groups, and the overall incidence of infections was similar between the treatment groups. Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of severe infection, including cellulitis.

Patients on concomitant immunosuppressant agents or with impaired immune systems may be at increased risk for serious infections. Consider the benefit-risk profile in such patients before treating with Prolia. In patients who develop serious infections while on Prolia, prescribers should assess the need for continued Prolia therapy.

5.3 Dermatologic Adverse Reactions

In a large clinical trial of over 7800 women with postmenopausal osteoporosis, epidermal and dermal adverse events such as dermatitis, eczema, and rashes occurred at a significantly higher rate in the Prolia group compared to the placebo group. Most of these events were not specific to the injection site [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Consider discontinuing Prolia if severe symptoms develop.

5.4 Osteonecrosis of the Jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ), which can occur spontaneously, is generally associated with tooth extraction and/or local infection with delayed healing. ONJ has been reported in patients receiving denosumab [*see Adverse Reactions (6.1)*]. A routine oral exam should be performed by the prescriber prior to initiation of Prolia treatment. A dental examination with appropriate preventive dentistry should be considered prior to treatment with Prolia in patients with risk factors for ONJ such as invasive dental procedures (e.g., tooth extraction, dental implants, oral surgery), diagnosis of cancer, concomitant therapies (e.g., chemotherapy, corticosteroids), poor oral hygiene, and co-morbid disorders (e.g., periodontal and/or other pre-existing dental disease, anemia, coagulopathy, infection, ill-fitting dentures). Good oral hygiene practices should be maintained during treatment with Prolia.

For patients requiring invasive dental procedures, clinical judgment of the treating physician and/or oral surgeon should guide the management plan of each patient based on individual benefit-risk assessment.

Patients who are suspected of having or who develop ONJ while on Prolia should receive care by a dentist or an oral surgeon. In these patients, extensive dental surgery to treat ONJ may exacerbate the condition. Discontinuation of Prolia therapy should be considered based on individual benefit-risk assessment.

5.5 Suppression of Bone Turnover

In clinical trials in women with postmenopausal osteoporosis, treatment with Prolia resulted in significant suppression of bone remodeling as evidenced by markers of bone turnover and bone histomorphometry [see *Clinical Pharmacology (12.2)*, *Clinical Studies (14.1)*]. The significance of these findings and the effect of long-term treatment with Prolia are unknown. The long-term consequences of the degree of suppression of bone remodeling observed with Prolia may contribute to adverse outcomes such as osteonecrosis of the jaw, atypical fractures, and delayed fracture healing. Monitor patients for these consequences.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed below and also elsewhere in the labeling:

- Hypocalcemia [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Serious Infections [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Dermatologic Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Osteonecrosis of the Jaw [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

The most common adverse reactions reported with Prolia are back pain, pain in extremity, musculoskeletal pain, hypercholesterolemia, and cystitis.

The most common adverse reactions leading to discontinuation of Prolia are breast cancer, back pain, and constipation.

The Prolia Postmarketing Active Safety Surveillance Program is available to collect information from prescribers on specific adverse events. Please see www.proliasafety.com or call 1-800-772-6436 for more information about this program.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Treatment of postmenopausal women with osteoporosis

The safety of Prolia in the treatment of postmenopausal osteoporosis was assessed in a 3-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of 7808 postmenopausal women aged 60 to 91 years. A total of 3876 women were exposed to placebo and 3886 women were exposed to Prolia administered subcutaneously once every 6 months as a single 60 mg dose. All women were instructed to take at least 1000 mg of calcium and 400 IU of vitamin D supplementation per day.

The incidence of all-cause mortality was 2.3% (n = 90) in the placebo group and 1.8% (n = 70) in the Prolia group. The incidence of nonfatal serious adverse events was 24.2% in the placebo group and 25.0% in the Prolia group. The percentage of patients who withdrew from the study due to adverse events was 2.1% and 2.4% for the placebo and Prolia groups, respectively.

Adverse reactions reported in $\geq 2\%$ of postmenopausal women with osteoporosis and more frequently in the Prolia-treated women than in the placebo-treated women are shown in the table below.

Table 1. Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Patients with Osteoporosis and More Frequently than in Placebo-treated Patients

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Prolia (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Anemia	129 (3.3)	107 (2.8)
CARDIAC DISORDERS		
Angina pectoris	101 (2.6)	87 (2.2)
Atrial fibrillation	79 (2.0)	77 (2.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS		
Vertigo	195 (5.0)	187 (4.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Abdominal pain upper	129 (3.3)	111 (2.9)
Flatulence	84 (2.2)	53 (1.4)
Gastroesophageal reflux disease	80 (2.1)	66 (1.7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Edema peripheral	189 (4.9)	155 (4.0)
Asthenia	90 (2.3)	73 (1.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Cystitis	228 (5.9)	225 (5.8)
Upper respiratory tract infection	190 (4.9)	167 (4.3)
Pneumonia	152 (3.9)	150 (3.9)
Pharyngitis	91 (2.3)	78 (2.0)
Herpes zoster	79 (2.0)	72 (1.9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Hypercholesterolemia	280 (7.2)	236 (6.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
Back pain	1347 (34.7)	1340 (34.6)
Pain in extremity	453 (11.7)	430 (11.1)
Musculoskeletal pain	297 (7.6)	291 (7.5)
Bone pain	142 (3.7)	117 (3.0)
Myalgia	114 (2.9)	94 (2.4)
Spinal osteoarthritis	82 (2.1)	64 (1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Prolia (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Sciatica	178 (4.6)	149 (3.8)
PSYCHIATRIC DISORDERS		
Insomnia	126 (3.2)	122 (3.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Rash	96 (2.5)	79 (2.0)
Pruritus	87 (2.2)	82 (2.1)

Hypocalcemia

Decreases in serum calcium levels to less than 8.5 mg/dL were reported in 0.4% women in the placebo group and 1.7% women in the Prolia group at the month 1 visit. The nadir in serum calcium level occurs at approximately day 10 after Prolia dosing in subjects with normal renal function.

In clinical studies, subjects with impaired renal function were more likely to have greater reductions in serum calcium levels compared to subjects with normal renal function. In a study of 55 patients with varying degrees of renal function, serum calcium levels < 7.5 mg/dL or symptomatic hypocalcemia were observed in 5 subjects. These included no subjects in the normal renal function group, 10% of subjects in the CrCL 50 to 80 mL/min group, 29% of subjects in the CrCL < 30 mL/min group, and 29% of subjects in the hemodialysis group. These subjects did not receive calcium and vitamin D supplementation. In a study of 4,550 postmenopausal women with osteoporosis, the mean change from baseline in serum calcium level 10 days after Prolia dosing was -5.5% in subjects with creatinine clearance < 30 mL/min vs. -3.1% in subjects with CrCL ≥ 30 mL/min.

Serious Infections

Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) is expressed on activated T and B lymphocytes and in lymph nodes. Therefore, a RANKL inhibitor such as Prolia may increase the risk of infection.

In the clinical study of 7808 postmenopausal women with osteoporosis, the incidence of infections resulting in death was 0.2% in both placebo and Prolia treatment groups. However, the incidence of nonfatal serious infections was 3.3% in the placebo group and 4.0% in the Prolia group. Hospitalizations due to serious infections in the abdomen (0.7% placebo vs. 0.9% Prolia), urinary tract (0.5% placebo vs. 0.7% Prolia), and ear (0.0% placebo vs. 0.1% Prolia) were reported. Endocarditis was reported in no placebo patients and 3 patients receiving Prolia.

Skin infections, including erysipelas and cellulitis, leading to hospitalization were reported more frequently in patients treated with Prolia (< 0.1% placebo vs. 0.4% Prolia).

There was no imbalance in the reporting of opportunistic infections.

Dermatologic Reactions

A significantly higher number of patients treated with Prolia developed epidermal and dermal adverse events (such as dermatitis, eczema, and rashes), with these events reported in 8.2% of placebo and 10.8%

of Prolia group ($p < 0.0001$). Most of these events were not specific to the injection site [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Osteonecrosis of the Jaw

ONJ has been reported in the osteoporosis clinical trial program in patients treated with Prolia [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Pancreatitis

Pancreatitis was reported in 4 patients (0.1%) in the placebo and 8 patients (0.2%) in the Prolia groups. Of these reports, one subject in the placebo group and all 8 subjects in the Prolia group had serious events including one death in the Prolia group. Several patients had a prior history of pancreatitis. The time from product administration to event occurrence was variable.

New Malignancies

The overall incidence of new malignancies was 4.3% in the placebo and 4.8% in the Prolia groups. New malignancies related to breast (0.7% placebo vs. 0.9% Prolia), reproductive (0.2% placebo vs. 0.5% Prolia), and gastrointestinal systems (0.6% placebo vs. 0.9% Prolia) were reported. A causal relationship to drug exposure has not been established.

Immunogenicity

Denosumab is a human monoclonal antibody. As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. Using an electrochemiluminescent bridging immunoassay, less than 1% (55 out of 8113) of patients treated with Prolia for up to 5 years tested positive for binding antibodies (including pre-existing, transient, and developing antibodies). None of the patients tested positive for neutralizing antibodies, as was assessed using a chemiluminescent cell-based in vitro biological assay. No evidence of altered pharmacokinetic profile, toxicity profile, or clinical response was associated with binding antibody development.

The incidence of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of a positive antibody (including neutralizing antibody) test result may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of antibodies to denosumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been conducted with Prolia.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of Prolia in pregnant women. In genetically engineered mice in which RANK ligand (RANKL) was turned off by gene removal (a “knockout mouse”), absence of RANKL (the target of denosumab) caused fetal lymph node agenesis and led to postnatal impairment of dentition and bone growth. Pregnant RANKL knockout mice also showed altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation postpartum [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Prolia is approved only for use in postmenopausal women. Prolia should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Women who become pregnant during Prolia treatment are encouraged to enroll in Amgen's Pregnancy Surveillance Program. Patients or their physicians should call 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) to enroll.

In an embryofetal developmental study, cynomolgus monkeys received subcutaneous denosumab weekly during organogenesis at doses up to 13-fold higher than the recommended human dose of 60 mg administered once every 6 months based on body weight (mg/kg). No evidence of maternal toxicity or fetal harm was observed. However, this study only assessed fetal toxicity during a period equivalent to the first trimester and fetal lymph nodes were not examined. Monoclonal antibodies are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Potential adverse developmental effects resulting from exposures during the second and third trimesters have not been assessed in animals [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Prolia is excreted into human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Prolia, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Maternal exposure to Prolia during pregnancy may impair mammary gland development and lactation based on animal studies in pregnant mice lacking the RANK/RANKL signaling pathway that have shown altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation postpartum [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

8.4 Pediatric Use

Prolia is not recommended in pediatric patients. The safety and effectiveness of Prolia in pediatric patients have not been established.

Treatment with Prolia may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition. In neonatal rats, inhibition of RANKL (the target of Prolia therapy) with a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) at doses ≤ 10 mg/kg was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. Adolescent primates dosed with denosumab at 10 and 50 times (10 and 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 60 mg administered once every 6 months, based on body weight (mg/kg), had abnormal growth plates [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in clinical studies of Prolia, 9943 patients (76%) were ≥ 65 years old, while 3576 (27%) were ≥ 75 years old. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

In clinical studies, patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or receiving dialysis were at greater risk of developing hypocalcemia. Consider the benefit-risk profile when administering Prolia to patients with severe renal impairment or receiving dialysis. Clinical monitoring of calcium and mineral levels (phosphorus and magnesium) is highly recommended. Adequate intake of calcium and vitamin D is important in patients with severe renal impairment or receiving dialysis [see *Warnings and Precautions* (5.1), *Adverse Reactions* (6.1), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No clinical studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of Prolia.

10 OVERDOSAGE

There is no experience with overdosage with Prolia.

11 DESCRIPTION

Prolia (denosumab) is a human IgG2 monoclonal antibody with affinity and specificity for human RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Denosumab has an approximate molecular weight of 147 kDa and is produced in genetically engineered mammalian (Chinese hamster ovary) cells.

Prolia is a sterile, preservative-free, clear, colorless to pale yellow solution.

Each 1 mL single-use prefilled syringe of Prolia contains 60 mg denosumab (60mg/mL solution), 4.7% sorbitol, 17 mM acetate, 0.01% polysorbate 20, Water for Injection (USP), and sodium hydroxide to a pH of 5.2.

Each 1 mL single-use vial of Prolia contains 60 mg denosumab (60 mg/mL solution), 4.7% sorbitol, 17 mM acetate, Water for Injection (USP), and sodium hydroxide to a pH of 5.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Prolia binds to RANKL, a transmembrane or soluble protein essential for the formation, function, and survival of osteoclasts, the cells responsible for bone resorption. Prolia prevents RANKL from activating its receptor, RANK, on the surface of osteoclasts and their precursors. Prevention of the RANKL/RANK interaction inhibits osteoclast formation, function, and survival, thereby decreasing bone resorption and increasing bone mass and strength in both cortical and trabecular bone.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies, treatment with 60 mg of Prolia resulted in reduction in the bone resorption marker serum type 1 C-telopeptide (CTX) by approximately 85% by 3 days, with maximal reductions occurring by 1 month. CTX levels were below the limit of assay quantitation (0.049 ng/mL) in 39-68% of subjects 1-3 months after dosing of Prolia. At the end of each dosing interval, CTX reductions were partially attenuated from a maximal reduction of $\geq 87\%$ to $\geq 45\%$ (range: 45% to 80%), as serum denosumab levels diminished, reflecting the reversibility of the effects of Prolia on bone remodeling. These effects were sustained with continued treatment. Upon reinitiation, the degree of inhibition of CTX by Prolia was similar to that observed in patients initiating Prolia treatment.

Consistent with the physiological coupling of bone formation and resorption in skeletal remodeling, subsequent reductions in bone formation markers (i.e., osteocalcin and procollagen type 1 N-terminal peptide [PINP]) were observed starting 1 month after the first dose of Prolia. After discontinuation of Prolia therapy, markers of bone resorption increased to levels 40-60% above pretreatment values but returned to baseline levels within 12 months.

12.3 Pharmacokinetics

In a study conducted in healthy male and female volunteers (n = 73, age range: 18 to 64 years) following a single subcutaneously administered Prolia dose of 60 mg after fasting (at least for 12 hours), the mean maximum denosumab concentration (C_{max}) was 6.75 mcg/mL (standard deviation [SD] = 1.89 mcg/mL). The median time to maximum denosumab concentration (T_{max}) was 10 days (range: 3 to 21 days). After C_{max} , serum denosumab concentrations declined over a period of 4 to 5 months with a mean half-life of 25.4 days (SD = 8.5 days; n = 46). The mean area-under-the-concentration-time curve up to 16 weeks ($AUC_{0-16 \text{ weeks}}$) of denosumab was 316 mcg-day/mL (SD = 101 mcg-day/mL).

No accumulation or change in denosumab pharmacokinetics with time was observed upon multiple dosing of 60 mg subcutaneously administered once every 6 months.

Prolia pharmacokinetics were not affected by the formation of binding antibodies.

A population pharmacokinetic analysis was performed to evaluate the effects of demographic characteristics. This analysis showed no notable differences in pharmacokinetics with age (in postmenopausal women), race, or body weight (36 to 140 kg).

Drug Interactions

No drug-drug interaction studies have been conducted with Prolia.

Specific Populations

Gender: Mean serum denosumab concentration-time profiles observed in a study conducted in healthy men ≥ 50 years were similar to those observed in a study conducted in postmenopausal women using the same dose regimen.

Age: The pharmacokinetics of denosumab was not affected by age across all populations studied whose ages ranged from 28-87 years.

Race: The pharmacokinetics of denosumab was not affected by race.

Renal Impairment: In a study of 55 patients with varying degrees of renal function, including patients on dialysis, the degree of renal impairment had no effect on the pharmacokinetics of denosumab; thus, dose adjustment for renal impairment is not necessary.

Hepatic Impairment: No clinical studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of denosumab.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

The carcinogenic potential of denosumab has not been evaluated in long-term animal studies.

Mutagenicity

The genotoxic potential of denosumab has not been evaluated.

Impairment of Fertility

Denosumab had no effect on female fertility or male reproductive organs in monkeys at doses that were 13- to 50-fold higher than the recommended human dose of 60 mg administered once every 6 months, based on body weight (mg/kg).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Prolia is an inhibitor of osteoclastic bone resorption via inhibition of RANKL.

In ovariectomized monkeys, once-monthly treatment with denosumab suppressed bone turnover and increased bone mineral density (BMD) and strength of cancellous and cortical bone at doses 50-fold higher than the recommended human dose of 60 mg administered once every 6 months, based on body weight (mg/kg). Bone tissue was normal with no evidence of mineralization defects, accumulation of osteoid, or woven bone.

Adolescent primates treated with denosumab at doses > 10 times (10 and 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 60 mg administered once every 6 months, based on mg/kg, had abnormal growth plates, considered to be consistent with the pharmacological activity of denosumab [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

Because the biological activity of denosumab in animals is specific to nonhuman primates, evaluation of genetically engineered (“knockout”) mice or use of other biological inhibitors of the RANK/RANKL pathway, namely OPG-Fc, provided additional information on the pharmacodynamic properties of denosumab. RANK/RANKL knockout mice exhibited absence of lymph node formation, as well as an absence of lactation due to inhibition of mammary gland maturation (lobulo-alveolar gland development during pregnancy). Neonatal RANK/RANKL knockout mice exhibited reduced bone growth and lack of tooth eruption. A corroborative study in 2-week-old rats given the RANKL inhibitor OPG-Fc also showed reduced bone growth, altered growth plates, and impaired tooth eruption. These changes were partially reversible in this model when dosing with the RANKL inhibitors was discontinued [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.4)].

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Postmenopausal Women with Osteoporosis

The efficacy and safety of Prolia in the treatment of postmenopausal osteoporosis was demonstrated in a 3-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Enrolled women had a baseline BMD T-score between -2.5 and -4.0 at either the lumbar spine or total hip. Women with other diseases (such as rheumatoid arthritis, osteogenesis imperfecta, and Paget’s disease) or on therapies that affect bone were excluded from this study. The 7808 enrolled women were aged 60 to 91 years with a mean age of 72 years. Overall, the mean baseline lumbar spine BMD T-score was -2.8 and 23% of women had a

vertebral fracture at baseline. Women were randomized to receive SC injections of either placebo (N = 3906) or Prolia 60 mg (N = 3902) once every 6 months. All women received at least 1000 mg calcium and 400 IU vitamin D supplementation daily.

The primary efficacy variable was the incidence of new morphometric (radiologically-diagnosed) vertebral fractures at 3 years. Vertebral fractures were diagnosed based on lateral spine radiographs (T4-L4) using a semiquantitative scoring method. Secondary efficacy variables included the incidence of hip fracture and nonvertebral fracture, assessed at 3 years.

Effect on Vertebral Fractures

Prolia significantly reduced the incidence of new morphometric vertebral fractures at 1, 2, and 3 years ($p < 0.0001$), as shown in Table 2. The incidence of new vertebral fractures at year 3 was 7.2% in the placebo-treated women compared to 2.3% for the Prolia-treated women. The absolute risk reduction was 4.8% and relative risk reduction was 68% for new morphometric vertebral fractures at year 3.

Table 2. The Effect of Prolia on the Incidence of New Vertebral Fractures

	Proportion of Women With Fracture (%) ⁺		Absolute Risk Reduction (%) [*] (95% CI)	Relative Risk Reduction (%) [*] (95% CI)
	Placebo N = 3691 (%)	Prolia N = 3702 (%)		
0-1 Year	2.2	0.9	1.4 (0.8, 1.9)	61 (42, 74)
0-2 Years	5.0	1.4	3.5 (2.7, 4.3)	71 (61, 79)
0-3 Years	7.2	2.3	4.8 (3.9, 5.8)	68 (59, 74)

^{*} Absolute risk reduction and relative risk reduction based on Mantel-Haenszel method adjusting for age group variable.

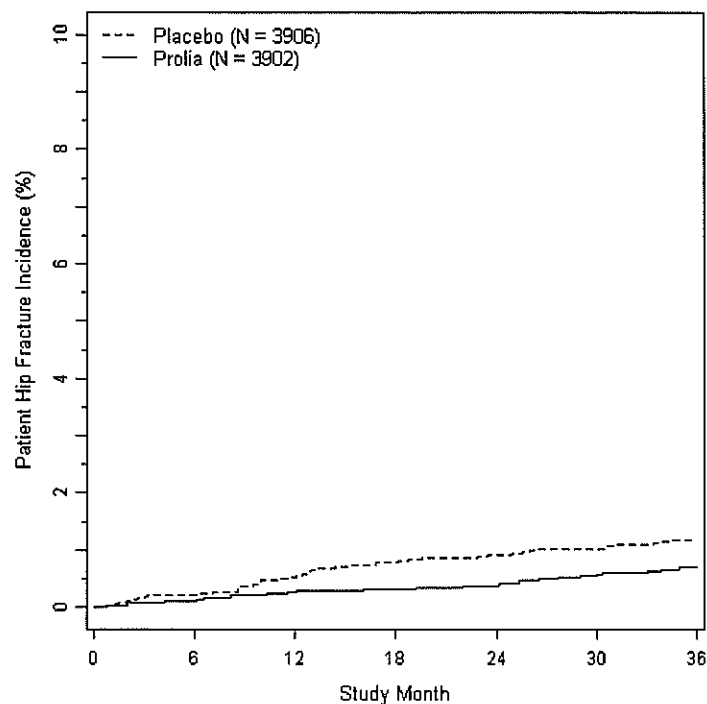
⁺ Event rates based on crude rates in each interval.

Prolia was effective in reducing the risk for new morphometric vertebral fractures regardless of age, baseline rate of bone turnover, baseline BMD, baseline history of fracture, or prior use of a drug for osteoporosis.

Effect on Hip Fractures

The incidence of hip fracture was 1.2% for placebo-treated women compared to 0.7% for Prolia-treated women at year 3. The age-adjusted absolute risk reduction of hip fractures was 0.3% with a relative risk reduction of 40% at 3 years ($p = 0.04$) (Figure 1).

Figure 1. Cumulative Incidence of Hip Fractures Over 3 Years



N = number of subjects randomized

Effect on Nonvertebral Fractures

Treatment with Prolia resulted in a significant reduction in the incidence of nonvertebral fractures (Table 3).

Table 3. The Effect of Prolia on the Incidence of Nonvertebral Fractures at Year 3

	Proportion of Women With Fracture (%) ⁺		Absolute Risk Reduction (%) (95% CI)	Relative Risk Reduction (%) (95% CI)
	Placebo N = 3906 (%)	Prolia N = 3902 (%)		
Nonvertebral fracture ¹	8.0	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	20 (5, 33) [*]

^{*} p-value = 0.01.

⁺ Event rates based on Kaplan-Meier estimates at 3 years.

¹ Excluding those of the vertebrae (cervical, thoracic, and lumbar), skull, facial, mandible, metacarpus, and finger and toe phalanges.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

Treatment with Prolia significantly increased BMD at all anatomic sites measured at 3 years. The treatment differences in BMD at 3 years were 8.8% at the lumbar spine, 6.4% at the total hip, and 5.2% at the femoral neck. Consistent effects on BMD were observed at the lumbar spine, regardless of baseline age, race, weight/body mass index (BMI), baseline BMD, and level of bone turnover.

After Prolia discontinuation, BMD returned to approximately baseline levels within 12 months.

Bone Histology and Histomorphometry

A total of 115 transiliac crest bone biopsy specimens were obtained from 92 postmenopausal women with osteoporosis at either month 24 and/or month 36 (53 specimens in Prolia group, 62 specimens in placebo group). Of the biopsies obtained, 115 (100%) were adequate for qualitative histology and 7 (6%) were adequate for full quantitative histomorphometry assessment.

Qualitative histology assessments showed normal architecture and quality with no evidence of mineralization defects, woven bone, or marrow fibrosis in patients treated with Prolia.

The presence of double tetracycline labeling in a biopsy specimen provides an indication of active bone remodeling, while the absence of tetracycline label suggests suppressed bone formation. In subjects treated with Prolia, 35% had no tetracycline label present at the month 24 biopsy and 38% had no tetracycline label present at the month 36 biopsy, while 100% of placebo-treated patients had double label present at both time points. When compared to placebo, treatment with Prolia resulted in virtually absent activation frequency and markedly reduced bone formation rates. However, the long-term consequences of this degree of suppression of bone remodeling are unknown.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Prolia is supplied in a single-use prefilled syringe with a safety guard or in a single-use vial. The grey needle cap on the single-use prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex).

60 mg/1 mL in a single-use prefilled syringe	1 per carton	NDC 55513-710-01
60 mg/1 mL in a single-use vial	1 per carton	NDC 55513-720-01

Store Prolia in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton. Do not freeze. Prior to administration, Prolia may be allowed to reach room temperature (up to 25°C/77°F) in the original container. Once removed from the refrigerator, Prolia must not be exposed to temperatures above 25°C/77°F and must be used within 14 days. If not used within the 14 days, Prolia should be discarded. Do not use Prolia after the expiry date printed on the label.

Protect Prolia from direct light and heat.

Avoid vigorous shaking of Prolia.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide.

17.1 Hypocalcemia

Adequately supplement patients with calcium and vitamin D and instruct them on the importance of maintaining serum calcium levels while receiving Prolia [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6)*]. Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of hypocalcemia.

17.2 Serious Infections

Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of infections, including cellulitis [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

17.3 Dermatologic Reactions

Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of dermatological reactions (dermatitis, rashes, and eczema) [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

17.4 Osteonecrosis of the Jaw

Advise patients to maintain good oral hygiene during treatment with Prolia and to inform their dentist prior to dental procedures that they are receiving Prolia. Patients should inform their physician or dentist if they experience persistent pain and/or slow healing of the mouth or jaw after dental surgery [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

17.5 Schedule of Administration

If a dose of Prolia is missed, administer the injection as soon as convenient. Thereafter, schedule injections every 6 months from the date of the last injection.



Manufactured by:

Amgen Manufacturing Limited, a subsidiary of Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799

This product, its production, and/or its use may be covered by one or more US Patents, including US Patent Nos. 6,740,522; 7,097,834; 7,364,736; and 7,411,050, as well as other patents or patents pending.

© 2010 Amgen Inc. All rights reserved.

1xxxxxx – v1

1 効能又は効果

1.1 骨折リスクが高い閉経後骨粗鬆症の治療

Prolia は、骨折リスクの高い（骨粗鬆症性骨折の既往又は骨折の危険因子を複数有する場合と定義）閉経後骨粗鬆症の治療、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効、又は不耐容の患者の治療に用いられる。閉経後骨粗鬆症の女性において、Prolia は椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の発現率を低下させる。

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

Prolia の投与は医療従事者が行うこと。

Prolia は、60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与することが推奨される。Prolia の皮下投与は、上腕、大腿上部、又は腹部に行う。患者はカルシウムを 1 日 1000 mg、ビタミン D を 1 日 400 IU 以上を摂取すること〔警告・使用上の注意（第 5.1 項）を参照〕。

Prolia を投与できなかった場合には、可能な限り早く投与すること。その後は、最後に投与を行った日から 6 ヶ月に 1 回の投与スケジュールを設定する。

2.2 調製及び投与

投与の前には Prolia に不溶性粒子及び変色がないか、目視で確認すること。Prolia は、無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液であり、たん白質性の粒子を含むことがある。溶液に変色、懸濁、もしくは多数の不溶性粒子又は不溶性異物が認められた場合は使用しないこと。

ラテックスアレルギー Latex Allergy: 単回投与用プレフィルドシリンジにかぶせてある灰色の注射針のキャップには、乾燥天然ゴム（ラテックス由来物）が含まれているため、ラテックスに対し過敏症のある人は本キャップを取り扱わないこと。

投与の前に Prolia を冷蔵庫から取り出して元の容器のまま室温（上限 25°C/77°F）に戻してもよい。室温に戻るのには通常、15～30 分かかる。他の方法で Prolia を室温に戻さないこと。

3 剤型及び含量

- 単回投与用プレフィルドシリンジ内に 1 mL の 60 mg/mL 濃度溶液を含む
- 単回投与用バイアル中に 1 mL の 60 mg/mL 濃度溶液を含む

4 禁忌

4.1 低カルシウム血症 hypocalcemia

投与開始前から低カルシウム血症 hypocalcemia が認められる場合は、Prolia の投与開始前に低カルシウム血症 hypocalcemia を是正すること〔警告及び使用上の注意（第 5.1 項）を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 低カルシウム血症 hypocalcemia とミネラル代謝

低カルシウム血症 hypocalcemia は Prolia の使用により悪化するおそれがある。投与開始前から低カルシウム血症が認められる場合は Prolia の投与開始前にカルシウム血症 hypocalcemia を是正すること。低カルシウム血症 hypocalcemia 及びミネラル代謝障害を起こしやすい患者（例えば、副甲状腺機能低下症、甲状腺手術、副甲状腺手術、吸収不良症候群、小腸切除、重度の腎機能障害〔クレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満〕の既往がある患者、透析を受けている患者）では、カルシウム及びミネラル（リン及びマグネシウム）値の臨床モニタリングが強く推奨される。

重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満）のある患者又は透析を受けている患者では、Prolia 投与後に低カルシウム血症 hypocalcemia が発現するリスクが高い。重度の腎機能障害患者（透析を受けている患者を含む）には、低カルシウム血症 hypocalcemia の症状を説明し、カルシウム及びビタミン D の十分な補給によりカルシウム値を維持することの重要性について指導すること。

すべての患者にカルシウム及びビタミン D を十分に補給すること。〔用量及び用法（第 2.1 項）、禁忌（第 4.1 項）、及び副作用（第 6.1 項）を参照〕。

5.2 重篤な感染症 serious infection

7800 名以上の閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした臨床試験では、プラセボ群と比較して Prolia 群で入院を要する重篤な感染症 serious infection の発現率が高かった〔副作用（第 6.1 項）を参照〕。重篤な皮膚感染症 serious skin infection、並びに腹部、尿路、及び耳の感染症 infection の発現率は Prolia 群において高かった。心内膜炎 endocarditis の発現率も Prolia 群で高かった。日和見感染 opportunistic infection の発現率にはプラセボ群と Prolia 群で差はみられず、感染症 infection の全発現率は投与群間で同程度であった。蜂巣炎 cellulitis などの重度の感染症 severe infection の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

免疫抑制剤を併用している患者又は免疫機能が低下している患者は、重篤な感染症 serious infection のリスクが高い。このような患者では、Prolia を投与する前にベネフィット／リスク評価を行うこと。Prolia 投与中に重篤な感染症 serious infection が発現した場合、医師は Prolia 投与の継続について判断すること。

5.3 皮膚関連の副作用

7800 名以上の閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした大規模臨床試験では、プラセボ群と比較して Prolia 群で表皮及び真皮の有害事象（皮膚炎 dermatitis、湿疹 eczema、発疹 rash など）の発現率が有意に高かった。これらの事象の大半は注射部位に特異的なものではなかった〔副作用（第 6.1 項）を参照〕。重度の症状が発現した場合には、Prolia 投与の中止を検討すること。

5.4 顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw (ONJ) は自然発生する可能性があるが、一般には抜歯又は治療遷延を伴う局所感染症と関連して発現する。デノスマブの投与を受けた患者で ONJ が報告されている〔副作用（第 6.1 項）を参照〕。医師は Prolia 投与を開始する前に、通常の口

腔検査を実施すること。ONJの危険因子（侵襲的な歯科処置〔例えば、抜歯、歯科インプラント、口腔外科手術〕、癌の罹患、併用療法〔例えば、化学療法、コルチコステロイド薬〕、口腔衛生不良、合併症〔例えば、歯周疾患又は他の未治療歯科疾患、貧血、凝血異常、感染症、不適合義歯〕など）を有する患者では、Prolia投与前に必要なに応じて適切な歯科予防処置を講じるための歯科検査を行うこと。Proliaの投与中は適切な方法で口腔衛生管理を続けること。

患者が侵襲的な歯科処置を必要とする場合には、各患者のベネフィット／リスク評価に基づき治療医又は口腔外科医の臨床的判断で治療方針を決めること。

Proliaの投与中にONJが疑われた患者又はONJが発現した患者は、歯科医又は口腔外科医の治療を受けること。これらの患者にONJの治療のために広範な口腔外科手術を行うと、症状が悪化するおそれがある。各患者のベネフィット／リスク評価に基づき、Prolia投与の中止を検討すること。

5.5 骨代謝回転の抑制

閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした臨床試験では、Prolia投与の結果、骨代謝マーカー及び骨組織形態計測において骨リモデリングの著しい抑制が認められた。これらの結果の意義及びProlia長期投与の影響は明らかになっていない。長期的には、Prolia投与群で認められた骨リモデリング抑制が、顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw、非定型骨折 atypical fractures、骨折治癒遅延といった有害事象発生に寄与する可能性がある。これらの事象の発生に関して、患者をモニタリングすること。

6 副作用

下記の重篤な副作用については本項で記載する他、本添付文書の他の項でも記載している：

- 低カルシウム血症 hypocalcemia [警告及び使用上の注意（第5.1項）を参照]
- 重篤な感染症 serious infection [警告及び使用上の注意（第5.2項）を参照]
- 皮膚関連の副作用 [警告及び使用上の注意（第5.3項）を参照]
- 顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw [警告及び使用上の注意（第5.4項）を参照]

Proliaで報告されている主な副作用は、背部痛 back pain、四肢痛 pain in extremity、筋骨格痛 musculoskeletal pain、高コレステロール血症 hypercholesterolemia、及び膀胱炎 cystitis である。

Proliaの投与中止に至った主な副作用は、乳癌 breast cancer、背部痛 back pain、及び便秘 constipation である。

Proliaの市販後安全性調査プログラム（Postmarketing Active Safety Surveillance Program）を実施しており、処方医から特定の有害事象に関する情報を収集している。本プログラムのより詳しい情報は、www.proliasafety.com もしくは 1-800-772-6436 にて確認できる。

6.1 臨床試験における使用成績

臨床試験は非常に様々な条件で実施されるため、ある薬剤の臨床試験においてみられた副作用の発現率を、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床使用時にみられる副作用の発現率を反映していないかもしれない。

閉経後骨粗鬆症の治療

閉経後骨粗鬆症の治療におけるProliaの安全性は、60～91歳の閉経後女性7808名を対象とした3年間の国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験で評価した。3876名にはプラセボ、3886名にはProlia（1回60 mg）を6ヵ月ごとに1回皮下投与した。すべての被験者に対し、カルシウムを1日1000 mg以上、ビタミンDを1日400 IU以上摂取するよう指導した。

全死亡の発現率は、プラセボ群2.3%（n = 90）、Prolia群1.8%（n = 70）であった。非致死性の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群24.2%、Prolia群25.0%であった。有害事象により試験を中止した患者の割合は、プラセボ群2.1%、Prolia群2.4%であった。

閉経後骨粗鬆症の女性の2%以上で報告され、プラセボ群と比べてProlia群で多く認められた副作用を下表に示す。

表1: 骨粗鬆症患者の2%以上に報告され、かつProlia群での発現がプラセボ群よりも高かった副作用

器官別大分類 基本語	Prolia (N = 3886) n (%)	プラセボ (N = 3876) n (%)
血液およびリンパ系障害 BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
貧血 anemia	129 (3.3)	107 (2.8)
心臓障害 CARDIAC DISORDERS		
狭心症 angina pectoris	101 (2.6)	87 (2.2)
心房細動 atrial fibrillation	79 (2.0)	77 (2.0)
耳および迷路障害 EAR AND LABYRINTH DISORDERS		
回転性めまい vertigo	195 (5.0)	187 (4.8)
胃腸障害 GASTROINTESTINAL DISORDERS		
上腹部痛 abdominal pain upper	129 (3.3)	111 (2.9)
鼓腸 Flatulence	84 (2.2)	53 (1.4)
胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease	80 (2.1)	66 (1.7)
全身障害および投与局所様態 GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
末梢性浮腫 edema peripheral	189 (4.9)	155 (4.0)
無力症 asthenia	90 (2.3)	73 (1.9)
感染症および寄生虫症 INFECTIONS AND INFESTATIONS		
膀胱炎 cystitis	228 (5.9)	225 (5.8)
上気道感染 upper respiratory tract infection	190 (4.9)	167 (4.3)

器官別大分類 基本語	Prolia (N = 3886) n (%)	プラセボ (N = 3876) n (%)
肺炎 pneumonia	152 (3.9)	150 (3.9)
咽頭炎 pharyngitis	91 (2.3)	78 (2.0)
帯状疱疹 herpes zoster	79 (2.0)	72 (1.9)
代謝および栄養障害 METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
高コレステロール血症 hypercholesterolemia	280 (7.2)	236 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
背部痛 back pain	1347 (34.7)	1340 (34.6)
四肢痛 pain in extremity	453 (11.7)	430 (11.1)
筋骨格痛 musculoskeletal pain	297 (7.6)	291 (7.5)
骨痛 bone pain	142 (3.7)	117 (3.0)
筋肉痛 myalgia	114 (2.9)	94 (2.4)
変形性脊椎炎 spinal osteoarthritis	82 (2.1)	64 (1.7)
神経系障害 NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
坐骨神経痛 sciatica	178 (4.6)	149 (3.8)
精神障害 PSYCHIATRIC DISORDERS		
不眠症 insomnia	126 (3.2)	122 (3.1)
皮膚および皮下組織障害 SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
発疹 rash	96 (2.5)	79 (2.0)
そう痒症 pruritus	87 (2.2)	82 (2.1)

低カルシウム血症 hypocalcemia

1ヵ月目の来院時の血清カルシウム値が8.5 mg/dL未満に低下した被験者はプラセボ群0.4%、Prolia群1.7%であった。腎機能が正常な被験者で血清カルシウム値が最も低かったのは、Prolia投与の約10日後である。

臨床試験では、腎機能障害を有する被験者は、腎機能正常の被験者と比較して、血清カルシウム値の低下が大きくなる傾向が認められた。様々な程度の腎機能障害を有する被験者 55 名を対象とした試験では、血清カルシウム値 7.5 mg/dL 未満又は症候性の低カルシウム血症 hypocalcemia が 5 名で認められた。この 5 名には、腎機能正常の被験者は含まれず、クレアチニン・クリアランス 50～80 mL/min 群、クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満群、血液透析群の発現率がそれぞれ 10%、29%、29%であった。これらの被験者はカルシウム及びビタミン D の補給を受けていなかった。閉経後骨粗鬆症の女性 4550 名を対象とした試験では、Prolia 投与 10 日後の血清カルシウム値のベースラインからの平均変化率は、クレア

チニン・クリアランス 30 mL/min 未満群で-5.5%であったのに対し、クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 以上群では-3.1%であった。

重篤な感染症 serious infection

NF- κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) は、活性化 T 及び B リンパ球、並びにリンパ節に発現している。したがって、Prolia のような RANKL 阻害剤は感染のリスクを高める可能性がある。

閉経後骨粗鬆症の女性 7808 名を対象とした臨床試験では、死に至った感染症 infection の発現率は、プラセボ群、Prolia 群とも 0.2%であった。しかし、非致死性の重篤な感染症 infection の発現率は、プラセボ群 3.3%、Prolia 群 4.0%であった。腹部（プラセボ群 0.7%に対し Prolia 群 0.9%）、尿路（プラセボ群 0.5%に対し Prolia 群 0.7%）、及び耳（プラセボ群 0.0%に対し Prolia 群 0.1%）の重篤な感染症 serious infection による入院が報告された。心内膜炎 endocarditis が報告された被験者数は、プラセボ群 0 名、Prolia 群 3 名であった。

入院を要する皮膚感染症 skin infection（丹毒 erysipelas、蜂巣炎 cellulitis など）の発現率は、Prolia 群が高かった（プラセボ群 0.1%未満に対し Prolia 群 0.4%）。

日和見感染 opportunistic infection の発現率に群間差は認められなかった。

皮膚反応

表皮及び真皮の有害事象（皮膚炎 dermatitis、湿疹 eczema、発疹 rash など）の発現例数は、Prolia 群が有意に多く、プラセボ群の 8.2%、Prolia 群の 10.8%で報告された ($P < 0.0001$)。これらの事象の大半は注射部位に特異的なものではなかった [警告及び使用上の注意 (第 5.3 項) を参照]。

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

骨粗鬆症の臨床試験プログラムの Prolia 投与群で ONJ が報告されている [警告及び使用上の注意 (第 5.4 項) を参照]。

膵炎 Pancreatitis

膵炎 pancreatitis は、プラセボ群 4 名 (0.1%)、Prolia 群 8 名 (0.2%) で報告された。これらのうち、プラセボ群 1 名 (0.1%) 及び Prolia 群全 8 名 (0.2%) では、Prolia 群 1 名の死亡を含む重篤な事象であった。数名の被験者には膵炎の既往があった。治験薬投与から事象発現までの期間に一定の傾向はみられなかった。

新規悪性腫瘍

新規悪性腫瘍の全発現率は、プラセボ群 4.3%、Prolia 群 4.8%であった。報告された新規悪性腫瘍は、乳房（プラセボ群 0.7%に対し Prolia 群 0.9%）、生殖器（プラセボ群 0.2%に対し Prolia 群 0.5%）、及び消化器系（プラセボ群 0.6%に対し Prolia 群 0.9%）に関連するものであった。薬剤曝露との因果関係は確立されていない。

免疫原性

デノスマブはヒトモノクローナル抗体である。たん白質製剤であるため、免疫原性の可能性がある。電気化学発光ブリッジング免疫学測定法により、最長 5 年間 Prolia の投与を受けた患者の 1%未満 (8113 名中 55 名) が結合抗体 (既存抗体、一過性抗体、及び出現抗体を含む) 陽性と判定された。細胞を用いた化学発光 in vitro 生物試験法で評価した結果、中和抗体陽性と判定された患者はいなかった。結合抗体の発生に伴う薬物動態プロファイル、毒性プロファイル、又は臨床効果の変化は認められなかった。

結合抗体の発生率は測定法の感度及び特異度に大きく左右される。また、抗体（中和抗体を含む）の陽性結果出現率は、測定手法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、及び基礎疾患を含めた幾つかの要因の影響を受けている可能性がある。このような理由から、デノスマブに対する抗体の発生率を他の製剤に対する抗体の発生率と比較することは適切ではない。

7 薬物相互作用

Proliaに関する臨床薬物間相互作用試験は行っていない。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

薬剤の胎児への危険度分類基準C

Proliaに関する妊婦を対象とした試験は実施していない。RANKL（デノスマブの標的）を欠損させた遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス）では、RANKLの欠損により、胎児リンパ節が形成されず、出生後に生歯及び骨成長が障害された。妊娠RANKLノックアウトマウスでは、母動物の乳腺の成熟にも異常が生じ、分娩後に乳汁分泌の低下が認められた〔特別な集団への投与（第8.3項）を参照〕。

Proliaは閉経後女性での使用のみが承認されている。妊婦には、治療上のベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合にのみProliaを投与すること。Proliaの投与中に妊娠した女性には、アムジェン社の妊娠調査プログラムへの登録を勧める。患者又は担当医は登録のため、1-800-77-AMGEN（1-800-772-6436）に電話すること。

胚胎発生試験で、推奨臨床用量（60 mg、6ヵ月ごと1回）の13倍までの用量（体重〔mg/kg〕換算）を器官形成期のカンクイザルにデノスマブを週1回皮下投与した。母体毒性又は胎児への悪影響は認められなかった。しかし、この試験では妊娠第1三半期に相当する期間のみで胎児毒性を評価しており、胎児リンパ節については評価しなかった。モノクローナル抗体の胎盤通過量は妊娠の進行に伴い線型に増加し、妊娠第3三半期で最大になる。妊娠第2及び第3三半期での曝露によって生じうる発生への有害な影響については動物では検討していない。

8.3 授乳婦

Proliaがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤がヒトの乳汁中に移行すること、授乳中の乳児に対してProliaによる重篤な副作用の可能性があることから、母体でのProliaの重要性を考慮し、授乳もしくはProliaの投与のいずれかを中止すること。

RANK/RANKLシグナル伝達経路が欠損した妊娠マウスを用いた動物試験で、母動物の乳腺の成熟に異常が生じて分娩後に乳汁分泌の障害が認められたことから、妊娠中に母体がProliaに曝露すると、乳腺の発達に障害が生じて、乳汁分泌が低下する可能性がある。

8.4 小児への投与

Proliaは小児患者では推奨されない。小児患者でのProliaの安全性及び有効性は確立されていない。

成長板がまだ閉鎖していない小児では、Proliaの投与により骨成長に障害、及び生歯の萌出が抑制されるおそれがある。ラット新生仔では、Fcに付着させたオステオプロテゲリン（OPG-Fc）を10 mg/kg以下の用量で投与してRANKL（Proliaの標的）を阻害すると、骨成長及び歯の萌出が抑制された。推奨臨床用量（60 mg、6ヵ月ごと1回）より体重（mg/kg）換算で10倍及び50倍高い用量（10及び50 mg/kg）のデノスマブを投与した青年期の霊長類では、成長板の異常が認められた。

8.5 高齢者への投与

Proliaの臨床試験の全患者中、9943名（76%）は65歳以上、3576名（27%）は75歳以上であった。これらの患者と65歳未満の患者との間で、安全性又は有効性に差は認められず、報告されている他の臨床経験でも、高齢患者と若年患者の間に効果に差は確認されなかったが、一部の高齢者において感受性が相対的に高い可能性は否定できない。

8.6 腎機能障害

腎機能障害のある患者に対して用量調節の必要はない。

臨床試験では、重度の腎機能障害のある患者（クレアチニン・クリアランス30 mL/min未満）又は透析を受けている患者では、低カルシウム血症 hypocalcemia を発現するリスクが高かった。重度の腎機能障害のある患者又は透析を受けている患者にProliaを投与する場合には、ベネフィット／リスクを考慮すること。カルシウム及びミネラル値（リン及びマグネシウム）の臨床モニタリングが強く推奨される。重度の腎機能障害のある患者又は透析を受けている患者では、カルシウム及びビタミンDを十分に摂取することが重要である〔警告及び使用上の注意（第5.1項）及び副作用（第6.1項）を参照〕。

8.7 肝機能障害

肝機能障害がProliaの薬物動態に与える影響を検討する臨床試験は実施していない。

10 過量投与

Proliaの過量投与の経験はない。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Prolia 60 mg solution for injection in a pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 60 mg of denosumab in 1 ml of solution (60 mg/ml).

Denosumab is a human monoclonal IgG2 antibody produced in a mammalian cell line (CHO) by recombinant DNA technology.

Excipients known to have a recognised action:

Each ml of solution contains 47 mg sorbitol (E420) (see section 4.4).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fractures. Prolia significantly reduces the risk of vertebral, non vertebral and hip fractures.

Treatment of bone loss associated with hormone ablation in men with prostate cancer at increased risk of fractures (see section 5.1). In men with prostate cancer receiving hormone ablation, Prolia significantly reduces the risk of vertebral fractures.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of Prolia is 60 mg administered as a single subcutaneous injection once every 6 months into the thigh, abdomen or back of arm.

Patients must be adequately supplemented with calcium and vitamin D (see section 4.4).

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with hepatic impairment

The safety and efficacy of denosumab have not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly Patients (age ≥ 65)

No dose adjustment is required in elderly patients.

Paediatric population

Prolia is not recommended in paediatric patients (age < 18) as the safety and efficacy of Prolia in these patients have not been established. Inhibition of RANK/RANK ligand (RANKL) in animal studies has been coupled to inhibition of bone growth and lack of tooth eruption (see also section 5.3).

Method of administration

Administration should be performed by an individual who has been adequately trained in injection techniques. For subcutaneous use.

The instructions for use, handling and disposal are given in section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypocalcaemia (see section 4.4).
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Calcium and Vitamin D supplementation

Adequate intake of calcium and vitamin D is important in all patients.

Precautions for use

Hypocalcaemia must be corrected by adequate intake of calcium and vitamin D before initiating therapy. Patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis are at greater risk of developing hypocalcaemia. Clinical monitoring of calcium levels is recommended for patients predisposed to hypocalcaemia.

Patients receiving Prolia may develop skin infections (predominantly cellulitis) leading to hospitalisation (see section 4.8). Patients should be advised to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of cellulitis.

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported in patients treated with denosumab or bisphosphonates, another class of anti-resorptive agents. Most cases have been in cancer patients; however some have occurred in patients with osteoporosis.

ONJ has been reported rarely in clinical studies in patients receiving denosumab at a dose of 60 mg every 6 months for osteoporosis.

There have been reports of ONJ in clinical studies in patients with advanced cancer treated with denosumab at the studied dose of 120 mg administered monthly. Known risk factors for ONJ include a diagnosis of cancer with bone lesions, concomitant therapies (e.g., chemotherapy, antiangiogenic biologics, corticosteroids, radiotherapy to head and neck), poor oral hygiene, dental extractions, and co-morbid disorders (e.g., pre-existing dental disease, anaemia, coagulopathy, infection) and previous treatment with bisphosphonates.

A dental examination with appropriate preventive dentistry should be considered prior to treatment with Prolia in patients with concomitant risk factors. While on treatment, these patients should avoid invasive dental procedures if possible.

Good oral hygiene practices should be maintained during treatment with Prolia. For patients who develop ONJ while on Prolia therapy, dental surgery may exacerbate the condition. If ONJ occurs during treatment with Prolia, use clinical judgment and guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk evaluation.

The needle cover of the pre-filled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions.

Warnings for Excipients

Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not use Prolia.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 60 mg i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

There are no clinical data on the co-administration of denosumab and hormone replacement therapy (oestrogen), however the potential for a pharmacodynamic interaction is considered to be low.

In postmenopausal women with osteoporosis the pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab were not altered by previous alendronate therapy, based on data from a transition study (alendronate to denosumab).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Prolia in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). In genetically engineered mice in which RANKL has been turned off by gene removal (a "knockout mouse"), studies suggest absence of RANKL (the target of denosumab – see section 5.1) could interfere with the development of lymph nodes in the foetus and could lead to postnatal impairment of dentition and bone growth (see section 5.3). Prolia is not recommended for use in pregnant women.

Breast-feeding

It is unknown whether denosumab is excreted in human milk. 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 on whether to abstain from breast-feeding or to abstain from therapy with Prolia should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the newborn/infant and the benefit of Prolia therapy to the woman.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Prolia has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Tabulated summary of adverse reactions

The safety of Prolia was evaluated in 10,534 postmenopausal women with osteoporosis (up to 5 years duration) and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation in phase II and III placebo-controlled clinical trials.

The following convention has been used for the classification of the adverse reactions reported in these phase II and III clinical studies (see table 1): very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$) based on 1-year event rates. Within each frequency grouping and system organ class, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions reported in phase II and phase III placebo-controlled clinical studies in women with postmenopausal osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation

MedDRA system organ class	Frequency category	Undesirable effect
Infections and infestations	Common Common Uncommon Uncommon Uncommon	Urinary tract infection Upper respiratory tract infection Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Ear infection
Metabolism and nutrition disorders	Very rare	Hypocalcaemia ¹
Nervous system disorders	Common	Sciatica
Eye disorders	Common	Cataracts ¹
Gastrointestinal disorders	Common	Constipation
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common Uncommon	Rash Eczema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Pain in extremity

¹ See section Description of selected adverse reactions

In a pooled analysis of data from all phase II and phase III placebo controlled studies, Influenza-like illness was reported with an event rate of 0.006 per subject year for denosumab and 0.003 per subject year for placebo. Although this imbalance was identified via the pooled analysis, it was not identified via the stratified analysis which was used to calculate the adverse reactions reported in table 1. There were no individual studies in which this imbalance was observed.

Description of selected adverse reactions

Hypocalcaemia

In two phase III placebo-controlled clinical trials in postmenopausal women with osteoporosis, approximately 0.05% (2 out of 4,050) of patients had declines of serum calcium levels (less than 1.88 mmol/l) following Prolia administration. Declines of serum calcium levels (less than 1.88 mmol/l) were not reported in the two phase III placebo-controlled clinical trials in patients receiving hormone ablation.

Skin infections

In phase III placebo-controlled clinical trials, the overall incidence of skin infections was similar in the placebo and the Prolia groups in postmenopausal women with osteoporosis (placebo [1.2%, 50 out of 4,041] versus Prolia [1.5%, 59 out of 4,050]) and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation (placebo [1.7%, 14 out of 845] versus Prolia [1.4%, 12 out of 860]). Skin infections leading to hospitalisation were reported in 0.1% (3 out of 4,041) of postmenopausal women with osteoporosis receiving placebo versus 0.4% (16 out of 4,050) of women receiving Prolia. These cases were predominantly cellulitis. Skin infections reported as serious adverse reactions were similar in the placebo (0.6%, 5 out of 845) and the Prolia (0.6%, 5 out of 860) groups in the breast and prostate cancer studies.

Osteonecrosis of the jaw

In the osteoporosis clinical trial program (8710 patients treated ≥ 1 year), ONJ was reported rarely with Prolia (see section 4.4).

Cataracts

In a single phase III placebo-controlled clinical trial in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT) an imbalance in cataract adverse events was observed (4.7%

denosumab, 1.2% placebo). No imbalance was observed in postmenopausal women with osteoporosis or in women undergoing aromatase inhibitor therapy for nonmetastatic breast cancer.

Diverticulitis

In a single phase III placebo-controlled clinical trial in patients with prostate cancer receiving ADT an imbalance in diverticulitis adverse events was observed (1.2% denosumab, 0% placebo). The incidence of diverticulitis was comparable between treatment groups in postmenopausal women with osteoporosis and in women undergoing aromatase inhibitor therapy for nonmetastatic breast cancer.

Other special populations

In clinical studies, patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis were at greater risk of developing hypocalcaemia in the absence of calcium supplementation. Adequate intake of calcium and vitamin D is important in patients with severe renal impairment or receiving dialysis (see section 4.4).

4.9 Overdose

There is no experience with overdose in clinical studies. Prolia has been administered in clinical studies using doses up to 180 mg every 4 weeks (cumulative doses up to 1,080 mg over 6 months), and no additional adverse reactions were observed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for the treatment of bone diseases – Other drugs affecting bone structure and mineralization, ATC code: M05BX04

Mechanism of action

Denosumab is a human monoclonal antibody (IgG2) that targets and binds with high affinity and specificity to RANKL, preventing activation of its receptor, RANK, on the surface of osteoclast precursors and osteoclasts. Prevention of the RANKL/RANK interaction inhibits osteoclast formation, function and survival, thereby decreasing bone resorption in cortical and trabecular bone.

Pharmacodynamic effects

Prolia treatment rapidly reduced the rate of bone turnover, reaching a nadir for the bone resorption marker serum type 1 C-telopeptides (CTX) (85% reduction) by 3 days, with reductions maintained over the dosing interval. At the end of each dosing interval, CTX reductions were partially attenuated from maximal reduction of $\geq 87\%$ to approximately $\geq 45\%$ (range 45-80%), reflecting the reversibility of Prolia's effects on bone remodelling once serum levels diminish. These effects were sustained with continued treatment. Bone turnover markers generally reached pre-treatment levels within 9 months after the last dose. Upon re-initiation, reductions in CTX by denosumab were similar to those observed in patients initiating primary denosumab treatment.

Immunogenicity

In clinical studies, neutralising antibodies have not been observed for Prolia. Using a sensitive immunoassay < 1% of patients treated with denosumab for up to 5 years tested positive for non neutralising binding antibodies with no evidence of altered pharmacokinetics, toxicity, or clinical response.

Treatment of osteoporosis in postmenopausal women

Efficacy and safety of Prolia administered once every 6 months for 3 years were investigated in postmenopausal women (7,808 women aged 60-91 years, of which 23.6% had prevalent vertebral fractures) with baseline bone mineral density (BMD) T-scores at the lumbar spine or total hip between -2.5 and -4.0 and a mean absolute 10-year fracture probability of 18.60% (deciles: 7.9-32.4%) for

major osteoporotic fracture and 7.22% (deciles: 1.4-14.9%) for hip fracture. Women with other diseases or on therapies that may affect bone were excluded from this study. Women received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

Effect on vertebral fractures

Prolia significantly reduced the risk of new vertebral fractures at 1, 2 and 3 years ($p < 0.0001$) (see table 2).

Table 2 The effect of Prolia on the risk of new vertebral fractures

	Proportion of women with fracture (%)		Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Relative risk reduction (%) (95% CI)
	Placebo n = 3,906	Prolia n = 3,902		
0-1 year	2.2	0.9	1.4 (0.8, 1.9)	61 (42, 74)**
0-2 years	5.0	1.4	3.5 (2.7, 4.3)	71 (61, 79)**
0-3 years	7.2	2.3	4.8 (3.9, 5.8)	68 (59, 74)*

* $p < 0.0001$, ** $p < 0.0001$ – exploratory analysis

Effect on hip fractures

Prolia demonstrated a 40% relative reduction (0.5% absolute risk reduction) in the risk of hip fracture over 3 years ($p < 0.05$). The incidence of hip fracture was 1.2% in the placebo group compared to 0.7% in the Prolia group at 3 years.

In a post-hoc analysis in women > 75 years, a 62% relative risk reduction was observed with Prolia (1.4% absolute risk reduction, $p < 0.01$).

Effect on all clinical fractures

Prolia significantly reduced fractures across all fracture types/groups (see table 3).

Table 3 The effect of Prolia on the risk of clinical fractures over 3 years

	Proportion of women with fracture (%) ⁺		Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Relative risk reduction (%) (95% CI)
	Placebo n = 3,906	Prolia n = 3,902		
Any clinical fracture ¹	10.2	7.2	2.9 (1.6, 4.2)	30 (19, 41)***
Clinical vertebral fracture	2.6	0.8	1.8 (1.2, 2.4)	69 (53, 80)***
Non-vertebral fracture ²	8.0	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	20 (5, 33)**
Major non-vertebral fracture ³	6.4	5.2	1.2 (0.1, 2.2)	20 (3, 34)*
Major osteoporotic fracture ⁴	8.0	5.3	2.7 (1.6, 3.9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0.05$; ** $p = 0.0106$ (secondary endpoint included in multiplicity adjustment), *** $p \leq 0.0001$

+ Event rates based on Kaplan-Meier estimates at 3 years.

- (1) Includes clinical vertebral fractures and non-vertebral fractures.
- (2) Excludes those of the vertebrae, skull, facial, mandible, metacarpus, and finger and toe phalanges.
- (3) Includes pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip.
- (4) Includes clinical vertebral, hip, forearm, and humerus fractures, as defined by the WHO.

In women with baseline femoral neck BMD ≤ -2.5 , Prolia reduced the risk of non-vertebral fracture (35% relative risk reduction, 4.1% absolute risk reduction, $p < 0.001$, exploratory analysis).

The reduction in the incidence of new vertebral fractures, hip fractures and non-vertebral fractures by Prolia over 3 years were consistent regardless of the 10-year baseline fracture risk.

Effect on bone mineral density

Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, versus placebo at 1, 2 and 3 years. Prolia increased BMD by 9.2% at the lumbar spine, 6.0% at the total hip, 4.8% at the femoral neck,

7.9% at the hip trochanter, 3.5% at the distal 1/3 radius and 4.1% at the total body over 3 years (all $p < 0.0001$).

In clinical studies examining the effects of discontinuation of Prolia, BMD returned to approximately pre-treatment levels and remained above placebo within 18 months of the last dose. These data indicate that continued treatment with Prolia is required to maintain the effect of the medicinal product. Re-initiation of Prolia resulted in gains in BMD similar to those when Prolia was first administered.

Bone histology

Bone histology was evaluated in 62 postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass who had transitioned from previous alendronate therapy following 1-3 years treatment with Prolia. Bone biopsy results from both studies showed bone of normal architecture and quality with no evidence of mineralisation defects, woven bone or marrow fibrosis.

Treatment of bone loss associated with androgen deprivation

Efficacy and safety of Prolia once every 6 months for 3 years were investigated in men with histologically confirmed non-metastatic prostate cancer receiving ADT (1,468 men aged 48-97 years) who were at increased risk of fracture (defined as > 70 years, or < 70 years with a BMD T-score at the lumbar spine, total hip, or femoral neck < -1.0 or a history of an osteoporotic fracture.) All men received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, relative to treatment with placebo at 3 years: 7.9% at the lumbar spine, 5.7% at the total hip, 4.9% at the femoral neck, 6.9% at the hip trochanter, 6.9% at the distal 1/3 radius and 4.7% at the total body (all $p < 0.0001$). In a prospectively planned exploratory analysis, significant increases in BMD were observed at the lumbar spine, total hip, femoral neck and the hip trochanter 1 month after the initial dose.

Prolia demonstrated a significant relative risk reduction of new vertebral fractures at 1 year: 85% (1.6% absolute risk reduction) at 1 year, 69% (2.2% absolute risk reduction) at 2 years and 62% (2.4% absolute risk reduction) at 3 years (all $p < 0.01$).

Treatment of bone loss associated with adjuvant aromatase inhibitor therapy

Efficacy and safety of Prolia once every 6 months for 2 years was investigated in women with non-metastatic breast cancer (252 women aged 35-84 years) and baseline BMD T-scores between -1.0 to -2.5 at the lumbar spine, total hip or femoral neck. All women received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

The primary efficacy variable was percent change in lumbar spine BMD, fracture efficacy was not evaluated. Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, relative to treatment with placebo at 2 years: 7.6% at lumbar spine, 4.7% at total hip, 3.6% at femoral neck, 5.9% at hip trochanter, 6.1% at distal 1/3 radius and 4.2% at total body (all $p < 0.0001$).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Prolia in all subsets of the paediatric population in the treatment of menopausal and other perimenopausal disorders, and in the treatment of bone loss associated with sex hormone ablative therapy. See 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following subcutaneous administration of a 1.0 mg/kg dose, which approximates the approved 60 mg dose, exposure based on AUC was 78% as compared to intravenous administration at the same dose level. For a 60 mg subcutaneous dose, maximum serum denosumab concentrations (C_{max}) of 6 $\mu\text{g/ml}$ (range 1-17 $\mu\text{g/ml}$) occurred in 10 days (range 2-28 days). After C_{max} , serum levels declined with a half-life of 26 days (range 6-52 days) over a period of 3 months (range 1.5-4.5 months). Fifty-three percent (53%) of patients had no measurable amounts of denosumab detected at 6 months post-dose. In dose ranging studies, denosumab exhibited nonlinear, dose-dependent pharmacokinetics, with lower

clearance at higher doses or concentrations, but approximately dose-proportional increases in exposures for doses of 60 mg and greater.

No accumulation or change in denosumab pharmacokinetics with time was observed upon subcutaneous multiple-dosing of 60 mg once every 6 months. Denosumab pharmacokinetics was not affected by the formation of binding antibodies to denosumab and was similar in men and women. Age (28-87 years), race and disease state (low bone mass or osteoporosis; prostate or breast cancer) do not appear to significantly affect the pharmacokinetics of denosumab.

A trend was observed between higher body weight and lower exposure based on AUC and C_{max} . However, the trend is not considered clinically important, since pharmacodynamic effects based on bone turnover markers and BMD increases were consistent across a wide range of body weight.

Denosumab is composed solely of amino acids and carbohydrates as native immunoglobulin and is unlikely to be eliminated via hepatic metabolic mechanisms. Its metabolism and elimination are expected to follow the immunoglobulin clearance pathways, resulting in degradation to small peptides and individual amino acids.

Special populations

In a study of 55 patients with varying degrees of renal function, including patients on dialysis, the degree of renal impairment had no effect on the pharmacokinetics of denosumab.

No specific study in patients with hepatic impairment was performed. In general, monoclonal antibodies are not eliminated via hepatic metabolic mechanisms. The pharmacokinetics of denosumab is not expected to be affected by hepatic impairment.

The pharmacokinetic profile in paediatric populations has not been assessed.

5.3 Preclinical safety data

In single and repeated dose toxicity studies in cynomolgus monkeys, denosumab doses resulting in 100 to 150 times greater systemic exposure than the recommended human dose had no impact on cardiovascular physiology, male or female reproduction, or produced specific target organ toxicity.

Standard tests to investigate the genotoxicity potential of denosumab have not been evaluated, since such tests are not relevant for this molecule. However, due to its character it is unlikely that denosumab has any potential for genotoxicity.

The carcinogenic potential of denosumab has not been evaluated in long-term animal studies.

At exposures up to 100-fold higher than the human exposure, denosumab showed no evidence of impaired female fertility and harm to the foetus in cynomolgus monkeys in development toxicity studies. In preclinical studies conducted in knockout mice lacking RANK or RANKL, impairment of lymph node formation was observed in the foetus. An absence of lactation due to inhibition of mammary gland maturation (lobulo-alveolar gland development during pregnancy) was also observed in knockout mice lacking RANK or RANKL.

In preclinical bone quality studies in monkeys on long-term denosumab treatment, decreases in bone turnover were associated with improvement in bone strength and normal bone histology. Calcium levels were transiently decreased and parathyroid hormone levels transiently increased in ovariectomised monkeys treated with denosumab.

In male mice genetically engineered to express huRANKL (knock-in mice), which were subjected to a transcortical fracture, denosumab delayed the removal of cartilage and remodelling of the fracture callus compared to control, but biomechanical strength was not adversely affected.

Knockout mice (see section 4.6) lacking RANK or RANKL exhibited decreased body weight, reduced bone growth and lack of tooth eruption. In neonatal rats, inhibition of RANKL (target of denosumab therapy) with high doses of a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. The reversibility of the effects of OPG-Fc has not been examined. Adolescent primates dosed with denosumab at 27 and 150 times (10 and 50 mg/kg dose) the clinical exposure had abnormal growth plates. Therefore, treatment with denosumab may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glacial acetic acid*

Sodium hydroxide (for pH adjustment)*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20

Water for injections

* Acetate buffer is formed by mixing acetic acid with sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

30 months.

Prolia may be stored at room temperature (up to 25°C) for up to 30 days in the original container. Once removed from the refrigerator, Prolia must be used within this 30 day period.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Do not shake excessively.

6.5 Nature and contents of container

One ml solution in a single use pre-filled syringe made from type I glass with stainless steel 27 gauge needle, with or without needle guard.

The needle cover of the pre-filled syringe contains dry natural rubber, which is a derivative of latex (see section 4.4).

Pack size of one, presented in blistered (pre-filled syringe with or without a needle guard) or unblistered packaging (pre-filled syringe only).

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before administration, the Prolia solution should be inspected. Do not inject the solution if it contains particles, or is cloudy or discoloured. Do not shake excessively. To avoid discomfort at the site of injection, allow the pre-filled syringe to reach room temperature (up to 25°C) before injecting and inject slowly. Inject the entire contents of the pre-filled syringe. Dispose of any medicinal product remaining in the pre-filled syringe.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 May 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

付録Ⅰ
製品特性概要

1. 医薬品名

Prolia 皮下注 60 mg シリンジ

2. 成分及び含有量

プレフィルドシリンジ 1 本 1 mL 中、デノスマブ 60 mg (60 mg/mL) を含有する。

デノスマブは、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巢細胞 (CHO) を用いて製造される完全ヒト型モノクローナル IgG2 抗体である。

注意喚起が必要な添加物:

注射液 1 mL 中、D-ソルビトール (E420) 47 mg を含有する (4.4 項を参照)。

3. 剤型

注射液 (注射剤)

無色～淡黄色の澄明な溶液

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療。Prolia は椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の発現率を有意に低下させる。

ホルモン抑制療法に伴い骨折リスクが上昇した前立腺癌患者の骨量減少の治療。Prolia は、ホルモン抑制療法を受けている前立腺癌患者の椎体骨折リスクを有意に低下させる。

4.2 用法・用量

用量

Prolia は、60 mg を 6 ヶ月に 1 回、大腿部、腹部、又は上腕後部に皮下投与することが推奨される。

患者にカルシウム及びビタミン D を十分に補給させること (4.4 項を参照)。

腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者に対して用量調節の必要はない (4.4 項を参照)。

肝機能障害のある患者

肝機能障害のある患者を対象としたデノスマブの安全性及び有効性については検討されていない。

高齢患者 (65 歳以上)

高齢患者に対して用量調節の必要はない。

小児患者

小児患者（18歳未満）に対する Prolia の投与は、安全性及び有効性が確立されていないため推奨されない。動物試験において、RANK/RANK リガンド（RANKL）を阻害すると骨成長阻害及び歯の萌出の欠如がみられた。

用法

注射手技の訓練を十分に受けた者が投与を行うこと。皮下投与。

4.3 禁忌

- 低カルシウム血症 hypocalcaemia（4.4 項を参照）。
- 本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症 hypersensitivity。

4.4 警告及び使用上の注意

カルシウム及びビタミン D の補給

すべての患者にカルシウム及びビタミン D を十分に摂取させることが重要である。

使用上の注意

低カルシウム血症は、投与開始前にカルシウム及びビタミン D を十分に摂取させることで、是正しなければならない。重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）のある患者又は透析を受けている患者では、低カルシウム血症 hypocalcemia が発現するリスクがより高い。低カルシウム血症 hypocalcaemia が発現しやすい患者では、カルシウム値の臨床モニタリングが推奨される。

Prolia 投与患者には、入院を要する皮膚感染症 skin infections（主に蜂巣炎 cellulitis）が発現するおそれがある（4.8 項を参照）。蜂巣炎 cellulitis の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

デノスマブ又はビスフォスフォネート製剤（デノスマブと異なるクラスの骨吸収抑制剤）の投与を受けた患者で顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw（ONJ）が報告されている。ほとんどはがん患者で発現したものであったが、骨粗鬆症患者でも発現が認められた。

骨粗鬆症患者にデノスマブ 60 mg を 6 ヶ月に 1 回投与した臨床試験では、ONJ の報告はまれであった。

進行がん患者にデノスマブ 120 mg を 1 ヶ月に 1 回投与した臨床試験では、ONJ が報告されている。ONJ の既知の危険因子は、骨病変を伴うがんの罹患、併用療法（例えば、化学療法、血管新生抑制作用のある生物学的製剤、コルチコステロイド薬、頭頸部への放射線治療）、口腔衛生不良、

抜歯、合併症（例えば、未治療の歯科疾患、貧血、凝血異常、感染症）、及びビスフォスフォネート製剤の投与歴が挙げられる。

危険因子を有する患者では、Prolia を投与する前に、必要があれば適切な歯科予防処置を講じるための歯科検査を行うこと。これらの患者において、投与治療中は侵襲的な歯科処置を極力避けること。

Prolia の投与中には適切な方法で口腔衛生管理を続けること。Prolia 投与中に ONJ が発現した患者に口腔外科手術を行うと、症状が悪化するおそれがある。Prolia 投与中に ONJ が発現した場合には、各患者のベネフィット／リスク評価に基づき、臨床的な判断により治療方針を決めること。

プレフィルドシリンジの注射針のキャップには、アレルギー反応の原因となりうる乾燥天然ゴム（ラテックス由来物）が含まれている。

添加物に関する警告

まれに認められる遺伝性のフルクトース不耐症の患者には Prolia を使用しないこと。

本医薬品 60 mg あたりのナトリウム含有量は 1 mmol (23 mg) 未満であり、基本的にナトリウム非含有である。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は行っていない。

デノスマブとホルモン補充療法（エストロゲン）の併用投与に関する臨床データは得られていない。しかし、薬力学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした、アレンドロネートからデノスマブへの切り替え試験では、デノスマブの薬物動態及び薬力学は過去のアレンドロネート投与の影響を受けなかった。

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

妊婦への Prolia の投与に関するデータは得られていない。動物試験からは、生殖毒性に関して、直接的又は間接的な有害作用は示されていない。RANKL（デノスマブの標的）を欠損させた遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス）を用いた試験から、RANKL の欠損により、胎児のリンパ節形成が阻害され、出生後に生歯及び骨成長が障害される可能性が示唆された。Prolia は妊婦への投与は推奨されない。

授乳

デノスマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。ノックアウトマウスを用いた試験に

より、妊娠中に RANKL が欠損すると乳腺の成熟が妨げられ、結果として分娩後に乳汁分泌が障害を受ける可能性が示唆された。授乳、Prolia の投与のいずれを控えるかについては、新生児／乳児に授乳することのベネフィットと母体が Prolia の投与を受けるベネフィットの両者を考慮して決定すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対するデノスマブの影響についてはデータが得られていない。動物試験からは、受胎能に関して、直接的又は間接的な有害作用は示されていない。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

Prolia は、自動車の運転及び機械操作能力に対しては影響しない、もしくは影響を無視できる。

4.8 副作用

副作用の集計

Prolia の安全性は、閉経後骨粗鬆症の女性（罹患期間 5 年以下）及びホルモン抑制療法を受けている乳癌又は前立腺癌患者 10534 名を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照臨床試験の結果に基づき評価した。

以下に示す分類は、これらの第 II 相及び第 III 相臨床試験で副作用報告に用いられた分類方式である（表 1 を参照）：きわめて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）、及びきわめてまれ（1/10000 未満）。頻度分類、器官別大分類の各々の中で、副作用を重大なものから順に示す。

表 1 閉経後骨粗鬆症の女性及びホルモン抑制療法を受けている乳癌又は前立腺癌患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照臨床試験で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	頻度分類	副作用
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	高頻度 高頻度 低頻度 低頻度 低頻度	尿路感染 Urinary tract infection 上気道感染 Upper respiratory tract infection 憩室炎 Diverticulitis ¹ 蜂巣炎 Cellulitis ¹ 耳感染 Ear infection
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	きわめてまれ	低カルシウム血症 Hypocalcaemia ¹
神経系障害 Nervous system disorders	高頻度	坐骨神経痛 Sciatica
眼障害 Eye disorders	高頻度	白内障 Cataracts ¹
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	高頻度	便秘 Constipation
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissues disorders	高頻度 低頻度	発疹 Rash 湿疹 Eczema
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	高頻度	四肢痛 Pain in extremity

¹ 「副作用に関する説明」の項を参照。

すべての第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験の併合解析では、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness の発現率は、デノスマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 0.006 人・年及び 0.003 人・年であった。併合解析で確認されたこの群間差は、表 1 に報告した副作用の算出に用いた層別解析では確認されなかった。このような群間差は、個々の試験では認められなかった。

副作用に関する説明

低カルシウム血症 hypocalcaemia

閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした 2 つの第 III 相プラセボ対照臨床試験では、約 0.05% (4050 名中 2 名) の患者で Prolia 投与後に血清カルシウム値低下 (1.88 mmol/L 未満) が認められた。ホルモン抑制療法を受けている患者を対象とした 2 つの第 III 相プラセボ対照臨床試験では、血清カルシウム値低下 (1.88 mmol/L 未満) は報告されなかった。

皮膚感染症 skin infections

第 III 相プラセボ対照臨床試験では、皮膚感染症 skin infections の全発現率は、閉経後骨粗鬆症の女性 (プラセボ群 [1.2%、4041 名中 50 名] に対し Prolia 群 [1.5%、4050 名中 59 名]) においても、ホルモン抑制療法を受けている乳癌又は前立腺癌患者 (プラセボ群 [1.7%、845 名中 14 名] に対し Prolia 群 [1.4%、860 名中 12 名]) においても、プラセボ群と Prolia 群の間でほぼ同程度であった。入院を要する皮膚感染症 skin infections は、閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした試験では、プラセボ群の 0.1% (4041 名中 3 名) に対し、Prolia 群の 0.4% (4050 名中 16 名) で報告された。

これらの事象は主に蜂巣炎 cellulitis であった。乳癌及び前立腺癌患者を対象とした試験では、重篤な副作用としての皮膚感染症 skin infections の発現は、プラセボ群（0.6%、845 名中 5 名）と Prolia 群（0.6%、860 名中 5 名）でほぼ同程度であった。

顎骨壊死 (ONJ) osteonecrosis of the jaw

骨粗鬆症を対象とした臨床試験プログラム（1 年以上投与された 8710 名）では、Prolia 投与による ONJ の報告はまれであった（4.4 項を参照）。

白内障 Cataracts

アンドロゲン抑制療法（ADT）を受けている前立腺癌患者を対象とした 1 つの第 III 相プラセボ対照臨床試験では、有害事象としての白内障 cataract の発現率に群間差が認められた（デノスマブ群 4.7%、プラセボ群 1.2%）。閉経後骨粗鬆症の女性又はアロマターゼ阻害療法を受けている非転移性乳癌患者では、群間差は認められなかった。

憩室炎 Diverticulitis

ADT を受けている前立腺癌患者を対象とした 1 つの第 III 相プラセボ対照臨床試験では、有害事象としての憩室炎 diverticulitis の発現率に群間差が認められた（デノスマブ群 1.2%、プラセボ群 0%）。閉経後骨粗鬆症の女性又はアロマターゼ阻害療法を受けている非転移性乳癌患者では、憩室炎 diverticulitis の発現率に群間差は認められなかった。

他の特別な集団

臨床試験において、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）を伴う患者又は透析を受けている患者は、カルシウム補給を行わなかった場合に低カルシウム血症 hypocalcaemia の発現リスクが高かった。重度の腎機能障害のある患者又は透析を受けている患者では、カルシウム及びビタミン D を十分に摂取することが重要である（4.4 項を参照）。

4.9 過量投与

臨床試験で過量投与の経験はない。臨床試験では、Prolia は 180 mg を 4 週間に 1 回（6 ヶ月間の累積用量は最高 1080 mg）の用量まで投与されており、上記以外の副作用は認められなかった。

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

1. 同種同効品一覧表

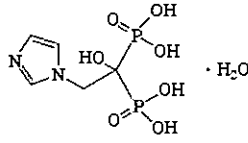
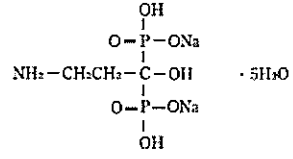
ランマーク皮下注 120 mg は、RANK リガンド (RANKL : RANK ligand) 活性を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体である。2011 年 11 月現在、RANKL 活性を阻害する抗体について、本邦で承認された品目はない。

本剤の効能・効果、用法・用量、及び使用上の注意等の案を、本剤と同じ「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を適応症として有するゾレドロン酸、また、類似の適応症と考えられる「乳癌の溶骨性骨転移」を適応症とするパミドロン酸の効能・効果、用法・用量、及び使用上の注意等と併記して表 1-1 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（1/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab（Genetical Recombination））	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）
販売名	ランマーク®皮下注 120 mg	ゾメタ®点滴静注用 4mg	アレディア®点滴静注用 15mg アレディア®点滴静注用 30mg
製造販売会社名	第一三共株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	—	2004 年 10 月 22 日（悪性腫瘍による高カルシウム血症） 2006 年 4 月 20 日（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）	1994 年 4 月 1 日（悪性腫瘍による高カルシウム血症） 2004 年 11 月 29 日（乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること））
再審査結果	—	—	2005 年 6 月
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
本質／構造式	遺伝子組換え抗 NF-κB 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（γ2 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。		
剤型・含量	注射剤・1 バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え） 120 mg／1.7 mL含有 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。	注射剤・1 バイアル 5 mL 中ゾレドロン酸水和物 4.264mg（ゾレドロン酸として 4.0mg）含有	アレディア®点滴静注用 15mg：注射剤・1 バイアル中 パミドロン酸二ナトリウム無水物として 15mg含有 アレディア®点滴静注用 30mg：注射剤・1 バイアル中 パミドロン酸二ナトリウム無水物として 30mg含有
効能・効果	多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 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	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること）

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（2/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab（Genetical Recombination））	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）															
用法・用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 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）。	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 通常、成人にはゾレドロン酸として 4 mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5 %）100mL に希釈し、15 分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔をおくこと。 2. 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、成人にはゾレドロン酸として 4 mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5 %）100mL に希釈し、15 分以上かけて 3 ～ 4 週間間隔で点滴静脈内投与する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 軽症（血清補正カルシウム値 12mg/dL 未満）の高カルシウム血症患者では、補液による治療が効果不十分で症状の改善がみられないなど本剤の投与が必要と判断される場合に投与すること。 2. 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を再投与する場合、初回投与と同様に 4 mg を点滴静脈内投与すること。〔日本人で 4 mg を超えた用量の再投与及び 3 回以上の投与の使用経験がない。〕 3. 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて、下表のとおり投与量を調節すること。（「9. 適用上の注意」の項参照） <table><tr><td></td><td colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/分）</td></tr><tr><td></td><td>> 60</td><td>50 - 60</td><td>40 - 49</td><td>30 - 39</td></tr><tr><td>推奨用量</td><td>4mg</td><td>3.5mg</td><td>3.3mg</td><td>3.0mg</td></tr></table>		クレアチニンクリアランス（mL/分）					> 60	50 - 60	40 - 49	30 - 39	推奨用量	4mg	3.5mg	3.3mg	3.0mg	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 30～45mg を 4 時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔を置くこと。 2. 乳癌の溶骨性骨転移 通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 90mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。 <点滴液の調製法> 1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5 %）」5 mL を加えて溶解後、総量として 500mL 以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5 %）」に希釈する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 乳癌の溶骨性骨転移の患者に本剤を投与する場合、本剤の用量は 90mg を超えないこと。〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
	クレアチニンクリアランス（mL/分）																	
	> 60	50 - 60	40 - 49	30 - 39														
推奨用量	4mg	3.5mg	3.3mg	3.0mg														

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（3/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab (Genetical Recombination)）	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）
使用上の注意	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者〔低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。 (2) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること（「その他の注意」の項参照）。 (3) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定し、低カルシウム血症の患者への投与にあたっては、必要に応じて、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すること。 (4) 本剤の投与中は、定期的に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補充するなどの適切な処置を行うこと。 (5) 臨床症状（テタニー、手指のしびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合には、カルシウム剤の点滴投与が有効である。 (6) 顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがある。	【警告】 1. 本剤は点滴静脈内注射のみに用いること。また、投与は必ず15分間以上かけて行うこと。〔5分間で点滴静脈内注射した外国の臨床試験で、急性腎不全が発現した例が報告されている。〕 2. 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を投与する場合には、高カルシウム血症による脱水症状を是正するため、輸液過量負荷による心機能への影響を留意しつつ十分な補液治療を行った上で投与すること。 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分又は他のビスホスホン酸塩に対し、過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重篤な腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者で血清クレアチニンが3.0mg/dL以上、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者で血清クレアチニンが4.5mg/dL以上の患者での十分な使用経験がないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。〕 2. 重要な基本的注意 (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。 (2) 本剤の各投与前に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。また、本剤投与後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。本剤投与後に腎機能が悪化した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分又は他のビスホスホン酸塩に対し、過敏症の既往歴のある患者 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (2) 全身状態が極めて不良である患者〔急激な血圧低下をきたした症例が報告されている。〕 (3) 心疾患のある患者（特に高齢者）〔生理食塩液の過量負荷により左室不全・うっ血性心不全を起こすおそれがある。また、本剤投与後通常1～2日にみられる発熱も心疾患の悪化に関与するおそれがある。〕（「5. 高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 緊急時に適正な対応が可能な医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。 (2) 悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者に投与する場合は、高カルシウム血症の再発に応じて再投与できるが、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。 (3) 本剤投与後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。 (4) 乳癌の溶骨性骨転移の患者に本剤を継続投与する場合、腎機能が悪化することがあるので、本剤投与前に腎機能障害のある患者では血清クレアチニン値が投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では血清クレアチニン値が投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (5) 本剤投与後は、血清カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の電解質の変動に注意すること。本剤投与により低カルシウム血症が投与後4～10日目頃に低用量においても出現することが

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（4/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab（Genetical Recombination））	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）
使用上の注意 （続き）	報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。 (7) 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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。 3. 副作用 1) 第Ⅲ相臨床試験〔骨転移を有する進行乳癌患者対象試験（日本が参加した国際共同試験）、骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者対象試験（外国臨床試験）及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立	と。 (3) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を継続投与する場合、投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニンが投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では、血清クレアチニンが投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 本剤投与後は、血清補正カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の変動に注意すること。本剤投与により、低カルシウム血症が投与後4～10日目頃に出現する可能性があるため、血清補正カルシウム値には特に注意すること。なお、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変を有する患者に対しては、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給させるよう指導すること。 (5) 臨床症状（テタニー、手指のしびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。 (6) 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。 本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。 (9) 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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前	あるので、血清カルシウムについては特に注意すること。なお、乳癌の溶骨性骨転移を有する患者に対しては、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給させるよう指導すること。 (6) 臨床症状（テタニー、手指のしびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。 (7) 本剤投与後は、血小板減少等の末梢血球数の変動に注意すること。なお、貧血、白血球減少、血小板減少のある患者に本剤を投与する場合、投与開始後2週間は末梢血球数の変動に特に注意すること。 (8) 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。 本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（5/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab（Genetical Recombination））	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）																					
使用上の注意（続き）	腺癌を除く）患者対象試験（外国臨床試験）において、総症例 2,841 例中 827 例（29.1%）に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症 162 例（5.7%）、疲労 78 例（2.7%）、悪心 75 例（2.6%）、関節痛 74 例（2.6%）、顎骨壊死 52 例（1.8%）、無力症 48 例（1.7%）及び下痢 45 例（1.6%）等であった。骨転移を有する進行乳癌患者対象試験のデノスマブ群において、国内症例は 69 例であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用 1) 顎骨壊死・顎骨髄炎（1.8%）： 顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 2) 重篤な皮膚感染症（0.1%）： 重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類薬） 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折： ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。	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。 (7) 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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X 線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X 線検査を行うなど、慎重に観察すること。X 線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。 (8) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を投与する場合、化学療法あるいは内分泌療法等の抗癌療法と併用することが望ましい。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルシトニン製剤 カルシトニン エルカトニン サケカルシトニン</td><td>血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。^{※1}</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr><tr><td>アミノグリコシド系 抗生物質 ゲンタマイシン等</td><td>期間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがある。^{※1}</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr><tr><td>シナカルセト</td><td>血清カルシウムが低下するおそれがある。^{※1}</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr></table> 注）「2. 重要な基本的注意（5）」の項参照 4. 副作用 悪性腫瘍による高カルシウム血症 国内での臨床試験 26 例中 22 例（84.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルシトニン製剤 カルシトニン エルカトニン サケカルシトニン	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。	アミノグリコシド系 抗生物質 ゲンタマイシン等	期間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。	シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。	駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X 線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X 線検査を行うなど、慎重に観察すること。X 線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。 (10) 悪性腫瘍以外の原因による高カルシウム血症（副甲状腺機能亢進症等）治療における本剤の有用性は確立していない。 (11) 甲状腺手術を受けた患者では、副甲状腺機能低下症による低カルシウム血症があらわれる場合があるので、血清カルシウムについては特に注意すること。 (12) 眠気、めまい、注意力の低下等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルシトニン製剤 カルシトニン 等</td><td>血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。^{※1}</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr><tr><td>シナカルセト</td><td>血清カルシウムが低下するおそれがある。^{※1}</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr></table> 注）「2. 重要な基本的注意（6）」の項参照 4. 副作用 悪性腫瘍による高カルシウム血症 副作用調査対象例数 728 例中 93 例（12.8%）に 227 件の副作用が認められた。主な副作用は発熱 21 件（2.9%）、AST（GOT）上昇 14 件（1.9%）、ALT（GPT）上昇 11 件（1.5%）、貧血 11 件（1.5%）、LDH 上昇 10 件（1.4%）、ALP 上昇 9 件（1.2%）、BUN 上昇 9 件（1.2%）等であった。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルシトニン製剤 カルシトニン 等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。	シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
カルシトニン製剤 カルシトニン エルカトニン サケカルシトニン	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。																						
アミノグリコシド系 抗生物質 ゲンタマイシン等	期間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。																						
シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
カルシトニン製剤 カルシトニン 等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。																						
シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^{※1}	相互に作用を増強する。																						

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（6/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab (Genetical Recombination)）		ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）																																																				
使用上の注意（続き）			そのうち臨床症状が 17 例（65.4%）、臨床検査値異常は 13 例（50.0%）に認められた。主な臨床症状は、発熱 14 例（53.8%）、低リン酸血症 3 例（11.5%）、低カリウム血症 2 例（7.7%）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中リン酸塩減少 7 例（26.9%）、尿中β ₂ -ミクログロブリン増加 4 例（15.4%）、血中カリウム減少 2 例（7.7%）等であった。	（承認時まで及び再審査終了時までの集計） 乳癌の溶骨性骨転移 乳癌の溶骨性骨転移に対する国内臨床試験は実施していない。																																																				
			外国における 2 つの第Ⅱ相比較試験（本剤 4 mg、8 mg 又はパミドロン酸二ナトリウム 90mg を投与した二重盲検比較試験）において本剤 4 mg 投与群 86 例中 18 例（20.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 6 例（7.0%）、低カルシウム血症 5 例（5.8%）、低リン酸血症 3 例（3.5%）等であった。 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 国内での臨床試験（乳癌骨転移患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）において本剤 4 mg 投与群 114 例中 71 例（62.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱 48 例（42.1%）、嘔気 15 例（13.2%）、けん怠感 15 例（13.2%）、頭痛 13 例（11.4%）、骨痛 10 例（8.8%）、関節痛 8 例（7.0%）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、尿中β ₂ -ミクログロブリン増加 7 例（6.1%）、β-N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 6 例（5.3%）等であった。 外国における 4 つの臨床試験（固形癌骨転移及び多発性骨髄腫患者を対象とした二重盲検比較試験）において本剤 4 mg 投与群 1,099 例中 387 例（35.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、骨痛 100 例（9.1%）、発熱 79 例（7.2%）、嘔気 64 例（5.8%）、疲労 45 例（4.1%）、インフルエンザ様疾患 40 例（3.6%）等であった。	(1) 重大な副作用 以下の副作用があらわれることがある。このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 1) ショック、アナフィラキシー様症状（気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴等）（頻度不明） 2) 急性腎不全（1%未満）、ネフローゼ症候群（巣状分節性糸球体硬化症等による）（頻度不明） 3) 臨床症状を伴う低カルシウム血症（テタニー、手指のしびれ）（1%未満） 4) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明）：顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型的骨折（頻度不明）：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型的骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (2) その他の副作用																																																				
		<table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>白血球減少、血小板減少</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症</td></tr><tr><td>代謝</td><td>低カルシウム血症</td><td>低リン酸血症、低マグネシウム血症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい、味覚異常、錯覚、感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠、不眠症、婦乱</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧、動悸、心不全、不整脈</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲減退、下痢、便秘</td><td>消化不良、腹痛、口内乾燥、口内炎、歯の障害（歯痛、歯肉痛等）、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td>関節痛、骨痛、筋肉痛、頸痛、筋骨格痛、背骨痛、四肢痛</td><td>筋痙攣、頸部痛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>腎機能障害</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労、無力症、発熱</td><td>疼痛、胸痛、末梢性浮腫、体重減少、悪寒、倦怠感、ほてり、インフルエンザ様疾患、上気道感染、尿路感染、粘膜の炎症、注射部位反応（疼痛、そう痒等）、白内障、薬物過敏症</td></tr></table>		1%以上	1%未満	血液	貧血	白血球減少、血小板減少	皮膚		発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症	代謝	低カルシウム血症	低リン酸血症、低マグネシウム血症	精神神経系	頭痛	めまい、味覚異常、錯覚、感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠、不眠症、婦乱	循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛	消化器	悪心、嘔吐、食欲減退、下痢、便秘	消化不良、腹痛、口内乾燥、口内炎、歯の障害（歯痛、歯肉痛等）、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）	筋骨格系	関節痛、骨痛、筋肉痛、頸痛、筋骨格痛、背骨痛、四肢痛	筋痙攣、頸部痛	肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇	腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害	その他	疲労、無力症、発熱	疼痛、胸痛、末梢性浮腫、体重減少、悪寒、倦怠感、ほてり、インフルエンザ様疾患、上気道感染、尿路感染、粘膜の炎症、注射部位反応（疼痛、そう痒等）、白内障、薬物過敏症		<table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>1%～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇</td><td>—</td><td>不整脈、血圧低下、輸液過量負荷によるうっ血性心不全（浮腫）・左室不全（呼吸困難、肺水腫）</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>血尿</td><td>BUN 上昇</td><td>クレアチニン上昇、蛋白尿</td></tr><tr><td>血液</td><td>—</td><td>貧血、血小板減少</td><td>白血球減少、リンパ球減少</td></tr></table>		頻度不明	1%～5%未満	1%未満	循環器	血圧上昇	—	不整脈、血圧低下、輸液過量負荷によるうっ血性心不全（浮腫）・左室不全（呼吸困難、肺水腫）	腎臓	血尿	BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿	血液	—	貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少
	1%以上	1%未満																																																						
血液	貧血	白血球減少、血小板減少																																																						
皮膚		発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症																																																						
代謝	低カルシウム血症	低リン酸血症、低マグネシウム血症																																																						
精神神経系	頭痛	めまい、味覚異常、錯覚、感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠、不眠症、婦乱																																																						
循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈																																																						
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛																																																						
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退、下痢、便秘	消化不良、腹痛、口内乾燥、口内炎、歯の障害（歯痛、歯肉痛等）、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）																																																						
筋骨格系	関節痛、骨痛、筋肉痛、頸痛、筋骨格痛、背骨痛、四肢痛	筋痙攣、頸部痛																																																						
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇																																																						
腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害																																																						
その他	疲労、無力症、発熱	疼痛、胸痛、末梢性浮腫、体重減少、悪寒、倦怠感、ほてり、インフルエンザ様疾患、上気道感染、尿路感染、粘膜の炎症、注射部位反応（疼痛、そう痒等）、白内障、薬物過敏症																																																						
	頻度不明	1%～5%未満	1%未満																																																					
循環器	血圧上昇	—	不整脈、血圧低下、輸液過量負荷によるうっ血性心不全（浮腫）・左室不全（呼吸困難、肺水腫）																																																					
腎臓	血尿	BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿																																																					
血液	—	貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少																																																					
4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。																																																								
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、サルに妊娠 20 日から分娩時まで本剤（50 mg/kg/4 週）を皮下投与した結果、死産の増																																																								

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（7/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab (Genetical Recombination)）	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）																																																								
使用上の注意 （続き）	加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^注を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。] 注) RANKL：receptor activator for nuclear factor-κB ligand 7. 過量投与 臨床試験では、本剤 180 mg（4週間に1回投与）までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。 8. 適用上の注意 (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。 (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。 (3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。 (4) 投与時： 1) 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。 9. その他の注意 (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）の患者を対象としたゾレドロン酸水和物（以下、ゾレドロン酸）との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解	(1) 重大な副作用 1) 急性腎不全：急性腎不全等の腎障害（1%～10%未満）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 2) うっ血性心不全（浮腫、呼吸困難、肺水腫）（頻度不明）：輸液過量負荷によりうっ血性心不全（浮腫、呼吸困難、肺水腫）があらわれることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。 3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (2) その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>0.1%～5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液系</td><td>血小板減少、白血球減少、汎血球減少</td><td>—</td><td>貧血</td></tr> <tr> <td>過敏症^注</td><td>紅斑性皮疹、斑状皮疹、血管神経性浮腫、蕁麻疹</td><td>—</td><td>紅斑、水疱、皮疹、湿疹、そう痒</td></tr> <tr> <td>代謝及び栄養</td><td>低マグネシウム血症、高ナトリウム血症</td><td>低リン酸血症</td><td>低カルシウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症</td></tr> <tr> <td>精神</td><td>不安、睡眠障害、錯乱、幻覚</td><td>—</td><td>—</td></tr> </tbody> </table>		頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	血液系	血小板減少、白血球減少、汎血球減少	—	貧血	過敏症 ^注	紅斑性皮疹、斑状皮疹、血管神経性浮腫、蕁麻疹	—	紅斑、水疱、皮疹、湿疹、そう痒	代謝及び栄養	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症	低リン酸血症	低カルシウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症	精神	不安、睡眠障害、錯乱、幻覚	—	—	<table border="1"> <thead> <tr> <th>臓器</th><th>—</th><th>AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、γ-GTP 上昇</th><th>ビリルビン上昇</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>電解質代謝異常</td><td>低マグネシウム血症</td><td>—</td><td>低リン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>嘔吐、腹痛、便秘、下痢、消化不良、胃炎、食欲不振、嘔気</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td>頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、痙攣発作</td><td>—</td><td>顔面のしびれ</td></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>発疹、そう痒感、血管神経性浮腫</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>眼</td><td>ぶどう膜炎（虹彩炎・虹彩毛様体炎）、強膜炎、上瞼膜炎、黄視症、結膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）</td><td>—</td><td>結膜下出血</td></tr> <tr> <td>筋・骨格系</td><td>全身痛、筋痙攣、骨痛（一過性）、関節痛、筋痛</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>局所反応</td><td>適用部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、静脈炎、血栓性静脈炎</td><td>—</td><td>—</td></tr> </tbody> </table>	臓器	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、γ-GTP 上昇	ビリルビン上昇	肝臓	—	—	—	電解質代謝異常	低マグネシウム血症	—	低リン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症	消化器	嘔吐、腹痛、便秘、下痢、消化不良、胃炎、食欲不振、嘔気	—	—	精神・神経系	頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、痙攣発作	—	顔面のしびれ	過敏症	発疹、そう痒感、血管神経性浮腫	—	—	眼	ぶどう膜炎（虹彩炎・虹彩毛様体炎）、強膜炎、上瞼膜炎、黄視症、結膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）	—	結膜下出血	筋・骨格系	全身痛、筋痙攣、骨痛（一過性）、関節痛、筋痛	—	—	局所反応	適用部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、静脈炎、血栓性静脈炎	—	—
	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満																																																								
血液系	血小板減少、白血球減少、汎血球減少	—	貧血																																																								
過敏症 ^注	紅斑性皮疹、斑状皮疹、血管神経性浮腫、蕁麻疹	—	紅斑、水疱、皮疹、湿疹、そう痒																																																								
代謝及び栄養	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症	低リン酸血症	低カルシウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症																																																								
精神	不安、睡眠障害、錯乱、幻覚	—	—																																																								
臓器	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、γ-GTP 上昇	ビリルビン上昇																																																								
肝臓	—	—	—																																																								
電解質代謝異常	低マグネシウム血症	—	低リン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症																																																								
消化器	嘔吐、腹痛、便秘、下痢、消化不良、胃炎、食欲不振、嘔気	—	—																																																								
精神・神経系	頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、痙攣発作	—	顔面のしびれ																																																								
過敏症	発疹、そう痒感、血管神経性浮腫	—	—																																																								
眼	ぶどう膜炎（虹彩炎・虹彩毛様体炎）、強膜炎、上瞼膜炎、黄視症、結膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）	—	結膜下出血																																																								
筋・骨格系	全身痛、筋痙攣、骨痛（一過性）、関節痛、筋痛	—	—																																																								
局所反応	適用部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、静脈炎、血栓性静脈炎	—	—																																																								

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロロン酸（8/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab (Genetical Recombination)）	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）																																								
使用上の注意 （続き）	析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群（n=93）に対するデノスマブ群（n=87）のハザード比は2.26 [95%信頼区間 1.13-4.50] であった。 (2) 臨床試験において、3,508 例中 15 例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。	<table border="1"> <tr> <td>神経系</td><td>錯覚、知覚過敏、無眠、睡眠</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、味覚異常、感覚減退</td></tr> <tr> <td>眼</td><td>霞視、ブドウ膜炎、上眼瞼炎、強膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）</td><td>—</td><td>結膜炎、結膜充血</td></tr> <tr> <td>心臓</td><td>徐脈、低血圧、高血圧</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器系</td><td>咳嗽</td><td>—</td><td>呼吸困難</td></tr> <tr> <td>胃腸</td><td>消化不良、口内乾燥</td><td>嘔気</td><td>下痢、便秘、腹痛、食欲不振、嘔吐、口内炎</td></tr> <tr> <td>肝臓・胆道系</td><td>—</td><td>肝機能異常（AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 増加）</td><td>—</td></tr> <tr> <td>筋骨格系</td><td>全身痛</td><td>関節痛、骨痛</td><td>関節腫痛、筋肉痛、筋痛、背骨痛</td></tr> <tr> <td>腎臓及び尿路</td><td>—</td><td>尿中pH・ミクログロブリン増加</td><td>血尿、多尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、β-N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加</td></tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所反応</td><td>注射部位反応（疼痛、刺激感、腫脹、硬結、発赤）、体重増加、多汗、インフルエンザ様疾患</td><td>発熱、けん怠感</td><td>脱力、疲労、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒、口渇</td></tr> </table> 注）このような場合は投与を中止すること。	神経系	錯覚、知覚過敏、無眠、睡眠	頭痛	浮動性めまい、味覚異常、感覚減退	眼	霞視、ブドウ膜炎、上眼瞼炎、強膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）	—	結膜炎、結膜充血	心臓	徐脈、低血圧、高血圧	—	—	呼吸器系	咳嗽	—	呼吸困難	胃腸	消化不良、口内乾燥	嘔気	下痢、便秘、腹痛、食欲不振、嘔吐、口内炎	肝臓・胆道系	—	肝機能異常（AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 増加）	—	筋骨格系	全身痛	関節痛、骨痛	関節腫痛、筋肉痛、筋痛、背骨痛	腎臓及び尿路	—	尿中pH・ミクログロブリン増加	血尿、多尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、β-N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加	全身障害及び投与局所反応	注射部位反応（疼痛、刺激感、腫脹、硬結、発赤）、体重増加、多汗、インフルエンザ様疾患	発熱、けん怠感	脱力、疲労、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒、口渇	<table border="1"> <tr> <td>その他</td><td>風邪様症状（発熱、けん怠、疲労、悪寒、ほてりを伴う）、単純疱疹・帯状疱疹の再発</td><td>発熱</td><td>血糖上昇</td></tr> </table> 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量を用いるなど慎重に投与すること。〔乳癌の溶骨性骨転移に対して減量して使用した場合の有効性は確立されていない。〕（「1. 慎重投与（3）」の項参照） 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（ラット）で本剤を器官形成期又は器官形成期以降の母体に静脈内投与した場合、妊娠末期に血中カルシウム低下に起因すると考えられる母体の死亡が報告されている。〕 (2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕 (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔骨成長に影響を与える可能性がある。〕	その他	風邪様症状（発熱、けん怠、疲労、悪寒、ほてりを伴う）、単純疱疹・帯状疱疹の再発	発熱	血糖上昇
神経系	錯覚、知覚過敏、無眠、睡眠	頭痛	浮動性めまい、味覚異常、感覚減退																																								
眼	霞視、ブドウ膜炎、上眼瞼炎、強膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）	—	結膜炎、結膜充血																																								
心臓	徐脈、低血圧、高血圧	—	—																																								
呼吸器系	咳嗽	—	呼吸困難																																								
胃腸	消化不良、口内乾燥	嘔気	下痢、便秘、腹痛、食欲不振、嘔吐、口内炎																																								
肝臓・胆道系	—	肝機能異常（AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 増加）	—																																								
筋骨格系	全身痛	関節痛、骨痛	関節腫痛、筋肉痛、筋痛、背骨痛																																								
腎臓及び尿路	—	尿中pH・ミクログロブリン増加	血尿、多尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、β-N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加																																								
全身障害及び投与局所反応	注射部位反応（疼痛、刺激感、腫脹、硬結、発赤）、体重増加、多汗、インフルエンザ様疾患	発熱、けん怠感	脱力、疲労、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒、口渇																																								
その他	風邪様症状（発熱、けん怠、疲労、悪寒、ほてりを伴う）、単純疱疹・帯状疱疹の再発	発熱	血糖上昇																																								

1.7 同種同効品一覧表

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（9/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab (Genetical Recombination)）	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）
使用上の注意 （続き）		5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠動物（ラット）への本剤の皮下投与によって、催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている。〕 (2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕 (3) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔類薬のパミドロン酸二ナトリウムにおいて、動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 本剤の過量投与により著明な低カルシウム血症を起こす可能性がある。このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 (1) 投与速度：15 分以上かけて点滴静脈内注射すること。 （【警告】の項及び【用法及び用量】の項参照） (2) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。 (3) カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。	8. 過量投与 本剤の過量投与により著明な低カルシウム血症を起こす可能性がある。このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 投与方法：本剤は点滴静注にのみ使用し、4 時間以上かけてゆっくり投与すること。 調製方法： (1) 1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5 mL を加えて溶解後、総量として 500mL 以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈すること。 (2) カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。 (3) 溶解後は 24 時間以内に使用すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1-1 デノスマブ（遺伝子組換え）、ゾレドロン酸、パミドロン酸（10/10）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）（Denosumab（Genetical Recombination））	ゾレドロン酸水和物注射液（Zoledronic Acid Hydrate）	注射用パミドロン酸二ナトリウム（Pamidronate Disodium Hydrate）
使用上の注意 （続き）		(4) 調製後は 24 時間以内に使用すること。 調製後すぐに使用しない場合は、2～8℃に保存し、使用する前に室温に戻してから使用すること。 (5) 腎機能障害患者の推奨用量毎の調製方法 用量 3.5mg の調製 1 バイアル 5 mL から 4.4mL を量り、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL に希釈する。 用量 3.3mg の調製 1 バイアル 5 mL から 4.1mL を量り、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL に希釈する。 用量 3.0mg の調製 1 バイアル 5 mL から 3.8mL を量り、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL に希釈する。	
改訂年月	—	2011 年 11 月改訂（第 11 版）	2011 年 11 月改訂（第 15 版）

目次

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.1 効能・効果（案）	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	10
2.1 用法・用量（案）	10
2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	10
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13
4. 参考文献一覧.....	16
5. 添付文書（案）	17

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CI	confidence interval	信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
HCM	hypercalcemia of malignancy	悪性腫瘍による高カルシウム血症
OPG-Fc	recombinant construct consisting of OPG attached to an immunoglobulin crystallizable fragment	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
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
Q4W	once every 4 weeks	4 週間に 1 回
Q12W	once every 12 weeks	12 週間に 1 回
SRE	skeletal related event(s)	骨関連事象
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
uNTX	urine N-telopeptide	尿中 N-テロペプチド
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

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

申請品目（ランマーク皮下注 120 mg）の効能・効果（案）、用法・用量（案）、及び使用上の注意（案）をその設定根拠とともに、それぞれ、第 1 項、第 2 項、及び第 3 項に記載する。また、添付文書（案）を第 5 項に示す。

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

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

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

骨転移は、前立腺癌、乳癌、及び肺癌で多く認められ、転移性がん患者の約 75%が骨転移を有している（Buijs and Pluijm, 2009、Selvaggi and Scagliotti, 2005、Carlin and Andriole, 2000、Coleman, 1997、Viadana et al, 1973、森脇昭介, 1993、湯本東吉、吉田春彦, 1992）。骨転移は、放射線治療及び麻薬性鎮痛薬を用いた積極的治療が必要となるような身体を衰弱させる痛み、歩行障害を招く病的骨折、病的骨折の予防又は治療や疼痛管理のための外科的処置、しびれ感や脱力、尿／便失禁、及び麻痺に至る可能性のある脊髄圧迫といった生活に支障を来す重大な合併症を引き起こす（Coleman, 2006）。このため、骨転移を有する進行がん患者では、これらの骨関連事象（skeletal related event: 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（Zometa[®], 2009a、Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）が最も汎用されている。

デノスマブの 120 mg 4 週間に 1 回（Q4W）皮下投与を用いて、骨病変を有する進行がん患者における SRE の発現抑制効果をゾレドロン酸と比較検討する、以下の 3 つのピボタル第 III 相試験を実施した。なお、このうち、骨転移を有する進行乳癌患者（試験 20050136）は日本が参加した国際共同試験である。

- ・ 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした試験 20050136（2046 名、そのうち日本人被験者 136 名）
- ・ 骨転移を有するホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした試験 20050103（1901 名）
- ・ 骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者又は多発性骨髄腫患者を対象とした試験 20050244（1776 名）

これらの第 III 相試験では、評価項目の定義（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）、統計手法、被験者集団、及びゾレドロン酸の用法・用量について、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

1.8 添付文書（案）

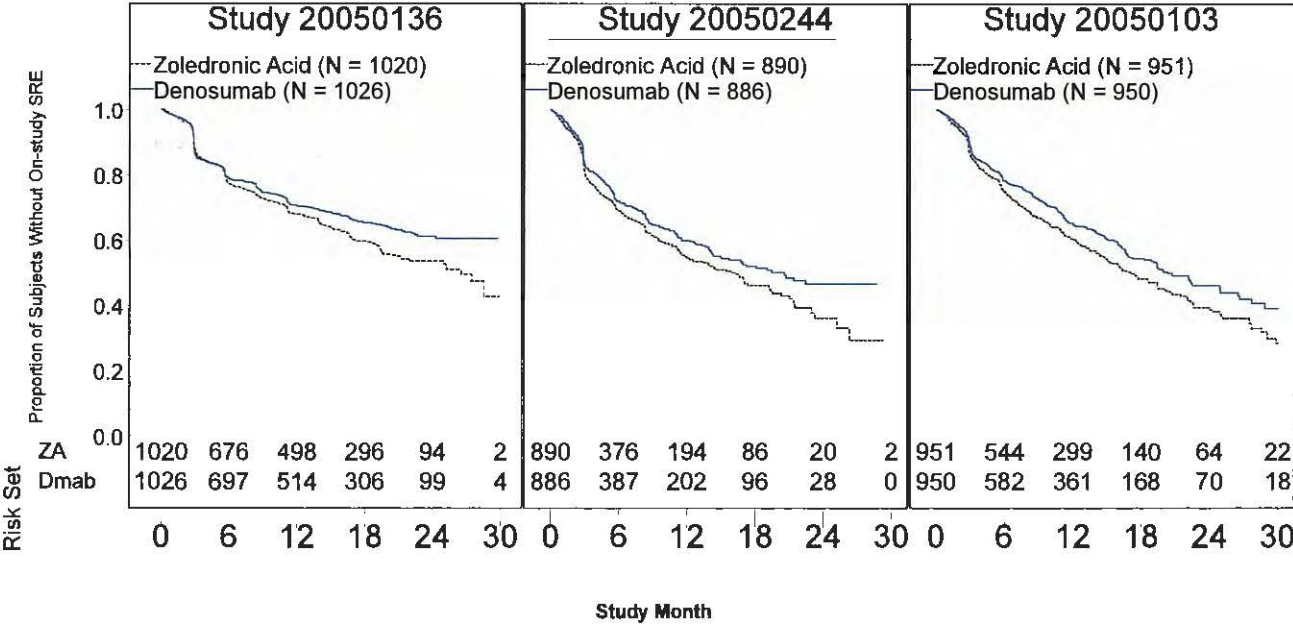
デノスマブ

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、又は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。

これらの結果を以下に要約するとともに、その他の SRE 関連評価項目の結果を、図 1-1、表 1-1、及び表 1-2 に示した。

- 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした試験 20050136 では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し有意に高い SRE 発現抑制効果を示した（初回 SRE 発現までの期間: ハザード比 0.82 [95% 信頼区間 (confidence interval: CI) : 0.71, 0.95]、 $p = 0.0101$ [未調整及び調整済]、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間: rate ratio 0.77 [95% CI: 0.66, 0.89]、 $p = 0.0006$ [未調整] 及び $p = 0.0012$ [調整済]）。
- 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試験 20050103 では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し有意に高い SRE 発現抑制効果を示した（初回 SRE 発現までの期間: ハザード比 0.82 [95% CI: 0.71, 0.95]、 $p = 0.0085$ [未調整及び調整済]、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間: rate ratio 0.82 [95% CI: 0.71, 0.94]、 $p = 0.0044$ [未調整] 及び $p = 0.0085$ [調整済]）。
- 骨転移を有する進行固形癌（乳癌と前立腺癌を除く）患者及び多発性骨髄腫患者を対象とした試験 20050244 では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現までの期間の中央値を 4 ヶ月延長し、非劣性が確認された（ハザード比 0.84 [95% CI: 0.71, 0.98]、 $p = 0.0007$ [非劣性]）。なお、多重性の調整の結果、優越性は確認されなかった（ $p = 0.0619$ ）（ $p = 0.0309$ [未調整]）。また、初回及び初回以降の SRE 発現について、ゾレドロン酸と比較したデノスマブの rate ratio (95% CI) は 0.90 (0.77, 1.04) であり、 p 値は 0.1447 であった（未調整及び調整済）。
- 3 つのピボタル試験の併合解析では、骨病変を有する進行がん患者における初回 SRE 発現までの期間（ハザード比 0.83 [95% CI: 0.76, 0.90]、 $p < 0.0001$ ）、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（rate ratio 0.82 [95% CI: 0.75, 0.89]、 $p < 0.0001$ ）について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性が示された。
- 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、デノスマブは、ゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現リスク、並びに初回及び初回以降の SRE 発現リスクを、それぞれ、53%（ハザード比 0.47 [95% CI: 0.23, 0.96]）並びに 61%（rate ratio 0.39 [95% CI: 0.19, 0.78]）低下させ、本試験全体の結果と同様の結果が示された。

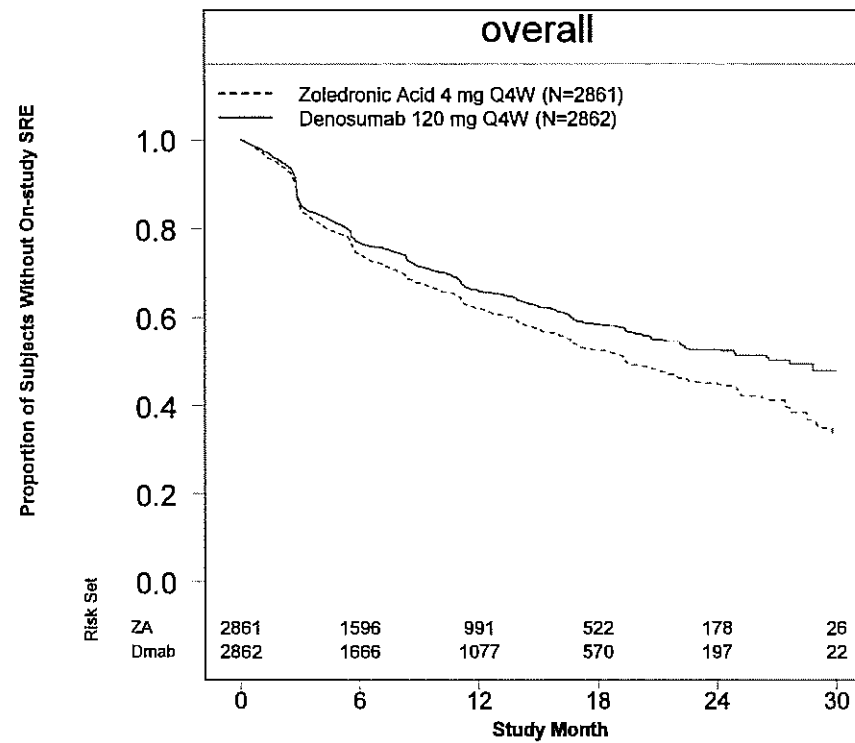
Zoledronic Acid 4 mg Q4W
Denosumab 120 mg Q4W



N = Number of subjects randomized

(Source: モジュール 2.5 図 4-1)

図 1-1 初回 SRE 発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線
(最大の解析対象集団) (1/2)



N = Number of subjects randomized

(Source: モジュール 2.5 図 4-1)

図 1-2 初回 SRE 発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線
(最大の解析対象集団) (2/2)

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 1-1 骨関連事象に関する評価項目の要約

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比又は Rate Ratio ^a							
	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	点推定値 (95% CI)	p-値 ^a	点推定値 (95% CI)	p-値 ^a	点推定値 (95% CI)	p-値 ^a	点推定値 (95% CI)	p-値 ^a
初回 SRE 発現までの期間（非劣性） ^b	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001	0.84 (0.71, 0.98)	0.0007	0.82 (0.71, 0.95)	0.0002	0.83 (0.76, 0.90)	<0.0001
初回 SRE 発現までの期間（優越性） ^c	0.82 (0.71, 0.95)	0.0101	0.84 (0.71, 0.98)	0.0309	0.82 (0.71, 0.95)	0.0085	0.83 (0.76, 0.90)	<0.0001
初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 ^d	0.77 (0.66, 0.89)	0.0006	0.90 (0.77, 1.04)	0.1447	0.82 (0.71, 0.94)	0.0044	0.82 (0.75, 0.89)	<0.0001
初回 SRE 又は HCM 発現までの期間 ^c	0.82 (0.70, 0.95)	0.0074	0.83 (0.71, 0.97)	0.0215	0.83 (0.72, 0.96)	0.0134	0.83 (0.76, 0.90)	<0.0001
骨への初回放射線治療までの期間 ^c	0.74 (0.59, 0.94)	0.0121	0.78 (0.63, 0.97)	0.0256	0.78 (0.66, 0.94)	0.0071	0.77 (0.69, 0.87)	<0.0001
初回病的骨折発現までの期間 ^c	0.83 (0.70, 0.99)	0.0404	0.87 (0.69, 1.08)	0.2048	0.89 (0.71, 1.10)	0.2797	0.86 (0.76, 0.96)	0.0093
初回症候性 SRE 発現までの期間 ^c	0.76 (0.61, 0.93)	0.0092	0.84 (0.69, 1.02)	0.0738	0.78 (0.66, 0.93)	0.0051	0.79 (0.71, 0.88)	<0.0001

^a: 1 未満のハザード比又は rate ratio は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。p 値は未調整。

^b: 投与群を独立変数とし、試験（併合解析のみ）及び割付因子に用いた因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。デノスマブが、プラセボと比較したゾレドロン酸の効果の 50%を保持することを仮説とした非劣性の検討には、synthesis method を用いた。（ハザード比 [95% CI] : 試験 20050136 で 1.58 [1.231, 2.024]、試験 20050244 において 1.4 [1.11, 1.77]、試験 20050103 で 1.477 [1.101, 1.98] 及び併合解析で 1.48 [1.25, 1.76] [表 IAE4-0.1 に要約]）。

^c: 投与群を独立変数とし、試験（併合解析のみ）及び割付因子に用いた因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。

^d: 割付に用いた因子を層とした Andersen-Gill モデルに基づくゾレドロン酸に対する rate ratio。多重イベントについては、直前の SRE 発現後 21 日以降の事象を SRE とした。

(Source: モジュール 2.5 表 4-1)

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 1-2 骨関連事象に関する評価項目の要約（試験 20050136 の日本人被験者と全被験者）

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比又は Rate Ratio ^a			
	試験 20050136 日本人被験者 点推定値 (95% CI)	p-値	試験 20050136 全被験者 点推定値 (95% CI)	p-値 ^a
初回 SRE 発現までの期間（非劣性） ^b	0.47 (0.23, 0.96)	-	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001
初回 SRE 発現までの期間（優越性） ^c	0.47 (0.23, 0.96)	-	0.82 (0.71, 0.95)	0.0101
初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 ^d	0.39 (0.19, 0.78)	-	0.77 (0.66, 0.89)	0.0006
初回 SRE 又は HCM 発現までの期間 ^c	0.49 (0.24, 0.96)	-	0.82 (0.70, 0.95)	0.0074
骨への初回放射線治療までの期間 ^c	0.26 (0.05, 1.25)	-	0.74 (0.59, 0.94)	0.0121
初回病的骨折発現までの期間 ^c	0.56 (0.26, 1.19)	-	0.83 (0.70, 0.99)	0.0404
初回症候性 SRE 発現までの期間 ^c	0.47 (0.14, 1.59)	-	0.76 (0.61, 0.93)	0.0092

^a: 1 未満のハザード比又は rate ratio は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。p-値は未調整。

^b: 投与群を独立変数とし、割付に用いた因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。デノスマブが、プラセボと比較したゾレドロン酸の効果の 50%を保持することを仮説とした非劣性の検討には、synthesis method を用いた（ハザード比[95% CI]: 1.58[1.231, 2.024]）。

^c: 投与群を独立変数とし、割付に用いた因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。

^d: 割付に用いた因子を層とした Andersen-Gill モデルに基づくゾレドロン酸に対する rate ratio。多重イベントについては、直前の SRE 発現後 21 日以降の事象を SRE とした。

（Source: モジュール 2.5 表 4J-1）

デノスマブの SRE 発現抑制効果は、進行がんを有する幅広い患者集団で認められた。併合解析データを用いた部分集団解析の結果、年齢、人種、性別、地域、骨病変の種類、及び SRE 既往歴の有無に関わらず、デノスマブの初回 SRE 発現、並びに初回及び初回以降の SRE 発現に対するリスク減少効果は、ゾレドロン酸と比較し少なくとも同等又はそれ以上であった（ハザード比の範囲: 0.71～0.99、rate ratio の範囲: 0.70～0.98）。

さらに、試験間（試験 20050136 における乳癌及び 20050103 における前立腺癌）並びに試験 20050244 の癌種間を通して、デノスマブの効果は、癌種によらず一貫していた。試験 20050244 では、初回 SRE 発現までの期間、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間について、層別因子とした癌種別の解析（非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、及びその他の固形癌）、追加解析として実施したすべての固形癌での解析、並びに 10 名以上の被験者が組み入れられた個々の固形癌別の解析（合計 20 種類の癌種、初回 SRE 発現までの期間に対する解析のみ実施）を実施した結果、デノスマブの効果はゾレドロン酸と比較して、ほぼ同等か、又はそれ以上であった。また、試験 20050244 では、層別因子とした 3 つの癌種間で、有意な

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

量的交互作用は認められなかった。

以上のように、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、ゾレドロン酸を有意に上回るものであった。その効果は、いずれの癌種においても有効であり、また、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た。

また、3 つのピボタル第 III 相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、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・効果（案）は、ゾレドロン酸の効能・効果の記載を参考にして、第 1.1 項のように設定した。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

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

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

進行がん患者を対象としたピボタル第 III 相試験で用いたデノスマブの用法・用量（120 mg 4 週間に 1 回 [Q4W] 皮下投与）は、がん細胞によって骨局所で誘導される RANKL 発現により生じる過剰な病的骨破壊の状態を考慮して選択した。用法・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

デノスマブの用法・用量は、進行がん患者を対象として実施した第 I 相及び第 II 相試験の安全性、薬物動態、及び薬力学（尿中 N-テロペプチド [urine N-telopeptide: uNTX]）の評価結果に基づいて選択した。その中で、骨転移を有する 255 名の乳癌患者を対象とした第 II 相用量設定試験 20040113 では、デノスマブの 30、120、及び 180 mg Q4W 並びに 60 及び 180 mg 12 週間に 1 回（Q12W）の 5 つの用法・用量と、対照薬のビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を評価した。その結果、骨吸収マーカー（尿中クレアチニン補正 uNTX [uNTX corrected for urine creatinine: uNTX/Cr]）を指標として、すべてのデノスマブ投与群で、ビスフォスフォネート製剤と同程度の明確な生物活性が認められた。uNTX/Cr（平均値）の最大抑制はすべての投与群で同程度であった。

試験 20040113 の薬物動態については、予測されたとおり Q12W の投与群では血清中デノスマブ濃度の累積が認められず、Q4W の投与群では定常状態で約 2 倍の累積が認められた。デノスマブの薬物動態及び薬力学のばらつきが大きいことから、第 III 相試験では、治療期間中の uNTX/Cr の最大抑制効果が持続する被験者数を最大にするため、投与間隔を通じて血清中デノスマブ濃度を高く維持することが必須であると考えた。Q12W の用法・用量は、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ことから、第 III 相試験の用法・用量とはしなかった。

試験 20040113 の Q4W の投与群（30、120、及び 180 mg）では、予測されたとおりデノスマブの血清中トラフ濃度が用量に伴って上昇したが、180 mg Q4W で 120 mg Q4W を上回る uNTX/Cr の抑制効果は認められなかった。なお、180 mg Q4W 投与群では、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 第 3 版のグレード 2 の低カルシウム血症が 5 名の被験者で、また、グレード 3 の低カルシウム血症が 1 名の被験者で発現した（120 mg Q4W

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

投与群ではグレード2以上の低カルシウム血症の報告はなかった)。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数で持続できる120 mg Q4Wを、第III相試験の用法・用量として選択した。デノスマブはRANKリガンド（RANK ligand: RANKL）を阻害するため、デノスマブ投与により、癌種によらず同程度の病的骨吸収の臨床転帰（すなわちSRE及び疼痛の抑制）を示すことが期待されたことから、進行がん患者を対象としたピボタル第III相試験では、すべての癌種に対して同じ用法・用量である120 mg Q4W皮下投与を用いた。

母集団薬物動態／薬力学解析の結果により、上述のように設定した進行がん患者集団でのデノスマブの推奨用法・用量（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、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、また、良好な安全性プロファイルを有することを条件として設定）の妥当性が示された。モデリング&シミュレーションの手法により、120 mg Q4Wの用法・用量について、以下の4つの特性が示された。1) uNTX/Cr値が50 nM/mM未満に抑制される被験者の割合が30 mg Q4Wの用法・用量よりも多い、2) uNTX/Cr抑制が90%を超える被験者の割合がQ12Wと比較してQ4Wで多い、3) 120 mgは、Q4Wの中でuNTX/Cr抑制効果が90%を超える被験者の割合が高い最低用量である、4) uNTX/Crのばらつき（絶対誤差）をベースラインと比較して著しく小さくする。

日本で健康閉経後女性を対象として実施した第I相試験20030164においてデノスマブを体重換算用量（0.3～3 mg/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相試験20010124及び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相試験20040176においてデノスマブを固定用量180 mg 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相試験20050136においてデノスマブを固定用量120 mg 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の低下には違いが認められなかった。

3つのピボタル第III相試験における120 mg Q4W皮下投与の有効性及び安全性の結果が得られた。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、この用法・用量は、ゾレドロン酸に対して有意（ $p < 0.0001$ ）なuNTX/Cr抑制効果を示した（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%）。この結果とSRE発現の低減に関する成績を踏まえれば、uNTX/Crの最大抑制を指標として用法・用量を選択する方法は適切であったと考えられる。さらに、いずれのピボタル第III相試験においても、デノスマブの120 mg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相試験20050136では、日本人被験者においても同用法・用量にて同様の有効性及び安

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

全性プロファイルが確認された。

以上より、デノスマブ 120 mg Q4W 皮下投与を本製造販売承認申請における推奨用法・用量とした。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付 薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付 薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付 薬発第 607 号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日付 事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日付 事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験成績及び臨床試験成績、並びに類薬の情報に基づき、設定した。

表 3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（1/4）

申請案	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） <用法・用量に関連する使用上の注意> 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）。 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者〔低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。 (2) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること（「その他の注意」の項参照）。 (3) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定し、低カルシウム血症の患者への投与にあたっては、必要に応じて、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すること。 (4) 本剤の投与中は、定期的に血清カルシウム、リン等の	1. 類薬の記載に準じて設定した。 2. 動物実験の結果から、本剤の妊婦への投与に対しリスクが示唆されたため設定した。 治験実施計画書に定めた休薬基準を考慮し設定した。 (1) 本剤投与により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。 (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ため記載した。 (1) 本剤はがん化学療法等と併用されることが多いため、がんの治療に精通した医師のもとで使用する必要があると考え、類薬の添付文書も参考に設定した。 (2) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、設定した。 (3) ～ (5) 本剤投与により血清カルシウム値の低下が起こる可能性があるため、企業中核データシート及び類薬の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（2/4）

申請案	設定根拠
2. 重要な基本的注意（続き） 血清電解質濃度を測定し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補充するなどの適切な処置を行うこと。 (5) 臨床症状（テタニー、手指のしびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合には、カルシウム剤の点滴投与が有効である。 (6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。 (7) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。 3. 副作用 第Ⅲ相臨床試験〔骨転移を有する進行乳癌患者対象試験（日本が参加した国際共同試験）、骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者対象試験（外国臨床試験）及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者対象試験（外国臨床試験）〕において、総症例2,841例中827例（29.1%）に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症162例（5.7%）、疲労78例（2.7%）、悪心75例（2.6%）、関節痛74例（2.6%）、顎骨壊死52例（1.8%）、無力症48例（1.7%）及び下痢45例（1.6%）等であった。骨転移を有する進行乳癌患者対象試験のデノスマブ群において、国内症例は69例であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用 1) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（1.8%）： 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	(6) 本剤投与により、顎骨壊死が起こる可能性があるため、類薬の添付文書を参考に設定した。 (7) ビスホスホネート系薬剤で非定型骨折が発現したとの報告があることから、類薬の添付文書を参考に設定した。 第Ⅲ相国際共同臨床試験成績に基づき記載した。また、国内のデノスマブ投与症例数についても別途記載した。 (1) 第Ⅲ相国際共同臨床試験成績をもとに設定した。 1) 本剤投与により、顎骨壊死・顎骨骨髓炎が起こる可能性があるため、企業中核データシート及び類薬の添付文書も参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（3/4）

申請案

設定根拠

(1) 重大な副作用（続き）

2) 重篤な皮膚感染症（0.1%）：

重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：

ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、サルに妊娠 20 日から分娩時まで本剤（50 mg/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) 海外における閉経後骨粗鬆症を対象とした臨床試験（デノスマブ 60 mg 6 ヶ月 1 回投与）において入院を要する皮膚感染症の発現率がプラセボと比較して高かった（デノスマブ群 0.4%、プラセボ群 0.1%）ことから設定した。

(2) ビスホスホネート系薬剤で大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告があることから、類薬の添付文書を参考に設定した。

(3) 第 III 相国際共同臨床試験成績をもとに設定した。

類薬の添付文書を参考に設定した。

(1) サルを用いた試験において、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ことから設定した。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（4/4）

申請案	設定根拠
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（続き） (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL 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。] 7. 過量投与 臨床試験では、本剤 180 mg（4 週間に 1 回投与）までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。 8. 適用上の注意 (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。 (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。 (3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。 (4) 投与时： 1) 投与の際には、27 ゲージの注射針の使用が推奨される。 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。 9. その他の注意 (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者を対象としたゾレドロン酸水和物（以下、ゾレドロン酸）との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群（n=93）に対するデノスマブ群（n=87）のハザード比は 2.26 [95%信頼区間 1.13-4.50] であった。 (2) 臨床試験において、3,508 例中 15 例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。	(2) 本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、ヒト免疫グロブリンは乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。 小児等を対象とした試験を実施していないこと、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。 120 mg を超える用量を用いた臨床試験結果に基づき設定した。 (1) (2) (4) 2) 注射剤投与における一般的注意として設定した。 (3) (4) 1) 企業中核データシートをもとに設定した。 企業中核データシートをもとに設定した。

4. 参考文献一覧

Buijs JT, Pluijm GVD. Osteoporotic cancers: From primary tumor to bone. Cancer Letters. 2009;273:177-193.

Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer. 2000;88:2989-2994.

Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006;12(20 Suppl):6243s-6249s.

Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997;80:1588-1594.

Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. Critical Reviews

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

in Oncology/Hematology. 2005;56:365-378.

Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bross IDJ. An autopsy study of metastatic sites of breast cancer. Cancer Res. 1973;33:179-181.

Zometa[®] (zoledronic acid) [Summary of Product Characteristics]. Horsham, West Sussex, United Kingdom: Novartis Europharm Limited; 2009(a).

Zometa[®] (zoledronic acid) [United States Prescribing Information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2009(b).

森脇昭介. 病理解剖からみた脊椎癌転移の病態と統計学的考察（特集－脊椎癌転移の手術的治療）. 整形・災害外科. 36:233-241,1993.

湯本東吉, 吉田春彦. 剖検例よりみた癌骨転移の頻度. 福岡久俊編. 整形外科 MOOK. 63:11-18,1992.

ゾメタ[®]点滴静注用 4mg [添付文書]. ノバルティス ファーマ株式会社; 2010 Jun.

5. 添付文書（案）

「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号）、「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日 事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日 事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に従い、前記「1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠」、「1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠」、並びに「1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠」を踏まえ、以下のように添付文書（案）を作成した。

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

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品※

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2010年5月

ランマーク®皮下注120mg

RANMARK® SUBCUTANEOUS INJECTION

デノスマブ(遺伝子組換え)注

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 バイアル中に次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添 加 物
ランマーク皮下注120mg	デノスマブ(遺伝子組換え) ^(注) 120mg/1.7mL	D-ソルビトール 78.2mg、 氷酢酸、pH調節剤

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

2. 製剤の性状

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

(注) 蛋白質性の粒子を含むことがある。

【効 能 ・ 効 果】

多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

【用 法 ・ 用 量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2) 重度の腎機能障害のある患者[使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (2) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること(「その他の注意」の項参照)。
- (3) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定し、低カルシウム血症の患者への投与にあたっては、必要に応じて、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すること。

- (4) 本剤の投与中は、定期的に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補充するなどの適切な処置を行うこと。
- (5) 臨床症状(テタニー、手指のしびれ等)を伴う低カルシウム血症があらわれた場合には、カルシウム剤の点滴投与が有効である。
- (6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。
- (7) 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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

3. 副作用

第Ⅲ相臨床試験[骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)、骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌患者対象試験(外国臨床試験)及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者対象試験(外国臨床試験)]において、総症例2,841例中827例(29.1%)に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症162例(5.7%)、疲労78例(2.7%)、悪心75例(2.6%)、関節痛74例(2.6%)、顎骨壊死52例(1.8%)、無力症48例(1.7%)及び下痢45例(1.6%)等であった。骨転移を有する進行乳癌患者対象試験のデノスマブ群において、国内症例は69例であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(1.8%)：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な皮膚感染症(0.1%)：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定形骨折：ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定形骨折を生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

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

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。

(2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。

(3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存(2～8℃)下から室温に戻した後、使用すること。

(4) 投与時：

1) 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。

2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

9. その他の注意

(1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者を対象としたゾレドロン酸水和物(以下、ゾレドロン酸)との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群(n=93)に対するデノスマブ群(n=87)のハザード比は2.26 [95%信頼区間1.13～4.50]であった。¹⁾

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

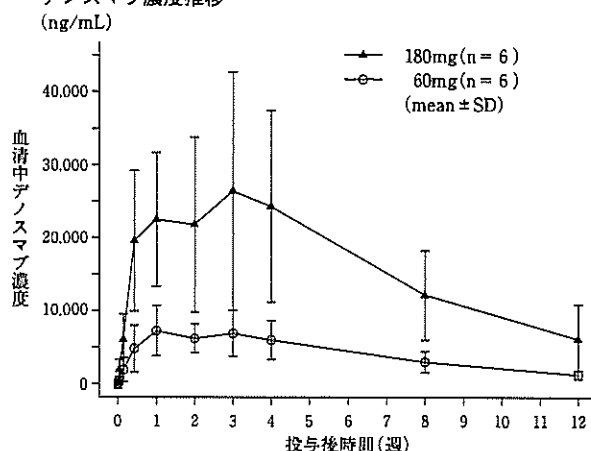
【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

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

日本人乳癌骨転移患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (日)	AUC _{0-t} (μg・日/mL)	t _{1/2 β} (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) 健康な日本人閉経後女性に本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgを単回皮下投与したとき、デノスマブは0.03～3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加した³⁾。

血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

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

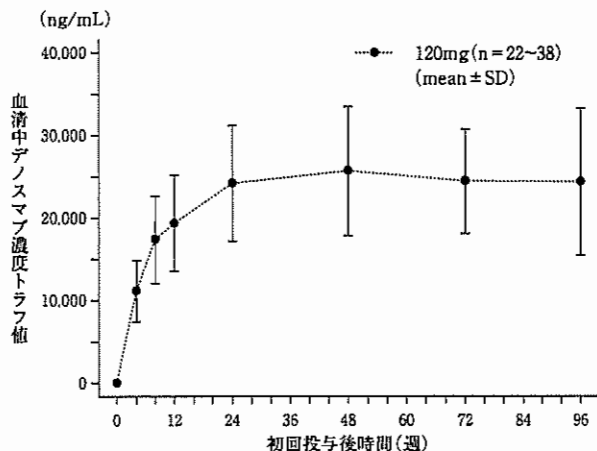
mean ± SD

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

(2) 反復投与⁴⁾

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

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



2. 吸収⁵⁾

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

(日本人及び外国人データ)

3. 分布、代謝、排泄(参考: サル)^{6, 7)}

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

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

4. 腎機能障害患者⁸⁾

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

(外国人データ)

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

【臨床成績】

第Ⅲ相臨床試験成績

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

第Ⅲ相臨床試験における本剤の有効性

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

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

b) 乳癌及び前立腺癌を除く

n: 発現例数、N: 解析対象例数、NE: 推定できず

【薬効薬理】

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

1. 骨吸収抑制¹²⁾

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

2. 骨病変の進展抑制

デノスマブはマウスのRANKLに結合しないため、マウス骨転移モデルではマウスのRANKLに結合して阻害するOPG-Fc¹³⁾をデノスマブの代替^{12, 13)}として使用した。乳癌^{14, 15, 16)}(溶骨性又は溶骨性と造骨性の混合型)、前立腺癌¹⁷⁾及び非小細胞肺癌¹⁸⁾(いずれも溶骨性)のマウス骨転移モデルにOPG-Fcを投与したところ、がんによる骨病変の進展が抑制された。

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

3. 作用機序

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RANK¹⁹⁾を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である¹⁹⁾。多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変においては、RANKLによって活性化された破骨細胞が骨破壊の主要な因子である²⁰⁾。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制し^{12, 13, 21)}、がんによる骨病変の進展を抑制すると考えられる。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: デノスマブ(遺伝子組換え)

Denosumab (Genetical Recombination)

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

分子量: 約150,000

【包装】

ランマーク皮下注120mg (1.7mL) 1バイアル

【主 要 文 献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元
 **第一三共株式会社**
Daichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

1.9 一般的名称に係る文書

デノスマブ

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称 (JAN) は、デノスマブ (遺伝子組換え) (Denosumab (Genetical Recombination)) として決定され、「医薬品の一般的名称について」(平成 21 年 2 月 23 日付 薬食審査発第 0223004 号) にて通知された。

国際一般名 (INN) については、p-INN List 94 (Vol.19, No.4, p323, 2005) を経て r-INN List 56 (Vol.20, No.3, p211, 2006) に denosumab として掲載された。

JAN:	日本名	デノスマブ (遺伝子組換え)
	英 名	Denosumab (Genetical Recombination)

本質記載	日本名	デノスマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒト TNF リガンドスーパーファミリーメンバー11 (ヒト破骨細胞分化因子) モノクローナル抗体である IgG2 である。デノスマブは、CHO 細胞により産生される。デノスマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 150,000) である。
------	-----	---

	英 名	Denosumab is IgG2, a recombinant human anti-human TNF ligand superfamily member 11(human osteoclast differentiation factor) monoclonal antibody. Denosumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Denosumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chain (γ2-chain) molecules consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 215 amino acid residues each.
--	-----	--

INN:	denosumab
------	-----------

添付資料

- 1) Recommended INN: List 56, WHO Drug Information Vol.20, No.3, p211, 2006.
- 2) 医薬品の一般的名称について、薬食審査発第 0223004 号 (平成 21 年 2 月 23 日)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 56

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [Off. Rec. Wld Health Org., 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 56

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [Actes off. Org. mond. Santé, 1955, 60, 3 (résolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 56

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [Act. Of. Mund. Salud, 1955, 60, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

alcaftadinum
alcaftadine

11-(1-methylpiperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-imidazo-
[2,1-b][3]benzazepine-3-carbaldehyde

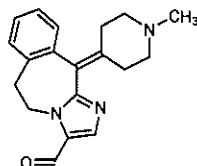
alcaftadine

11-(1-méthylpipéridin-4-ylidéne)-6,11-dihydro-5H-imidazo-
[2,1-b][3]benzazépine-3-carbaldéhyde

alcaftadina

11-(1-metilpiperidin-4-ilideno)-6,11-dihidro-5H-imidazo-
[2,1-b][3]benzazepina-3-carbaldehído

C₁₉H₂₁N₃O



amibegronum
amibegron

ethyl {[[(7S)-7-[[[(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-
5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl]oxy]acetate

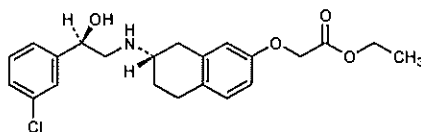
amibégron

[[[(7S)-7-[[[(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-
5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]acétate d'éthyle

amibegrón

[[[(7S)-7-[[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]-
5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]acetato de etilo

C₂₂H₂₆ClNO₄



antithrombinum alfa
antithrombin alfa

human antithrombin-III from the milk of transgenic goats
(glycoform alfa)

antithrombine alfa

antithrombine-III humaine extraite du lait de chèvre transgénique
(glycoforme alfa)

antitrombina alfa

antitrombina-III humana extraída de la leche de cabra transgénica
(glicoforma alfa)

C₂₁₉₁H₃₄₅₁N₅₈₃O₅₅₆S₁₈

HGSPVDICTA	KPRDIPMNPM	CIYRSPEKKA	TEDEGSEQKI
PEATNRRVWE	LSKANSRFAT	TFYQHLADSK	NDNDNIFLSP
LSISTAFAMT	KLGAÇNDTLQ	QLMEVFKFDT	ISEKTSDDQH
FFFAKLNCR	YRKANKSSKL	VSANRLFGDK	SLTFNETYQD
ISELVYGAKL	QPLDFKENAE	QSRAAINKWV	SNKTEGRITD
VIPSEAINEL	TVLVLVNTIY	FKGLWKSFKS	PENTRKELFY
KADGESCSAS	MMYQEGKFRY	RRVAEGTQVL	ELPFKGDDIT
MVLILPKPEK	SLAKVEKELT	PEVLQEWLDE	LEEMMLVVHM
PRFRIEDGFS	LKEQLQDMGL	VDLFSPEKSK	LPGIVAEGRD
DLYVSDAFHK	AFLEVNEEGS	EAAASTAVVI	AGRSLNPNRV
TFKANRPFLV	FIREVPLNTI	IFMGRVANPC	VK

* glycosylation sites
* sites de glycosylation
* posiciones de glicosilación

apadenosonum
apadenoson

methyl *trans*-4- $\{3-[6\text{-amino-}9\text{-(}N\text{-ethyl-}\beta\text{-D-ribofuranosyluronamide)-}9H\text{-purin-2-yl}]prop\text{-2-ynyl}\}$ cyclohexanecarboxylate

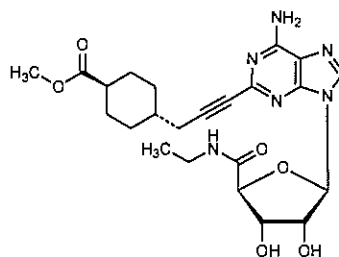
apadénoson

trans-4- $\{3-[6\text{-amino-}9\text{-(}N\text{-éthyl-}\beta\text{-D-ribofuranosyluronamide)-}9H\text{-purin-2-yl}]prop\text{-2-ynyl}\}$ cyclohexanecarboxylate de méthyle

apadenosón

trans-4- $\{3-[6\text{-amino-}9\text{-(}N\text{-etil-}\beta\text{-D-ribofuranosiluronamida)-}9H\text{-purin-2-il}]prop\text{-2-inil}\}$ ciclohexanocarboxilato de metilo

C₂₃H₃₀N₆O₈



aplavirocum
aplaviroc

4-(4-(((3*R*)-1-butyl-3-[(*R*)-cyclohexylhydroxymethyl]-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-9-yl)methyl)phenoxy)benzoic acid

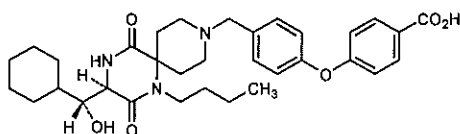
aplaviroc

acide 4-[4-(((3*R*)-1-butyl-3-[(*R*)-cyclohexylhydroxyméthyl]-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undéc-9-yl)méthyl]phénoxy]benzoïque

aplaviroc

ácido 4-[4-(((3*R*)-1-butil-3-[(*R*)-ciclohexilhidroximetil]-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undec-9-il)metil]fenoxi]benzoico

$C_{33}H_{43}N_3O_8$



avosentanum
avosentan

N-[6-methoxy-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-5-methylpyridine-2-sulfonamide

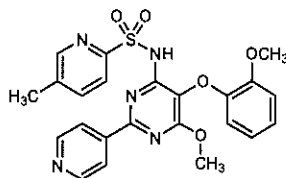
avosentan

N-[6-méthoxy-5-(2-méthoxyphénoxy)-2-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-5-méthylpyridine-2-sulfonamide

avosentan

5-metil-*N*-[6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]piridina-2-sulfonamida

$C_{23}H_{21}N_5O_5S$



axitinibum
axitinib

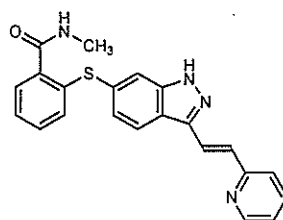
N-methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethenyl]-1*H*-indazol-6-yl}sulfanyl)benzamide

axitinib

N-méthyl-2-[[3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)éthényl]-1*H*-indazol-6-yl]sulfanyl]benzamide

axitinib

N-metil-2-[[3-[(1*E*)-2-(piridin-2-il)etenil]-1*H*-indazol-6-il]=sulfanil]benzamida

$C_{22}H_{18}N_4OS$ 

bosutinibum
bosutinib

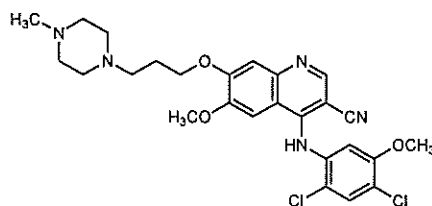
4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile

bosutinib

4-[(2,4-dichloro-5-méthoxyphényl)amino]-6-méthoxy-7-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propoxy]quinoléine-3-carbonitrile

bosutinib

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina-3-carbonitrilo

 $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3$ 

brecanavirum
brecanavir

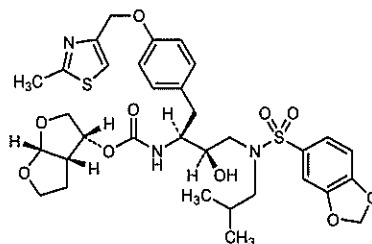
(3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuran[2,3-*b*]furan-3-yl [(2*S*,3*R*)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(2-methylpropyl)amino]-3-hydroxy-1-[(4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]phenyl)butan-2-yl]carbamate

brécanavir

[(1*S*,2*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(2-méthylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[(2-méthylthiazol-4-yl)méthoxy]benzyl]=propyl]carbamate de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yle

brecanavir

[(1*S*,2*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonyl)(2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-[4-[(2-metilthiazol-4-il)metoxi]benzil]propil]carbamato de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo

$C_{33}H_{41}N_3O_{10}S_2$ **capeserodum**

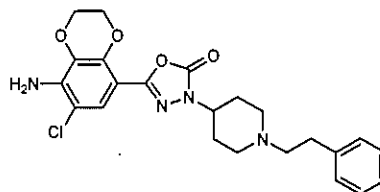
capeserod

5-(8-amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

capésérod

5-(8-amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

capeserod

5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona $C_{23}H_{25}ClN_4O_4$ **casopitantum**

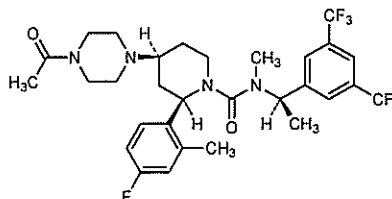
casopitant

(2*R*,4*S*)-4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)=phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthylpipéridine-1-carboxamide

casopitant

(2*R*,4*S*)-4-(4-acétylpipérazin-1-yl)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)=phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthylpipéridine-1-carboxamide

casopitant

(2*R*,4*S*)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)=fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiperidin-1-carboxamida $C_{39}H_{35}F_7N_4O_2$ 

celivaronum
celivarone

isopropyl 2-butyl-3-[4-[3-(dibutylamino)propyl]benzoyl]-1-benzofuran-5-carboxylate

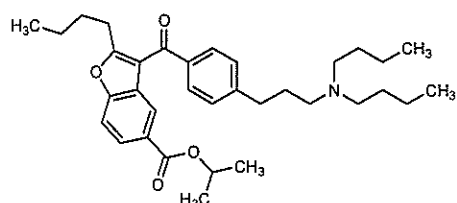
célivarone

2-butyl-3-[4-[3-(dibutylamino)propyl]benzoyl]benzofurane-5-carboxylate de 1-méthyléthyle

celivarona

2-butil-3-[4-[3-(dibutilamino)propil]benzoi]-1-benzofurano-5-carboxilato de isopropilo

$C_{34}H_{47}NO_4$



cevoglitzazarum
cevoglitzazar

(2*R*)-1-[[4-[(5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl)=methoxy]phenyl]sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid

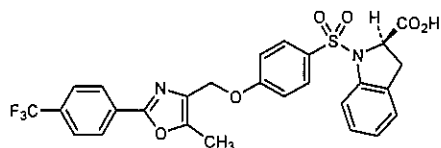
cévoglitzazar

acide (2*R*)-1-[[4-[[5-méthyl-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]oxazol-4-yl]=méthoxy]phényl]sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylique

cevoglitzazar

ácido (2*R*)-1-[[4-[[5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazol-4-il]metoxi]fenil]sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-carboxílico

$C_{27}H_{21}F_3N_2O_6S$



darapladibum
darapladib

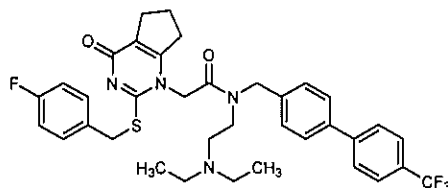
N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[2-[[[4-(4-fluorophenyl)methyl]sulfonyl]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyclopentapyrimidin-1-yl]-*N*-[[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamide

darapladib

N-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-[2-[[[4-(4-fluorobenzyl)sulfonyl]-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-cyclopentapyrimidin-1-yl]-*N*-[[4'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]méthyl]acétamide

darapladib

N-[2-(dietilamino)etil]-2-[2-[[[4-(4-fluorobencil)sulfanil]-4-oxo-4,5,6,7-tétrahidro-1*H*-ciclopentapirimidin-1-il]-*N*-[[4'-(trifluorometil)=bifenil-4-il]metil]acetamida

$C_{38}H_{38}F_4N_4O_2S$ 

dasatinibum
dasatinib

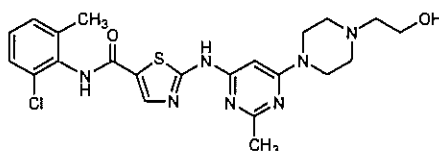
N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-((6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

dasatinib

N-(2-chloro-6-méthylphényl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl]-2-méthylpyrimidin-4-yl]amino]thiazole-5-carboxamide

dasatinib

N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]tiazol-5-carboxamida

 $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$ 

denaglipptinum
denaglipptin

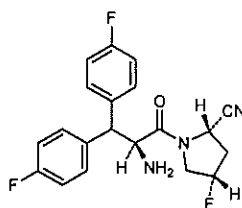
(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophenyl)propanoyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile

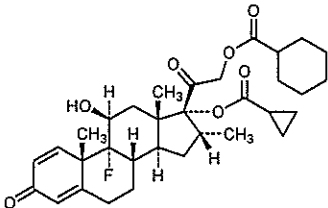
dénaglipptine

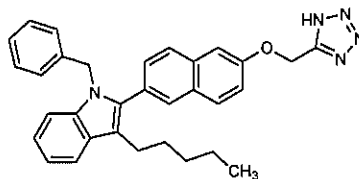
(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophényl)propanoyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile

denaglipptina

(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

 $C_{20}H_{18}F_3N_3O$ 

denosumabum* denosumab	immunoglobulin G2, anti-(human tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 (human osteoclast differentiation factor)) (human monoclonal AMG162 heavy chain), disulfide with human monoclonal AMG162 light chain, dimer
dénosumab	immunoglobuline G2, anti-(11 ^{ème} membre de la superfamille des ligands du facteur de nécrose tumorale (TNF) humain (facteur de différenciation de l'ostéoclaste)), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal humain AMG162
denosumab	immunoglobulina G2, anti-(miembro n° 11 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF) humano (factor de diferenciación de osteoclastos)), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humano AMG162 <chem>C6404H9908N1724O2004S50</chem>
dexamethasoni cipeclias dexamethasone cipeclate	9-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-diene-17,21-diyl 21-cyclohexanecarboxylate 17-cyclopropanecarboxylate
cipéclate de dexaméthasone	21-cyclohexanecarboxylate et 17-cyclopropanecarboxylate de 9-fluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxopréгна-1,4-diène-17,21-diyle
cipeclato de dexametasona	17-ciclopropanocarboxilato 9-fluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-17,21-diil 21-ciclohexanocarboxilato <chem>C33H43FO7</chem>
	
diaplasíninum diaplasinin	1-benzyl-3-pentyl-2-{6-[(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)methoxy]naphthalen-2-yl}-1 <i>H</i> -indole
diaplasinine	1-benzyl-3-pentyl-2-[6-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)méthoxy]naphtalén-2-yl]-1 <i>H</i> -indole
diaplasinina	1-bencil-3-pentil-2-{6-[(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)metoxi]naftalen-2-il}-1 <i>H</i> -indol

C₃₂H₃₁N₅O

dilopetinum
dilopetine

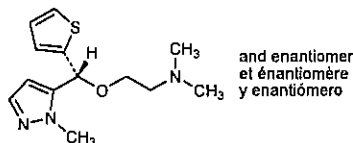
2-[(2-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(thiophen-2-yl)méthoxy]-*N,N*-diméthylethanamine

dilopétine

N,N-diméthyl-2-[(*RS*)-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)(thiophén-2-yl)méthoxy]éthanamine

dilopetina

2-[(2-metil-1*H*-pirazol-3-il)(tiofen-2-il)metoxi]-*N,N*-dimetiletanamina

C₁₃H₁₉N₃OS

disomotidum
disomotide

[186-L-méthionine]mélanocyte protéine Pmel 17 (humain melanoma-associated ME20 antigène)-(185-193)-peptide

disomotide

[186-L-méthionine]protéine Pmel 17 du mélanocyte humain (antigène ME20 associé au mélanome humain)-(185-193)-peptide

disomotida

[186-L-metionina]proteína Pmel 17 de melanocitos humanos (antígeno ME20 asociado al melanoma humano)-(185-193)-péptido

C₄₇H₇₄N₁₀O₁₄S

H-Ile-Met-Asp-Gln-Val-Pro-Phe-Ser-Val-OH

dutacatibum
dutacatib

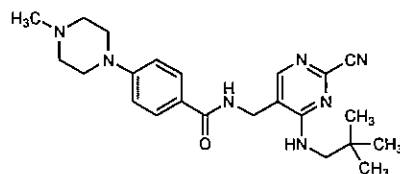
N-[(2-cyano-4-[(2,2-diméthylpropyl)amino]pyrimidin-5-yl)méthyl]-4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzamide

dutacatib

N-[[2-cyano-4-[(2,2-diméthylpropyl)amino]pyrimidin-5-yl]méthyl]-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzamide

dutacatib

N-[[2-ciano-4-[(2,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-5-il]metil]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

$C_{23}H_{31}N_7O$ 

eltrombopagum
eltrombopag

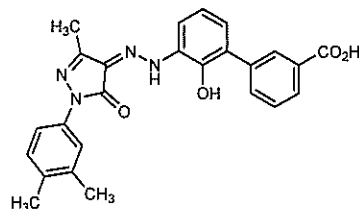
3'-{[(2Z)-2-[1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene]diazanyl]-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid

eltrombopag

acide 3'-{[(2Z)-2-[1-(3,4-diméthylphényl)-3-méthyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidène]diazanyl]-2'-hydroxybiphényl-3-carboxylique

eltrombopag

ácido 3'-{[(2Z)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-4H-pirazol-4-ilideno]diazanil]-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico

 $C_{25}H_{22}N_4O_4$ 

eprodisatum
eprodisate

propane-1,3-disulfonic acid

éprodisate

acide propane-1,3-disulfonique

eprodisato

ácid propano-1, 3-disulfónico

 $C_3H_8O_6S_2$ 

fimasartanum
fimasartan

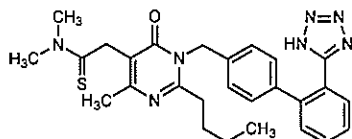
2-({2-butyl-4-methyl-6-oxo-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1,6-dihydropyrimidin-5-yl})-N,N-dimethylthioacetamide

fimasartan

2-[2-butyl-4-méthyl-6-oxo-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1,6-dihydropyrimidin-5-yl]-N,N-diméthylthioacétamide

fimasartán

2-({2-butil-4-metil-6-oxo-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,6-dihidropirimidin-5-il})-N,N-dimetiltioacetamida

C₂₇H₃₁N₇OS

fosaprepitantum
fosaprepitant

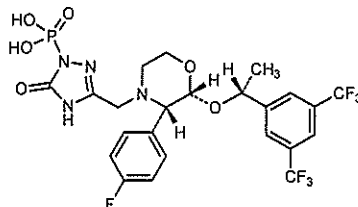
(3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthoxy]-3-(4-fluorophényl)morpholin-4-yl]méthyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl])phosphonique acid

fosaprépitant

acide [3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthoxy]-3-(4-fluorophényl)morpholin-4-yl]méthyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl])phosphonique

fosaprepitant

ácido [3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico

C₂₃H₂₂F₇N₄O₆P

fospropofolum
fospropofol

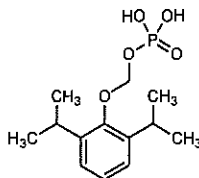
dihydrogen (2,6-diisopropylphenoxy)methyl phosphate

fospropofol

dihydrogénophosphate de [2,6-bis(1-méthyléthyl)phénoxy]méthyle

fospropofol

dihidrógenofosfato de [2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]metilo

C₁₃H₂₁O₅P

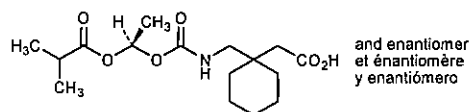
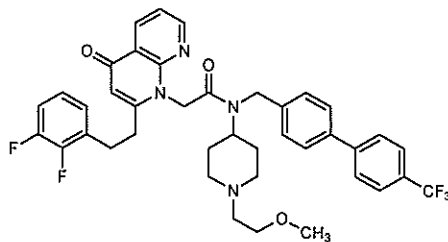
gabapentinum enacarbilum
gabapentin enacarbil

(1-[[[[(1*RS*)-1-[(2-méthylpropanoyl)oxy]éthoxy]carbonyl]amino]méthyl]cyclohexyl)acetic acid

gabapentine enacarbil

acide [1-[[[[(1*RS*)-1-[(2-méthylpropanoyl)oxy]éthoxy]carbonyl]amino]méthyl]cyclohexyl]acétique

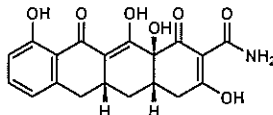
gabapentina enacarbito

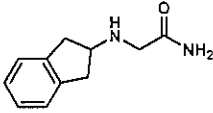
ácido (1-(((1*RS*)-1-[(2-metilpropanoil)oxi]etoxi)carbonil)amino)=
metil)ciclohexil)acético $C_{16}H_{27}NO_5$ goxalapladi^b
goxalapladi^b2-[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]-
N-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]-*N*-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-
4-yl]methyl]acetamidegoxalapladi^b2-[2-[2-(2,3-difluorophényl)éthyl]-4-oxo-1,8-naphtyridin-1(4*H*)-yl]-
N-[1-(2-méthoxyéthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-[[4'-(trifluorométhyl)biphényl-
4-yl]méthyl]acétamidegoxalapladi^b2-[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4*H*)-il]-
N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-*N*-[[4'-(trifluorometil)bifenil-
4-il]metil]acetamida $C_{40}H_{39}F_5N_4O_3$ incyclinidum
incyclinide(4*aS*,5*aR*,12*aS*)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-
1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracene-2-carboxamide

incyclinide

(4*aS*,5*aR*,12*aS*)-3,10,12,12*a*-tétrahydroxy-1,11-dioxo-
1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotétracène-2-carboxamide

inciclinida

(4*aS*,5*aR*,12*aS*)-3,10,12,12*a*-tetrahidroxi-1,11-dioxo-
1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidrotetraceno-2-carboxamida $C_{19}H_{17}NO_7$ 

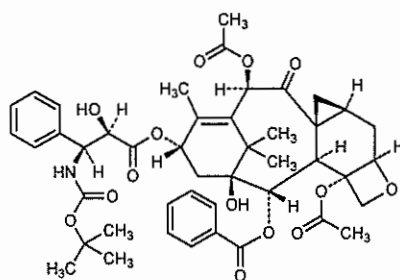
indantadolum	
indantadol	2-[(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)amino]acetamide
indantadol	2-[(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-2-yl)amino]acétamide
indantadol	2-[(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)amino]acetamida
	$C_{11}H_{14}N_2O$
	
ipilimumabum*	
ipilimumab	immunoglobulin G1, anti-(human CTLA-4 (antigen)) (human γ 1-chain), disulfide with human κ -chain, dimer
ipilimumab	immunoglobuline G1, anti-(antigène CTLA-4 humain), dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain
ipilimumab	inmunoglobulina G1, anti-(antígeno CTLA-4 humano), dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano
	$C_{6472}H_{9972}N_{1732}O_{2604}S_{40}$
iratimumabum*	
iratimumab	immunoglobulin G1, anti-(Tumor necrosis factor ligand superfamily member 8 (CD30 ligand)) (human monoclonal MDX-060 heavy chain), disulfide with human monoclonal MDX-060 light chain, dimer
iratimumab	immunoglobuline G1, anti-(8 ^{ème} membre de la superfamille des ligands du facteur de nécrose tumoral (TNF) humain), dimère du disulfure entre les chaînes lourde et légère de l'anticorps monoclonal humain NDX-060
iratimumab	inmunoglobulina G1, anti-(8 ^º miembro de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF) humano), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humano NDX-060
	$C_{6358}H_{9830}N_{1682}O_{1992}S_{38}$
larotaxelum	
larotaxel	1-hydroxy-9-oxo-5 β ,20-epoxy-7 β ,19-cyclotax-11-ene-2 α ,4,10 β ,13 α -tetrayl 4,10-diacetate 2-benzoate 13-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoate]

larotaxel

(-)-7,12a-diacétate, 1-benzoate et 4-[(2*R*,3*S*)-3-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] (1*S*,2*S*,4*S*,5*E*,7*R*,8*aR*,9*aS*,10*aR*,12*aS*,12*bR*)-2-hydroxy-5,13,13-triméthyl-8-oxo-1,3,4,7,8,9,9*a*,10,10*a*,12*b*-décahydro-2,6-méthano-2*H*-cyclodéca[3,4]cyclopropa[4,5]benzo[1,2-*b*]oxète-1,4,7,12*a*(12*H*)-tétraïde

larotaxel

4,10-diacetato 2-benzoato 13-[(2*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)=amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato] de 1-hidroxi-9-oxo-5β,20-epoxi-7β,19-ciclotax-11-eno-2α,4,10β,13α-tetraïdo

C₄₅H₅₃NO₁₄

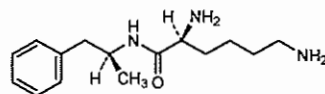
lisdexamfetaminum
lisdexamfetamine

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[(2*S*)-1-phénylpropan-2-yl]hexanamide

lisdexamfétamine

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[(1*S*)-1-méthyl-2-phényléthyl]hexanamide

lisdexanfetamina

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[(1*S*)-2-fenil-1-metiletil]hexanamidaC₁₅H₂₅N₃O

lodenafili carbonas
lodenafil carbonate

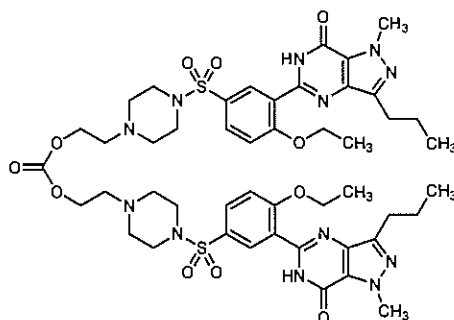
bis(2-[4-[4-éthoxy-3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-4,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)]phénylsulfonyl]pipérazin-1-yl)éthyl) carbonate

lodénafil carbonate

carbonate de 2-[4-[4-éthoxy-3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)]phénylsulfonyl]pipérazin-1-yl]éthyle

carbonato de lodenafilo

carbonato de bis(2-[4-[4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il)]fenilsulfonil]pipérazin-1-il]etil)

C₄₇H₆₂N₁₂O₁₁S₂

masilukastum
masilukast

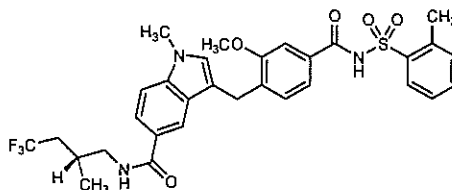
3-[(2-methoxy-4-[(2-methylphenyl)sulfonyl]carbamoyl)phenyl]=methyl-1-methyl-*N*-[(2*R*)-4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl]-1*H*-indole-5-carboxamide

masilukast

3-[2-méthoxy-4-[(2-méthylphényl)sulfonyl]carbamoyl]benzyl-1-méthyl-*N*-[(2*R*)-4,4,4-trifluoro-2-méthylbutyl]-1*H*-indole-5-carboxamide

masilukast

1-metil-3-[(4-[(2-metilfenil)sulfonyl]carbamoyl)fenil]metil-2-metoxi]-*N*-[(2*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutil]-1*H*-indol-5-carboxamida

C₃₁H₃₂F₃N₃O₅S

mavacoxibum
mavacoxib

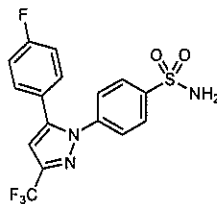
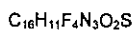
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]=benzenesulfonamide

mavacoxib

4-[5-(4-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]=benzènesulfonamide

mavacoxib

4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]=benzenesulfonamida



nilotinibum
nilotinib

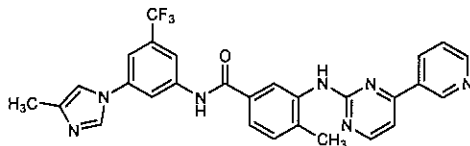
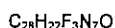
4-methyl-*N*-[3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)phényl]-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide

nilotinib

4-méthyl-*N*-[3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)phényl]-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide

nilotinib

4-metil-*N*-[3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida



nimotuzumabum*
nimotuzumab

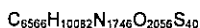
immunoglobulin G1, anti-(humanized mouse monoclonal hR3 β 1 chain anti-human epidermal growth factor receptor), disulfide with humanized mouse monoclonal hR3 κ -chain, dimer

nimotuzumab

immunoglobuline G1, anti-(récepteur du facteur de croissance des cellules de l'épiderme humain), dimère du disulfure entre la chaîne β 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé hR3

nimotuzumab

inmunoglobulina G1, anti-(receptor del factor de crecimiento de células de epidermis humana), dímero del disulfuro entre la cadena β 1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal hR3 humanizado de ratón



obatocloxum
obatoclox

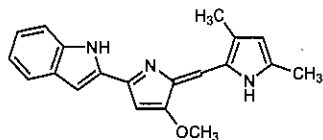
2-{2-[(3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)methylidene]-3-methoxy-2*H*-pyrrol-5-yl}-1*H*-indole

obatoclox

2-{2-[(3,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthylidène]-3-méthoxy-2*H*-pyrrol-5-yl}-1*H*-indole

obatoclox

2-{2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metilideno]-3-metoxi-2*H*-pirrol-5-il}-1*H*-indol

C₂₀H₁₉N₃O

ocrelizumabum*
ocrelizumab

immunoglobulin G1, anti-(human CD20 (antigen)) (human-mouse monoclonal 2H7 γ1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal 2H7 κ-chain, dimer

ocrelizumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD20 humain), dimère du disulfure entre la chaîne γ1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 2H7

ocrelizumab

inmunoglobulina G1, anti-(antígeno) CD20 humano) dímero del disulfuro entre la cadena γ1 del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón, y la cadena-κ del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón

C₆₄H₃₄N₁₇O₂₀S₄

oglemilastum
oglemilast

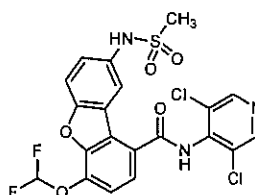
N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-[(methylsulfonyl)=amino]dibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamide

oglémilast

N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-[(methylsulfonyl)=amino]dibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamide

oglemilast

N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)=amino]dibenzo[*b,d*]furano-1-carboxamida

C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃O₃S

olaparibum
olaparib

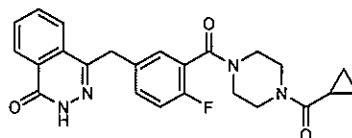
4-[(3-[(4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl]-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one

olaparib

1-(cyclopropylcarbonyl)-4-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl]benzoyl]piperazine

olaparib

1-(ciclopropilcarbónil)-4-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzoil]piperazina

$C_{24}H_{23}FN_4O_3$ 

orvepitantum
orvepitant

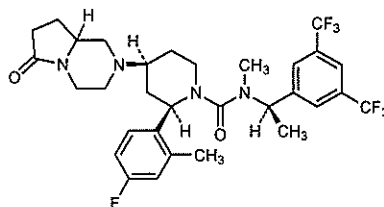
(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydro-1*H*-pyrrolo=[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]pipéridine-1-carboxamide

orvépitant

(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydropyrrolo=[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]pipéridine-1-carboxamide

orvepitant

(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]pipéridine-1-carboxamide

 $C_{31}H_{35}F_7N_4O_2$ 

ovemotidum
ovemotide

[264-L-valine]melanocyte protein Pmel 17 (human melanoma-associated ME20 antigen)-(256-264)-peptide

ovémotide

[264-L-valine]protéine Pmel 17 du mélanocyte humain (antigène ME20 associé au mélanome humain)-(256-264)-peptide

ovemotida

[264-L-valina]proteína Pmel 17 de melanocitos humanos (antígeno ME20 asociado al melanoma humano)-(256-264)-péptido

 $C_{48}H_{71}N_9O_{14}$

H-Tyr-Leu-Glu-Pro-Gly-Pro-Val-Thr-Val-OH

ozarelixum
ozarelix

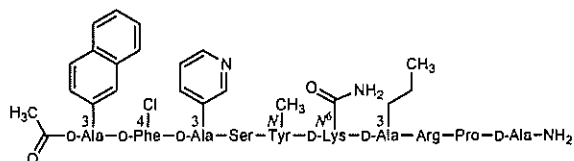
N-acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-seryl-*N*-methyl-L-tyrosyl-*N*^δ-carbamoyl-D-lysyl-L-2-aminohexanoyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide

ozarélix

N-acétyl-3-(naphthalén-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phénylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-séryl-*N*-méthyl-L-tyrosyl-*N*^δ-carbamoyl-D-lysyl-L-2-aminohexanoyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide

ozarelix

N-acetil-3-(naftalen-2-il)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(piridin-3-il)-D-alanil-L-seril-*N*-metil-L-tirosil-*N*⁶-carbamoil-D-lisil-L-2-aminohexanoil-L-arginil-L-prolil-D-alaninamida

C₇₂H₆₆ClN₁₇O₁₄

paquinimodum
paquinimod

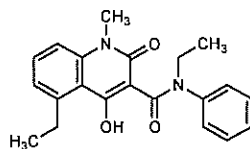
N,5-diethyl-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-*N*-phenyl-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide

paquinimod

N,5-diéthyl-4-hydroxy-1-méthyl-2-oxo-*N*-phényl-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxamide

paquinimod

N,5-dietil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

C₂₁H₂₂N₂O₃

parogrelilum
parogrelil

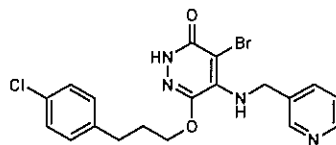
4-bromo-6-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]-5-[(pyridin-3-ylmethyl)=amino]pyridazin-3(2*H*)-one

parogrelil

4-bromo-6-[3-(4-chlorophényl)propoxy]-5-[(pyridin-3-ylméthyl)=amino]pyridazin-3(2*H*)-one

parogrelilo

4-bromo-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-5-[(piridin-3-ilmetil)=amino]piridazin-3(2*H*)-ona

C₁₉H₁₆BrClN₄O₂

pazopanibum
pazopanib

5-({4-[(2,3-dimethyl-2*H*-indazol-6-yl)methylamino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methylbenzenesulfonamide

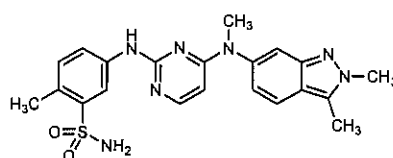
pazopanib

5-[[4-[(2,3-diméthyl-2*H*-indazol-6-yl)méthylamino]pyrimidin-2-yl]amino]-2-méthylbenzènesulfonamide

pazopanib

5-({4-[(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)metilamino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbenzenosulfonamida

C₂₁H₂₃N₇O₂S



relacatibum
relacatib

N-[[(1*S*)-3-methyl-1-[[[(4*S*,7*R*)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)=hexahydro-1*H*-azepin-4-yl]carbamoyl]butyl]-1-benzofuran-2-carboxamide

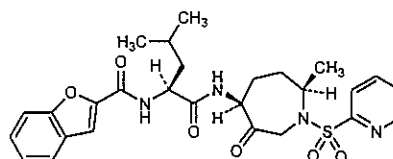
relacatib

N-[[(1*S*)-3-méthyl-1-[[[(4*S*,7*R*)-7-méthyl-3-oxo-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)=hexahydro-1*H*-azépin-4-yl]carbamoyl]butyl]benzofurane-2-carboxamide

relacatib

N-[[(1*S*)-3-metil-1-[[[(4*S*,7*R*)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-ilsulfonyl)=hexahidro-1*H*-azepin-4-il]carbamoil]butil]-1-benzofuran-2-carboxamida

C₂₇H₃₂N₄O₆S



rilapladibum
rilapladib

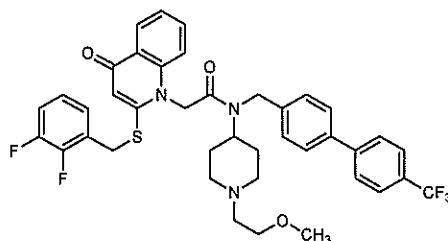
2-{2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]sulfonyl}-4-oxoquinolin-1(4*H*)-yl)-*N*-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]-*N*-[[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamide

rilapladib

2-[2-[(2,3-difluorobenzyl)sulfonyl]-4-oxoquinoléin-1(4*H*)-yl]-*N*-[1-(2-méthoxyéthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-[[4'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]méthyl]acétamide

rilapladib

2-[2-[(2,3-difluorobencil)sulfanil]-4-oxoquinolin-1(4*H*)-il]-*N*-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-*N*-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil]acetamida



rolipoltidum
rolipoltide

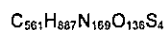
protein derived from two major allergens of *Cryptomeria japonica* pollen: Sugi basic protein (Cry j 1) and the polygalacturonase (Cry j 2):
(Cry j 1-(213-225)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(108-120)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(191-209)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(88-107)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(80-95)-peptidyl)-L-arginyl(Cry j 2-(75-89)-peptide)

rolipoltide

protéine dérivée de deux principaux allergènes de pollen du cèdre du Japon, *Cryptomeria japonica*, la protéine basique Sugi (Cry j 1) et la polygalacturonase (Cry j 2) :
(Cry j 1-(213-225)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(108-120)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(191-209)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(88-107)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(80-95)-peptidyl)-L-arginyl(Cry j 2-(75-89)-peptide)

rolipoltida

proteína derivada de dos de los alérgenos principales del polen del cedro de Japón, *Cryptomeria japonica* : la proteína básica Sugi (Cry j 1) y la poligalacturonasa (Cry j 2) :
(Cry j 1-(213-225)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 1-(108-120)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 2-(191-209)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 2-(88-107)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 1-(80-95)-peptidil)-L-arginil(Cry j 2-(75-89)-péptido)



```

MKVTVAFNQF  GPNRRVFIKR  VSNVIHGRR  IDIFASKNFH  40
LQKNTIGTGR  RWKNNRIWLQ  FAKLTGFTLM  GRRLKMPMYI  80
AGYKTFDGRR  VDGIIAAYQN  PASWK                      105
  
```

romidepsinum
romidepsin

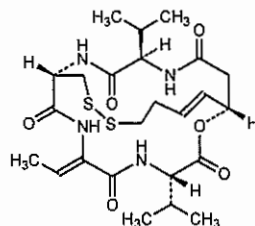
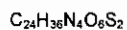
(1S,4S,10S,16E,21R)-7-[(2Z)ethylidene]-4,21-diisopropyl-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

romidepsine

(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-éthylidène-4,21-bis(1-méthyléthyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tétraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ène-3,6,9,19,22-pentone

romidepsina

(1S,4S,10S,16E,21R)-7-[(2Z)etilideno]-4,21-diisopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona



rotigaptidum
rotigaptide

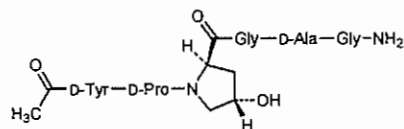
N-acetyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolylglycyl-D-alanylglycinamide

rotigaptide

acétyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolylglycyl-D-alanylglycinamide

rotigaptida

acetil-D-tirosil-D-prolil-(4*S*)-4-hidroxi-D-prolilglicil-D-alanilglicinamida



sapacitabinum
sapacitabine

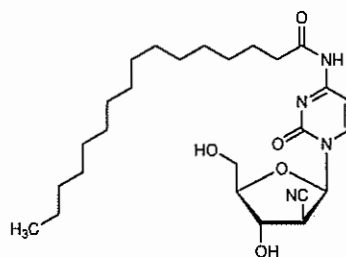
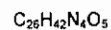
N-[1-(2-cyano-2-deoxy-β-D-arabinofuranosyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]hexadecanamide

sapacitabine

N-[1-(2-cyano-2-désoxy-β-D-arabinofuranosyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]hexadécanamide

sapacitabina

N-[1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il]hexadecanamida



simotaxelum
simotaxel

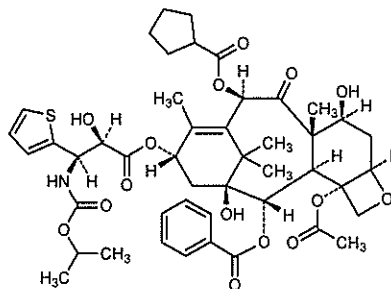
1,7β-dihydroxy-9-oxo-5β,20-epoxytax-11-ene-2α,4,10β,13α-tetrayl 4-acetate 2-benzoate 10-cyclopentanecarboxylate 13-((2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(isopropoxycarbonyl)amino)-3-(thiophen-2-yl)propanoate}

simotaxel

12b-acétate 12-benzoate 6-cyclopentanecarboxylate et 9-((2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-[[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]amino]-3-(thiophén-2-yl)propanoate] de (2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-4,11-dihydroxy-4*a*,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-dodécahydro-7,11-méthano-1*H*-cyclo-déca[3,4]benz[1,2-*b*]oxète-6,9,12,12*b*-tétrayle

simotaxel

12b-acetato 12-benzoato 6-ciclopentanocarboxilato y 9-((2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-[[[(1-metiletoxi)carbonyl]amino]-3-(tiofen-2-il)propanoato] de (2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-4,11-dihidroxi-4*a*,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-dodecahidro-7,11-metano-1*H*-ciclodeca[3,4]benz[1,2-*b*]oxeto-6,9,12,12*b*-tetraílo

C₄₈H₆₇NO₁₅S**sitagliptinum**
sitagliptin

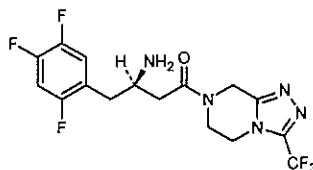
(3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one

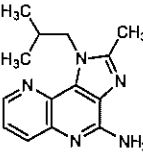
sitagliptine

7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophényl)butanoyl]-3-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrazine

sitagliptina

7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina

C₁₈H₁₅F₆N₅O

sontuzumabum sontuzumab	immunoglobulin G1, anti-(human episialin) (mouse monoclonal HMFG-1 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal HMFG-1, dimer
sontuzumab	immunoglobuline G1, anti-(épisialine, spécifique de l'épitope APDTR) ; dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris HMFG-1
sontuzumab	immunoglobulina G1, anti-(human episialina) dímero del disulfuro entre la cadena HMFG-1 γ 1 monoclonal de ratón y la cadena ligera HMFG-1 monoclonal de ratón
sotirimodum sotirimod	2-methyl-1-(2-methylpropyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>][1,5]naphthyridin-4-amine
sotirimod	2-méthyl-1-(2-méthylpropyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>][1,5]naphthyridin-4-amine
sotirimod	2-metil-1-(2-metilpropil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>][1,5]naftiridin-4-amina C ₁₄ H ₁₇ N ₅
	
stamulumabum* stamulumab	immunoglobulin G1, anti-(human growth differentiation factor 8) (human MYO-029 heavy chain), disulfide with human MYO-029 λ -chain, dimer
stamulumab	immunoglobuline G1, anti-(facteur 8 de croissance/différenciation (GDF-8 ou myostatine) humain) ; dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne λ de l'anticorps monoclonal humain MYO-029
estamulumab	immunoglobulina G1, anti-(factor 8 de diferenciación del crecimiento humano) dímero del disulfuro entre la cadena pesada de MYO-029 humano y la cadena λ de MYO-029 humano C ₆₃₃₀ H ₉₇₄₈ N ₁₆₇₂ O ₁₉₉₈ S ₄₈
tadocizumabum* tadocizumab	immunoglobulin G1, anti-(human integrin α IIb β 3) Fab fragment (human-mouse monoclonal C4G1 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal C4G1 κ -chain
tadocizumab	immunoglobuline G1, anti-(intégrine α IIb β 3 humaine), disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ du fragment Fab de l'anticorps monoclonal de souris C4G1 humanisé

tadocizumab

inmunoglobulina G1, anti-(integrina humana $\alpha\text{IIb}\beta 3$) disulfuro entre el fragmento Fab de la C4G1 cadena $\gamma 1$ del anticuerpo monoclonal hombre-ratón, y la cadena κ del anticuerpo monoclonal hombre-ratón C4G1

$\text{C}_{2107}\text{H}_{3252}\text{N}_{562}\text{O}_{673}\text{S}_{12}$

		QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV
DIQMTQTPST	LSASVGDRV	SCKASGYAFT	NYLIEWVRQA
ISCRASQDIN	NYLNWYQQK	PGQGLEWIGV	IYPGSGGTNY
GKAPKLLIYY	TSTLHSGVPS	NEKFKGRVTL	TVDESTNTAY
RFSGSGSGTD	YTLTISSLQP	MELSSLRSED	TAVYFCARRD
DDFATYFCQQ	GNTLPWTFGQ	GNYGWFAYWG	QGTTLVTVSSA
GTKVEVKRTV	AAPSVFIFPP	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG
SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	TAALGCLVKD	YFPEPTVSW
PREAKVQWKV	DNALQSGNSQ	NSGALTSGVH	TFFPAVLQSSG
ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY
LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	ICNVNHPSPN	TKVDKKVEPK
LSSPVTKSFN	RGEC	SCDKTH	

talotrexinum

talotrexin

2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]=amino]benzamido]butyl]carbamoyl]benzoic acid

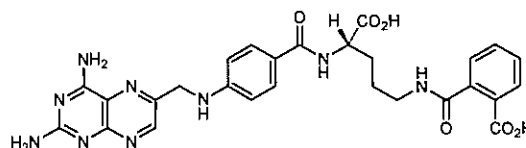
talotrexine

acide 2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-yl)méthyl]=amino]benzoyl]amino]butyl]carbamoyl]benzoïque

talotrexina

ácido 2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]=amino]benzoil]amino]butil]carbamoi]benzoico

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_6$



telaprevirum

telaprevir

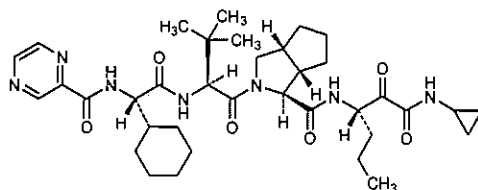
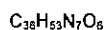
(1S,3aR,6aS)-2-[(2S)-2-[(2S)-cyclohexyl[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetamido]-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1S)-1-cyclopropylamino]-1,2-dioxohexan-3-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrole-1-carboxamide

télaprévir

(1S,3aR,6aS)-2-[(2S)-2-[[[(2S)-cyclohexyl[(pirazinilcarbonyl)amino]=étily]amino]-3,3-diméthylbutanoyl]-N-[(1S)-1-[(cyclopropilamino)=oacétily]butyl]octahydrocyclopenta=[c]pyrrole-1-carboxamide

telaprevir

1S,3aR,6aS)-2-[(2S)-2-[[[(2S)-ciclohexil[(pirazinilcarbonyl)amino]=acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-[(ciclopropilamino)=oxoacetil]butil]octahidrociopenta[c]pirrol-1-carboxamida



tiplasininum
tiplasinin

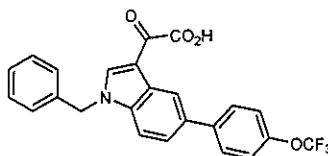
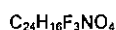
2-{1-benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-indole-3-yl}-2-oxoacetic acid

tiplasinine

acide [1-benzyl-5-[4-(triflorométoxy)phényl]-1*H*-indol-3-yl]oxoacétique

tiplasinina

ácido 2-{1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-indol-3-il}-2-oxoacético



tramiprosatum
tramiprosate

3-aminopropane-1-sulfonic acid

tramiprosate

acide 3-aminopropane-1-sulfonique

tramiprosato

ácido 3-aminopropano-1-sulfónico



transferrinum aldifitoxum
transferrin aldifitox

a conjugate of the precursor of human serotransferrin (siderophillin) with a primary amine group used to form an amidine with (4-iminobutane-1,4-diyl)sulfanediyl[(3*RS*)-2,5-dioxopyrrolidine-1,3-diyl]-1,3-phenylenecarbonyl and forming an *N*-benzoyl derivative of a primary amine group of diphtheria [550-L-phenylalanine]toxin from *Corynebacterium diphtheriae*-(26-560)-peptide

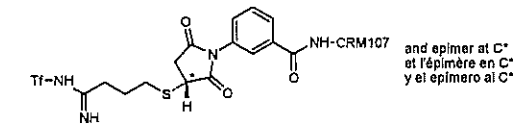
transferrine aldifitox

précurseur de la sérotransferrine humaine (sidérophilline) dont une fonction amine primaire est liée par une fonction carboximidamide (amidine) au pont (4-iminobutane-1,4-diyl)sulfanediyl[(3*RS*)-2,5-dioxopyrrolidine-1,3-diyl]-1,3-phénylénecarbonyl lui-même lié par une fonction benzamide à une amine primaire du [550-L-phénylalanine]toxine diphtérique de *Corynebacterium diphtheriae*-(26-560)-peptide

transferrina aldifitox

precursor de la serotransferrina humana (siderofilina) en el cual una función amina primaria está ligada por una función carboximidamida (amidina) al puente (4-iminobutano-1,4-ditiol)sulfanoditiol[(3RS)-2,5-dioxopirrolidina-1,3-ditiol]-1,3-fenilenocarbonil ligado a su vez por una función benzamida una amina primaria de la [550-L-fenilalanina]toxina diftérica del *Corynebacterium diptheriae*-(26-560)-péptido

C₅₉₉₂H₈₃₁₇N₁₆₄₁O₁₈₃₄S₅₃



Tf-NH ₂ =	MRLAVGALLV	CAVLGLCLAV	PDKTVRWCAV	SEHEATKCQS
	FRDHMKSVIP	SDGSPVACVK	KASYLDCIRA	IAANEADAVT
	LDAGLVYDAY	LAPNRLKPVV	AEFYGSKEDF	QTFYYAVAVV
	KKDSGFQMNQ	LRGKKSCHTG	LGRSAGWNIP	IGLLYCDLPE
	PRKPLEKAVA	NFFSGSCAPC	ADGTDFFPQLC	QLCPGCGCST
	LNQYFGYSGA	FKCLKDGAGD	VAFVKHSTIF	ENLANKADRD
	QYELLCLDNT	RKPVDEYKDC	HLAQVFSHTV	VARSMGSKED
	LIWELLNQAQ	EHFGKDKSKE	FQLFSSPHGK	DLLFKDSAMG
	FLKVPFRMDA	KMYLGYEYVT	AIRNLREGTC	PEAPTDECKP
	VKWCALSHHE	RLKCDENSVN	SVGKIECVSA	ETTEDCIAKI
	MNGEADAMSL	DGGFVYIAGK	CGLVPVLAEN	YNKSDNCEDT
	PEAGYFAVAV	VKKSASDLTW	DNLKGKKSCH	TAVGRTAGWN
	IPMGLLYNKI	NHCRFDEFFS	EGCAPGSKKD	SSLCKLCMGS
	GLNLCEPNK	EGYGYGTGAF	RCLVEKGDVA	FVKHQTVPQN
	TGGKNPDPWA	KNLNEKDDEL	LCLDGRKPV	EEYANCHLAR
	APNHAVVTRK	DKEACVHKIL	RQQQLFGSN	VTDCSGNFCL
	FRSETKDLLF	RDDTVCLAKL	HDRNTYEKYL	GEEYVKAVGN
	LRLCSTSSLL	EACTFRRP		

* glycosylation sites
* sites de glycosylation
* posiciones de glicosilación

H ₂ N-CRM107=	GADDVVDSSK	SFVMENFSSY	HGTPGYVDS	IQKGIQKPKS
	GTQGNVDDDH	KGFYSTDNKY	DAAGYSVDNE	NPLSGKAGGV
	VKVTYPGLTK	VLALKVDNAE	TIKKELGLSL	TEPLNEQVGT
	EEFIKRFQDG	ASKVVLSLPF	AEGSSSVVEYI	NNMEQAKALS
	VELEINFETR	GKRGQDAME	YMAQACAGNR	VRSVGSLS
	CINLDWDVIR	DKTKTKIESL	KEHGPIKNKM	SESPNKTVSE
	EKAKQYLBEP	HQTALHPHEL	SELKTVTGTH	PVFAGANYAA
	WAVNVAQVID	SETADNLEKT	TAALSILPGI	GSVMGIADGA
	VHNTTEIVA	QSIALSSLMV	AQAIPLVGEL	VDIGFAAYNF
	VESIINLFQV	VHNSYNRPAY	SPGHKTQPF	HDGYAVSWNT
	VEDSIIRTGF	QGESGHDIKI	TAENTPLPIA	GVLLPTIPGK
	LDVVKSKTHI	SVNGRKIMR	CRAIDGDVTF	CRPKSPVTVG
	NGVHANLHVA	FHRSSSEKIH	SNEISDSISIG	VLGYQKTVDH
	TKVNFKLSLF	FEIKS		

tucotuzumabum celmoleukinum* tucotuzumab celmoleukin	immunoglobulin G1, anti-(tumor associated calcium signal transducer 1 (KS 1/4 antigen)) (human-mouse monoclonal huKS-IL2 heavy chain) fusion protein with interleukin 2 (human), disulfide with human-mouse monoclonal huKS-IL2 light chain, dimer
tucotuzumab celmoleukine	immunoglobuline G1, anti-(transducteur 1 du signal calcique associé aux cellules tumorales humaines), dimère du disulfure entre le peptide de fusion de la chaîne lourde, de l'anticorps monoclonal de souris huKS-IL2 humanisé, avec l'interleukine 2 humaine, et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris huKS-IL2 humanisé
tucotuzumab celmoleukina	immunoglobulina G1, anti-(antígeno 17-1A humano) dímero del disulfuro entre la proteína de fusión de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal huKS-IL2 hombre-ratón y la interleukina 2 (humana), y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal huKS-IL2 hombre-ratón C ₇₈₁₂ H ₁₂₁₁₄ N ₂₀₄₂ O ₂₄₀₆ S ₆₀
velaferminum* velafermin	fibroblast growth factor 20 (human recombinant CG53135)
vélafermine	facteur-20 de croissance du fibroblaste humain recombinant (CG53135)
velafermina	factor 20 de crecimiento de fibroblastos (recombinante humano CG53135) C ₁₀₄₇ H ₁₆₃₂ N ₃₀₈ O ₃₀₂ S ₅ MAPLAEVGGF LGGLEGLGQQ VGSFLLPPA GERPPLLGER RSAAERSARG GPGAAQLAHL HGILRRRQLY CRTGFHLQIL PDGSVQGTRQ DHSLFGILEF ISVAVGLVSI RGVDSGLYLG MNDKGELYGS EKLTSECIFR EQFEENWYNT YSSNIYKHGD TGRRYFVALN KDGTPRDGAR SKRHQKFTHF LRPVDPERV PELYKDLLMY T
verpasepum caltespenum* verpasep caltespen	60 kDa chaperonin 2 (HSP 65 from <i>Mycobacterium bovis</i> strain BCG) fusion protein with L-histidylprotein E7 from human papillomavirus type 16
verpasep caltespen	60 kDa chaperonine 2 (HSP 65 de <i>Mycobacterium bovis</i> souche BCG) protéine de fusion avec la L-histidylprotéine E7 de papillomavirus de type 16 humain
verpasep caltespeno	60 kDa chaperonina 2 (HSP 65 de <i>Mycobacterium bovis</i> cepa BCG) proteína de fusión con la L-histidilproteína E7 del papilomavirus humano 16



AKTIAYDEEA	RRGLERGLNA	LADAVKVTLG	PKGRNVVLEK
KWGAPTITND	GVSIKEIEL	EDPYEKIGAE	LVKEVAKKTD
DVAGDGTTTA	TVLAQALVRE	GLRNVAAGAN	PLGLKRGIEK
AVEKVTETLL	KGAKEVETKE	QIAATAAISA	GDQSIGDLIA
EAMDKVGNeg	VITVEESNTF	GLQLELTEGM	RFDKGYISGY
FVTDPERQEA	VLEDPYILLV	SSKVSTVKDL	LPLLEKVIGA
GKPLLIAED	VEGEALSTLV	VNKIRGTFKS	VAVKAPGFGD
RRKAMLQDMA	ILTGGQVISE	EVGLTLENAD	LSLLGKARKV
VVTKDETTIV	EGAGDTDAIA	GRVAQIRQEI	ENSDSDYDRE
KLQERLAKLA	GGVAVIKAGA	ATEVELKERK	HRIEDAVRNA
KAAVEEGIVA	GGGVTLQAA	PTLDELKLEG	DEATGANIVK
VALEAPLKQI	AFNSGLEPGV	VAEKVRNLPA	GHGLNAQTGV
YEDLLAAGVA	DPVKVTRSAL	QNAASIAGLF	LTTEAVVADK
PEKEKASVPG	GGDMGGMDFH	MHGDTPTLHE	YMLDLQPETT
DLYCYEQLND	SSEEEDEIDG	PAGQAEPDRA	HYNIIVTFCCK
CDSTLRLCVQ	STHVDIRTLE	DLLMGTLGIV	CPICSQKP

vicriviroc
vicriviroc

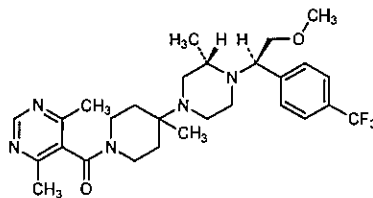
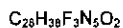
(4,6-diméthylpyrimidin-5-yl){4-[(3S)-4-[(1R)-2-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-3-méthylpiperazin-1-yl]-4-méthylpiperidin-1-yl}méthanone

vicriviroc

1-[(4,6-diméthylpyrimidin-5-yl)carbonyl]-4-[(3S)-4-[(1R)-2-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-3-méthylpiperazin-1-yl]-4-méthylpipéridine

vicriviroc

(4,6-diméthylpyrimidin-5-il){4-[(3S)-4-[(1R)-2-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-3-méthylpiperazin-1-il]-4-méthylpiperidin-1-il}méthanone



vorinostat
vorinostat

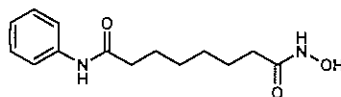
N-hydroxy-*N'*-phenyloctanediamide

vorinostat

N-hydroxy-*N'*-phényloctanediamide

vorinostat

N-hidroxi-*N'*-feniloctanodiamido

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ 

zibotentanum
zibotentan

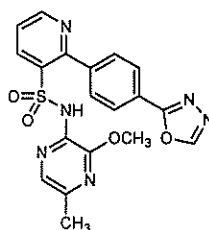
N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]pyridine-3-sulfonamide

zibotentan

N-(3-méthoxy-5-méthylpyrazin-2-yl)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phényl]pyridine-3-sulfonamide

zibotentán

N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridine-3-sulfonamida

 $C_{19}H_{16}N_6O_4S$ 

zotarolimusum
zotarolimus

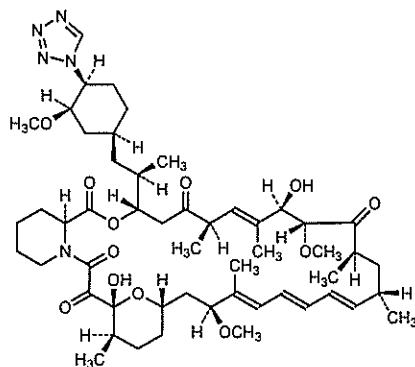
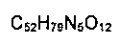
(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihydroxy-10,21-dimethoxy-3-[(2*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-methoxy-4-(1*H*-tetrazol-1-yl)cyclohexyl]propan-2-yl]-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-3,4,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-octadecahydro-5*H*-23,27-epoxypyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazahentriacontine-1,5,11,28,29(6*H*,31*H*)-pentone

zotarolimus

(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihydroxy-10,21-diméthoxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-méthoxy-4-(1*H*-tétrazol-1-yl)cyclohexyl]-1-méthyléthyl]-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-3,4,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-octadécahydro-23,27-époxy-5*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazahentriacontine-1,5,11,28,29(6*H*,31*H*)-pentone

zotarolimus

(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihidroxi-10,21-dimetoxi-3-[(2*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metoxi-4-(1*H*-tetrazol-1-il)ciclohexil]propan-2-il]-6,8,12,14,20,26-hexametil-3,4,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-octadecahidro-5*H*-23,27-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazahentriacontina-1,5,11,28,29(6*H*,31*H*)-pentona



- * Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>
- * Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>
- * Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 21
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 21
(WHO Drug Information, Vol. 35, No. 5, 1981)

p. 4	<i>delete/supprimer/suprímase</i>	<i>insert/insérer/insertése</i>
	docusatum natricum	natrii docusas

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 54
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 54
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 54
(WHO Drug Information, Vol. 19, No. 3, 2005)

p. 253	<i>suprímase</i>	<i>insertése</i>
	epoetina zeta	epoetina dseta

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.



薬食審査発第 0223004 号
平成 21 年 2 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところですが、今後、「国際一般名（INN）に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

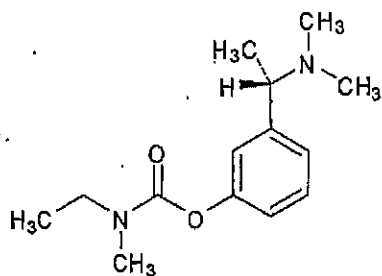
なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

別添

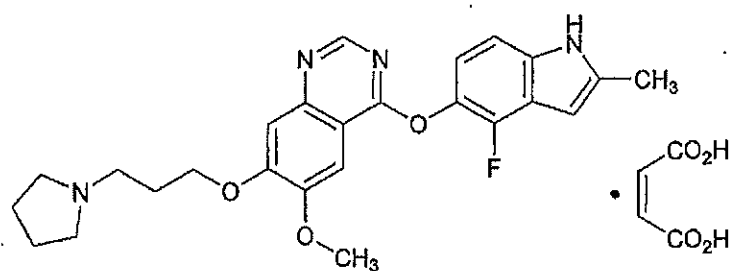
OINN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号： 20-1-B4
JAN (日本名)： リバステグミン
JAN (英名)： Rivastigmine

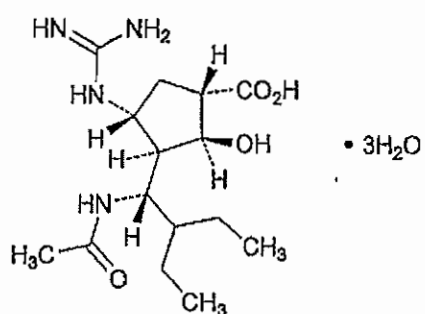


登録番号： 20-1-B5
JAN (日本名)： セジラニブマレイン酸塩
JAN (英名)： Cediranib Maleate

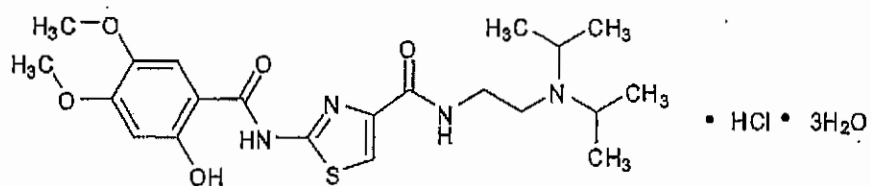


登録番号： 20-2-B2
JAN (日本名)： オクレリズマブ (遺伝子組換え)
JAN (英名)： Ocrelizumab (Genetical Recombination)

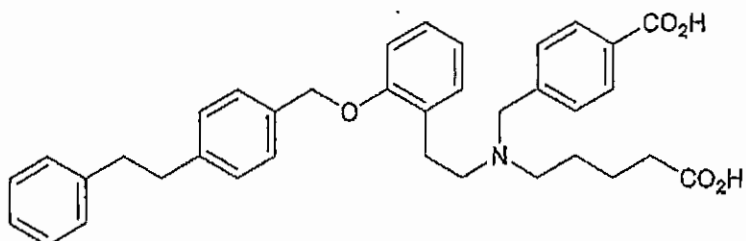
登録番号： 20-2-B3
 JAN (日本名)： ペラミビル水和物
 JAN (英名)： Peramivir Hydrate



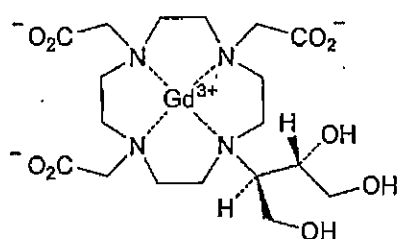
登録番号： 20-2-B4
 JAN (日本名)： アコチアミド塩酸塩水和物
 JAN (英名)： Acotiamide Hydrochloride Hydrate



登録番号： 20-2-B5
 JAN (日本名)： シナシグアト
 JAN (英名)： Cinaciguat

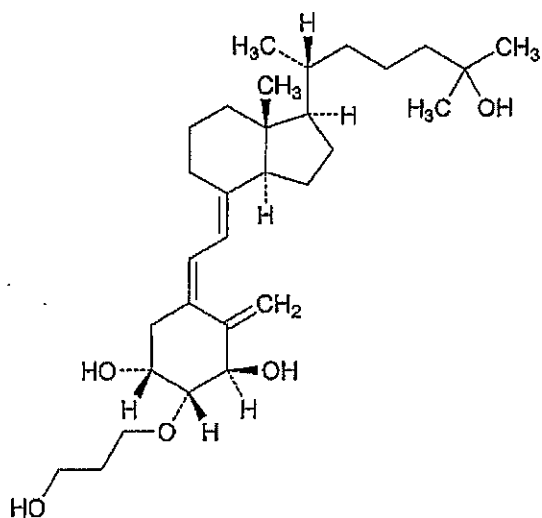


登録番号： 20-2-B6
 JAN (日本名)： ガドブトロール
 JAN (英名)： Gadobutrol

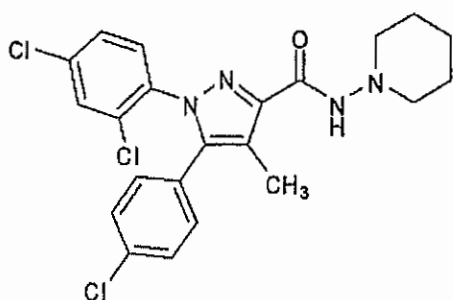


及び鏡像異性体

登録番号： 20-2-B7
 JAN (日本名)： エルデカルシトール
 JAN (英名)： Eldecalcitol

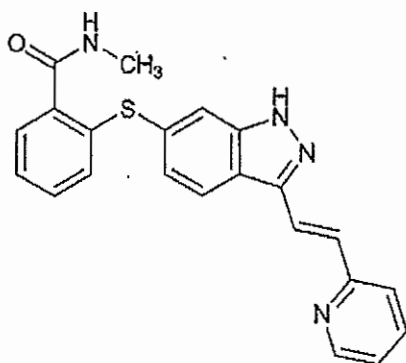


登録番号: 20-2-B8
JAN (日本名): リモナバント
JAN (英名): Rimonabant

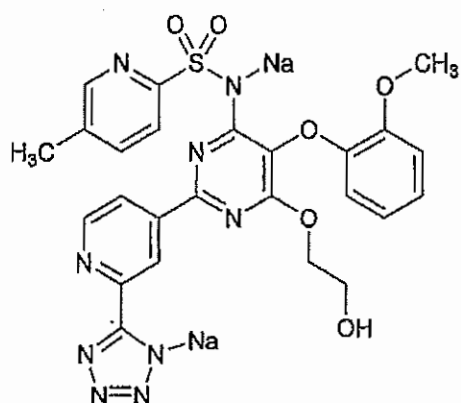


登録番号: 20-3-B1
JAN (日本名): エクリズマブ (遺伝子組換え)
JAN (英名): Eculizumab (Genetical Recombination)

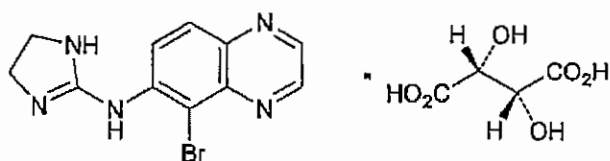
登録番号: 20-3-B2
JAN (日本名): アキシチニブ
JAN (英名): Axitinib



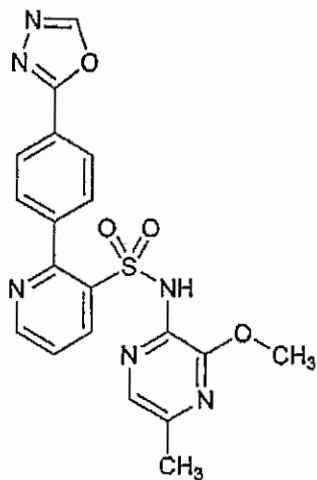
登録番号： 20-3-B3
 JAN (日本名)： クラゾセンタンナトリウム
 JAN (英 名)： Clazosentan Sodium



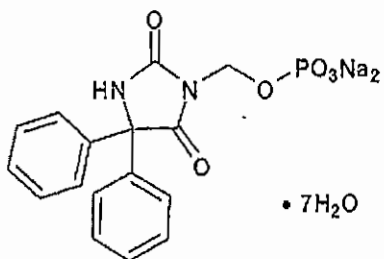
登録番号： 20-3-B4
 JAN (日本名)： ブリモニジン酒石酸塩
 JAN (英 名)： Brimonidine Tartrate



登録番号： 20-3-B5
JAN (日本名)： ジボテンタン
JAN (英名)： Zibotentan



登録番号： 20-3-B6
JAN (日本名)： ホスフェニトインナトリウム水和物
JAN (英名)： Fosphenytoin Sodium Hydrate



登録番号： 20-3-B7
JAN (日本名)： デノスマブ (遺伝子組換え)
JAN (英名)： Denosumab (Genetical Recombination)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	デノスマブ（遺伝子組換え）					
構造式	省略					
効能・効果	固形癌骨転移による骨病変					
用法・用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。					
劇薬等の指定	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品＊					
市販名及び有効成分・分量	ランマーク皮下注 120mg デノスマブ（遺伝子組換え）・1 容器中デノスマブ（遺伝子組換え）120 mg 含有					
毒性	単回投与毒性（独立した単回投与毒性試験は実施しなかったが、単回投与による心血管系安全性薬理〔心血管系／呼吸器系〕試験結果を示す。）					
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見	
	カニクイザル	皮下	0, 0.3, 3, 30	>30	なし	
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/月)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	カニクイザル	12 ヶ月	皮下	0, 1, 10, 50	50	なし
副作用	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を対象とした第 III 相国際共同臨床試験において、本剤 120 mg を 4 週間に 1 回皮下投与した総症例 2841 例中、827 例（29.1%）に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症 162 例（5.7%）、疲労 78 例（2.7%）、悪心 75 例（2.6%）、関節痛 74 例（2.6%）、骨壊死 50 例（1.8%）、無力症 48 例（1.7%）、下痢 45 例（1.6%）等であった。 乳癌骨転移患者を対象とした臨床試験の国内総症例 69 例中、30 例（43.5%）に副作用が認められた。主なものは、疲労 5 例（7.2%）、そう痒症 4 例（5.8%）、歯痛 4 例（5.8%）等であった。					
会社	製造販売：第一三共株式会社					

＊新薬承認情報公開時に追記した

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	デノスマブ(遺伝子組換え)
販売名：	ランマーク皮下注 120mg
申請者：	第一三共株式会社
効能・効果：	多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
用法・用量：	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
生物由来原料又は材料の使用の有無 ^{注1)}	☒ 使用 ^{注2)} ☐ 不使用
指定の案*	☐ 該当せず・ ☐ 生物由来製品・ ☐ 特定生物由来製品
備考欄*	

注1) 動物由来原料基準(1)において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準(1)に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

* 事務局記入欄

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別紙 1 に示す。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	実施せず
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に示す。

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウシ脾臓からのトリプシン
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（組換えインスリンの製造原料）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	EMA410/01 に従った。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に示す。

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウシ乳からのトリプトン
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（組換えインスリンの製造原料）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	健康な動物由来
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	飲用に適した牛乳と同条件で健康な牛から採取し、121℃で 30 分滅菌した。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に示す。

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ブタ膵臓からのカルボキシペプチターゼ B
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（組換えインスリンの製造原料）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	・7 mol/L の尿素、2～8℃、pH 4、≤24 時間にて処理 ・20～30%アセトニトリル、14～24℃、pH 約 7 にて処理 ・1N 酢酸、2～8℃、≤24 時間にて処理
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に示す。

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙 1

マスターセルバンク（ロット [REDACTED]）は表 1-1 に示すような試験を実施し、基準に適合することを確認した。

表 1-1 MCB ロット [REDACTED] の試験結果

試験項目	試験内容	基準	結果
無菌性	[REDACTED]	[REDACTED]	合格（無菌）
マイコプラズマ	[REDACTED]	[REDACTED]	マイコプラズマの検出なし
<i>In vitro</i> ウイルス試験	[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルスの検出なし
<i>In vivo</i> ウイルス試験	[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルスの検出なし
透過型電子顕微鏡分析	[REDACTED]	[REDACTED]	A 型及び C 型と考えられるレトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし
マウス抗体生産	[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルスの検出なし
ハムスター抗体生産	[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルスの検出なし
レトロウイルス検出のためのミンク肺細胞との共培養	[REDACTED]	[REDACTED]	感染性ウイルスの検出なし
牛ウイルス検出のための <i>in vitro</i> 試験	[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルスの検出なし
豚ウイルス検出のための <i>in vitro</i> 試験	[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルスの検出なし
アイソザイム解析	[REDACTED]	[REDACTED]	チャイニーズハムスター由来

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

ワーキングセルバンク（ロット●●●）は表 1-2 に示すような試験を実施し、基準に適合することを確認した。

表 1-2 WCB ロット●●●の試験結果

試験項目	試験内容	基準	結果
無菌性	●●●●●●●●●● ●●●●●	●●●●●●	合格（無菌）
マイコプラズマ	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●● ●●●	マイコプラズマの検出なし
<i>In vitro</i> ウイルス試験	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●	●●●●●●●●	ウイルスの検出なし
<i>In vivo</i> ウイルス試験	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●	●●●●●●●●	ウイルスの検出なし
アイソザイム解析	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●● ●●●●	チャイニーズハムスター由来

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

別紙2

製造方法の流れ図を図 2-1 及び図 2-2 に示す。

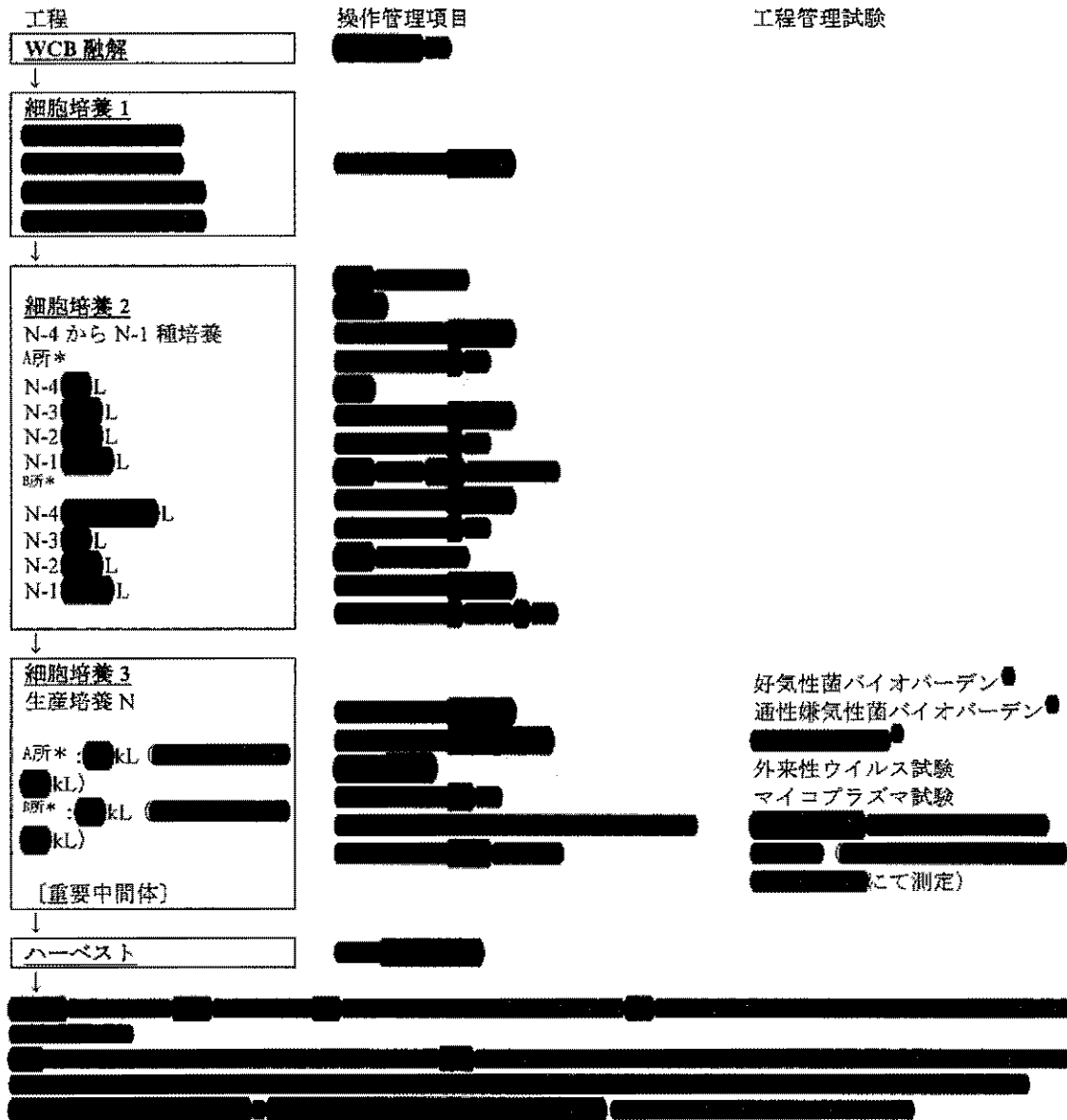


図 2-1 培養及びハーベスト工程の流れ図

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

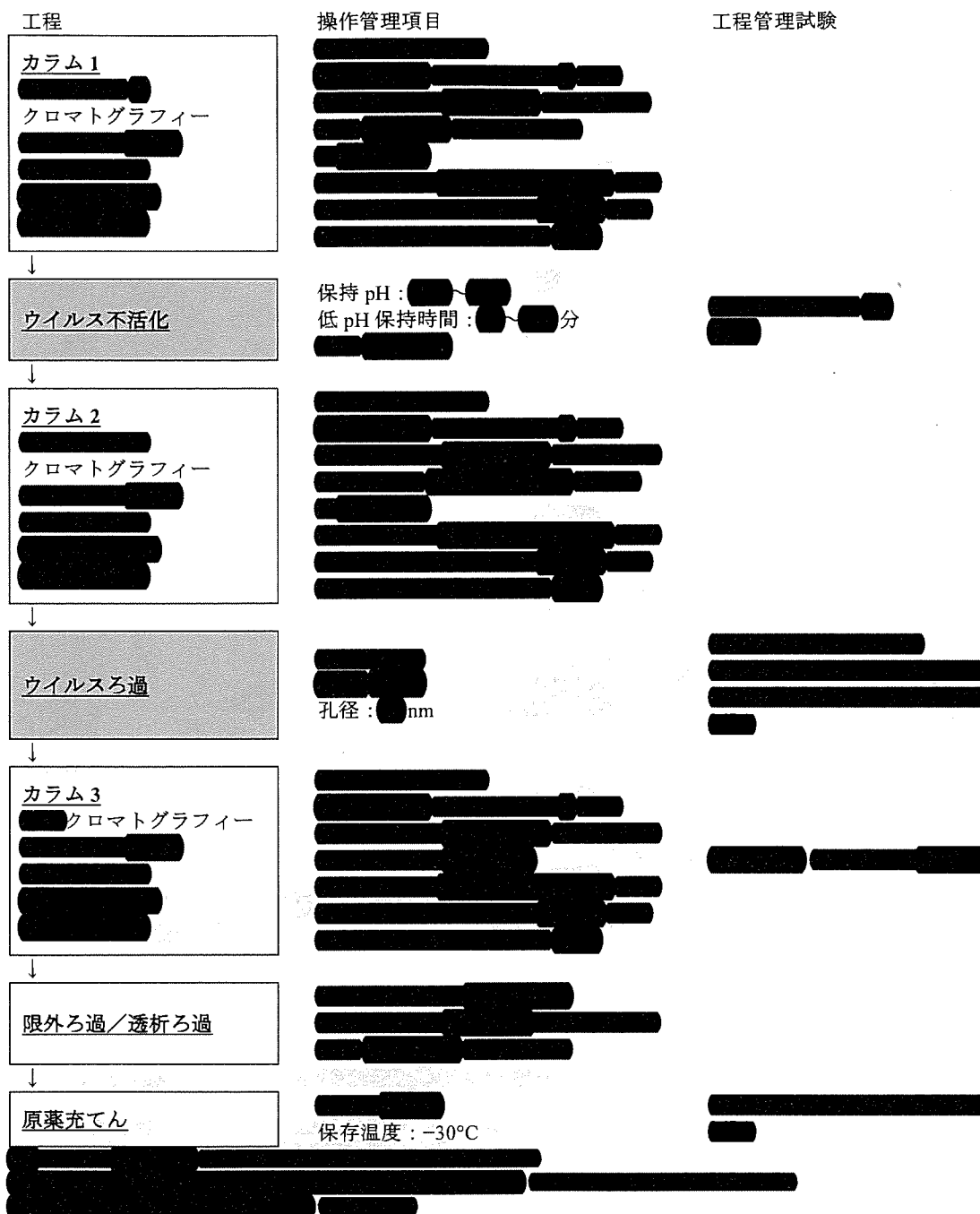


図 2-2 精製工程の流れ図

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

表 3-3 最高用量^{a)}あたりの想定される RLP 曝露量の推定

パラメータ	A所* ロット番号			B所* ロット番号		
生産培養工程のプレハーベスト液の RLP 量 (RLP/mL)						
クリアランス実測値 (log ₁₀)						
a:						

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2	データ又は報告書				
3.2.S	原薬（デノスマブ、製造所A及びC*、	製造所B*			
3.2.S.1	一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	評価
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	評価
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	評価
3.2.S.2	製造				
3.2.S.2.1	Manufacturers	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Overview	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Batches and Scale Definition	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-3	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Manufacturing Process Flow Diagram	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-4	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Cell Culture Process Description	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Purification Process Overview	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-6	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Protein A Chromatography	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-7	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Viral Inactivation and Clarification	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-8	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Cation Exchange Chromatography	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-9	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Viral Filtration	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-10	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Hydrophobic Interaction Chromatography	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-11	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Ultrafiltration/Diafiltration	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-12	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Drug Substance Filtration and Fill, Freezing and Storage	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-13	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Product Pool Hold Times	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-14	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Drug Substance Transportation	—	—	—	評価
3.2.S.2.2-15	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Reprocessing During Purification Process	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-1	Control of Materials - Control of Source and Starting Materials of Biological Origin	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-2	Control of Materials - Raw Materials	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-3	Control of Materials - Source, History, and Generation of the Cell Substrate	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-4	Control of Materials - Master Cell Bank System	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.S.2.3-5	Control of Materials - Master Cell Bank System : Report - Master Cell Bank				評価
	MYCOPLASMA TESTING FOLLOWING THE GUIDELINES OF THE CFR, EUROPEAN PHARMACOPOEIA AND US FDA "POINTS TO CONSIDER"			2011年1月 ~ 2011年12月	
	TISSUE CULTURE SAFETY TESTING			2011年1月 ~ 2011年12月	
	Detection of Inapparent Viruses by Inoculation of a Test Article Into Guinea Pigs, Mice and Embryonated Chicken Eggs			2011年1月 ~ 2011年12月	
	ULTRASTRUCTURAL EVALUATION OF CELL CULTURES FOR VIRAL PARTICLES WITH CHARACTERIZATION AND TABULATION OF RETROVIRUS-LIKE PARTICLES			2011年1月 ~ 2011年12月	
	Mouse Antibody Production Test with Lymphocytic Choriomeningitis Virus Challenge			2011年1月 ~ 2011年12月	
	HAMSTER ANTIBODY PRODUCTION TEST			2011年1月 ~ 2011年12月	
	RODENT RETROVIRUS DETECTION FOLLOWING CO-CULTIVATION USING THE IN VITRO FOCUS INDUCTION ASSAY FOR XENOTROPIC MURINE LEUKEMIA VIRUS AND THE ASSAY FOR REVERSE TRANSCRIPTASE BY RT-PCR			2011年1月 ~ 2011年12月	
	IN VITRO ASSAY FOR THE PRESENCE OF BOVINE VIRUSES ACCORDING TO 9 CFR REQUIREMENTS-NINE VIRUS ASSAY			2011年1月 ~ 2011年12月	
	TEST FOR PORCINE ADVENTITIOUS VIRAL AGENTS			2011年1月 ~ 2011年12月	
	Species Identification of Cell Lines (Karyotyping/Isoenzyme Analysis)			2011年1月 ~ 2011年12月	
3.2.S.2.3-6	Control of Materials - Working Cell Bank System	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-7	Control of Materials - Working Cell Bank System : Report - Working Cell Bank				評価
	MYCOPLASMA TESTING FOLLOWING THE GUIDELINES OF THE CFR, EUROPEAN PHARMACOPOEIA AND US FDA "POINTS TO CONSIDER"			2011年1月 ~ 2011年12月	
	TISSUE CULTURE SAFETY TESTING (In Vitro)			2011年1月 ~ 2011年12月	
	TEST FOR THE PRESENCE OF INAPPARENT VIRUSES			2011年1月 ~ 2011年12月	

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
	ISOENZYME ANALYSIS OF CELL CULTURES BY AGAROSE ELECTROPHORESIS	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	
3.2.S.2.3-8	Control of Materials - End of Production Cell Bank	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-9	Control of Materials - End of Production Cells and LIVCA : Report - End of Production Cells				評価
	TEST FOR THE PRESENCE OF AGAR CULTIVABLE AND NON-AGAR CULTIVABLE MYCOPLASMA	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	
	IN VITRO ASSAY FOR THE PRESENCE OF VIRAL CONTAMINANTS	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	
	TEST FOR THE PRESENCE OF INAPPARENT VIRUSES	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	
	TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPIC EVALUATION OF CULTURED CELLS	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	
	COCULTIVATION OF TEST ARTICLE CELLS WITH MINK LUNG CELLS AND DETECTION OF RETROVIRUS BY PRODUCT ENHANCED REVERSE TRANSCRIPTASE (PERT) AND MINK S ⁺ L ⁻ FOCUS ASSAYS	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	
	CELL CULTURE IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月	
3.2.S.2.3-10	TESTING FOR THE PRESENCE OF AGAR CULTIVABLE AND NON-CULTIVABLE MYCOPLASMAS IN ACCORDANCE WITH CFR, US FDA "POINTS TO CONSIDER" AND EUROPEAN PHARMACOPOEIA GUIDELINES	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.S.2.3-11	Control of Materials - Genetic Stability of Cell Banks	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-12	Control of Materials - Storage Stability of Cell Banks	—	—	—	評価
3.2.S.2.3-13	Control of Materials - Establishment of Subsequent Working Cell Banks	—	—	—	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A*	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A* : Protocol - Protein A Resin Reuse (A所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-3	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A* : Protocol - CEX Resin Reuse (A所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-4	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A* : Protocol - HIC Resin Reuse (A所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-5	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A* : Protocol - UF/DF Membrane Reuse (A所*)	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.S.2.5-6	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A* : Protocol - Viral Filtration Reprocessing (A所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-7	Process Validation and/or Evaluation - 製造所A* : Protocol - Bulk Filtration Reprocessing (A所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-8	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B*	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-9	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - Protein A Resin Reuse (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-10	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - CEX Resin Reuse (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-11	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - HIC Resin Reuse (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-12	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - UF/DF Membrane Reuse (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-13	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - UF/DF Reprocessing (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-14	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - Viral Filtration Reprocessing (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-15	Process Validation and/or Evaluation - 製造所B* : Protocol - Bulk Filtration Reprocessing (B所*)	—	—	—	評価
3.2.S.2.5-16	Process Validation and/or Evaluation - Transportation Validation	—	—	—	評価
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development - Process Development History	—	—	—	評価
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development - Comparability	—	—	—	評価
3.2.S.2.6-3	Denosumab Drug Substance CP1 to CP2 Analytical Comparability	—	Amgen	2017年10月	評価
3.2.S.2.6-4	AMG 162 Drug Substance CP2 Production C所* (60 mL) to CP2 Production A所* (60 mL) Comparability Report	—	Amgen	2017年10月	評価
3.2.S.2.6-5	Denosumab CP2 製造所A* (A所*) (60 mL) to CP2 Production at 製造所B* (B所*) (60 mL)	—	Amgen	2017年10月	評価
3.2.S.2.6-6	Comparability of Denosumab 60 mg/mL Pre-filled Syringes from 製造所A* (A所*) versus 製造所B* (B所*) Sourced CP2 Drug Substance	—	Amgen	2017年10月	評価
3.2.S.2.6-7	AMG 162 Drug Product Vial Comparability Report from A所* and C所* Drug Substance	—	Amgen	2017年10月	評価
3.2.S.2.6-8	Manufacturing Process Development - Process Characterization Introduction	—	—	—	評価

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.S.2.6-9	Manufacturing Process Development - Cell Culture Process Characterization	—	—	—	評価
3.2.S.2.6-10	Manufacturing Process Development - Purification Process Characterization	—	—	—	評価
3.2.S.3	特性				
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics - Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	—	評価
3.2.S.3.1-2	Elucidation of Structure and Other Characteristics - Biological Characterization	—	—	—	評価
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	評価
3.2.S.4	原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures - Overview	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedures - Appearance	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-3	Analytical Procedures - Identity by Enzyme Immunoassay (EIA)	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-4	Analytical Procedures - Lys-C Peptide Map	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-5	Analytical Procedures - Glycan Map	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-6	Analytical Procedures - CE-HPLC	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-7	Analytical Procedures - rCE-SDS	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-8	Analytical Procedures - SE-HPLC	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-9	Analytical Procedures - Bacterial Endotoxin	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-10	Analytical Procedures - Bioburden	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-11	Analytical Procedures - Bioburden	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-12	Analytical Procedures - Potency	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-13	Analytical Procedures - Protein Concentration	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-14	Analytical Procedures - Osmolality	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-15	Analytical Procedures - pH	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-16	Analytical Procedures - Analytical Procedures Used During Development	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-17	Analytical Procedures - Potency Assay Development	—	—	—	評価
3.2.S.4.2-18	Analytical Procedures - Potency Assay Method Comparison Tables	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures - Overview	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - Appearance	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedures - Identity by Immunoassay	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedures - Lys-C Peptide Map	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedures - Glycan Map	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedures - CE-HPLC	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedures - rCE-SDS	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-8	Validation of Analytical Procedures - SE-HPLC	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-9	Validation of Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-10	Validation of Analytical Procedures - Bioburden	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-11	Validation of Analytical Procedures - Potency	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-12	Validation of Analytical Procedures - Protein Concentration	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-13	Validation of Analytical Procedures - Osmolality	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-14	Validation of Analytical Procedures - pH	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-15	Validation of Analytical Procedures - Analytical Procedures Used During Development	—	—	—	評価
3.2.S.4.3-16	Determination of AMG 162 Identity by Immunoassay	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.4.3-17	Validation of MET-001852: Reduced and Alkylated Lys-C Peptide Mapping of Denosumab for Identity	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.4.3-18	Validation of MET-001650	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.4.3-19	Validation of A0855: Cation Exchange HPLC of denosumab (AMG 162)	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.4.3-20	Validation of A0855: Cation Exchange HPLC of AMG 162	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.4.3-21	Method Validation Report Addendum: MET-001098 (A0855) Cation Exchange HPLC of denosumab (AMG 162)	██████████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.4.3-22	Method Validation Report Addendum: MET-001098 Cation Exchange HPLC of denosumab (AMG 162)	██████████	Amgen	20██年██月	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.S.4.3-23	Validation of MET-000092: Reduced CE-SDS for Denosumab (AMG 162)		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-24	Validation of MET-001208 (A01037), Size Exclusion HPLC of Denosumab (AMG 162)		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-25	Validation of MET-001208 (A01037), Size Exclusion HPLC of Denosumab (AMG 162)		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-26	Determination of Bacterial Endotoxin Content of Solutions Using Kinetic Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Methods for Denosumab (AMG 162) Drug Product and Drug Substance		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-27	Bioburden Verification of M01830L(H), Drug Substance (70 mg/mL product in 10 mM acetate and 5% sorbitol)		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-28	Validation of A0879: AMG 162 (denosumab) Homogenous Time Resolved Fluorescence Assay		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-29	Validation of A0120: Protein Concentration Determination by Ultraviolet Absorbance for AMG 162		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-30	Validation of A0120: Protein Concentration Determination by Ultraviolet Absorbance (AMG 162)		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-31	Osmolality Determination of AMG 162 by the EP and USP Compendial Methods		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-32	Validation of A0105: pH Determination for AMG 162		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-33	Validation of A01293: Peptide Mapping of AMG 162		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-34	Validation of A01033: SDS-Polyacrylamide Gel Electrophoresis of AMG 162		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-35	Validation of A01033: SDS-Polyacrylamide Gel Electrophoresis of Drug Product, Denosumab (AMG 162), 100 mg/mL, 10 mL Syringe Fill		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-36	Validation of A01561: Quantitation of Host Cell DNA in Denosumab by TaqMan Q-PCR		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-37	Detection of CHO Host Cell Protein Impurities in AMG 162 Samples by Immunoassay		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.3-38	Detection of rProtein A in AMG 162 by Immunoassay		Amgen	2017年11月	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	評価
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.S.4.5-2	Calculation of tolerance intervals for denosumab drug substance (DS) and 70 mg/mL vial drug product (DP)	██████████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	評価
3.2.S.7	安定性				
3.2.S7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	評価
3.2.S7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-1	Stability Data	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at -30C, C所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at -30C, A所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at -30C, B所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-5	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at 5C, C所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-6	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at 5C, A所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-7	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at 5C, B所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-8	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at 29C, C所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-9	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at 29C, A所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-10	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at 29C, B所* - Original Application	—	—	—	評価
3.2.P	製剤 (デノスマブ、70 mg/mLバイアル製剤)				
3.2.P.1	製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1-1	Components of Drug Product [70 mg/mL Vial] - Overview	—	—	—	評価
3.2.P.2.1-2	Components of Drug Product [70 mg/mL Vial] - Drug Substance	—	—	—	評価
3.2.P.2.1-3	Components of Drug Product [70 mg/mL Vial] - Excipients	—	—	—	評価
3.2.P.2.2-1	Drug Product [70 mg/mL Vial] - Formulation Development	—	—	—	評価
3.2.P.2.2-2	Drug Product [70 mg/mL Vial] - Overages	—	—	—	評価
3.2.P.2.2-3	Drug Product [70 mg/mL Vial] - Physicochemical and Biological Properties	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development [70 mg/mL Vial] - Manufacturing Process History	—	—	—	評価
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development [70 mg/mL Vial] - Comparability	—	—	—	評価
3.2.P.2.3-3	AMG 162 Drug Product (mg Denosumab Vial (mg/mL, mL fill) versus 120 mg Denosumab Vial (70 mg/mL, 1.7 mL fill) Comparability Report	—	Amgen	20 年 月	評価
3.2.P.2.3-4	Denosumab (AMG 162) 所* versus 所* 70 mg/mL (1.7 mL) Vial Drug Product Site Change Comparability Report	—	Amgen	20 年 月	評価
3.2.P.2.3-5	Manufacturing Process Development [70 mg/mL Vial] - Lot History	—	—	—	評価
3.2.P.2.3-6	Manufacturing Process Development [70 mg/mL Vial] - Investigational Formulations	—	—	—	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.2.6	Compatibility [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.3	製造				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Process Flow Diagram	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Batch Numbering	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-3	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Drug Substance Thaw	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-4	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Formulation Buffer Preparation	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Formulation Process	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-6	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Filtration, Filling, and Inspection	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-7	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Labeling and Packaging	—	—	—	評価
3.2.P.3.3-8	Description of Manufacturing Process and Process Controls [70 mg/mL Vial] - Reprocessing	—	—	—	評価
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation [70 mg/mL Vial]: Report - Extractable Substances Documentation	—	—	—	評価
	Extractable Substances Documentation (LAGL04TP6)	—	—	20 年 月	

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
	Extractable Substances Documentation (CVGL71TP3)	〇〇〇〇	〇〇〇〇〇〇	20〇〇年〇月	
3.2.P.3.5-3	Membrane Compatibility Screening Report	〇〇〇〇	〇〇〇〇〇〇	20〇〇年〇月	評価
3.2.P.3.5-4	MICROBIAL RETENTION VALIDATION STUDY REPORT	〇〇〇〇	〇〇〇〇〇〇	20〇〇年〇月	評価
3.2.P.3.5-5	Product Bubble Point Ratio Determination Report	〇〇〇〇	〇〇〇〇〇〇	20〇〇年〇月	評価
3.2.P.3.5-6	Process Validation and/or Evaluation [70 mg/mL Vial] - Transportation Validation	—	—	—	評価
3.2.P.4	添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.5	製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specifications [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Overview	—	—	—	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Sterility	—	—	—	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Volume	—	—	—	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Subvisible Particulates	—	—	—	評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Subvisible Particulates (Low Volume)	—	—	—	評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Analytical Procedures Used During Development	—	—	—	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Overview	—	—	—	評価
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Sterility	—	—	—	評価
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Volume Determination	—	—	—	評価
3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Subvisible Particulates	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Subvisible Particulates (Low Volume)	—	—	—	評価
3.2.P.5.3-6	Validation of Analytical Procedures [70 mg/mL Vial] - Analytical Procedures Used During Development	—	—	—	評価
3.2.P.5.3-7	Validation Report for the Sterility Test of Drug Product, denosumab (AMG 162), 70 mg/mL, 1.7 mL Filled Vial (S01831/PRDS-000647"	—	Amgen	2017年11月	評価
3.2.P.5.3-8	Method Validation Report: Particulate Analysis of denosumab (AMG 162) Drug Product by the Light Obscuration Method, MET-001340	—	Amgen	2017年11月	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.8	安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.8.3-1	Stability Data [70 mg/mL Vial]	—	—	—	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data [70 mg/mL Vial] : Stability Summary of 70 mg/mL Vial Drug Product at the Recommended Storage Condition of 5C - Original Application	—	—	—	評価
3.2.P.8.3-3	Stability Data [70 mg/mL Vial] : Stability Summary of 70 mg/mL Vial Drug Product at the Accelerated Storage Condition of 25C - Original Application	—	—	—	評価
3.2.P.8.3-4	Stability Data [70 mg/mL Vial] : Stability Summary of 70 mg/mL Vial Drug Product at the Stressed Storage Condition of 37C - Original Application	—	—	—	評価
3.2.P.8.3-5	Stability Data [70 mg/mL Vial] : Stability Summary of Analytical Reference Standard at -70C - Original Application	—	—	—	評価
3.2.A	その他				
3.2.A.1	製造施設及び設備（デノスマブ、製造所A*）				
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment - LakeCentre 製造所A*	—	—	—	評価
3.2.A.1-2	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-100-S00 製造所A*	—	—	—	評価
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-101-S00 製造所A*	—	—	—	評価

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.1-4	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-102-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-5	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-103-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-6	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-119-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-7	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-120-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-8	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-121-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-9	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-104-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-10	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-105-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-11	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-106-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-12	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-107-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-13	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-108-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-14	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-109-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-15	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-110-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-16	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-112-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-17	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-115-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-18	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-116-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-19	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-122-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-20	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-118-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-21	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-124-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1-22	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-125-S00	製造所A *	—	—	評価
3.2.A.1	製造施設及び設備（デノスマブ、	製造所B *	—	—	評価
3.2.A.1-23	Facilities and Equipment - Drawings : 07-X-123-S00	製造所B *	—	—	評価
3.2.A.1-24	Facilities and Equipment - Drawings : G104-16-0300-000-B-BI_003/1378	製造所B *	—	—	評価
3.2.A.1-25	Facilities and Equipment - Drawings : G104-16-0300-001-B-BI_003/1378	製造所B *	—	—	評価
3.2.A.1-26	Facilities and Equipment - Drawings : F113-16-0302-001-B-BI_002/1378	製造所B *	—	—	評価

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.1-27	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-002-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-28	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-003-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-29	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-004-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-30	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-005-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-31	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-006-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-32	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-007-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-33	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-008-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-34	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-009-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-35	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1378 : G104-16-0300-101-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-36	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-000-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-37	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-001-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-38	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-002-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-39	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-003-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-40	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-004-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-41	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-005-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-42	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-006-B-	—	—	—	評価
3.2.A.1-43	Facilities and Equipment - 製造所B* BI_003/1153 : G104-16-0300-007-B-	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.1-44	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-008-B- BI_003/1153	—	—	—	評価
3.2.A.1-45	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-000-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-46	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-001-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-47	Facilities and Equipment - 製造所B* : F113-16-0302-001-B- BI_002/1368	—	—	—	評価
3.2.A.1-48	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-002-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-49	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-003-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-50	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-004-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-51	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-005-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-52	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-006-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-53	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-007-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-54	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-008-B- BI_003/1154	—	—	—	評価
3.2.A.1-55	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-000-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-56	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-001-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-57	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-002-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-58	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-003-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-59	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-004-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-60	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-005-B- BI_003/1369	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.1-61	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-006-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-62	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-007-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-63	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-008-B- BI_003/1369	—	—	—	評価
3.2.A.1-64	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-000-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-65	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-001-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-66	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-002-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-67	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-003-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-68	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-004-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-69	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-005-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-70	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-006-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-71	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-007-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1-72	Facilities and Equipment - 製造所B* : G104-16-0300-008-B- BI_003/1379	—	—	—	評価
3.2.A.1	製造施設及び設備（デノスマブ、	製造所D*			
3.2.A.1-73	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - General Site Plan, 00-X- 100-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-74	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - General Floor Plan and Mezzanines, A-100	—	—	—	評価
3.2.A.1-75	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Formulation and Filling Rooms Air Pressurization Settings and Classification Fill and Finish, 01-X-103-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-76	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Partial First Floor Plan Air Handler Layout 1 of 2, 01-X-102-S00	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.1-78	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Partial First Floor Plan Air Handler Layout 2 of 2, 01-X-102-S01	—	—	—	評価
3.2.A.1-79	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Non Code and Code Waste Material Flow for Vials, 01-X-129-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-80	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Dirty Formulation and Filling Equipment Flow for Vials, 01-X-127-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-81	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Vial Filling and Equipment Component Flow, 01-X-126-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-82	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Labeling and Packaging Components Flow for Vial, 01-X-128-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-83	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Purified Bulk, Raw Material and Formulated Bulk Flow for Vials, 01-X- 123-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-84	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Vial Product Flow, 01-X- 125-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-85	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Formulation, Fill and Finish Vial Process Flow, 01-X-124-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-86	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Formulation and Filling Vial Personnel Entering and Leaving Manufacturing, 01-X-121-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-87	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Vials Packaging Personnel Entering and Leaving Manufacturing, 01- X-122-S00	—	—	—	評価
3.2.A.1-88	Facilities and Equipment - 製造所D* : Drawing, D所* - Dispensing/Support Formulation Personnel Entering and Leaving Manufacturing, 01-X-101-S00	—	—	—	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価 (デノスマブ、70 mg/mLバイアル製剤、	製造所D*			
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	評価
3.2.A.2-2	Adventitious Agents Safety Evaluation : Certificates of Suitability	—	—	—	評価
3.2.A.2-3	Evaluation of Inactivation/Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus From Spiked Test Article	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-4	Evaluation of Inactivation/Removal of Pseudorabies Virus From Spiked Test Article	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-5	Evaluation of Inactivation/Removal of Reovirus Type 3 From Spiked Test Article	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.2-6	Evaluation of Inactivation/Removal of Murine Minute Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-7	Evaluation of Inactivation/Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-8	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to PG-4 Cells and Interference With Virus Infectivity of Xenotropic Murine Leukemia Virus	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-9	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to Vero Cells and Interference With Virus Infectivity of Pseudorabies Virus	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-10	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to L-929 Cells and Interference With Virus Infectivity of Reovirus Type 3	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-11	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to 324K Cells and Interference With Virus Infectivity of Murine Minute Virus	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-12	Evaluation of Inactivation/Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-13	Evaluation of Inactivation/Removal of Pseudorabies Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-14	Evaluation of Inactivation/Removal of Reovirus Type 3 From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-15	Evaluation of Inactivation/Removal of Murine Minute Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-16	Quantitative RT-PCR Assay for the Detection of Xenotropic Murine Leukemia Virus (X-MuLV)	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-17	Quantitative PCR Assay For the Detection of Pseudorabies Virus (Q-PRV)	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-18	Evaluation of Inactivation/Removal of Reovirus Type 3 From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-19	Evaluation of Inactivation/Removal of Murine Minute Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-20	Evaluation of Inactivation/Removal of Murine Minute Virus From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-21	Evaluation of Inactivation/Removal of Reovirus Type 3 From Spiked Test Article	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-22	Assessment of the Test Article For Cytotoxicity to PG-4 Cells and Interference With Virus Infectivity of Xenotropic Murine Leukemia Virus	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.2.A.2-23	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to Vero Cells and Interference With Virus Infectivity of Pseudorabies Virus	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-24	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to L-929 Cells and Interference With Virus Infectivity of Reovirus Type 3	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-25	Assessment of the Test Article for Cytotoxicity to 324K Cells and Interference With Virus Infectivity of Murine Minute Virus	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-26	Qualification Study for Xenotropic Murine Leukemia Virus (X-MULV) Measurement	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-27	Qualification Study For Pseudorabies Virus (PRV) Measurement	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-28	Electron Microscopic Evaluation of Biological Fluids: Detection and Quantitation of Viral Particles	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-29	Electron Microscopic Evaluation of Biological Fluids: Detection and Quantitation of Viral Particles	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-30	Electron Microscopic Evaluation of biological Fluids: Detection and Quantitation of Viral Particles	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-31	Ultrastructural Evaluation of Ultracentrifuged Fluid for Viral Particles With Tabulation of Retrovirus-Like Particles	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-32	Ultrastructural Evaluation of Ultracentrifuged Fluid for Viral Particles With Tabulation of Retrovirus-Like Particles	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.2.A.2-33	Ultrastructural Evaluation of Ultracentrifuged Fluid for Viral Particles With Tabulation of Retrovirus-Like Particles	〇〇〇〇	〇〇〇〇	20〇〇年〇月 ～ 20〇〇年〇月	評価
3.3	参考文献				
3.3.1	「2.3 品質に関する概括資料」で引用した参考文献				
3.3.1-1	American Society for Testing and Materials. 2005. F838-05 – Standard test method for determining bacterial retention of membrane filters utilized for liquid filtration. West Conshohocken, PA.				
3.3.1-2	American Society for Testing and Materials. 2005. F2338-05 – Standard test method for nondestructive detection of leaks in packages by vacuum decay method. West Conshohocken, PA.				
3.3.1-3	Antes B, Amon S, Rizzi A, et al. Analysis of lysine clipping of a humanized Lewis-Y specific IgG antibody and its relation to Fc-mediated effector function. J. Chrom. B. 2007;852:250-256.				
3.3.1-4	Chelius D, Jing K, Rehder DS, et al. Formation of pyroglutamic acid from N-terminal glutamic acid in immunoglobulin gamma antibodies. Anal. Chem. 2006;78(7):2370-2376.				
3.3.1-5	Dillon TM, Ricci MS, Vezina C, et al. Structural and functional characterization of disulfide isoforms of the human IgG2 subclass. The Journal of Biological Chemistry. 2008;283(23):16206-16215.				
3.3.1-6	Graybill FA. Theory and application of the linear model. Duxbury Publishing. 1976;270-275.				
3.3.1-7	Iesna RP. Lighting for hospitals and health care facilities. New York: Illuminating engineering Society of North America. 1995;4-6,33,54-55.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
3.3.1-8	International Safe Transit Association 3A 2008. Packaged-products for parcel delivery system shipment 70 kg (150 lb) or less. East Lansing, Mi.				
3.3.1-9	Jiang Y, Narhi LO. Applying selective biophysical techniques in assessing the comparability of protein therapeutics - case studies. American Pharmaceutical Review. 2006;9(5):34-43.				
3.3.1-10	Kao F, Puck TT. Genetics of somatic mammalian cells IV. Properties of Chinese hamster cell mutants with respect to the requirement for proline. Genetics. 1967;55:513-524.				
3.3.1-11	Kao F, Puck TT. Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 1968;60:1275-1281.				
3.3.1-12	NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods, http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/ , Section 7.2.6.3. 01 May 2006.				
3.3.1-13	Roger P. Determining the CD spectrum of protein. Current Protocols in Protein Science 2004;7.6.1-7.6.24.				
3.3.1-14	Piedmonte DM, Summers C, McAuley A, Karamujic L, Ratnaswamy G. Sorbitol Crystallization Can Lead to Protein Aggregation in Frozen Protein Formulations. Pharmaceutical Research. 2007;24 (1):136-146.				
3.3.1-15	Powell MF, Nguyen T, Baloian L. Compendium of excipients for parenteral formulations. J Pharm Sci Tech. 1998;52(5):238-311.				
3.3.1-16	Prigge ST, Kolhekar AS, Eipper BA, Mains RE, Amzel LM. Amidation of Bioactive Peptides: The Structure of Peptidylglycine α -Hydroxylating Monooxygenase. Science. 1997;278:1300-1305.				
3.3.1-17	Puck TT, Cieciura SJ, Robinson A. Genetics of somatic mammalian cells: III. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects. The Journal of Experimental Medicine. 1958;108:945-956.				
3.3.1-18	Roopenian DC and Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nature Rev. Immunol. 2007;7:715-725.				
3.3.1-19	Singh PS, Burgess GJ, Marcondes JA, Antle JR. Measuring the package shipping environment in refrigerated ocean vessels. Packaging Ocean Transport Technology and Science. 1993;6:175-181.				
3.3.1-20	Stoner MR, Fischer N, Nixon L, et al. Protein-solute interactions affect the outcome of ultrafiltration/diafiltration operations Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004;93(9):2332-2342.				
3.3.1-21	Urlaub G, Chasin LA. Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate reductase activity. Proc. Natl. Acad. Sci. 1980;77(7):4216-4220.				
3.3.1-22	Wang W, Singh S, Zeng D, King K, Nema S. Antibody Structure, Instability, and Formulation. J. Pharma. Sci. 2007;96:1-26.				
3.3.1-23	Wypych J, Li M, Guo A, et al. Human IgG2 antibodies display disulfide-mediated structural isoforms. The Journal of Biological Chemistry. 2008;283(23):16194-16205.				
3.3.1-24	Yoo EM, Wims LA, Chan LA, Morrison SL. Human IgG2 can form covalent dimers. The Journal of Immunology. 2003;170:3134-3138.				
3.3.1-25	Zhang W, Czupryn MJ. Free Sulfhydryl in Recombinant Monoclonal Antibodies. Biotechnol. Prog. 2002;18:509-513.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.2	試験報告書				
4.2.1	薬理試験				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験				
4.2.1.1-1	Denosumab, a Fully Human Monoclonal Antibody, has Selective Effects on Human RANK Ligand and Human Osteoclasts	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-2	Effects of Denosumab (AMG 162) on Bone Mass and Bone Resorption in Human RANK Ligand Knock-in Mice	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-3	Effects of Denosumab (AMG 162) on Bone Mass and Bone Resorption in Aged Human RANK Ligand Knock-in mice	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-4	A 6/12-Month Subcutaneous Toxicity Study of AMG 162 in the Cynomolgus Monkey with an Interim Kill after 6 Months and a 3-Month Recovery Period	██████████	██████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-5	AMG 162: A Monthly Subcutaneous Injection Osteoporosis Prevention Study for 16 Months in the Cynomolgus Monkey	██████████	██████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-6	A 12-Month Osteoporosis Prevention Study of Denosumab With and Without 6-Month Alendronate Pretreatment in the Cynomolgus Monkey	██████████	██████████	20██年██月	評価
4.2.1.1-7	Effect of OPG-Fc on Tumor Burden and Osteolysis in MDA231-F11Luc Bone Metastasis Model in Female Athymic Nude Mice, Prevention Setting	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-8	Effect of OPG-Fc on Tumor Burden, Osteolysis, and Survival in MDA231-F11Luc Bone Metastasis Model in a Therapeutic Setting	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-9	The Effect of Tamoxifen and the RANKL Inhibitor Osteoprotegerin (OPG-Fc) on the Growth of MCF-7 Cells in an Established Bone Metastasis Model in Female Athymic Nude Mice	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-10	The Effect of Tamoxifen and the RANKL Inhibitor Osteoprotegerin (OPG-Fc), Alone and in Combination, on the Growth of MCF-7 Cells in an Established Bone Metastasis Model in Female Athymic nude mice	██████████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.2.1.1-11	The Effect of Pretreatment of OPG-Fc on Prevention of Bone Mets in MDA-MB-231(F11)Luc Bone Metastasis Model in Female Athymic Nude Mice	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-12	The Effect of the RANK Ligand Inhibitor OPG-Fc and Docetaxel, Alone or in Combination, on Tumor Burden and Osteolysis in a PC-3 Prostate Cancer Bone Metastasis Model in Male Athymic Nude Mice	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-13	The Effect of Human OPG-Fc Treatment on Tumor Burden and Osteolysis in a Murine Model of Bone Metastasis of Human Non-Small Cell Lung Cell Line H1975 Luc in Athymic Nude Female Mice	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-14	The Effect of the RANK Ligand Inhibitor OPG-Fc on Tumor Burden and Osteolysis in a Murine Model of Bone Metastasis of Human Non-Small-Cell Lung Cell Line H1299 in Female Athymic Nude Mice	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-15	Effect of OPG-Fc (in Combination with Docetaxel) Treatment on Tumor Burden and Osteoclast Remodeling in a Murine Model of Bone Metastasis of Human Non-Small-Cell Lung Cell Line H1299 in Female Athymic Nude Mice	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.1-16	Effect of OPG-Fc (Alone and in Combination with Docetaxel) Treatment on Tumor Burden and Osteolysis in a Murine Model of Bone Metastasis of Human Non-Small-Cell Lung Cell Line H1299 in Athymic Nude Female Mice	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験				
4.2.1.2-1	A 6/12-Month Subcutaneous Toxicity Study of AMG 162 in the Cynomolgus Monkey with an Interim Kill after 6 Months and a 3-Month Recovery Period	██████	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-2	Effect of the RANKL Inhibitor RANK-Fc versus Vehicle on Tumor Development in a Hormone and Carcinogen Induced Model of Mammary Tumorigenesis	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-3	The Effect of OPG-Fc on Neovascularization in the Rat Corneal Disk Implant Model of Angiogenesis	██████	Amgen	20██年██月	評価
4.2.1.2-4	The Effect of OPG-Fc on Neovascularization in the Rat Corneal Disk Implant Model of Angiogenesis	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-5	The Effect of OPG-Fc on Neovascularization in the Rat Corneal Disk Implant Model of Angiogenesis	██████	Amgen	20██年██月	評価
4.2.1.2-6	AMG 162: A Monthly Subcutaneous Injection Osteoporosis Prevention Study for 16 Months in the Cynomolgus Monkey	██████	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-7	The Effects of OPG-Fc, RANK-Fc, or Alendronate on Tooth Eruption and on Bone Density, Geometry, and Strength in Neonatal Rats	██████	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.2.1.2-8	The Effects of OPG-Fc or Alendronate on Tooth Eruption and On Bone Density, Geometry and Strength in Neonatal Rats: A Recovery Study	●●●●	Amgen	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	評価
4.2.1.2-9	Long Bone Geometry in 1- and 2-month-old Transgenic Sprague-Dawley Rats Overexpressing the Soluble RANKL Inhibitor OPG During Growth and Development	●●●●	Amgen	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	評価
4.2.1.2-10	Dose-Dependent Effects of OPG-Fc on Tooth Eruption, Bone Growth and Bone Strength in Neonatal Rats	●●●●	Amgen	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	評価
4.2.1.2-11	Comparison of Two Anti-Resorptive Therapies (Alendronate Versus AMG 162 Monoclonal Anti-RANKL Antibody) on Murine Fracture Healing	●●●●	●●●●	20●●年●●月	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験				
4.2.1.3-1	A Single-Dose Subcutaneous Administration of AMG 162 for Cardiovascular and Respiratory Evaluation in Cynomolgus Monkeys	●●●●	●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	評価
4.2.2	薬物動態試験				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1-1	Method Validation of an Enzyme Immunoassay for AMG 162 To OPGL in Cynomolgus Monkey Serum	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価
4.2.2.1-2	PARTIAL METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR AMG 162 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	●●●●	●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	評価
4.2.2.1-3	METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR AMG 162 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価
4.2.2.1-4	METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR AMG 162 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価
4.2.2.2	吸収				
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics Report for “A Single Dose Pharmacokinetics Study of Denosumab (AMG 162) Following Intravenous Administration to Male or Female huRANKL Knock-In and Wild-Type Mice”	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic Study of Denosumab (AMG 162) in Male Mice Following Intravenous or Subcutaneous Administration	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価
4.2.2.2-3	A Single Dose Pharmacokinetics Study of Denosumab (AMG 162) Following Intravenous Administration to Male or Female FeRn Knockout and Wild Type Mice	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価
4.2.2.2-4	Pilot Pharmacokinetic Study of AMG 162 Administered Subcutaneously or Intravenously in Male and Female Sprague-Dawley Rats	●●●●	Amgen	20●●年●●月	評価

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.2.2.2-5	Absorption, Distribution, and Excretion in Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration of ¹²⁵ I-AMG 162	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.2.2-6	A Single-Dose Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of AMG 162 in Cynomolgus Monkeys	〇〇〇	Amgen	20〇〇年〇月	評価
4.2.2.3	分布				
4.2.2.3-1	Quantitative Whole Body Autoradiography of Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration of ¹²⁵ I-AMG 162	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.2.3-2	Absorption, Distribution, and Excretion in Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration of ¹²⁵ I-AMG 162	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月	評価
4.2.2.5	排泄				
4.2.2.5-1	Absorption, Distribution, and Excretion in Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration of ¹²⁵ I-AMG 162	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験				
4.2.2.7-1	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparability Study for Two Manufacturing Processes of AMG 162 in Female Cynomolgus Monkeys	〇〇〇	Amgen	20〇〇年〇月	評価
4.2.2.7-2	A Single-Dose Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of AMG 162 in Cynomolgus Monkeys	〇〇〇	Amgen	20〇〇年〇月	評価
4.2.3	毒性試験				
4.2.3.2	反復投与毒性試験				
4.2.3.2-1	A 1-Month Study Evaluating the Effect on Bone of AMG 162 Administered Subcutaneously or Intravenously in Cynomolgus Monkeys with a 3-Month Recovery Period	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.3.2-2	A 6/12-Month Subcutaneous Toxicity Study of AMG 162 in the Cynomolgus Monkey with an Interim Kill after 6 Months and a 3-Month Recovery Period	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.3.5	生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
4.2.3.5.1-1	Subcutaneous Fertility Evaluation of AMG 162 in the Female Cynomolgus Monkey	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5.2-1	Subcutaneous Embryo-Fetal Development Study of AMG 162 in the Cynomolgus Monkey	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
4.2.3.5.3-1	Enhanced Pre-Postnatal Toxicity Study of AMG 162 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with up to 6-Months Postnatal Evaluation	〇〇〇	〇〇〇	20〇〇年〇月 20〇〇年〇月	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験				
4.2.3.7.7	その他の試験				

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.2.3.7.7-1	Cross-Reactivity of AMG 162 with Cynomolgus Monkey, Rat, and Rabbit Tissue Ex Vivo	████████	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.3.7.7-2	Cross-Reactivity of AMG 162 with Normal Cynomolgus Monkey and Human Tissues	████████	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	参考
4.2.3.7.7-3	Cross-Reactivity of AMG 162 with Normal Human Tissues	████████	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.3	参考文献				
4.3-1	Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M, et al. Osteoclastogenesis inhibitory factor suppresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast. Biochem Biophys Res Commun. 1998;250:229-234.				
4.3-2	Allen MR, Kubek DJ, Burr DB. Cancer treatment dosing regimens of Zolendronic acid result in near-complete suppression of mandible intracortical bone remodeling in beagle dogs. J Bone Min Research. 2010;25(1):98-105.				
4.3-3	Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature. 1997;390:175-179.				
4.3-4	Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. The Prostate. 2008;68:92-104.				
4.3-5	Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher PJ, Perry MJ, Rollinson S, Lippitt JM, et al. Colonic Dendritic Cells, Intestinal Inflammation, and T Cell-Mediated Bone Destruction Are Modulated by Recombinant Osteoprotegerin. Immunity. 2003;19:849-861.				
4.3-6	Asosingh K, De Raeve H, Menu E, Van Riet I, Van Marck E, et al. Angiogenic switch during 5T2MM murine myeloma tumorigenesis: role of CD45 heterogeneity. Blood. 2004;103:3131-3137.				
4.3-7	Atkins GJ, Haynes DR, Geary SM, Loric M, Crotti TN, Findlay DM. Coordinated cytokine expression by stromal and hematopoietic cells during human osteoclast formation. Bone. 2000;26:653-661.				
4.3-8	Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y. TRANCE, a tumor necrosis family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. J Exp Med. 1999;189:1025-1031.				
4.3-9	Bakheet SM, Hammami MM, Hemidan A, Powe JE, Bajaafar F. Radioiodine secretion in tears. J Nucl Med. 1998;39(8):1452-1454.				
4.3-10	Balena R, Toolan BC, Shea M, et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. J.Clin. Invest. 1993; 92:2577-2586.				
4.3-11	Barbaroux J-B O, Belet M, Briskin C, Mueller CG, Groves RW. Epidermal receptor activator of NF-kappaB ligand controls Langerhans cells numbers and proliferation. J Immunol. 2008;181:1103-1108.				
4.3-12	Bateman TA, Dunstan CR, Ferguson VL, Lacey DL, Ayers RA, Simske SJ. Osteoprotegerin Mitigates Tail Suspension-Induced Osteopenia. Bone. 2000;26(5):443-449.				
4.3-13	Bauerle T, Hilbig H, Bartling S, Kiessling F, Kersten A, et al. Bevacizumab Inhibits Breast Cancer-Induced Osteolysis, Surrounding Soft Tissue Metastasis, and Angiogenesis in Rats as Visualized by VCT and MRI. Neoplasia. 2008;10:511- 520.				
4.3-14	Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, Rattazzi M, Varon RM, Averill M, et al. Osteoprotegerin Inactivation Accelerates Advanced Atherosclerotic Lesion Progression and Calcification in Older ApoE -/- Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2117-2124.				
4.3-15	Body JJ. Rationale for the use of bisphosphonates in osteoblastic and osteolytic bone lesions. Breast. 2003;12 (Suppl 2):S37-44.				
4.3-16	Boissy P, Destaing O, Jurdic P. RANKL induces formation of avian osteoclasts from macrophages but not from macrophage polykaryons. Biochem Biophys Res Commun. 2001;288(2):340-6.				

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-17	Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. <i>N Engl J Med.</i> 1997;337:295-300.				
4.3-18	Brandstrom H, Jonsson KB, Ohlsson C, Vidal O, Ljunghall S, and Ljunggren O. Regulation of Osteoprotegerin mRNA Levels by Prostaglandin E2 in Human Bone Marrow Stroma Cells. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1998;247:338-341.				
4.3-19	Branstetter D, Jacob A, Gonzalez-Suarez E, Jones J, Erwert R, Chaisson-Blake M, Dougall WC, et al. RANKL inhibition decreases the incidence of mammary adenocarcinomas in wild-type (WT) and MMTV-RANK transgenic mice. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008;Late Breaking Abstracts. Abstract 4167.				
4.3-20	Brown JM, Corey E, Lee ZD, True LD, Yun TJ, Tondravi M, and Vessella RL. Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer. <i>Urology.</i> 2001;57:611-6.				
4.3-21	Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee KA, Zheng M, Hei YJ, Coleman RE. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2005;97:59-69.				
4.3-22	Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. <i>Genes Dev.</i> 1998;12:1260-1268.				
4.3-23	Buijs J, Que I, Löwik C, et al. Inhibition of bone resorption and growth of breast cancer in the bone microenvironment. <i>Bone.</i> 2009;44(2):380-386.				
4.3-24	Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. <i>J Cell Biol.</i> 1999;527-538.				
4.3-25	Burr D, Martin RB. Errors in bone remodeling: towards a unified theory of metabolic bone disease. <i>Am J Anat.</i> 1989;186:186-216.				
4.3-26	Byrne FR, Morony S, Warmington K, et al. CD4+CD45RB ^{hi} T cell transfer induced colitis in mice is accompanied by osteopenia which is treatable with recombinant human osteoprotegerin. <i>Gut.</i> 2005;54:78-86.				
4.3-27	Cackowski FC, Anderson JL, Patrene KD, Choksi RJ, Shapiro SD, Windle JJ, Blair HC, and Roodman GD. Osteoclasts are important for bone angiogenesis. <i>Blood.</i> 2010;115:140-149.				
4.3-28	Canon J, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. <i>Clin Exp Met.</i> 2008;25(2):119-129.				
4.3-29	Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, Greten FR, Johnson R, Schmidt EV, Karin M. IKK α provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. <i>Cell.</i> 2001;107:763-775.				
4.3-30	Capparelli C, Kostenuik PJ, Morony S, Starnes C, Weimann B, Van G, Scully S, Qi M, Lacey DL, and Dunstan CR. Osteoprotegerin Prevents and Reverses Hypercalcemia in a Murine Model of Humoral Hypercalcemia of Malignancy. <i>Cancer Res.</i> 2000;60:783-87.				
4.3-31	Capparelli C, Morony S, Warmington K, et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): A pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. <i>J Bone Miner Res.</i> 2003;18:852-858.				
4.3-32	Carlin BI and Andriole GL. The Natural History, Skeletal Complications, and Management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma. <i>Cancer Suppl.</i> 2000;88(12):2989-2994.				
4.3-33	Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, Valentin-Opran A, Edouard CM, Meunier PJ. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. <i>Cancer.</i> 1983;51(5):918-924.				
4.3-34	Chino T, Draves KE, Clark EA. Regulation of dendritic cell survival and cytokine production by osteoprotegerin. <i>J Leukoc Biol.</i> 2009;86:933-940.				
4.3-35	Choi Y, Woo KM, Ko SH, et al. Osteoclastogenesis is enhanced by activated B cells but suppressed by activated CD8 ⁺ T cells. <i>Eur. J. Immunol.</i> 2001;31:2179-2188.				
4.3-36	Chung LWK, Baseman A, Assikis V, and Zhau HE. Molecular insights into prostate cancer progression: the missing link of tumor microenvironment. <i>J Urology.</i> 2005;173(1):10-20.				
4.3-37	Clarke J, Hurst C, Martin P, Vahle J, Ponce R, Mouhno B, Heidel S, Andrews L, Reynolds T, Cavagnaro J. Duration of chronic toxicity studies of biotechnology-derived pharmaceuticals: Is 6 months still appropriate? <i>Regul Toxicol Pharm.</i> 2008;50:2-22.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-38	Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. Clin Exp Metastasis. 2007;24:599-608.				
4.3-39	Coffey GP, Fox JA, Pippig S, et al. Tissue distribution and receptor-mediated clearance of anti-CD11a antibody in mice. Drug Metab Dispos. 2005;33(5):623-629.				
4.3-40	Coleman R. Management of bone metastases. Can Treat Rev. 1997;23(S1):S69-S75.				
4.3-41	Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev. 2001;27(3):165-176.				
4.3-42	Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J, Cook R. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic Acid. J Clin Oncol. 2005;23(22):4925-35.				
4.3-43	Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. Clin Cancer Res. 2006;12:6243s-6249s.				
4.3-44	Cross SS, Yang Z, Brown NJ, Balasubramanian SP, Evans CA, et al. Osteoprotegerin (OPG) - a potential new role in the regulation of endothelial cell phenotype and tumour angiogenesis? Int. J. Cancer. 2006;118:1901-1908.				
4.3-45	Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, et al. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. Blood. 2001;98(13):3534-3540.				
4.3-46	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095.				
4.3-47	Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J Pharmacokinet Biopharm. 1993;21(4):457-478.				
4.3-48	Demers L, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. Clin Orthop Relat Res. 2003;(415 Suppl):S138-47.				
4.3-49	Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. Cancer. 2004;100:892-899.				
4.3-50	Dorato MA, Engelhardt JA. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues and definition(s). Regul Toxicol Pharmacol. 2005;42:265-274.				
4.3-51	Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. Gene and Dev. 1999;13:2412-2424.				
4.3-52	Drevon-Gaillot E, Perron-Lepage MF, Clement C, Burnett R. A review of background findings in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) from three different geographical regions. Exp Toxicol Pathol. 2006;58:77-88.				
4.3-53	Droz-Desprez D, Azou C, Bordigoni P, Bonnaure-Mallet M. Infantile osteoporosis : a case report on dental findings. J Oral Pathol Med. 1992;21:422-425.				
4.3-54	Dunstan CR, Capparelli C, Kelley M, et al. Osteoprotegerin (OPG), a novel TNF-receptor family member profoundly inhibits endosteal bone resorption due to growth, humoral hypercalcemia of malignancy, and interleukin 1. J Bone Min Res. 1997;12:S136.				
4.3-55	Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. Cell. 2000;103:41-50.				
4.3-56	Feeley BT, Liu NQ, Conduah AH, et al. Mixed Metastatic Lung Cancer Lesions in Bone Are Inhibited by Noggin Overexpression and Rank:Fc Administration. J Bone and Mineral Research. 2006;21:1571-1580.				
4.3-57	Finger S, Goettsch C, Schoppert M, Hempel U, Morawietz H, Kostenuik P, Erben R, Hofbauer L. Inhibition of RANK ligand prevents bone loss and vascular calcium deposits in a murine model of glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone. 2009;44:S447.				
4.3-58	Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barille S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. Blood. 2001;98(13):3527-3533.				
4.3-59	Gomes MF, Rangel DC, Starling C, Goulart M. Familial malignant osteopetrosis in children: a case report. Spec Care Dentist. 2006;26:106-110.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-60	Gonzalez-Suarez E, Branstetter D, Armstrong A, Dinh H, Blumberg H, Dougall WC. RANK overexpression in transgenic mice with mouse mammary tumor virus promoter-controlled RANK increases proliferation and impairs alveolar differentiation in the mammary epithelia and disrupts lumen formation in cultured epithelial acini. <i>Mol Cell Biol.</i> 2007;27(4):1442-1454.				
4.3-61	Good CR, O'Keefe RJ, Puzas JE, Schwarz EM, and Rosier RN. Immunohistochemical study of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANK-L) in human Osteolytic bone tumors. <i>J Surg Oncol.</i> 2002;79:174-79.				
4.3-62	Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2003;349:1793-1802.				
4.3-63	Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier;2000:254-268, 372-380.				
4.3-64	Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. <i>J Dent Res.</i> 1998;77:8-15.				
4.3-65	Grill V, Ho P, Body JJ, Johanson N, Lee SC, Kukreja SC, Moseley JM, and Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1991;73:1309-15.				
4.3-66	Guisse TA. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. <i>Cancer.</i> 2000;88(12 Suppl):2892-98.				
4.3-67	Guisse TA. The vicious cycle of bone metastases. <i>J Musculoskel Neuron Interact.</i> 2002;2(6):570-572.				
4.3-68	Hanada R, Leibbrandt A, Hanada T, Kitaoka S, Furuyashiki T, Fujihara H, Trichereau J, Paolino M, Qadri F, Plehm R, Klaere S, Komnenovic V, Mimata H, Yoshimatsu H, Takahashi N, von Haeseler A, Bader M, Sebnem Kilic S, Ueta Y, Pifl C, Narumiya S, Penninger JM. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. <i>Nature.</i> 2009;462:505-509.				
4.3-69	Helas S, Goetsch C, Schoppet M, Zeitz U, Hempel U, Morawetz H, Kostenuik PJ, Erben RG, Hofbauer LC. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. <i>Am J Path.</i> 2009;175(2):473-478.				
4.3-70	Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. <i>Eur J Endocrinol.</i> 1999;141:195-210.				
4.3-71	Hofbauer L, Neubauer A, Heufelder A. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. <i>Cancer.</i> 2001;92:460-70.				
4.3-72	Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, and Gillespie MT. Osteotropic Agents Regulate the Expression of Osteoclast Differentiation Factor and Osteoprotegerin in Osteoblastic Stromal Cells. <i>Endocrinology.</i> 1998;139:4743-46.				
4.3-73	Huang L, Cheng YY, Chow LTC, Zheng MH, Kumta SM. Tumour cells produce receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) in skeletal metastases. <i>Journal of Clinical Pathology.</i> 2002;55:877-878.				
4.3-74	Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and their differential expression in bone and thymus. <i>Endocrinology.</i> 2001;142:1419-1426.				
4.3-75	Jacquin C, Lee SK, Lorenzo JA, Aguilla HL. RANK deficiency in the hematopoietic compartment alters the development of osteoclasts but not other hematopoietic lineages. <i>J Bone Miner Res.</i> 2005;20(Suppl 1):S145.				
4.3-76	Jalevik B, Fasth A, Dahllof G. Dental development after successful treatment of infantile osteopetrosis with bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2002;29:537-540.				
4.3-77	Jenkins DE, Yu SF, Hornig YS, et al. In vivo monitoring of tumor relapse and metastasis using bioluminescent PC-3M-luc-C6 cells in murine models of human prostate cancer. <i>Clin Exp Metastasis.</i> 2003;20(8):745-56.				
4.3-78	Johnstone RW, Frew AJ, Smyth MJ. The TRAIL apoptotic pathway in cancer onset, progression and therapy. <i>Nat Rev Cancer.</i> 2008;8:782-798.				
4.3-79	Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. <i>Nature.</i> 2006;440:692-696.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-80	Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the β_2 -microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1996;93(11):5512-6.				
4.3-81	Kalikin LM, Schneider A, Thakur MA, et al. In vivo visualization of metastatic prostate cancer and quantitation of disease progression in immunocompromised mice. <i>Cancer Biol Ther</i> . 2003;2(6):656-660.				
4.3-82	Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, LeMerrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. <i>Eur J Oral Sci</i> . 2008;116:195-198.				
4.3-83	Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. <i>Endo Rev</i> . 2008;29(2):155-92.				
4.3-84	Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, Santer P, Mayr A, Qingbo X, Willet J. Soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand and risk for cardiovascular disease. <i>Circulation</i> . 2007;116(4):385-391.				
4.3-85	Kiefer JA, Vessella RL, Quinn JE, et al. The effect of osteoprotegerin administration on the intra-tibial growth of the osteoblastic LuCaP 23.1 prostate cancer xenograft. <i>Clin Exp Metastasis</i> . 2004;21:381-7.				
4.3-86	Kim D, Mebius RE, MacMicking JK, Jung S, Cupedo T, Castellanos Y, et al. Regulation of Peripheral Lymph Node Genesis by the Tumor Necrosis Factor Family Member TRANCE. <i>J Exp Med</i> . 2000;192(10):1467-1478.				
4.3-87	Kim YM, Kim YM, Lee YM, Kim HS, Kim JD, et al. TNF-related Activation-induced Cytokine (TRANCE) Induces Angiogenesis through the Activation of Src and Phospholipase C (PLC) in Human Endothelial Cells. <i>J Bio Chem</i> . 2002;277(9):6799-6805.				
4.3-88	Kim H, Morgan-Bagley S, Kostenuik PJ. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic necrosis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2006;21:1946-1954.				
4.3-89	Kimmel DB. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research. In: Marcus Feldman D, Kelsey J, editors. <i>Osteoporosis</i> . San Diego: Academic Press. 1996.p 671-690.				
4.3-90	Kitagawa Y, Dai J, Zhang J, Keller JM, Nor J, Yao Z, Keller ET. Vascular Endothelial Growth Factor Contributes to Prostate Cancer-Mediated Osteoblastic Activity. <i>Cancer Res</i> . 2005;65(23):10921-10929.				
4.3-91	Kobayashi-Sakamoto M, Isogai E, Hirose K, Chiba I. Role of α , integrin in osteoprotegerin-induced endothelial cell migration and proliferation. <i>Micro Res</i> . 2008;76:139-144.				
4.3-92	Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. <i>Nature</i> . 1999a;402:304-309.				
4.3-93	Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph node organogenesis. <i>Nature</i> . 1999b;397:315-323.				
4.3-94	Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, et al. Denosumab, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, Inhibits Bone Resorption and Increases BMD in Knock-In Mice That Express Chimeric (Murine/Human) RANKL. <i>JBM</i> . 2009;24(2):182-195.				
4.3-95	Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. <i>Cell</i> . 1998;93(2):165-76.				
4.3-96	Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. <i>Am J Pathol</i> . 2000;157:435-448.				
4.3-97	Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune response and bone physiology. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2008;1143:123-50.				
4.3-98	Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. <i>Br J Cancer</i> . 2005;93(suppl 1):S16-22.				
4.3-99	Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis, and regulation of bone mass and calcium metabolism. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2000;97:1566-1571.				
4.3-100	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. <i>J Pharm Sci</i> . 2004;93:2645-2668.				
4.3-101	Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. <i>Nat Med</i> . 2006;12(12):1372-1379.				
4.3-102	Mahalingham D, Szegezdi E, Keane M, de Jong S, Samali A. TRAIL receptor signaling and modulation: Are we on the right TRAIL? <i>Cancer Treat Rev</i> . 2009;35:280-288.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-103	Marks SC. Tooth eruption depends on bone resorption: experimental evidence from osteopetrotic (Ia) rats. <i>Metab Bone Dis Related Res.</i> 1981;3:107-115.				
4.3-104	Martin TJ and Gillespie MT. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL): another link between breast and bone. <i>TRENDS in Endo & Met.</i> 2001;12(1):2-4.				
4.3-105	McGonigle JS, Tae G, Stayton PS, Hoffman AS, Scatena M. Heparin-regulated delivery of osteoprotegerin promotes vascularization of implanted hydrogels. <i>J. Biomater. Sci. Polymer Edn.</i> 2008;19(8): 1021-1034.				
4.3-106	McGonigle JS, Giachelli CM, Scatena M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. <i>Angio.</i> 2009;12:35-46.				
4.3-107	Mebius, RE. Organogenesis of lymphoid tissues. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2003;3:292-303.				
4.3-108	Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341:1781-1788.				
4.3-109	Miller RE, Branstetter D, Armstrong A, et al. Receptor Activator of NF- κ B Ligand Inhibition Suppresses Bone Resorption and Hypercalcemia but Does Not Affect Host Immune Responses to Influenza Infection. <i>J Immunol.</i> 2007;179:266-274.				
4.3-110	Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, et al. Osteoprotegerin Reverses Osteoporosis by Inhibiting Endosteal Osteoclasts and Prevents Vascular Calcification by Blocking a Process Resembling Osteoclastogenesis. <i>J Exp Med.</i> 2000;192(4):463-474.				
4.3-111	Min JK, Kim YM, Kim YM, Kim EC, Gho YS, Kang JJ, Lee SY, Kong YY, Kwon YG. Vascular Endothelial Growth Factor Up-regulates Expression of Receptor Activator of NF- κ B (RANK) in Endothelial Cells. <i>J Bio Chem.</i> 2003;278(41): 39548-39557.				
4.3-112	Min JK, Cho YL, Choi JH, Kim Y, Kim JH, Yu YS, et al. Receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL) increases vascular permeability: impaired permeability and angiogenesis in eNOS-deficient mice. <i>Blood.</i> 2007;109:1495-1502.				
4.3-113	Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. <i>Clin Breast Cancer.</i> 2006;7(2):127-132.				
4.3-114	Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culbertson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2000a;97:12329-12333.				
4.3-115	Mitcheson JS, Chen J, Sanguinetti MC. Trapping of the methanesulfonanilide by closure of the HERG potassium channel activation gate. <i>J Gen Physiol.</i> 2000b;115:229-240.				
4.3-116	Mitsiades CS, Mitsiades N, Munshi NC, Anderson KC. Focus on multiple myeloma. <i>Cancer Cell.</i> 2004;6:439-444.				
4.3-117	Moghaddam A, Rosenzweig M, Lee-Parritz D, Annis B, Johnson RP, Wang F. An animal model for acute and persistent Epstein-Barr virus infection. <i>Science.</i> 1997;276:2030-2033.				
4.3-118	Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Redini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NF κ B: new insights in the prostate cancer bone metastasis process. <i>Bone.</i> 2007;40:981-990.				
4.3-119	Morony S, Capparelli C, Lee R, et al. A chimeric form of osteoprotegerin inhibits hypercalcemia and bone resorption induced by IL-1 β , TNF- α , PTH, PTHrP, and 1,25(OH) $_2$ D $_3$. <i>J Bone Min Res.</i> 1999;14:1478-1485.				
4.3-120	Morony S, Capparelli C, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin Inhibits Osteolysis and Decreases Skeletal Tumor Burden in Syngeneic and Nude Mouse Models of Experimental Bone Metastasis. <i>Cancer Research.</i> 2001;61:4432-4436.				
4.3-121	Morony S, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. <i>Endocrinology.</i> 2005;146:3235-3243.				
4.3-122	Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, et al. Osteoprotegerin Inhibits Vascular Calcification Without Affecting Atherosclerosis in <i>ldlr</i> ^{-/-} Mice. <i>Circulation.</i> 2008;117:411-420.				
4.3-123	Mortensen DL, Walicke PA, Wang X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple weekly subcutaneous efalizumab doses in patients with plaque psoriasis. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2005;45:286-298.				

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-124	Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. PNAS. 2003;100(17):9744-9749.				
4.3-125	Mundy GR. Metastasis to Bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. Nature Rev Canc. 2002;2:584-593.				
4.3-126	Olejniczak K, Gunzel P, Bass R. Preclinical testing strategies. Drug Information Journal. 2001;35:321-336.				
4.3-127	Ominsky MS, Kostenuik PJ, Cranmer P, Smith SY, Atkinson JE. The RANKL inhibitor OPG-Fc increases cortical and trabecular bone mass in intact cynomolgus monkeys. Osteoporos Int. 2007;18:1073-1082.				
4.3-128	Ominsky MS, Li X, Asuncion F, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. J Bone Miner Res. 2008; 23:672-682.				
4.3-129	Ominsky MS, Stolina M, Li X, Corbin TJ, Asuncion FJ, Barrero M, Niu Q-T, Dwyer D, Adamu S, Warmingtton KS, Grisanti M, Tan HL, Ke HZ, Simonat WS, Kostenuik PJ. One year of transgenic overexpression of osteoprotegerin in rats suppressed bone resorption and increased vertebral bone volume, density and strength. J Bone Miner Res. 2009;23:1234-1246.				
4.3-130	Ota N, Takaishi H, Kosaki N, Takito J, Yoda M, Tohmonda T, Kimura T, Okada Y, Yasuda H, Kawaguchi H, Matsumoto M, Chiba K, Ikegami H, Toyama Y. Accelerated cartilage resorption by chondroclasts during bone fracture healing in osteoprotegerin-deficient mice. Endocrinology. 2009;150(11):4823-4834.				
4.3-131	Ovchinnikova O, Gylfe A, Bailey L, Nordstrom A, Rudling M, Jung C, Bergstrom S, Waldenstrom A, Hansson GK, Nordstrom P. Osteoprotegerin promotes fibrous cap formation in atherosclerotic lesions of ApoE-deficient mice – brief report. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:1478-1480.				
4.3-132	Oyajobi BO, Anderson DM, Traianedes K, Williams PJ, Yoneda T, and Mundy GR. Therapeutic Efficacy of a Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor κ B-IgG Fc Fusion Protein in Suppressing Bone Resorption and Hypercalcemia in a Model of Humoral Hypercalcemia of Malignancy. Cancer Res. 2001;61:2572-78.				
4.3-133	Panizo AC, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, Lopez-Ongil S, Coll B, Fernandez E, Valdivielso JM. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. Circ Res. 2009;104:1041-1048.				
4.3-134	Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(20):11581-11586.				
4.3-135	Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001a;21:1610-6.				
4.3-136	Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001b;21:817-24.				
4.3-137	Quinn J, Brown L, Zhang J, et al. Comparison of Fc-osteoprotegerin and zoledronic acid activities suggests that zoledronic acid inhibits prostate cancer in bone by indirect mechanisms. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2005; 8(3):253-259.				
4.3-138	Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - a hypothesis. Calcif Tissue Int. 1981;33:349-351.				
4.3-139	Romas E, Sims NA, Hards DK, et al. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. Am J Pathol. 2002;161:1419-1427.				
4.3-140	Roodman GD. Biology of Osteoclast Activation in Cancer. J Clin Onc. 2001;19(15):3562-3571.				
4.3-141	Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. N Engl J Med. 2004;350:1655-1664.				
4.3-142	Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2008; 34 (1); 92-101.				
4.3-143	Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, LeRoy BE, Mandl S, Contag CH. Animal Models of Bone Metastasis. Cancer. 2003;97(Suppl 3):748-757.				
4.3-144	Ross AB, Bateman TA, Kostenuik PJ, Ferguson VL, Lacey DL, et al. The effects of osteoprotegerin on the mechanical properties of rat bone. J Mat Sci Mat Med. 2001;12:583-588.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-145	Roudier, MP, Bain, SD, Dougall, WC. Effects of the RANKL inhibitor, osteoprotegerin, on the pain and histopathology of bone cancer in rats. Clin Exp Met. 2006; 23(3-4):167-175.				
4.3-146	Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological Assessment of Prostate Cancer Bone Osteoblastic Metastases. J Urol. 2008;180(3):1154-60.				
4.3-147	Roux S, Meignin V, Quillard J, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Femand JP, et al. RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) and RANKL expression in multiple myeloma. British J Haematol. 2002;117(1):86-92.				
4.3-148	Sangai T, Fujimoto H, Miyamoto S, et al. Roles of osteoclasts and bone-derived IGFs in the survival and growth of human breast cancer cells in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice. Clin Exp Metastasis. 2008;25:401-410.				
4.3-149	Santini D, Fratto ME, Galluzzo S, Vincenzi B, Tonini G. Are bisphosphonates the suitable anticancer drugs for the elderly? Crit Rev Onc/Hem. 2009;69:83-94.				
4.3-150	Sasseville VG, Deters RW. Impact of infections and normal flora in nonhuman primates on drug development. ILAR J. 2008;49(2):179-190.				
4.3-151	Schneider A, Kalikin LM, Mattos AC, et al. Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. Endocrinology. 2005;146:1727-1736.				
4.3-152	Seeman E, Delmas PD. Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med. 2006;354(21):2250-2261.				
4.3-153	Seifert MF. Abnormalities in bone cell function and endochondral ossification in the osteopetrotic toothless rat. Bone. 1996;19:329-338.				
4.3-154	Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352:154-164.				
4.3-155	Shimamura T, Amizuka N, Li M, Freitas PHL, White JH, et al. Histological observations in the microenvironment of osteolytic bone metastasis by breast carcinoma cell line. Biomed Res. 2005;26(4):159-172.				
4.3-156	Simonet WS, Lacey DL, Dunstan C, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. 1997;89:309-319.				
4.3-157	Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(5):559-574.				
4.3-158	Srivastava S, Matsuda M, Hou Z, Bailey JP, Kitazawa R, Herbst MP, Horseman ND. Receptor activator of NF- κ B ligand induction via jak2 and stat5 in mammary epithelial cells. J Biol Chem. 2003;278(46):46171-46178.				
4.3-159	Stewart AF, Vignery A, Silverglate A, Ravin ND, LiVolsi V, Broadus AE, et al. Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. J Clin Endocrinol Metab. 1982;55(2):219-227.				
4.3-160	Stolina M, Guo J, Faggioni R, Brown H, Senaldi G. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses. Clin Immunol. 2003;109:347-354.				
4.3-161	Stolina M, Adamu S, Ominsky MS, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. J Bone Min Res. 2005;20:1756-1765.				
4.3-162	Stolina M, Dwyer D, Ominsky MS, et al. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphorganogenesis or functional immune responses. J Immunol. 2007;179:7497-7505.				
4.3-163	Stolina M, Schett G, Dwyer D, Vonderfecht S, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNF α or anti-IL-1 therapies. Arthritis Res Ther. 2009;11:R187.				
4.3-164	Su AI, Wilshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. PNAS. 2004;101(16):6062-6067.				
4.3-165	Sweeney P, Karashima T, Kim SJ, Kedar D, Mian B, Huang S, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Antibody Reduces Tumorigenicity and Metastasis in Orthotopic Prostate Cancer Xenografts via Induction of Endothelial Cell Apoptosis and Reduction of Endothelial Cell Matrix Metalloproteinase Type 9 Production. Clin Can Res. 2002;8:2714-2724.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-166	Takeuchi A, Shirakawa T, Toyoda Y, Tabata H, et al. Myocardial necrosis related to hydrochlorothiazide-induced hypokalemia in cynomolgus monkeys. J Toxicol Sci. 2008;33:657-666.				
4.3-167	Tannehill-Gregg SH, Levine AL, Nadella MVP, Iguchi H and Rosol TJ. The effect of zoledronic acid and osteoprotegerin on growth of human lung cancer in the tibias of nude mice. Clin Exp Metastasis. 2006;23(1):19-31.				
4.3-168	Taube T, Elomaa I, Blomqvist C, Beneton MN, Kanis JA. Histomorphometric evidence for osteoclast-mediated bone resorption in metastatic breast cancer. Bone. 1994;15(2):161-6.				
4.3-169	Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. Nat Rev Genet. 2003;4:638-649.				
4.3-170	Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Okamoto, R, Tsuchiya, et al. RANK-RANKL Signaling Pathway Is Critically Involved in the Function of CD4 ⁺ CD25 ⁺ Regulatory T Cells in Chronic Colitis. J Immuno. 2009;182:6079-6087.				
4.3-171	Truneh A, Sharma S, Silverman C, et al. Temperature-sensitive Differential Affinity of TRAIL for Its Receptors. DR5 IS THE HIGHEST AFFINITY RECEPTOR. J Biol Chem. 2000;275:23319-23325.				
4.3-172	Uehara H, Kim SJ, Karashima T, Shepherd DL, Fan D, Tsan R, et al. Effects of Blocking Platelet-Derived Growth Factor-Receptor Signaling in a Mouse Model of Experimental Prostate Cancer Bone Metastases. J Nat Can Inst. 2003;95(6):458-470.				
4.3-173	Urwin GH, Percival RC, Harris S, Beneton MN, Williams JL, Kanis JA. Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. Br J Urol. 1985;57(6):721-723.				
4.3-174	Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine. 2003;21:3374-3376.				
4.3-175	Van Wesenbeck L, Odgren PR, Mackay CA, D'Angelo M, Safadi FF, Popoff SN, Van Hul W, Marks Jr SC. The osteopetrotic mutation toothless (tl) is a loss-of function frameshift in the rat Csf1 gene: evidence of a crucial role for CSF-1 in osteoclastogenesis and endochondral ossification. PNAS. 2002;99:14303-14308.				
4.3-176	Vanderkerken K, De Leenheer E, Shipman C, et al. Recombinant osteoprotegerin decreases tumor burden and increases survival in a murine model of multiple myeloma. Cancer Res. 2003;63(2):287-289.				
4.3-177	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, Heath B, Hoffman P, Lagrutta A, Leishman D, McMahon N, Mittelstadt S, Polonchuk L, Pugsly MK, Salata JJ, Valentin J-P. Scientific review and recommendations on preclinical safety evaluations of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58:72-76.				
4.3-178	Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bros IDJ. An Autopsy Study of Metastatic Sites of Breast Cancer. Can Res. 1973;33:179-181.				
4.3-179	Virk MS and Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. Arthritis Research & Therapy. 2007;9(Suppl 1):S5.				
4.3-180	Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. Prog Allergy. 1969;13:1-110.				
4.3-181	Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: initial results of the Medical Research Council Prostate Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol. 1997;158:1623-1624.				
4.3-182	Whang P, Schwarz E, Gamradt S, et al. The effects of RANK blockade and osteoclast depletion in a model of pure osteoblastic prostate cancer metastasis in bone. J Orthopaedic Research. 2005; 23(6):1475-1483.				
4.3-183	Wise GE, Fan W. Changes in tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bone crypts of rat molars during tooth eruption. J Dent Res. 1989;68:150-156.				
4.3-184	Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. Orthod Craniofac Res. 2009;12:67-73.				
4.3-185	Wojtuszczyz A, Andres A, Morel P, Charvier S, Armanet M, Toso C, Choi Y, Bosco D, Berney T. Immunomodulation by blockade of the TRANCE co-stimulatory pathway in murine allogenic islet transplantation. Transplant International. 2009;22:931-939.				
4.3-186	Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. J Exp Med. 1997a;186:2075-2080.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
4.3-187	Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS 3rd, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. J Biol Chem. 1997b;272(40):25190-25194.				
4.3-188	Woods Ignatoski KM, Escara-Wilke JF, Dai JL, et al. RANKL Inhibition is an Effective Adjuvant for Docetaxel in a Prostate Cancer Bone Metastases Model. Prostate. 2008; 68(8):820-829.				
4.3-189	Yaccoby S, Pearce RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. Br J Haematol. 2002;116(2):278-290.				
4.3-190	Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. Nature. 2000;407:242-248.				
4.3-191	Yoneda T, Sasaki A, Dunstan C, Williams PJ, Bauss F, De Clerck YA, Mundy GR. Inhibition of osteolytic bone metastasis of breast cancer by combined treatment with the bisphosphonate ibandronate and tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase-2. J Clin Invest. 1997;99(10):2509-2517.				
4.3-192	Yoneda T, Hashimoto N, Hiraga T. Bisphosphonate Actions on Cancer. Calcif Tissue Int. 2003;73:315-318.				
4.3-193	Yonou H, Kanomata N, Goya M, et al. Osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor decreases human prostate cancer burden in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice. Cancer Res. 2003;63:2096-102.				
4.3-194	Yonou H, Ochiai A, Goya M, et al. Intraosseous growth of human prostate cancer in implanted adult human bone: relationship of prostate cancer cells to osteoclasts in osteoblastic metastatic lesions. Prostate. 2004;58:406-413.				
4.3-195	Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. J Clin Invest. 2001;107:1235-44.				
4.3-196	Zhang J, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor κ B Fc diminishes prostate cancer progression in bone. Cancer Res. 2003;63:7883-90.				
4.3-197	Zheng Y, Zhou H, Brennan K, et al. Inhibition of bone resorption, rather than direct cytotoxicity, mediates the anti-tumour actions of ibandronate and osteoprotegerin in a murine model of breast cancer bone metastasis. Bone. 2007a;40(2):471-478.				
4.3-198	Zheng Y, Zhou H, Modzelewski JR, et al. Accelerated Bone Resorption, Due to Dietary Calcium Deficiency, Promotes Breast Cancer Tumor Growth in Bone. Cancer Res. 2007b;67:9542-9548.				
4.3-199	Zou A, Curran ME, Keating MT, Sanguinetti MC. Single HERG delayed rectifier K ⁺ channels expressed in Xenopus oocytes. Am J Physiol. 1997;272:H1309-H1314.				

デノスマブ

第4部 非臨床試験報告書 提出すべき資料がない項目リスト

項目番号	項目名
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4	代謝
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性の発生機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.2	臨床試験一覧表				
5.3	臨床試験報告書				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書				
5.3.1.2-1	Study 20050227 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Parallel Group Study to Assess the Bioequivalence of Denosumab Lake Center (LC) and Denosumab 製造所C* (所*) After a Single Subcutaneous (SC) Injection to Healthy Volunteers	Amgen		20 年 月 ~ 20 年 月	評価
5.3.1.2-2	Study 20060286 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Parallel Group Study to Assess the Bioequivalence of Denosumab 製造所B* (所*) and Denosumab 製造所C* (所*) After a Single Subcutaneous (SC) Injection to Healthy Volunteers	Amgen		20 年 月 ~ 20 年 月	評価
5.3.1.2-3	Study 20060446 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Parallel-Group Study in Healthy Volunteers to Assess the Bioequivalence of a Denosumab 120 mg Subcutaneous Dose When Administered As 注射 of 注射 mg/mL or As a Single Injection of 70 mg/mL	Amgen		20 年 月 ~ 20 年 月	評価
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4-1	Study 106780 - Clinical Bioanalytical Summary for Study 20050227 - CTx		Amgen	20 年 月	評価
	Study 106780 - Clinical Bioanalytical Summary for Study 20050227 - PK		Amgen	20 年 月	評価
5.3.1.4-2	Study 109884 - Bioanalytical Summary for Clinical Study 20060286 - CTx		Amgen	20 年 月	評価
	Study 109884 - Bioanalytical Summary for Clinical Study 20060286 - PK		Amgen	20 年 月	評価
5.3.1.4-3	Study 109893 - Bioanalytical Summary for Clinical Study 20060446 - CTx		Amgen	20 年 月	評価
	Study 109893 - Bioanalytical Summary for Clinical Study 20060446 - PK		Amgen	20 年 月	評価
5.3.1.4-4	Method Validation Report 105941 - METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR DEGRADATION PRODUCTS OF C-TERMINAL TELOPEPTIDES OF TYPE-I COLLAGEN (CTx) IN HUMAN SERUM		Amgen	20 年 月	評価
5.3.1.4-5	Method Validation Report 107381 - METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) FOR QUANTIFICATION OF DENOSUMAB (AMG 162) IN HUMAN SERUM		Amgen	20 年 月	評価
5.3.1.4-6	Method Validation Report MVR-000036 - Validation of a Bioassay Method to Detect Neutralizing Antibodies to AMG 162 in Human Serum Using RAW 264.7 Cells		Amgen	20 年 月	評価
5.3.1.4-7	Method Validation Report MVR-000046 - Validation Report for an Immunoassay to Detect Antibodies to AMG 162 in Human Serum Using the IGEN M8		Amgen	20 年 月	評価

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.3.1.4-8	Method Validation Report MVR-000192 - Validation of a Screening Immunoassay to Detect Antibodies to AMG 162 in Human Serum using the MSD Sector PR	████████	Amgen	20██年██月	評価
5.3.1.4-9	Method Validation Report MVR-000188 - Partial Validation of a Confirmatory Immunoassay to Detect Antibodies to AMG 162 in Human Serum using the MSD Sector PR	████████	Amgen	20██年██月	評価
5.3.1.4-10	Method Validation Report MVR-000057 - Validation of Analytical Method MET-001897: A Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies to AMG 162 in 1% Human Serum	████████	Amgen	20██年██月	評価
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1-1	Study 20030148 - Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Men 50 Years and Older	Amgen	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
5.3.3.1-2	Study 20010124 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single- and Multiple-dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AMG 162 When Administered Subcutaneously or Intravenously to Healthy Postmenopausal Women	Amgen	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
5.3.3.1-3	Study 20030164 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 162 Administered Subcutaneously to Japanese Postmenopausal Women	Amgen	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
5.3.3.1-4	Study 20030180 - Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Postmenopausal Women	Amgen	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.2-1	Study 20010123 - A Randomized, Double-blind, Active-controlled, Single-dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AMG 162 in Patients with Cancer-Related Bone Metastases	Amgen	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
5.3.3.2-2	Study 20040176 - Single and multiple dosing study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of AMG 162 in Japanese subjects with breast cancer related bone metastasis	Amgen	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.3-1	Study 20040245 - An Open-label, Single-dose Study of the Pharmacokinetics of AMG 162 in Subjects with Various Degrees of Renal Function	Amgen	■	20●●月 ～ 20●●月	評価
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5-1	Study 111914 - Population Pharmacokinetic Analysis of Denosumab in Healthy Subjects, Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis, and Cancer Patients	■	Amgen	20●●月	評価
5.3.3.5-2	Study 112014 - Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of uNTx/Cr following Denosumab Treatment in Cancer Patients	■	Amgen	20●●月	評価
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2-1	Study 20040113 - A Randomized, Active-controlled Study of AMG 162 in Breast Cancer Subjects With Bone Metastasis Who Have Not Previously Been Treated With Bisphosphonate Therapy	Amgen	■	20●●月 ～ 20●●月	評価
5.3.4.2-2	Study 20040114 - A Randomized, Open-label, Active-controlled Study of AMG 162 in Subjects With Advanced Cancer Currently Being Treated With Intravenous Bisphosphonates	Amgen	■	20●●月 ～ 20●●月	評価
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1-1	Study 20050103 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared with Zoledronic Acid (Zometa [®]) in the Treatment of Bone Metastases in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer	Amgen	■	20●●月 ～ 20●●月	評価
5.3.5.1-2	Study 20050136 - A Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa [®]) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects With Advanced Breast Cancer	Amgen 及び 第一三共	■	20●●月 ～ 20●●月	評価
5.3.5.1-3	Study 20050244 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa [®]) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma	Amgen	■	20●●月 ～ 20●●月	評価
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	—	—	—	評価
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy	—	—	—	評価
5.3.5.3-3	Immunogenicity Overview	—	—	—	評価
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Safety and Efficacy for Japanese	—	—	—	評価
5.3.5.3-5	PMO/HALT-Integrated Summary of Safety	—	—	—	参考
5.3.5.3-6	PMO/HALT-Immunogenicity Overview	—	—	—	参考

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書				
5.3.5.4-1	Study 20050136-Double-Blind-Extension - A Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa [®]) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects With Advanced Breast Cancer	Amgen 及び 第一三共	●●●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月 (継続中)	参考
5.3.5.4-2	Study 20050244-Double-Blind-Extension - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa [®]) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma	Amgen	●●●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月 (継続中)	参考
5.3.5.4-3	Study 20050134 - An Open-Label Multicenter Phase 2 Trial of Denosumab in the Treatment of Relapsed or Plateau-Phase Multiple Myeloma	Amgen	●●●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	参考
5.3.5.4-4	Study 20040215 - An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Safety and Efficacy Study of Denosumab (AMG 162) in Subjects with Recurrent or Unresectable Giant Cell Tumor (GCT) of Bone	Amgen	●●●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	参考
5.3.5.4-5	Study 20050147-Interim-Blinded - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase 3 Study of Denosumab on Prolonging Bone Metastasis-Free Survival in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer	Amgen	●●●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	参考
5.3.5.4-6	Study 20050103 - A Randomized, Double-Blind Multicenter Study of Denosumab Compared with Zoledronic Acid (Zometa [®]) in the Treatment of Bone Metastases in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer	Amgen	●●●●●●	20●●年●●月 ～ 20●●年●●月	参考
5.3.5.4-7	PMO/HALE-Summary of Clinical Safety	—	—	—	参考
5.3.5.4-8	2.7.4 - 120-Day Safety Update - Advanced Cancer	Amgen	—	20●●年●●月	参考
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1-1	試験20040176 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.1-2	試験20040113 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.1-3	試験20050103 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.1-4	試験20050136 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.1-5	試験20050244 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.2	副作用が観察された症例の一覧				
5.3.7.2-1	有害事象一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧				

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧				
5.3.7.4-1	臨床検査値異常一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.5	観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
5.3.7.5-1	臨床検査値変動図	—	—	—	評価

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4	参考文献				
5.4-1	Agresti A and Hartzel J. Tutorial in biostatistics: strategies for comparing treatment on a binary response with multi-centre data. <i>Statist Med.</i> 2000;1115-1139.				
5.4-2	Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, Ludden TM. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn.</i> 2008;35:401-421.				
5.4-3	Alexander MY. RANKL links arterial calcification with osteolysis. <i>Circ Res.</i> 2009;104:1032-1034.				
5.4-4	Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. <i>Ann Statistics.</i> 1982;10(4):1100-1120.				
5.4-5	Aredia [®] (pamidronate disodium) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey; 2008.				
5.4-6	Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. <i>Prostate.</i> 2008;68:92-104.				
5.4-7	Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y. TRANCE, a tumor necrosis family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. <i>J Exp Med.</i> 1999;189:1025-1031.				
5.4-8	Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn.</i> 2001;28:481-504.				
5.4-9	Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE ^{-/-} Mice. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2006;26:2117-2124.				
5.4-10	Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. <i>N Engl J Med.</i> 1996;334:488-493.				
5.4-11	Bergstrand M, Karlsson MO. Handling Data Below the Limit of Quantification in Mixed Effect Models. <i>The AAPS Journal.</i> 2009;11:371-380.				
5.4-12	Body JJ. Rationale for the use of bisphosphonates in osteoblastic and osteolytic bone lesions. <i>Breast.</i> 2003;12 (suppl 2):S37-S44.				
5.4-13	Branstetter D, Jacob A., Gonzalez-Suarez E, et al. RANKL Inhibition Decreases the Incidence of Mammary Adenocarcinomas in Wild Type (WT) and MMTV RANK Transgenic Mice. Presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2008, San Antonio, TX, Abstract #4167.				
5.4-14	Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. <i>Br J Cancer.</i> 2003;89(11):2031-2037.				
5.4-15	Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2005;97:59-69.				
5.4-16	Buijs JT, Pluijm GVD. Osteoporotic cancers: From primary tumor to bone. <i>Cancer Letters.</i> 2009;273:177-193.				
5.4-17	Bunch TJ, Anderson JL, May HT, et al. Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. <i>Am J Cardiol.</i> 2009;103:824-828.				
5.4-18	Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. <i>J Cell Biol.</i> 1999;145:527-538.				
5.4-19	Byon W, Fletcher CV, Brundage RC. Impact of censoring data below an arbitrary quantification limit on structural model misspecification. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn.</i> 2008;35:101-116.				
5.4-20	Canon JR, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. <i>Clin Exp Metastasis.</i> 2008;25:119-129.				
5.4-21	Canon J, Bryant R, Roudier M, et al. Inhibition of RANKL increases the anti-tumor effect of the EGFR inhibitor panitumumab in a murine model of bone metastasis. <i>Bone.</i> 2010. In press.				
5.4-22	Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. <i>Cancer.</i> 2000;88:2989-2994.				
5.4-23	Carlson RW, Anderson BO, Edge SB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM , Breast Cancer, V.1.2009. 2008. National Comprehensive Cancer Network. Available at: www.nccn.org .				
5.4-24	Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. <i>N Engl J Med.</i> 2003;349(17):1676-1678.				
5.4-25	Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2008;38:211-217.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4-26	Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2008;1138:278-298.				
5.4-27	Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. <i>Am J Medicine.</i> 1987;83(6):1091-1097.				
5.4-28	Clark JCM, Dass CR, Choong PFM. Current and future treatments of bone metastases. <i>Expert Opin Emerging Drugs.</i> 2008;13(4):609-627.				
5.4-29	Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osaba D, ed. <i>Effect of Cancer on Quality of Life.</i> Boca Raton FL: CRC Press. 1991:293-305.				
5.4-30	Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. <i>Clin Exp Metastasis.</i> 2007;24:599-608.				
5.4-31	Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. <i>Nephron.</i> 1976;16:31-41.				
5.4-32	Coleman R. Skeletal complications of malignancy. <i>Cancer.</i> 1997;80:1588-1594.				
5.4-33	Coleman RE, Brown JE. Monitoring Response to Treatment – the Role of Biomarkers. In: Jasmin C, Coleman RE, Coia L, et al, eds. <i>Textbook of Bone Metastases.</i> Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005;105.				
5.4-34	Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23:4925-4935.				
5.4-35	Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. <i>Clin Cancer Res.</i> 2006;12(20 Suppl):6243s-6249s.				
5.4-36	Coleman RE, Guise TA, Lipton A, et al. Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the second cambridge conference. <i>Clin Cancer Res.</i> 2008;14(20):6387-6395.				
5.4-37	Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. <i>J Clinical Oncology.</i> 2002;20:850-856.				
5.4-38	Cox, DR. Regression models and life-tables (with discussion). <i>J Royal Stat Soc, Series B.</i> 1972;34:187-220.				
5.4-39	Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. <i>Clin Sci.</i> 2005;109:389-395.				
5.4-40	Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. <i>JAMA.</i> 1998;280:2077-2082.				
5.4-41	Delea T, Langer C, McKiernan J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. <i>Oncology.</i> 2004;67:390-396.				
5.4-42	Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. <i>Clin Orthop.</i> 2003; 415 Suppl:S138-S147.				
5.4-43	den Broeder A, van de Putte L, Rau R, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2002;29(11):2288-2298.				
5.4-44	Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. <i>J Support Oncol.</i> 2007;5(10):475-482.				
5.4-45	The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in the United States. <i>Arch Ophthalmol.</i> 2004;122:487-494.				
5.4-46	Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. <i>J Rheumatol.</i> 2008;35:488-497.				
5.4-47	Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. <i>Eur J Ca Suppl.</i> 2006;4:62.				
5.4-48	EMA CHMP. Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin. EMA/CPMP/EWP/2158/99, July 2005.				
5.4-49	EMA CHMP. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2, June 2006.				
5.4-50	Fairclough DL, Gagnon D, Papadopoulos G. Planning analyses of quality-of-life studies: a case example with migraine prophylaxis. <i>J Biopharm Stat.</i> 2004;14:31-51.				
5.4-51	US FDA. Draft Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials, March 2010.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4-52	Gail MH, Simon, R. Testing for qualitative interactions between treatment effects and patients subsets. <i>Biometrics</i> . 1985;41:361-372.				
5.4-53	Green EA, Choi Y, Flavell RA. Pancreatic lymph node-derived CD4(+)CD25(+) Treg cells: highly potent regulators of diabetes that require TRANCE-RANK signals. <i>Immunity</i> . 2002;16(2):183-191.				
5.4-54	Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2009;4:e4720.				
5.4-55	Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</i> . 2007;104(2):186-193.				
5.4-56	Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2006;63(5):548-561.				
5.4-57	Herceptin® (trastuzumab) US Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2009.				
5.4-58	Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost effectiveness analysis. <i>J Clin Oncol</i> . 2000;18:72-79.				
5.4-59	Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2003;21:4042-4057.				
5.4-60	Hirsh V, Tchekmedyian S, Rosen L, Zheng M, Hei Y. Clinical Benefit of Zoledronic Acid in Patients with Lung Cancer and Other Solid Tumors: Analysis Based on History of Skeletal Complications. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2004;6:170-174.				
5.4-61	Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. <i>Biometrika</i> . 1988;75:800-802.				
5.4-62	Holland PM, Miller R, Jones J, et al. Combined therapy with the RANKL inhibitor RANK-Fc and rhApo2L/TRAIL/dulanermin reduces bone lesions and skeletal tumor burden in a model of breast cancer skeletal metastasis. <i>Cancer Biol Ther</i> . 2010 Apr 20;9(7). [Epub ahead of print].				
5.4-63	Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. <i>N Engl J Med</i> . 1996;335:1785-1791.				
5.4-64	Hung HM, Wang S, Tsong Y, et al. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. <i>Statistics Med</i> . 2003;22:213-225.				
5.4-65	International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1). June 1996.				
5.4-66	Ignatowski KM, Escara-Wilke JF, Dai JL, et al. RANKL inhibition is an effective adjuvant for docetaxel in a prostate cancer bone metastases model. <i>Prostate</i> . 2008;68(8):820-829.				
5.4-67	Johansson AG, Lovdal T. Liver cell uptake and degradation of soluble immunoglobulin G Immune Complexes in vivo and in vitro in rats. <i>Hepatology</i> . 1996;24(1):169-175.				
5.4-68	Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. <i>Nature</i> . 2006;440:692-696.				
5.4-69	Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. <i>J Am Stat Assoc</i> . 1958;53:457-481.				
5.4-70	Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. <i>N Engl J Med</i> . 2007;357:712-713.				
5.4-71	Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. <i>Exp Rev Cardiovasc Ther</i> . 2006;4:801-811.				
5.4-72	Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, Santer P, Mayr A, Xu Q, Willeit J. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease. <i>Circulation</i> . 2007;116(4):385-391.				
5.4-73	Kleber M, Cybulla M, Bauchmüller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. <i>Ann Oncol</i> . 2007;18:950-958.				
5.4-74	Klein BEK, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract over a 10-year interval: the Beaver Dam Eye Study. <i>Ophthalmology</i> . 2002;109:2052-2057.				
5.4-75	Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2003;149:39-42.				
5.4-76	Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese woman with bone metastases from breast cancer: a randomized placebo-controlled trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2005;23:3314-3321.				

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4-77	Kretschmar A, Wiegel T, Al-Batran SE, et al. Rapid and sustained influence of intravenous zoledronic Acid on course of pain and analgesics consumption in patients with cancer with bone metastases: a multicenter open-label study over 1 year. <i>Support Cancer Ther.</i> 2007 Sep 1;4(4):203-210.				
5.4-78	Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. <i>JAMA.</i> 2009;301:710-711.				
5.4-79	Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. <i>Cell.</i> 1998;93:165-176.				
5.4-80	Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, Jun S. The cost of treating skeletal-related in patients with prostate cancer. <i>Am J Manag Care.</i> 2008;14:317-322.				
5.4-81	Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C, et al. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 15 Aug 2008 [epub ahead of print]. Available at: http://www.springerlink.com/content/7wn516x52u7g3823 . Accessed 19 August 2009.				
5.4-82	Lipton A, Costa L, Ali SM, et al. Bone markers in the management of metastatic bone disease. <i>Cancer Treat Rv.</i> 2001;27:181-185.				
5.4-83	Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis. <i>Drug Safety.</i> 2009;32:219-228.				
5.4-84	Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory Tcell numbers via activation of dendritic cells. <i>Nat Med.</i> 2006;12:1372-1379.				
5.4-85	Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON recurrent fracture trial. <i>N Engl J Med.</i> 2007;357:1799-1809.				
5.4-86	Major PP, Cook R. Efficacy of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications of Bone Metastases and Selection of Clinical Endpoints. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2002;25:S10-S18.				
5.4-87	Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. <i>J Clin Oncol.</i> 2002;20:2353-2359.				
5.4-88	Miller RE, Branstetter D, Armstrong A, Kennedy B, Jones J, Cowan L, et al. Receptor activator of NF-κB ligand inhibition suppresses bone resorption and hypercalcemia but does not affect host immune response to influenza infection. <i>J Immunol.</i> 2007;179:266-274.				
5.4-89	Miller RE, Roudier M, Jones J, Armstrong A, Canon J, Dougall WC. RANK ligand inhibition plus docetaxel improves survival and reduces tumor burden in a murine model of prostate cancer bone metastasis. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2008;7(7):2160-2169.				
5.4-90	Miller R, Jones J, Roudier M, et al. The RANKL inhibitor OPG-Fc, either alone or in combination with docetaxel, blocks lung cancer-induced osteolytic lesions and reduces skeletal tumor burden in a murine model of non-small cell lung cancer in bone [abstract]. Presented at the IX International Meeting on Cancer Induced Bone Disease Arlington, VA October 28-31, 2009. Abstract 99.				
5.4-91	Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin Reverses Osteoporosis by Inhibiting Endosteal Osteoclasts and Prevents Vascular Calcification by Blocking a Process Resembling Osteoclastogenesis. <i>J Exp Med.</i> 2000;192(4):463-474.				
5.4-92	Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Rédini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NFκB: New insights in the prostate cancer bone metastasis process. <i>Bone.</i> 2007;40:981-990.				
5.4-93	Morony S, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. <i>Endocrinol.</i> 2005;146(8):3235-3243.				
5.4-94	Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in <i>ldlr(-/-)</i> mice. <i>Circulation.</i> 2008;117:411-420.				
5.4-95	Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, Garovoy MR, Bauer RJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. <i>Pharm Res.</i> 2005;22(7):1088-1100.				
5.4-96	Ng CM, Stefanich E, Anand BS, Fielder PJ, Vaickus L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. <i>Pharm Res.</i> 2006;23(1):95-103.				
5.4-97	Oglesby A, Sherif B, Odom D, Leahy M, Qian Y. Time and costs associated with preparing and administering zoledronic acid in patients with breast or prostate cancer and metastatic bone disease. <i>Community Oncol.</i> 2009;6(11):494-505.				
5.4-98	Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. <i>Cancer.</i> 2007;109:1090-1096.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4-99	Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. <i>J Oncol Pharm Practice</i> . 2007;13:223-229.				
5.4-100	Padigel UM, Kim N, Choi Y, Farrell JP. TRANCE-RANK costimulation is required for IL-12 production and the initiation of a Th1-type response to Leishmania major infection in CD40L-deficient mice. <i>J Immunol</i> . 2003;171:5437-5441.				
5.4-101	Pagani F, Bonetti G, Stefini F, Panteghini M. Evaluation of a fully automated assay to measure C-telopeptide of type I collagen in serum. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2000;38(11):1111-1113.				
5.4-102	Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. <i>Circ Res</i> . 2009;104:1041-1048.				
5.4-103	Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2005;55: 74-108.				
5.4-104	Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple Myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2001;98: 11581-11586.				
5.4-105	Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2001;21:1610-1616.				
5.4-106	Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. <i>Am J Kidney Dis</i> . 1986;8(5):368-379.				
5.4-107	Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. <i>N Engl J Med</i> . 2004;350:1655-1664.				
5.4-108	Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2008;34:92-101.				
5.4-109	Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. <i>Cancer</i> . 2001;7:377-387.				
5.4-110	Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2003;21(16): 3150-3157.				
5.4-111	Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. <i>Cancer</i> . 2004;100:36-43.				
5.4-112	Rothmann M, Li N, Chen G, Chi GYH, Temple R, Tsou HH. Design and analysis of non-inferiority mortality trials in oncology. <i>Statist Med</i> . 2003;22:239-264.				
5.4-113	Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. <i>J Urol</i> . 2008;180(3):1154-1160.				
5.4-114	Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2004;22(15):3003-3015.				
5.4-115	Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2002;94:1458-1468.				
5.4-116	Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2004;96:879-882.				
5.4-117	Sandberg WJ, Yndestad A, Oie E, et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2006;26:857-863.				
5.4-118	Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2005;56:365-378.				
5.4-119	Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> . 2001;58(22, Suppl 3):S4-S7.				
5.4-120	Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. <i>Br Med J</i> . 2008;336:813-816.				
5.4-121	Stolina M, Guo J, Faggioni R, Brown H, Senaldi G. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses. <i>Clin Immunol</i> . 2003;109:347-354.				
5.4-122	Stolina M, Dwyer D, Ominsky MS, et al. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphorganogenesis or functional immune responses. <i>J Immunol</i> . 2007;179:7497-7505.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4-123	Stolina M, Schett G, Dwyer D, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNF-alpha or anti-IL-1 therapies. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2009;11(6):R187.				
5.4-124	Su AI, Wiltshire T, Batalov S, et al. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2004;101(16):6062-6067.				
5.4-125	Szendroi M, Kiss J, Antal I. Surgical treatment and prognostic factors in giant cell tumor of bone. <i>Acta Chir Traumatol Cech.</i> 2003;70: 142-150.				
5.4-126	Szendroi M. Giant-cell tumor of bone. <i>Br Editorial Soc of Bone and Joint Surg.</i> 2004;86 B:5-12.				
5.4-127	Terpos E, Szydlo R, Apperly JF, et al. Soluble receptor activator for nuclear factor-κB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. <i>Blood.</i> 2003;102:1064-1069.				
5.4-128	Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. <i>J Clin Oncol.</i> 1999;17(3):846-854.				
5.4-129	Theriault RL, Biermann JS, Brown E, et al. NCCN task force report: Bone health and cancer care. <i>J Natl Compr Cane Netw.</i> 2006;4 Suppl 2:S1-S20.				
5.4-130	Thürmann PA, Sonnenburg C, Valentová K, Gregora E, Freischläger F, Lissner R. Pharmacokinetics of viral antibodies after administration of intravenous immunoglobulin in patients with chronic lymphocytic leukaemia or multiple myeloma. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2001;57(3):235-241.				
5.4-131	Tintut Y, Demer L. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. <i>J Invest Med.</i> 2006;54:395-401.				
5.4-132	Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? <i>Ann Oncol.</i> 2006;17:1197-1204.				
5.4-133	Van Elteren PH. On the combination of independent two-sample test of Wilcoxon. <i>Bull Int Stat Inst.</i> 1960;37:352-361.				
5.4-134	Van Poznak C. Hypercalcemia of malignancy remains a clinically relevant problem. <i>Cancer J.</i> 2006;12(1):21-23.				
5.4-135	Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bross IDJ. An autopsy study of metastatic sites of breast cancer. <i>Cancer Res.</i> 1973;33:179-181.				
5.4-136	Waldmann, TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: P Kallos P, Waksman BH, eds. <i>Progress in Allergy</i> , vol 13, Basel, Switzerland: S Karger; 1969:1-110.				
5.4-137	Warr D, Johnston M, Breast Cancer Disease Site Group. Use of bisphosphonates in women with breast cancer: practice guideline report #1-11 (version 2.2002). Hamilton, ON: Cancer Care Ontario, Program in Evidence-based Care; 2004. Available at: http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/breast-ebs/				
5.4-138	Wei, LJ, Lin, DY, Weissfeld L. Regression Analysis of Multivariate Incomplete Failure Time Data by Modelling Marginal Distributions. <i>J Am Stat Assoc.</i> 1989; 84 (408): 1065-1073.				
5.4-139	Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. <i>Ann Intern Med.</i> 2006;144:753-761.				
5.4-140	Xolair® (Omalizumab) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2010.				
5.4-141	Yaceoby S, Pearce RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. <i>Brit J Haematol.</i> 2002;116(2): 278-290.				
5.4-142	Yamaguchi T, Sakaguchi S. Skin controls immune regulators. <i>Nat Med.</i> 2006;12:1358-1359.				
5.4-143	Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1998;95:3597-3602.				
5.4-144	Yonou H, Ochiai A, Goya M, et al. Intraosseous growth of human prostate cancer in implanted adult human bone: relationship of prostate cancer cells to osteoclasts in osteoblastic metastatic lesions. <i>Prostate.</i> 2004;58:406-413.				
5.4-145	Zhang J, Dai J, Qi Y, Lin DL, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. <i>J Clin Invest.</i> 2001;107(10):1235-1244.				
5.4-146	Zhang J, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone. <i>Cancer Res.</i> 2003;63:7883-7890.				

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間/ 報告日	評価/ 参考
5.4-147	Zometa [®] (zoledronic acid) [Summary of Product Characteristics]. Horsham, West Sussex, United Kingdom: Novartis Europharm Limited; 2009a.				
5.4-148	Zometa [®] (zoledronic acid) [United States Prescribing Information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2009b.				
5.4-149	アレディア [®] 点滴静注用15mg/アレディア [®] 点滴静注用30mg [添付文書]. ノバルティス ファーマ株式会社; 2010 Jun.				
5.4-150	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. 東京: 金原出版; 2004.				
5.4-151	ゾメタ [®] 点滴静注用4mg [添付文書]. ノバルティス ファーマ株式会社; 2010 Jun.				
5.4-152	日本骨髄腫研究会. 多発性骨髄腫の診療指針 (第2版); 2008.				
5.4-153	日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン1 薬物療法 2007年版; 2007.				
5.4-154	日本泌尿器科学会. 厚生科学研究班編. 前立腺癌診療ガイドライン2006年版; 2006.				
5.4-155	森脇昭介. 病理解剖からみた脊椎癌転移の病態と統計学的考察 (特集 - 脊椎癌転移の手術的治療). 整形・災害外科. 1993;36:233-241.				
5.4-156	湯本東吉, 吉田春彦. 剖検例よりみた癌骨転移の頻度. 福岡久俊編. 整形外科MOOK. 1992;63:11-18.				
5.4-157	米田俊之. 固形癌に見られる溶骨性骨転移の病態と成立のメカニズム. Clin Calcium. 2006;16(4):548-556.				
5.4-158	American Society for Clinical Laboratory Science. Chemistry Tests. Available at: http://www.ascls.org/labtesting/labchem.asp . Accessed 02 April 2010.				

デノスマブ

第5部 臨床試験報告書 提出すべき資料がない項目リスト

項目番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro -In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書