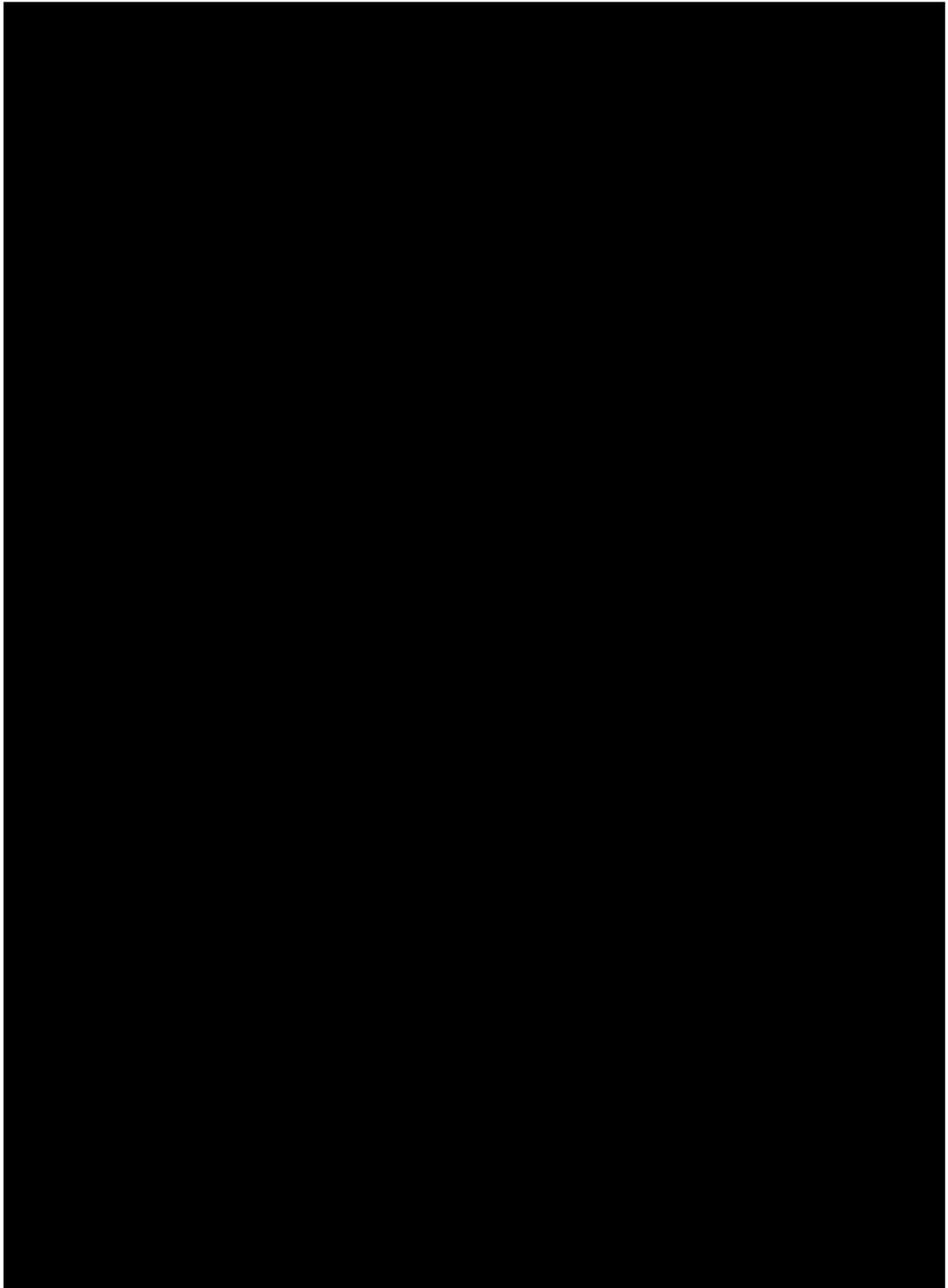


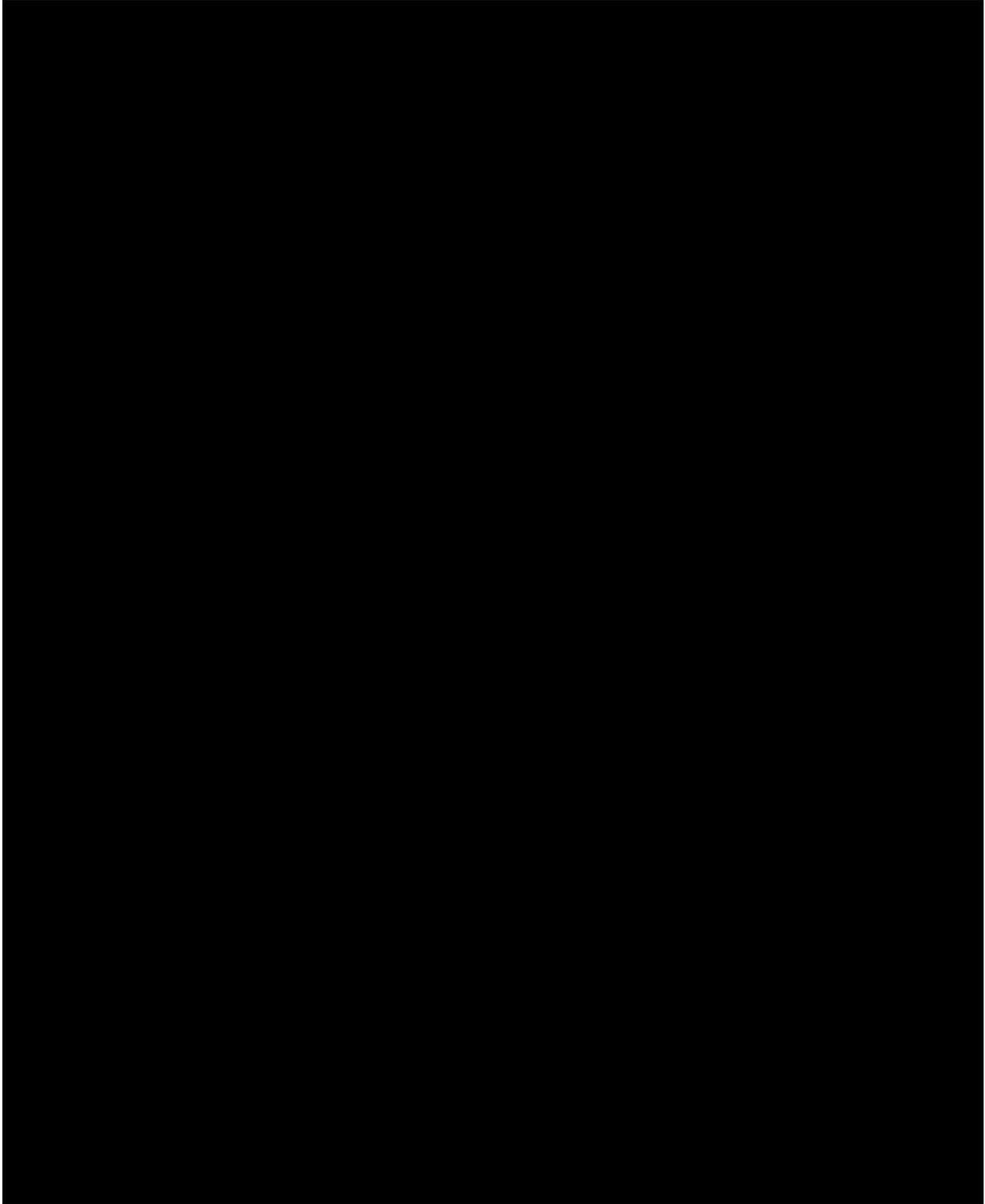
プラリア皮下注 60 mg シリンジ に関する資料

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。

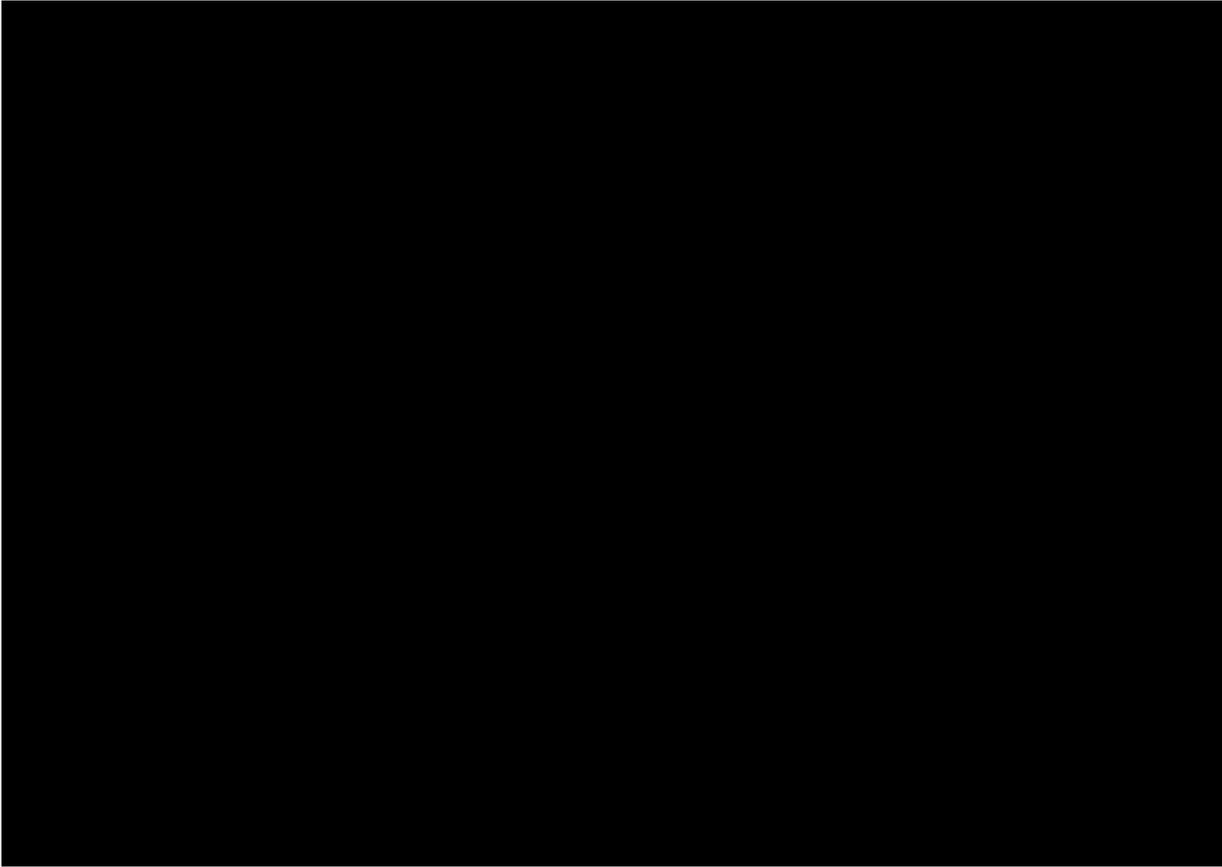
第一三共株式会社

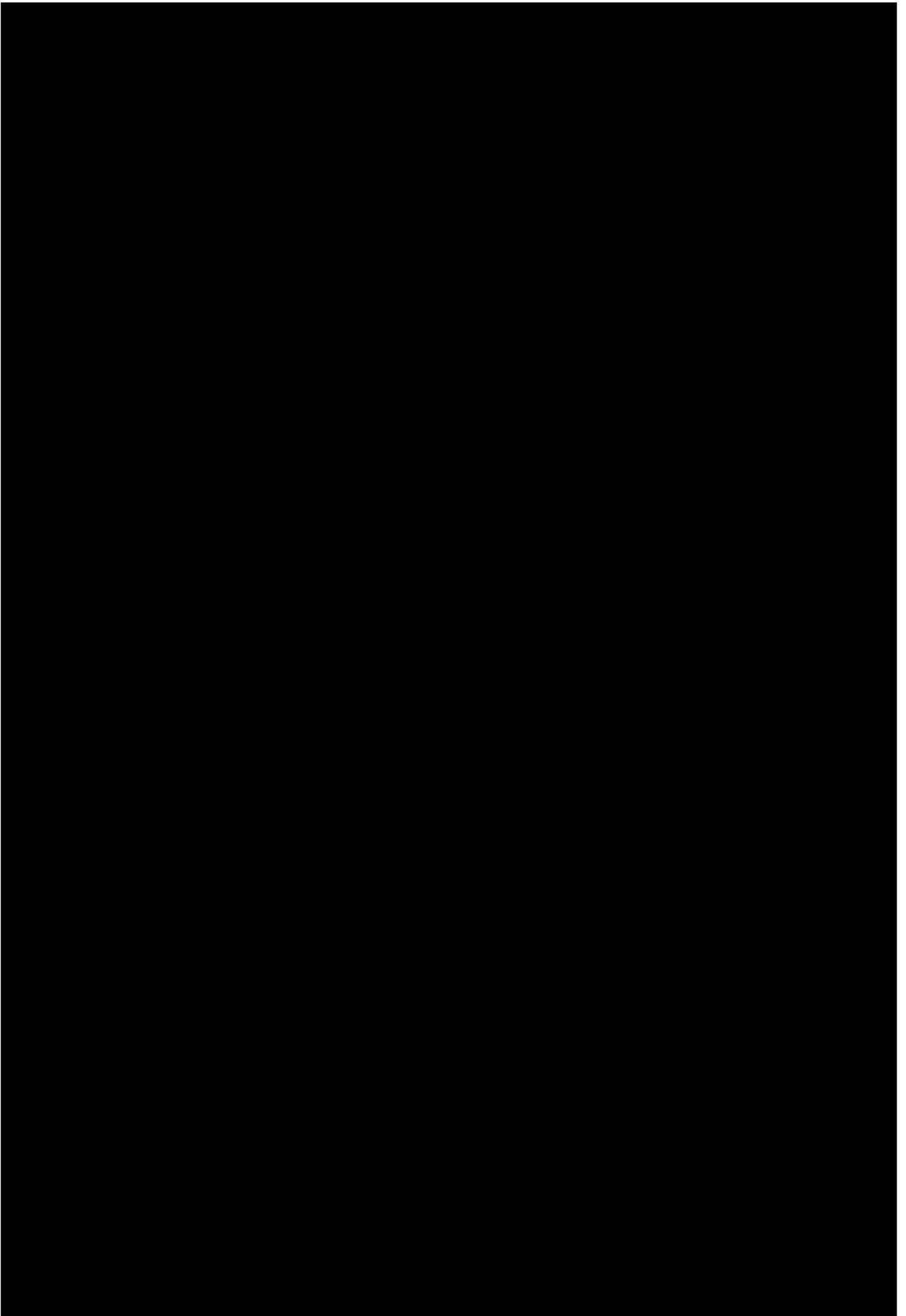


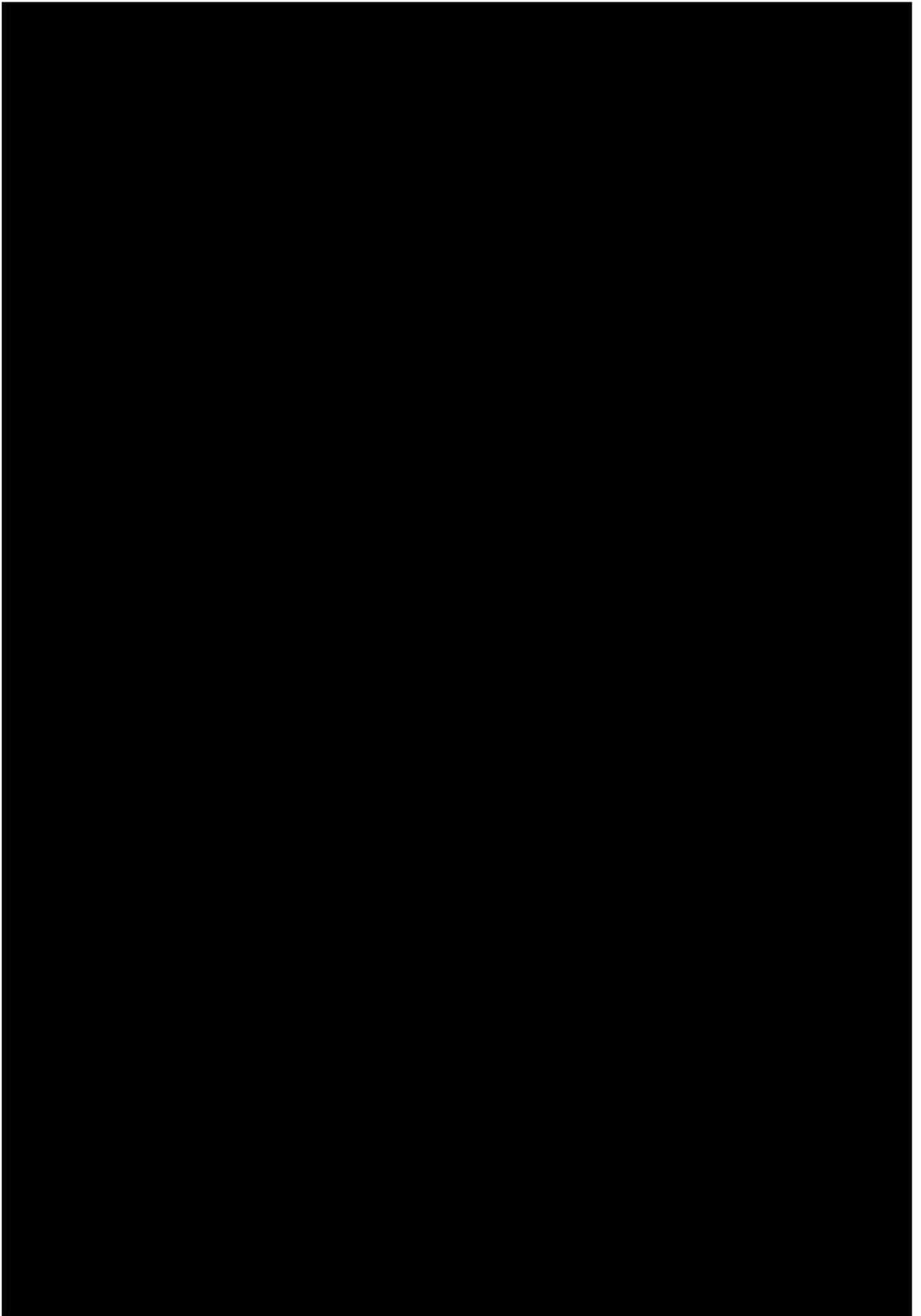
デノスマブ

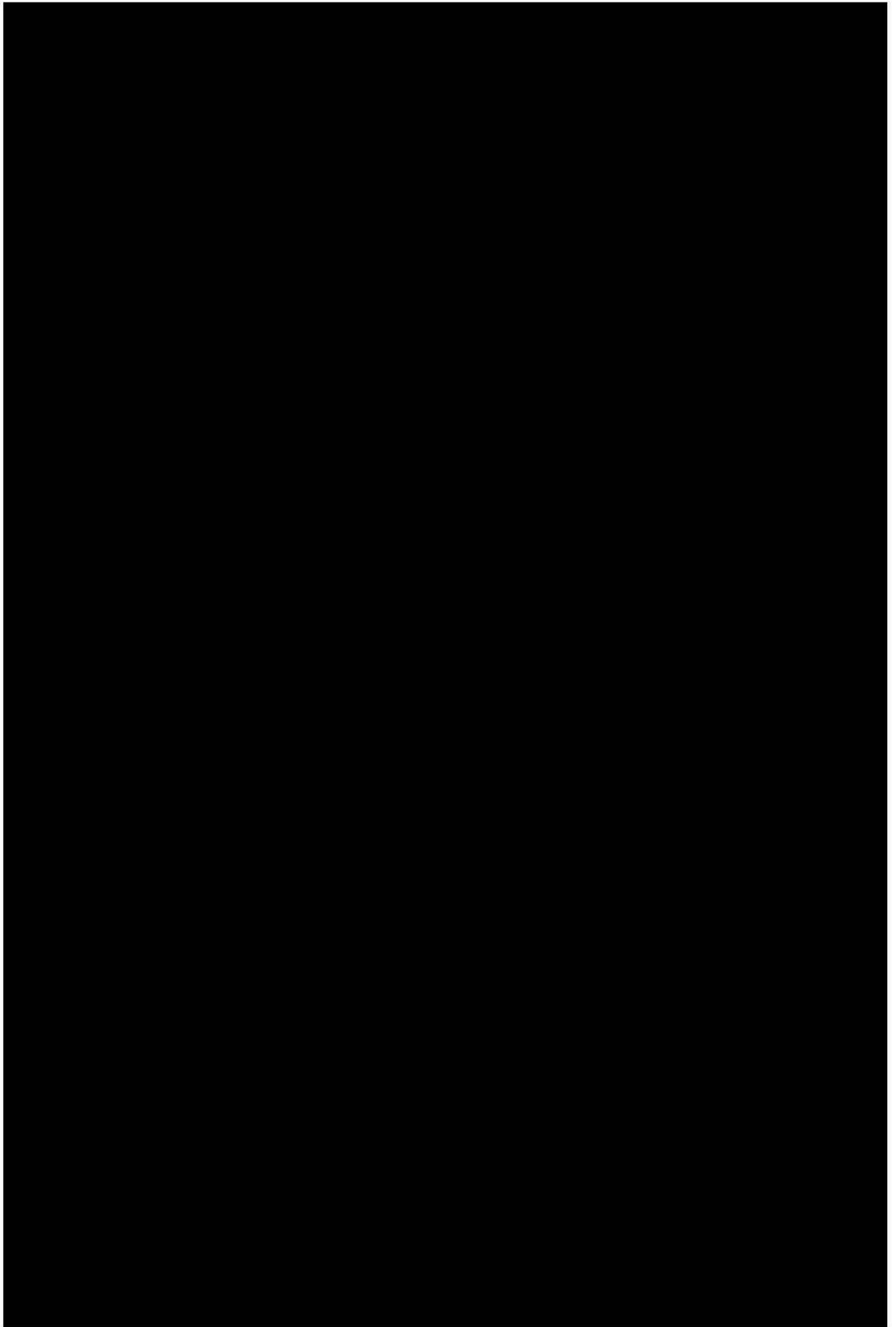


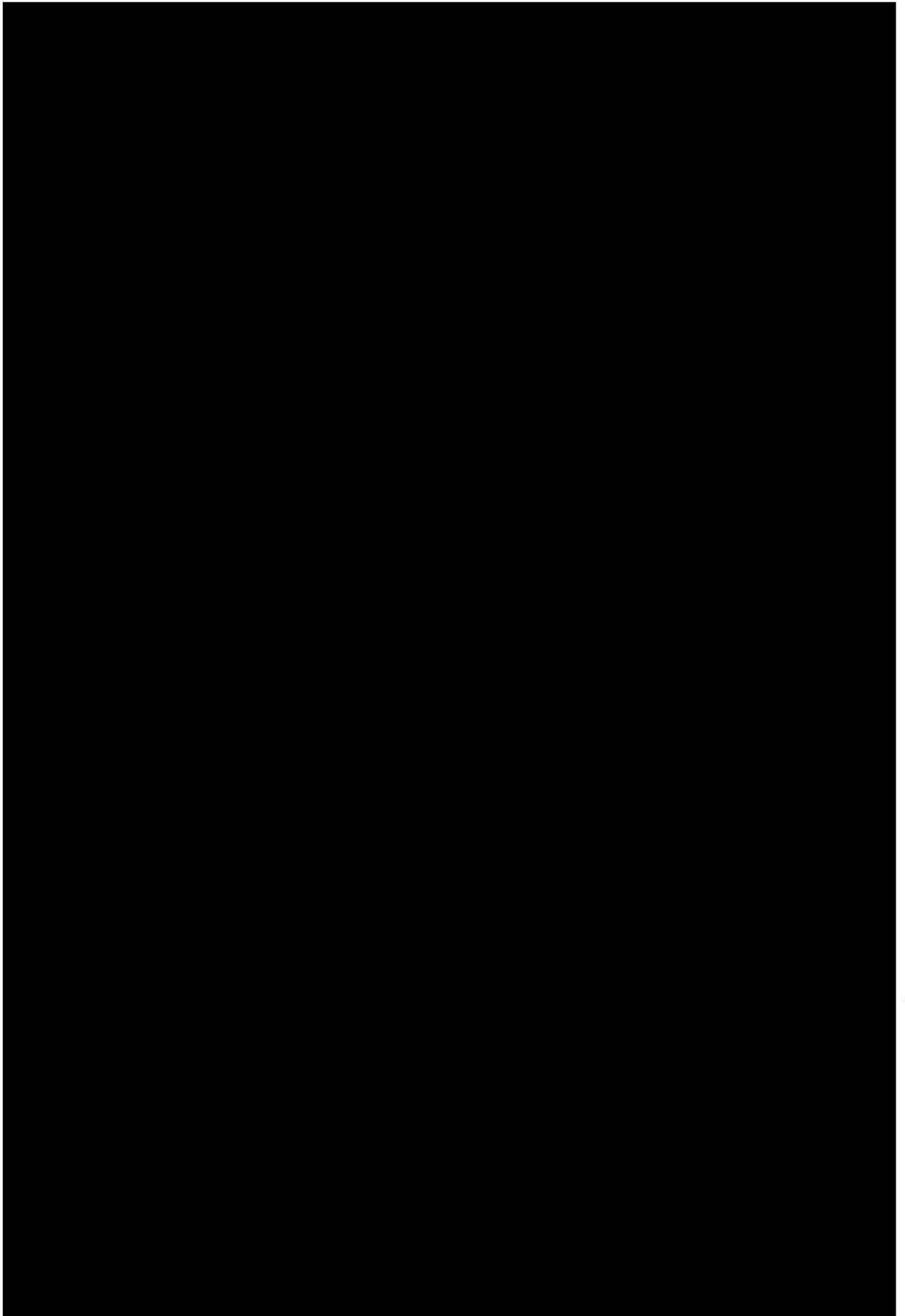
デノスマブ

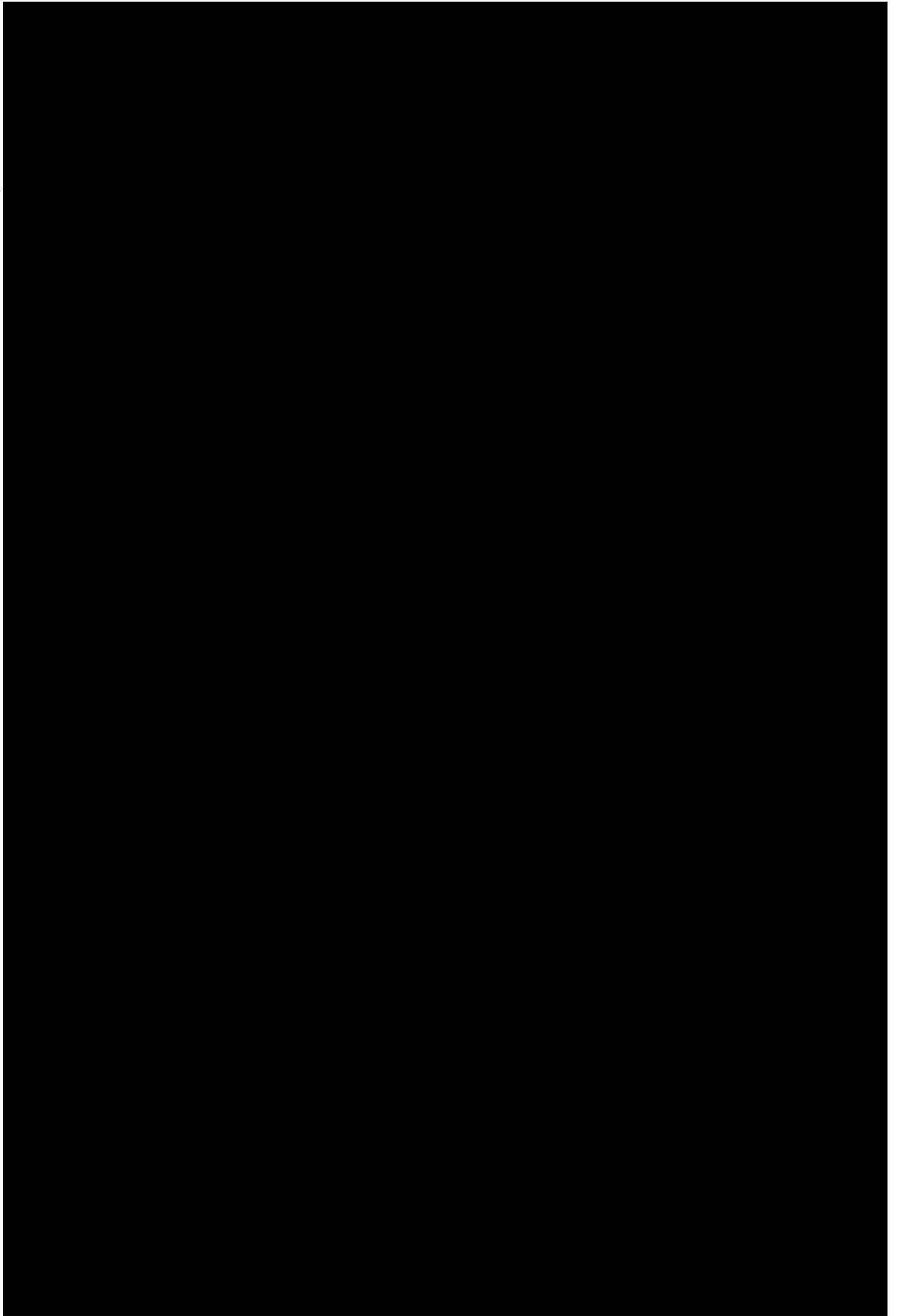


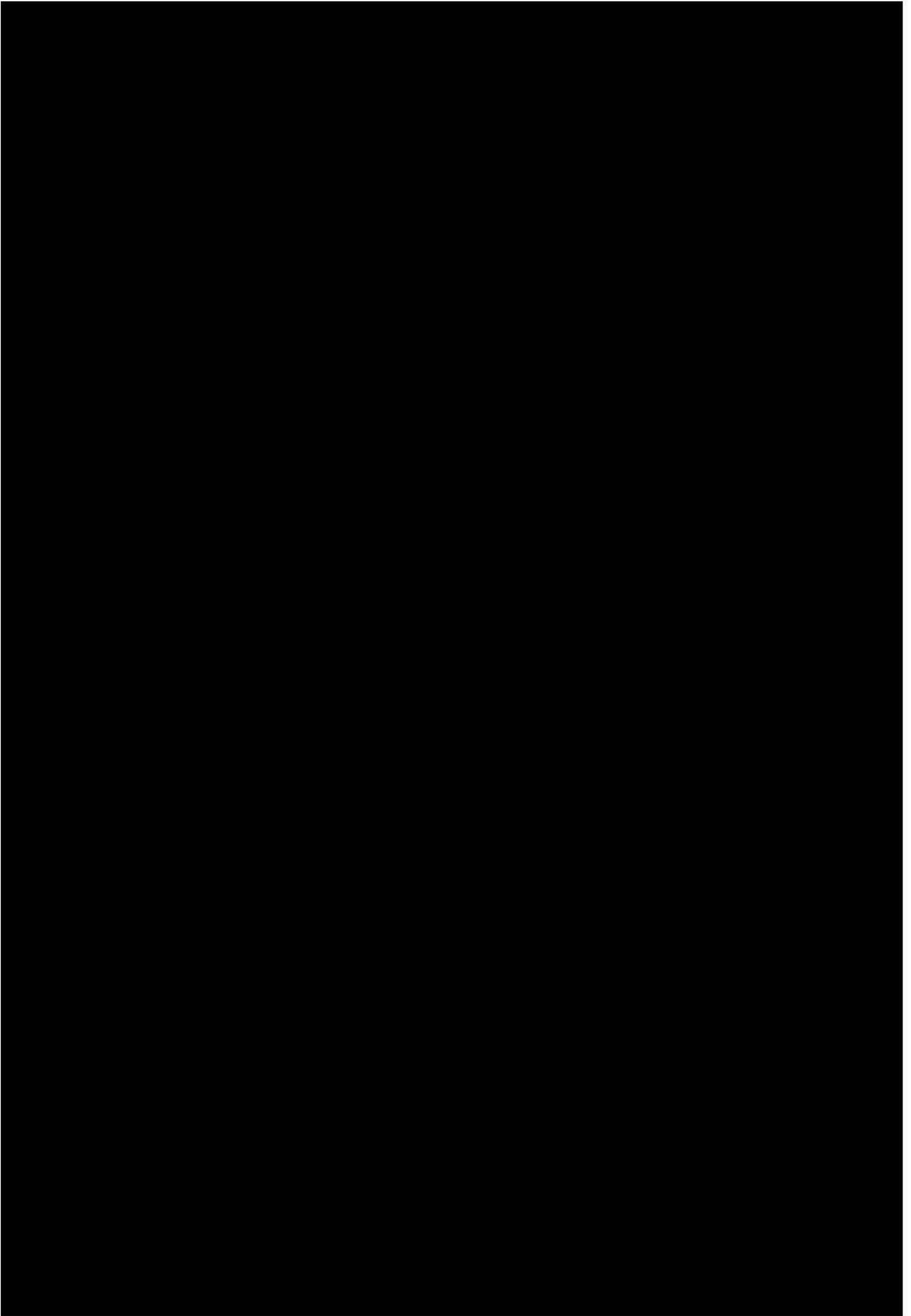


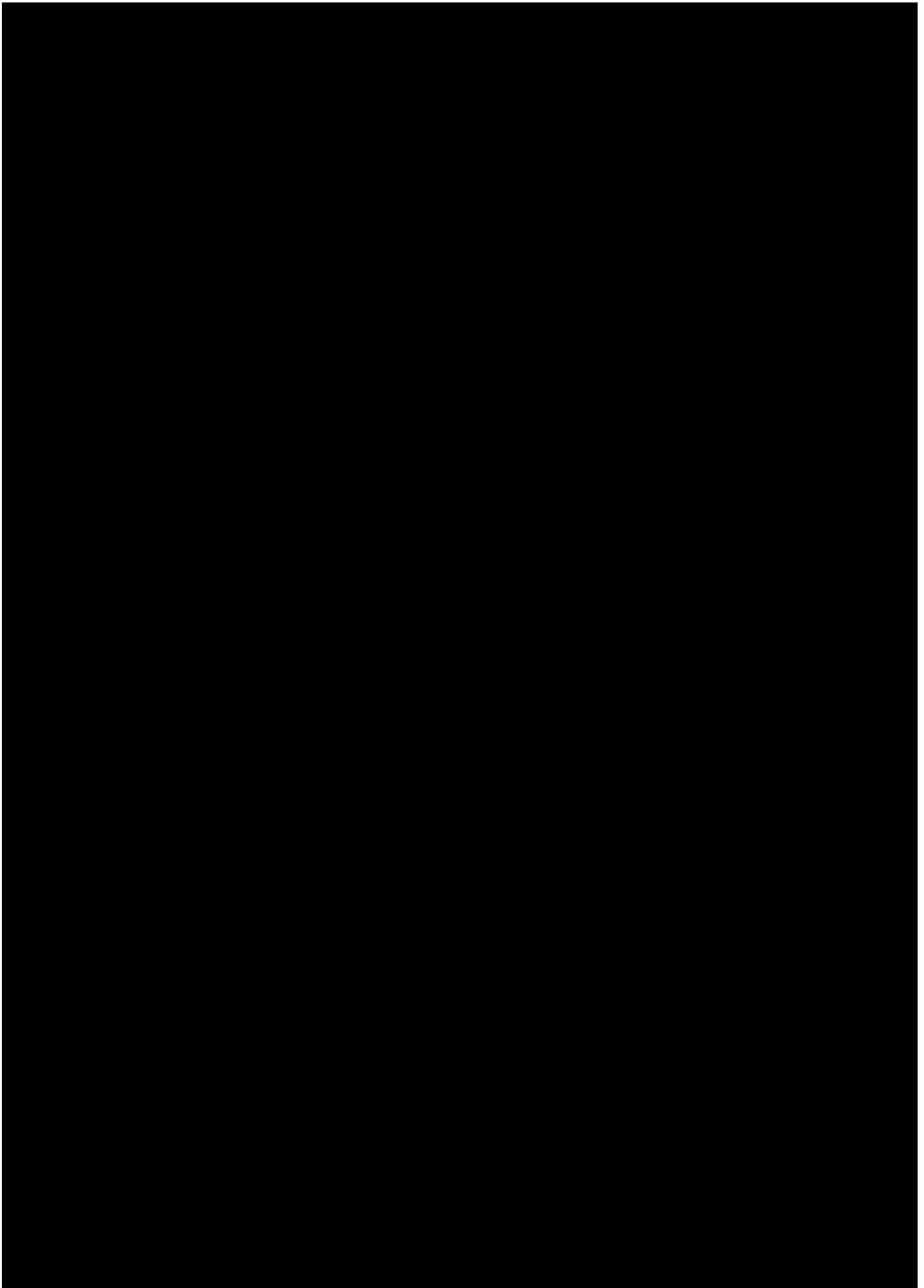


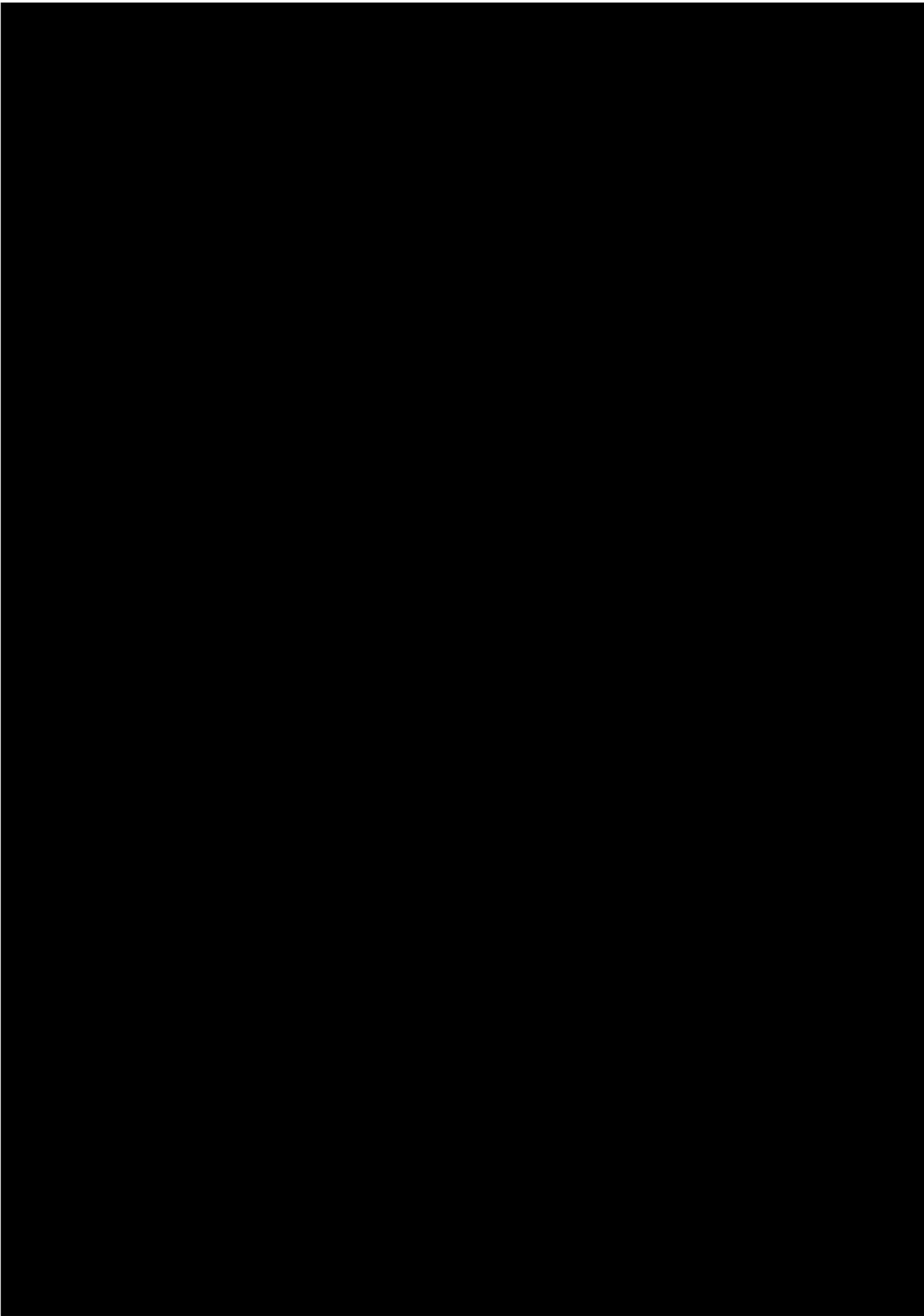












目次

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	10
3.3.1	臨床データパッケージの概略	10
3.3.2	生物薬剤学試験	11
3.3.3	第 I 相試験	11
3.3.3.1	国内第 I 相試験	11
3.3.3.2	外国第 I 相試験	11
3.3.4	第 II 相試験	12
3.3.5	第 III 相試験	13
3.4	まとめ	15

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

骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患と定義されている。我が国では、1300万人近くが骨粗鬆症に罹患していると推定され、高齢化が進むにつれ、その患者数は増加し、特に大腿骨近位部骨折の発生率は上昇し続けているとされている。

骨粗鬆症による骨折は、自立機能を障害し、寝たきりを含めて高齢者の生活の質を低下させるなど生命予後を悪化させるとともに、死亡を早める原因ともなり、社会的負担を増大させる。骨粗鬆症による好発骨折部位として椎体と大腿骨などが知られており、大腿骨近位部骨折や椎体骨折が発生した患者では、1年以内の死亡率が有意に高くなるとの報告や、少なくともその後5年間の死亡リスクが高くなるとの報告がある。

骨粗鬆症治療の目的は、骨折危険性を抑制し、生活の質の維持と改善をはかることである。基礎治療として食事療法、運動療法などが行われた上で、ビスフォスフォネート（アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロネート）、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator: SERM）（ラロキシフェン、バゼドキシフェン）、活性型ビタミンD₃誘導体（エルデカルシトール）、及び副甲状腺ホルモン薬（テリパラチド）などの薬物治療が行われる。

ビスフォスフォネートは、臨床試験の管理された条件下で有効性と安全性が示されているが、皮質骨の割合が高い部位での骨密度増加効果は十分ではなく、胃腸障害の副作用のため、食道通過を遅延させるような障害を有する患者では禁忌とされている。また、起床時に十分量の水で服用する必要がある、服用後は少なくとも30分横になれず、水以外の飲食及び他剤の経口摂取も避けるなどの制約がある。SERMは、椎体骨折抑制効果を認めるものの、ほてり及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、及び網膜静脈血栓症を含む）を引き起こすことがある。エルデカルシトールは、高カルシウム血症の懸念があり、血清カルシウム値を定期的にモニタリングする必要がある。テリパラチドは、優れた骨量増加作用及び椎体骨折抑制効果を認めるものの、使用期間は制限されており、制限期間以降は骨吸収抑制薬などで治療を継続する必要がある。

近年、薬物療法の進歩により骨粗鬆症の骨折危険性を低下できるようになったが、骨強度の低下した患者において効果は十分とは言えず、さらに服薬率が低い患者では骨折の抑制効果が低下する。したがって、既存の薬物治療の問題点を解決する特性を兼ね備え、治療開始早期から骨量増加効果及び骨折抑制効果を有する新たな骨粗鬆症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XenoMouse™技術を応用して作製された。RANKLは膜結合型あるいは可溶型として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANKを介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須のたんぱく質

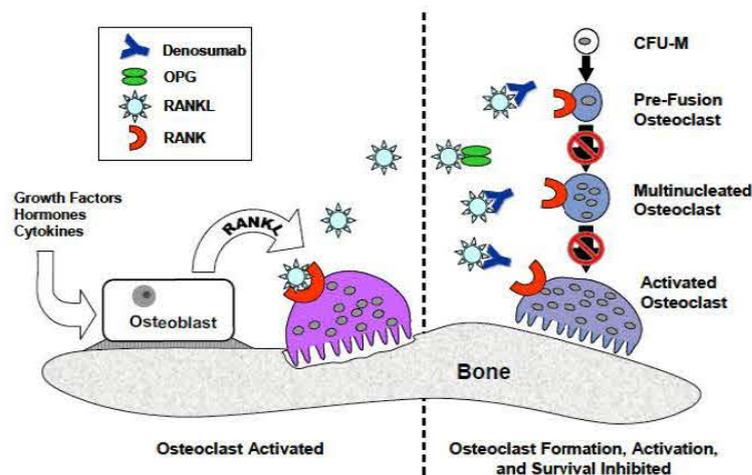
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

である。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の形成、機能、及び生存を抑制することで骨吸収を抑制し、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加して骨強度を増強すると考えられる(図2-1)。このような作用機序をもとに、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、アムジェン社により、2007年から米国において臨床試験が開始された。同社により、閉経後骨粗鬆症、並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした開発が先行して行われ、米国では2010年6月と2011年9月に、それぞれ「閉経後骨粗鬆症」と「前立腺癌及び乳癌患者のホルモン抑制療法に伴う骨量減少」の適応症を、欧州では2010年5月に「閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少」の適応症を取得した。その後、米国では、男性骨粗鬆症についても2012年9月に追加承認された。デノスマブは2012年10月現在、60カ国以上で承認され、骨粗鬆症の治療に広く使われている。

骨粗鬆症を目的としたデノスマブの国内の臨床開発は、アムジェン株式会社が2007年から第I相試験を開始し、第II相試験までを同社が実施した。第一三共株式会社は、アムジェン社と2007年1月にデノスマブの共同開発契約を締結し、第III相試験から開発を担当した。第III相試験の結果から、骨粗鬆症患者における椎体骨折の発生抑制効果を主要評価項目とした本剤のプラセボに対する優越性が検証され、さらにプラセボと同等の安全性プロファイルも確認できたことから、今般、骨粗鬆症を効能として、1回60 mg、6ヵ月に1回皮下投与の用量にて製造販売承認申請を行うこととした。なお、国内では、同じ有効成分であるデノスマブ(遺伝子組換え)が、ランマーク皮下注120 mgの販売名で、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を効能・効果とし、「通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120 mgを4週間に1回、皮下投与する」の用法・用量で、2012年1月に承認されている。

この他にも関節リウマチ患者における構造的損傷の防止、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、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、多発性骨髄腫の骨病変に関する開発が、国内外で進行中である。



CFU-M = colony-forming unit-macrophage; OPG = osteoprotegerin; RANK = receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL = RANK ligand Adapted from Boyle et al, 2003

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

開発の経緯を図 3-1 及び図 3-2 に示す。

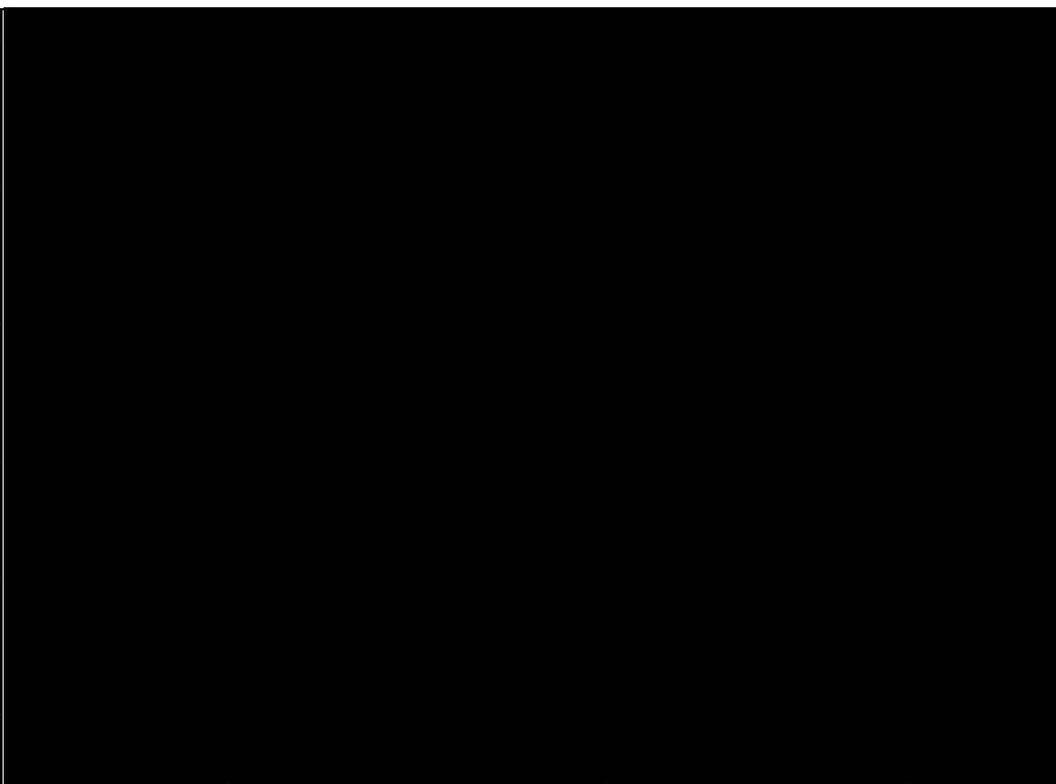
品質		
薬理試験		
薬物動態試験		
安全性試験		反復投与
		生殖発生
		その他

図 3-1 開発の経緯（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

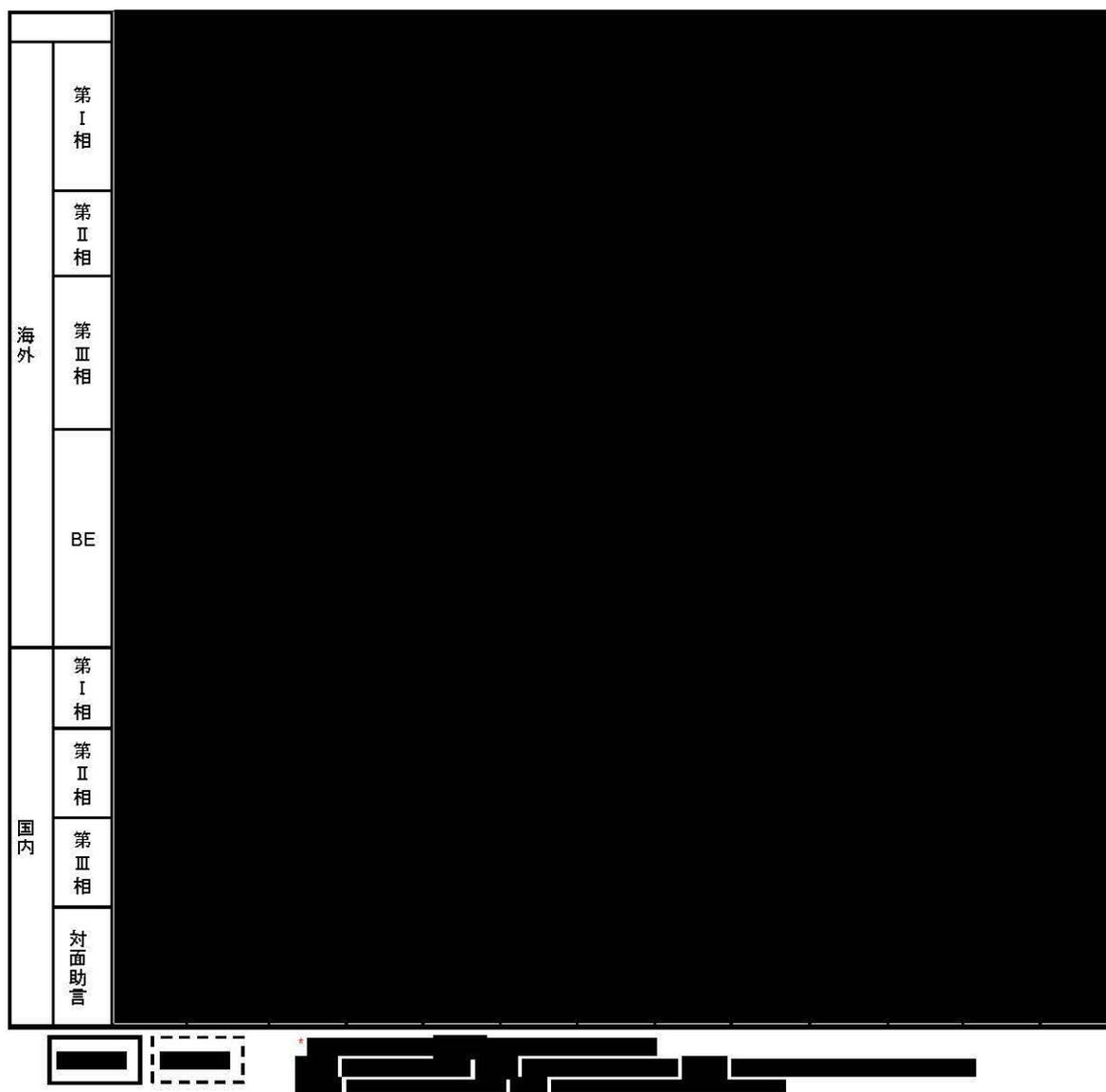


図 3-2 開発の経緯（臨床）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

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。第II相試験ではCP2で製造されたC所*原薬を用いた。第III相試験（二重盲検投与期）では、CP2で製造されたA所*原薬を用いて実施した。さらに拡大する需要に確実に対応するため、第三の製造場所として製造所D（和名）*（製造所D（英名）*：D所*）へCP2を技術移転し、A所*原薬並びにB所*原薬に対するD所*原薬の同等性／同質性を評価した。その結果、A所*原薬並びにB所*原薬、並びにD所*原薬は同等／同質であると判断されたので、これらの3製造所を原薬の製造場所として申請する。なお、本承認申請の原薬は、既に国内で承認されているランマーク皮下注120mgに供される原薬と同一であり、ポリカーボネート製容器中、-30°Cの保存条件下で36ヵ月間安定である。

本承認申請の製剤はプレフィルドシリンジで、あらかじめ専用の注射筒に単回投与量の薬液が充填され、針ガードを装着したキット製剤であり、患者の皮下に1回投与（1mL、60mg）する。また、安全装置の付加により、注射後の針刺し事故を防止できる機能を有している。本市販用製剤は、長期保存条件下（5°C）で36ヵ月間安定であることが確認されたので、有効期間は36ヵ月と設定した。

3.2 非臨床試験

非臨床試験のデータパッケージは、ランマーク皮下注120mg（デノスマブ〔遺伝子組換え〕）の申請資料として提出し審査を受けたものと同じであるが、一部、本申請効能に直接関係がない腫瘍に関連する骨関連事象を評価した成績を除外し、臨床用量の違いに考慮して考察を加えたものである。

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（ $K_d: 3 \times 10^{-12}$ 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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

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。

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、速やかかつ有意に骨吸収が抑制された。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。

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。

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もとに評価を行った。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が、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。

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については一貫した結果が得られていないが、動物系全体においては血管新生に変化がないことが示唆されている。

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示唆されたが、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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

報告があり、デノスマブの使用にあたっては適切な注意喚起が必要と考えられる。また、新生仔ラットに OPG-Fc や RANK-Fc を投与して RANKL を阻害した試験の結果から、骨格が急速に成長する時期にデノスマブを使用する際には、成長板の拡大、骨成長の遅延、骨の靱性の低下、歯牙発生異常が生じる可能性が示唆されている。

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。

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。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

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ヵ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ヵ月の休薬期間中、毒性学的に重要な事象はみられなかった。12ヵ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、投与した結果、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、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。

全体として、デノスマブは臨床用量の最大150倍の曝露量においても、カニクイザルにおいて良好な忍容性を示した。

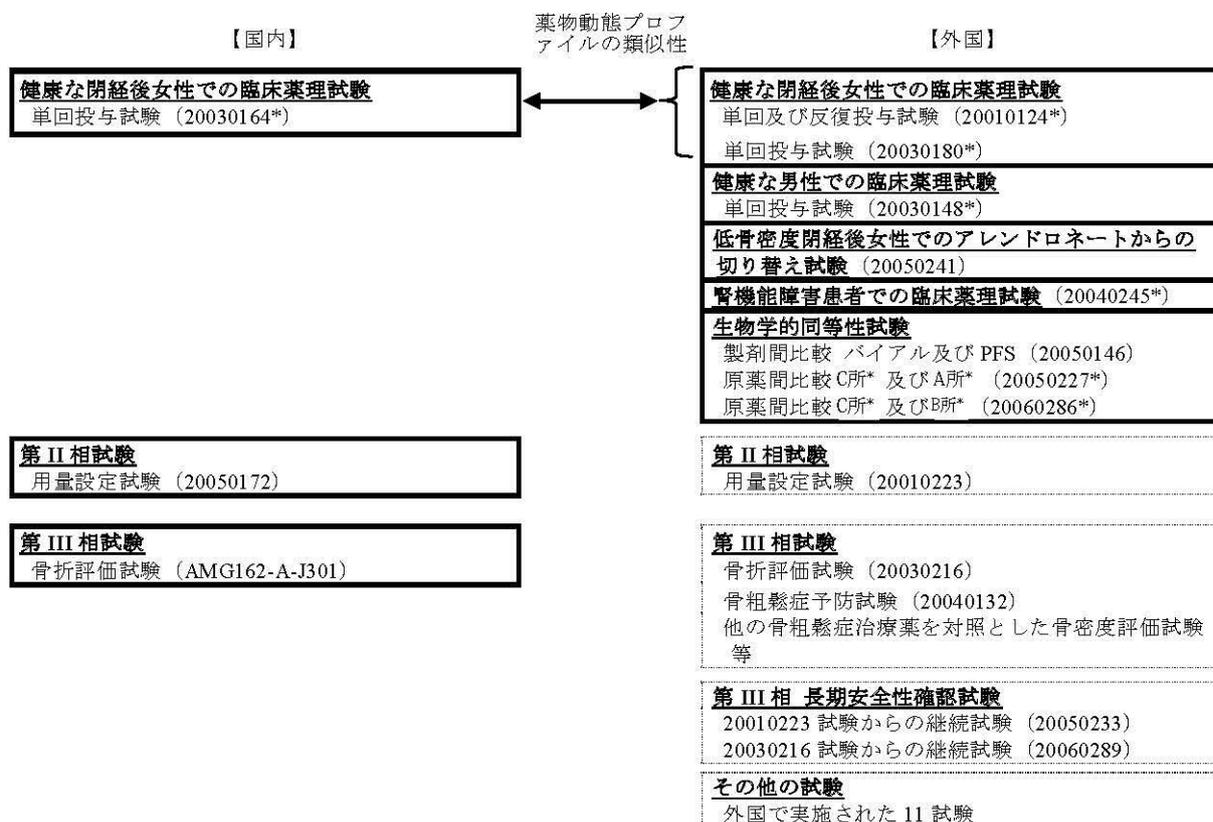
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

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、健康な閉経後女性を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験 20030164、閉経後骨粗鬆症患者を対象にした用量設定試験 20050172、原発性骨粗鬆症患者を対象にした骨折評価試験 AMG162-A-J301 は、日本人を対象として国内で実施した試験である。また、評価資料として提出する資料のうち、試験 20030164、20010124、20030180、20030148、20040245、20050227、及び20060286は、2012年1月に製造販売承認を取得したランマーク皮下注120mg（デノスマブ〔遺伝子組換え〕）の申請資料として提出し、審査された試験である。デノスマブの薬物動態プロファイルは日本人と外国人で類似していることが確認されたことから、外国人の臨床薬理試験及び生物学的同等性試験も評価資料として用いた。また、日本人の臨床推奨用量、有効性、安全性の説明をサポートする目的で、外国臨床試験の一部を参考資料として含めた。



 : 評価資料、
 : 参考資料
 () 内 : 試験番号

* ランマーク皮下注120mgの申請資料にて既提出

PFS : プレフィロドシリンジ、C所* : 製造所C (和名)* 、A所* : 製造所A (和名)* 、B所* : 製造所B (和名)*

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ヵ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 60 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 60 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

上記の2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、臨床試験に用いたバイアル製剤と市販予定のプレフィルドシリンジ製剤を比較した臨床生物学的同等性試験 (試験 20050146) も実施し、両製剤が生物学的に同等であることを確認した。

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 (45名) 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ヵ月間維持された。

3.3.3.2 外国第I相試験

健康閉経後女性 (105名) 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ヵ月間隔で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ヵ月間隔で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ヵ月間持続した。

健康閉経後女性 (46名) を対象とした第I相試験 20030180 では、0.03~3.0 mg/kg のデノ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

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（51 名）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。

腎機能の程度が異なる被験者（55 名）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。

ビスフォスフォネートによる治療歴（1 年以上）がある低骨密度の閉経後女性（20 名）を対象に、デノスマブ投与（15 及び 60 mg 単回皮下投与）へ切り替え、血清カルシウムを含む安全性プロファイルへの影響を検討する試験 [20050241](#) を実施した。その結果、デノスマブの投与へ切り替えたときの忍容性は良好であり、血清カルシウム値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3.3.4 第 II 相試験

第 II 相用量設定試験 [20050172](#) では、日本人の閉経後骨粗鬆症患者（212 名）を対象にデノスマブの固定用量（14、60、及び 100 mg）を 6 ヶ月に 1 回（Q6M）で 1 年間反復皮下投与した。デノスマブを 12 ヶ月間投与した後の腰椎骨密度は、プラセボに比べ 14、60、及び 100 mg で用量依存的に増加し、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 でも、すべての群でプラセボと比較し有意に増加した（いずれも $p < 0.05$ 、ただし 100 mg の橈骨遠位端 1/3 を除く）。骨代謝マーカー（血清 CTX1 及び uNTX/Cr）に対するデノスマブの効果は、概ね投与期間を通して持続したが、14 mg Q6M では投与間隔を通して骨代謝マーカーの抑制を十分に維持できなかった。デノスマブの 60 mg と 100 mg では、骨代謝マーカーの最大抑制率及び骨密度の増加率に大きな違いは認められなかった。体内動態は、非線形の体内動態を示し、低用量で顕著であった。曝露量は 60 mg~100 mg の範囲では用量比例的に増加していたが、14 mg 投与群では血中からの消失が早く、多くの被験者は投与間隔の終了時点で定量限界未満であった。忍容性は、各用量とも概ね良好であり、有害事象の発現に用量依存的な関係は認められなかった。

外国人の低骨密度の閉経後女性（406 名）を対象とした外国第 II 相試験 [20010223](#)（参考資料、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

デノスマブ6、14、30 mg 3ヵ月に1回 [Q3M] 又は14、60、100、210 mg Q6Mで皮下投与)でもQ6Mの投与間隔では、60 mgより高い用量では、骨密度や骨代謝マーカーを指標とした効果の増大は認められず、60 mg Q6Mと30 mg Q3Mとでは、ほぼ同程度の骨密度の増加が示された。

以上から、日本人の閉経後骨粗鬆症に対しデノスマブ60 mg Q6M投与では、投与間隔を通して骨代謝マーカーを抑制し、すべての部位の骨密度を増加させることが分かった。また、安全性や体内動態プロファイル、患者の利便性も考慮して、臨床推奨用法・用量としては60 mg Q6Mが適切であると考えた。

3.3.5 第III相試験

第III相骨折評価試験AMG162-A-J301は日本人の原発性骨粗鬆症患者（1262名）を対象に、デノスマブ60 mgをQ6Mで24ヵ月投与した二重盲検期の成績で有効性及び安全性を評価するプラセボ対照比較試験であり、非盲検でアレンドロネートを参考対照群として設定した。また、デノスマブとプラセボを投与されていた被験者は、二重盲検期終了後に非盲検下において、デノスマブ60 mgをQ6Mで12ヵ月継続投与することとし、デノスマブ投与計36ヵ月（プラセボからの移行群は、デノスマブを最大12ヵ月投与）までの評価を行った。

有効性は、FASを用いて評価し、1194名（デノスマブ群472名、プラセボ群480名、アレンドロネート群242名）で実施した。主要評価項目である椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）に対する抑制効果は、投与後早期から認められ、デノスマブを2年間皮下投与したときの椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、Kaplan-Meier推定値でデノスマブ群3.6%

（2.2, 5.8）、プラセボ群10.3%（7.8, 13.5）であり、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された（ハザード比0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、grouped survival dataのログランク検定 $p=0.0001$ ）。デノスマブのプラセボに対する2年間の相対リスク減少率は66%であった。また、プラセボ群に比較して、デノスマブ群で新規椎体骨折（ $p<0.0001$ ）、臨床症状を伴う椎体骨折（臨床椎体骨折、 $p=0.0004$ ）、及び2椎体以上の椎体骨折（ $p=0.0124$ ）に対する有意な骨折発生抑制効果が認められた。骨粗鬆症による主な非椎体骨折を抑制する傾向が認められた（ $p=0.0577$ ）。参考対照群として設定したアレンドロネート（35 mg QW経口投与）は、投与2年間で骨折抑制効果を有することが認められたが、数値上、デノスマブを上回るものではなかった。

一方、二重盲検下での2年間の安全性について、1198名（デノスマブ群475名、プラセボ群481名、アレンドロネート群242名）での有害事象の発現率は、デノスマブ群94.3%（448/475名）、プラセボ群92.5%（445/481名）及びアレンドロネート群94.6%（229/242名）であり、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群20.4%（97/475名）、プラセボ群16.8%（81/481名）及びアレンドロネート群22.7%（55/242名）であった。重篤な有害事象は、デノスマブ群13.7%（65/475名）、プラセボ群14.1%（64/481名）及びアレンドロネート群12.4%（30/242名）、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群0.8%（4/475名）、プラセボ群1.7%（8/481名）及びアレンドロネート群3.7%（9/242名）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群4.8% (30/475名)、プラセボ群6.4% (31/481名) 及びアレンドロネート群7.4% (18/242名)、治験薬との関連性があると判定された治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群0.8% (4/475名)、プラセボ群1.7% (8/481名) 及びアレンドロネート群3.7% (9/242名)であった。試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群5名、プラセボ群及びアレンドロネート群で各2名であり、治験薬との関連性があると判定され試験の中止に至った有害事象は、プラセボ群の1名であった。死に至った有害事象は、デノスマブ群及びプラセボ群で各5名であり、治験薬と関連性があると判定されたのは、両群ともに2名であった。以上より、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群の投与群間で、安全性に大きな違いは認められなかった。

継続して実施した12カ月の非盲検期の全有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象の発現率は、24カ月の二重盲検期に比べて、特に増加する傾向は認められなかった。最長3年までのデノスマブの投与によって、デノスマブの安全性プロファイルを変更する新たな所見(有害事象発現率の明らかな増加を含む)は認められなかった。さらに、デノスマブ継続投与群の12カ月の非盲検期の椎体骨折並びに非椎体骨折の発生率は、24カ月の二重盲検期の発生率と同様に低く、プラセボからの移行群では、24カ月の1年目又は2年目の発生率よりも低い値であった。

参考資料として提出する外国第III相試験20030216 (外国人の閉経後骨粗鬆症患者7868名を対象に、プラセボと比較して、新規椎体骨折(主要評価項目)、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の3年間の累積発生率におけるデノスマブの効果を検証するために計画された第III相骨折評価試験)では、プラセボに対する3年間の相対リスク減少率を新規椎体骨折で68% ($p < 0.0001$)、非椎体骨折で20% ($p = 0.0106$)、及び大腿骨近位部骨折で40% ($p = 0.0362$) 低下させた。また、安全性に関し、個々の有害事象の発現率に投与群間で違いは認められなかった。

以上より、デノスマブは、骨粗鬆症患者に対しプラセボと比較して強い骨折抑制効果を有することが示され、この抑制効果は、骨密度、既存椎体骨折、年齢、及び性別の部分集団でも一貫して示された。また、デノスマブはプラセボと同様の安全性プロファイルを示し、その忍容性は良好であり、日本人の骨粗鬆症患者の治療に有効であることが示された。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デノスマブ

3.4 まとめ

以上の結果から、デノスマブは骨粗鬆症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。国内では、同じ有効成分であるデノスマブ（遺伝子組換え）がランマーク皮下注 120mg の販売名で、今回の申請とは異なる内容（用法・用量、製剤中の有効成分量、バイアル製剤）で承認されており、医療過誤防止の観点から別ブランドとすることが適切と判断し、「プラリア皮下注 60 mg シリンジ」とした（市販用の申請製剤には、1 プレフィルドシリンジ中にデノスマブとして 60 mg を含有する）。

申請品目

販売名：プラリア[®]皮下注 60 mg シリンジ

一般名：デノスマブ（遺伝子組換え）

効能・効果（案）

骨粗鬆症

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 60 mg を 6 ヶ月に 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（2012年10月）

デノスマブは、欧州で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を適応症として Prolia の販売名で承認されている。米国では2010年6月に閉経後骨粗鬆症を適応症として Prolia の販売名で承認され、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、2012年9月に男性骨粗鬆症を適応症として承認されている。デノスマブは2012年10月までに欧州連合、米国、オーストラリア、及びスイスなど60を超える国又は地域で承認を取得している（表1-1）。Prolia の欧州及び米国の承認内容を表1-2に示す。また、Prolia の欧州連合の製品概要及び米国の添付文書（原文）及びその和訳概略、並びに本製造販売承認申請の適応症に係る Prolia の Core Data Sheet を添付する。

なお、デノスマブは、本申請以外の適応症として、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、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。Xgeva は2012年10月までに欧州連合、米国、オーストラリア、及びスイスなど40を超える国又は地域で承認を取得している。Xgeva の米国及び欧州の承認内容を表1-2に示す。

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
Prolia	欧州	アイルランド、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、グルジア、クロアチア、スイス、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、セルビア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ボスニア、ポルトガル、マケドニア、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルク、ロシア、英国 他
	北中南米	米国、カナダ、アルゼンチン、ウルグアイ、エクアドル、コスタリカ、コロンビア、チリ、パナマ、ブラジル、ペルー、メキシコ
	アジア	シンガポール、台湾、フィリピン、香港、マカオ、マレーシア
	中近東	イスラエル、クウェート、ヨルダン
	大洋州	オーストラリア、ニュージーランド

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 欧州連合及び米国の承認内容

国又は地域	承認年月日	販売名 剤型・含量	効能・効果	用法・用量
欧州連合	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 ヶ月に 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。
	2011年7月13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。
米国	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 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。
	2011年9月16日	Prolia 溶液 60 mg/mL	アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者の骨量減少の治療、アロマターゼ阻害療法を受けている乳癌患者の骨量減少の治療	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。
	2012年9月20日	Prolia 溶液 60 mg/mL	骨折リスクの高い男性骨粗鬆症の治療、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 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。
	2010年11月18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。

2. 添付資料

- 1) [Prolia 欧州連合の製品概要（原文・和訳概略）](#)
- 2) [Prolia 米国添付文書（原文・和訳概略）](#)
- 3) [Prolia Core Data Sheet](#)

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.

Excipient with known effect:

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

For the 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 upper 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 \geq 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 listed in section 6.1.

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.

In the post-marketing setting, severe symptomatic hypocalcaemia has been reported (see section 4.8).

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.

Patients being treated with Prolia should not be treated concomitantly with other denosumab-containing medicinal products (for prevention of skeletal related events in adults with bone metastases from solid tumours).

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

In an interaction study, Prolia did not affect the pharmacokinetics of midazolam, which is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). This indicates that Prolia should not alter the pharmacokinetics of drugs metabolized by CYP3A4.

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. Reproductive toxicity was shown in a study of cynomolgus monkeys, dosed throughout pregnancy with denosumab at AUC exposures 119-fold higher than the human dose (see section 5.3)..

Prolia is not recommended for use in pregnant women.

Women who become pregnant during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's Pregnancy Surveillance programme. Contact details are provided in section 6 of the Package Leaflet – Information for the user.

Breast-feeding

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

Women who are nursing during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's Lactation Surveillance Program. Contact details are provided in section 6 of the Package Leaflet – Information for the user.

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

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Prolia was similar in postmenopausal women with osteoporosis and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation in four Phase III placebo-controlled clinical trials.

Uncommon cases of cellulitis and rare cases of hypocalcaemia, hypersensitivity and osteonecrosis of the jaw (see sections 4.4 and section 4.8 - description of selected adverse reactions) have been observed with Prolia.

Tabulated list of adverse reactions

The data in Table 1 below describe adverse reactions reported from Phase II and III clinical trials in patients with osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation; and/or spontaneous reporting.

The following convention has been used for the classification of the adverse reactions (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 women with postmenopausal osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation

MedDRA system organ class	Frequency category	Adverse reactions
Infections and infestations	Common Common Uncommon Uncommon Uncommon	Urinary tract infection Upper respiratory tract infection Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Ear infection
Immune system disorders	Rare	Drug hypersensitivity ¹
Metabolism and nutrition disorders	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	Rare Common	Osteonecrosis of the jaw ¹ 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.

In the post-marketing setting, rare cases of severe symptomatic hypocalcaemia have been reported in patients at increased risk of hypocalcaemia receiving Prolia.

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.

Drug-related hypersensitivity reactions

In the post-marketing setting, rare events of drug-related hypersensitivity, including rash, urticaria, facial swelling and erythema have been reported in patients receiving Prolia.

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. Denosumab 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.

Open-label Extension Study in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

A total of 4550 patients (2343 Prolia & 2207 placebo) who missed no more than one dose of investigational product in the pivotal study described above and completed all study visits agreed to enroll in a 7-year, multinational, multicenter, open label, single-arm extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of Prolia. At month 24 of the extension study, after 5 years of denosumab treatment, the long-term group increased BMD by 13.8% at the lumbar spine, 7.0% at the total hip, 6.2% at the femoral neck and 9.7% at the trochanter from the original pivotal study baseline. Fracture incidence was evaluated as a safety endpoint: continued Prolia treatment maintained a low incidence of new vertebral and non-vertebral fractures in years 4 and 5 (annualised

rate of new vertebral fracture was 1.4% in both years 4 and 5, while 1.4% and 1.1% of patients had a nonvertebral fracture in years 4 and 5 respectively). Three cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) occurred during the first 25 months in the study, two cases in the *de novo* treatment group and one case in the long term treatment group, all cases resolved.

Bone histology

Bone histology was evaluated in 62 postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass who were either naïve to osteoporosis therapies or 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: 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 $p < 0.0001$).

Paediatric population

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 section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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 µg/ml (range 1-17 µg/ml) occurred in 10 days (range 2-28 days).

Biotransformation

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.

Elimination

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.

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.

Linearity/non-linearity

In dose ranging studies, denosumab exhibited non-linear, 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.

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.

Hepatic impairment

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.

Paediatric population

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 fertility, 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.

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 a study of cynomolgus monkeys dosed with denosumab during the period equivalent to the first trimester at AUC exposures up to 99-fold higher than the human dose (60 mg every 6 months), there was no evidence of maternal or foetal harm. In this study, foetal lymph nodes were not examined.

In another study of cynomolgus monkeys dosed with denosumab throughout pregnancy at AUC exposures 119-fold higher than the human dose (60 mg every 6 months), there were increased stillbirths and postnatal mortality; abnormal bone growth resulting in reduced bone strength, reduced haematopoiesis, and tooth malalignment; absence of peripheral lymph nodes; and decreased neonatal growth. A no observed adverse effect level for reproductive effects was not established. Following a 6 month period after birth, bone related changes showed recovery and there was no effect on tooth eruption. However, the effects on lymph nodes and tooth malalignment persisted, and minimal to moderate mineralisation in multiple tissues was seen in one animal (relation to treatment uncertain). There was no evidence of maternal harm prior to labour; adverse maternal effects occurred infrequently during labour. Maternal mammary gland development was normal.

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. These changes were partially reversible in this model when dosing with RANKL inhibitors was discontinued. 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

Acetic acid, glacial*

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

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

6.3 Shelf life

3 years.

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 medicinal 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>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Prolia 60 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial 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.

Excipient with known effect:

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

For the 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

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 upper 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 \geq 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 listed in section 6.1.

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.

In the post-marketing setting, severe symptomatic hypocalcaemia has been reported (see section 4.8).

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.

Patients being treated with Prolia should not be treated concomitantly with other denosumab-containing medicinal products (for prevention of skeletal related events in adults with bone metastases from solid tumours).

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

In an interaction study, Prolia did not affect the pharmacokinetics of midazolam, which is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). This indicates that Prolia should not alter the pharmacokinetics of drugs metabolized by CYP3A4.

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. Reproductive toxicity was shown in a study of cynomolgus monkeys, dosed throughout pregnancy with denosumab at AUC exposures 119-fold higher than the human dose (see section 5.3)..

Prolia is not recommended for use in pregnant women.

Women who become pregnant during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's Pregnancy Surveillance programme. Contact details are provided in section 6 of the Package Leaflet – Information for the user.

Breast-feeding

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

Women who are nursing during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's Lactation Surveillance Program. Contact details are provided in section 6 of the Package Leaflet – Information for the user.

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

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Prolia was similar in postmenopausal women with osteoporosis and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation in four Phase III placebo-controlled clinical trials.

Uncommon cases of cellulitis and rare cases of hypocalcaemia, hypersensitivity and osteonecrosis of the jaw (see sections 4.4 and section 4.8 - description of selected adverse reactions) have been observed with Prolia.

Tabulated list of adverse reactions

The data in Table 1 below describe adverse reactions reported from Phase II and III clinical trials in patients with osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation; and/or spontaneous reporting.

The following convention has been used for the classification of the adverse reactions (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 women with postmenopausal osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation

MedDRA system organ class	Frequency category	Adverse reactions
Infections and infestations	Common Common Uncommon Uncommon Uncommon	Urinary tract infection Upper respiratory tract infection Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Ear infection
Immune system disorders	Rare	Drug hypersensitivity ¹
Metabolism and nutrition disorders	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	Rare Common	Osteonecrosis of the jaw ¹ 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.

In the post-marketing setting, rare cases of severe symptomatic hypocalcaemia have been reported in patients at increased risk of hypocalcaemia receiving Prolia.

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 \geq 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.

Drug-related hypersensitivity reactions

In the post-marketing setting, rare events of drug-related hypersensitivity, including rash, urticaria, facial swelling and erythema have been reported in patients receiving Prolia.

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. Denosumab 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.

Open-label Extension Study in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

A total of 4550 patients (2343 Prolia & 2207 placebo) who missed no more than one dose of investigational product in the pivotal study described above and completed all study visits agreed to enroll in a 7-year, multinational, multicenter, open label, single-arm extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of Prolia. At month 24 of the extension study, after 5 years of denosumab treatment, the long-term group increased BMD by 13.8% at the lumbar spine, 7.0% at the total hip, 6.2% at the femoral neck and 9.7% at the trochanter from the original pivotal study baseline. Fracture incidence was evaluated as a safety endpoint: continued Prolia treatment maintained a low incidence of new vertebral and non-vertebral fractures in years 4 and 5 (annualised

rate of new vertebral fracture was 1.4% in both years 4 and 5, while 1.4% and 1.1% of patients had a nonvertebral fracture in years 4 and 5 respectively). Three cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) occurred during the first 25 months in the study, two cases in the *de novo* treatment group and one case in the long term treatment group, all cases resolved.

Bone histology

Bone histology was evaluated in 62 postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass who were either naïve to osteoporosis therapies or 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: 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 $p < 0.0001$).

Paediatric population

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 section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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 µg/ml (range 1-17 µg/ml) occurred in 10 days (range 2-28 days).

Biotransformation

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

Elimination

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.

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.

Linearity/non-linearity

In dose ranging studies, denosumab exhibited non-linear, 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.

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.

Hepatic impairment

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.

Paediatric population

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 fertility, 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.

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 a study of cynomolgus monkeys dosed with denosumab during the period equivalent to the first trimester at AUC exposures up to 99-fold higher than the human dose (60 mg every 6 months), there was no evidence of maternal or foetal harm. In this study, foetal lymph nodes were not examined.

In another study of cynomolgus monkeys dosed with denosumab throughout pregnancy at AUC exposures 119-fold higher than the human dose (60 mg every 6 months), there were increased stillbirths and postnatal mortality; abnormal bone growth resulting in reduced bone strength, reduced haematopoiesis, and tooth malalignment; absence of peripheral lymph nodes; and decreased neonatal growth. A no observed adverse effect level for reproductive effects was not established. Following a 6 month period after birth, bone related changes showed recovery and there was no effect on tooth eruption. However, the effects on lymph nodes and tooth malalignment persisted, and minimal to moderate mineralisation in multiple tissues was seen in one animal (relation to treatment uncertain). There was no evidence of maternal harm prior to labour; adverse maternal effects occurred infrequently during labour. Maternal mammary gland development was normal.

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. These changes were partially reversible in this model when dosing with RANKL inhibitors was discontinued. 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

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.

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 vial 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 vial (type I glass) with stopper (fluoropolymer coated elastomeric) and seal (aluminium) with flip-off cap.

Pack size of one.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before administration, the Prolia solution should be inspected. 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. Dispose of any medicinal product remaining in the vial.

A 27 gauge needle is recommended for the administration of denosumab. Do not re-enter the vial.

Any unused medicinal 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/1/10/618/004

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。

既知の作用を有する添加物:

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。

市販後において、重度の症候性低カルシウム血症 severe symptomatic hypocalcemia が報告されている（4.8 項を参照）。

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。

Prolia を投与中の患者には、デノスマブを含有する他の医薬品を併用しないこと（固形癌骨転移を有する成人での骨格関連事象予防のため）。

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

ミダゾラム（CYP3A4 基質）との相互作用を確認する試験において、Prolia はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。このことは、Prolia が CYP3A4 によって代謝される薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないことを示している。

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。カニクイザルを用いた試験では、AUC

曝露量が臨床用量投与時の 119 倍に相当する用量を妊娠期間を通して投与したところ、生殖毒性が示唆された（5.3 項を参照）。

Prolia を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に登録するよう奨励すること。

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。

Prolia を投与中に授乳した女性には、アムジェン社の妊娠調査プログラムに登録するよう奨励すること。

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

安全性プロファイルの概要

Prolia の全般的な安全性プロファイルは、4 つの第 III 相プラセボ対照臨床試験で、閉経後骨粗鬆症の女性とホルモン除去療法施行中の乳癌又は前立腺癌患者で類似していた。

Prolia の投与により、蜂巣炎 cellulitis が低頻度に、低カルシウム血症 hypocalcaemia、過敏症 hypersensitivity、及び顎骨壊死 ONJ がまれに認められている（4.4 項及び 4.8 項 特定の有害事象に関する記述を参照）。

副作用の一覧表

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、並びに自発報告で報告された副作用を表 1 に示す。

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
免疫系障害 Immune system disorders	まれ	薬物過敏症 Drug hypersensitivity ¹
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	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	まれ 高頻度	顎骨壊死 Osteonecrosis of the jaw ¹ 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。

市販後において、低カルシウム血症を発症するリスクの高い患者で、まれに重度の症候性低カルシウム血症 severe symptomatic hypocalcemia が報告されている。

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 群の間では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。

薬剤関連過敏症反応 Drug-related hypersensitivity

Prolia 投与中の患者で、低頻度ではあるが、発疹 rash、蕁麻疹 urticaria、顔面腫脹 facial swelling、及び紅斑 erythema を含む、薬剤関連過敏症 drug-related hypersensitivity が市販後に報告されている。

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、デノスマブは 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。

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 U.S. Approval: 2010

RECENT MAJOR CHANGES

- Indications and Usage (1.2) 09/2012
- Dosage and Administration (2.2) 09/2012
- Contraindications (4.2, 4.3) 05/2012
- Warnings and Precautions (5.6) 09/2012

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)
- Treatment to increase bone mass in men with osteoporosis at high risk for fracture (1.2)
- Treatment to increase bone mass in men at high risk for fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer (1.3)
- Treatment to increase bone mass in women at high risk for fracture receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer (1.4)

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, 5.2)
- Pregnancy (4.2, 8.1)
- Known hypersensitivity to Prolia (4.3, 6.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Same Active Ingredient: Patients receiving Prolia should not receive XGEVA® (5.1)

- Hypocalcemia: Must be corrected before initiating Prolia. May worsen, especially in patients with renal impairment. Adequately supplement patients with calcium and vitamin D (5.2)
- 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 (5.3)
- Dermatologic reactions: Dermatitis, rashes, and eczema have been reported. Consider discontinuing Prolia if severe symptoms develop (5.4)
- Osteonecrosis of the jaw: Has been reported with Prolia. Monitor for symptoms (5.5)
- Atypical femoral fractures: Have been reported. Evaluate patients with thigh or groin pain to rule out a femoral fracture (5.6)
- Suppression of bone turnover: Significant suppression has been demonstrated. Monitor for consequences of bone oversuppression (5.7)

ADVERSE REACTIONS

- Postmenopausal osteoporosis: Most common adverse reactions (> 5% and more common than placebo) were: back pain, pain in extremity, hypercholesterolemia, musculoskeletal pain, and cystitis. Pancreatitis has been reported in clinical trials (6.1)
- Male Osteoporosis: Most common adverse reactions (> 5% and more common than placebo) were: back pain, arthralgia, and nasopharyngitis (6.1)
- Bone loss due to hormone ablation for cancer: Most common adverse reactions (≥ 10% and more common than placebo) were: arthralgia and back pain. Pain in extremity and musculoskeletal pain have also 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

- Nursing mothers: Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother (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 (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 09/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture
- 1.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis
- 1.3 Treatment of Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer
- 1.4 Treatment of Bone Loss in Women Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Hypocalcemia
- 4.2 Pregnancy
- 4.3 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Drug Products with Same Active Ingredient
- 5.2 Hypocalcemia and Mineral Metabolism
- 5.3 Serious Infections
- 5.4 Dermatologic Adverse Reactions
- 5.5 Osteonecrosis of the Jaw
- 5.6 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures
- 5.7 Suppression of Bone Turnover

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

6.3 Immunogenicity

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
- 8.8 Males

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
- 14.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis
- 14.3 Treatment of Bone Loss in Men with Prostate Cancer
- 14.4 Treatment of Bone Loss in Women with Breast Cancer

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Drug Products with Same Active Ingredient

- 17.2 Hypocalcemia
- 17.3 Serious Infections
- 17.4 Dermatologic Reactions
- 17.5 Osteonecrosis of the Jaw
- 17.6 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures
- 17.7 Hypersensitivity
- 17.8 Embryo-Fetal Toxicity
- 17.9 Nursing Mothers
- 17.10 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)*].

1.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis

Prolia is indicated for treatment to increase bone mass in men with osteoporosis at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, or multiple risk factors for fracture; or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy [*see Clinical Studies (14.2)*].

1.3 Treatment of Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer

Prolia is indicated as a treatment to increase bone mass in men at high risk for fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. In these patients Prolia also reduced the incidence of vertebral fractures [*see Clinical Studies (14.3)*].

1.4 Treatment of Bone Loss in Women Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer

Prolia is indicated as a treatment to increase bone mass in women at high risk for fracture receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer [*see Clinical Studies (14.4)*].

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 (5.2)*].

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.

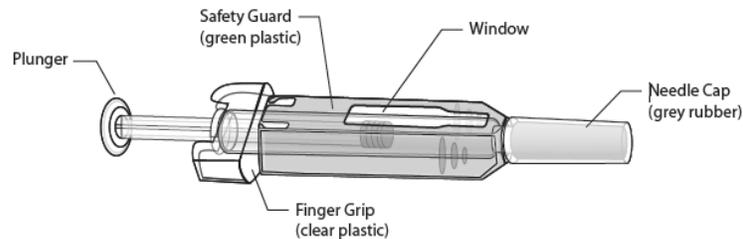
Latex Allergy: People sensitive to latex should not handle the grey needle cap on the single-use prefilled syringe, which contains dry natural rubber (a derivative of latex).

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.

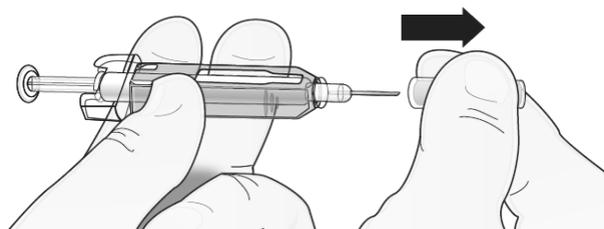


Activate the green safety guard (slide over the needle) after the injection.

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.

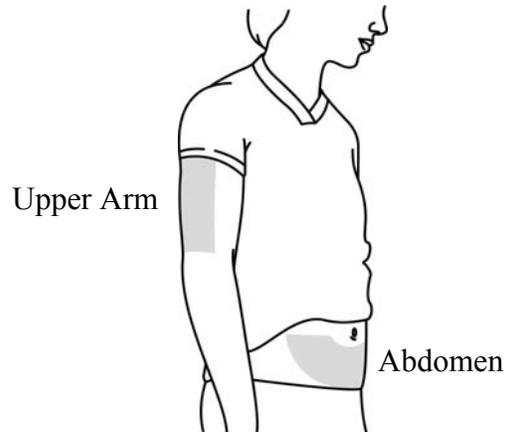
Step 1: Remove Grey Needle Cap

Remove needle cap.



Step 2: Administer Subcutaneous Injection

Choose an injection site. The recommended injection sites for Prolia include: the upper arm OR the upper thigh OR the abdomen.



Insert needle and inject all the liquid subcutaneously.
Do not administer into muscle or blood vessel.



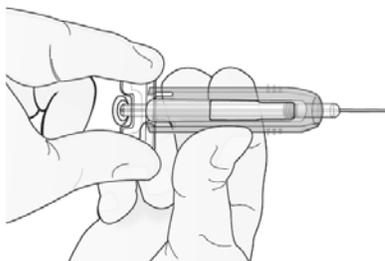
DO NOT put grey needle cap back on needle.

Step 3: Immediately Slide Green Safety Guard Over Needle

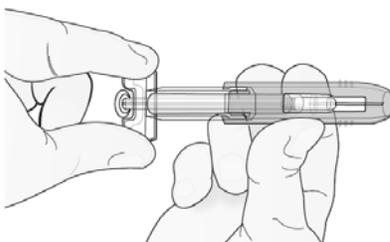
With the *needle pointing away from you...*

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* (5.2)].

4.2 Pregnancy

Prolia may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In utero denosumab exposure in cynomolgus monkeys resulted in increased fetal loss, stillbirths, and postnatal mortality, along with evidence of absent lymph nodes, abnormal bone growth and decreased neonatal growth. Prolia is contraindicated in women who are pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

4.3 Hypersensitivity

Prolia is contraindicated in patients with a history of systemic hypersensitivity to any component of the product. Reactions have included facial swelling and urticaria [see *Adverse Reactions* (6.2)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Drug Products with Same Active Ingredient

Prolia contains the same active ingredient (denosumab) found in Xgeva. Patients receiving Prolia should not receive Xgeva.

5.2 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 (17.2)*].

5.3 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 patients. The incidence of opportunistic infections was similar 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.

5.4 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.

5.5 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.

5.6 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Atypical low-energy, or low trauma fractures of the shaft have been reported in patients receiving Prolia [see *Adverse Reactions (6.1)*]. These fractures can occur anywhere in the femoral shaft from just below the lesser trochanter to above the supracondylar flare and are transverse or short oblique in orientation without evidence of comminution. Causality has not been established as these fractures also occur in osteoporotic patients who have not been treated with anti-resorptive agents.

Atypical femoral fractures most commonly occur with minimal or no trauma to the affected area. They may be bilateral and many patients report prodromal pain in the affected area, usually presenting as dull, aching thigh pain, weeks to months before a complete fracture occurs. A number of reports note that patients were also receiving treatment with glucocorticoids (e.g. prednisone) at the time of fracture.

During Prolia treatment, patients should be advised to report new or unusual thigh, hip, or groin pain. Any patient who presents with thigh or groin pain should be suspected of having an atypical fracture and should be evaluated to rule out an incomplete femur fracture. Patient presenting with an atypical femur fracture should also be assessed for symptoms and signs of fracture in the contralateral limb. Interruption of Prolia therapy should be considered, pending a risk/benefit assessment, on an individual basis.

5.7 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)* and *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 (5.2)*]
- Serious Infections [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Dermatologic Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

- Osteonecrosis of the Jaw [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures [see Warnings and Precautions (5.6)]

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

The most common adverse reactions reported with Prolia in men with osteoporosis are back pain, arthralgia, and nasopharyngitis.

The most common (per patient incidence $\geq 10\%$) adverse reactions reported with Prolia in patients with bone loss receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer or adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer are arthralgia and back pain. Pain in extremity and musculoskeletal pain have also been reported in clinical trials.

The most common adverse reactions leading to discontinuation of Prolia in patients with postmenopausal osteoporosis are 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		

Preferred Term	n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
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)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Sciatica	178 (4.6)	149 (3.8)

Preferred Term	n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
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 at any visit were reported in 0.4% women in the placebo group and 1.7% women in the Prolia group. 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 subjects 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 creatinine clearance 50 to 80 mL/min group, 29% of subjects in the creatinine clearance < 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 4550 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 creatinine clearance ≥ 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 and 4.0% in the Prolia groups. 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).

The incidence of opportunistic infections was similar to that reported with placebo.

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 the placebo and 10.8% of the Prolia groups (p < 0.0001). Most of these events were not specific to the injection site [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Osteonecrosis of the Jaw

ONJ has been reported in the osteoporosis clinical trial program in patients treated with Prolia [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fractures

In the osteoporosis clinical trial program, atypical femoral fractures were reported in patients treated with Prolia. The duration of Prolia exposure to time of atypical femoral fracture diagnosis was as early as 2½ years [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Pancreatitis

Pancreatitis was reported in 4 patients (0.1%) in the placebo and 8 patients (0.2%) in the Prolia groups. Of these reports, 1 patient in the placebo group and all 8 patients 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 the breast (0.7% placebo vs. 0.9% Prolia), reproductive system (0.2% placebo vs. 0.5% Prolia), and gastrointestinal system (0.6% placebo vs. 0.9% Prolia) were reported. A causal relationship to drug exposure has not been established.

Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis

The safety of Prolia in the treatment of men with osteoporosis was assessed in a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. A total of 120 men were exposed to placebo and 120 men were exposed to Prolia administered subcutaneously once every 6 months as a single 60 mg dose. All men were instructed to take at least 1000 mg of calcium and 800 IU of vitamin D supplementation per day.

The incidence of all-cause mortality was 0.8% (n = 1) in the placebo group and 0.8% (n = 1) in the Prolia group. The incidence of nonfatal serious adverse events was 7.5% in the placebo group and 8.3% in the Prolia group. The percentage of patients who withdrew from the study due to adverse events was 0% and 2.5% for the placebo and Prolia groups, respectively.

Adverse reactions reported in ≥ 5% of men with osteoporosis and more frequently with Prolia than in the placebo-treated patients were: back pain (6.7% placebo vs. 8.3% Prolia), arthralgia (5.8% placebo vs. 6.7% Prolia), and nasopharyngitis (5.8% placebo vs. 6.7% Prolia).

Serious Infections

Serious infection was reported in 1 patient (0.8%) in the placebo group and no patients in the Prolia group.

Dermatologic Reactions

Epidermal and dermal adverse events (such as dermatitis, eczema, and rashes) were reported in 4 patients (3.3%) in the placebo group and 5 patients (4.2%) in the Prolia group.

Osteonecrosis of the Jaw

No cases of ONJ were reported.

Pancreatitis

Pancreatitis was reported in 1 patient (0.8%) in the placebo group and 1 patient (0.8%) in the Prolia group.

New Malignancies

New malignancies were reported in no patients in the placebo group and 4 (3.3%) patients (3 prostate cancers, 1 basal cell carcinoma) in the Prolia group.

Treatment of Bone Loss in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer or Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer

The safety of Prolia in the treatment of bone loss in men with nonmetastatic prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT) was assessed in a 3-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of 1468 men aged 48 to 97 years. A total of 725 men were exposed to placebo and 731 men were exposed to Prolia administered once every 6 months as a single 60 mg subcutaneous dose. All men were instructed to take at least 1000 mg of calcium and 400 IU of vitamin D supplementation per day.

The incidence of serious adverse events was 30.6% in the placebo group and 34.6% in the Prolia group. The percentage of patients who withdrew from the study due to adverse events was 6.1% and 7.0% for the placebo and Prolia groups, respectively.

The safety of Prolia in the treatment of bone loss in women with nonmetastatic breast cancer receiving aromatase inhibitor (AI) therapy was assessed in a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of 252 postmenopausal women aged 35 to 84 years. A total of 120 women were exposed to placebo and 129 women were exposed to Prolia administered once every 6 months as a single 60 mg subcutaneous 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 serious adverse events was 9.2% in the placebo group and 14.7% in the Prolia group. The percentage of patients who withdrew from the study due to adverse events was 4.2% and 0.8% for the placebo and Prolia groups, respectively.

Adverse reactions reported in $\geq 10\%$ of Prolia-treated patients receiving ADT for prostate cancer or adjuvant AI therapy for breast cancer, and more frequently than in the placebo-treated patients were: arthralgia (13.0% placebo vs. 14.3% Prolia) and back pain (10.5% placebo vs. 11.5% Prolia). Pain in extremity (7.7% placebo vs. 9.9% Prolia) and musculoskeletal pain (3.8% placebo vs. 6.0% Prolia) have also been reported in clinical trials. Additionally in Prolia-treated men with nonmetastatic prostate cancer receiving ADT, a greater incidence of cataracts was observed (1.2% placebo vs. 4.7% Prolia). Hypocalcemia (serum calcium < 8.4 mg/dL) was reported only in Prolia-treated patients (2.4% vs. 0%) at the month 1 visit.

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Prolia:

- Drug-related hypersensitivity reactions: rash, urticaria, facial swelling and erythema
- Hypocalcemia: severe symptomatic hypocalcemia

6.3 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 X

Risk Summary

Prolia may cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on findings in animals. In utero denosumab exposure in cynomolgus monkeys resulted in increased fetal loss, stillbirths, and postnatal mortality, along with evidence of absent lymph nodes, abnormal bone growth and decreased neonatal growth. Prolia is contraindicated in women who are pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a 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.

Clinical Considerations

The effects of Prolia on the fetus are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. Monoclonal antibodies, such as denosumab, are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. If the patient becomes pregnant during Prolia therapy, treatment should be discontinued and the patient should consult their physician.

Animal Data

The effects of denosumab on prenatal development have been studied in both cynomolgus monkeys and genetically engineered mice in which RANK ligand (RANKL) expression was turned off by gene removal (a "knockout mouse"). In cynomolgus monkeys dosed subcutaneously with denosumab throughout pregnancy at a pharmacologically active dose, there was increased fetal loss during gestation, stillbirths, and postnatal mortality. Other findings in offspring included absence of axillary, inguinal,

mandibular, and mesenteric lymph nodes; abnormal bone growth, reduced bone strength, reduced hematopoiesis, dental dysplasia and tooth malalignment; and decreased neonatal growth. At birth out to 1 month of age, infants had measurable blood levels of denosumab (22-621% of maternal levels).

Following a recovery period from birth out to 6 months of age, the effects on bone quality and strength returned to normal; there were no adverse effects on tooth eruption, though dental dysplasia was still apparent; axillary and inguinal lymph nodes remained absent, while mandibular and mesenteric lymph nodes were present, though small; and minimal to moderate mineralization in multiple tissues was seen in one recovery animal. There was no evidence of maternal harm prior to labor; adverse maternal effects occurred infrequently during labor. Maternal mammary gland development was normal. There was no fetal NOAEL (no observable adverse effect level) established for this study because only one dose of 50 mg/kg was evaluated.

In RANKL knockout mice, absence of RANKL (the target of denosumab) also caused fetal lymph node agenesis and led to postnatal impairment of dentition and bone growth. Pregnant RANKL knockout mice showed altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation [*see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Prolia is excreted into human milk. Measurable concentrations of denosumab were present in the maternal milk of cynomolgus monkeys up to 1 month after the last dose of denosumab ($\leq 0.5\%$ milk:serum ratio). 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. However in cynomolgus monkeys treated with denosumab throughout pregnancy, maternal mammary gland development was normal, with no impaired lactation. Mammary gland histopathology at 6 months of age was normal in female offspring exposed to denosumab in utero; however, development and lactation have not been fully evaluated [*see Use in Specific Populations (8.1) and 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 treated with denosumab at doses 10 and 50 times (10 and 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 60 mg administered every 6 months, based on body weight (mg/kg), had abnormal growth plates, considered to be consistent with the pharmacological activity of denosumab.

Cynomolgus monkeys exposed in utero to denosumab exhibited bone abnormalities, an absence of axillary, inguinal, mandibular, and mesenteric lymph nodes, reduced hematopoiesis, tooth malalignment, and decreased neonatal growth. Some bone abnormalities recovered once exposure was ceased following

birth; however, axillary and inguinal lymph nodes remained absent 6 months post-birth [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

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. Of the patients in the osteoporosis study in men, 133 patients (55%) were ≥ 65 years old, while 39 patients (16%) 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 (5.2)*, *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.

8.8 Males

Prolia may cause fetal harm [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

The extent to which denosumab is present in seminal fluid is unknown. There is a potential for fetal exposure to denosumab when a man treated with Prolia has unprotected sexual intercourse with a pregnant partner. The risk of fetal harm is likely to be low. Advise men being treated with Prolia who have a pregnant partner of this potential risk.

10 OVERDOSAGE

There is no experience with overdose 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 (60 mg/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% to 68% of patients 1 to 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% to 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 were not affected by age across all populations studied whose ages ranged from 28 to 87 years.

Race: The pharmacokinetics of denosumab were 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 subcutaneously administered once every 6 months, 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.

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.

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.

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 subcutaneous 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 in Postmenopausal Women

	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)

[†] Event rates based on crude rates in each interval.

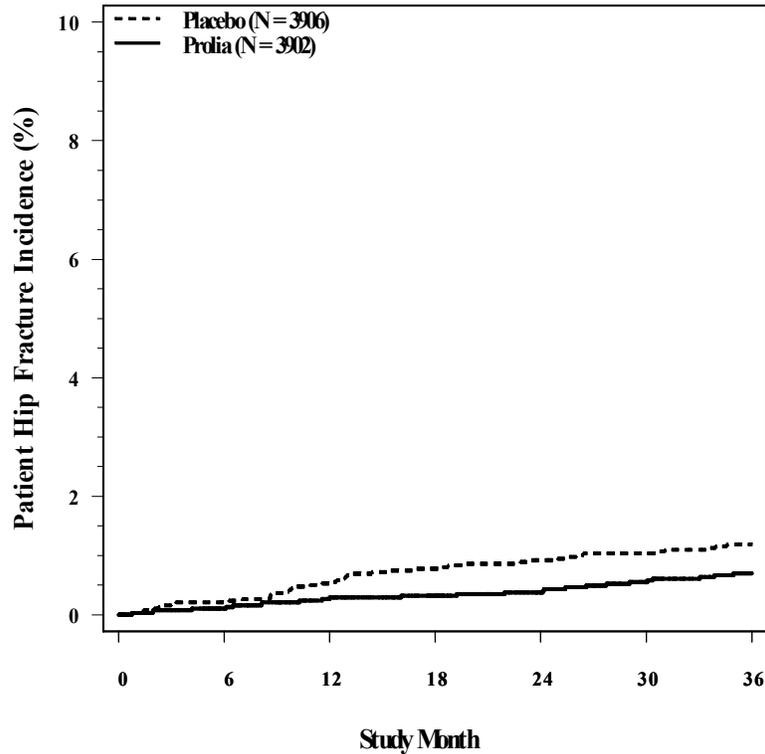
^{*} Absolute risk reduction and relative risk reduction based on Mantel-Haenszel method adjusting for age group variable.

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) [*]

⁺ 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.

^{*} p-value = 0.01.

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 patients 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.

14.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis

The efficacy and safety of Prolia in the treatment to increase bone mass in men with osteoporosis was demonstrated in a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Enrolled men had a baseline BMD T-score between -2.0 and -3.5 at the lumbar spine or femoral neck. Men with a BMD T-score between -1.0 and -3.5 at the lumbar spine or femoral neck were also enrolled if there was a history of prior fragility fracture. Men with other diseases (such as rheumatoid arthritis, osteogenesis imperfecta, and Paget's disease) or on therapies that may affect bone were excluded from this study. The 242 men enrolled in the study ranged in age from 31 to 84 years with a mean age of 65 years. Men were randomized to receive SC injections of either placebo (n = 121) or Prolia 60 mg (n = 121) once every 6 months. All men received at least 1000 mg calcium and at least 800 IU vitamin D supplementation daily.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

The primary efficacy variable was percent change in lumbar spine BMD from baseline to 1 year. Secondary efficacy variables included percent change in total hip, and femoral neck BMD from baseline to 1 year.

Treatment with Prolia significantly increased BMD at 1 year. The treatment differences in BMD at 1 year were 4.8% (+0.9% placebo, +5.7% Prolia; (95% CI: 4.0, 5.6); $p < 0.0001$) at the lumbar spine, 2.0% (+0.3% placebo, +2.4% Prolia) at the total hip, and 2.2% (0.0% placebo, +2.1% Prolia) at femoral neck. Consistent effects on BMD were observed at the lumbar spine regardless of baseline age, race, BMD, testosterone concentrations and level of bone turnover.

Bone Histology and Histomorphometry

A total of 29 transiliac crest bone biopsy specimens were obtained from men with osteoporosis at 12 months (17 specimens in Prolia group, 12 specimens in placebo group). Of the biopsies obtained, 29 (100%) were adequate for qualitative histology and, in Prolia patients, 6 (35%) 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 patients treated with Prolia, 6% had no tetracycline label present at the month 12 biopsy, while 100% of placebo-treated patients had double label present. When compared to placebo, treatment with Prolia resulted in markedly reduced bone formation rates. However, the long-term consequences of this degree of suppression of bone remodeling are unknown.

14.3 Treatment of Bone Loss in Men with Prostate Cancer

The efficacy and safety of Prolia in the treatment of bone loss in men with nonmetastatic prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT) were demonstrated in a 3-year, randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled, multinational study. Men less than 70 years of age had either a BMD T-score at the lumbar spine, total hip, or femoral neck between -1.0 and -4.0, or a history of an osteoporotic fracture. The mean baseline lumbar spine BMD T-score was -0.4, and 22% of men had a vertebral fracture at baseline. The 1468 men enrolled ranged in age from 48 to 97 years (median 76 years). Men were randomized to receive subcutaneous injections of either placebo (n = 734) or Prolia 60 mg (n = 734) once every 6 months for a total of 6 doses. Randomization was stratified by age (< 70 years vs. ≥ 70 years) and duration of ADT at trial entry (≤ 6 months vs. > 6 months). Seventy-nine percent of patients received ADT for more than 6 months at study entry. All men received at least 1000 mg calcium and 400 IU vitamin D supplementation daily.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

The primary efficacy variable was percent change in lumbar spine BMD from baseline to month 24. An additional key secondary efficacy variable was the incidence of new vertebral fracture through month 36 diagnosed based on x-ray evaluation by two independent radiologists. Lumbar spine BMD was higher at 2 years in Prolia-treated patients as compared to placebo-treated patients [-1.0% placebo, +5.6% Prolia; treatment difference 6.7% (95% CI: 6.2, 7.1); $p < 0.0001$].

With approximately 62% of patients followed for 3 years, treatment differences in BMD at 3 years were 7.9% (-1.2% placebo, +6.8% Prolia) at the lumbar spine, 5.7% (-2.6% placebo, +3.2% Prolia) at the total hip, and 4.9% (-1.8% placebo, +3.0% Prolia) at the femoral neck. Consistent effects on BMD were observed at the lumbar spine in relevant subgroups defined by baseline age, BMD, and baseline history of vertebral fracture.

Effect on Vertebral Fractures

Prolia significantly reduced the incidence of new vertebral fractures at 3 years ($p = 0.0125$), as shown in Table 4.

Table 4. The Effect of Prolia on the Incidence of New Vertebral Fractures in Men with Nonmetastatic Prostate Cancer

	Proportion of Men With Fracture (%) [†]		Absolute Risk Reduction (%) [*] (95% CI)	Relative Risk Reduction (%) [*] (95% CI)
	Placebo N = 673 (%)	Prolia N = 679 (%)		
0-1 Year	1.9	0.3	1.6 (0.5, 2.8)	85 (33, 97)
0-2 Years	3.3	1.0	2.2 (0.7, 3.8)	69 (27, 86)
0-3 Years	3.9	1.5	2.4 (0.7, 4.1)	62 (22, 81)

[†] Event rates based on crude rates in each interval.

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

14.4 Treatment of Bone Loss in Women with Breast Cancer

The efficacy and safety of Prolia in the treatment of bone loss in women receiving adjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy for breast cancer was assessed in a 2-year, randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled, multinational study. Women had baseline BMD T-scores between -1.0 to -2.5 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck, and had not experienced fracture after age 25. The mean baseline lumbar spine BMD T-score was -1.1, and 2.0% of women had a vertebral fracture at baseline. The 252 women enrolled ranged in age from 35 to 84 years (median 59 years). Women were randomized to receive subcutaneous injections of either placebo (n = 125) or Prolia 60 mg (n = 127) once every 6 months for a total of 4 doses. Randomization was stratified by duration of adjuvant AI therapy at trial entry (≤ 6 months vs. > 6 months). Sixty-two percent of patients received adjuvant AI therapy for more than 6 months at study entry. All women received at least 1000 mg calcium and 400 IU vitamin D supplementation daily.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

The primary efficacy variable was percent change in lumbar spine BMD from baseline to month 12. Lumbar spine BMD was higher at 12 months in Prolia-treated patients as compared to placebo-treated patients [-0.7% placebo, +4.8% Prolia; treatment difference 5.5% (95% CI: 4.8, 6.3); p < 0.0001].

With approximately 81% of patients followed for 2 years, treatment differences in BMD at 2 years were 7.6% (-1.4% placebo, +6.2% Prolia) at the lumbar spine, 4.7 % (-1.0% placebo, +3.8% Prolia) at the total hip, and 3.6% (-0.8% placebo, +2.8% Prolia) at the femoral neck.

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 FDA-approved patient labeling (*Medication Guide*).”

17.1 Drug Products with Same Active Ingredient

Advise patients that denosumab is also marketed as Xgeva, and if taking Prolia, they should not receive Xgeva [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

17.2 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 (5.2) and Use in Specific Populations (8.6)*]. Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of hypocalcemia.

17.3 Serious Infections

Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of infections, including cellulitis [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

17.4 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 (5.4)*].

17.5 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 (5.5)*].

17.6 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Advise patients to report new or unusual thigh, hip, or groin pain [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

17.7 Hypersensitivity

Advise patients to seek prompt medical attention if signs or symptoms of hypersensitivity reactions occur [*see Contraindications (4.3)*].

17.8 Embryo-Fetal Toxicity

Pregnancy

Advise patients that Prolia is contraindicated in women who are pregnant and may cause fetal harm [*see Contraindications (4.2), Use in Specific Populations (8.1)*].

Males

Advise patients of a potential for fetal exposure to denosumab when a man treated with Prolia has unprotected sexual intercourse with a pregnant partner [*see Use in Specific Populations (8.8)*]

17.9 Nursing Mothers

Advise patients that 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 [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

17.10 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 U.S. Patents, including U.S. Patent Nos. 6,740,522; 7,097,834; 7,364,736; and 7,411,050, as well as other patents or patents pending.

© 2010-2012 Amgen Inc. All rights reserved.

1xxxxxx – v5

PMV5

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。

1.2 男性骨粗鬆症における骨量増加の治療

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）骨粗鬆症の男性、あるいは利用可能な他の骨粗鬆症治療が無効、又は不耐容の患者において、骨量増加の治療に用いられる。

1.3 アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における骨量減少の治療

Prolia は、アンドロゲン抑制療法を受け骨折リスクの高い非転移性前立腺癌患者に対して、骨量増加の治療に用いられる。アンドロゲン抑制療法を受けた非転移性前立腺癌患者において、Prolia は椎体骨折の発現率も低下させる。

1.4 アロマターゼ阻害療法を受けている乳癌患者における骨量減少の治療

Prolia は、アロマターゼ阻害療法を受け骨折リスクの高い乳癌患者に対して、骨量増加の治療に用いられる。

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 5.2 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 5.2 項）を参照]。

4.2 妊婦

妊婦に Prolia を投与すると胎児に害を与えるおそれがある。カニクイザルでは、デノスマブの子宮内曝露により、胎児死亡、死産、及び出生児の分娩後死亡の増加に加え、リンパ節欠損、骨成長異常、及び新生児発育抑制の所見が認められた。Prolia は妊婦には禁忌である。妊娠中に Prolia を使用した場合又は Prolia を投与中に妊娠した場合は胎児への潜在的危険性があることを患者に説明すること [特別な集団への投与（第 8.1 項）を参照]。

4.3 過敏症

Prolia は、含有成分に対して全身性過敏症反応の既往のある患者には禁忌である。過敏症反応として顔面腫脹 facial swelling 及び蕁麻疹 urticaria が認められている [副作用（第 6.2 項）を参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 同一の有効成分を含む製剤

Prolia は、Xgeva と同一有効成分（デノスマブ）を含む。Prolia を投与中の患者は Xgeva の投与を避けること。

5.2 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。〔用法及び用量（第2.1項）、禁忌（第4.1項）、及び副作用（第6.1項）を参照〕。

5.3 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。

5.4 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。

5.5 顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw (ONJ) は自然発生する場合があるが、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。

5.6 大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折

Prolia を投与した患者で、骨幹部の非定型低エネルギー性又は低外傷性骨折が報告されている [副作用 (第 6.1 項) を参照]。これらの骨折は、小転子直下部から顆上部の骨径増大部上部までの大腿骨骨幹部のあらゆる箇所できこりうる、粉碎の所見を伴わない横骨折又は短斜骨折である。再吸収阻害薬の投与を受けていない骨粗鬆症患者でもこれらの骨折が生じているため、因果関係は確立されていない。

非定型大腿骨骨折は、患部への損傷がほとんどあるいはまったくないものがほとんどである。非定型大腿骨骨折は両側性に生じることがあり、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に、患部に鈍くうずくような疼痛として通常あらわれる前駆痛を報告する患者が多い。患者が骨折時に糖質コルチコイド製剤 (プレドニゾン等) を使用中であったことが記載されている報告書がいくつかある。

Prolia 投与中は、大腿部、股関節又は単径部に、新たな又は異常な疼痛が生じた場合は報告するよう患者に指導すること。大腿部又は単径部に疼痛が生じた患者は非定型骨折が疑われるため、大腿骨の不完全骨折を除外するための評価を行うこと。非定型大腿骨骨折を起こした患者に対しても、対側肢の骨折を示す症状及び徴候の有無を観察すること。リスク/ベネフィット評価中は、個々の患者ごとに Prolia の投与中断を考慮すること。

5.7 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 5.2 項) を参照]
- 重篤な感染症 serious infection [警告及び使用上の注意 (第 5.3 項) を参照]
- 皮膚関連の副作用 [警告及び使用上の注意 (第 5.4 項) を参照]
- 顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw [警告及び使用上の注意 (第 5.5 項) を参照]
- 大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折 *Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures* [警告及び使用上の注意 (第 5.6 項) を参照]

閉経後骨粗鬆症患者で報告されている Prolia の主な副作用は、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。

男性骨粗鬆症で報告されている Prolia の主な副作用は、背部痛 back pain、関節痛 arthralgia、及び鼻咽頭炎 nasopharyngitis である。

前立腺癌に対するアンドロゲン抑制療法又は乳癌に対するアロマターゼ阻害療法に伴い骨量が減少した患者で報告されている Prolia の主な副作用 (発現率 10%以上) は、関節痛 arthralgia 及び背部痛 back pain である。四肢痛 pain in extremity 及び筋骨格痛 musculoskeletal pain も臨床試験で報告されている。

Prolia の投与中止に至った主な副作用は、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)

器官別大分類 基本語	Prolia (N = 3886) n (%)	プラセボ (N = 3876) n (%)
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)
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

いずれかの来院時に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-κB 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%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 の発現率は、プラセボ群と Prolia 群で同程度であった。

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 5.4 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 群で ONJ が報告されている [警告及び使用上の注意 (第 5.5 項) を参照]。

大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fractures

骨粗鬆症の臨床試験プログラムの Prolia 群で非定型大腿骨骨折が報告されている。Prolia の投与開始から非定型大腿骨骨折の診断までの期間は、最短で 2 年半であった。

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 名及び Prolia 群全 8 名では、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。

男性骨粗鬆症における骨量増加の治療

男性骨粗鬆症の治療における Prolia の安全性を 1 年間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討した。男性 120 名がプラセボを、男性 120 名が Prolia を 6 ヶ月ごとに 1 回 60 mg の投与を受けた。すべての被験者が 1 日当たりカルシウム 1000 mg 及びビタミン D 800 IU 以上の栄養補助剤を服用するよう指導を受けた。

全死亡率は、プラセボ群 0.8% (1 名)、Prolia 群 0.8% (1 名) 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 7.5%、Prolia 群 8.3% であった。有害事象による中止率はプラセボ群及び Prolia 群でそれぞれ 0% 及び 2.5% であった。

男性骨粗鬆症の 5% 以上に報告され、Prolia 群での発現頻度がプラセボ群より高かった副作用は、背部痛 back pain (プラセボ群 6.7%、Prolia 群 8.3%)、関節痛 arthralgia (プラセボ群 5.8%、Prolia 群 6.7%)、及び鼻咽頭炎 nasopharyngitis (プラセボ群 5.8%、Prolia 群 6.7%) であった。

重篤な感染症 serious infection

重篤な感染症はプラセボ群で 1 名 (0.8%) に報告されたが、Prolia 群では報告されなかった。

皮膚反応

表皮及び真皮の有害事象 (皮膚炎、失神、発疹など) はプラセボ群の 4 名 (3.3%) と Prolia 群の 5 名 (4.2%) に報告された。

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

顎骨壊死 ONJ の症例は報告されていない。

膵炎 Pancreatitis

膵炎 pancreatitis はプラセボ群で 1 名 (0.8%)、Prolia 群で 1 名 (0.8%) に報告された。

新規悪性腫瘍

新規の悪性腫瘍は、プラセボ群で 0 名、Prolia 群で 4 名 (3.3%) に報告された (前立腺癌 3 名、基底細胞癌 1 名)。

アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者又はアロマターゼ阻害療法を受けている乳癌患者における骨量減少の治療

アンドロゲン抑制療法 (ADT) を受けている非転移性前立腺癌患者の骨量減少の治療における Prolia の安全性は、48~97 歳の男性 1468 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。725 名にはプラセボ、731 名には Prolia (1 回 60 mg) を 6 ヶ月ごとに 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。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 30.6%、Prolia 群 34.6% 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 6.1%、Prolia 群 7.0% であった。

アロマターゼ阻害 (AI) 療法を受けている非転移性乳癌患者の骨量減少の治療における Prolia の安全性は、35~84 歳の閉経後女性 252 名を対象とした 2 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。120 名にはプラセボ、129 名には Prolia (1 回 60 mg) を 6 ヶ月ごとに 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。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群9.2%、Prolia群14.7%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4.2%、Prolia群0.8%であった。

ADTを受けている前立腺癌患者又はAI療法を受けている乳癌患者の10%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は、関節痛 arthralgia（プラセボ群13.0%に対しProlia群14.3%）、背部痛 back pain（プラセボ群10.5%に対しProlia群11.5%）であった。四肢痛 pain in extremity（プラセボ群7.7%に対しProlia群9.9%）、筋骨格痛 musculoskeletal pain（プラセボ群3.8%に対しProlia群6.0%）も臨床試験で報告されている。また、ADTを受けている非転移性前立腺癌患者では白内障 cataractsの発現頻度が高かった（プラセボ群1.2%に対しProlia群4.7%）。低カルシウム血症 hypocalcemia（血清カルシウム値 8.4 mg/dL未満）は投与1ヵ月目の来院時にProlia群のみで認められた（プラセボ群0%に対しProlia群2.4%）。

6.2 市販後の使用経験

市販後の使用で報告された副作用は、規模不明の母集団からの自発報告によるものであるため、発現頻度の信頼に足る推定や医薬品投与との因果関係の確立が可能であるとは限らない。

承認後の **Prolia** 使用中に下記の副作用が特定されている：

- ・ 薬剤関連過敏症反応 drug-related hypersensitivity reactions: 発疹 rash、蕁麻疹 urticaria、顔面腫脹 facial swelling、及び紅斑 erythema
- ・ 低カルシウム血症 hypocalcemia: 重度の症候性低カルシウム血症 severe symptomatic hypocalcemia

6.3 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 X

リスクの要約

動物での所見に基づくと、Prolia を妊婦に投与すると胎児に害を与えるおそれがある。カニクイザルでは、デノスマブの子宮内曝露により胎児死亡、死産及び出生児の分娩後死亡の増加に加え、リンパ節欠損、骨成長異常及び新生児発育抑制の所見が認められた。Prolia は妊婦には禁忌である。妊娠中に Prolia を使用した場合又は Prolia を投与中に妊娠した場合は胎児への潜在的危険性があることを患者に説明すること。

Prolia 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。登録に際しては患者又は担当医師が 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) に電話すること。

臨床的考察

Prolia投与による胎児への影響は妊娠中期及び後期で大きい可能性が高い。デノスマブなどのモノクローナル抗体は、妊娠の進行に伴って胎盤通過量が直線的に増加し、胎盤通過量は妊娠後期で最大となる。患者がProlia投与中に妊娠した場合は、投与を中止し、担当医師に相談するよう指示すること。

動物データ

カニクイザル及び遺伝子除去により RANK リガンド (RANKL) の発現を抑制した遺伝子操作マウス (ノックアウトマウス) を用いてデノスマブの胎児発育への影響を検討した。薬理活性を示す用量のデノスマブを妊娠期間を通して皮下投与したカニクイザルでは、妊娠中の胎児死亡、死産及び出生児の分娩後死亡の増加が認められた。出生児に認められたその他の所見は、腋窩、単径、下顎及び腸管膜リンパ節欠損、骨成長異常、骨強度の低下、造血機能低下、歯牙形成異常と歯列不整及び新生児発育抑制であった。デノスマブの血中濃度は出生後 1 ヶ月まで測定可能であった (母体血中濃度の 22~621%)。

出生から生後 6 ヶ月までの回復期間後、骨の質と強度への影響は消失し正常まで回復した。歯牙形成異常は依然認められたが、歯牙萌出への有害な影響はなかった。腋窩及び単径リンパ節欠損は持続していたが、下顎及び腸管膜リンパ節が小さいながら存在した。また、1 例の回復動物では複数の組織に軽度から中程度の鉍質沈着が認められた。分娩前の母体への害を示す所見はなく、分娩時の母体への有害な影響の発現は少なかった。母動物の乳腺発達は正常であった。本試験では 1 用量 (50 mg/kg) のみを検討したため、胎児の NOAEL (無毒性量) は決定されなかった。

RANKL 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]。

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。カニクイザルではデノスマブの最終投与後 1 ヶ月まで母乳中にデノスマブが検出された (母乳/血清比は 0.5%以下)。

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。

妊娠中の母体の Prolia への曝露は、RANK/RANKL シグナル伝達経路を欠損した妊娠マウスを用いた動物試験で母体の乳腺の成熟が変化し、分娩後の乳汁分泌低下に至ることが示されたことから、乳腺発育と乳汁分泌を低下させる可能性がある。しかし、妊娠期間を通してデノスマブを投与したカニクイザルでは、母体の乳腺発育は正常であり、乳汁分泌低下はみられなかった。デノスマブに子宮内曝露された雌出生児の生後 6 ヶ月時点の乳腺の病理組織検査

で異常はなかった。しかし、乳腺の発達と乳汁分泌については十分に検討されていない [特別な集団への投与 (第8.1項) を参照]。

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、デノスマブの薬理作用と一致すると考えられる成長板の異常が認められた。

子宮内でデノスマブに曝露されたカニクイザルでは、骨異常、腋窩、単径、下顎及び腸管膜リンパ節欠損、造血機能低下、歯列不整及び新生児発育抑制が認められた。出生後に曝露を中止した後で一部の骨異常は回復したが、腋窩及び単径リンパ節欠損は出生後6ヵ月時点で持続していた [特別な集団への投与 (第8.1項) を参照]。

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。男性骨粗鬆症を対象とした臨床試験では、133名 (55%) は65歳以上、39名 (16%) 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で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5.2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。

8.8 男性

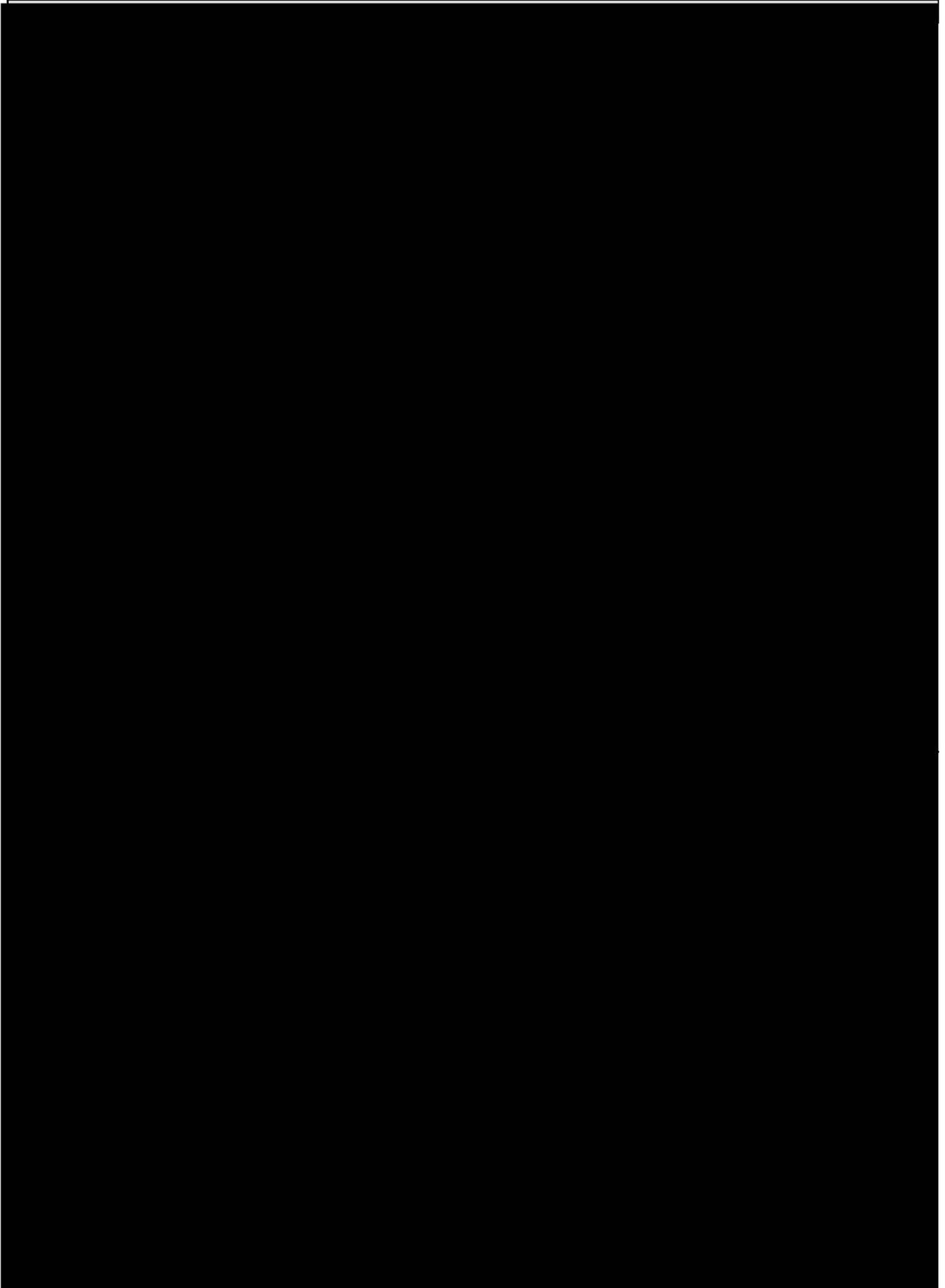
Prolia は胎児に害を与えるおそれがある [特別な集団への投与 (第8.1項) を参照]。デノスマブの精液中への移行量は不明である。Prolia の投与を受けた男性が妊娠中のパートナーと防御法なしの性交渉を行った場合、胎児がデノスマブに曝露される可能性がある。胎

児への害のリスクは低いと考えられる。Prolia を投与中でありパートナーが妊娠している男性に対しては、この潜在的リスクについて説明すること。

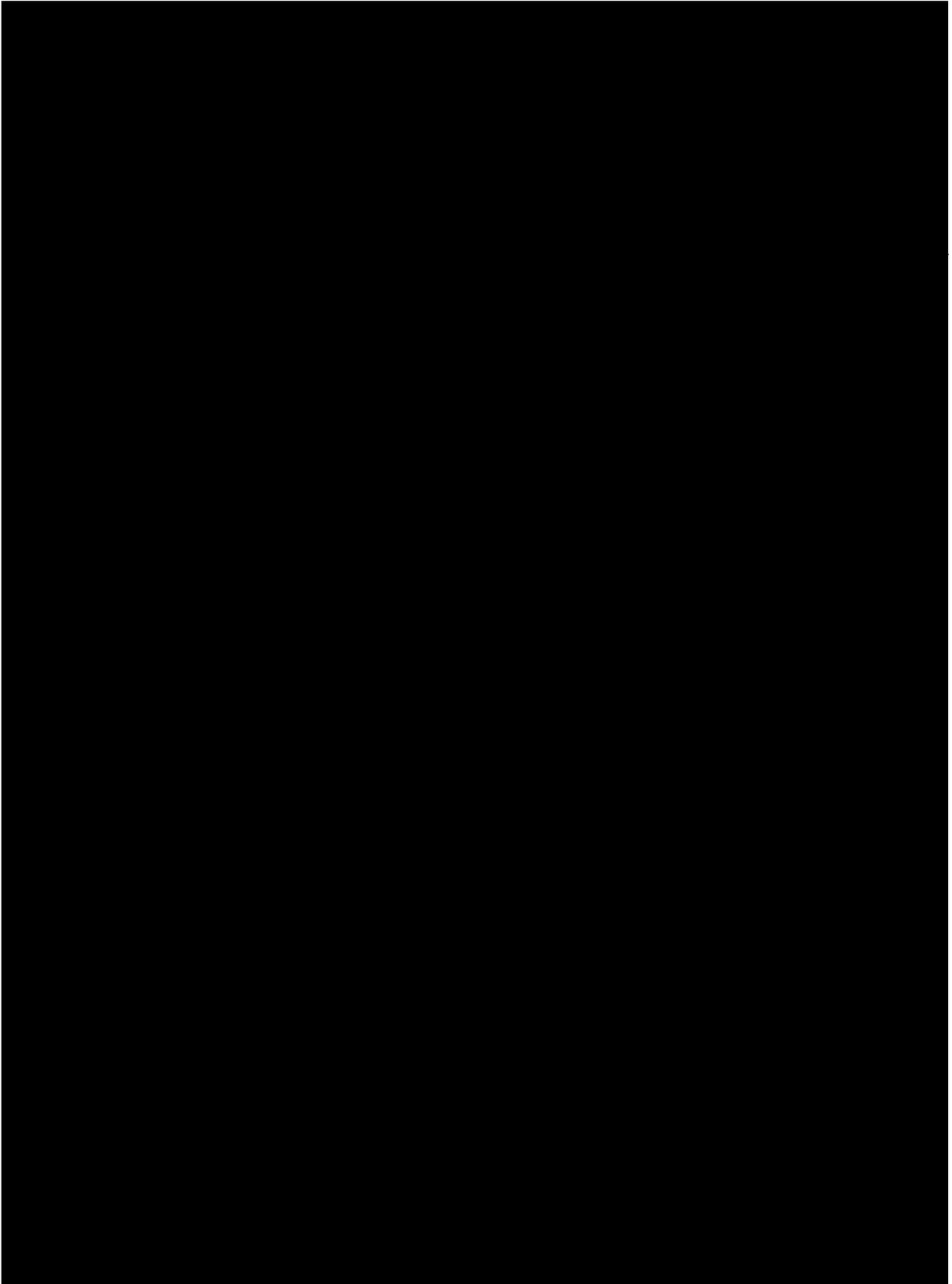
9 過量投与

Prolia の過量投与の経験はない。

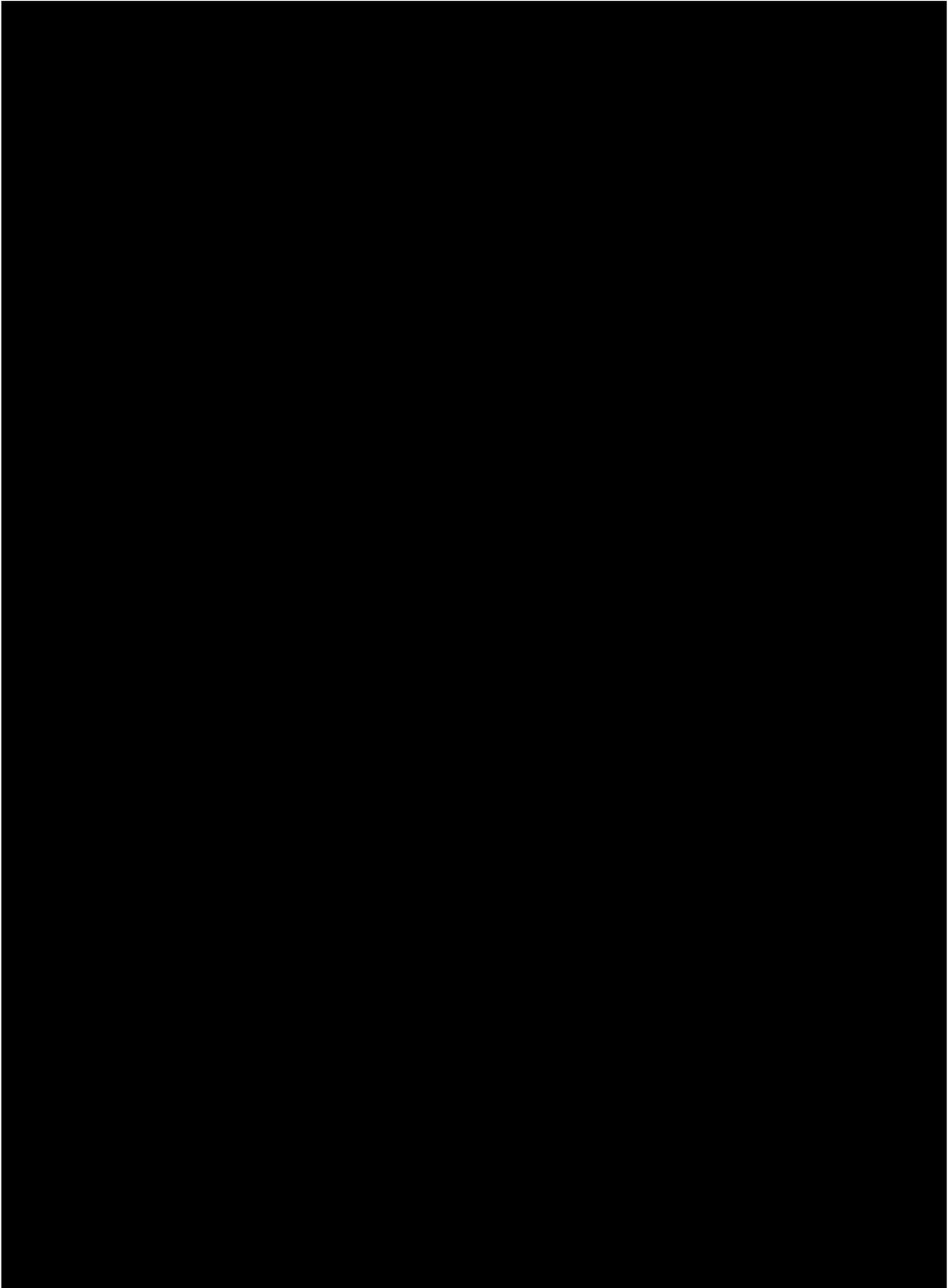
Prolia Core Data Sheet (CDS)



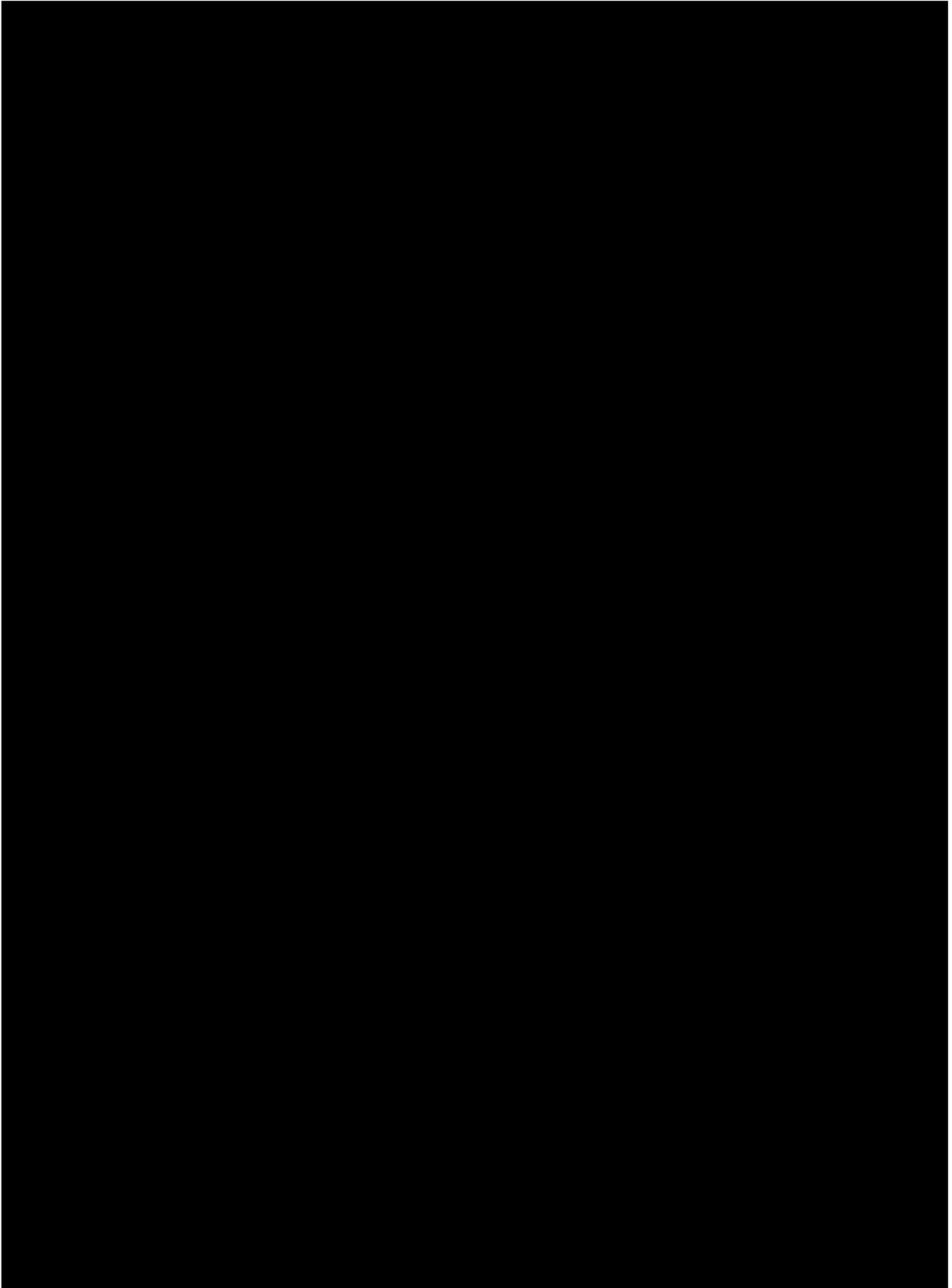
Prolia Core Data Sheet (CDS)



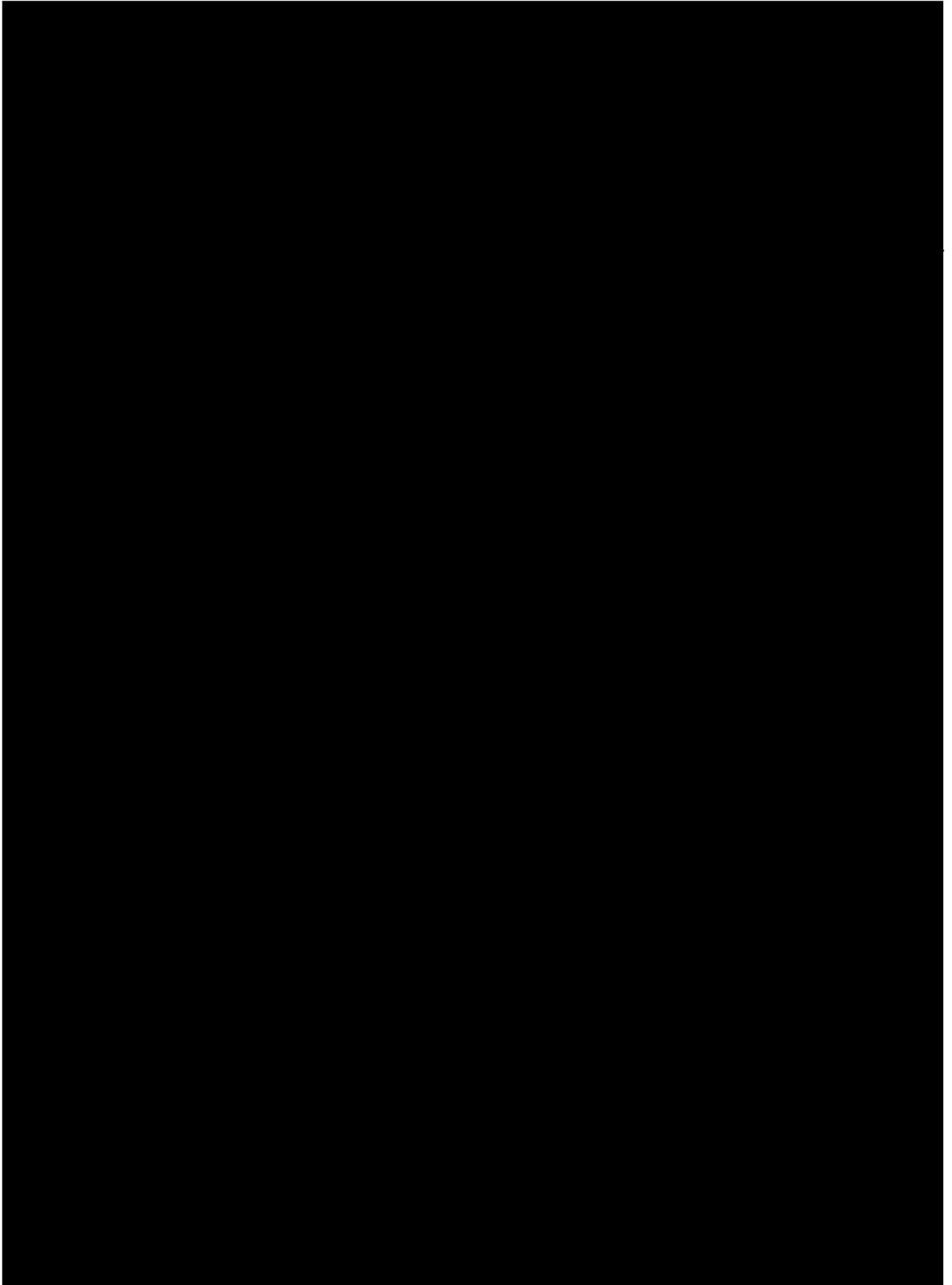
Prolia Core Data Sheet (CDS)



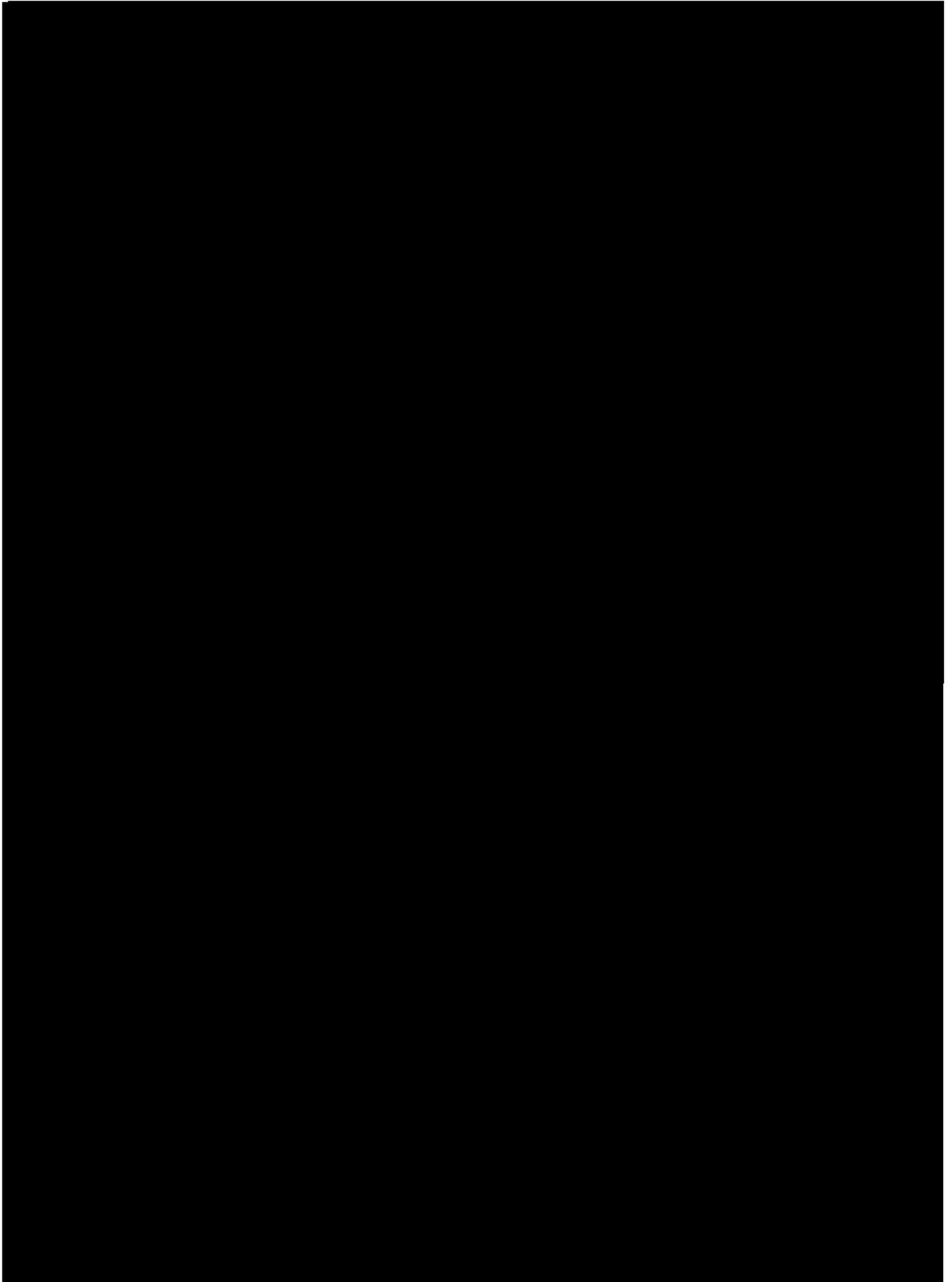
Prolia Core Data Sheet (CDS)



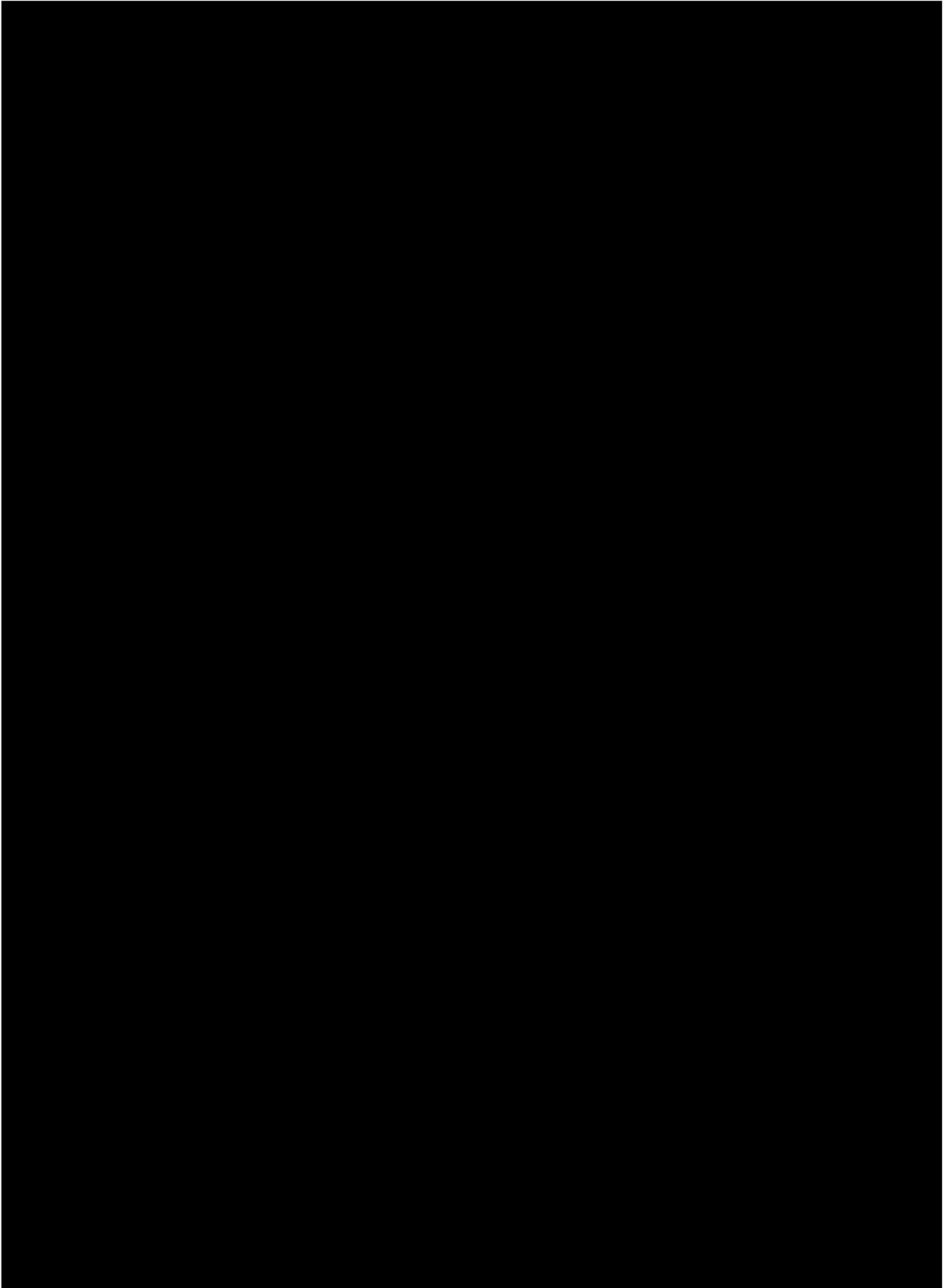
Prolia Core Data Sheet (CDS)



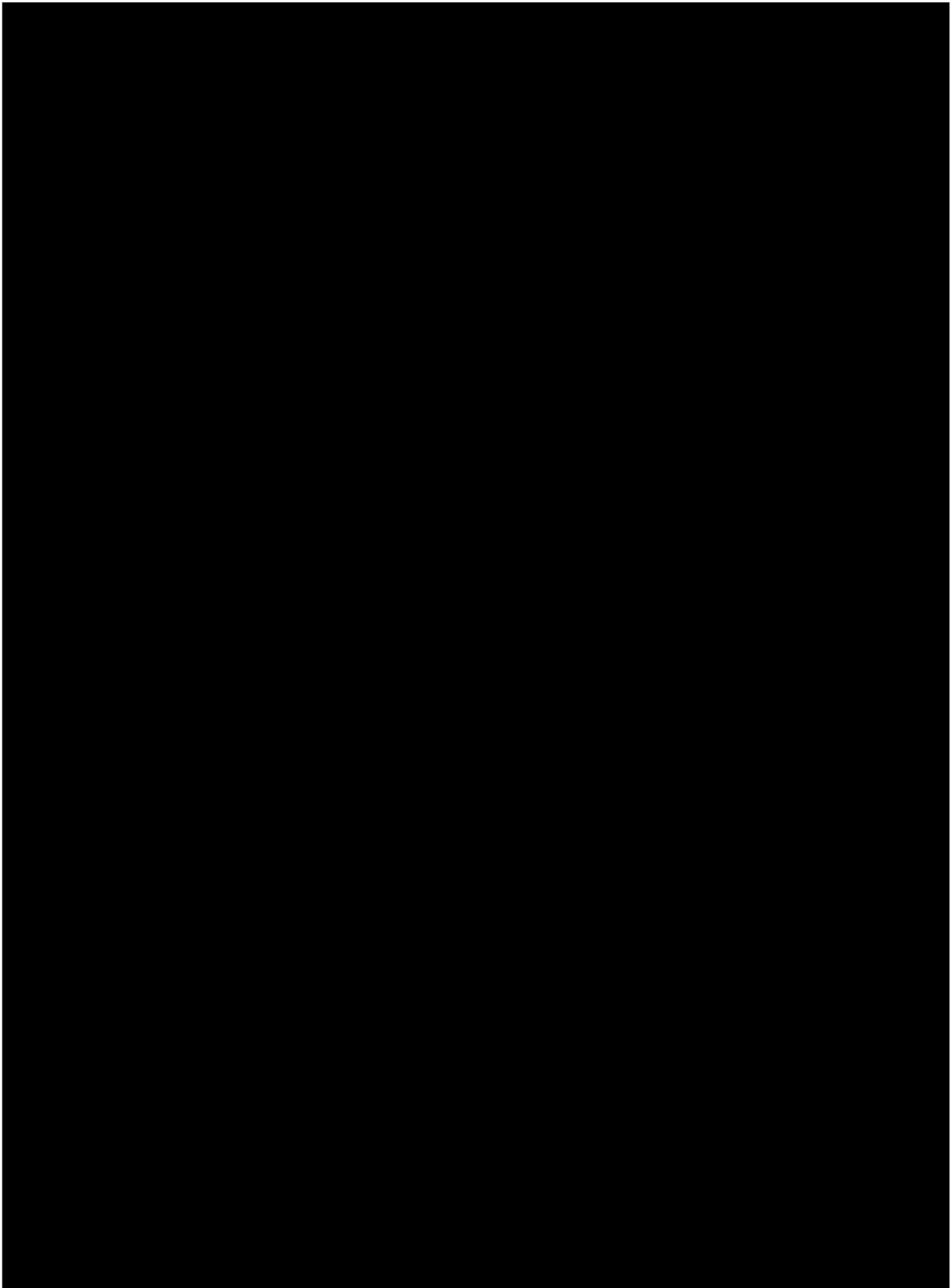
Prolia Core Data Sheet (CDS)



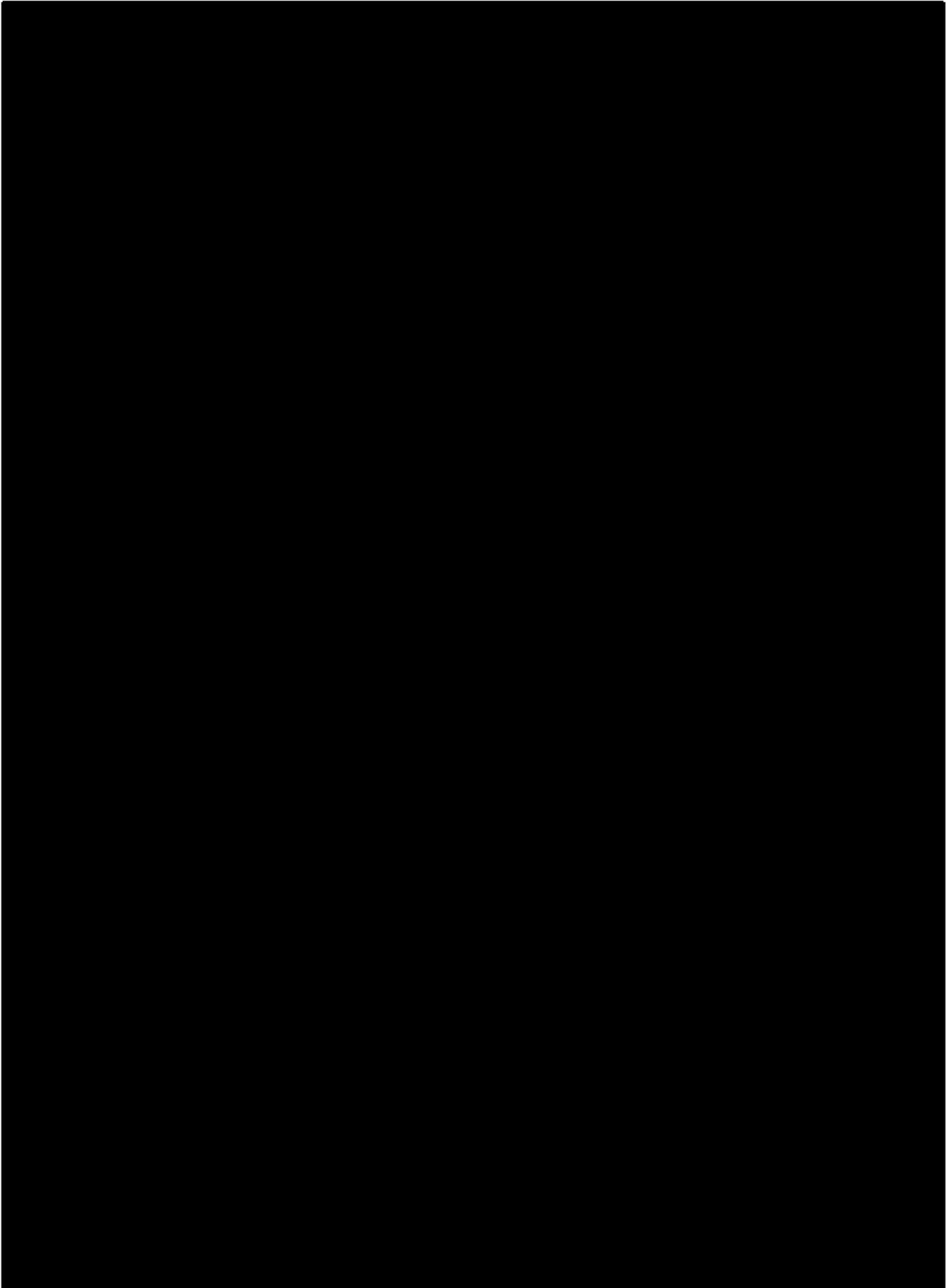
Prolia Core Data Sheet (CDS)



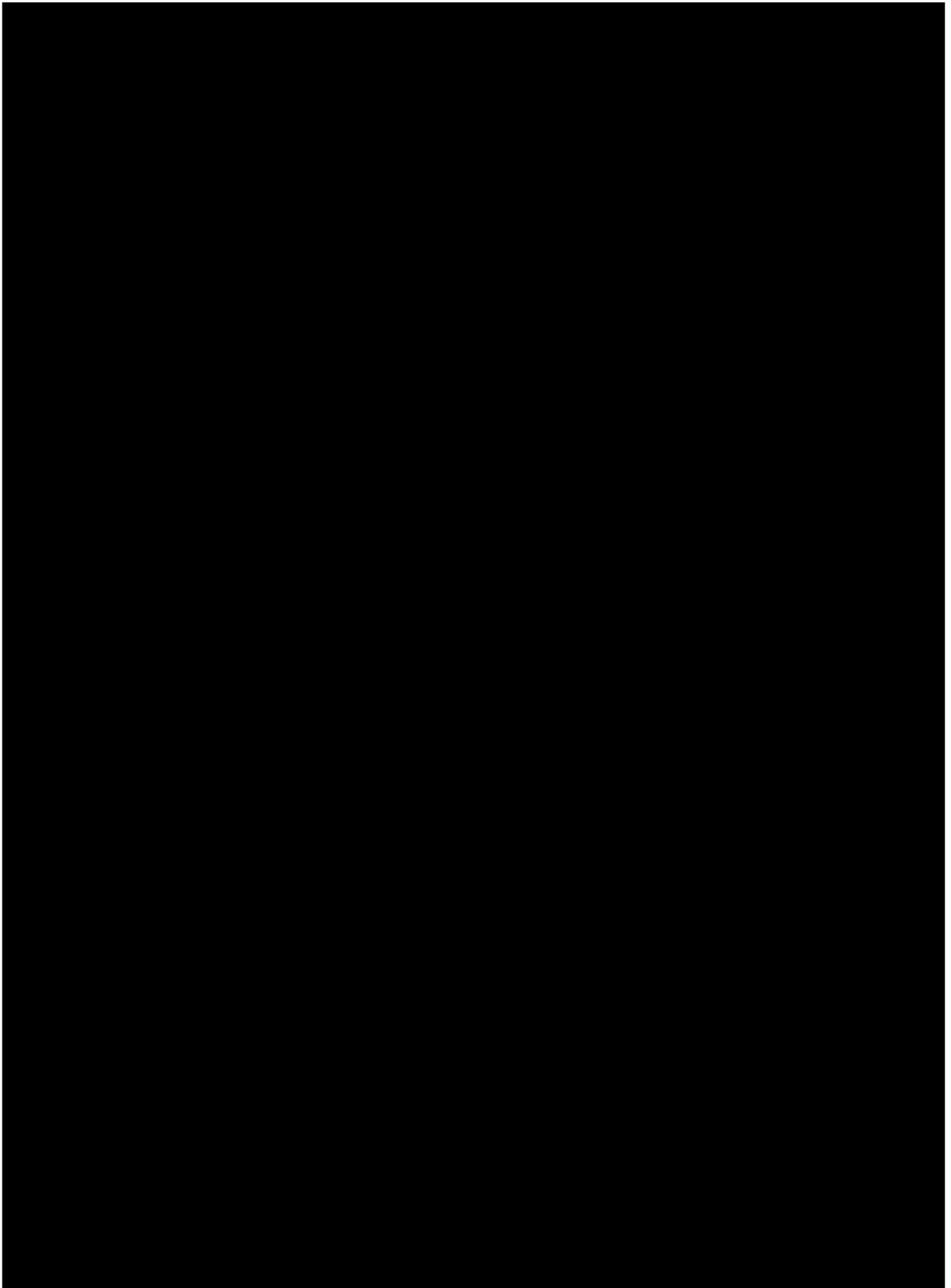
Prolia Core Data Sheet (CDS)



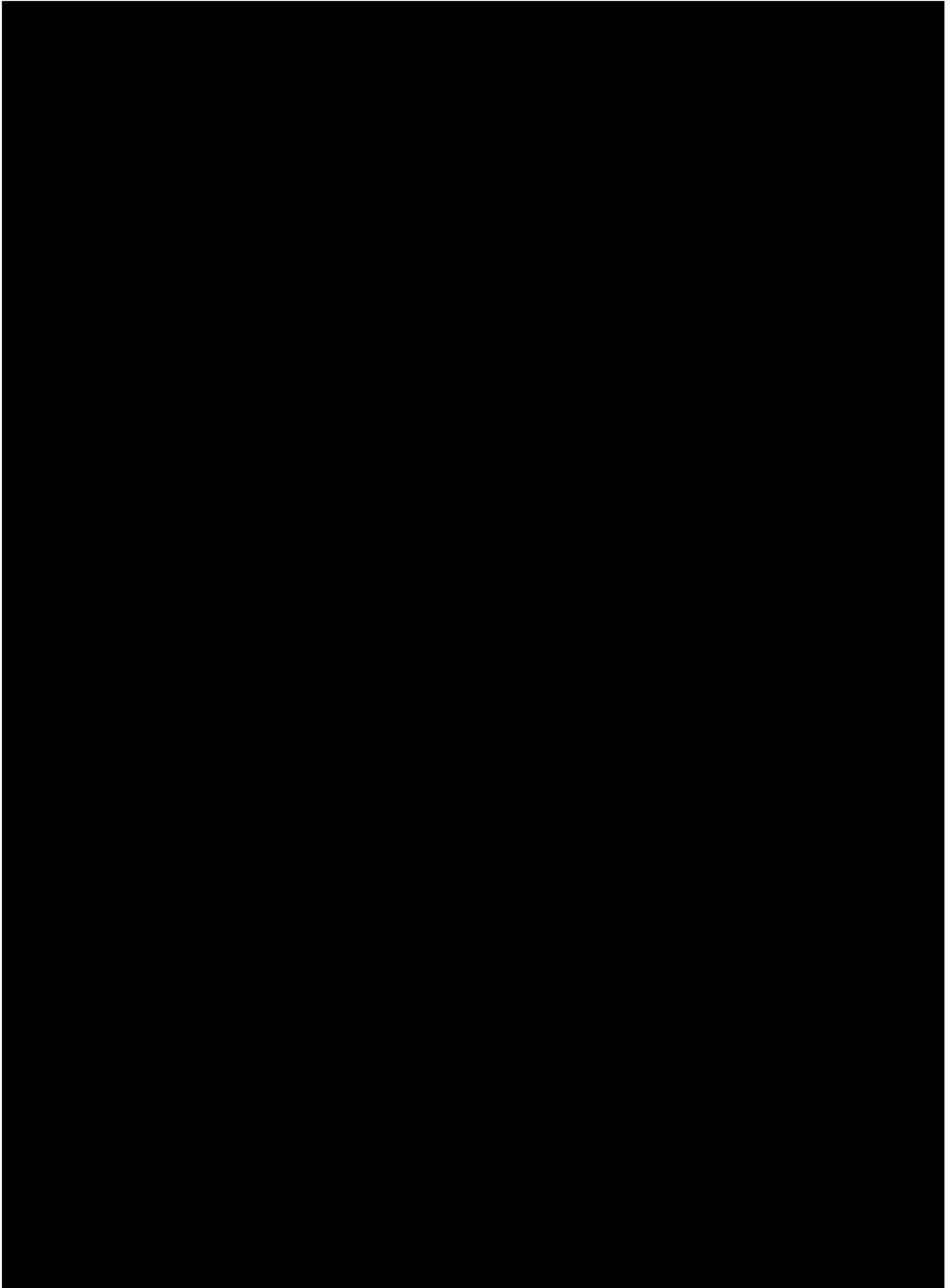
Prolia Core Data Sheet (CDS)



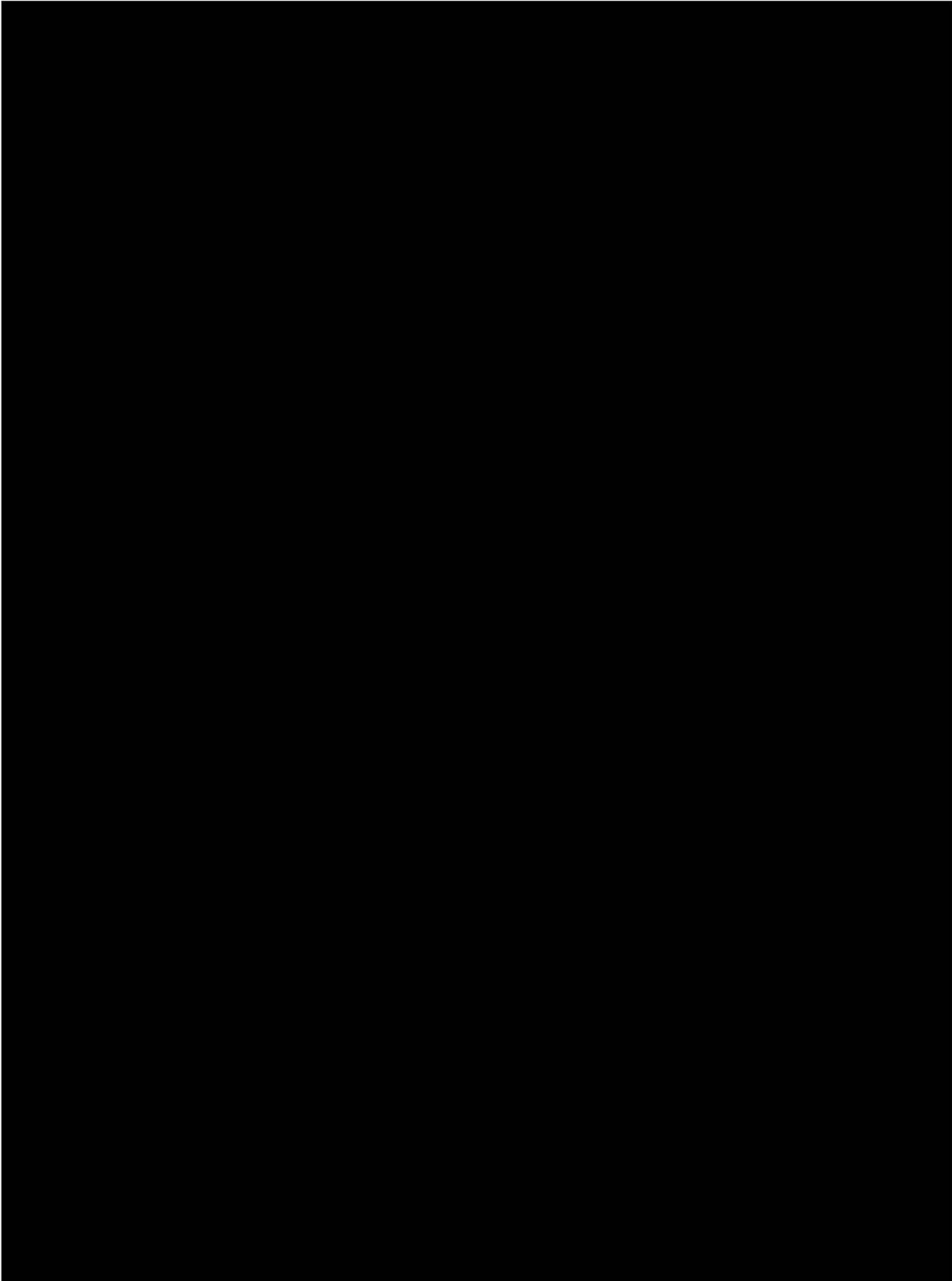
Prolia Core Data Sheet (CDS)



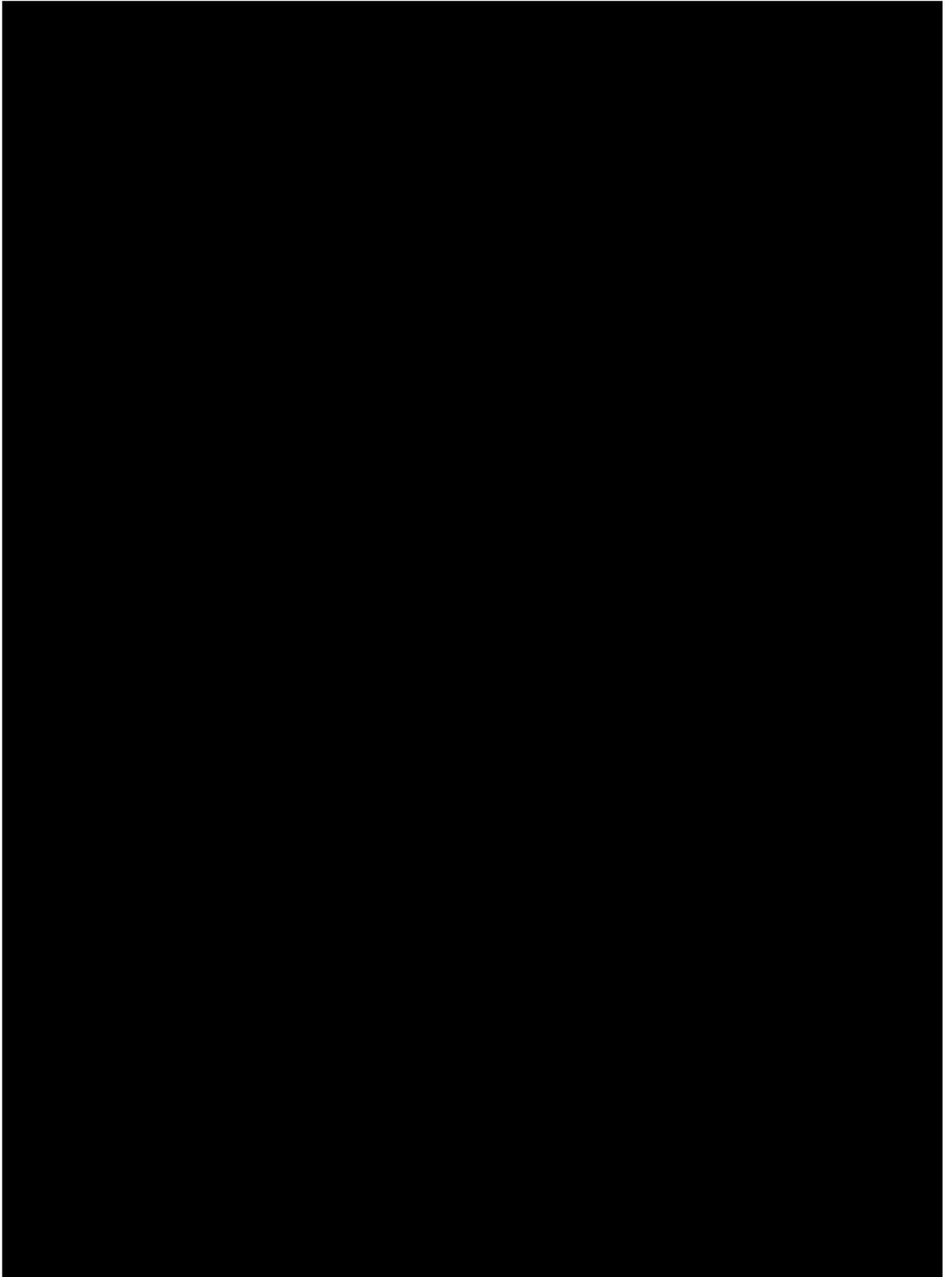
Prolia Core Data Sheet (CDS)



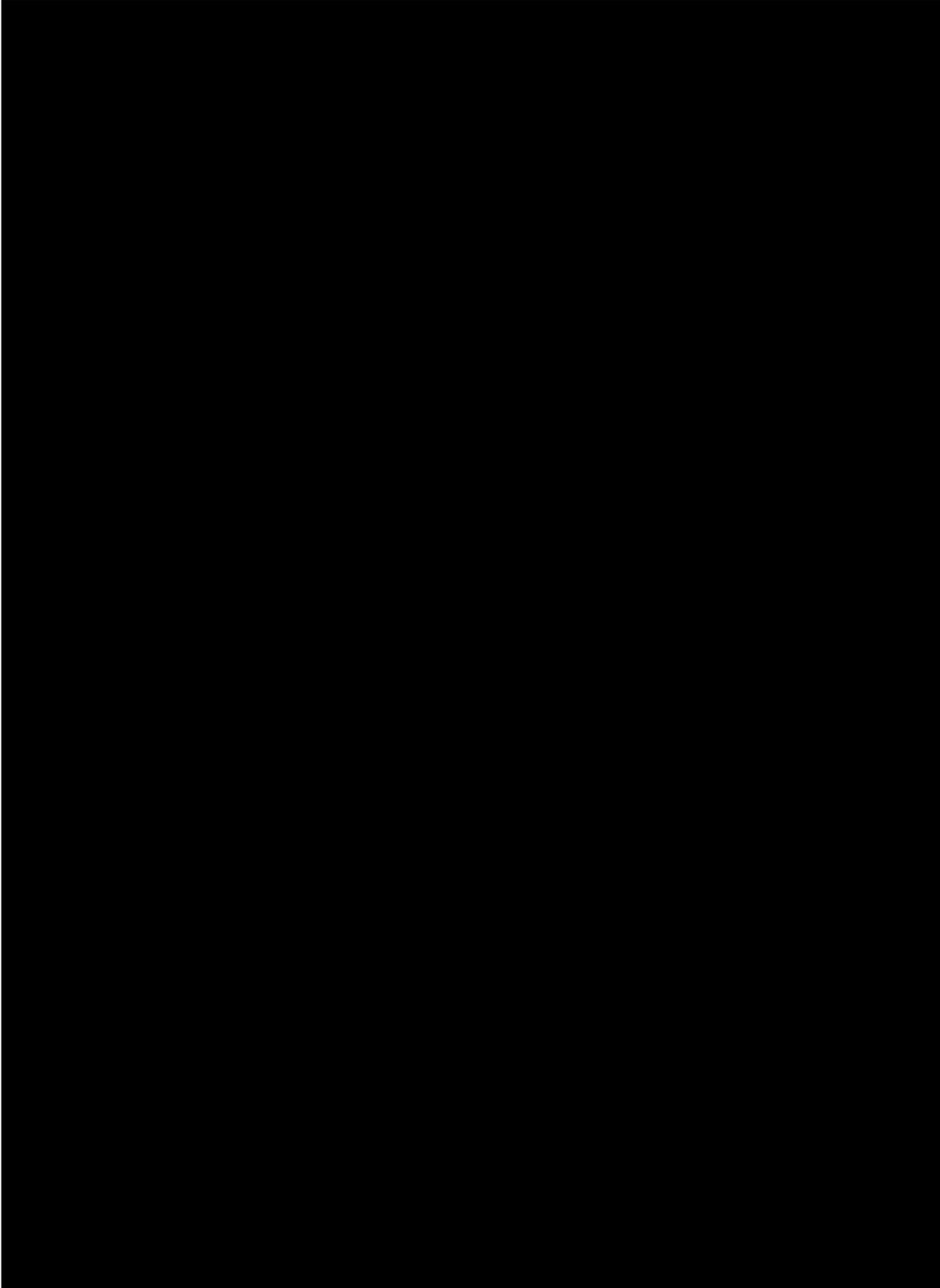
Prolia Core Data Sheet (CDS)



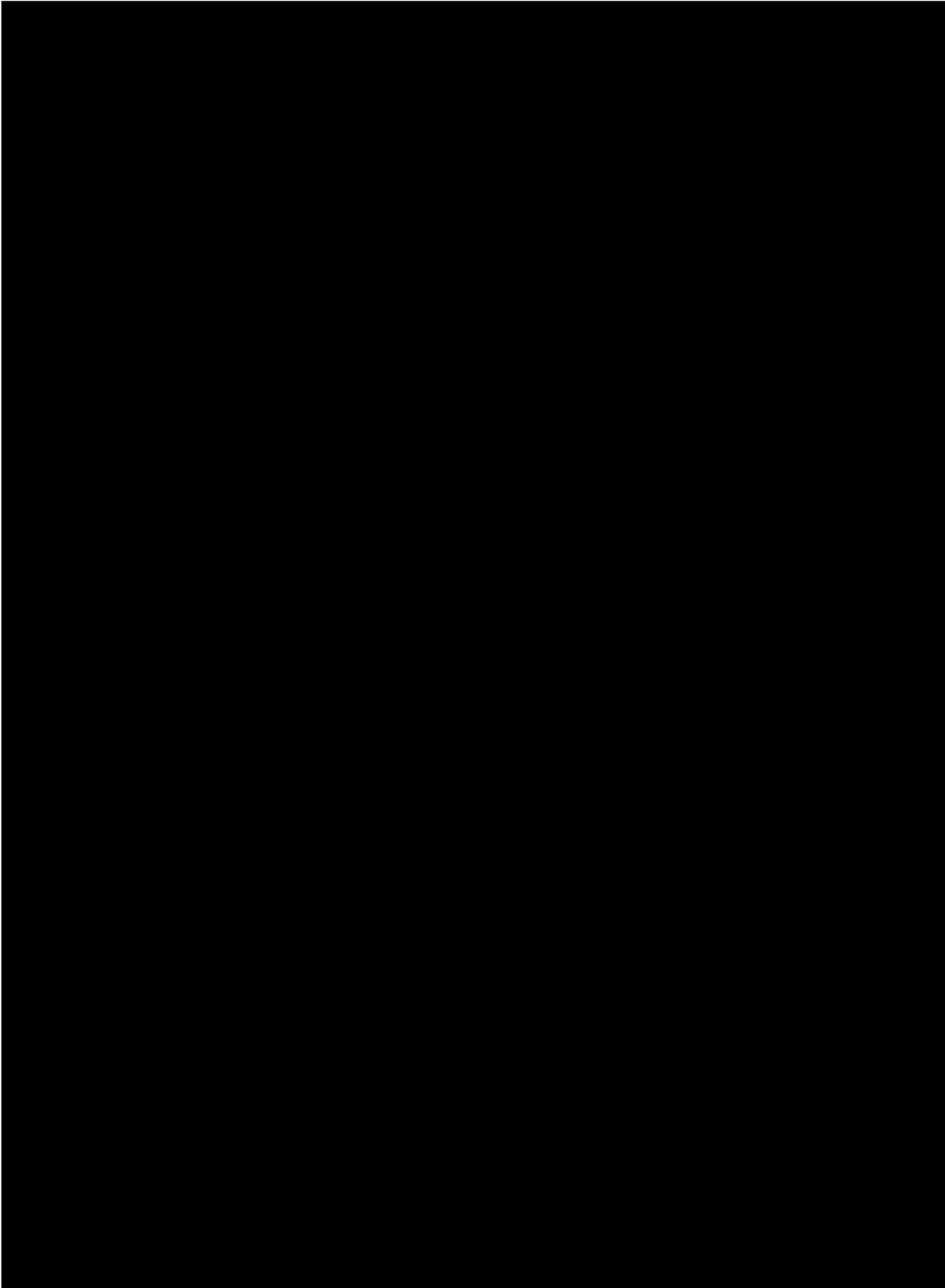
Prolia Core Data Sheet (CDS)



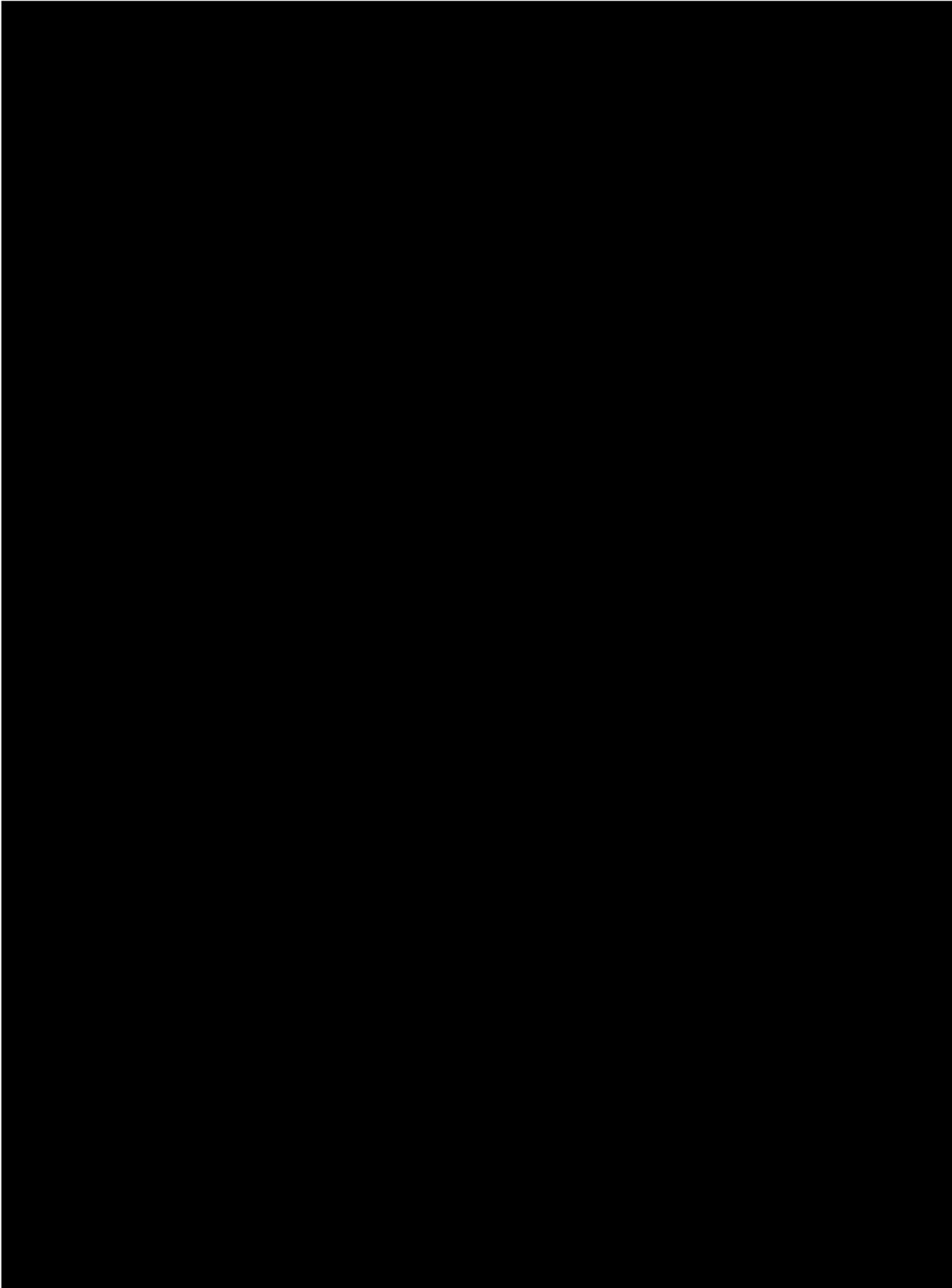
Prolia Core Data Sheet (CDS)



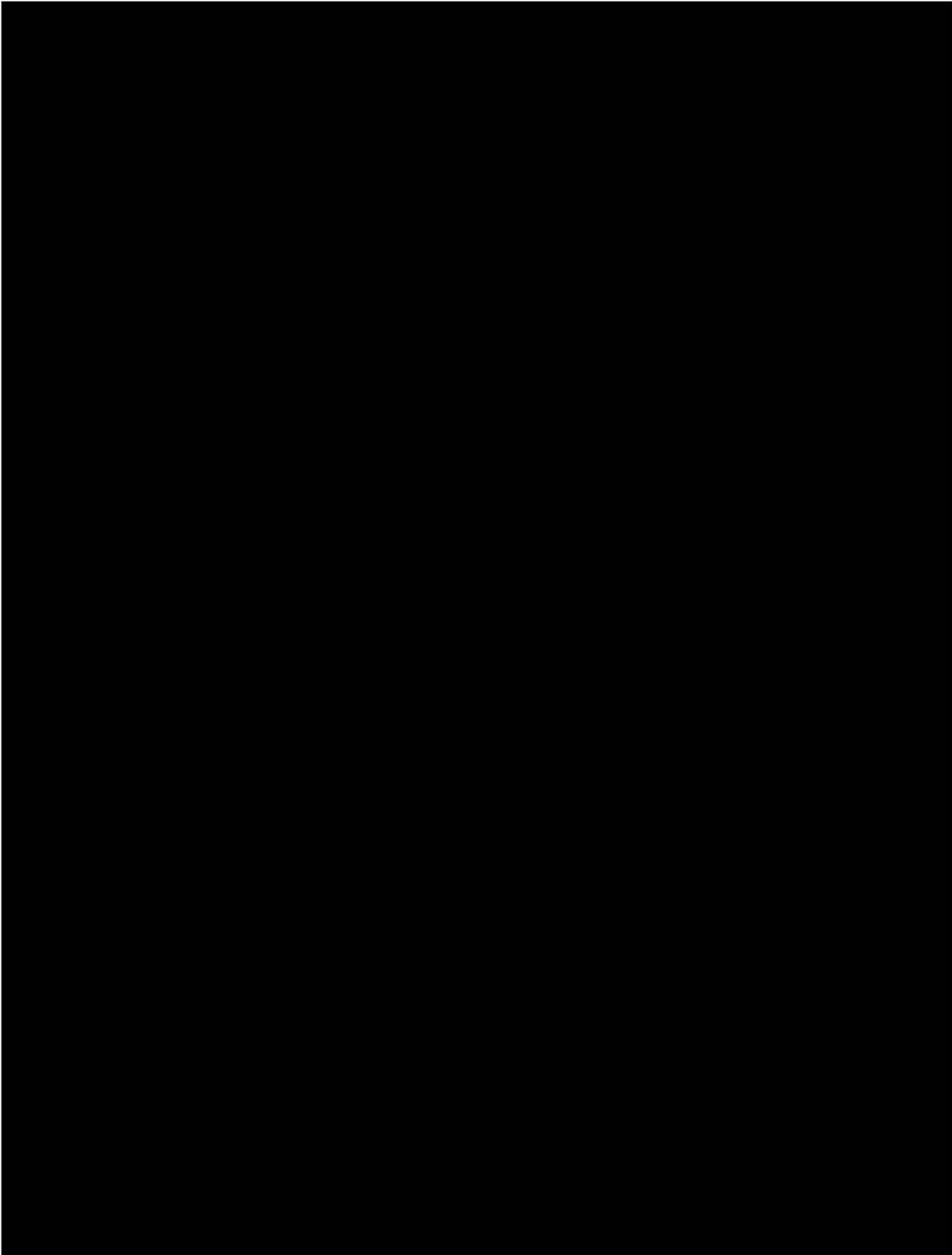
Prolia Core Data Sheet (CDS)



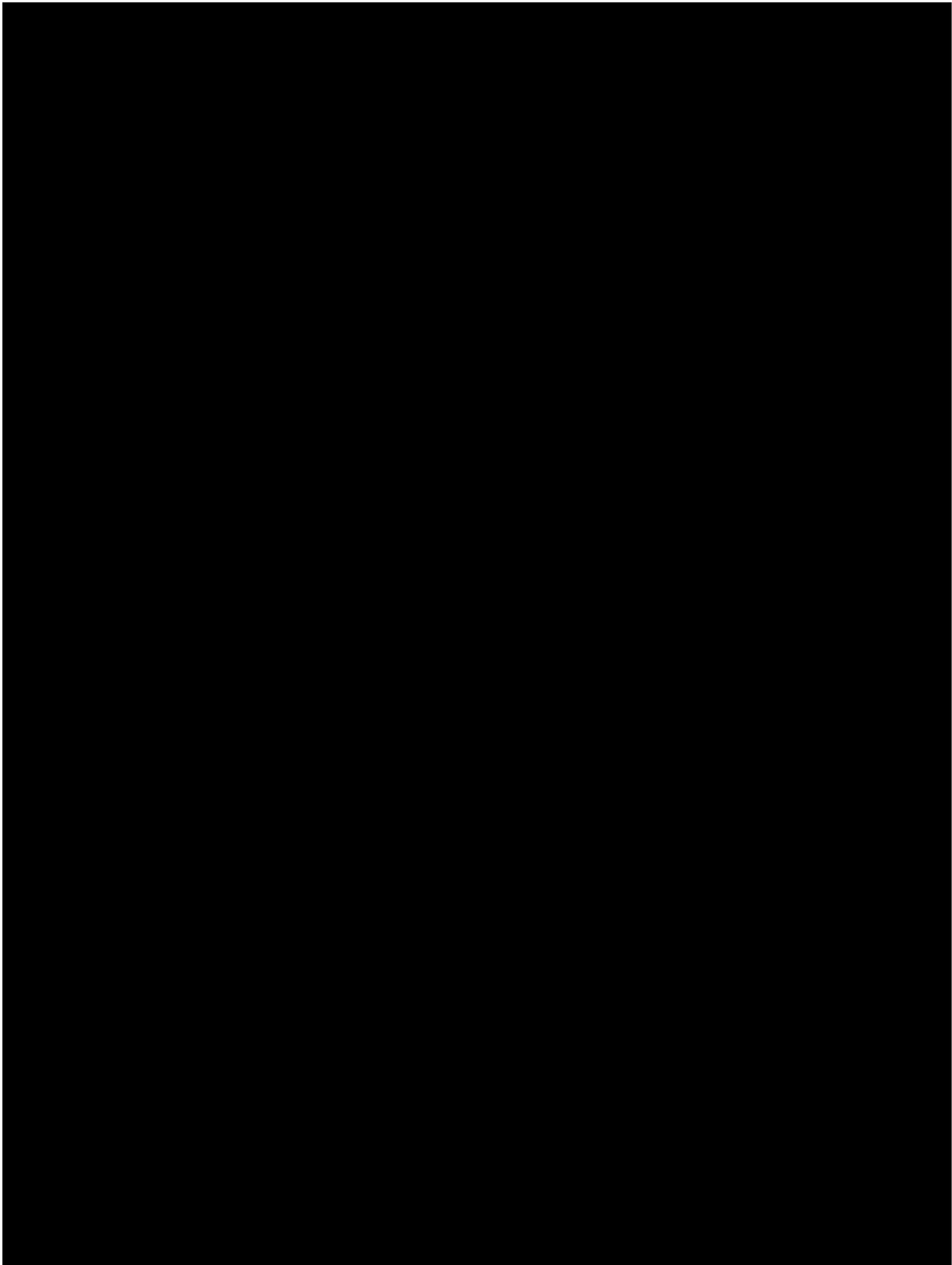
Prolia Core Data Sheet (CDS)



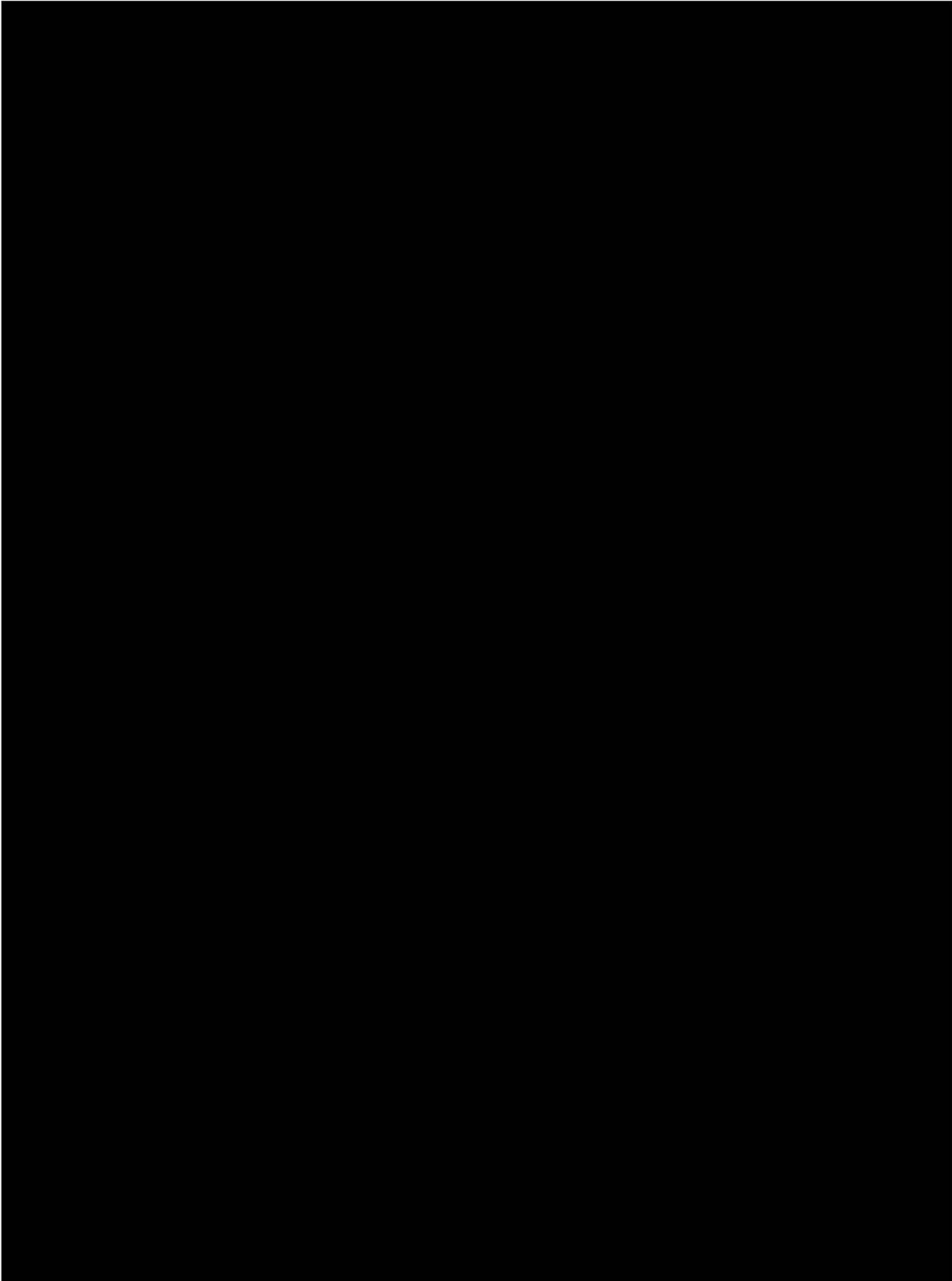
Prolia Core Data Sheet (CDS)



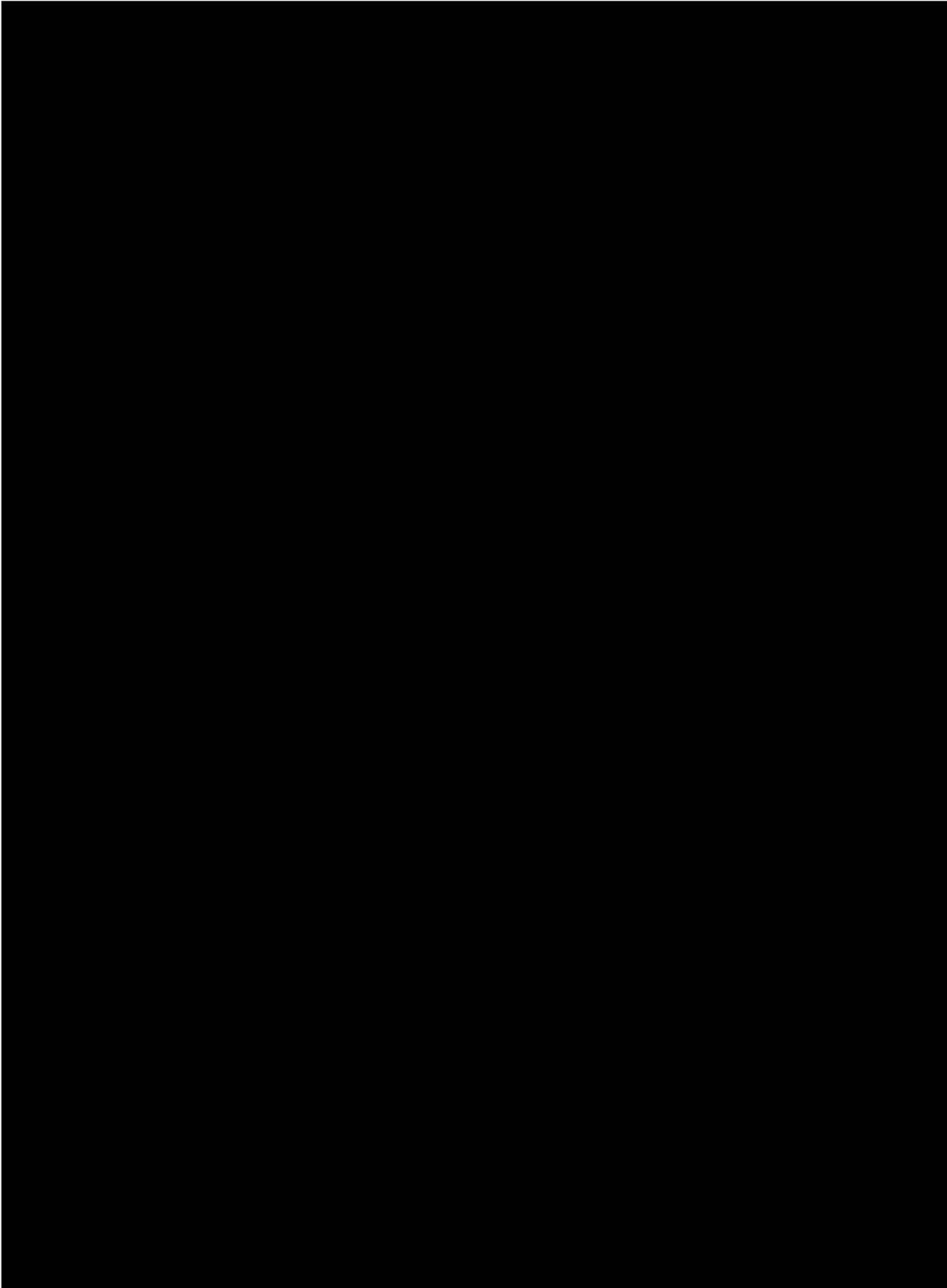
Prolia Core Data Sheet (CDS)



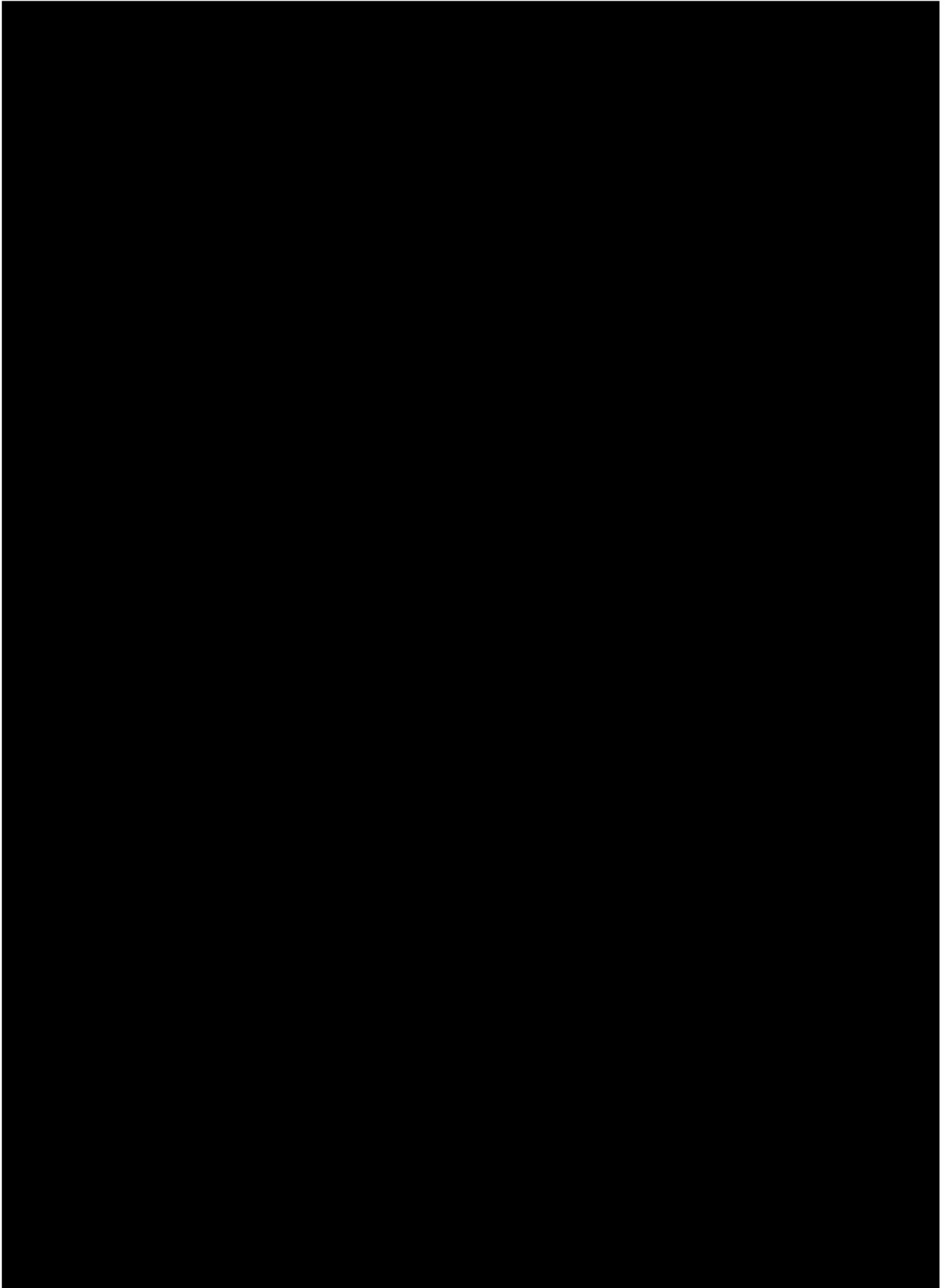
Prolia Core Data Sheet (CDS)



Prolia Core Data Sheet (CDS)



Prolia Core Data Sheet (CDS)



1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

1. 同種同効品一覧表

デノスマブは、RANK リガンド (RANK ligand : RANKL) と結合し、RANKL と RANK の相互作用を阻害するヒト型モノクローナル抗体である。プラリア皮下注 60 mg シリンジは、デノスマブを有効成分として含有する。2012 年 10 月現在、RANK/RANKL 経路を阻害し、骨粗鬆症を適応症として、本邦で承認された品目はない。同種同効品には、破骨細胞に作用することで骨吸収抑制作用を示し、投与間隔が広く、骨粗鬆症を適応症として 2012 年 10 月現在、上市されているビスフォスフォネートであるアレンドロン酸ナトリウム水和物 (35 mg)、リセドロン酸ナトリウム水和物 (17.5 mg)、及びミノドロン酸水和物 (50 mg) を選定した。また、選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるラロキシフェン塩酸塩及びバゼドキシフェン酢酸塩、活性型ビタミン D₃ 誘導体であるエルデカルシトール、並びに副甲状腺ホルモン薬であるテリパラチド (遺伝子組換え) 及びテリパラチド酢酸塩も選定した。

本剤の効能・効果、用法・用量、及び使用上の注意等の案を表 1-1 に、前述の薬剤の効能・効果、用法・用量、及び使用上の注意等を薬剤ごとに表 1-2～表 1-9 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）

一般的名称	デノスマブ（遺伝子組換え）
販売名	プラリア®皮下注 60 mg シリンジ
製造販売会社名	第一三共株式会社
承認年月日	
再審査結果	
規制区分	
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・デノスマブ（遺伝子組換え） 60 mg/1 mL
効能・効果	骨粗鬆症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない（使用経験が少ない。「臨床成績」の項参照）。
用法・用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。
使用上の注意	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者 [低カルシウム血症が発現するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。] (2) 重度の腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤はランマークと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。 (2) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。 (3) 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、カルシウム及びビタミン D の摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミン D を補充すること。また、投与後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、本剤の国内第 III 相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも 600 mg のカルシウム及び 400 IU のビタミン D が補充された（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>照)。また、本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。</p> <p>(4) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(5) 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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(6) 本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相臨床試験において、総症例881例中159例（18.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症7例（0.8%）、背部痛7例（0.8%）、γ-GTP上昇7例（0.8%）、高血圧7例（0.8%）、湿疹6例（0.7%）、関節痛5例（0.6%）等であった。〔承認時〕</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低カルシウム血症（0.8%）：痙攣、しびれ、失見当識等の臨床症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。</p> <p>2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（0.1%）：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) アナフィラキシー（頻度不明[※]）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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</p>
------------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	<p>行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>5) 重篤な皮膚感染症（頻度不明^{注)}）：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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p>			
		0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}
	皮膚	湿疹		
	循環器	高血圧		
	消化器	上腹部痛、口腔ヘルペス、口内炎		
	筋骨格系	背部痛、関節痛	四肢痛	
	肝臓	γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能異常	AST (GOT) 上昇	
	腎臓	尿蛋白陽性		
	その他		白内障	薬物過敏症
	<p>注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>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。〕</p> <p>注) RANKL：receptor activator for nuclear factor-κB ligand</p> <p>6. 過量投与</p> <p>骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、本剤 210 mg（6 ヶ月に 1 回投与）までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。</p> <p>(3) 前処置：</p> <p>1) 患者への投与前に冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。</p> <p>2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。</p> <p>(4) 投与时：注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。</p> <p>8. その他の注意</p>			

1.7 同種同効品一覧表

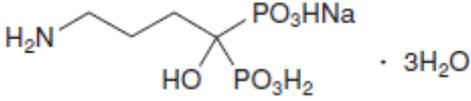
デノスマブ

	承認時までの国内外臨床試験において、10,895 例中 41 例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。
--	--

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-2 アレンドロン酸ナトリウム (35mg)

一般的名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	フォサマック [®] 錠 35mg / ボナロン [®] 錠 35mg
製造販売会社名	MSD 株式会社 / 帝人ファーマ株式会社
承認年月日	2006年7月26日
再審査結果	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
構造式	
剤型・含量	錠剤・35mg
効能・効果	<p>骨粗鬆症</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。</p>
用法・用量	<p>通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180mL とともに経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物 (Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を抑制するおそれがある。 2. 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 起床してすぐにコップ 1 杯の水 (約 180mL) とともに服用すること。 2) 口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 3) 本剤を服用後、少なくとも 30 分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。 4) 就寝時又は起床前に服用しないこと。
使用上の注意	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食道狭窄又はアカラシア (食道弛緩不能症) 等の食道通過を遅延させる障害のある患者 [本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。] 2. 30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照] 3. 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 低カルシウム血症の患者 [「重要な基本的注意」の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）</p> <p>(1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 重篤な腎機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>(2) 本剤の投与により、上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現・悪化等）に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(4) 患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。</p> <p>(5) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミンD欠乏症又はビタミンD代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。</p> <p>(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・顎骨髄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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(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、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。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3. 相互作用</p> <p>[併用注意]（併用に注意すること）</p>						
<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等</td> <td>本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。</td> <td>本剤は多価の陽イオン（Ca、Mg等）とキレートを形成することがあるため、併用すると本剤の吸収を低下させる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等	本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン（Ca、Mg等）とキレートを形成することがあるため、併用すると本剤の吸収を低下させる。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等	本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン（Ca、Mg等）とキレートを形成することがあるため、併用すると本剤の吸収を低下させる。					

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>臨床試験 (治験)</p> <p>国内における 35mg 製剤 (35mg/週) と 5mg 製剤(5mg/日) との 52 週間の二重盲検比較試験</p> <p>試験における 35mg 製剤 (35mg/週) 投与の安全性評価対象 168 例中 22 例 (13.1%) に 28 件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、24 件 (上腹部痛 4 件 (2.4%)、胃不快感 4 件 (2.4%)、胃潰瘍 3 件 (1.8%)、胃炎 3 件 (1.8%) 等)であった。また、臨床検査値異常変動は 168 例中 6 例 (3.6%) に 10 件認められた。主なものは γ-GTP 上昇 4 件 (2.4%)、AST(GOT)上昇 2 件 (1.2%)、ALT(GPT)上昇 2 件 (1.2%) であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められなかった。〔承認時〕</p> <p>特定使用成績調査</p> <p>安全性評価対象 3,162 例中 247 例 (7.8%) に 300 件 (臨床検査値異常変動を含む) の副作用が認められた。副作用発現頻度は、安全性に関する調査 (観察期間 1 年 6 ヶ月) 7.7% (207 例/2,702 例)、有効性・安全性に関する調査 (観察期間 3 年間) 8.7% (40 例/460 例)であった。</p> <p>安全性評価対象 3,162 例における主な副作用は腹部不快感 34 件 (1.1%)、上腹部痛 33 件 (1.0%)、悪心 25 件 (0.8%)、消化不良 16 件 (0.5%)、下痢 16 件 (0.5%)、であった。〔再審査終了時〕</p> <p>副作用の頻度は 35mg 製剤 (35mg/週) の臨床試験及び特定使用成績調査の合計より算出した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 食道・口腔内障害：食道障害 (食道穿孔 (頻度不明)^{注1)}、食道狭窄 (頻度不明)^{注1)}、食道潰瘍 (頻度不明)^{注1)}、食道炎 (0.3%)、食道びらん (頻度不明)^{注1)} があられ、出血を伴う場合がある。)、口腔内潰瘍 (頻度不明)^{注1)} があられることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状 (吐血、下血、貧血、嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛、胸やけ、口腔内異和感、口内痛の発現・悪化等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 胃・十二指腸障害：(出血性) 胃・十二指腸潰瘍 (0.3%)、出血性胃炎 (0.2%) があられることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状 (吐血、下血、貧血、上腹部痛、心窩部痛、上腹部不快感の発現・悪化等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)^{注1)}：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があられることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 低カルシウム血症(0.09%)：痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症があられることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。 5) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)^{注1)}：中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 等の重篤な皮膚症状があら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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 顎骨壊死・顎骨髄炎 (0.03%)：顎骨壊死・顎骨髄炎があら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。 7) 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)^{注1)}：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。
------------------------	--

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	注1) 自発報告、海外で認められている副作用、5mg 製剤 (5mg/日) の臨床試験又は特定使用成績調査のみで認められた副作用については頻度不明とした。			
	(2) その他の副作用 以下のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	種類/頻度	頻度不明 ^{注1)}	1~5%未満	
	1%未満			
	消化器	鼓腸放屁、口内乾燥、嚥下困難、歯肉腫脹	胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感	腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび、嘔気、便秘、下痢、胃炎、消化不良
	皮膚・皮膚付属器	紅斑、湿疹		発疹、かゆみ、脱毛、蕁麻疹
	血液	貧血(赤血球数減少、ヘモグロビン低下等)、白血球数減少、血小板数減少		
	肝臓			肝機能異常 [AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇等]
	腎臓	頻尿		BUN 上昇
	中枢・末梢神経系	回転性めまい、知覚減退		浮動性めまい、頭痛
	筋・骨格系			関節痛 ^{注2)} 、背(部)痛 ^{注2)} 、筋肉痛 ^{注2)} 、骨痛 ^{注2)} 、筋痙攣
	精神・神経系	不眠(症)		
	電解質代謝	血清リン低下、血清カリウム上昇		
	眼	ぶどう膜炎、上強膜炎		眼症状 (かすみ、異和感等)、強膜炎
	その他	血管浮腫、LDH 上昇、総コレステロール値上昇、血清アルブミン低下、下肢痛		胸痛、倦怠(感)、味覚倒錯、末梢性浮腫、顔面浮腫、動悸、脱力(感)、発熱、気分不良、ほてり (顔面紅潮、熱感等)、CK(CPK)上昇
注1) 自発報告、海外で認められている副作用、5mg 製剤(5mg/日)の臨床試験又は特定使用成績調査のみで認められた副作用については頻度不明とした。				
注2) 投与初日から数ヵ月後に、まれに、日常生活に支障を来すような激しい痛みを生じることが報告されている。なお、ほとんどが投与中止により軽快している。				
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				
(1) 妊婦中の投与に関する安全性は確立されていないので、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				

1.7 同種同効品一覧表

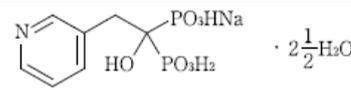
デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>のみ投与すること。〔使用経験がない。〕</p> <p>(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へは、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。〔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。〕</p> <p>(3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>7. 過量投与 徴候・症状：低カルシウム血症、低リン酸血症、並びに上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は潰瘍等)が発現することがある。 処置：アレンドロン酸と結合させるために、ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。 食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者を立たせるか、上体を起こして座らせること。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>
<p>改訂年月</p>	<p>フォサマック錠 35mg：2012年9月改訂(第11版) ボナロン錠 35mg：2012年9月改訂(第9版)</p>

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-3 リセドロン酸ナトリウム水和物 (17.5mg)

一般的名称	リセドロン酸ナトリウム水和物
販売名	アクトネル [®] 錠 17.5mg/ベネット [®] 錠 17.5mg
製造販売会社名	味の素製薬株式会社/武田薬品工業株式会社
承認年月日	2007年4月18日
再審査結果	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
構造式	
剤型・含量	錠剤・17.5mg
効能・効果	<p>骨粗鬆症、骨ペーজেット病</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>骨粗鬆症の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。 <p>骨ペーজেット病の場合</p> <p>本剤の適用にあたっては、日本骨粗鬆症学会の「骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン」^{2,3)}等を参考に骨ペーজেット病と確定診断された患者を対象とすること。</p>
用法・用量	<p>骨粗鬆症の場合</p> <p>通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 週間に 1 回、起床時に十分量 (約 180mL) の水とともに経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p>骨ペーজেット病の場合</p> <p>通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 日 1 回、起床時に十分量 (約 180mL) の水とともに 8 週間連日経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>投与にあたっては次の点を患者に指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 水以外の飲料 (Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む) や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避ける。 2. 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量 (約 180mL) の水とともに服用し、服用後 30 分は横たわらない。 3. 就寝時又は起床前に服用しない。 4. 口腔咽頭刺激の可能性があるので噛まずに、なめずに服用する。 5. 食道疾患の症状 (嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等) があらわれた場合には主治医に連絡する。 <p>骨粗鬆症の場合 (次の点を患者に指導すること)</p> <p>本剤は週 1 回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に 1 錠服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用すること。なお、1 日に 2 錠服用しないこと。</p> <p>骨ペーজেット病の場合</p> <p>再治療は少なくとも 2 カ月間の休薬期間をおき、生化学所見が正常化しない場合及び症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕 2. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕 4. 服用時に立位あるいは坐位を 30 分以上保てない患者 5. 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） 6. 高度な腎障害のある患者〔クレアチニンクリアランス値が約 30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。¹⁾〕（【薬物動態】の項参照） <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者 〔食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。〕 (2) 腎障害のある患者 〔排泄が遅延するおそれがある。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。特に骨ペーজেット病患者は、骨代謝回転が著しく亢進しているので注意すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照） (2) 本剤を含むビスフォスフォ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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。 また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。 (3) ビスフォスフォ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、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
---------------	---

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>置を行うこと。</p> <p>骨粗鬆症の場合 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと）</p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。
<p>4. 副作用</p> <p>骨粗鬆症：国内の臨床試験で週1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgが投与された例における臨床検査値の異常を含む副作用発現頻度は24.9%（62/249例）であり、自他覚的副作用は17.3%（43/249例）に、臨床検査値異常変動は8.8%（22/249例）にみられた。主な副作用は胃不快感（6.0%）、便秘（2.4%）、上腹部痛（1.6%）等の消化器症状、γ-GTP増加（2.4%）、AST（GOT）増加（1.6%）、ALT（GPT）増加（1.2%）等の肝機能検査値異常であった。</p> <p>骨ペーজেット病：国内の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgが投与された例における副作用発現頻度は25.0%（3/12例）であり、その内訳は、下痢、胃不快感、末梢性浮腫であった。また、外国の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして30mgが投与された例における副作用発現頻度は47.5%（29/61例）であり、主な副作用は下痢（11.5%）、悪心、関節痛（各8.2%）、頭痛（4.9%）及び腹痛、便秘、排便回数増加、鼻咽頭炎（各3.3%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 上部消化管障害：食道穿孔（頻度不明）^{注)}、食道狭窄（頻度不明）^{注)}、食道潰瘍（頻度不明）^{注)}、胃潰瘍（頻度不明）^{注)}、食道炎（頻度不明）^{注)}、十二指腸潰瘍（頻度不明）^{注)}等の上部消化管障害が報告されているので、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。（【禁忌】、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 2) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注)}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）^{注)}：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。 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）^{注)}：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） <p>注) 自発報告あるいは外国からの報告</p>		

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	(2) その他の副作用 以下の副作用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。			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器	胃不快感	便秘、上腹部痛	悪心、胃炎、下痢、腹部膨満感、消化不良(胸やけ)、味覚異常	口内炎、口渇、嘔吐、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、歯肉腫脹
過敏症			そう痒症、発疹	紅斑、蕁麻疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
肝臓		γ-GTP 増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	血中アルカリホスファターゼ増加	LDH 増加
眼				眼痛、霧視、ぶどう膜炎
血液			貧血、白血球数減少	好中球数減少、リンパ球数増加
精神神経系			めまい	頭痛、感覚減退(しびれ)、耳鳴、傾眠
筋・骨格系			筋・骨格痛(関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等)	血中カルシウム減少
その他		尿潜血陽性	倦怠感、BUN 増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少	尿中β ₂ ミクログロブリン増加、浮腫(顔面、四肢等)、ほてり、無力症(疲労、脱力等)、動悸、脱毛、血圧上昇、発熱

各副作用の頻度区分は、国内における骨粗鬆症の臨床試験成績に基づく。

注) 自発報告あるいは外国からの報告

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。
[他のビスフォスフォネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。]

(2) ビスフォスフォ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へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
[全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相關する。ビスフォスフォ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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。
[母動物(ラット)へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。]

6. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

1.7 同種同効品一覧表

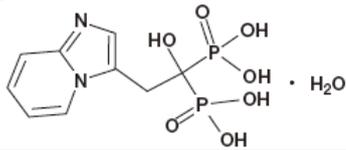
デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>7. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状 過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。</p> <p>(2) 処置 吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>
<p>改訂年月</p>	<p>アクトネル錠 17.5mg : 2012年9月改訂 (第12版) ベネット錠 17.5mg : 2012年9月 (第9版)</p>

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-4 ミノドロン酸水和物

一般的名称	ミノドロン酸水和物
販売名	ボノテオ [®] 錠 50mg / リカルボン [®] 錠 50mg
製造販売会社名	アステラス製薬株式会社 / 小野薬品工業株式会社
承認年月日	2011年7月1日
再審査結果	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
構造式	
剤型・含量	錠剤・50mg
効能・効果	<p>骨粗鬆症</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
用法・用量	<p>通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50mg を 4 週に 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>投与にあたっては次の点を患者に指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避ける。 (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 2) 十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後 30 分は横たわらないこと。 3) 就寝時又は起床前に服用しないこと。 (3) 本剤は 4 週に 1 回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に 1 錠服用すること。
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者 [本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。] (2) 服用時に上体を 30 分以上起こしていることのできない患者 (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 低カルシウム血症の患者 [血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。] (5) 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）

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者 [上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(2) 重篤な腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。</p> <p>(2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(3) 本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)</p> <p>(4) 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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。</p> <p>(5) 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、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。</p>							
	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="448 1541 1351 1854"> <thead> <tr> <th data-bbox="448 1541 810 1574">薬剤名等</th> <th data-bbox="810 1541 1126 1574">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1126 1541 1351 1574">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 1574 810 1854"> 水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤、制酸剤等 </td> <td data-bbox="810 1574 1126 1854"> 同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。 </td> <td data-bbox="1126 1574 1351 1854"> 本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。 </td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤、制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤、制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。						

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	4. 副作用 承認時までの臨床試験における 228 例中 30 例 (13.2%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主なものは胃・腹部不快感 5 例 (2.2%)、腹痛 3 例 (1.3%)、胃炎 3 例 (1.3%) 及びアルカリホスファターゼ減少 3 例 (1.3%) 等であった。 (承認時：2011 年 7 月)																																					
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 上部消化管障害：十二指腸潰瘍 (0.4%)、胃潰瘍 (頻度不明^{注)}) 等の上部消化管障害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。</p> <p>2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎：顎骨壊死・顎骨骨髓炎 (頻度不明^{注)}) 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。</p> <p>3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：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^{注)}) 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。</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p> <p>1) 低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症があらわれる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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸：他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれる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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) その他の副作用 次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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>胃・腹部不快感、腹痛、胃炎</td> <td>逆流性食道炎、悪心</td> <td>嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎、口渇、歯肉痛、口の錯感覚</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN 上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>アルカリホスファターゼ減少</td> <td></td> <td>血中カルシウム減少、CK (CPK) 上昇、筋・骨格痛 (関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>しびれ、坐骨神経痛、めまい、頭痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦</td> </tr> </tbody> </table>				1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	過敏症			発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心	嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎、口渇、歯肉痛、口の錯感覚	血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加	肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇	腎臓			BUN 上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇	筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK (CPK) 上昇、筋・骨格痛 (関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等)	精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい、頭痛	その他		
	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																			
過敏症			発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎																																			
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心	嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎、口渇、歯肉痛、口の錯感覚																																			
血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加																																			
肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇																																			
腎臓			BUN 上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇																																			
筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK (CPK) 上昇、筋・骨格痛 (関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等)																																			
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい、頭痛																																			
その他			胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦																																			

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<table border="1" data-bbox="459 228 1359 331"> <tr> <td data-bbox="459 228 598 331"></td> <td data-bbox="598 228 801 331"></td> <td data-bbox="801 228 1019 331"></td> <td data-bbox="1019 228 1359 331"> 怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱 </td> </tr> </table> <p>注) 1mg 製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：</p> <p>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。[他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。]</p> <p>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へは、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。[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。]</p> <p>(2) 授乳婦：授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。]</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>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。）</p> <p>7. 過量投与</p> <p>症状：低カルシウム血症、上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等）が発現する可能性がある。</p> <p>処置：吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>				怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱
			怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱		
<p>改訂年月</p>	<p>ボノテオ錠 50mg：2012年6月改訂（第4版） リカルボン錠 50mg：2012年6月（第4版）</p>				

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	<p>(2) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇するため、長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る3日前には本剤の服用を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。</p> <p>(3) 患者のカルシウム及び/又はビタミンDの摂取量が十分でない場合は、カルシウム及び/又はビタミンDをそれぞれ補給すること。</p>		
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	陰イオン交換樹脂 コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する。	本剤がコレステラミンに吸着され、消化管内からの吸収量が低下することが知られている。その他の陰イオン交換樹脂についても同様の可能性が考えられる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の減少が報告されている。本剤による治療の開始あるいは終了の際、プロトロンビン時間を注意深くモニターする必要がある。	機序不明	
アンピシリン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	アンピシリンにより腸内細菌叢が減少することにより本剤の腸肝循環が低下するためと考えられる。	
<p>4. 副作用</p> <p>国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤30～120mg/日を服用した安全性評価対象311例中117例（37.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、ほてり9例（2.9%）、乳房緊満9例（2.9%）、嘔気5例（1.6%）、多汗5例（1.6%）、そう痒症5例（1.6%）、下肢痙攣4例（1.3%）であった。なお、プラセボを服用した160例中49例（30.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（承認時）</p> <p>長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間3年間）において、閉経後骨粗鬆症患者6967例中776例（11.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、末梢性浮腫56例（0.8%）、ほてり47例（0.7%）、皮膚炎45例（0.6%）、そう痒症35例（0.5%）、嘔気31例（0.4%）であった。（長期使用に関する特定使用成績調査終了時）</p>			
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 静脈血栓塞栓症（0.2%*）：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。 ※ 国内臨床試験（治験）311例及び長期使用に関する特定使用成績調査6967例における発現頻度。</p> <p>2) 肝機能障害（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>			

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	副作用分類	0.1～1%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
	血液	ヘモグロビン減少、 ヘマトクリット減少	血小板数減少	
	内分泌・代謝系		血清総蛋白減少、 血中アルブミン減少、 血清リン減少、 血中 AI-P 減少、 血中カルシウム減少	
	消化器	腹部膨満、嘔気		おくび
	肝臓		γ-GTP 上昇	
	皮膚	皮膚炎、そう痒症		
	生殖器		膣分泌物	良性の子宮内腔液増加
	乳房	乳房緊満		
	その他	下肢痙攣、感覚減退、末梢性浮腫、ほてり、多汗	表在性血栓性静脈炎、体重増加	
注1)国内臨床試験（治験）及び長期使用に関する特定使用成績調査における発現頻度。				
注2)国内及び海外の自発報告等において認められている。				
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。〔妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、流産及び低頻度で胎児心奇形（心室中隔欠損）が認められた。ラットでは、胎児の発達遅延及び発育異常（波状肋骨、腎盂拡張）あるいは分娩遅延又は分娩困難、出生児生存率の低下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、また、高用量では、分娩困難による母動物及び産児の死亡の報告がある。〕				
(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。〕				
6. 過量投与				
徴候、症状：1回 120mg 以上を服用した成人で下肢痙攣、浮動性めまいが報告されている。2歳未満の小児において 180mg まで誤って服用したとの報告がある。失調、浮動性めまい、嘔吐、発疹、下痢、振戦、潮紅、AI-P 上昇が報告されている。				
処置：特異的解毒剤は知られていない。				
7. 適用上の注意				
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕				
8. その他の注意				
(1) 外国における骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤投与群はプラセボ群に比べ子宮内膜厚のわずかな増加を示したとの報告がある。臨床的に意味のある子宮内膜増殖であるとはされていないが、本剤治療中に子宮内膜の異常（原因不明の子宮・性器出血、子宮内膜増殖等）が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。				
(2) 外国において、本剤と経口エストロゲン製剤を併用した閉経後女性で子宮内膜				

1.7 同種同効品一覧表

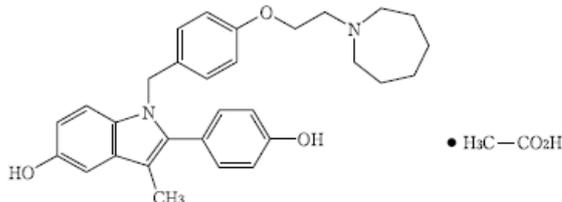
デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>厚が増加したとの報告がある。</p> <p>(3) 本剤投与により、対照群に比べ乳癌のリスクの上昇は認められていないが、本剤治療中に乳房に原因不明の異常が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。</p> <p>(4) 外国で実施された冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象^{注)}とした試験¹⁾において、本剤投与群において脳卒中による死亡率が高かったとの報告がある。脳卒中による死亡率はプラセボ投与群で1.5/1000人/年に対して本剤投与群で2.2/1000人/年であった。 注) 本邦における本剤の効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」である。</p> <p>(5) 雌ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果、卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられ、げっ歯類に特異的な変化であることが知られている²⁾。長期臨床試験において、卵巣機能が低下した閉経後女性における本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。</p>
<p>改訂年月</p>	<p>2010年6月改訂(第6版)</p>

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-6 バゼドキシフェン酢酸塩

一般的名称	バゼドキシフェン酢酸塩
販売名	ビビアント [®] 錠 20mg
製造販売会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	2010年7月23日
再審査結果	—
規制区分	処方せん医薬品
構造式	 <p>● H₃C—CO₂H</p>
剤型・含量	錠剤・20mg
効能・効果	閉経後骨粗鬆症
用法・用量	通常、バゼドキシフェンとして、1日1回20mgを経口投与する。
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者〔副作用として静脈血栓塞栓症が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。〕 2. 長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）にある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 3. 抗リン脂質抗体症候群の患者〔本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。〕 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 経口エストロゲン療法にて顕著な高トリグリセリド血症の既往のある患者〔本剤服用により血清トリグリセリド上昇がみられることがある。なお、本剤の臨床試験において、トリグリセリド>300mg/dLの患者には投与されていない。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の投与により、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては、次のような症状が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 症状：下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等 (2) 静脈血栓塞栓症のリスクの高い患者では、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ、本剤の投与を考慮すること。 静脈血栓塞栓症のリスク要因：外科手術、重大な外傷、加齢、肥満、悪性腫瘍等 長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る前に本剤の投与を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	<p>(3) 患者のカルシウム及び／又はビタミン D の摂取量が十分でない場合は、カルシウム及び／又はビタミン D をそれぞれ補給すること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。</p> <p>国内臨床試験</p> <p>国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日^{注2)} を服用した安全性評価対象 283 例中 125 例 (44.2%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、筋痙縮 (2.5%)、線維嚢胞性乳腺疾患^{注3)} (2.5%) 等であった。なお、プラセボを服用した 140 例中 64 例 (45.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。</p> <p>海外臨床試験</p> <p>海外のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日^{注2)} を服用した安全性評価対象 3,758 例中 1,705 例 (45.4%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、血管拡張 (ほてり) (10.4%)、下肢痙攣 (6.4%) 等であった。なお、プラセボを服用した 1,885 例中 767 例 (40.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。</p> <p>注 2：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。</p> <p>注 3：乳腺症、乳腺嚢胞</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>静脈血栓塞栓症 (頻度不明^{注4)})：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注4)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血管拡張 (ほてり)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛、口渇</td> <td></td> <td>口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ALT (GPT) 上昇</td> <td>AST (GOT) 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>傾眠</td> </tr> <tr> <td>乳房</td> <td>線維嚢胞性乳腺疾患</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>筋痙縮 (下肢痙攣を含む)、関節痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>耳鳴</td> <td>末梢性浮腫</td> <td>過敏症、トリグリセリド上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 4：海外での報告のため頻度不明</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。本剤投与中に、妊娠した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを、あらかじめ説明しておくこと。本剤投与中に妊娠した場合は、直ちに本剤を中止すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。非臨床試験の結果から、妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、$\geq 0.5\text{mg/kg/日}$ (AUC に基づく用量比較で臨床用量の 1.4 倍) で、流産及び胎児の心奇形 (心室中隔欠損) 及び骨格異常 (脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形) の発生増加が認められた。また、ラットでは、$\geq 1\text{mg/kg/日}$ (AUC に基づく用量比較で臨床用量の 0.25 倍) で、生存児数の減少及び胎児の体重減</p>		1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注4)}	皮膚	発疹		蕁麻疹	循環器	血管拡張 (ほてり)			消化器	腹痛、口渇		口内乾燥	血液	貧血			肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇		精神神経系			傾眠	乳房	線維嚢胞性乳腺疾患			筋・骨格系	筋痙縮 (下肢痙攣を含む)、関節痛			その他	耳鳴	末梢性浮腫	過敏症、トリグリセリド上昇
	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注4)}																																						
皮膚	発疹		蕁麻疹																																						
循環器	血管拡張 (ほてり)																																								
消化器	腹痛、口渇		口内乾燥																																						
血液	貧血																																								
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇																																							
精神神経系			傾眠																																						
乳房	線維嚢胞性乳腺疾患																																								
筋・骨格系	筋痙縮 (下肢痙攣を含む)、関節痛																																								
その他	耳鳴	末梢性浮腫	過敏症、トリグリセリド上昇																																						

1.7 同種同効品一覧表

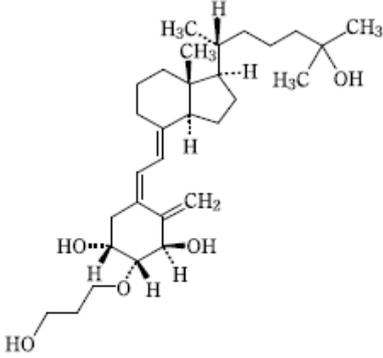
デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>2.69であった。3年間では、本剤 20mg 投与群 2.86、プラセボ投与群 1.76 で、相対リスクは 1.63 であった。5年間では、本剤 20mg 投与群 2.34、プラセボ投与群 1.56 で、相対リスクは 1.50 であった。</p> <p>(2) 本剤投与による子宮内膜増殖は、確認されていない。本剤投与中に子宮出血が発現した場合には、他の要因を含め、症状に応じて詳しい検査を行うこと。</p> <p>(3) 雌ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果、卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は、若齢の性周期を有する動物における卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられる。長期臨床試験において、閉経後女性における本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。</p> <p>(4) 雄ラットにおけるがん原性試験及び卵巣摘除サルを用いた 18 カ月間投与薬効薬理試験において、腎腫瘍又は腎細胞癌の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は、動物に特異的又は自然発症的な変化である可能性が高いと考えられる。</p>
<p>改訂年月</p>	<p>2010 年 7 月作成 (第 1 版)</p>

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-7 エルデカルシトール

一般的名称	エルデカルシトール
販売名	エディロール®カプセル 0.5μg、エディロール®カプセル 0.75μg
製造販売会社名	中外製薬株式会社
承認年月日	2011年1月21日
再審査結果	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
構造式	
剤型・含量	カプセル剤・0.5μg、0.75μg
効能・効果	<p>骨粗鬆症</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 2. 男性患者における安全性及び有効性は確立していない。
用法・用量	<p>通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75μgを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5μgに減量する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬後は、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1日1回0.5μgで投与を再開すること。なお、本剤1日1回0.5μg投与による骨折予防効果は確立していないため、漫然と投与を継続せず、患者の状態に応じ、1日1回0.75μgへの増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。</p>
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 高カルシウム血症のおそれのある患者〔血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。〕 腎機能障害のある患者 悪性腫瘍のある患者 原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	(1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、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と判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、問診及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）																		
	(2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的（3～6 ヶ月に1回程度）に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）																		
	(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）																		
	(4) 高カルシウム血症に関連する症状（倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等）の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）																		
3. 相互作用	併用注意（併用に注意すること）																		
	<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>ジギタリス製剤 ジゴキシン 等</td> <td>高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。</td> <td>高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等</td> <td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td> <td>本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。</td> </tr> <tr> <td>ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等</td> <td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td> <td>相加作用</td> </tr> <tr> <td>PTH 製剤 テリパラチド</td> <td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td> <td>相加作用</td> </tr> <tr> <td>マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等</td> <td>高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。</td> <td>他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。	カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。	ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。																	
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。																	
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用																	
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用																	
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。																	
4. 副作用	国内臨床試験における安全性評価対象症例 802 例中 309 例（38.5%）で 456 件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加 163 件（20.3%）、血中カルシウム増加 120 件（15.0% ^{注2)} 、血中尿酸増加（高尿酸血症を含む）15 件（1.9%）及び高カルシウム血症 12 件（1.5% ^{注3)} 等であった。（承認時）																		
(1) 重大な副作用	<ol style="list-style-type: none"> 高カルシウム血症（1.5%^{注3)}）：血清カルシウム上昇作用による高カルシウム血症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直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状（倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等）の発現に注意すること。 急性腎不全（頻度不明）：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 尿路結石（0.9%）：尿路結石があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 																		

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。		
		2%以上	
		2%未満	
	消化器		便秘、胃不快感、口渇、胃炎
	肝臓		γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇
	腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性
	代謝	尿中カルシウム増加 (20.3%)、血中カルシウム増加 (15.0% ^{注2)})	血中尿酸増加、AI-P 上昇
	血液		ヘモグロビン減少、白血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少、赤血球数減少
	皮膚		発疹、そう痒症
	その他		耳鳴、末梢性浮腫
	注2) 補正血清カルシウム値が 10.4mg/dL を超え 11.0mg/dL 以下の場合を集計 注3) 補正血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計		
	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ことが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。		
	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と判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に妊娠が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。[ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が 0.125µg/kg/日 (暴露量は臨床推奨用量での暴露量の 6.8 倍相当) で、出生児の外形異常 (四肢、手根の異常) が 0.5µg/kg/日 (27.0 倍相当) で認められている。ウサギでは外形異常 (頭蓋裂、口蓋裂、矮小児) が 0.3µg/kg/日 で認められている。] (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験 (ラット) で、乳汁中へ移行することが報告されている。ラット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において、出生児の腎臓の変化等が認められている。] (3) 本剤の投与中止後の適切な避妊期間は明らかではない。		
	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. 適用上の注意 薬剤交付時： (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。		
	9. その他の注意 ラット (SD) に 2 年間経口投与したがん原性試験において、副腎の褐色細胞腫、腎臓の尿細管腫瘍及び甲状腺の C 細胞腫瘍の増加が、臨床推奨用量での暴露量の各々 0.7、2.8 及び 7.0 倍相当で認められている。これらの所見は血中カルシウム濃度の高値が長期間持続したことによると考えられた。		
改訂年月	2012 年 4 月改訂 (第 4 版)		

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-8 テリパラチド（遺伝子組換え）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）
販売名	フォルテオ®皮下注キット 600μg
製造販売会社名	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2010年7月23日
再審査結果	－
規制区分	処方せん医薬品
構造式	Ser·Val·Ser·Glu·Ile·Gln·Leu·Met·His·Asn·Leu·Gly·Lys·His·Leu·Asn·Ser·Met·Glu·Arg·Val·Glu·Trp·Leu·Arg·Lys·Lys·Leu·Gln·Asp·Val·His·Asn·Phe
剤型・含量	注射剤・1カートリッジ中にテリパラチド（遺伝子組換え）として600μg
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 <効能・効果に関連する使用上の注意> (1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。 (2) 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。
用法・用量	通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）として20μgを皮下に注射する。 なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照] (2) 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。 (3) 他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[「その他の注意」の項参照]
使用上の注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 高カルシウム血症の患者[高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照] 2. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [「その他の注意」の項参照] (1) 骨ペーজেット病の患者 (2) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者 (3) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [「小児等への投与」の項参照] (4) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等） [症状を悪化させるおそれがある。] 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 6. 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎障害のある患者〔外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 重度の肝障害のある患者〔本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。〕</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリスの作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意すること。〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。</p> <p>(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。</p> <p>(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない¹⁾。</p> <p>(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">薬剤名等</th> <th style="text-align: left;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: left;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 </td> <td> 血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。 </td> <td> 相加作用による。 </td> </tr> <tr> <td> ジギタリス製剤 ジゴキシン等 </td> <td> 高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。 </td> <td> 血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10～40μg/日を投与^{注)}した安全性評価対象252例中50例（19.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇9例（3.6%）、頭痛7例（2.8%）、悪心7例（2.8%）、ALP上昇5例（2.0%）、筋痙縮3例（1.2%）、高尿酸血症3例（1.2%）、食欲不振3例（1.2%）、血中尿素上昇3例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した105例中11例（10.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。注）本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20μg皮下投与である。</p> <p>(1) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。	ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。								
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。								

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	副作用分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
	消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
	精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	
	筋・骨格系	筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
	内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
	循環器		血圧低下、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波振幅減少、動悸	
	皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
	腎臓	血中尿素上昇	腎結石症、頻尿、血中クレアチニン上昇	
	呼吸器		呼吸困難	
	眼		結膜出血	
	肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇)		
	血液		白血球数増加	
	注射部位			注射部位反応 (紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等)
	過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	胸痛、背部痛、胸部不快感	

注) 海外及び国内の自発報告等において認められている。

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ことが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

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と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性 (胚死亡) がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]
 (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与
 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状 過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。</p> <p>(2) 処置 特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 保存時 本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。</p> <p>(2) 皮下注射時 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。</p> <p>(3) 使用日数 本剤は28日用である。使用開始日より28日を超えて使用しないこと。</p> <p>(4) その他</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファイナプラス及びナノパスニードルで行っている。] 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 4) 1 本を複数の患者に使用しないこと。 <p>10. その他の注意 雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20μg を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。</p>
<p>改訂年月</p>	<p>2011 年 10 月改訂（第 4 版）</p>

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

表 1-9 テリパラチド酢酸塩

一般的名称	テリパラチド酢酸塩
販売名	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μ g
製造販売会社名	旭化成ファーマ株式会社
承認年月日	2011年9月26日
再審査結果	－
規制区分	処方せん医薬品
構造式	H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met- His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser- Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys- Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH · 5CH ₃ COOH
剤型・含量	注射剤・1バイアル中にテリパラチドとして 63.3 μ g
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
用法・用量	通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 μ g を1週間に1回皮下注射する。 なお、本剤の投与は72週間までとすること。 <注射液の調製法> 1バイアルを日局生理食塩液 1mL に用時溶解して用いる。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[「10.その他の注意」及び「臨床成績」の項参照] 2. 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が72週間を超えないこと。また、72週間の投与終了後、再度72週間の投与を繰り返さないこと。 3. 他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[「10.その他の注意」の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者〔「10.その他の注意」の項参照〕 <ol style="list-style-type: none"> (1) 骨ページェット病 (2) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者 (3) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者〔「7.小児等への投与」の項参照〕 (4) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 2. 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。〕〔「2.重要な基本的注意」の項参照〕 3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕 4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）〔症状を悪化させるおそれがある〕 5. 本剤の成分又は他のテリパラチド製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 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〕 <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 低血圧の患者〔一過性の血圧低下があらわれることがある。〕 (2) 腎障害のある患者〔臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。〕〔「薬物動態」の項参照〕 (3) 重篤な心疾患のある患者〔使用経験がない。〕 (4) 重篤な肝機能障害を有する患者〔使用経験がない。〕 (5) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 一過性の血圧低下、意識消失（投与直後から数時間後にかけて）があらわれることがあるので、投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になるように患者に指導すること。 (2) 一過性の血圧低下に基づくめまいや立ちくらみ、意識消失等があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。 (3) 本剤の薬理作用により、投与約4から6時間後を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリス剤の作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意をすること。〔「3.相互作用」の項参照〕 (4) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の弛緩作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。 心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。 (5) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。 (6) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。
--------	--

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリス剤の作用が増強される。	
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用		
4. 副作用				
第III相骨折試験における安全性評価対象290例中127例(43.8%)に副作用が認められた。その主なものは、悪心54例(18.6%)、嘔吐25例(8.6%)、頭痛22例(7.6%)、倦怠感18例(6.2%)、腹部不快感12例(4.1%)、めまい12例(4.1%)等であった。(承認時)				
(1) 重大な副作用				
ショック、アナフィラキシー様症状(0.3%) ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。				
(2) その他の副作用				
	頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
	分類			
	消化器 ^{注2)}	悪心、嘔吐	腹部不快感、食欲減退、胃炎、消化不良、腹痛、下痢、逆流性食道炎、口渇、便秘、胃潰瘍、腹部膨満、流涎過多、裂孔ヘルニア	おくび、口腔内不快感
	精神神経系	頭痛	めまい、不眠症、意識消失、傾眠、感覚鈍麻(四肢、顔、口のしびれ感等)、振戦、頭部不快感	記憶障害、耳鳴、灼熱感
	腎臓		BUN上昇、腎機能障害、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加	慢性腎炎
	循環器		血圧上昇、動悸、血圧低下、上室性頻脈、心室性期外収縮	狭心痛、徐脈、心電図異常、潮紅
	過敏症 ^{注3)}		発疹、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎	そう痒症
	肝臓		ALP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	肝機能障害
	血液		好酸球増加、好中球減少、貧血、リンパ球増加	血小板減少、好塩基球増加、好酸球減少、好中球増加、赤血球減少、単球減少、白血球減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

使用上の注意 (続き)	呼吸器		息詰まり感、咳嗽、喘息、鼻漏、副鼻腔炎	
	筋骨格		筋骨格硬直、肩の石灰化腱炎、背部痛	関節痛、筋緊張、筋力低下、四肢痛
	投与部位		注射部位出血	注射部位紅斑、注射部位疼痛
	その他	倦怠感	異常感（全身違和感、気分不良等）、発熱、胸部不快感、悪寒、胸痛、多汗症、浮腫、CK（CPK）上昇、熱感、血中リン減少、甲状腺腫、自己免疫性甲状腺炎、脱力感、リンパ節炎	あくび、アルブミン・グロブリン比減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中クロール増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、結膜充血、胆石症、皮下結節、皮下出血、尿中ウロビリルン陽性、尿中ビリルビン増加
<p>注1) 第III相骨折試験以外の試験でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。 注2) このような副作用が認められた場合には、必要に応じ、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 注3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p>				
<p>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ことが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。</p>				
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うように指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験において、胎児毒性（胎児死亡）が認められている。]</p>				
<p>7. 小児等への投与 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発現のリスクが高いと考えられている。]</p>				
<p>8. 過量投与 徴候・症状：血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。 処置：本剤の投与を中止し、血圧、脈拍、血清カルシウム値の測定を行い、適切な措置を行うこと。</p>				
<p>9. 適用上の注意 溶解後は速やかに使用すること。</p>				
<p>10. その他の注意 雌雄ラットに本薬を皮下投与したがん原性試験において、投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。なお、ラットに無発がん量（4.5µg/kg/日）を投与した際の1週間当たりの曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量（56.5µg/週）を投与した際の曝露量（AUC）の3.9～11.6倍に相当する。</p>				
改訂年月	2012年8月作成（第2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.....	8
2.1	用法・用量（案）	8
2.2	用法・用量（案）の設定根拠.....	8
3.	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10
4.	参考文献一覧.....	14
5.	添付文書（案）	15

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）
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST (GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the serum concentration-time curve up to t	投与後 t までの血清中濃度－時間曲線下面積
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
NIH	National Institutes of Health	アメリカ国立衛生研究所
RANK	receptor activator for nuclear factor- κ B	－
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
SD	standard deviation	標準偏差
T _{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

申請品目（プラリア皮下注 60 mg シリンジ）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）

骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

デノスマブは RANK リガンド（receptor activator for nuclear factor- κ B ligand: RANKL）と結合し、RANKL と RANK の相互作用を阻害するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。RANKL は、腫瘍壊死因子（TNF）スーパーファミリーのメンバーの一つであり、骨を吸収する細胞（破骨細胞）の形成、機能、及び生存に必要な経路における必須のメディエーターである。デノスマブは高い親和性及び特異性で RANKL と結合することで、RANK の活性を中和し、破骨細胞を介する骨代謝を抑制する。

デノスマブは、海外では閉経後骨粗鬆症の治療薬（国によってはがん患者でのホルモン抑制療法に伴う骨量減少症の適応も含む）として「1 回 60 mg、6 ヶ月に 1 回、皮下投与」の用法・用量で欧州では 2010 年 5 月、米国では 2010 年 6 月に承認された。その後、米国では、男性骨粗鬆症についても 2012 年 9 月に追加承認された。欧米を始め、デノスマブは 2012 年 10 月現在、60 ヶ国以上で承認され、骨粗鬆症の治療に広く使われている。なお、本邦では「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を効能・効果として「120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与」の用法・用量で 2012 年 1 月 18 日に承認されている。

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

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

本邦における骨粗鬆症の診断基準は、既存骨折のある例とない例とで異なった骨密度のカットオフ値を設定した「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」が日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会により提唱され、男女共通して適用できることが確認され、現在に至っている（折茂肇, 他, 2001, 折茂肇代表, 2011）。閉経後の女性にみられる「閉経後骨粗鬆症」あるいは高齢者にみられる「老人性骨粗鬆症」を含む「退行期骨粗鬆症」が、原発性骨粗鬆症の約90%を占める。

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

骨折抑制効果

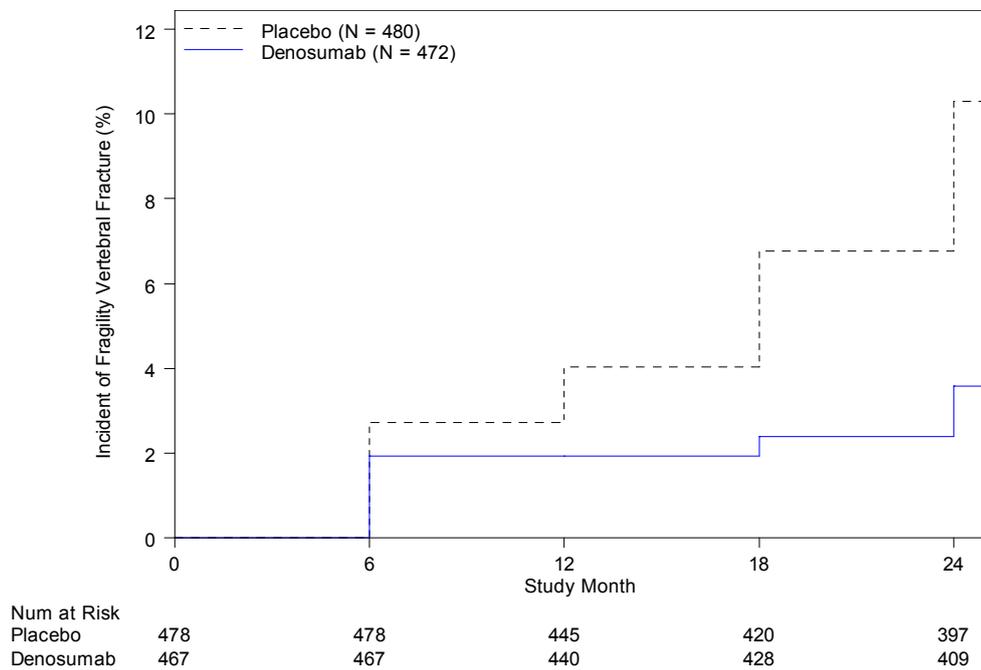
- ・ 2年間での椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の累積発生率（主要評価項目）は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 3.6% (95% CI: 2.2, 5.8)、プラセボ群 10.3% (95% CI: 7.8, 13.5) であり、デノスマブ群はプラセボ群に比べ有意に低下し（ハザード比 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、grouped survival data のログランク検定 $p = 0.0001$ ）、骨折の発生を抑制した（表 1-1、図 1-1）。
- ・ 2年間での新規椎体骨折の累積発生率は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 2.2% (95% CI: 1.2, 4.1)、プラセボ群 8.6% (95% CI: 6.3, 11.6) であり、デノスマブ群はプラセボ群に比べ有意に低下し（ハザード比 0.260 [95% CI: 0.129, 0.521]、grouped survival data のログランク検定 $p < 0.0001$ ）、骨折の発生を抑制した（表 1-1）。
- ・ 2年間での臨床症状を伴う椎体骨折（臨床椎体骨折）の発生率は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 0.9% (95% CI: 0.3, 2.3)、プラセボ群 6.8% (95% CI: 4.2, 10.9) であり、デノスマブ群はプラセボ群に比べ有意に低下し（ハザード比 0.181 [95% CI: 0.062, 0.524]、ログランク検定 $p = 0.0004$ ）、骨折の発生を抑制した（表 1-1）。
- ・ 2年間での2椎体以上の椎体骨折の発生率は、デノスマブ群 0.4%、プラセボ群 2.5% であり、デノスマブ群のプラセボ群に比べ有意に低下した（リスク比 0.171 [95% CI: 0.038, 0.758]、Fisher's exact test 検定 $p = 0.0124$ ）（表 1-1）。
- ・ 部分集団解析（性別、骨密度、既存椎体骨折、及び年齢）において一貫したデノスマブの椎体骨折抑制効果が認められた。男性の部分集団解析で、2年間での椎体骨折発生率はデノスマブ群 0% (0/23 例)、プラセボ群 3.7% (3/24 例) であり、デノスマブの投与により椎体骨折発生リスクは低下傾向を示した（grouped survival data のログランク検定 $p = 0.0748$ ）。
- ・ 2年間での非椎体骨折の累積発生率は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群及びプラ

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

セボ群ともに 4.1% (95% CI: 2.6, 6.5) であった (ログランク検定 $p = 0.9951$)。2 年間の骨粗鬆症による主な非椎体骨折 (骨盤、大腿骨、脛骨 [足関節を除く]、鎖骨・肋骨、上腕骨 [肘を除く]、前腕骨) の累積発生率は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 1.6% (95% CI: 0.8, 3.4)、プラセボ群 3.7% (95% CI: 2.3, 6.0) であり、デノスマブ群で骨折抑制傾向が認められた (ログランク検定 $p = 0.0577$) (表 1-1)。

- 3 年間でデノスマブ継続群の椎体骨折発生率 (3.8% [95% CI: 2.4, 6.1]) は、2 年間の二重盲検期での発生率と同様に低かった。また、その他の骨折の発生率は、投与 2 年後の骨折発生率から大きな変化を認めなかった。



N = Number of subjects in the analysis set

図 1-1 Kaplan-Meier 推定による累積椎体骨折発生率の推移 (国内第 III 相試験)

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 1-1 骨粗鬆症患者における各種骨折の発生率（%）（国内第 III 相試験）

	デノスマブ		プラセボ		ハザード比又はリスク比 ^{b)}	
	n	骨折発生率 ^{a)} (95% CI)	n	骨折発生率 ^{a)} (95% CI)	比 (95% CI)	p 値 ^{c)}
椎体骨折 ^{d)}	467	3.6 (2.2, 5.8)	478	10.3 (7.8, 13.5)	0.343 (0.194, 0.606)	0.0001
新規椎体骨折	467	2.2 (1.2, 4.1)	478	8.6 (6.3, 11.6)	0.260 (0.129, 0.521)	<0.0001
臨床椎体骨折	467	0.9 (0.3, 2.3)	478	6.8 (4.2, 10.9)	0.181 (0.062, 0.524)	0.0004
2 椎体以上の 椎体骨折	467	0.4	478	2.5	0.171 (0.038, 0.758)	0.0124
非椎体骨折 ^{e)}	472	4.1 (2.6, 6.5)	480	4.1 (2.6, 6.5)	1.002 (0.521, 1.926)	0.9951
骨粗鬆症による主 な非椎体骨折 ^{f)}	472	1.6 (0.8, 3.4)	480	3.7 (2.3, 6.0)	0.434 (0.178, 1.055)	0.0577

n: 解析対象被験者数

a) 24 ヶ月時の Kaplan-Meier 推定値（2 椎体以上の椎体骨折を除く）、24 ヶ月までの粗発生率（2 椎体以上の椎体骨折）

b) ハザード比（2 椎体以上の椎体骨折を除く）、リスク比（2 椎体以上の椎体骨折）

c) プラセボとデノスマブの比較、椎体骨折及び新規椎体骨折は、grouped survival data のログランク検定にて算出。臨床椎体骨折及び骨粗鬆症による主な非椎体骨折はログランク検定にて算出。2 椎体以上の椎体骨折は Fisher's exact test にて算出。

d) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪（主要評価項目）

e) 頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折

f) 骨盤、大腿骨、脛骨（足関節を除く）、鎖骨・肋骨、上腕骨（肘を除く）、前腕骨

骨密度増加効果

- ・ デノスマブ 60 mg 6 ヶ月に 1 回、2 年間皮下投与により、デノスマブはプラセボと比較して、初回測定時点（腰椎 [L1-L4]、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部は投与 3 ヶ月後、橈骨遠位端 1/3 は投与 6 ヶ月後）から投与期間を通じて持続的に、海綿骨又は皮質骨を主とするすべての部位の骨密度を有意に増加させた（すべての測定時期、測定部位ともに $p < 0.0001$ ）。投与 24 ヶ月後の骨密度のベースラインからの変化率（SD）は、腰椎 L1-L4 では 9.12%（4.13）、大腿骨近位部では 4.63%（3.30）、大腿骨頸部では 4.00%（4.45）、及び橈骨遠位端 1/3 では 0.50%（2.89）であった（表 1-2）。また、デノスマブ継続群での、投与 3 年後の骨密度のベースラインからの変化率（SD）は、腰椎（L1-L4）では 11.03%（4.988）、大腿骨近位部では 5.26%（3.559）、大腿骨頸部では 4.80%（4.924）、橈骨遠位端 1/3 では 0.87%（3.001）であり、3 年間継続した骨密度増加が認められた。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

表 1-2 骨粗鬆症患者における投与 24 ヶ月後のベースラインからの骨密度変化率（%）（国内第 III 相試験）

測定部位	デノスマブ		プラセボ		プラセボとの差 (95% CI)	p 値 ^{a)}
	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)		
腰椎 (L1-L4)	441	9.12 (4.132)	424	0.08 (4.164)	9.04 (8.49, 9.60)	< 0.0001
大腿骨近位部	464	4.63 (3.295)	468	-1.09 (3.284)	5.72 (5.30, 6.14)	< 0.0001
大腿骨頸部	464	4.00 (4.449)	468	-1.11 (4.317)	5.11 (4.55, 5.68)	< 0.0001
橈骨遠位端 1/3	447	0.50 (2.893)	451	-1.82 (3.850)	2.32 (1.87, 2.77)	< 0.0001

n: 解析対象被験者数

a) t 検定（プラセボとデノスマブの比較）

骨代謝マーカーに対する効果

- ・ デノスマブ 60 mg 6 ヶ月に 1 回、2 年間皮下投与により、骨吸収マーカーである血清 C-テロペプチド-I (C-telopeptide-1: CTX1) は初回投与 1 ヶ月後から著明に、かつ持続的に低下した。骨形成マーカーである骨型アルカリホスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase: BSAP) は血清 CTX1 に引き続いて投与 1 ヶ月後から 3 ヶ月後にわたり著明に、かつ持続的に低下した。血清 CTX1 及び BSAP はプラセボと比較し、いずれも治験薬投与後すべての測定時点で有意に低下した（血清 CTX1 濃度、BSAP いずれも各時点で $p < 0.0001$ ）（表 1-3）。また、デノスマブの骨代謝マーカーに対する効果は、投与 3 年後も維持されることが示された。

表 1-3 骨粗鬆症患者における投与 24 ヶ月後のベースラインからの骨代謝マーカー変化率（%）（国内第 III 相試験）

	デノスマブ		プラセボ		p 値 ^{a)}
	n	中央値 (四分位範囲)	n	中央値 (四分位範囲)	
血清 CTX1	470	-62.98 (-76.14, -45.16)	478	-12.93 (-35.05, 12.06)	< 0.0001
BSAP	470	-52.63 (-61.42, -41.78)	478	-12.90 (-26.27, 3.49)	< 0.0001

n: 解析対象被験者数

a) Wilcoxon の順位和検定（プラセボとデノスマブの比較）

以上の臨床試験成績より、本剤が骨粗鬆症に対して有効な薬剤であることが示されたことから、本剤の効能・効果（案）を第 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 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

骨粗鬆症に対するデノスマブの用法・用量は、以下の薬物動態、薬力学特性、有効性、及び安全性プロファイルに基づき、「60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与」と設定した。

国内第 II 相用量設定試験において、閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを 14、60、及び 100 mg の用量で 6 ヶ月に 1 回、計 2 回反復皮下投与し、有効性、安全性、及び用量反応性を検討した。主要評価項目である投与 12 ヶ月後の腰椎骨密度のベースラインからの変化率はデノスマブのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に増加した（いずれも $p < 0.0001$ 、多重性調整済）。投与 12 ヶ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 においても、プラセボと比較してデノスマブでは骨密度が有意に増加した（いずれも $p < 0.05$ 、ただし 100 mg 群の橈骨遠位端 1/3 の骨密度 [$p = 0.054$] を除く）が、用量反応性は明確ではなかった。骨代謝マーカー（血清 CTX1、uNTX/Cr、BSAP、及び OC）に対するデノスマブの効果は、概ね投与期間を通して持続したが、14 mg では投与間隔（6 ヶ月）を通して骨代謝マーカーの抑制を十分に維持することができず、これと整合して、投与間隔の終了時点で多くの被験者で血清中デノスマブ濃度が定量測定限界未満であった。60 mg では、投与後約 1 ヶ月以内に血清中デノスマブ濃度が C_{max} に達した後、半減期約 30 日で減衰したが、投与間隔（6 ヶ月）の最後の約 2 ヶ月では血清中デノスマブ濃度の消失が速まり、RANKL への結合が飽和しないと考えられる濃度まで低下した。一方、血清 CTX1 は、投与後 7 日（投与後初回評価時）から最大抑制が認められ、その抑制効果は治療期間を通じて高く維持された。血清 CTX1 の抑制は、血清中デノスマブ濃度の消失が速まる時期に回復し始めたが、投与 6 ヶ月後のトラフ時点でも十分な血清 CTX1 の低下率（ $-57\% \sim -74\%$ ）が維持された。なお、腰椎骨密度は治療期間を通じて持続的な増加を示したことから、投与間隔（6 ヶ月）の最後の約 2 ヶ月に血清 CTX1 の抑制が回復しても、腰椎骨密度の増加に対して顕著な影響を及ぼさないと考えられた。なお、60 mg 及び 100 mg では、骨代謝マーカーの最大抑制率及び骨密度の増加率に大きな違いは認められなかった。デノスマブを 14、60、及び 100 mg の用量で 6 ヶ月に 1 回皮下投与したときの忍容性は概ね良好であり、有害事象の発現に用量依存的な関係性は認められなかった（デノスマブ 14 mg 群: 94.3%、60 mg 群: 87.0%、100 mg 群: 94.1%、プラセボ群: 90.7%）。

外国人の低骨密度の閉経後女性を対象とした海外第 II 相用量設定試験（デノスマブ 6、14、30 mg を 3 ヶ月に 1 回又は 14、60、100、210 mg を 6 ヶ月に 1 回 48 ヶ月皮下投与）でも同様の結果が認められている。60 mg 6 ヶ月 1 回投与と 30 mg 3 ヶ月に 1 回投与の結果は同程度で

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

あったことから、患者の利便性を考慮して、「60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与」を選択した。

以上の結果から、国内第 III 相試験では、デノスマブの臨床推奨用法・用量を「60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与」とした。

国内第 III 相骨折評価試験において、原発性骨粗鬆症患者にデノスマブ 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与し有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積椎体骨折発生率 (95% CI) は、デノスマブ群 3.6% (2.2, 5.8)、プラセボ群 10.3% (7.8, 13.5) であり、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された (ハザード比 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、grouped survival data のログランク検定 $p = 0.0001$)。また、骨代謝マーカー (血清 CTX1 及び BSAP) は、最初の測定時点であるデノスマブ初回投与 1 ヶ月後を含むすべての時点でプラセボと比較して持続的に低下し (各時点で $p < 0.0001$)、骨代謝マーカーの抑制は治験期間を通して維持された。有害事象はデノスマブ群で 94.3%、プラセボ群で 92.5% に、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群で 20.4%、プラセボ群で 16.8% に発現した。各事象の発現率及び重篤度はいずれも両群で同程度であり、デノスマブの安全性プロファイルはプラセボと比べ大きな違いは認められなかった。3 年間のデノスマブ継続群の椎体骨折発生率 (3.8% [95% CI: 2.4, 6.1]) は、2 年間の二重盲検期での発生率と同様に低かった。1 年延長投与による新たな安全性の所見 (有害事象発現率の明らかな増加を含む) は認められていない。さらに安全性プロファイルにプラセボとの大きな違いは認められていない。

以上より、デノスマブとして 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、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）、「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
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない（使用経験が少ない。「臨床成績」の項参照）。 <p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者 [低カルシウム血症が発現するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）] (2) 重度の腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤はランマークと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。 (2) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 類薬の添付文書に準じて設定した。 2. 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。 3. 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 適正に骨粗鬆症と診断された患者に本剤が使用されるよう注意を促すため設定した。 2. 日本人男性患者の検討被験者数が少数であるため設定した。 <ol style="list-style-type: none"> (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。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 企業中核データシートを参考に設定した。 (2) (3) 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
<p>2. 重要な基本的注意（続き）</p> <p>(3) 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、カルシウム及びビタミン D の摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミン D を補充すること。また、投与後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、本剤の国内第 III 相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも 600 mg のカルシウム及び 400 IU のビタミン D が補充された（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。また、本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から 7 日以内の発現であった。</p> <p>(4) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(5) 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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(6) 本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数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。</p> <p>(7) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。</p>	<p>(4) 類薬の添付文書を参考に設定した。</p> <p>(5) 本剤投与により、顎骨壊死が発現しているため、類薬の添付文書を参考に設定した。</p> <p>(6) 本剤又は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。</p> <p>(7) 企業中核データシートをもとに設定した。</p>

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																																
<p>3. 副作用 骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、総症例 881 例中 159 例（18.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症 7 例（0.8%）、背部痛 7 例（0.8%）、γ-GTP 上昇 7 例（0.8%）、高血圧 7 例（0.8%）、湿疹 6 例（0.7%）、関節痛 5 例（0.6%）等であった。〔承認時〕</p>	<p>国内第 III 相臨床試験成績に基づき記載した。</p>																																
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低カルシウム血症（0.8%）：痙攣、しびれ、失見当識等の臨床症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。</p> <p>2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（0.1%）：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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^{注)}）： 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>5) 重篤な皮膚感染症（頻度不明^{注)}）：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。</p>	<p>(1) 臨床試験成績をもとに設定した。</p> <p>1) 本剤投与により、低カルシウム血症があらわれ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。</p> <p>2) 本剤投与により、顎骨壊死・顎骨骨髓炎が発現しているため、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。</p> <p>3) 企業中核データシートをもとに設定した。</p> <p>4) 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、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。</p> <p>5) 企業中核データシートをもとに設定した。</p>																																
<p>(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="226 1435 874 1832"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5～1%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>湿疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>高血圧</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>上腹部痛、口腔ヘルペス、口内炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td>背部痛、関節痛</td> <td>四肢痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能異常</td> <td>AST (GOT) 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>尿蛋白陽性</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>白内障</td> <td>薬物過敏症</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。</p>		0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}	皮膚	湿疹			循環器	高血圧			消化器	上腹部痛、口腔ヘルペス、口内炎			筋骨格系	背部痛、関節痛	四肢痛		肝臓	γ -GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能異常	AST (GOT) 上昇		腎臓	尿蛋白陽性			その他		白内障	薬物過敏症	<p>(2) 国内第 III 相臨床試験成績を参考に設定した。</p>
	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}																														
皮膚	湿疹																																
循環器	高血圧																																
消化器	上腹部痛、口腔ヘルペス、口内炎																																
筋骨格系	背部痛、関節痛	四肢痛																															
肝臓	γ -GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能異常	AST (GOT) 上昇																															
腎臓	尿蛋白陽性																																
その他		白内障	薬物過敏症																														

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
<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>	<p>(1) サルを用いた生殖発生毒性試験において、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。</p> <p>(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。</p>
<p>5. 小児等への投与</p> <p>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。]</p> <p>注) RANKL：receptor activator for nuclear factor-κB ligand</p>	<p>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。</p>
<p>6. 過量投与</p> <p>骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、本剤 210 mg（6 ヶ月に 1 回投与）までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。</p>	<p>60 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。</p>
<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。</p> <p>(3) 前処置：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。 <p>(4) 投与时：注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。</p>	<p>(1) (2) (4) 注射剤投与における一般的注意として設定した。</p> <p>(3) 欧州市販製剤の取り扱い説明書をもとに設定した。</p>
<p>8. その他の注意</p> <p>承認時までの国内外臨床試験において、10,895 例中 41 例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。</p>	<p>国内外の臨床試験をもとに記載した。</p>

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

4. 参考文献一覧

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy.

Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285:785-795.

折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 他; 日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 2000 年度改訂版. 日本骨代謝学会雑誌. 2001;18:76-82.

折茂肇代表; 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. ライフサイエンス出版. 2011.

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

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）、「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*

プラリア®皮下注60mgシリンジ

PRALIA® SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

デノスマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2010年5月

*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. 低カルシウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1 シリンジ中に次の成分を含有

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

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

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
プラリア皮下注60mgシリンジ	5.0～5.5	1.0～1.2	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液 ^{注)}

注)蛋白質性の粒子を含むことがある。

【効能・効果】

骨粗鬆症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

【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) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - (2) 重度の腎機能障害のある患者[使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤はランマークと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。
 - (2) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。
 - (3) 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、カルシウム及びビタミンDの摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミンDを補充すること。また、投与後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。

なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治療期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUのビタミンDが補充された(「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)。また、本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。

- (4) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (5) 顎骨壊死・顎骨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。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (6) 本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。
- (7) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム(ラテックス)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。

3. 副作用

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

(1) 重大な副作用

- 1) 低カルシウム血症(0.8%)：痙攣、しびれ、失見当識等の臨床症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。

- 2) 顎骨壊死・顎骨髄炎(0.1%)：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。
- 3) アナフィラキシー(頻度不明^{注)})：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折(頻度不明^{注)})：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 5) 重篤な皮膚感染症(頻度不明^{注)})：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) その他の副作用

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

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

注)海外において認められている副作用のため頻度不明。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、サルに妊娠20日から分娩時まで本剤(50mg/kg/4週)を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中へ移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^{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

6. 過量投与

骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、本剤210mg(6ヵ月に1回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
- (3) 前処置：
 - 1) 患者への投与前に冷蔵保存(2～8℃)下から室温に戻した後、使用すること。
 - 2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。
- (4) 投与时：注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

8. その他の注意

承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康な日本人閉経後女性に本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを表に示す。デノスマブは0.03～3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加した。本剤1.0mg/kgを単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移を図に示す。

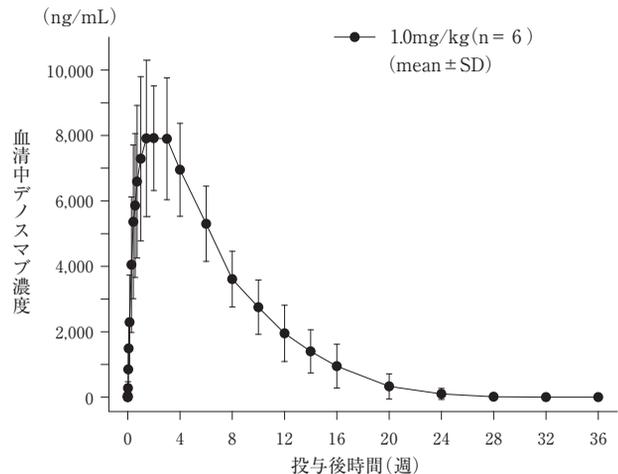
血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

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

a)中央値(最小値～最大値)

mean ± SD

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



注)本剤の承認された用法・用量は、60mgを6ヵ月に1回皮下投与である。

(2) 反復投与²⁾

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

2. 吸収³⁾

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)^{4,5)}

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

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)

臨床成績⁷⁾

1. 骨折発生率

原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験において、デノスマブ群[472例(女性449例、男性23例)]及びプラセボ群[480例(女性456例、男性24例)]の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ3.6%、10.3%であり(相対リスク減少率66%)、プラセボに対して有意な骨折抑制効果が確認された(p=0.0001)。さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与によるデノスマブ群(472例)の椎体骨折発生率(累積)は、3.8%であった。3年間投与時の1年ごとの椎体骨折発生率は1年目1.9%、2年目1.6%、3年目0.3%であった。なお、本試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUのビタミンDが補充された。

国内第Ⅲ相臨床試験における骨折発生率

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

a) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪(主要評価項目)

b) 新規椎体骨折のみ

c) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が2椎体以上

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

2. 骨密度

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

国内第Ⅲ相臨床試験における骨密度変化率

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

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⁸⁾

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. 骨密度に対する影響

デノスマブが結合するキメラ型RANKLを発現させた遺伝子組換えマウス(ヒトRANKLノックインマウス)にデノスマブを10mg/kgの用量で週1回、3週間反復皮下投与すると、骨吸収マーカーである血清中TRAP5b濃度が有意に低下し、骨密度が増加した⁹⁾。また、卵巣摘出カニクイザルにデノスマブを25又は50mg/kgの用量で月1回、16ヵ月間反復皮下投与すると、海綿骨及び皮質骨の骨密度及び骨強度が増加し、骨量と骨強度には正の相関関係が認められた¹⁰⁾。

3. 骨折治癒に及ぼす影響¹¹⁾

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

4. 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RANK¹²⁾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¹²⁾。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する¹³⁾。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられる^{9,10,14)}。

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】

ブラリア皮下注60mgシリンジ (1mL) 1本

【主要文献】

- 1) Kumagai Y, et al.: Bone. 2011;49(5):1101-1107
- 2) 社内資料: 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態
- 3) 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
- 4) 社内資料: ¹²⁵I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおける吸収、分布及び排泄
- 5) 社内資料: ¹²⁵I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおけるQWBA試験
- 6) Block GA, et al.: J Bone Miner Res. 2012;27(7):1471-1479
- 7) 社内資料: ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験
- 8) 社内資料: カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験
- 9) Kostenuik PJ, et al.: J Bone Miner Res. 2009;24(2):182-195
- 10) Ominsky MS, et al.: Bone. 2011;49(2):162-173
- 11) Gerstenfeld LC, et al.: J Bone Miner Res. 2009;24(2):196-208
- 12) Lacey DL, et al.: Cell. 1998;93(2):165-176
- 13) 社内資料: デノスマブのRANKLに対する結合試験
- 14) Kostenuik PJ, et al.: Bone. 2011;49(2):151-161

【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



Daiichi-Sankyo

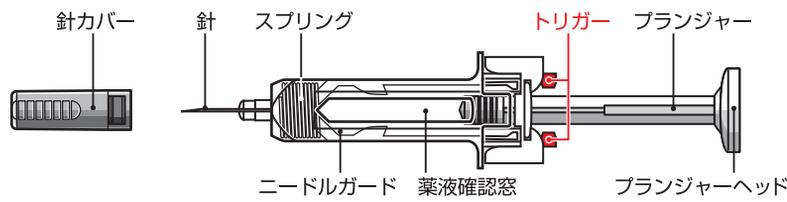
製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

プラリア® 針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法

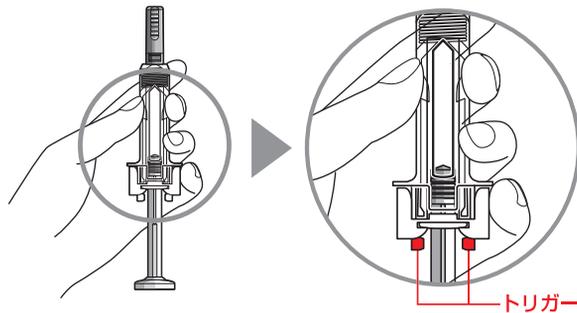
【各部名称】



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

【取扱い方法】

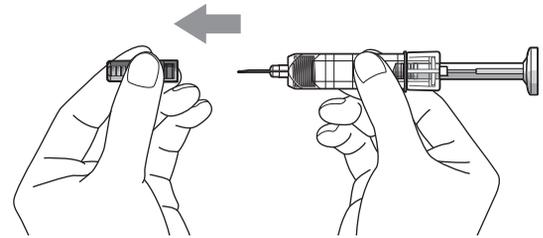
1 シリンジ・薬液確認



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

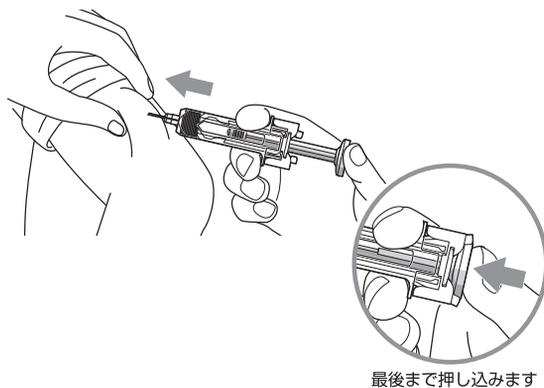
*薬液は無色～淡黄色です。
*薬剤の損失を防ぐためにシリンジから気泡を抜かないでください。
*室温に戻した後、使用してください。

2 針カバーの取り外し



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

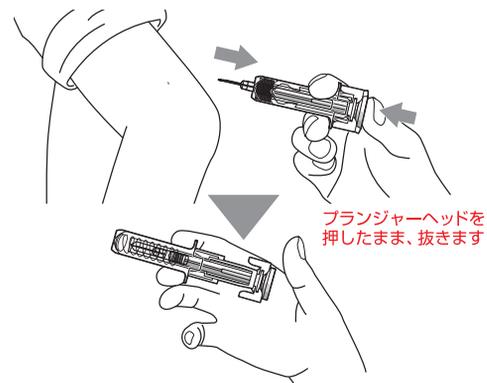
3 薬液投与の開始



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

最後まで押し込みます

4 薬液投与の完了



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

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

※使用後は、分解せずにそのまま適切に廃棄してください。

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 (γ 2 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 (γ 2-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. Wild 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

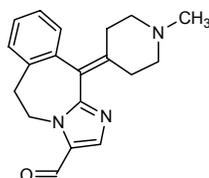
alcaftadine

11-(1-méthylpipéridin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5H-imidazo=[2,1-b][3]benzazépine-3-caraldéhyde

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

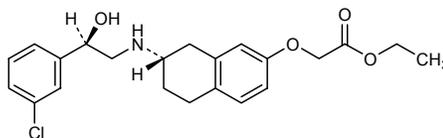
amibégron

[[[(7S)-7-[[[(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphthalén-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 extraida de la leche de cabra transgénica
(glicoforma alfa)C₂₁₉₁H₃₄₅₁N₅₈₃O₆₅₆S₁₈

HGSPVDICTA	KPRDIPMNP	CIYRSPEKKA	TEDEGSEQKI
PEATNRRVWE	LSKANSRFAT	TFYQHLADSK	NDNDNIFLSP
LSISTAFAMT	KLGACNDTLQ	QLMEVFKFDT	ISEKTSQIHF
FFFAKLNCR	YRKANKSSKL	VSANRFLGDK	SLTFN [*] ETYQD
ISELVYGAKL	QPLDFKENAE	QSRRAINKWV	SNKTEGRI [*] TD
VIPSEAINEL	TVLVLVNTIY	FKGLW [*] SKFS	PENTRKELFY
KADGESCSAS	MMYQEGKFRY	RRVAEGTQVL	ELPFKGGDIT
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

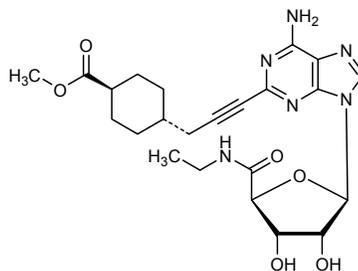
apadenoson

methyl *trans*-4-[3-[6-amino-9-(*N*-ethyl-β-D-ribofuranosyluronamide)-9*H*-purin-2-yl]prop-2-ynyl]cyclohexanecarboxylate

apadénoson

trans-4-[3-[6-amino-9-(*N*-éthyl-β-D-ribofuranosyluronamide)-9*H*-purin-2-yl]prop-2-ynyl]cyclohexanecarboxylate de méthyle

apadenosón

trans-4-[3-[6-amino-9-(*N*-etil-β-D-ribofuranosiluronamida)-9*H*-purin-2-il]prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metiloC₂₃H₃₀N₆O₆

aplavirocum

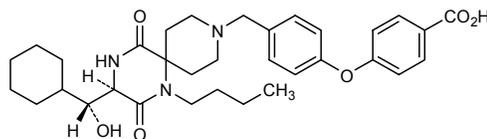
aplaviroc

4-(4-[[[(3*R*)-1-butyl-3-[(*R*)-cyclohexylhydroxyméthyl]-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecan-9-yl]méthyl]phénoxy]benzoïque)

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-butyl-3-[(*R*)-ciclohexilhidroximetil]-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undec-9-il]metil]fenoxi]benzoicoC₃₃H₄₃N₃O₆**avosentanum**

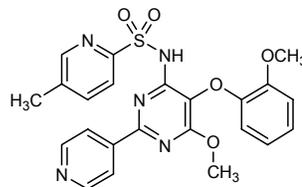
avosentan

N-[6-methoxy-5-(2-methoxyphénoxy)-2-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-5-méthylpyridine-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-sulfonamidaC₂₃H₂₁N₅O₅S**axitinibum**

axitinib

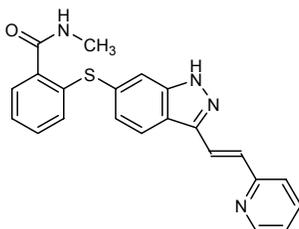
N-methyl-2-([3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)éthényl]-1*H*-indazol-6-yl]sulfanyl)benzamide

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

C₂₂H₁₈N₄OS

bosutinibum
bosutinib

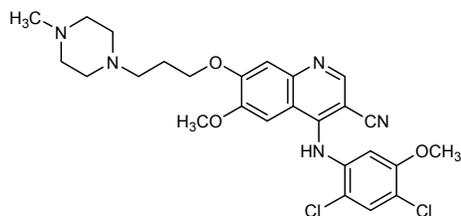
4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile

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

C₂₆H₂₉Cl₂N₅O₃

brecanavirum
brecanavir

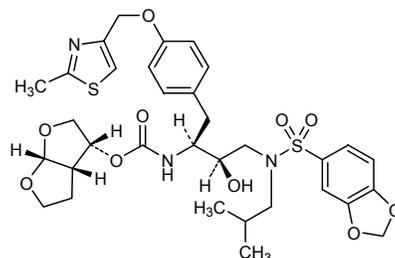
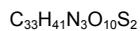
(3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuran[2,3-*b*]furan-3-yl [(2*S*,3*R*)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(2-méthylpropyl)amino]-3-hydroxy-1-[4-[(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)méthoxy]phényl]butan-2-yl]carbamate

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-ylsulfonyl)(2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-[4-[(2-metilthiazol-4-il)metoxi]bencil]propil]carbamato de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo



capeserodum
capeserod

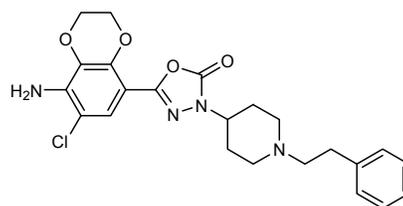
5-(8-amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

capésérođ

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)pipéridin-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona



casopitantum
casopitant

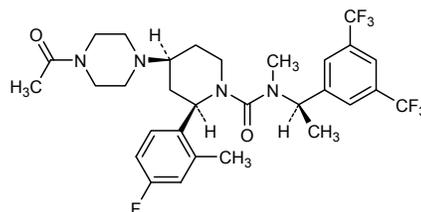
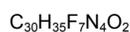
(2*R*,4*S*)-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)=phenyl]ethyl]-2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-*N*-methylpiperidine-1-carboxamide

casopitant

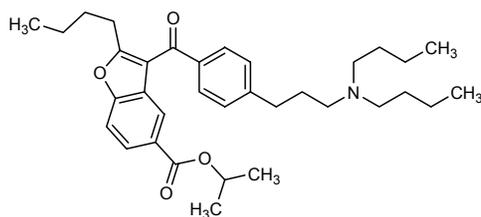
(2*R*,4*S*)-4-(4-acétylpipérazin-1-yl)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométyl)=phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthylpipéridine-1-carboxamide

casopitant

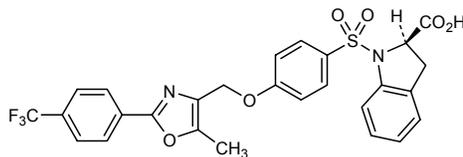
(2*R*,4*S*)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)=fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiperidin-1-carboxamida



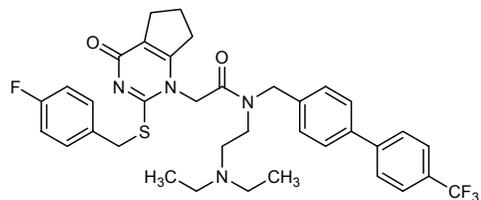
celivaronom	
celivarone	isopropyl 2-butyl-3-{4-[3-(dibutylamino)propyl]benzoyl}-1-benzofuran-5-carboxylate
céivarone	2-butyl-3-[4-[3-(dibutylamino)propyl]benzoyl]benzofurane-5-carboxylate de 1-méthyléthyle
celivarona	2-butil-3-[4-[3-(dibutilamino)propil]benzoil]-1-benzofurano-5-carboxilato de isopropilo

C₃₄H₄₇NO₄

cevoglitazarum	
cevoglitazar	(2 <i>R</i>)-1-[[4-[(5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phényl]-1,3-oxazol-4-yl)méthoxy]phényl]sulfonyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylic acid
cévoglitazar	acide (2 <i>R</i>)-1-[[4-[[5-méthyl-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]oxazol-4-yl]méthoxy]phényl]sulfonyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylique
cevoglitazar	ácido (2 <i>R</i>)-1-[[4-[[5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]oxazol-4-il]metoxi]fenil]sulfonyl]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico

C₂₇H₂₁F₃N₂O₆S

darapladibum	
darapladib	<i>N</i> -[2-(diethylamino)ethyl]-2-(2-[[4-(4-fluorophényl)méthyl]sulfonyl]-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-1 <i>H</i> -cyclopentapyrimidin-1-yl])- <i>N</i> -[[4'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]méthyl]acétamide
darapladib	<i>N</i> -[2-(diéthylamino)éthyl]-2-[2-[[4-fluorobenzyl]sulfonyl]-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-1 <i>H</i> -cyclopentapyrimidin-1-yl])- <i>N</i> -[[4'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]méthyl]acétamide
darapladib	<i>N</i> -[2-(diethylamino)etil]-2-[2-[[4-fluorobencil]sulfonyl]-4-oxo-4,5,6,7-tétrahidro-1 <i>H</i> -ciclopentapirimidin-1-il])- <i>N</i> -[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil]acetamida

C₃₆H₃₈F₄N₄O₂S

dasatinibum
dasatinib

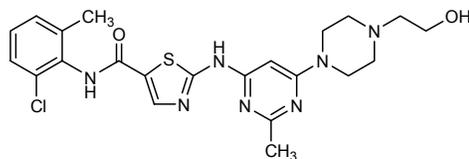
N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-((6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

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-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]tiazol-5-carboxamida

C₂₂H₂₆ClN₇O₂S

denagliptinum
denagliptin

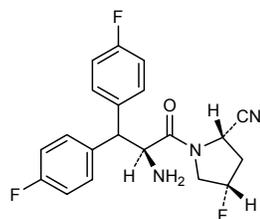
(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophenyl)propanoyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile

dénagliptine

(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophényl)propanoyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile

denagliptina

(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

C₂₀H₁₈F₃N₃O

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

dénozumab

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

 $C_{6404}H_{9908}N_{1724}O_{2004}S_{50}$
dexamethasoni cipecilas

dexamethasone cipeccilate

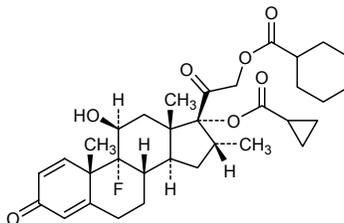
9-fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-diene-17,21-diyl 21-cyclohexanecarboxylate 17-cyclopropanecarboxylate

cipécilate de dexaméthasone

21-cyclohexanecarboxylate et 17-cyclopropanecarboxylate de 9-fluoro-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle

cipeccilato de dexametasona

17-ciclopropanocarboxilato 9-fluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-17,21-diil 21-ciclohexanecarboxilato

 $C_{33}H_{43}FO_7$
**diaplasininum**

diaplasinin

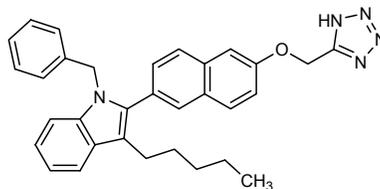
1-benzyl-3-pentyl-2-{6-[(1*H*-tetrazol-5-yl)methoxy]naphthalen-2-yl}-1*H*-indole

diaplasinine

1-benzyl-3-pentyl-2-[6-(1*H*-tétrazol-5-ylméthoxy)naphtalén-2-yl]-1*H*-indole

diaplasinina

1-bencil-3-pentil-2-[6-[(1*H*-tetrazol-5-il)metoxi]naftalen-2-il]-1*H*-indol

C₃₂H₃₁N₅O

dilopetinum
dilopetine

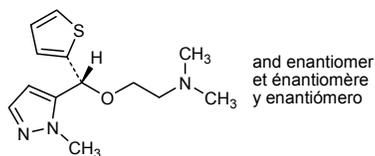
2-[(2-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(thiophen-2-yl)méthoxy]-*N,N*-diméthylethanamine

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 mélanome-associé 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

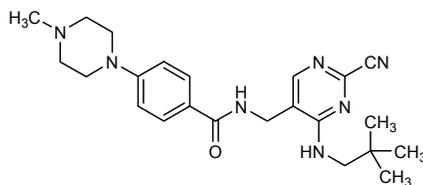
N-[(2-cyano-4-[(2,2-diméthylpropyl)amino]pyrimidin-5-yl)méthyl]-4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzamide

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

C₂₃H₃₁N₇O**eltrombopagum**

eltrombopag

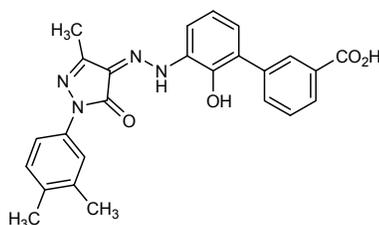
3'-((2Z)-2-[1-(3,4-diméthylphényl)-3-méthyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidène]diazanyl)-2'-hydroxybiphényl-3-carboxylique acid

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

C₂₅H₂₂N₄O₄**eprodisatum**

eprodisate

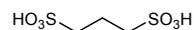
propane-1,3-disulfonic acid

éprodisate

acide propane-1,3-disulfonique

eprodisato

ácid propano-1, 3-disulfónico

C₃H₈O₆S₂**fimasartanum**

fimasartan

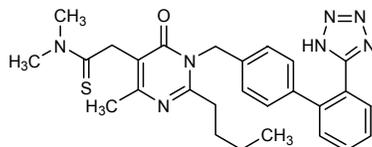
2-((2-butyl-4-méthyl-6-oxo-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1,6-dihydropyrimidin-5-yl))-N,N-diméthylthioacétamide

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**

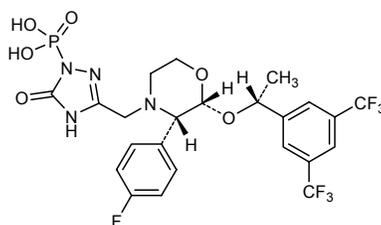
fosaprepitant

(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]phosphonic 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]fosfónicoC₂₃H₂₂F₇N₄O₆P**fospropofolum**

fospropofol

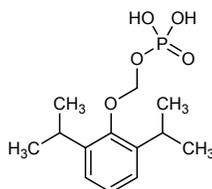
dihydrogen (2,6-diisopropylphenoxy)methyl phosphate

fospropofol

dihydrogénophosphate de [2,6-bis(1-méthyléthyl)phénoxy]méthyle

fospropofol

dihidrógenofosfato de [2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]metilo

C₁₃H₂₁O₅P**gabapentinum enacarbilum**

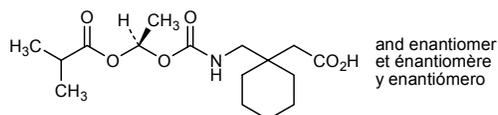
gabapentin enacarbil

(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 enacarbilo

ácido (1-[[[(1*RS*)-1-[(2-metilpropanoil)oxi]etoxi]carbonil]amino]=metil)ciclohexil)acéticoC₁₆H₂₇NO₆**goxalaplاديب**

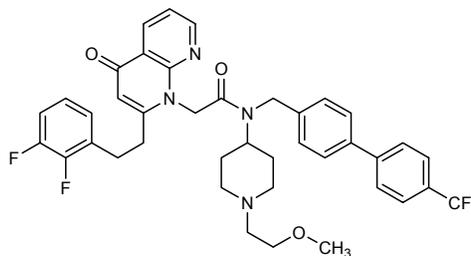
goxalaplاديب

2-[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]-*N*-[1-(2-methoxyethyl)piperidine-4-yl]-*N*-[[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamide

goxalaplاديب

2-[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]acétamide

goxalaplاديب

2-[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]acetamidaC₄₀H₃₉F₅N₄O₃**incyclinidum**

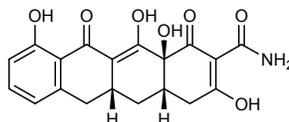
incyclinide

(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*-tetrahidroxil-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidrotetraceno-2-carboxamidaC₁₉H₁₇NO₇

indantadololum

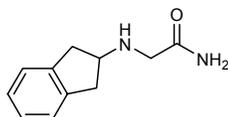
indantadol

2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]acetamide

indantadol

2-[(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)amino]acétamide

indantadol

2-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)amino]acetamidaC₁₁H₁₄N₂O**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 humanoC₆₄₇₂H₉₉₇₂N₁₇₃₂O₂₀₀₄S₄₀**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 tumorale (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-060C₆₃₅₈H₉₈₃₀N₁₆₈₂O₁₉₉₂S₃₈**larotaxelum**

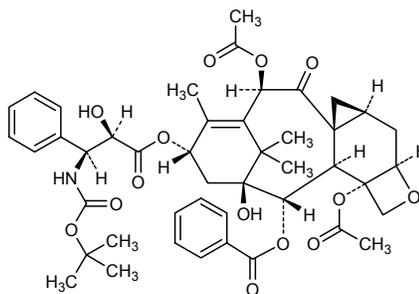
larotaxel

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*R*,3*S*)-3-[(*tert*-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-phenylpropanoate] (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*)-tétrayle

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-tetraïlo

C₄₅H₅₃NO₁₄



lisdexamfetaminum

lisdexamfetamine

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[(2*S*)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide

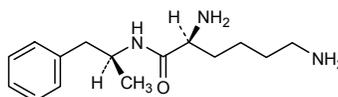
lisdexamfétamine

(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]hexanamida

C₁₅H₂₅N₃O



lodenafili carbonas

lodenafil carbonate

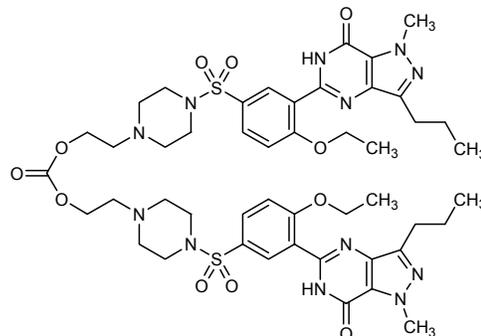
bis(2-{4-[4-éthoxy-3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-4,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)phénylsulfonyl]piperazin-1-yl}éthyl) carbonate

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)phényl]sulfonyl]pipérazin-1-yl]éthyle

carbonato de lodenafilo

carbonato de bis(2-{4-[4-étoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihydro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]piperazin-1-il}etil)

C₄₇H₆₂N₁₂O₁₁S₂

masilukastum
masilukast

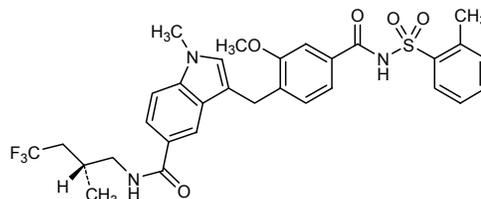
3-[(2-methoxy-4-[(2-methylphenyl)sulfonyl]carbamoyl)phenyl]=methyl-1-methyl-*N*-[(2*R*)-4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl]-1*H*-indole-5-carboxamide

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-metoksi-*N*-[(2*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutil]-1*H*-indol-5-carboxamida

C₃₁H₃₂F₃N₃O₅S

mavacoxibum
mavacoxib

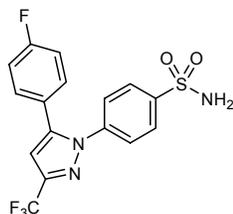
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]=benzenesulfonamide

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]=bencenesulfonamida

C₁₆H₁₁F₄N₃O₂S

nilotinibum
nilotinib

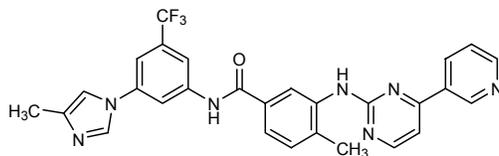
4-methyl-*N*-[3-(4-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)phényl]-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide

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

C₂₈H₂₂F₃N₇O

nimotuzumabum*
nimotuzumab

immunoglobulin G1, anti-(humanized mouse monoclonal hR3 β1 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 β1 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 β1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal hR3 humanizado de ratón

C₆₅₆₆H₁₀₀₈₂N₁₇₄₆O₂₀₅₆S₄₀

obatocloxum
obatoclox

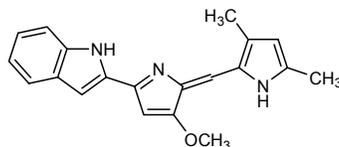
2-[2-[(3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)methylidene]-3-methoxy-2*H*-pyrrol-5-yl]-1*H*-indole

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 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal 2H7 κ -chain, dimer

ocrelizumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD20 humain), dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 2H7

ocrelizumab

immunoglobulina G1, anti-(antígeno CD20 humano) dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón, y la cadena- κ del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón

C₆₄₉₄H₉₉₇₈N₁₇₁₈O₂₀₁₄S₄₆

oglemilastum
oglemilast

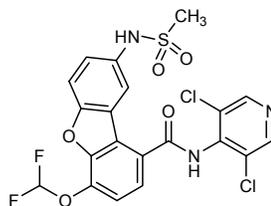
N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-[(methylsulfonyl)amino]dibenzo[*b,f*]furan-1-carboxamide

oglémilast

N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-[(methylsulfonyl)amino]dibenzo[*b,f*]furan-1-carboxamide

oglemilast

N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonyl)amino]dibenzo[*b,f*]furano-1-carboxamida

C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃O₅S

olaparibum
olaparib

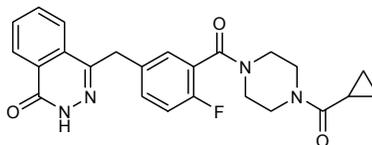
4-[(3-[[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one

olaparib

1-(cyclopropylcarbonyl)-4-[2-fluoro-5-[[4-oxo-3,4-dihydroptalazin-1-yl]méthyl]benzoyl]pipérazine

olaparib

1-(ciclopropilcarbonyl)-4-[2-fluoro-5-[[4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il]metil]benzoil]piperazina

C₂₄H₂₃N₄O₃

orvepitantum
orvepitant

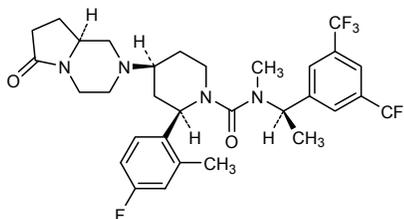
(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydro-1*H*-pyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]piperidine-1-carboxamide

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-oxohexahydro-1*H*-pyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]pipéridine-1-carboxamide

orvepitant

(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-[(8*aS*)-6-oxohexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]piperidina-1-carboxamida

C₃₁H₃₅F₇N₄O₂

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

C₄₆H₇₁N₉O₁₄

H-Tyr—Leu—Glu—Pro—Gly—Pro—Val—Thr—Val—OH

ozarelixum
ozarelix

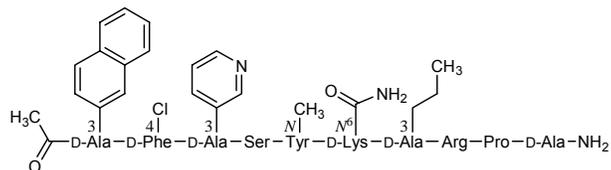
N-acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-seryl-*N*-methyl-L-tyrosyl-*N*^ε-carbamoyl-D-lysyl-L-2-aminohexanoyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide

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*^ε-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-proliil-D-alaninamida

C₇₂H₉₆ClN₁₇O₁₄**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**parogreilum**

parogreil

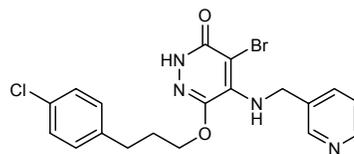
4-bromo-6-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]-5-[(pyridin-3-ylmethyl)=amino]pyridazin-3(2*H*)-one

parogrélil

4-bromo-6-[3-(4-chlorophényl)propoxy]-5-[(piridin-3-ylméthyl)=amino]pyridazin-3(2*H*)-one

parogreילו

4-bromo-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-5-[(piridin-3-ilmetil)=amino]piridazin-3(2*H*)-ona

C₁₉H₁₈BrClN₄O₂

pazopanibum

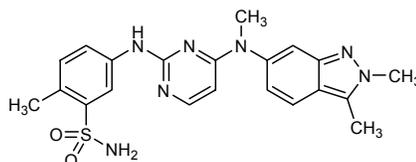
pazopanib

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-metilbencenosulfonamidaC₂₁H₂₃N₇O₂S**relacatibum**

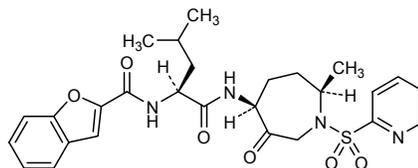
relacatib

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-ilsulfonil)=hexahidro-1*H*-azepin-4-il]carbamoi]butil]-1-benzofuran-2-carboxamidaC₂₇H₃₂N₄O₆S**rilapladibum**

rilapladib

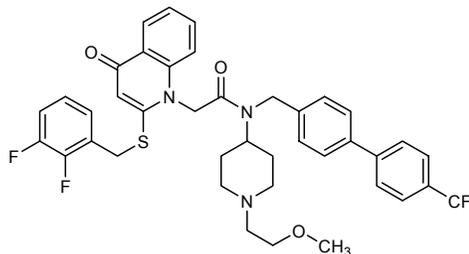
2-(2-[[[(2,3-difluorophenyl)methyl]sulfanyl]-4-oxoquinolin-1(4*H*)-yl]-*N*-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]-*N*-[[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamide

rilapladib

2-[2-[(2,3-difluorobenzyl)sulfanyl]-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

C₄₀H₃₈F₅N₃O₃S**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)

C₅₆₁H₈₈₇N₁₆₉O₁₃₆S₄

```

MKVTVAFNQF  GPNRRVFIKR  VSNVIIHGRR  IDIFASKNFH  40
LQKNTIGTGR  RWKNNRIWLQ  FAKLTGFTLM  GRRLKMPMYI  80
AGYKTFDGRR  VDGIIAAYQN  PASWK                                     105

```

romidepsinum

romidepsin

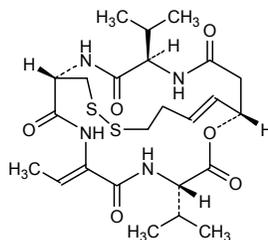
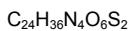
(1S,4S,10S,16E,21R)-7-[(2Z)ethylidene]-4,21-diisopropyl-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

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

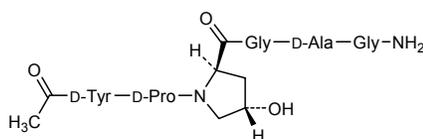
N-acetyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolylglycyl-D-alanyl-glycinamide

rotigaptide

acétyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolylglycyl-D-alanyl-glycinamide

rotigaptida

acetil-D-tirosil-D-prolil-(4*S*)-4-hidroxi-D-proliilglicil-D-alanilglicinamida



sapacitabinum
sapacitabine

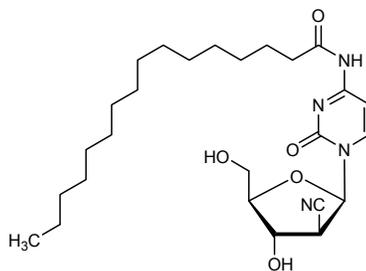
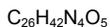
N-[1-(2-cyano-2-deoxy-β-D-arabinofuranosyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]hexadecanamide

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

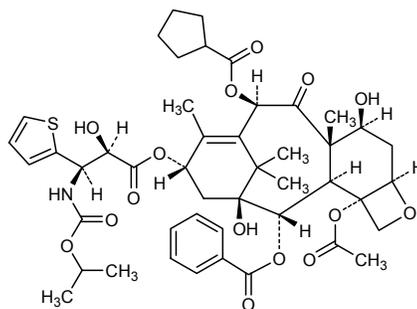
1,7β-dihydroxy-9-oxo-5β,20-epoxytax-11-ene-2α,4,10β,13α-tetrayl
4-acetate 2-benzoate 10-cyclopentanecarboxylate 13-((2*R*,3*R*)-2-
hydroxy-3-(isopropoxycarbonyl)amino]-3-(thiophen-2-yl)propanoate)

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*-cyclodéca[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)carbonil]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*-tetrailo

C₄₆H₅₇NO₁₅S**sitagliptinum**

sitagliptin

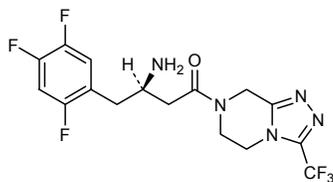
(3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophényl)butan-1-one

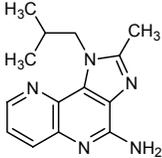
sitagliptine

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-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina

C₁₆H₁₅F₆N₅O

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 α IIb β 3) disulfuro entre el fragmento Fab de la C4G1 cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre-ratón, y la cadena κ del anticuerpo monoclonal hombre-ratón C4G1

C₂₁₀₇H₃₂₅₂N₅₆₂O₆₇₃S₁₂

		QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV
DIQMTQTPST	LSASVGRDVT	SCKASGYAFT	NYLIEWVRQA
I ¹ SCRASQDIN	N ¹ YLNWYQQK	P ¹ GQGLEWIGV	I ¹ YPGSGGTNY
GKAPKLLIYY	TSTLHSGVPS	NEKFKGRVTL	TVDESTNTAY
R ¹ FSGSGSGTD	Y ¹ LT ¹ ISSLQP	MELSSLRSED	TAVYFCARRD
DDFATYFCQQ	GNTLPWTFGQ	GNYGWFAYWG	QGTLVTVSSA
GTKVEVKRTV	AAPSVFIFPP	STKGPSVFPPL	APSSKSTSGG
SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	TAALGCLVKD	YFPEPVTVSW
P ¹ REAKVQWKV	DNALQSGNSQ	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG
ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY
LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	ICNVNHKPSN	TKVDKKEVEK
LSSPVTKSFN	RGEC	SCDKTH	

talotrexinum

talotrexin

2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]=amino]benzamido)butyl]carbamoyl]benzoic acid

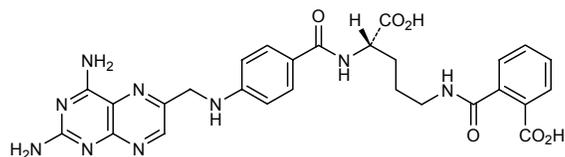
talotrexine

acide 2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[[[(2,4-diaminoptéridin-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

C₂₇H₂₇N₉O₆



telaprevirum

telaprevir

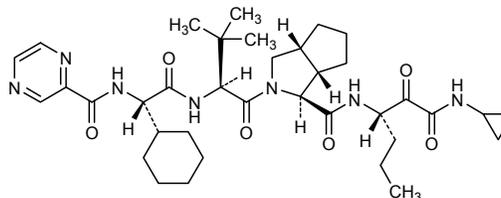
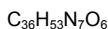
(1S,3aR,6aS)-2-[(2S)-2-[(2S)-cyclohexyl[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetamido]-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(3S)-1-cyclopropylamino]-1,2-dioxohexan-3-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrole-1-carboxamide

telaprévir

(1S,3aR,6aS)-2-[(2S)-2-[[[(2S)-ciclohexil[(pirazinilcarbonyl)amino]=étyl]amino]-3,3-diméthylbutanoyl]-N-[(1S)-1-[(ciclopropilamino)=oacétil]butyl]octahidrociopenta=[c]pirrole-1-carboxamida

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**

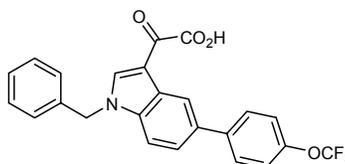
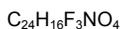
tiplasinin

2-{1-benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-indole-3-yl]-2-oxoacetic acid

tiplasinine

acide [1-benzyl-5-[4-(trifluorométhoxy)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

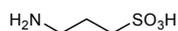
3-aminopropane-1-sulfonic acid

tramiprosate

acide 3-aminopropane-1-sulfonique

tramiprosato

ácido 3-aminopropano-1-sulfónico

**transferrinum aldifitoxum**

transferrin aldifitox

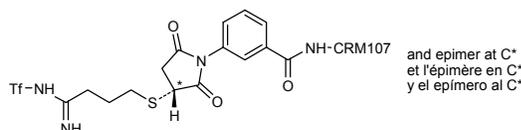
a conjugate of the precursor of human serotransferrin (siderophilin) with a primary amine group used to form an amidine with (4-iminobutane-1,4-diyl)sulfanediy[[3*RS*]-2,5-dioxopyrrolidine-1,3-diyl]-1,3-phenylenecarbonyl and forming an *N*-benzoyl derivative of a primary amine group of diphtheria [550-*L*-phenylalanine]toxin 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)sulfanediy[[3*RS*]-2,5-dioxopyrrolidine-1,3-diyl]-1,3-phénylène-carbonyl 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-diiil)sulfanodiil[(3RS)-2,5-dioxopirrolidina-1,3-diiil]-1,3-fenilenocarbonil ligado a su vez por una función benzamida una amina primaria de la [550-L-fenilalanina]toxina diftérica del *Corynebacterium diphtheriae*-(26-560)-péptido

C₅₉₉₂H₉₃₁₇N₁₆₄₁O₁₈₃₄S₆₃

Tf-NH ₂ =	MRLAVGALLV	CAVLGLCLAV	PKTWRWCAV	SEHEATKQCS
	FRDHMKSVIP	SDGPSVACVK	KASYLDCIRA	IAANEADAVT
	LDAGLVYDAY	LAPNMLKPVV	AEFYGSKEDP	QTFYAVAVV
	KKDSGFQMNQ	LRGKKSCHTG	LGRSAGWNIP	IGLLYCDLPE
	PRKPLEKAVA	NFFSGSCAPC	ADGTFDPQLC	QLCPGCGCST
	LNQYFGYSGA	FKCLKDGAGD	VAQVVKHSTIF	ENLANKADR
	QYELLCCLDNT	RKPVDEYKDC	HLAQVPSHTV	VARSMSGKED
	LIWELLNQAQ	EHFGKDKSKE	FQLFSSPHGK	DLLFKDSAHG
	FLKVPPRMDA	KMYLGYEYVT	AIRNLREGTC	PEAPTDECKP
	VKWQALSHHE	RLKCDSESVN	SVGKIECVSA	ETTEDCIAKI
	MNGEADAMSL	DGGFVYIAGK	CGLVPVLAEN	YNKSDNÇEDT
	PEAGYFAVAV	VKKSASDLTW	DNLKGKKSCH	TAVGRTAGWN
	IPMGLLYNKI	NHCRFDEFFS	EGCAPGSKKD	SSLCKLCMGS
	GLNLCEPNNK	EGYGYTGAF	RCLVEKGDVA	FVKHQTPVQN
	TGGKNPDPA	KNLNEKDYEL	LCLDGTRKPV	EYANCHLAR
	APNHAVVTRK	DKEACVHKIL	RQQQHLFGSN	VTDCSGNFCL
	FRSETKDLLF	RDDTVCLAKL	HDRNTYEKYL	GEEYKAVGN
	LKRCSTSSLL	EACTFRFP		

* glycosylation sites
* sites de glycosylation
* posiciones de glicosilación

H ₂ N-CRM107=	GADDVVDSSK	SFVMENFSSY	HGTPGYVDS	IQKGIQPKKS
	GTQGNVDDW	KGFYSTDNKY	DAAGYSVDNE	NPLSGKAGGV
	VKVYTPGLTK	VLALKVDNAE	TIKKELGLSL	TEPLMEQVGT
	EEFIKRFGDG	ASRVVLSLPP	AEGSSSVEYI	NNWEQAKALS
	VELEINFETR	GKRGDAMYE	YMAQACAGNR	VRRSVGSSLS
	CINLDWDVIR	DKTKKIESL	KEHGPIKNKM	SESPNKTVSE
	EKAKQYLEEF	HQTALHPPEL	SELKTVTGTN	PVFAGANYAA
	WAVNVAQVID	SETADNLEKT	TAALSILPGI	GSVMGIADGA
	VHHNTEEIVA	QSIALSSLMV	AQAIPVGLGEL	VDIGFAAYNF
	VESIINLFQV	VHNSYNRPAY	SPGHKTQPFL	HDGYAVSWNT
	VEDSIIRTGF	QGESGHDIKI	TAENTPLPIA	GVLLPTIPGK
	LDVNSKSTHI	SVNGRKIRMR	CRAIDGDVTF	CRPKSPVYVG
	NGVHANLHVA	FHRSSSEKIH	SNEISSDSIG	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	inmunoglobulina 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 ₃₀₆ O ₃₀₂ S ₅ MAPLAEVGGF LGGLEGLGQQ VGSFLLPPA GERPPLGER RSAAERSARG GPGAAQLAHL HGILRRRQLY CRTGFHLQIL PDGSVQGTTRQ DHSLEFGILEF ISVAVGLVSI RGVDSGLYLG MNDKGELYGS EKLTSECIFR EQFEENWYNT YSSNIYKHGD TGRRYFVALN KDGTPRDGAR SKRHQKFTHF LPRPVDPERV 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

C₂₉₅₉H₄₈₆₀N₈₁₀O₉₆₅S₁₆

AKTIAYDEEA	RRGLERGLNA	LADAVKVTLG	PKGRNVVLEK
KWGAPTITND	GVSIAKEIEL	EDPYEKIGAE	LVKEVAKKTD
DVAGDGTFTA	TVLAQALVRE	GLRNVAAGAN	PLGLKRGIEK
AVEKVTETLL	KGAKEVETKE	QIAATAAISA	GDQSIGDLIA
EAMDKVGNeg	VITVEESNTF	GLQLELTEGM	RFDKGYISGY
FVTDPERQEA	VLEDPYILLV	SSKVSTVKDL	LPLEKVVIGA
GKPLLI AED	VEGEALSTLV	VNKIRGTFKS	VAVKAPFGFD
RRKAMLQDMA	ILTGGQVISE	EVGLTLENAD	LSLLGKARKV
VVTKDETTIV	EGAGDTDAIA	GRVAQIRQEI	ENSDDSDYRE
KLQERLAKLA	GGVAVIKAGA	ATEVELKERK	HRIEDAVRNA
KAAVEEGIVA	GGVTLLQAA	PTLDELKLEG	DEATGANIVK
VALEAPLKQI	AFNSGLEPGV	VAEKVRNLPA	GHGLNAQTGV
YEDLLAAGVA	DPVKVTRSAL	QNAASIAGLF	LTTEAVVADK
PEKEKASVPG	GGDMGGMDFH	MHGDTPTLHE	YMLDLQPETT
DLYCYEQLND	SSEEEDEIDG	PAGQAEPDRA	HYNIVTFCKK
CDSLRLRCVQ	STHVDIRTLE	DLLMGTLGIV	CPICSQKP

vicrivirocum

vicriviroc

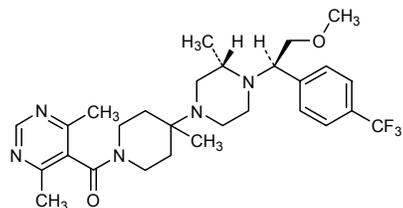
(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl){4-[(3S)-4-[(1R)-2-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-3-methylpiperazin-1-yl]-4-methylpiperidin-1-yl}methanone

vicriviroc

1-[(4,6-diméthylpyrimidin-5-yl)carbonyl]-4-[(3S)-4-[(1R)-2-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-méthylpipéridine

vicriviroc

(4,6-dimetilpirimidin-5-il){4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoksi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}metanona

C₂₈H₃₈F₃N₅O₂**vorinostat**

vorinostat

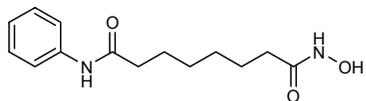
N-hydroxy-N'-phenyloctanediamide

vorinostat

N-hydroxy-N'-phényloctanediamide

vorinostat

N-hidroxi-N'-feniloctanodiamido

C₁₄H₂₀N₂O₃**zibotentanum**

zibotentan

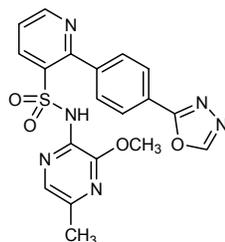
N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phényl]pyridine-3-sulfonamide

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

C₁₉H₁₆N₆O₄S**zotarolimusum**

zotarolimus

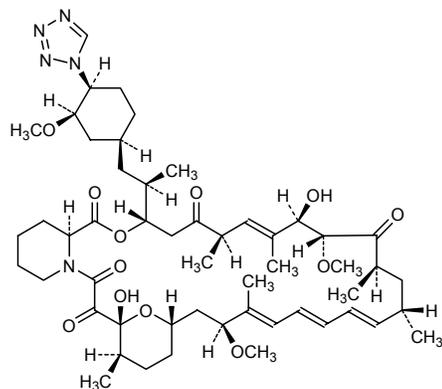
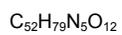
(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-dihydroxy-10,21-dimethoxy-3-((2*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-methoxy-4-(1*H*-tetrazol-1-yl)cyclohexyl]propan-2-yl)-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-3,4,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-octadecahydro-5*H*-23,27-epoxy-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazahentriacontine-1,5,11,28,29(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]oxazahentriacontine-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-dihidroxí-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]oxazahentriacontina-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/suprimase</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>suprimase</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.

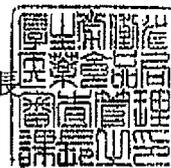


薬食審査発第 0223004 号

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、今般、「国際一般名（INN）に記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

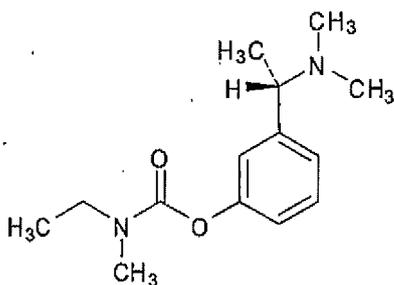
OINNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(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)： リバスタグミン

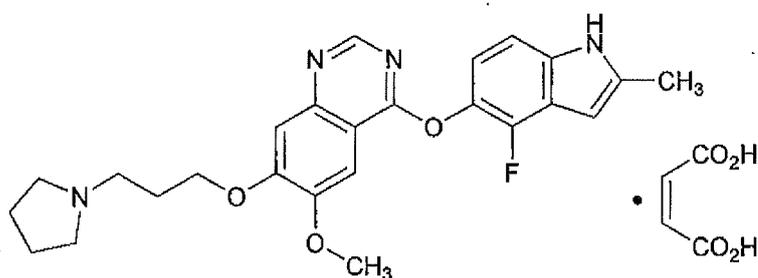
JAN (英名)： Rivastigmine



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

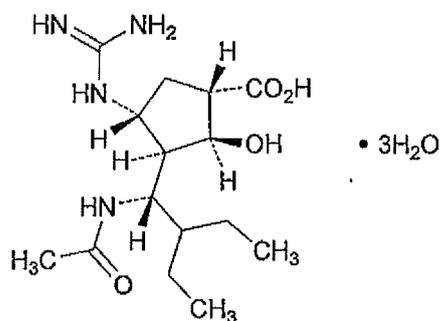


登録番号： 20-2-B2

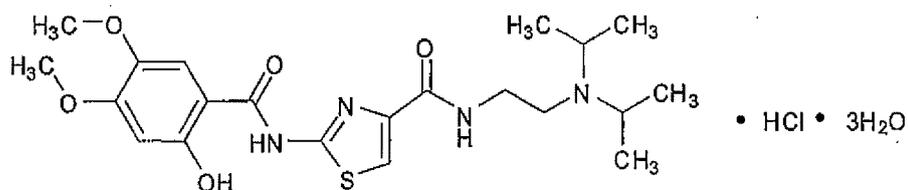
JAN (日本名)： オクレリズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名)： Ocrelizumab (Genetical Recombination)

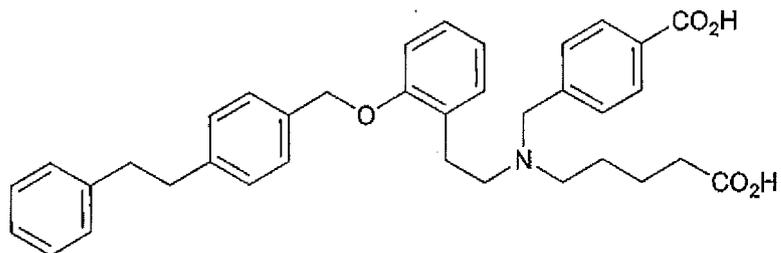
登録番号： 20-2-B3
JAN (日本名)： ペラミビル水和物
JAN (英名)： Peramivir Hydrate



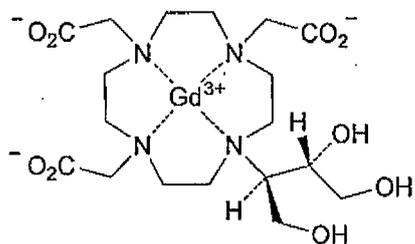
登録番号： 20-2-B4
JAN (日本名)： アコチアミド塩酸塩水和物
JAN (英名)： Acotiamide Hydrochloride Hydrate



登録番号： 20-2-B5
JAN (日本名)： シナシグアト
JAN (英名)： Cinaciguat

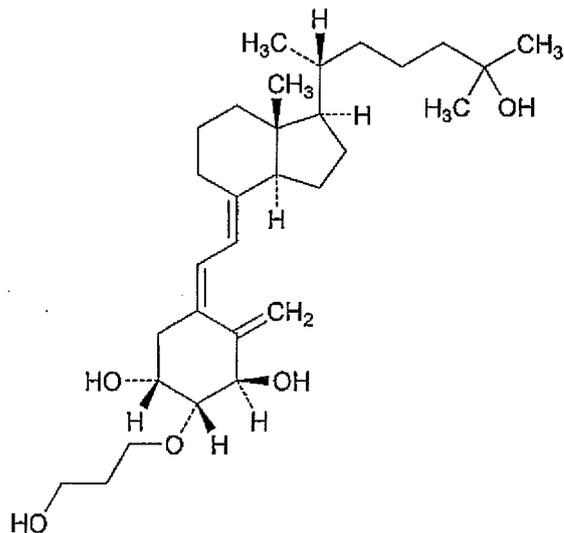


登録番号： 20-2-B6
JAN (日本名)： ガドブトロール
JAN (英名)： Gadobutrol

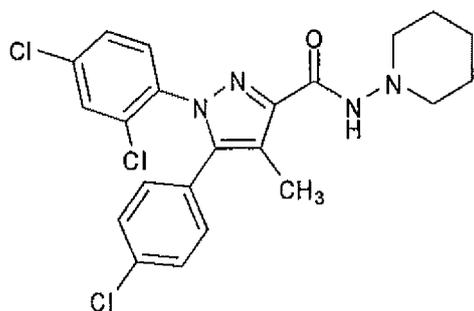


及び鏡像異性体

登録番号： 20-2-B7
JAN (日本名)： エルデカルシトール
JAN (英名)： Eldecalcitol

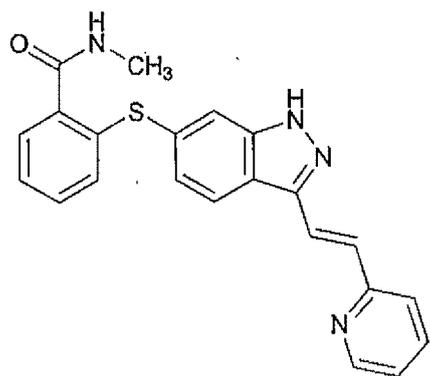


登録番号： 20-2-B8
JAN (日本名)： リモナバント
JAN (英名)： Rimonabant

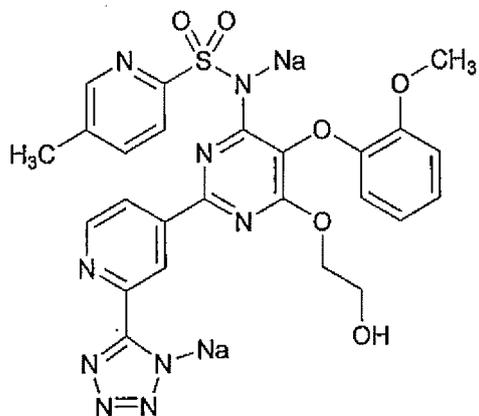


登録番号： 20-3-B1
JAN (日本名)： エクリズマブ (遺伝子組換え)
JAN (英名)： Eculizumab (Genetical Recombination)

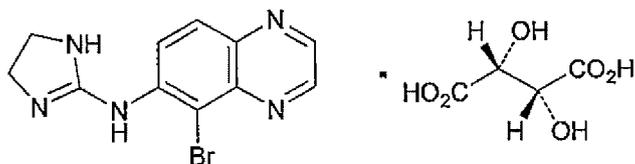
登録番号： 20-3-B2
JAN (日本名)： アキシチニブ
JAN (英名)： Axitinib



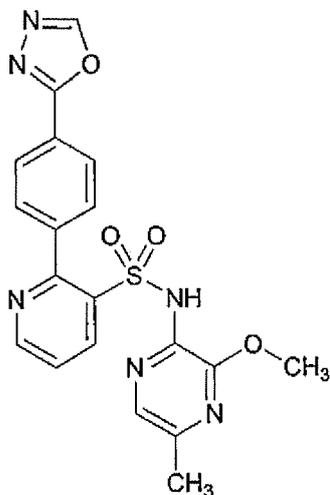
登録番号： 20-3-B3
JAN (日本名)： クラゾセンタンナトリウム
JAN (英名)： Clazosentan Sodium



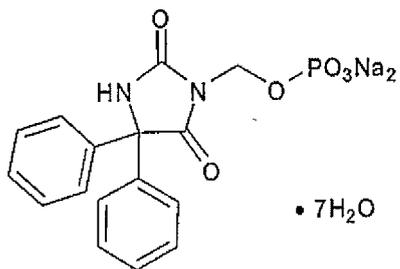
登録番号： 20-3-B4
JAN (日本名)： ブリモニジン酒石酸塩
JAN (英名)： Brimonidine Tartrate



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

<現行>

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	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。															
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。）															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カニクイザル</td> <td>皮下</td> <td>0, 0.3, 3, 30</td> <td>>30</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>					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	
	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																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/月)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カニクイザル</td> <td>12 ヶ月</td> <td>皮下</td> <td>0, 1, 10, 50</td> <td>50</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>					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
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	<p>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 165 例(5.8%)、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。</p>															
会社	製造販売：第一三共株式会社															

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デノスマブ

<追加>

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	骨粗鬆症
用法・用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	プラリア皮下注 60mg シリンジ 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） 60 mg 含有
毒性	
副作用	骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、総症例 881 例中 159 例（18.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症 7 例（0.8%）、背部痛 7 例（0.8%）、 γ -GTP 上昇 7 例（0.8%）、高血圧 7 例（0.8%）、湿疹 6 例（0.7%）、関節痛 5 例（0.6%）等であった。
会社	製造販売：第一三共株式会社

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、A所*、B所*、D所*）				
3.2.S.2	製造				
3.2.S.2.1	Manufacturers		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Overview		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Batches and Scale Definition		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-3	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Manufacturing Process Flow Diagram		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-4	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Cell Culture Process Description		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Purification Process Overview		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-6	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Protein A Chromatography		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-7	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Viral Inactivation and Clarification		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-8	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Cation Exchange Chromatography		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-9	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Hydrophobic Interaction Chromatography		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-10	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Ultrafiltration/Diafiltration		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-11	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Drug Substance Filtration and Fill, Freezing and Storage		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-12	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Product Pool Hold Times		Amgen	—	評価
3.2.S.2.2-13	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Reprocessing During Purification Process		Amgen	—	評価
3.2.S.2.3-1	Control of Materials - Control of Source and Starting Materials of Biological Origin		Amgen	—	評価
3.2.S.2.3-2	Control of Materials - Raw Materials		Amgen	—	評価
3.2.S.2.3-3	Control of Materials - End of Production Cell Bank		Amgen	—	評価
3.2.S.2.3-4	Control of Materials - End of Production Cells and LI		Amgen	—	評価
	TEST FOR THE PRESENCE OF AGAR CULTIVABLE AND NON-AGAR CULTIVABLE MYCOPLASMA			20 年 月	
	IN VITRO ASSAY FOR THE PRESENCE OF VIRAL CONTAMINANTS			20 年 月 ~ 20 年 月	
	TEST FOR THE PRESENCE OF INAPPARENT VIRUSES			20 年 月 ~ 20 年 月	

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
	TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPIC EVALUATION OF CULTURED CELLS	████████	████████	20██年██月 ~ 20██年██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	████████	████████	20██年██月 ~ 20██年██月	
	CELL CULTURE IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION	████████	████████	20██年██月	
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	████████	Amgen	—	評価
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation - 製造所D* (英名)	████████	Amgen	—	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation and/or Evaluation - 製造所D* (英名) : Protocol - Protein A Resin Reuse (D所*)	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.5-3	Process Validation and/or Evaluation - 製造所D* (英名) : Protocol - CEX Resin Reuse (D所*)	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.5-4	Process Validation and/or Evaluation - 製造所D* (英名) : Protocol - HIC Resin Reuse (D所*)	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.5-5	Process Validation and/or Evaluation - 製造所D* : Protocol - UF/DF Membrane Reuse (D所*)	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.5-6	Process Validation and/or Evaluation - 製造所D* : Protocol - Viral Filtration Reprocessing (D所*)	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development - Process Development History	████████	Amgen	—	評価
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development - Comparability	████████	Amgen	—	評価
3.2.S.2.6-3	Denosumab Drug Substance Manufactured Using the CP2 Process at 製造所D* (D所*) Compared to Drug Substance Manufactured at 製造所A* (英名) (A所*) and 製造所B* (英名) (B所*)	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.6-4	Denosumab D所* Drug Product Comparability Report Evaluating Commercial Drug Substance to D所* Site Drug Substance	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.6-5	Denosumab 120 mg Drug Product Comparability Report Evaluating Commercial Drug Substance Manufactured at D所*	████████	Amgen	20██/██/██	評価
3.2.S.2.6-6	Manufacturing Process Development - Process Characterization Introduction	████████	Amgen	—	評価
3.2.S.2.6-7	Manufacturing Process Development - Cell Culture Process Characterization	████████	Amgen	—	評価
3.2.S.2.6-8	Manufacturing Process Development - Purification Process Characterization	████████	Amgen	—	評価

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	原薬の管理				
3.2.S.4.4	Batch Analyses		Amgen	—	評価
3.2.S.7	安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions		Amgen	—	評価
3.2.S.7.3-1	Stability Data		Amgen	—	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at -30C, D所*		Amgen	—	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at -30C, A所*		Amgen	—	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at -30C, B所*		Amgen	—	評価
3.2.S.7.3-5	Stability Data : 70 mg/mL Drug Substance at ■ C, D所*		Amgen	—	評価
3.2.P	製剤 (プラリア 60 mg、充てん済シリンジ剤)				
3.2.P.1	製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1-1	Components of Drug Product [60 mg/mL PFS] - Overview		Amgen	—	評価
3.2.P.2.1-2	Components of Drug Product [60 mg/mL PFS] - Drug Substance		Amgen	—	評価
3.2.P.2.1-3	Components of Drug Product [60 mg/mL PFS] - Excipients		Amgen	—	評価
3.2.P.2.2-1	Drug Product [60 mg/mL PFS] - Formulation Development		Amgen	—	評価
3.2.P.2.2-2	Drug Product [60 mg/mL PFS] - Overages		Amgen	—	評価
3.2.P.2.2-3	Drug Product [60 mg/mL PFS] - Physicochemical and Biological Properties		Amgen	—	評価
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development [60 mg/mL PFS] - Manufacturing Process History		Amgen	—	評価
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development [60 mg/mL PFS] - Comparability		Amgen	—	評価
3.2.P.2.3-3	Denosumab Drug Product Vial ■ mg/mL ■ mL fill to Pre-filled Syringe 60 mg/mL 1 mL fill		Amgen	20■■年■■月	評価
3.2.P.2.3-4	Denosumab (AMG 162) C所* versus D所* , 60 mg/mL Prefilled Syringe Drug Product Site Change Comparability Report		Amgen	20■■年■■月	評価
3.2.P.2.3-5	Manufacturing Process Development [60 mg/mL PFS] - Lot History		Amgen	—	評価
3.2.P.2.3-6	Manufacturing Process Development [60 mg/mL PFS] - Investigational Formulations		Amgen	—	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.2.6	Compatibility [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価

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.3	製造				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Process Flow Diagram		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Batch Numbering		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-3	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Drug Substance Thaw		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-4	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Formulation Buffer Preparation		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Formulation Process		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-6	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Filtration, Filling, and Inspection		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-7	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Labeling and Packaging		Amgen	—	評価
3.2.P.3.3-8	Description of Manufacturing Process and Process Controls [60 mg/mL PFS] - Reprocessing		Amgen	—	評価
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation [60 mg/mL PFS]: Report - Extractable Substances Documentation			20██/██	評価
3.2.P.3.5-3	Membrane Compatibility Screening Report			20██/██	評価
3.2.P.3.5-4	MICROBIAL RETENTION VALIDATION STUDY REPORT			20██/██	評価
3.2.P.3.5-5	Product Bubble Point Ratio Determination Report			20██/██	評価
3.2.P.3.5-6	Process Validation and/or Evaluation [60 mg/mL PFS] - Transportation Validation		Amgen	—	評価
3.2.P.4	添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	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	製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specifications [60 mg/mL PFS]	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Overview	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Sterility	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Volume	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Subvisible Particulates	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Subvisible Particulates (Low Volume)	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - ██████	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Analytical Procedures Used During Development	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Overview	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Sterility	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Volume Determination	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Subvisible Particulates	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Subvisible Particulates (Low Volume)	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-6	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - ██████	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-7	Validation of Analytical Procedures [60 mg/mL PFS] - Analytical Procedures Used During Development	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.3-8	Validation of A0404: Spectrophotometric Determination of Polysorbate 20 (AMG 162)	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [60 mg/mL PFS]	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities [60 mg/mL PFS]	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications [60 mg/mL PFS]	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.5.6-2	Calculation of tolerance intervals for AMG 162 drug substance and drug product parameters	██████	Amgen	20██年██月	評価
3.2.P.5.6-3	Confirmation of Acceptability of the Specifications for AMG 162 Drug Product 60 mg/mL (1.0 mL Syringe Fill) Through Lot-to-lot Analysis	██████████	第一三共	20██年██月 ～ 20██年██月	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials [60 mg/mL PFS]	██████	Amgen	—	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系				
3.2.P.7-1	Container Closure System [60 mg/mL PFS]	██████████	Amgen	—	評価
3.2.P.7-2	医療機器製造販売届書：ニードルガード	██████	██████	—	参考

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.7-3	医療機器製造販売届出事項変更届書：ニードルガード			—	参考
3.2.P.8	安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.8.3-1	Stability Data [60 mg/mL PFS]		Amgen	—	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data [60 mg/mL PFS] : at the Recommended Storage Condition of 5C		Amgen	—	評価
3.2.P.8.3-3	Stability Data [60 mg/mL PFS] : at the Accelerated Storage Condition of 29C		Amgen	—	評価
3.2.P.8.3-4	Stability Data [60 mg/mL PFS] : at the Stressed Storage Condition of 37C		Amgen	—	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、D所*）				
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment - 製造所D* - Drug Substance		Amgen	—	評価
3.2.A.1-2	Facilities and Equipment - DrawingD所* 00-X-100-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-101-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-4	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-102-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-5	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-201-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-6	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-202-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-7	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-301-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-8	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-302-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-9	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-401-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-10	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-402-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-11	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-501-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-12	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-502-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-13	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-701-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-14	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-702-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-15	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-721-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-16	Facilities and Equipment - DrawingD所* 06-X-723-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-17	Facilities and Equipment - 製造所D* - Drug Product		Amgen	—	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.1-18	Facilities and Equipment - DrawingD所* A-100		Amgen	—	評価
3.2.A.1-19	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-101-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-20	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-102-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-21	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-102-S01		Amgen	—	評価
3.2.A.1-22	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-103-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-23	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-121-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-24	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-122-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-25	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-123-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-26	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-124-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-27	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-125-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-28	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-126-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-29	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-127-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-30	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-128-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-31	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-129-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-32	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-141-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-33	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-142-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-34	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-143-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-35	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-144-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-36	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-145-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-37	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-146-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-38	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-147-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-39	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-148-S00		Amgen	—	評価
3.2.A.1-40	Facilities and Equipment - DrawingD所* 01-X-149-S00		Amgen	—	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、プラリア 60 mg、充てん済シリンジ剤、D所*)				
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation		Amgen	—	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.2-2	Transmission Electron Microscopic Evaluation of Biological Fluids (AD36XJ.013003.PAI)	██████████	██████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
3.2.A.2-3	Transmission Electron Microscopic Evaluation of Biological Fluids (AD36XK.013003.PAI)	██████████	██████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
3.2.A.2-4	Transmission Electron Microscopic Evaluation of Biological Fluids (AD36XL.013003.PAI)	██████████	██████████	20██年██月 ~ 20██年██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	International Safe Transit Association 3A 2008. Pakaged-products for parcel delivery system shipment 70 kg (150 lb) or less. East Lansing, Mi.				
3.3.1-3	NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods, http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/ , Section 7.2.6.3. 01 May 2006.				
3.3.1-4	Graybill FA. Theory and application of the linear model. Duxbury Publishing. 1976;270-275				
3.3.1-5	Yoo EM, Wims LA, Chan LA, Morrison SL. Human IgG2 can form covalent dimmers. The Journal of Immunology. 2003;170:3134-3138.				
3.3.1-6	Powell MF, Nguyen T, Baloian L. Compendium of excipients for parenteral formulations. J Pharm Sci Tech. 1998;52(5):238-311.				
3.3.1-7	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.				

デノスマブ

第3部 品質に関する文書 提出すべき資料がない項目リスト

項目番号	項目名
3.2.S.1	一般情報
3.2.S.3	特性
3.2.S.4.1	規格及び試験方法
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性
3.2.S.5	標準品又は標準物質
3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.R	各極の要求資料

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	██████████ et al.	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	Comparison of Two Anti-Resorptive Therapies (Alendronate Versus AMG 162 Monoclonal Anti-RANKL Antibody) on Murine Fracture Healing	██████████ et al.	██████████	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	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-3	Effect of OPG-Fc on Tumor Burden and Osteolysis in MDA231-F11Luc Bone Metastasis Model in Female Athymic Nude Mice, Prevention Setting	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-4	Effect of OPG-Fc on Tumor Burden, Osteolysis, and Survival in MDA231-F11Luc Bone Metastasis Model in a Therapeutic Setting	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-5	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	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-6	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	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価

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
4.2.1.2-7	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	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-8	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
4.2.1.2-9	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
4.2.1.2-10	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
4.2.1.2-11	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
4.2.1.2-12	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
4.2.1.2-13	The Effect of OPG-Fc on Neovascularization in the Rat Corneal Disk Implant Model of Angiogenesis	██████████, et al.	Amgen	20██年██月	評価
4.2.1.2-14	The Effect of OPG-Fc on Neovascularization in the Rat Corneal Disk Implant Model of Angiogenesis	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-15	The Effect of OPG-Fc on Neovascularization in the Rat Corneal Disk Implant Model of Angiogenesis	██████████, et al.	Amgen	20██年██月	評価
4.2.1.2-16	AMG 162: A Monthly Subcutaneous Injection Osteoporosis Prevention Study for 16 Months in the Cynomolgus Monkey	██████████	██████████	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-17	The Effects of OPG-Fc, RANK-Fc, or Alendronate on Tooth Eruption and on Bone Density, Geometry, and Strength in Neonatal Rats	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-18	The Effects of OPG-Fc or Alendronate on Tooth Eruption and On Bone Density, Geometry and Strength in Neonatal Rats: A Recovery Study	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-19	Long Bone Geometry in 1- and 2-month-old Transgenic Sprague-Dawley Rats Overexpressing the Soluble RANKL Inhibitor OPG During Growth and Development	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価
4.2.1.2-20	Dose-Dependent Effects of OPG-Fc on Tooth Eruption, Bone Growth and Bone Strength in Neonatal Rats	██████████, et al.	Amgen	20██年██月 ~ 20██年██月	評価

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
4.2.1.3	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 FcRn 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
4.2.2.2-5	Absorption, Distribution, and Excretion in Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration of ¹²⁵ I-AMG 162			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.2-6	A Single-Dose Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of AMG 162 in Cynomolgus Monkeys		Amgen	20 年 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			20 年 月 ~ 20 年 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			20 年 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			20 年 月	評価

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
4.2.2.7	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	██████████	Amgen	20██年█月	評価
4.2.2.7-2	A Single-Dose Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of AMG 162 in Cynomolgus Monkeys	██████████	Amgen	20██年█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	██████████	██████████	20██年█月 ~ 20██年█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	██████████	██████████	20██年█月 ~ 20██年█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	██████████	██████████	20██年█月 ~ 20██年█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	██████████	██████████	20██年█月 ~ 20██年█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	██████████	██████████	20██年█月 ~ 20██年█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				
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

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	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. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1998;250:229-234.				
4.3-2	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. <i>Nature.</i> 1997;390:175-179.				
4.3-3	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>The Prostate.</i> 2008;68:92-104.				
4.3-4	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. <i>Immunity.</i> 2003;19:849-861.				
4.3-5	Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM, Pal B, Wu D, Simpson ER, Yasuda H, Smyth GK, Martin TJ, Lindeman GJ, Visvader JE. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. <i>Nature.</i> 2010;465:798-802.				
4.3-6	Atkins GJ, Haynes DR, Geary SM, Loric M, Crotti TN, Findlay DM. Coordinated cytokine expression by stromal and hematopoietic cells during human osteoclast formation. <i>Bone.</i> 2000;26:653-661.				
4.3-7	Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y. TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. <i>J Exp Med.</i> 1999;189:1025-1031.				
4.3-8	Bakheet SM, Hammami MM, Hemidan A, Powe JE, Bajaafar F. Radioiodine secretion in tears. <i>J Nucl Med.</i> 1998;39(8):1452-1454.				
4.3-9	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. <i>J.Clin. Invest.</i> 1993; 92:2577-2586.				
4.3-10	Barbaroux JB O, Beleut M, Briskin C, Mueller CG, Groves RW. Epidermal receptor activator of NF-kappaB ligand controls Langerhans cells numbers and proliferation. <i>J Immunol.</i> 2008;181:1103-1108.				
4.3-11	Bateman TA, Dunstan CR, Ferguson VL, Lacey DL, Ayers RA, Simske SJ. Osteoprotegerin Mitigates Tail Suspension-Induced Osteopenia. <i>Bone.</i> 2000;26(5):443-449.				
4.3-12	Beleut M, Rajaram RD, Caikovski M, Ayyanan A, Germano D, Choi Y, Schneider P, Briskin C. Two distinct mechanisms underlie progesterone-induced proliferation in the mammary gland. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2010;107:2989-2994.				
4.3-13	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. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2006;26:2117-2124.				
4.3-14	Boissy P, Destaing O, Jurdic P. RANKL induces formation of avian osteoclasts from macrophages but not from macrophage polykaryons. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2001;288(2):340-346.				
4.3-15	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.				
4.3-16	Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. <i>Nature.</i> 2003;423(6937):337-342.				
4.3-17	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.				
4.3-18	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.				
4.3-19	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.				
4.3-20	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.				
4.3-21	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.				
4.3-22	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.				

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
4.3-23	Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, Greten FR, Johnson R, Schmidt EV, Karin M. IKK provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. <i>Cell</i> . 2001;107:763-775.				
4.3-24	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.				
4.3-25	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.				
4.3-26	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.				
4.3-27	Coffey GP, Fox JA, Pippig S, et al. Tissue distribution and receptor-mediated clearance of anti-CD11a antibody in mice. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2005;33(5):623-629.				
4.3-28	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? <i>Int. J. Cancer</i> . 2006;118:1901-1908.				
4.3-29	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharm Res</i> . 1993;10(7):1093-1095.				
4.3-30	Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. <i>J Pharmacokinetic Biopharm</i> . 1993;21(4):457-478.				
4.3-31	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. <i>Cancer</i> . 2004;100: 892-899.				
4.3-32	Dorato MA, Engelhardt JA. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues and definition(s). <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> . 2005;42:265-274.				
4.3-33	Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. <i>Genes Dev</i> 1999;13:2412-2424.				
4.3-34	Drevon-Gaillot E, Perron-Lepage MF, Clement C, Burnett R. A review of background findings in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) from three different geographical regions. <i>Exp Toxicol Pathol</i> . 2006;58:77-88.				
4.3-35	Droz-Desprez D, Azou C, Bordigoni P, Bonneure-Mallet M. Infantile osteoporosis : a case report on dental findings. <i>J Oral Pathol Med</i> . 1992;21:422-425.				
4.3-36	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. <i>J Bone Min Res</i> . 1997;12:S136.				
4.3-37	Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. <i>Cell</i> . 2000;103:41-50.				
4.3-38	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 deposition in a murine model of glucocorticoid-induced osteoporosis. <i>Bone</i> . 2009;44,P447				
4.3-39	Gomes MF, Rangel DC, Starling C, Goulart M. Familial malignant osteopetrosis in children: a case report. <i>Spec Care Dentist</i> . 2006;26:106-110.				
4.3-40	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.				
4.3-41	Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al.. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. <i>Nature</i> . 2010;468(7320):103-107				
4.3-42	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.				
4.3-43	Greaves P. <i>Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation</i> . 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier;2000:254-268, 372-380.				
4.3-44	Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. <i>J Dent Res</i> . 1998;77:8-15.				

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
4.3-45	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.				
4.3-46	Helas S, Goettsch C, Schoppet M, Zeitz U, Hempel U, Moraweitz H, Kostenuik PJ, Erben RG, Hofbauer LC. Inhibition of receptor activator of NFκB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. <i>Am J Path</i> . 2009;175(2):473-478.				
4.3-47	Hofbauer LC, Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. <i>Eur J Endocrinol</i> . 1999;141:195-210.				
4.3-48	Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor-κB ligand and their differential expression in bone and thymus. <i>Endocrinology</i> . 2001;142:1419-1426.				
4.3-49	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.				
4.3-50	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.				
4.3-51	Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. <i>Nature</i> . 2006;440:692-696.				
4.3-52	Joshi PA, Jackson HW, Birstain AG, Di Grappa MA, Mote PA, Clarke CL, Stingl J, Waterhouse PD, Khokha R. Progesterone induces adult mammary stem cell expansion. <i>Nature</i> . 2010;465:803-807.				
4.3-53	Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is th ϕ ₂ -microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1996;93(11):5512-6.				
4.3-54	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.				
4.3-55	Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. <i>Endo Rev</i> . 2008;29(2):155-92.				
4.3-56	Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, Santer P, Mayr A, Xu Q, Willet J. Soluble receptor activator of nuclear factorκB ligand and risk for cardiovascular disease. <i>Circulation</i> . 2007;116(4):385-391.				
4.3-57	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.				
4.3-58	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.				
4.3-59	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.				
4.3-60	Kimmel DB. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. <i>Osteoporosis</i> . San Diego: Academic Press. 1996.p 671-690.				
4.3-61	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.				
4.3-62	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.				
4.3-63	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.				
4.3-64	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>J Bone Min Res</i> . 2009;24(2):182-195.				
4.3-65	Kostenuik PJ, Smith SY, Jollette J, et al. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody. <i>Bone</i> . 2011 Aug;49(2):151-161.				
4.3-66	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.				

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
4.3-67	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.				
4.3-68	Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune response and bone physiology. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2008;1143:123-50.				
4.3-69	Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. <i>Br J Cancer.</i> 2005;93(suppl 1):S16-22.				
4.3-70	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(4):1566-1571.				
4.3-71	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. <i>J Pharm Sci.</i> 2004;93:2645-2668.				
4.3-72	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.				
4.3-73	Marks SC. Tooth eruption depends on bone resorption: experimental evidence from osteopetrotic (Ia) rats. <i>Metab Bone Dis Relat Res.</i> 1981;3:107-115.				
4.3-74	Martin TJ and Gillespie MT. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL): another link between breast and bone. <i>Trends Endocrinol Metab.</i> 2001;12(1):2-4.				
4.3-75	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 Ed.</i> 2008;19(8): 1021-1034.				
4.3-76	McGonigle JS, Giachelli CM, Scatena M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. <i>Angio.</i> 2009;12:35-46.				
4.3-77	Mebius, RE. Organogenesis of lymphoid tissues. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2003;3:292-303.				
4.3-78	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.				
4.3-79	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.				
4.3-80	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.				
4.3-81	Min JK, Kim YM, Kim YM, Kim EC, Gho YS, Kang IJ, 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.				
4.3-82	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.				
4.3-83	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.				
4.3-84	Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2000a;97:12329-12333.				
4.3-85	Mitcheson JS, Chen J, Sanguinetti MC. Trapping of the methanesulfonanilide by closure of a HERG potassium channel activation gate. <i>J Gen Physiol.</i> 2000b;115:229-240.				
4.3-86	Moghaddam A, Rosenzweig M, Lee-Parriz 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.				
4.3-87	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.				
4.3-88	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.				

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
4.3-89	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.				
4.3-90	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.				
4.3-91	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.				
4.3-92	Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2003;100(17):9744-9749.				
4.3-93	Olejniczak K, Gunzel P, Bass R. Preclinical testing strategies. <i>Drug Information Journal</i> . 2001;35:321-336.				
4.3-94	Ominsky MS, Kostenuik PJ, Cranmer P, Smith SY, Atkinson JE. The RANKL inhibitor OPG-Fc increases cortical and trabecular bone mass in young gonad-intact cynomolgus monkeys. <i>Osteoporos Int</i> . 2007;18:1073-1082.				
4.3-95	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. <i>J Bone Miner Res</i> . 2008; 23:672-682.				
4.3-96	Ominsky MS, Stolina M, Li X, Corbin TJ, Asuncion FJ, Barrero M, Niu Q-T, Dwyer D, Adamu S, Warmington 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. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24(7):1234-1246.				
4.3-97	Ominsky MS, Stouch B, Schroeder J, et al. Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys. <i>Bone</i> . 2011 Aug;49(2):162-173				
4.3-98	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. <i>Endocrinology</i> . 2009;150(11):4823-4834.				
4.3-99	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. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2009;29:1478-1480.				
4.3-100	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. <i>Circ Res</i> . 2009;104:1041-1048.				
4.3-101	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> . 2001a;21:1610-1616.				
4.3-102	Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2001b;21:817-824.				
4.3-103	Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - a hypothesis. <i>Calcif Tissue Int</i> . 1981;33:349-351.				
4.3-104	Romas E, Sims NA, Hards DK, et al. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. <i>Am J Pathol</i> . 2002;161:1419-1427.				
4.3-105	Ross AB, Bateman TA, Kostenuik PJ, Ferguson VL, Lacey DL, et al. The effects of osteoprotegerin on the mechanical properties of rat bone. <i>J Mat Sci Mat Med</i> . 2001;12:583-588.				
4.3-106	Sasseville VG, Diters RW. Impact of infections and normal flora in nonhuman primates on drug development. <i>ILAR J</i> . 2008;49(2):179-190.				
4.3-107	Schramek D, Leibbrandt A, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. <i>Nature</i> . 2010:98-102.				
4.3-108	Seeman E, Delmas PD. Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility. <i>N Engl J Med</i> . 2006;354(21):2250-2261.				
4.3-109	Seifert MF. Abnormalities in bone cell function and endochondral ossification in the osteopetrotic toothless rat. <i>Bone</i> . 1996;19:329-338.				
4.3-110	Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2005;352:154-164.				
4.3-111	Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. <i>Cell</i> . 1997;89:309-319.				

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
4.3-112	Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2002;57(5):559-574.				
4.3-113	Srivastava S, Matsuda M, Hou Z, Bailey JP, Kitazawa R, Herbst MP, Horseman ND. Receptor activator of NFκB ligand induction via Jak2 and Stat5 in mammary epithelial cells. <i>J Biol Chem</i> . 2003;278(46):46171-46178.				
4.3-114	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.				
4.3-115	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. <i>J Bone Min Res</i> . 2005;20:1756-1765.				
4.3-116	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.				
4.3-117	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-TNFα or anti-IL-1 therapies. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2009;11:R187.				
4.3-118	Su AI, Wilyshire 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. <i>PNAS</i> . 2004;101(16):6062-6067.				
4.3-119	Takeuchi A, Shirakawa T, Toyoda Y, Tabata H, et al. Myocardial necrosis related to hydrochlorothiazide-induced hypokalemia in cynomolgus monkeys. <i>J Toxicol Sci</i> . 2008;33:657-666.				
4.3-120	Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. <i>Nat Rev Genet</i> . 2003;4:638-649.				
4.3-121	Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Okamoto R, Tsuchiya K, et al. RANK-RANKL Signaling Pathway Is Critically Involved in the Function of CD4 ⁺ CD25 ⁺ Regulatory T Cells in Chronic Colitis. <i>J Immunol</i> . 2009;182:6079-6087.				
4.3-122	Truneh A, Sharma S, Silverman C, et al. Temperature-sensitive Differential Affinity of TRAIL for Its Receptors. DR5 IS THE HIGHEST AFFINITY RECEPTOR. <i>J Biol Chem</i> . 2000;275:23319-23325.				
4.3-123	Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. <i>Vaccine</i> . 2003;21:3374-3376.				
4.3-124	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 mutation in the rat Csf1 gene: evidence of a crucial role for CSF-1 in osteoclastogenesis and endochondral ossification. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2002;99:14303-14308.				
4.3-125	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 cardiovascular safety evaluations of biologics. <i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> . 2008;58:72-76.				
4.3-126	Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. <i>Prog Allergy</i> . 1969;13:1-110.				
4.3-127	Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Prostate Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. <i>J Urol</i> . 1997;158:1623-1624.				
4.3-128	Wise GE, Fan W. Changes in tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bony crypts of rat molars during tooth eruption. <i>J Dent Res</i> . 1989;68:150-156.				
4.3-129	Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. <i>Orthod Craniofac Res</i> . 2009;12:67-73.				
4.3-130	Wojtuszczyzn 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. <i>Transplant International</i> . 2009;22:931-939.				
4.3-131	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. <i>J Exp Med</i> . 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
4.3-132	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. <i>J Biol Chem.</i> 1997b;272(40):25190-25194.				
4.3-133	Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. <i>Nature.</i> 2000;407:242-248.				
4.3-134	Zou A, Curran ME, Keating MT, Sanguinetti MC. Single HERG delayed rectifier K ⁺ channels expressed in <i>Xenopus</i> oocytes. <i>Am J Physiol.</i> 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	毒性の発生机序に関する試験
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

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* (英名) (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* (英名) (所*) and Denosumab製造所C* (英名) (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 20050146 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Parallel Group Study in Healthy Volunteers to Assess the Bioequivalence of Denosumab After Subcutaneous (SC) Administration With a Pre-filled Syringe (PFS) Versus a Graduated Syringe	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 106781 - Clinical Bioanalytical Summary for Study 20050146 - CTx	■	Amgen	20■年■月	評価
	Study 106781 - Clinical Bioanalytical Summary for Study 20050146 - 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

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
5.3.1.4-7	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
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
5.3.3.3	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	██████████ 他11施設	20██年██月 ~ 20██年██月	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
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.4-1	Study 20050241 - A Randomized Study to Evaluate Safety of Transitioning From Alendronate to A Single Dose of Denosumab in Postmenopausal Women With Low Bone Mass	Amgen	██████████ ██████████	20██年█月 ~ 20██年█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██年█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 20050172 - Dose Response Study of AMG 162 (denosumab) in Subjects With Osteoporosis – A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Response Study of AMG 162 (denosumab) in Japanese Postmenopausal Osteoporotic Subjects	Amgen	██████████ 、 他20施設	20██年█月 ~ 20██年█月	評価
5.3.4.2-2	Study 20010223 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of AMG 162 in the Treatment of Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density	Amgen	██████████ 、 他28医療機関	20██年█月 ~ 20██年█月	参考
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	AMG162-A-J301(二重盲検期) - ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたAMG 162 (denosumab) のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験	第一三共	██████████ 、 他121施設	20██年█月 ~ 20██年█月	評価
5.3.5.1-2	AMG162-A-J301(長期) - ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたAMG 162 (denosumab) のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験	第一三共	██████████ 、 他121施設	20██年█月 ~ 20██年█月	評価
5.3.5.1-3	Study 20030216 - A Study to Evaluate Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. FREEDOM (Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months)	Amgen	██████████ 、 他213施設	20██年█月 ~ 20██年█月	参考
5.3.5.1-4	Study 20040132-24M - A Randomized Double-Blind Study to Evaluate Denosumab in the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis (DENosumab FortifiEs BoNe Density – The DEFEND Trial)	Amgen	██████████ 、 他20施設	20██年█月 ~ 20██年█月	参考

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
5.3.5.1-5	Study 20040132-48M - A Randomized Double-Blind Study to Evaluate Denosumab in the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis (DENOSUMAB FORTIFIERS BoNe Density – The DEFEND Trial)	Amgen	他20施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-6	Study 20050141 - A Randomized, Double-Blind Study to Compare the Efficacy of Treatment with Denosumab versus Alendronate Sodium in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density	Amgen	他85施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-7	Study 20050234 - A Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Transitioning Therapy from Alendronate to Denosumab (AMG 162) in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab – The STAND Trial)	Amgen	他41施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-8	Study 20050179 - A Multicenter, Randomized Placebo Controlled Pilot MicroCT Study to Estimate the Effect of Treatment with Denosumab (AMG 162) and Alendronate Sodium in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density	Amgen	他8施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-9	Study 20040135 -24M - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate AMG 162 in the Treatment of Bone Loss in Subjects Undergoing Aromatase Inhibitor Therapy for Nonmetastatic Breast Cancer	Amgen	他52施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-10	Study 20040135-48M - A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate AMG 162 in the Treatment of Bone Loss in Subjects Undergoing Aromatase Inhibitor Therapy for Non-metastatic Breast Cancer	Amgen	他52施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-11	Study 20040138-36M - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate AMG 162 in the Treatment of Bone Loss in Subjects Undergoing Androgen-deprivation Therapy for Nonmetastatic Prostate Cancer	Amgen	他155施設	20 年 月 ～ 20 年 月	参考
5.3.5.1-12	Study 20040138-60M - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate AMG 162 in the Treatment of Bone Loss in Subjects Undergoing Androgen-deprivation Therapy for Nonmetastatic Prostate Cancer	Amgen	他155施設	20 年 月 ～ 20 年 月	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
5.3.5.1-13	Study 20080098 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Denosumab versus Placebo in Males with Low Bone Mineral Density (A Multicenter Randomized Double Blind Placebo Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of DenosumAb versus Placebo in Males with Osteoporosis -The ADAMO Trial)	Amgen	██████、 他26施設	20██年██月 ～ 20██年██月	参考
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 Analysis of Safety	—	—	—	評価
5.3.5.3-2	Integrated Immunogenicity Report	—	—	—	評価
5.3.5.3-3	PMO/HALT-Integrated Summary of Safety	—	—	—	参考
5.3.5.3-4	PMO/HALT-Immunogenicity Overview	—	—	—	参考
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書				
5.3.5.4-1	Study 20060289 - An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis	Amgen	██████、 他179施設	20██年██月 ～ 20██年██月	参考
5.3.5.4-2	Study 20050233-48M - An Open-label, Single-arm Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of Denosumab Administration in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density	Amgen	██████、 他22施設	20██年██月 ～ 20██年██月	参考
5.3.5.4-3	Study 20060232 - A Multicenter, Randomized, Cross-over, Open-label Study to Evaluate the Adherence, Preference, and Satisfaction of Denosumab and Alendronate in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density (North American Denosumab Adherence Preference Satisfaction Study - The NA DAPS Study)	Amgen	██████、 他24施設	20██年██月 ～ 20██年██月	参考
5.3.5.4-4	Study 20060237 - A Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Assess the Immunogenicity and Safety of Denosumab in Pre-filled Syringe Compared to Vial in Subjects with Low Bone Mineral Density	Amgen	██████、 他31施設	20██年██月 ～ 20██年██月	参考
5.3.5.4-5	Study 20040144 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis	Amgen	██████、 他38施設	20██年██月 ～ 20██年██月	参考

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
5.3.5.4-6	Study 20080287 - A Transiliac Crest Bone Histology and Histomorphometry Study in Postmenopausal Women with Low Bone Mass or Osteoporosis Previously Treated with Denosumab	Amgen	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ~ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
5.3.5.4-7	Study 20080747 - A HR-pQCT Study in Postmenopausal Women Previously Treated with Denosumab	Amgen	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ~ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
5.3.5.4-8	PMO/HALT-Summary of Clinical Safety	Amgen	—	—	参考
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6-1	第1回PSUR(定期的安全性最新報告)	Amgen	—	—	—
5.3.6-2	第2回PSUR(定期的安全性最新報告)	Amgen	—	—	—
5.3.6-3	第3回PSUR(定期的安全性最新報告)	Amgen	—	—	—
5.3.6-4	第4回PSUR(定期的安全性最新報告)	Amgen	—	—	—
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20050172 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.1-2	試験AMG162-A-J301-24M 症例一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.1-3	試験AMG162-A-J301-36M 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				
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.3-2	重篤な有害事象一覧表(死亡)	—	—	—	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	Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. <i>J Bone Miner Res.</i> 2009;24:1095-102.				
5.4-2	Alexander MY. RANKL links arterial calcification with osteolysis. <i>Circ Res.</i> 2009;104:1032-4.				
5.4-3	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. <i>Nature.</i> 1997;390:175-9.				
5.4-4	Atkinson J, Cranmer P, Saunders T, et al. AMG 162, a fully human RANKL antibody, increases bone mass and bone strength in cynomolgus monkeys. <i>J Bone Min Res.</i> 2005;20(suppl 1):S294.				
5.4-5	Bachmann MF, Wong BR, Josien R, et al. TRANCE, a tumor necrosis family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. <i>J Exp Med.</i> 1999;189:1025-31.				
5.4-6	Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture interventional trial. <i>J Bone Miner Res.</i> 2004;19:1250-8.				
5.4-7	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;26:2117-24.				
5.4-8	Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. <i>Nature.</i> 2003;423:337-42.				
5.4-9	Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. <i>Genes Develop.</i> 1998;12:1260-8.				
5.4-10	Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. <i>J Cell Biol.</i> 1999;145:527-38.				
5.4-11	Camacho P, Kleerekoper M. Biochemical Markers of Bone Turnover. In: Favus MJ, ed. <i>Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism</i> , 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. 2006:127-33.				
5.4-12	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;38:211-7.				
5.4-13	Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. <i>Am J Epidemiol.</i> 1993;137:1001-5.				
5.4-14	Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2000;48:283-8.				
5.4-15	Cree MW, Juby AG, Carriere KC. Mortality and morbidity associated with osteoporosis drug treatment following hip fracture. <i>Osteopor Int.</i> 2003;14:722-7.				
5.4-16	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;109:389-95.				
5.4-17	Cummings SR and Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. <i>Lancet.</i> 2002;359:1761-7.				
5.4-18	Delmas PD, Munoz F, Cosman F, et al. Relationship of bone turnover marker (PINP) and changes in femoral neck bone mineral density to fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg (ZOL): the horizon-pft study. OR 1027, 30th annual scientific sessions of the American Society for Bone and Mineral Research, Montreal, Canada, 2008.				
5.4-19	Delmas PD, Seeman P. Changes in Bone Mineral Density Explain Little of the Reduction in Vertebral or Nonvertebral Fracture Risk with Anti-Resorptive Therapy. <i>Bone.</i> 2004;34:599-604.				
5.4-20	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;29:2288-98.				
5.4-21	Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. <i>J Clin Invest.</i> 2003;111:1221-30.				

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
5.4-22	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.				
5.4-23	EMA. CHMP Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis, (May 2007).				
5.4-24	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidelines for the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis, CHMP/EWP/552/95 rev 2, November 2006.				
5.4-25	Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? <i>J Bone Miner Res.</i> 2000;15:183-7.				
5.4-26	FDA. Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, (April 1994).				
5.4-27	Genant HK, Wu CY, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. <i>J Bone Miner Res.</i> 1993;8:1137-48.				
5.4-28	Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Clinical pharmacology of alendronate sodium. <i>Osteoporosis Int.</i> 1993;3(suppl 3):S13-6.				
5.4-29	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;16:183-91.				
5.4-30	Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, et al. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2006;63:548-61.				
5.4-31	Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. <i>Am J Path.</i> 2009;175:473-8.				
5.4-32	Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. <i>JAMA.</i> 2004;292:490-5.				
5.4-33	Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. <i>JBMR.</i> 2003;18:1254-60.				
5.4-34	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;24:169-75.				
5.4-35	Johnell O and Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int.</i> 2006;17:1726-33.				
5.4-36	Johnell O, Kanis J, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int.</i> 2004;15:38-42.				
5.4-37	Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2004;36:57-66.				
5.4-38	Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women; a prospective study. <i>Arch Intern Med.</i> 1999;159:1215-20.				
5.4-39	Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. <i>Osteoporos Int.</i> 2005;16:581-9.				
5.4-40	Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. <i>Bone.</i> 2004;35:375-82.				
5.4-41	Kanis JA.; WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. <i>Osteoporos Int.</i> 1994;4:368-81.				
5.4-42	Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease. <i>Circulation.</i> 2007;116:385-91.				
5.4-43	Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. <i>Circulation.</i> 2004;109:2175-80.				
5.4-44	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;4:801-11.				

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
5.4-45	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;109:2052-7.				
5.4-46	Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, et al. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2003;149:39-42.				
5.4-47	Kong 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> . 1999;402:304-9.				
5.4-48	Kostenuik PJ, Capparelli C, Morony S, et al. OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats. <i>Endocrinology</i> . 2001;142:4295-304.				
5.4-49	Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry, and strength. <i>Curr Opin Pharmacol</i> . 2005;5:618-25.				
5.4-50	Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, et al.; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. <i>Bone</i> . 2003;32:681-6.				
5.4-51	Kulak CA and Bilezikian JP. Bone mass measurement in identification of women at risk for osteoporosis. <i>Int J Fertil Women's Med</i> . 1999;44:269-78.				
5.4-52	Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? <i>Injury</i> . 2008;39:224-31.				
5.4-53	Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. <i>Cell</i> . 1998;93:165-76.				
5.4-54	Lau E, Ong K, Kurtz S, et al. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the Medicare population. <i>J Bone Joint Surg Am</i> . 2008;90:1749-86.				
5.4-55	Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2002;50:1644-50.				
5.4-56	Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. <i>New Engl J Med</i> . 2008;358:1304-5.				
5.4-57	Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. <i>Statist Med</i> . 2001;20:3175-88.				
5.4-58	Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T cell numbers via activation of dendritic cells. <i>Nat Med</i> . 2006;12:1372-9.				
5.4-59	Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. <i>Am J Publ Health</i> . 1997;87:1630-6.				
5.4-60	Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, et al. Osteoprotegerin is an $\alpha\beta_3$ -induced NF- κ B-dependent survival factor for endothelial cells. <i>J Biol Chem</i> . 2000;275:20959-62.				
5.4-61	Marie PJ, Hott M, Garba MT. Inhibition of Bone Matrix Apposition by (3-Amino-1-Hydroxypropylidene)-1,1-Bisphosphonate (AHPrBP) in the Mouse. <i>Bone</i> . 1985;6:193-200.				
5.4-62	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 response to influenza infection. <i>J Immunol</i> . 2007;179:266-74.				
5.4-63	Min H, Morony S, Sarosi I, 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;192:463-74.				
5.4-64	Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in <i>ldlr</i> (-/-) mice. <i>Circulation</i> . 2008;117:411-20.				
5.4-65	Nakamura M, Udagawa N, Matsuura S, et al. Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption. <i>Endocrinol</i> . 2003;144:5441-9.				
5.4-66	Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. <i>Arch Int Med</i> . 2000;160:77-85.				

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
5.4-67	Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. <i>Pharm Res.</i> 2005;22:1088-100.				
5.4-68	Ng CM, Stefanich E, Anand BS, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. <i>Pharm Res.</i> 2006;23:95-103.				
5.4-69	NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. <i>JAMA.</i> 2001;285:785-95.				
5.4-70	Odvina C, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. <i>Clin Endocrinol.</i> 2010;72:161-8.				
5.4-71	Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2005;90:1294-301.				
5.4-72	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;171:5437-41.				
5.4-73	Pagani F, Bonetti G, Stefani F, et al. Evaluation of a fully automated assay to measure C-telopeptide of type I collagen in serum. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2000;38:1111-3.				
5.4-74	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;104:1041-8.				
5.4-75	Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. <i>Am J Med.</i> 2002;113:220-8.				
5.4-76	Price PA, June HH, Buckley JR, et al. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2001;21:1610-6.				
5.4-77	Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. <i>Bone.</i> 2006;38(2 suppl 1):S4-S9.				
5.4-78	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;22:3003-15.				
5.4-79	Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al. Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. <i>J Orthop Sci</i> 2006;11:127-34.				
5.4-80	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;26:857-63.				
5.4-81	Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. <i>J Bone Miner Res.</i> 2002;17:1-10.				
5.4-82	Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. <i>J Bone Miner Res.</i> 2010;25:2267-94.				
5.4-83	Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, et al. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. <i>J Bone Miner Res.</i> 2009;24:1736-40.				
5.4-84	Souberbielle J-C, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 1999;11:312-9.				
5.4-85	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;179:7497-505.				
5.4-86	Stolina M, Guo J, Faggioni R, et al. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses. <i>Clin Immunol.</i> 2003;109:347-54.				
5.4-87	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:R187.				

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
5.4-88	Su AI, Wiltshire T, Batalov S, et al. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:6062-7.				
5.4-89	The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:487-94.				
5.4-90	Thürmann PA, Sonnenburg C, Valentová K, et al. Pharmacokinetics of viral antibodies after administration of intravenous immunoglobulin in patients with chronic lymphocytic leukaemia or multiple myeloma. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57:235-41.				
5.4-91	Tintut Y, Demer L. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. J Invest Med. 2006;54:395-401.				
5.4-92	Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. Osteoporos Int. 2001;12:1042-9.				
5.4-93	Ueland T, Jemtland R, Godang K, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1970-6.				
5.4-94	United States Food & Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence, January 2001				
5.4-95	Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol. 2006;17:1197-204.				
5.4-96	Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: P Kallos P, Waksman BH, eds. Progress in Allergy, vol 13, Basel, Switzerland: S Karger; 1969:1-110.				
5.4-97	Watts NB, Lindsay R, Li Z, et al. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. Osteoporos Int. 2003;14:437-41.				
5.4-98	Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, et al. Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of Iliac crest bone from untreated patients. Am J Med. 1982;72:193-202.				
5.4-99	Xolair® (Omalizumab) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2010.				
5.4-100	Yamaguchi T, Sakaguchi S. Skin controls immune regulators. Nat Med. 2006;12:1358-9.				
5.4-101	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. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:3597-602.				
5.4-102	Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Position Paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab. 2010;28:365-83.				
5.4-103	アクトネル錠2.5mg/アクトネル錠17.5mg [添付文書]. 味の素製薬株式会社, エーザイ株式会社; 2011 Nov.				
5.4-104	エディロールカプセル0.5µg/エディロールカプセル0.75µg [添付文書]. 中外製薬株式会社, 大正富山医薬品株式会社; 2011 Jul.				
5.4-105	エビスタ錠60mg [添付文書]. 中外製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社; 2010 Jun.				
5.4-106	テリボン皮下注用56.5µg [添付文書]. 旭化成ファーマ株式会社; 2011 Sep.				
5.4-107	ビビアント錠20mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2010 Jul.				
5.4-108	フォサマック錠5/フォサマック錠35mg [添付文書]. MSD株式会社; 2011 Nov.				

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
5.4-109	フォルテオ皮下注キット600 μ g [添付文書].	日本イーライリリー株式会社;		2011 Oct.	
5.4-110	ベネット錠2.5mg/ベネット錠17.5mg [添付文書].	武田薬品工業株式会社;		2011 Nov.	
5.4-111	ボナロン錠5mg/ボナロン錠35mg [添付文書].	帝人ファーマ株式会社;		2011 Nov.	
5.4-112	ボノテオ錠1mg/ボノテオ錠50mg [添付文書].	アステラス製薬株式会社;		2011 Nov.	
5.4-113	リカルボン錠1mg/リカルボン錠50mg [添付文書].	小野薬品工業株式会社;		2011 Nov.	
5.4-114	折茂肇, 他. 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌. 1997;14:219-33.				
5.4-115	折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 他. 日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 2000年度改訂版. 日本骨代謝学会雑誌. 2001;18:76-82.				
5.4-116	折茂肇. 骨粗鬆症の予防と治療のガイドラインUPDATE. Clinical Calcium 2011;21:123-43.				
5.4-117	折茂肇代表. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版. ライフサイエンス出版. 2011.				
5.4-118	折茂肇代表; 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. ライフサイエンス出版. 2006.				
5.4-119	Ruben FL, Dearwater SR, Norden CW et al. Clinical infections in the noninstitutionalized geriatric age group: methods utilized and incidence of infections. The Pittsburgh Good Health Study. Am J Epidemiol. 1995;141:145-57.				

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
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
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