

ランマーク皮下注 120 mg に関する資料

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

第一三共株式会社

目次

1.	背景	2
2.	起原又は発見の経緯	2
3.	開発の経緯	4
3.1	経緯	4
3.2	試験成績の概略	4
3.2.1	非臨床試験	4
3.2.1.1	薬理試験	4
3.2.2	臨床試験	5
3.2.2.1	試験 20040215 及び 20062004 の併合解析	6
3.2.2.2	試験 AMG162-B-J201	8
4.	申請する効能・効果、及び用法・用量	10
5.	参考文献	11

1. 背景

骨巨細胞腫 (giant cell tumor of bone: GCTB) はまれな原発性骨腫瘍であり、長骨の骨幹端部・骨端部、又は脊椎もしくは仙骨に偏心性の溶骨性病変として発現する。米国、欧州連合 (European Union: EU)、カナダ、及びオーストラリアで新たに診断される症例は、それぞれ毎年約 800 名、800 名、80 名、及び 30 名である。国内における発症報告数は、1972 年～2003 年で 2126 名 (電子化集計前)、2006 年～2008 年で 415 名 (電子化集計) であり、1972 年～2008 年 (2004 年及び 2005 年を除く) で合計 2541 名が報告されている。2008 年は単年で 142 名であった (全国骨腫瘍登録一覧表, 2008)。GCTB は症例数が少ないため、その自然経過に関するデータが得られるような、プロスペクティブな観察試験や比較対照試験は実施されていない。ただし、多くの症例報告、施設レビュー、及びレトロスペクティブな多施設共同研究の結果として、病理組織学的プロファイルや臨床経験がしばしば報告されている (Hutter et al, 1962)。

GCTB 患者の多くは 20 代～30 代の若年成人である。小児での GCTB の報告はごくまれであり、未成年の場合、通常は骨格が成熟した後 (骨端成長板の閉鎖後) に発症する。GCTB は、急速な増殖、重度の骨破壊、及び周辺軟部組織への浸潤を特徴とする。転移は GCTB 患者の最大 6% で認められる (Szendrői, 2004)。切除可能な GCTB 患者では外科的手術が有効な場合があるものの、切除不能な GCTB や転移性の GCTB の患者に対しては、持続的な効果を示すことが確認されている治療法は存在しない。

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モノクローナル IgG2 抗体であり、アムジェン社により XenoMouseTM 技術を応用して作製された。RANKL は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メディエータである。デノスマブは RANK/RANKL 経路を阻害し、破骨細胞様巨細胞を減少もしくは消失させることで、破骨細胞様巨細胞による骨破壊を抑制し、骨巨細胞腫の進行を抑制すると考えられる。RANKL 阻害薬としての特異的な作用機序を考慮すると、デノスマブによる治療は GCTB の標的療法と認識され、アンメットメディカルニーズを満たす重要な治療薬となる可能性がある。

デノスマブは、現在、がん骨転移、関節リウマチ等を対象に、外国ではアムジェン社が、国内では第一三共株式会社が開発中である。国内では 2012 年 1 月 18 日にランマーク皮下注 120 mg (以下、ランマーク) 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・効果として承認を取得し、4 月 17 日に上市している。海外において市販後に死亡原因との因果関係が完全に否定できない低カルシウム血症の副作用が報告されたことから、5 月 14 日より適正使用情報の配布、7 月 10 日に使用上の注意の改訂を行った。その後、国内においても市販後に死亡原因との因果関係が完全には否定できない症例が報告され、

再度、8月20日より適正使用情報の配布を開始した。さらに、死亡原因との因果関係が完全には否定できない症例がもう1名報告されたことを受け、9月11日より、安全性速報による適正使用情報の提供を行った。安全性速報による適正使用情報の提供後、12月の市販直後調査結果の報告や、2013年3月の使用上の注意改訂を機に、ランマークの適正使用の推進を行っている。また、2013年3月25日には、プラリア皮下注 60 mg シリンジ（以下、プラリア）の販売名で「骨粗鬆症」を効能・効果として承認を取得し、6月11日より販売を開始している。プラリアに関しても、重篤な低カルシウム血症及び顎骨壊死の発現を予防するために、プラリア適正使用のための資料を作成し、医療従事者への適正使用情報提供の徹底に努めている。

GCTB 患者を対象とした開発は、外国では、アムジェン社により、2つの第Ⅱ相臨床試験（20040215 及び 20062004）がそれぞれ 2006 年 7 月及び 2008 年 9 月から開始され、試験 20062004 は現在も実施中（第 3 回中間解析終了）である。国内では、第一三共株式会社が、第Ⅱ相臨床試験（AMG162-B-J201）を実施している。また、デノスマブは GCTB に対して、2013 年 6 月 17 日付で、希少疾病用医薬品指定（指定番号（25 薬）第 306 号）を受けている。米国では 2010 年 12 月 20 日に、オーストラリアでは 2012 年 10 月 3 日にオーファン指定を受けている。

今般、国内第Ⅱ相臨床試験の 6 ヶ月カットオフ解析が、2つの外国第Ⅱ相臨床試験と一貫していることが確認されたこと、試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 で、デノスマブの新たなリスクは特定されなかったことから、「骨巨細胞腫」の効能・効果追加及び用法・用量追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

米国では、試験 20040215 及び 20062004 の成績をもとに、「Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity」を効能効果とし 2013 年 6 月 13 日に承認されている。また、■■■■等でも 2013 年 8 月時点で申請中である。

なお、欧米での GCTB 以外の既承認の効能効果は以下のとおりである。

米国：閉経後骨粗鬆症（2010 年 6 月）、癌骨転移患者における骨関連事象（skeletal-related event: SRE）の抑制（2010 年 11 月）、アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者及び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（2011 年 9 月）、男性骨粗鬆症（2012 年 9 月）

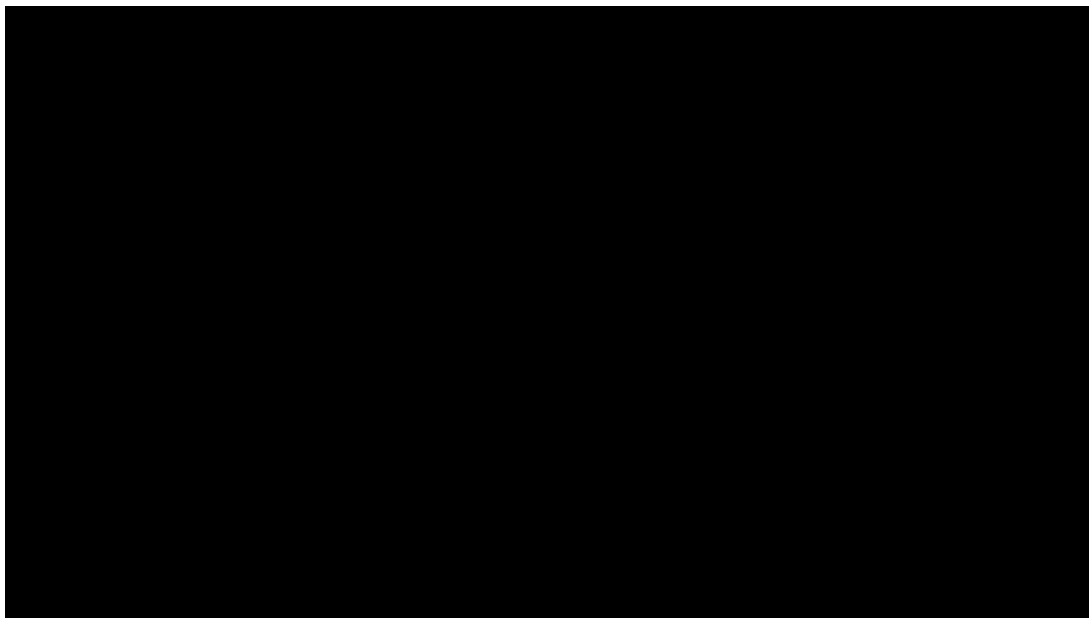
欧州：閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法にともなう骨量減少の治療（2010 年 5 月）、癌骨転移患者における SRE の抑制（2011 年 7 月）

3. 開発の経緯

3.1 経緯

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯図



3.2 試験成績の概略

3.2.1 非臨床試験

3.2.1.1 薬理試験

GCTB に対する新たな非臨床試験は実施していない。デノスマブによる GCTB 治療の非臨床面での妥当性は、文献情報及び癌骨転移患者における SRE の抑制に関する承認申請（ランマーク SRE 申請）時の資料に含めた非臨床試験結果により裏付けられると考える。GCTB 患者から採取した検体を用いた検討では、間質細胞（腫瘍細胞）部分における RANKL の発現及び破骨細胞様巨細胞における RANK の発現が明確に示されている。また、GCTB 患者から採取した検体を用いた *in vitro* 実験では、RANKL を阻害することで、破骨細胞様巨細胞の形成及び活性化（骨吸収活性）が阻害されたことから（Atkins et al, 2001）、GCTB が RANKL 依存的であることが示唆される。

破骨細胞の形成、機能、及び生存に RANK/RANKL 系が必須であることは数多くの報告で示されている。GCTB で起こる限局性の骨溶解は破骨細胞様巨細胞によるものであり、病態生理学的には、がん骨転移における腫瘍による骨溶解と共通のメカニズムを介している。したがって、多くの非臨床薬理試験データから、RANKL を阻害することで骨転移腫瘍による骨溶解が抑制されることが示されていることを併せると、GCTB でも RANKL 阻害により同様の骨破壊抑制効果が期待できると考えられる。さらに、骨微小環境において、腫瘍に誘導された破骨細胞による骨吸収を抑制すると、骨における腫瘍組織量の増加が抑制されること

が報告されている。このことから、骨微小環境内に発生する GCTB でも類似した効果が期待され、実際にヒトでの検討では、RANKL 阻害により骨溶解及び GCTB の進展が抑制され、増殖性の間質細胞が分化した非増殖性の高密度の線維性骨に置き換わり、臨床転帰が改善することが報告されている (Thomas et al, 2010、Branstetter et al, 2012)。

以上の文献情報及びランマーク SRE 申請時の資料に含めた非臨床試験の結果などを総合的に判断し、デノスマブによる RANKL 阻害は、RANKL 依存的である GCTB に対して治療効果を示すものとする。

3.2.2 臨床試験

本適応症に関するデノスマブ臨床開発プログラムには、アムジェン社が実施した試験 20040215、20062004 (いずれも非盲検、単一群、第 II 相試験)、及び国内で実施中の試験 AMG162-B-J201 (非盲検、単一群、第 II 相試験) を含めた。

試験 20040215 (外国第 II 相臨床試験) は、GCTB 患者 (37 名) を対象とした試験であり、デノスマブの抗腫瘍効果を病理組織学的検査 (ベースラインから 90%以上の巨細胞の消失、又は巨細胞が腫瘍細胞の 5%未満であった場合は巨細胞の完全な消失) 又は画像検査 (治験責任医師の評価として第 25 週時点で標的病変の進行なし) によって評価した。また、デノスマブの安全性を評価した。本試験では、デノスマブ 120 mg の 4 週間に 1 回 (Q4W) の皮下投与に、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を追加した投与スケジュールとした。デノスマブ投与は、腫瘍の完全切除、病勢の進行、治験責任医師もしくは治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、又はビスフォスフォネート製剤、カルシトニン又はインターフェロン α -2a 投与のいずれかに至るまで継続した。ただし、デノスマブが有効であった被験者には、再発した場合などにデノスマブの再投与を可能とした。安全性データは試験期間を通じて収集し、デノスマブ最終投与後 2 年まで 6 ヶ月間隔で収集した。本試験終了時点で本試験に参加していた被験者は試験 20062004 に移行した。

試験 20062004 (外国第 II 相臨床試験) は、成人及び骨格が成熟した未成年の GCTB 患者 (第 3 回中間解析の時点で 286 名) を対象とした 2013 年 8 月時点で進行中の試験であり、デノスマブの安全性、並びに治験責任医師が判定した抗腫瘍効果を評価するためにデザインされた。未成年被験者を組み入れる場合は、放射線撮影で 1 つ以上の長骨が成熟していること (例: 閉鎖した骨端成長板を有する上腕骨) を確認した。試験 20040215 と同様、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を加えた投与スケジュールとした。本試験には、以下の 3 つのコホートを組み入れた。

- コホート 1: 切除不能な GCTB 患者 (例: 仙骨又は脊椎の GCTB、あるいは肺転移などの多発性病巣を有する患者)
- コホート 2: 切除可能な GCTB を有し、重度の後遺症を残す手術 (例: 関節切除、手足の切断、又は片側骨盤切断) の実施が試験中に予定されている患者
- コホート 3: 試験 20040215 から移行した被験者

コホート 2 では、デノスマブ投与の抗腫瘍効果及び安全性に加え、手術の種類及び実施の

有無を集計し、手術可能な被験者に対するデノスマブの有効性を評価した。コホート 2 に組み入れられた切除可能被験者の、ベースライン及び試験中に必要な外科的処置は治験責任医師が判断した。治験責任医師は、症例報告書に記載された選択肢の中から、ベースライン時点で計画していた手術及び試験中に実施した手術を選択した。

デノスマブ投与は、コホート 2 の被験者では腫瘍完全切除後 6 回まで継続した。他のすべての被験者では、病勢の進行の確認、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、治験責任医師による臨床的有益性なしの判断、あるいは併用禁止療法の実施のいずれかに至るまでデノスマブ投与を継続した。なお、デノスマブ投与が有効であった被験者には、再発した場合などにデノスマブの再投与を可能とした。

試験 AMG162-B-J201（国内第 II 相臨床試験）は、成人及び骨格が成熟した未成年の GCTB 患者（17 名）を対象とした進行中の非盲検、単一群、第 II 相試験であり、デノスマブの客観的抗腫瘍効果をプロスペクティブに、中央読影機関で評価するためにデザインされた。また、本試験ではデノスマブの薬物動態及び安全性を評価した。未成年の被験者を組み入れる場合は、放射線撮影で 1 つ以上の長骨が成熟していること（例：閉鎖した骨端成長板を有する上腕骨）を確認した。試験 20040215 及び 20062004 と同様、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を加えた投与スケジュールとした。切除可能な被験者では腫瘍の完全切除後 6 回までデノスマブ投与を継続した。他のすべての被験者では、病勢の進行の確認、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、治験責任医師による臨床的有益性なしの判断、あるいは併用禁止療法の実施のいずれかに至るまでデノスマブ投与を継続した。なお、デノスマブ投与が有効であった被験者には、再発した場合などにデノスマブの再投与を可能とした。試験 AMG162-B-J201 は進行中のため、本申請には、事前に計画した 6 ヶ月カットオフ解析（カットオフ日：20■■年■■月■■日）の結果及び 12 ヶ月カットオフ解析（カットオフ日：20■■年■■月■■日）の結果を含めた。

本申請におけるデノスマブの GCTB に対する有効性は主に、試験 20040215 及び 20062004 の外国 2 試験併合解析、並びに試験 AMG162-B-J201（6 ヶ月カットオフ解析）で認められた客観的抗腫瘍効果の評価結果を用いて示した。また、試験 20040215 及び 20062004 の個々の有効性の結果及び試験 AMG162-B-J201 のその他の有効性評価項目の結果は、客観的抗腫瘍効果の評価結果を裏付けるための有効性データとした。安全性は、外国 2 試験の安全性データの併合解析と試験 AMG162-B-J201（6 ヶ月カットオフ解析）の安全性データを中心にまとめ、これらの類似性を検討した。外国 2 試験併合解析ではデノスマブの投与を受けた 304 名のうち、投与期間 1 年以上は 147 名、2 年以上は 46 名、3 年以上は 15 名であり、試験 AMG162-B-J201（6 ヶ月カットオフ解析）では、17 名のうち、投与期間 1 ヶ月以上は 17 名、6 ヶ月以上は 13 名であった。

3.2.2.1 試験 20040215 及び 20062004 の併合解析

客観的抗腫瘍効果の解析結果

試験 20040215 及び 20062004 に組み入れられた被験者で取得できた画像データについて、

独立した中央読影機関によるレトロスペクティブな評価を実施した。

GCTB に関し、確立した抗腫瘍効果の評価基準はない。そこで、デノスマブ投与時の客観的抗腫瘍効果の評価するため、次の3つの評価基準を用い、GCTB 患者における客観的抗腫瘍効果を総合的に評価した。

- コンピュータ断層撮影法 (computed tomography: CT) / 磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) により腫瘍量を評価する modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 基準
- 全身フルオロデオキシグルコース陽電子放射型断層撮影法 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography: ^{18}F FDG-PET) により代謝的活性を評価する modified European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 基準
- CT/MRI による腫瘍サイズと CT の Hounsfield 単位による密度を評価する modified inverse Choi (density/size) 基準

主要評価項目であるあらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた被験者の割合は、71.6% (136/190 名) であった (表 1.5.3-1)。客観的奏効が認められなかった 54 名のうち、最良効果が安定 (stable disease: SD) であった被験者が 50 名、病勢の進行 (progressive disease: PD) を認めた被験者が 4 名であった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 25.1% (47/187 名)、modified EORTC 基準で 96.2% (25/26 名)、density/size 基準で 76.1% (134/176 名) であった。

表 1.5.3-1 客観的奏効率 (1 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者)
(Efficacy Analysis Set)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Proportion of subjects with an objective tumor response (CR, PR)				
Based on best response	136	190	71.6	(64.6, 77.9)
RECIST 1.1	47	187	25.1	(19.1, 32.0)
EORTC	25	26	96.2	(80.4, 99.9)
Density/size	134	176	76.1	(69.1, 82.2)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least one evaluable TPR using the respective tumor response criteria

^a Exact confidence interval

あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた被験者 136 名のうち、その後、最良効果の評価に基づき PD と判定された被験者は 1 名であった。個々の評価基準ごとでは、modified RECIST 基準で 47 名中 3 名、modified EORTC 基準で 25 名中 0 名、density/size 基準で 134 名中 1 名が、客観的奏効の後に PD と判定された。PD と判定された被験者は少ないため、Kaplan-Meier 法で客観的奏効の持続期間の中央値を推定することはできなかった。デノスマブの投与開始後、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められるまでの期間の中央値 (95% CI) は 3.1 カ月 (2.89~3.65) であった。

また、最良効果に基づく客観的奏効率の経時的推移について Kaplan-Meier 法で推定すると、第 25 週で 68.3%、第 49 週で 75.2%、第 73 週で 77.5%であった。

投与中の 4、8、12、又は 24 週間以上離れた 2 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者において、効果の持続性を評価した。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、これらの期間に客観的奏効が持続した被験者の割合は、66.7%～68.5%であった。個々の評価基準ごとの客観的奏効が持続した被験者の割合も、上記の評価期間を通して同程度であった。

また、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、12 週間以上腫瘍がコントロール(CR、PR、又は SD) できた被験者の割合は 96.5% (95% CI: 92.1～98.9) であった。

安全性の解析結果

試験 20040215 及び 20062004 における有害事象の発現状況は、これまでに明らかとなっているデノスマブの安全性プロファイルと同様であり、いずれの試験でもデノスマブ投与に関連した新たなリスクは認められなかった。

試験 20040215 及び 20062004 で治験薬を 1 回以上投与され、外国 2 試験併合解析の安全性併合解析集団に含められた被験者 304 名のうち、試験期間中に有害事象を 1 件以上発現した被験者は 259 名 (85.2%) であった。重篤な有害事象は 34 名 (11.2%)、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 3 名 (1.0%) に認められた。各試験で 1 名が死亡した (2 試験併合での死亡率は 0.7%)。いずれの死亡もデノスマブ投与との関連性はないと判定された。

3.2.2.2 試験 AMG162-B-J201

客観的抗腫瘍効果の解析結果

試験 AMG162-B-J201 に組み入れられた被験者 17 名全員が客観的抗腫瘍効果の解析対象に含まれ、全被験者で modified RECIST 基準、modified EORTC 基準、及び density/size 基準の評価が可能であった。以下に 6 ヶ月カットオフ解析の結果を示す。

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた被験者は、17 名中 14 名 (82.4%) であり、95% CI は、56.6～96.2 であった (表 1.5.3-2)。客観的奏効が認められなかった 3 名のうち、最良効果が SD であった被験者が 3 名で、PD を認めた被験者はいなかった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 29.4% (5/17 名)、modified EORTC 基準で 70.6% (12/17 名)、density/size 基準で 64.7% (11/17 名) であった。

表 1.5.3-2 客観的奏効率 (Efficacy Analysis Set) (6-month Cutoff Analysis)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Proportion of subjects with an objective tumor response (CR, PR)				
Based on best response	14	17	82.4	(56.6, 96.2)
RECIST 1.1	5	17	29.4	(10.3, 56.0)
EORTC	12	17	70.6	(44.0, 89.7)
Density/size	11	17	64.7	(38.3, 85.8)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least one evaluable time point assessment using the respective tumor response criteria

^a Exact confidence interval

あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた被験者 14 名のうち、その後、最良効果の評価に基づき PD と判定された被験者はいなかった。

客観的奏効までの期間の中央値 (95% CI) は 3.0 ヶ月 (2.9~3.1) であった。また、最良効果に基づく客観的奏効率の経時的推移について Kaplan-Meier 法で推定すると、第 25 週で 87.4%であった。

投与中の 4、8、12、又は 24 週間以上離れた 2 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者において、効果の持続性を評価した。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、これらの期間に客観的奏効が持続した被験者の割合は、83.3%~100.0%であった。個々の評価基準ごとの客観的奏効が持続した被験者の割合も、上記の評価期間を通して同程度であった。また、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、12 週間以上腫瘍がコントロール (CR、PR、又は SD) できた被験者の割合は 100.0% (95% CI: 73.5~100.0) であった。

試験 AMG162-B-J201 での客観的抗腫瘍効果と、外国 2 試験併合解析による客観的抗腫瘍効果は一貫していた。また、12 ヶ月カットオフ解析の結果は、6 ヶ月カットオフ解析の結果と大きな違いは認められなかった。

安全性の解析結果

試験 AMG162-B-J201 で示されたデノスマブの安全性プロファイルは、試験 20040215 及び 20062004 と同様にこれまでに明らかとなっている安全性プロファイルと同様であった。試験 AMG162-B-J201 (6 ヶ月カットオフ解析) では、治験薬を 1 回以上投与された安全性解析対象集団の被験者 17 名のうち、データカットオフ日までに有害事象を 1 件以上発現した被験者は 16 名 (94.1%) であった。重篤な有害事象は 2 名 (11.8%) に認められ、死亡及び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認められなかった。12 ヶ月カットオフ解析で示されたデノスマブの安全性プロファイルは、6 ヶ月カットオフ解析で示された安全性プロファイルと類似しており、新たに特定されたリスクは認められなかった。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

以上の結果から、デノスマブは GCTB 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）（下線部は追記又は変更箇所）にて医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

市販用の申請製剤には、1 バイアル中にデノスマブとして 120 mg を含有する。

申請品目

販売名：ランマーク[®]皮下注 120mg

一般名：デノスマブ（遺伝子組換え）

効能・効果（案）

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
2. 骨巨細胞腫

用法・用量（案）

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
2. 骨巨細胞腫
通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。

（下線部追加）

5. 参考文献

Atkins GJ, Bouralexis S, Haynes DR, et al. Osteoprotegerin inhibits osteoclast formation and bone resorbing activity in giant cell tumors of bone. *Bone*. 2001;28(4):370-7.

Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4415-24.

Hutter RV, Worcester JN Jr, Francis KC, et al. Benign and malignant giant cell tumors of bone: A clinicopathological analysis of the natural history of the disease. *Cancer*. 1962;15:653-690.

Szendrői M. Giant-cell tumour of bone [Review]. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2004;86-B:5-12.

Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):275-80.

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会, 全国骨腫瘍登録一覧表 (平成 20 年) ; 2008.

1. 外国での許可及び使用状況について（2014 年 1 月時点）

デノスマブは、米国では 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効能・効果として Xgeva の販売名で承認され、2013 年 6 月に成人及び骨格が成熟した未成年で切除不能又は重度な後遺症を残す手術が必要な骨巨細胞腫患者の治療を効能・効果として承認されている。欧州連合では 2011 年 7 月に骨転移を有する成人固形癌患者の骨関連事象（病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置）の予防を効能・効果として Xgeva の販売名で承認されている。Xgeva は 2014 年 1 月時点で、米国、欧州連合、カナダ、オーストラリア、及びスイスなど 50 を超える国又は地域で承認を取得している（表 1-1）。Xgeva の米国及び欧州連合の承認内容を表 1-2 に示す。GCTB に関する効能・効果は、米国、カナダ、ロシア、オーストラリア、ペルー、アルゼンチン、及びアゼルバイジャンで承認されている。また、Xgeva の米国の添付文書（原文）及びその和訳概略、欧州連合の製品概要（原文）及びその和訳概略、並びに Xgeva の Core Data Sheet を添付する。

なお、デノスマブは、欧州連合では 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を効能・効果として Prolia の販売名で承認されている。また、米国では 2010 年 6 月に閉経後骨粗鬆症を効能・効果として 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効能・効果として承認されている。Prolia は 2014 年 2 月 10 日までに欧州連合、米国、カナダ、オーストラリア、及びスイスなど 70 を超える国又は地域で承認を取得している。参考までに Prolia の米国及び欧州連合の承認内容を表 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
Xgeva	北中南米	米国、カナダ、アルゼンチン、ウルグアイ、チリ、パナマ、メキシコ
	欧州	アイルランド、アイスランド、アルバニア、アルメニア、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、ノルウェー、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、リヒテンシュタイン、ルーマニア、ルクセンブルク、ロシア、英国
	アジア	インド、シンガポール、カザフスタン、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

表 1-2 米国及び欧州連合の承認内容

国名	承認年月日	販売名 剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	2010 年 11 月 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。
	2013 年 6 月 13 日	Xgeva 溶液 120 mg/1.7 mL	成人及び骨格が成熟した未成年で切除不能又は重度な後遺症を残す手術が必要な骨巨細胞腫患者の治療	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し、治療開始 1 ヶ月は第 8 日及び第 15 日にも 120 mg を皮下投与することが推奨される。
	2010 年 6 月 1 日	Prolia 溶液 60 mg/mL	骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効、又は不耐容の患者の治療	Prolia は 60 mg を 6 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	乳癌及び前立腺癌におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少	Prolia は 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、上腕、大腿上部、又は腹部に皮下投与することが推奨される。
	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。
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。

添付資料

- 1) Xgeva 米国添付文書（原文・和訳概略）
- 2) Xgeva 欧州連合添付文書（原文・和訳概略）
- 3) Xgeva Core Data Sheet

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

**Xgeva (denosumab)
injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2010**

RECENT MAJOR CHANGES

- | | |
|--|---------|
| • Indications and Usage (1.2) | 06/2013 |
| • Dosage and Administration (2.1) | 06/2013 |
| • Contraindications (4.1, 4.2) | 08/2013 |
| • Warnings and Precautions (5.1, 5.2, and 5.5) | 08/2013 |
| • Warnings and Precautions (5.3) | 02/2013 |
| • Warnings and Precautions (5.6) | 06/2013 |

INDICATIONS AND USAGE

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

- Prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors (1.1)
- Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity (1.2, 14.2)

Limitation of use: Xgeva is not indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Bone Metastasis from Solid Tumors: Administer 120 mg every 4 weeks as a subcutaneous injection in the upper arm, upper thigh, or abdomen (2.1)
- Giant Cell Tumor of Bone: Administer 120 mg every 4 weeks with additional 120 mg doses on Days 8 and 15 of the first month of therapy. Administer subcutaneously in the upper arm, upper thigh, or abdomen (2.1)
- Administer calcium and vitamin D as necessary to treat or prevent hypocalcemia (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

CONTRAINDICATIONS

- Hypocalcemia (4.1)
- Known clinically significant hypersensitivity to Xgeva (4.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Same Active Ingredient: Patients receiving Xgeva should not take Prolia® (5.1)
- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis may occur. Discontinue permanently if a clinically significant reaction occurs (5.2)
- Hypocalcemia: Xgeva can cause severe symptomatic hypocalcemia, and fatal cases have been reported. Correct hypocalcemia prior to initiating Xgeva. Monitor calcium levels and adequately supplement all patients with calcium and vitamin D (5.3)
- Osteonecrosis of the jaw can occur in patients receiving Xgeva. Perform an oral examination prior to starting Xgeva. Monitor for symptoms. Avoid invasive dental procedures during treatment with Xgeva (5.4)
- Atypical femoral fracture: Evaluate patients with thigh or groin pain to rule out a femoral fracture (5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to the fetus and to use highly effective contraception (5.6, 8.1, 8.7)

ADVERSE REACTIONS

- Bone Metastasis from Solid Tumors: Most common adverse reactions (per-patient incidence greater than or equal to 25%) were fatigue/asthenia, hypophosphatemia, and nausea (6.1)
- Giant Cell Tumor of Bone: Most common adverse reactions (per-patient incidence greater than or equal to 10%) were arthralgia, headache, nausea, back pain, fatigue, and pain in extremity (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: Recommended only for treatment of skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone (8.4)
- Renal impairment: Patients with creatinine clearance less than 30 mL/min or receiving dialysis are at risk for hypocalcemia. Adequately supplement with calcium and vitamin D (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 08/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Bone Metastasis from Solid Tumors
- 1.2 Giant Cell Tumor of Bone

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 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Drug Products with Same Active Ingredient
- 5.2 Hypersensitivity
- 5.3 Hypocalcemia
- 5.4 Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)
- 5.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fracture
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

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 Females and Males of Reproductive Potential

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL TRIALS

- 14.1 Bone Metastasis from Solid Tumors
- 14.2 Giant Cell Tumor of Bone

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Bone Metastasis from Solid Tumors

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

Limitation of Use:

Xgeva is not indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma [*see Clinical Trials (14.1)*].

1.2 Giant Cell Tumor of Bone

Xgeva is indicated for the treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Bone Metastasis from Solid Tumors

The recommended dose of Xgeva is 120 mg administered as a subcutaneous injection every 4 weeks in the upper arm, upper thigh, or abdomen.

Administer calcium and vitamin D as necessary to treat or prevent hypocalcemia [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Giant Cell Tumor of Bone

The recommended dose of Xgeva is 120 mg administered every 4 weeks with additional 120 mg doses on Days 8 and 15 of the first month of therapy. Administer subcutaneously in the upper arm, upper thigh, or abdomen.

Administer calcium and vitamin D as necessary to treat or prevent hypocalcemia [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

2.2 Preparation and Administration

Visually inspect Xgeva for particulate matter and discoloration prior to administration. Xgeva is a clear, colorless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles. Do not use if the solution is discolored or cloudy or if the solution contains many particles or foreign particulate matter.

Prior to administration, Xgeva may be removed from the refrigerator and brought to room temperature (up to 25°C/77°F) by standing in the original container. This generally takes 15 to 30 minutes. Do not warm Xgeva in any other way [*see How Supplied/Storage and Handling (16)*].

Use a 27-gauge needle to withdraw and inject the entire contents of the vial. Do not re-enter the vial. Discard vial after single-use or entry.

3 **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

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

4 **CONTRAINDICATIONS**

4.1 **Hypocalcemia**

Pre-existing hypocalcemia must be corrected prior to initiating therapy with Xgeva [*See Warnings and Precautions (5.3)*].

4.2 **Hypersensitivity**

Xgeva is contraindicated in patients with known clinically significant hypersensitivity to Xgeva [*see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.2)*].

5 **WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 **Drug Products with Same Active Ingredient**

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

5.2 **Hypersensitivity**

Clinically significant hypersensitivity including anaphylaxis has been reported with use of Xgeva. Reactions may include hypotension, dyspnea, upper airway edema, lip swelling, rash, pruritis, and urticaria. If an anaphylactic or other clinically significant allergic reaction occurs, initiate appropriate therapy and discontinue Xgeva therapy permanently. [*See Contraindication (4.2), Adverse Reactions (6.2)*].

5.3 **Hypocalcemia**

Xgeva can cause severe symptomatic hypocalcemia, and fatal cases have been reported. Correct pre-existing hypocalcemia prior to Xgeva treatment. Monitor calcium levels and administer calcium, magnesium, and vitamin D as necessary. Monitor levels more frequently when Xgeva is administered with other drugs that can also lower calcium levels. Advise patients to contact a healthcare professional for symptoms of hypocalcemia [*see Contraindications (4.1), Adverse Reactions (6.1, 6.2) and Patient Counseling Information (17)*].

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

5.4 Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) can occur in patients receiving Xgeva, manifesting as jaw pain, osteomyelitis, osteitis, bone erosion, tooth or periodontal infection, toothache, gingival ulceration, or gingival erosion. Persistent pain or slow healing of the mouth or jaw after dental surgery may also be manifestations of ONJ. In clinical trials in patients with osseous metastasis, the incidence of ONJ was higher with longer duration of exposure [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Seventy-nine percent of patients with ONJ had a history of tooth extraction, poor oral hygiene, or use of a dental appliance as a predisposing factor.

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

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

5.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fracture

Atypical femoral fracture has been reported with Xgeva [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.

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 Xgeva 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 Xgeva therapy should be considered, pending a risk/benefit assessment, on an individual basis.

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Xgeva can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Based on findings in animals, Xgeva is expected to result in adverse reproductive effects. In utero denosumab exposure in cynomolgus monkeys resulted in increased fetal loss, stillbirths, and postnatal mortality, along with evidence of absent peripheral lymph nodes, abnormal bone growth and decreased neonatal growth [see *Use in Specific Populations* (8.1) and (8.7)].

Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during therapy, and for at least 5 months after the last dose of Xgeva. Apprise the patient of the potential hazard to a fetus if Xgeva is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while patients are exposed to Xgeva. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant or a pregnancy is suspected during this time. [see *Use in Specific Populations* (8.1) and (8.7)].

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Hypocalcemia [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Osteonecrosis of the Jaw [*see Warnings and Precautions (5.4)*]

The most common adverse reactions in patients (per-patient incidence greater than or equal to 25%) were fatigue/asthenia, hypophosphatemia, and nausea (see Table 1). The most common serious adverse reaction was dyspnea. The most common adverse reactions resulting in discontinuation of Xgeva were osteonecrosis and hypocalcemia.

6.1 Clinical Trials Experience

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

Bone Metastasis from Solid Tumors

The safety of Xgeva was evaluated in three randomized, double-blind, double-dummy trials [*see Clinical Trials (14.1)*] in which a total of 2841 patients with bone metastasis from prostate cancer, breast cancer, or other solid tumors, or lytic bony lesions from multiple myeloma received at least one dose of Xgeva. In Trials 1, 2, and 3, patients were randomized to receive either 120 mg of Xgeva every 4 weeks as a subcutaneous injection or 4 mg (dose adjusted for reduced renal function) of zoledronic acid every 4 weeks by intravenous (IV) infusion. Entry criteria included serum calcium (corrected) from 8 to 11.5 mg/dL (2 to 2.9 mmol/L) and creatinine clearance 30 mL/min or greater. Patients who had received IV bisphosphonates were excluded, as were patients with prior history of ONJ or osteomyelitis of the jaw, an active dental or jaw condition requiring oral surgery, non-healed dental/oral surgery, or any planned invasive dental procedure. During the study, serum chemistries including calcium and phosphorus were monitored every 4 weeks. Calcium and vitamin D supplementation was recommended but not required. The median duration of exposure to Xgeva was 12 months (range: 0.1 – 41) and median duration on-study was 13 months (range: 0.1 – 41). Of patients who received Xgeva, 46% were female. Eighty-five percent were White, 5% Hispanic/Latino, 6% Asian, and 3% Black. The median age was 63 years (range: 18 – 93). Seventy-five percent of patients who received Xgeva received concomitant chemotherapy.

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

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

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

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

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

Severe Mineral/Electrolyte Abnormalities

- Severe hypocalcemia (corrected serum calcium less than 7 mg/dL or less than 1.75 mmol/L) occurred in 3.1% of patients treated with Xgeva and 1.3% of patients treated with zoledronic acid. Of patients who experienced severe hypocalcemia, 33% experienced 2 or more episodes of severe hypocalcemia and 16% experienced 3 or more episodes [see *Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.6)*].
- Severe hypophosphatemia (serum phosphorus less than 2 mg/dL or less than 0.6 mmol/L) occurred in 15.4% of patients treated with Xgeva and 7.4% of patients treated with zoledronic acid.

Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

In the primary treatment phases of Trials 1, 2, and 3, ONJ was confirmed in 1.8% of patients in the Xgeva group (median exposure of 12.0 months; range 0.1–40.5) and 1.3% of patients in the zoledronic acid group. The trials in patients with breast (Trial 1) or prostate (Trial 3) cancer included an Xgeva open label extension treatment phase where patients were offered Xgeva 120 mg once every 4 weeks (median overall exposure of 14.9 months; range 0.1–67.2). The patient-year adjusted incidence of confirmed ONJ

was 1.1% during the first year of treatment and 4.1% thereafter. The median time to ONJ was 20.6 months (range: 4–53) [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fracture

Atypical femoral fracture has been reported with Xgeva [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Giant Cell Tumor of Bone

The safety of Xgeva was evaluated in two single arm trials (Trials 4 and 5) [see *Clinical Trials* (14.2)] in which a total of 304 adult or skeletally mature adolescent patients with giant cell tumor of bone received at least 1 dose of Xgeva. Patients received 120 mg Xgeva subcutaneously every 4 weeks with additional 120 mg doses on Days 8 and 15 of the first month of therapy. Patients receiving concurrent bisphosphonate therapy were excluded from enrollment in both studies. Patients with prior history of ONJ or osteomyelitis of the jaw, an active dental or jaw condition requiring oral surgery, non-healed dental/oral surgery, or any planned invasive dental procedure were excluded from enrollment in Trial 5. During the trial, serum chemistries including calcium and phosphorus were monitored every 4 weeks. Calcium and vitamin D supplementation was recommended but not required.

Of the 304 patients who received Xgeva, 145 patients were treated with Xgeva for ≥ 1 year, 44 patients for ≥ 2 years, and 15 patients for ≥ 3 years. The median number of doses received was 14 (range: 1 to 60 doses) and the median number of months on study was 11 (range: 0 to 54 months). Fifty-eight percent of the enrolled patients were women and 80% were White. The median age was 33 years (range: 13 to 83 years); a total of 10 patients were skeletally mature adolescents (13 to 17 years of age).

The adverse reaction profile of Xgeva in patients with giant cell tumor of bone was similar to that reported in Trials 1, 2, and 3. The most common adverse reactions in patients (per-patient incidence $\geq 10\%$) were arthralgia, headache, nausea, back pain, fatigue, and pain in extremity. The most common serious adverse reactions were osteonecrosis of the jaw and osteomyelitis (per-patient incidence of 0.7%). The most common adverse reactions resulting in discontinuation of Xgeva were osteonecrosis of the jaw (per-patient incidence of 0.7%), and tooth abscess or tooth infection (per-patient incidence of 0.7%). The adverse reaction profile appeared similar in skeletally mature adolescents and adults.

Hypocalcemia and Hypophosphatemia

- Moderate hypocalcemia (corrected serum calcium less than 8 to 7 mg/dL or less than 2 to 1.75 mmol/L) occurred in 2.6% of patients treated with Xgeva.
- Severe hypophosphatemia (serum phosphorus less than 2 to 1 mg/dL or less than 0.6 to 0.3 mmol/L) occurred in 29 patients (9.5%).

Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

In Trials 4 and 5, ONJ was confirmed in 4 of 304 (1.3%) patients who received Xgeva. The median time to ONJ was 16 months (range: 13 to 20 months) [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of Xgeva. Because these 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.

- Hypocalcemia: Severe symptomatic hypocalcemia, including fatal cases [see *Contraindications* (4.1), *Warnings and Precautions* (5.3)].
- Hypersensitivity, including anaphylactic reactions [see *Contraindications* (4.2), *Warnings and Precautions* (5.2)].

6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. Using an electrochemiluminescent bridging immunoassay, less than 1% (7/2758) of patients with osseous metastases treated with denosumab doses ranging from 30-180 mg every 4 weeks or every 12 weeks for up to 3 years and none of the 304 patients with giant cell tumor of bone in Trials 4 and 5 tested positive for binding antibodies. No patient with positive binding antibodies tested positive for neutralizing antibodies as assessed using a chemiluminescent cell-based *in vitro* biological assay. There was no evidence of altered pharmacokinetic profile, toxicity profile, or clinical response associated with binding antibody development.

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

7 DRUG INTERACTIONS

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

There was no evidence that various anticancer treatments affected denosumab systemic exposure and pharmacodynamic effect. Serum denosumab concentrations at 1 and 3 months and reductions in the bone turnover marker uNTx/Cr (urinary N-terminal telopeptide corrected for creatinine) at 3 months were similar in patients with and without prior intravenous bisphosphonate therapy and were not altered by concomitant chemotherapy and/or hormone therapy.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

Risk Summary

Xgeva can 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.

There are no adequate and well-controlled studies with Xgeva in pregnant women. Women should be advised not to become pregnant when taking Xgeva. 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 the fetus.

Women who become pregnant during Xgeva 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 Xgeva are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. Monoclonal antibodies 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 Xgeva therapy, consider the risks and benefits in continuing or discontinuing treatment with Xgeva.

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 one 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 Xgeva 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 Xgeva, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

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

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Xgeva have not been established in pediatric patients except in skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone. Xgeva is recommended only for treatment of skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone [*see Indications and Usage (1.2)*].

Xgeva was studied in an open-label trial that enrolled a subset of 10 adolescent patients (aged 13-17 years) with giant cell tumor of bone who had reached skeletal maturity, defined by at least 1 mature long bone (e.g., closed epiphyseal growth plate of the humerus), and had a body weight ≥ 45 kg [*see Indications and Usage (1.2) and Clinical Trials (14.2)*]. A total of two of six (33%) evaluable adolescent patients had an objective response by retrospective independent assessment of radiographic response according to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) criteria. The adverse reaction profile and efficacy results appeared to be similar in skeletally mature adolescents and adults [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Trials (14.2)*].

Treatment with Xgeva may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition. In neonatal rats, inhibition of RANKL (the target of Xgeva therapy) with a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) at doses ≤ 10 mg/kg was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. Adolescent primates treated with denosumab at doses 5 and 25 times (10 and 50 mg/kg dose) higher than the recommended human dose of 120 mg administered once every 4 weeks, based on body weight (mg/kg), had abnormal growth plates, considered to be consistent with the pharmacological activity of denosumab.

Cynomolgus monkeys exposed in utero to denosumab exhibited bone abnormalities, reduced hematopoiesis, tooth malalignment, decreased neonatal growth, and an absence of axillary, inguinal, mandibular, and mesenteric lymph nodes. Some bone abnormalities recovered once exposure was ceased following birth; however, axillary and inguinal lymph nodes remained absent 6 months post-birth [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

8.5 Geriatric Use

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

8.6 Renal Impairment

In a trial of 55 patients without cancer and with varying degrees of renal function who received a single dose of 60 mg denosumab, patients with a creatinine clearance of less than 30 mL/min or receiving dialysis were at greater risk of severe hypocalcemia with denosumab compared to patients with normal renal function. The risk of hypocalcemia at the recommended dosing schedule of 120 mg every 4 weeks has not been evaluated in patients with a creatinine clearance of less than 30 mL/min or receiving dialysis [*see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Counsel patients on pregnancy planning and prevention. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during therapy, and for at least 5 months after the last dose of Xgeva. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or a pregnancy is suspected,

during treatment or within 5 months after the last dose of Xgeva [see *Use in Specific Populations* (8.1) and *Patient Counseling Information* (17)].

Males

The extent to which denosumab is present in seminal fluid is unknown. There is potential for fetal exposure to denosumab when a male treated with Xgeva has unprotected sexual intercourse with a pregnant partner. Advise males of this potential risk.

10 OVERDOSAGE

There is no experience with overdosage of Xgeva.

11 DESCRIPTION

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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Xgeva binds to RANKL, a transmembrane or soluble protein essential for the formation, function, and survival of osteoclasts, the cells responsible for bone resorption. Increased osteoclast activity, stimulated by RANKL, is a mediator of bone pathology in solid tumors with osseous metastases. Similarly, giant cell tumors of bone consist of stromal cells expressing RANKL and osteoclast-like giant cells expressing RANK receptor, and signaling through the RANK receptor contributes to osteolysis and tumor growth. Xgeva prevents RANKL from activating its receptor, RANK, on the surface of osteoclasts, their precursors, and osteoclast-like giant cells.

12.2 Pharmacodynamics

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

12.3 Pharmacokinetics

Following subcutaneous administration, bioavailability was 62%. Denosumab displayed nonlinear pharmacokinetics at doses below 60 mg, but approximately dose-proportional increases in exposure at higher doses.

With multiple subcutaneous doses of 120 mg once every 4 weeks, up to 2.8-fold accumulation in serum denosumab concentrations was observed and steady state was achieved by 6 months. A mean (\pm standard deviation) serum steady-state trough concentration of 20.5 (\pm 13.5) mcg/mL was achieved by 6 months.

With the administration of subcutaneous doses of 120 mg once every 4 weeks with additional 120 mg doses on Days 8 and 15 of the first month of therapy, mean (\pm standard deviation) serum trough concentrations on Day 8, 15, and one month after the first dose were 19.0 (\pm 24.1), 31.6 (\pm 27.3), 36.4 (\pm 20.6) mcg/mL, respectively. Steady-state was achieved in 3 months after initiation of treatment with a mean serum trough concentration of 23.4 (\pm 12.1) mcg/mL. The mean elimination half-life was 28 days.

Special Populations

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

Age, Gender and Race: The pharmacokinetics of denosumab was not affected by age, gender, and race.

Pediatrics: The pharmacokinetics of denosumab in pediatric patients has not been assessed.

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

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

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

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

14 CLINICAL TRIALS

14.1 Bone Metastasis from Solid Tumors

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

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

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

Trial 3 enrolled 1901 men with castrate-resistant prostate cancer and bone metastasis. Randomization was stratified by previous SRE, PSA level (less than 10 ng/mL or 10 ng/mL or greater) and receipt of chemotherapy within 6 weeks prior to randomization (yes or no). Twenty-six percent of patients had a previous SRE, 15% of patients had PSA less than 10 ng/mL, and 14% received chemotherapy within 6 weeks prior to randomization. Median age was 71 years and 86% of patients were White. The median number of doses administered was 13 for denosumab and 11 for zoledronic acid.

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

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

Table 2. Efficacy Results for Xgeva Compared to Zoledronic Acid

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

^aCRPC = castrate-resistant prostate cancer.^bNR = not reached.^cSuperiority testing performed only after denosumab demonstrated to be noninferior to zoledronic acid within trial.^dAll skeletal events postrandomization; new events defined by occurrence ≥ 21 days after preceding event.^eAdjusted p-values are presented.

14.2 Giant Cell Tumor of Bone

The safety and efficacy of Xgeva for the treatment of giant cell tumor of bone in adults or skeletally mature adolescents were demonstrated in two open-label trials (Trial 4 and 5) that enrolled patients with histologically confirmed measurable giant cell tumor of bone that was either recurrent, unresectable, or for which planned surgery was likely to result in severe morbidity. Patients received 120 mg Xgeva subcutaneously every 4 weeks with additional doses on Days 8 and 15 of the first cycle of therapy.

Trial 4 was a single arm, pharmacodynamic, and proof of concept trial conducted in 37 adult patients with unresectable or recurrent giant cell tumor of bone. Patients were required to have histologically confirmed giant cell tumor of bone and radiologic evidence of measurable disease from a computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) obtained within 28 days prior to study

enrollment. Patients enrolled in Trial 4 underwent CT or MRI assessment of giant cell tumor of bone at baseline and quarterly during Xgeva treatment.

Trial 5 was a parallel-cohort, proof of concept, and safety trial conducted in 282 adult or skeletally mature adolescent patients with histologically confirmed giant cell tumor of bone and evidence of measurable active disease. Trial 5 enrolled 10 patients who were 13 – 17 years of age [see *Use in Specific Populations* (8.4)]. Patients enrolled into one of three cohorts: Cohort 1 enrolled 170 patients with surgically unsalvageable disease (e.g., sacral or spinal sites of disease, or pulmonary metastases); Cohort 2 enrolled 101 patients with surgically salvageable disease where the investigator determined that the planned surgery was likely to result in severe morbidity (e.g., joint resection, limb amputation, or hemipelvectomy); Cohort 3 enrolled 11 patients who previously participated in Trial 4. Patients underwent imaging assessment of disease status at intervals determined by their treating physician.

An independent review committee evaluated objective response in 187 patients enrolled and treated in Trials 4 and 5 for whom baseline and at least one post-baseline radiographic assessment were available (27 of 37 patients enrolled in Trial 4 and 160 of 270 patients enrolled in Cohorts 1 and 2 of Trial 5). The primary efficacy outcome measure was objective response rate using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).

The overall objective response rate (RECIST 1.1) was 25% (95% CI: 19, 32). All responses were partial responses. The estimated median time to response was 3 months. In the 47 patients with an objective response, the median duration of follow-up was 20 months (range: 2 to 44 months), and 51% (24/47) had a duration of response lasting at least 8 months. Three patients experienced disease progression following an objective response.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Xgeva is supplied in a single-use vial.

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

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

Protect Xgeva from direct light and heat.

Avoid vigorous shaking of Xgeva.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

- Symptoms of a hypersensitivity reaction, including rash, urticaria, pruritis, lip swelling, shortness of breath, hypotension and respiratory tract edema. [see *Contraindications* (4.2), *Warnings and Precautions* (5.2), and *Adverse Reactions* (6.2)]
- Symptoms of hypocalcemia, including paresthesias or muscle stiffness, twitching, spasms, or cramps [see *Contraindications* (4.1), *Warnings and Precautions* (5.2), and *Adverse Reactions* (6.1)]
- Symptoms of ONJ, including pain, numbness, swelling of or drainage from the jaw, mouth, or teeth [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)]

- Persistent pain or slow healing of the mouth or jaw after dental surgery [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Symptoms of atypical femoral fracture, including new or unusual thigh, hip, or groin pain [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Pregnancy or nursing [*see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*]

Advise patients of the need for:

- Avoiding therapy with Xgeva if a serious allergic reaction occurred with prior Xgeva or Prolia therapy [*see Contraindications (4.2), Warnings and Precautions (5.2)*]
- Proper oral hygiene and routine dental care
- Informing their dentist that they are receiving Xgeva
- Avoiding invasive dental procedures during treatment with Xgeva
- The use of highly effective contraception during and for at least 5 months after treatment with Xgeva for females of reproductive potential.

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



Xgeva[®] (denosumab)

Manufactured by:

Amgen Manufacturing Limited, a subsidiary of Amgen Inc.

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks, California 91320-1799

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

© 2010-2013 Amgen Inc. All rights reserved.

1xxxxx – v9

PMV9

1 効能又は効果

1.1 骨転移を有する固形癌

骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防

使用制限：多発性骨髄腫患者の骨関連事象の予防には適応しない

1.2 骨巨細胞腫

成人及び骨格が成熟した未成年で切除不能又は重度な後遺症を残す手術が必要な骨巨細胞腫患者の治療

2 用法及び用量

2.1 推奨用法及び用量

骨転移を有する固形癌

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

低カルシウム血症の治療又は予防のために、必要に応じてカルシウムとビタミン D を投与すること [警告・使用上の注意 (5.3) を参照]。

骨巨細胞腫

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し、治療開始 1 ヶ月は第 8 日及び第 15 日にも 120 mg を皮下投与することが推奨される。

低カルシウム血症の治療又は予防のために、必要に応じてカルシウムとビタミン D を投与すること [警告・使用上の注意 (5.3) を参照]。

2.2 調製及び投与

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

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

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

3 剤型及び含量

120 mg/1.7 mL（70 mg/mL）の単回使用バイアル

4 禁忌

4.1 低カルシウム血症 hypocalcemia

Xgeva 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（5.3）を参照]。

4.2 過敏症 hypersensitivity

Xgeva は、Xgeva に対して臨床的に重大な過敏症のある患者には投与しないこと。[警告及び使用上の注意（5.2）、副作用（6.2）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

Xgeva は Prolia と同一の有効成分（デノスマブ）を含む。Xgeva 投与中の患者には Prolia の投与を避けること。

5.2 過敏症 hypersensitivity

臨床的に重大な過敏症（アナフィラキシー反応を含む）が Xgeva の使用で報告されている。低血圧 hypotension、呼吸困難 dyspnea、上気道浮腫 upper airway edema、唇の膨張 lip swelling、発疹 rash、そう痒症 pruritis、及び蕁麻疹 urticaria が反応として見られることがある。アナフィラキシー性又は他の臨床的に重大なアレルギー反応があらわれた場合は、適切な処置を行い、Xgeva 投与を中止すること。[禁忌（4.2）、副作用（6.2）を参照]。

5.3 低カルシウム血症 hypocalcemia

Xgeva は重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia を起こすおそれがあり、死亡例が報告されて

いる。Xgeva の投与開始前に低カルシウム血症 hypocalcemia を是正すること。カルシウム値をモニターし、必要であればカルシウム、マグネシウム、ビタミン D を投与すること。カルシウム値を下げる可能性がある薬剤と Xgeva を併用する場合には、カルシウム値をより頻繁にモニターすること。低カルシウム血症 hypocalcemia が発現した患者には、医師等、医療専門家に連絡するよう勧めること [禁忌 (4.1)、副作用 (6.1、6.2) を参照]。

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

5.4 顎骨壊死 (ONJ) osteonecrosis of the jaw

Xgeva の投与を受けた患者では、顎痛 jaw pain、骨髓炎 osteomyelitis、骨炎 osteitis、骨びらん bone erosion、歯又は歯根膜感染症 tooth or periodontal infection、歯痛 toothache、歯肉潰瘍形成 gingival ulceration、歯肉びらん gingival erosion といった所見を呈する顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw (ONJ) が発現する可能性がある。歯科処置後に歯や顎の持続性疼痛又は治癒遅延があった場合も ONJ を発現している可能性がある。骨転移を有する癌患者を対象とした臨床試験では、長期投与により ONJ の発現率の増加が認められた。ONJ を発現した患者の 79% に、前処置要素として抜歯歴、口腔衛生不良、又は歯科装置使用が認められた。

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

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

5.5 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折

大腿骨非定型骨折は Xgeva 使用患者で報告されている [副作用 (6.1) 参照]。これらの骨折

は、大腿骨小転子遠位部直下から顆上部の直上までの大腿骨骨幹部に発現し、横骨折又は短い斜骨折で、粉碎骨折ではない。

大腿骨非定型骨折は通常、最小限又は外傷なしで発現する。大腿骨非定型骨折は両足に発現することがあり、完全な骨折発現の数週間から数ヵ月前に、多くの患者で鈍痛や大腿痛といった前駆痛が発現する。骨折時に患者がグルココルチコイド（プレドニゾン等）も服用しているとの多くの報告がある。Xgeva での治療中、患者に対し、大腿部、臀部、鼠径部に、新たに又はいつもと違った痛みが発現した場合には、医師に報告するよう指導する必要がある。大腿又は鼠径部に痛みが発現した患者は非定型骨折を疑い、大腿骨不完全骨折を除外するか評価する必要がある。大腿骨非定型骨折が発現した患者においては、対側肢での骨折の症状及び徴候について評価する必要がある。被験者ごとに、リスク／ベネフィットの評価が出るまでは、Xgeva 治療の中断を考慮する必要がある。

5.6 胚・胎児毒性 embryo-fetal toxicity

Xgeva は妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。動物で認められた所見から、Xgeva は生殖に有害な影響を及ぼすと予想される。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、死産及び出生児死亡が増加し、末梢リンパ節の欠損、骨成長異常及び新生児の成長抑制の所見が認められた [特別な集団への投与 (8.1) 及び (8.7) を参照]。

妊娠可能な女性に対し、Xgeva で治療中及び最終投与後少なくとも 5 ヶ月間は効果の高い避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に Xgeva を使用した場合、あるいは Xgeva 投与中に患者が妊娠した場合は、胎児に対して害を及ぼす可能性があることを患者に説明すること。Xgeva で治療中又は最終投与後 5 ヶ月間以内に患者が妊娠した場合や妊娠が疑われた場合は、医療従事者に連絡するよう患者に勧めること。[特別な集団への投与 (8.1) 及び (8.7) を参照]。

6 副作用

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

- ・ 低カルシウム血症 hypocalcemia 「警告及び使用上の注意 (5.3) を参照」
- ・ 顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw 「警告及び使用上の注意 (5.4) を参照」

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

Xgeva を投与された患者で報告されている主な重篤な有害事象は呼吸困難 dyspnea であった。

Xgeva 投与を中止する原因となった主な有害事象は骨壊死 osteonecrosis と低カルシウム血症 hypocalcemia であった。

6.1 臨床試験における使用成績

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

骨転移を有する固形癌

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

Xgeva の投与期間の中央値は 12 ヶ月（範囲：0.1～41）、試験参加期間の中央値は 13 ヶ月（範囲：0.1～41）であった。Xgeva を投与された患者のうち 46%が女性であった。85%が白人、5%がヒスパニック/ラテン系、6%がアジア人、3%が黒人であった。年齢の中央値は 63 歳（範囲：18～93）であった。Xgeva を投与された 75%の患者で化学療法が併用された。

表 1 患者で発現した有害事象の発現率の抜粋^a（3つの臨床試験）

構体系	Xgeva n = 2841 %	ゾレドロン酸 n = 2836 %
胃腸 GASTROINTESTINAL		
悪心 Nausea	31	32
下痢 Diarrhea	20	19
全身 GENERAL		
疲労/無力症 Fatigue/Asthenia	45	46
臨床検査 INVESTIGATIONS		
低カルシウム血症 Hypocalcemia ^b	18	9
低リン酸血症 Hypophosphatemia ^b	32	20
神経系 NEUROLOGICAL		
頭痛 Headache	13	14
呼吸器 RESPIRATORY		
呼吸困難 Dyspnea	21	18
咳嗽 Cough	15	15

^a 3つの臨床試験において Xgeva を投与された患者で報告された有害事象の発現率が 10%以上で、かつ、以下のいずれかの基準を満たすもの:

- ・ Xgeva を投与された患者での発現率が 1%以上
- ・ 投与群間での差（いずれの方向でも）が 1%未満で、ゾレドロン酸投与群での発現率がプラセボ投与群より 5%以上多い（米国ゾレドロン酸添付文書）

^b 正常値の下限 [カルシウム: 8.3~8.5 mg/dL (2.075~2.125 mmol/L)、リン: 2.2~2.8 mg/dL (0.71~0.9 mmol/L)] 以下

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

- ・ 重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia（補正血清カルシウム値が 7 mg/dL 未満又は 1.75 mmol/L 未満）が、Xgeva を投与された患者の 3.1%及びゾレドロン酸を投与された患者の 1.3%に認められた。重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia が認められた患者のうち、33%は 2 回以上、16%は 3 回以上の重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia を発症した [警告及び使用上の注意 (5.3) 及び特別な集団への投与 (8.6) を参照]。
- ・ 重篤な低リン酸血症 hypophosphatemia（補正血清リン酸値が 2 mg/dL 未満又は 0.6 mmol/L 未満）が、Xgeva を投与された患者の 15.4%及びゾレドロン酸を投与された患者の 7.4%に認められた。

顎骨壊死 *osteonecrosis of the jaw (ONJ)*

試験 1、2、及び 3 の主要盲検投与期において、Xgeva を投与された患者の 1.8%（曝露期間の中央値: 12.0 ヶ月 [範囲: 0.1~40.5]）及びゾレドロン酸を投与された患者の 1.3%に ONJ が認められた。乳癌患者を対象とした試験 1 又は前立腺癌患者を対象とした試験 3 では、非盲検延長投与期として、患者に Xgeva 120 mg が 4 週間に 1 回投与された（全曝露期間の中央値: 14.9 ヶ月 [範囲: 0.1~67.2]）。人年法による ONJ の発現率は、最初の 1 年間で 1.1%であり、その後は 4.1%であった。ONJ 発現までの期間の中央値は 20.6 ヶ月であった（範囲: 4~53） [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折

大腿骨非定型骨折は Xgeva 使用患者で報告されている [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

骨巨細胞腫

Xgeva の安全性は、成人又は骨格的に成熟した青少年の骨巨細胞腫患者を対象とした 2 つの単一群試験 (試験 4 及び 5) で、少なくとも 1 回 Xgeva の投与を受けた計 304 名で評価した。Xgeva は 120 mg を 4 週間に 1 回皮下投与し、治療開始 1 ヶ月は 8 日目及び 15 日目にも 120 mg を皮下投与した。ビスフォスフォネートを併用している患者は、いずれの試験でも登録から除外した。試験 5 では、ONJ 又は顎骨骨髓炎の既往、口腔外科手術を要する歯又は顎の病態がある患者、歯科／口腔外科手術が未治癒の患者、侵襲的歯科処置が予定されている患者は登録から除外した。試験期間中、カルシウム及びリンなどの血液生化学検査を 4 週間に 1 回行った。カルシウム及びビタミン D の補給は推奨したが、義務づけなかった。

Xgeva の投与を受けた 304 名のうち、Xgeva が 1 年以上投与された患者は 145 名、2 年以上投与された患者は 44 名、3 年以上投与された患者は 15 名であった。投与回数の中央値は 14 回 (範囲：1～60 回) で、試験参加期間 (月) の中央値は 11 ヶ月 (範囲：0～54 ヶ月) であった。試験に登録した患者の 58% が女性であり、80% が白人であった。年齢の中央値は 33 歳 (範囲：13～83 歳) で、骨格的に成熟した青少年 (13～17 歳) は計 10 名であった。

骨巨細胞腫患者における Xgeva の副作用プロファイルは試験 1、2 及び 3 で報告されたものと同様であった。患者に発現した主な副作用 (患者での発現率が 10% 以上) は、関節痛、頭痛、悪心、背部痛、疲労及び四肢痛であった。主な重篤な副作用は、ONJ 及び骨髓炎 (患者での発現率が 0.7%) であった。Xgeva の投与中止に至った主な副作用は、ONJ (患者での発現率が 0.7%) 及び歯膿瘍又は歯感染 (患者での発現率が 0.7%) であった。骨格的に成熟した未成年と成人の副作用プロファイルは同様であると考えられた。

低カルシウム血症及び低リン酸血症 *hypocalcemia and hypophosphatemia*

- ・ 中等度の低カルシウム血症 *hypocalcemia* (補正血清カルシウム値が 8 mg/dL 未満 7 mg/dL 以上又は 2 mmol/L 未満 1.75 mmol/L 以上) が、Xgeva を投与された患者の 2.6% に認められた。
- ・ 重度の低リン酸血症 (血清リン酸値 2 mg/dL 未満 1 mg/dL 以上又は 0.6 mmol/L 未満 0.3 mmol/L 以上) が 29 名 (9.5%) に認められた。

顎骨壊死 (ONJ)

2 つの臨床試験において、Xgeva を投与された患者 304 名中 4 名 (1.3%) に ONJ が認められた。ONJ 発現までの期間の中央値は 16 ヶ月 (範囲：13～20 ヶ月) であった [警告及び使用

上の注意 (5.2) を参照]。

6.2 市販後に認められた事象

Xgeva の承認後の使用で、下記の副作用が認められている。これらの事象は症例数が不明な集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度を正確に推定したり、Xgeva 投与との因果関係を判定したりすることができるとは限らない。

- ・ 低カルシウム血症 hypocalcemia: 重篤な低カルシウム血症 (死亡例を含む)。[禁忌 (4.1)、警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]。
- ・ 過敏症 hypersensitivity (アナフィラキシー反応を含む) [禁忌 (4.2)、警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。

6.3 免疫原性

すべてのたん白質製剤は免疫原性を示す可能性がある。骨転移を有する患者に、最長 3 年間、デノスマブの 30 mg から 180 mg を 4 週間に 1 回又は 12 週間に 1 回の範囲で投与したところ、1%未満 (2758 名中 7 名) が、電気化学発光ブリッジング免疫測定法により結合抗体陽性と判定された。骨巨細胞腫患者 304 名では結合抗体陽性と判定された患者はいなかった。細胞を用いた化学発光 in vitro 生物試験法で評価した結果、結合抗体陽性と判定された患者のうち、中和抗体陽性と判定された患者はいなかった。結合抗体の発生に伴う薬物動態プロファイル、毒性プロファイル、又は臨床効果の変化は認められなかった。

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

7 薬物相互作用

Xgeva に関する臨床薬物相互作用試験は行っていない。

デノスマブの全身曝露及び薬力学的作用に対する各種抗癌治療の影響は認められなかった。1 ヶ月及び 3 ヶ月時点での血清デノスマブ濃度、並びに 3 ヶ月時点での骨代謝マーカーである uNTx/Cr (クレアチニン補正尿中 N 末端テロペプチド) の低下率は、過去にビスフォスフォネート製剤静脈内投与を受けた患者と受けなかった患者間で類似し、また、併用化学療法又はホルモン療法による影響は認められなかった。

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 D [警告及び使用上の注意 (5.6) を参照]。

リスクの要約

動物での所見に基づくと、Xgeva を妊婦に投与すると胎児に害を与えるおそれがある。カンクイザルでは、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。

Xgeva に関して妊婦を対象とした十分にコントロールされた臨床試験は実施していない。Xgeva 投与中の女性には、妊娠しないよう勧めること。妊娠中に Xgeva を使用した場合又は Xgeva 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。

Xgeva 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こと。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

Xgeva 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 Xgeva 投与中に妊娠した場合は、Xgeva 投与を継続又は中止するリスクとベネフィットをよく考えること。

動物データ

カン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ンクイザルでは、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、兎径、下顎及び腸間膜リンパ節欠損、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。腋窩及び兎径リンパ節欠損は持続していたが、下顎及び腸間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鈣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 (8.3) を参照]。

8.3 授乳婦

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

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

8.4 小児への投与

小児患者での Xgeva の安全性及び有効性は、骨巨細胞腫を有する骨格的に成熟した青少年以外では確立されていない。Xgeva は、骨巨細胞腫を有する骨格的に成熟した青少年の治療にのみ推奨される [効能・効果 (1.2) を参照]。

骨格的に成熟した(定義:少なくとも1本の長骨が成熟している[例:上腕骨の骨端成長板が閉じている])、体重45 kg以上の未成年(13~17歳)の骨巨細胞腫患者10名を被験者の一部として登録した非盲検試験で、Xgeva を検討した [効能・効果 (1.2) を参照]。修正版固形がんの治療効果判定基準第1.1版(RECIST 1.1)に基づく放射線画像的効果の後ろ向き評価で、評価可能な未成年患者6名中2名(33%)に客観的効果が認められた。副作用プロファイル及び有効性の成績は骨格的に成熟した青少年と成人で同様であると考えられた。[副作用 (6.1) を参照]。

成長板がまだ閉鎖していない小児では、Xgeva の投与により骨成長の障害及び生歯の萌出が抑制されるおそれがある。ラット新生仔では、Fc に付着させたオステオプロテゲリン

(OPG-Fc) を10 mg/kg 以下の用量で投与して RANKL を阻害すると、骨成長及び歯の萌出が抑制された。推奨臨床用量である120 mg の4週間1回投与に対して、体重換算 (mg/kg) で5倍及び25倍高い用量(10又は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、下顎及び腸間膜リンパ節欠損、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 ヶ月時点で持続していた [特別な集団への投与 (8.1) を参照]。

8.5 高齢者への投与

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

8.6 腎機能障害

臨床試験において、進行がんがなく、様々な程度の腎機能障害を有する患者 55 名にデノスマブ 60 mg を単回投与したところ、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満又は透析施行中の患者では、腎機能が正常な被験者と比較して、重篤な低カルシウム血症 hypocalcemia を発現するリスクが高まっていた。なお、推奨投与スケジュールである 120 mg の 4 週間 1 回投与では、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満又は透析を受けている患者での低カルシウム血症 hypocalcemia のリスクについて評価していない [警告及び使用上の注意 (5.3) 及び副作用 (6.1) を参照]。

8.7 妊娠可能な女性及び男性

避妊

女性

妊娠の計画及び避妊について患者に助言すること。妊娠可能な女性に対し、Xgeva で治療中及び最終投与後少なくとも 5 ヶ月間は効果の高い避妊法を用いるよう指導すること。Xgeva で治療中又は最終投与後 5 ヶ月間以内に患者が妊娠した場合や妊娠が疑われた場合は、医療従事者に連絡するよう患者に勧めること [特別な集団への投与 (8.1) を参照]。

男性

デノスマブの精液中への移行量は不明である。Xgeva 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。男性にこの潜在的リスクを説明すること。

10 過量投与

Xgeva の過量投与の経験はない。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XGEVA 120 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

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

Excipient with known effects:

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

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

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of XGEVA is 120 mg administered as a single subcutaneous injection once every 4 weeks into the thigh, abdomen or upper arm.

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

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2). Experience in patients on dialysis or with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) is limited (see section 4.4 for recommendations relating to monitoring of calcium).

Patients with hepatic impairment

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

Elderly patients (age ≥ 65)

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

Paediatric population

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

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

Method of administration

For subcutaneous use.

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

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

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe, untreated hypocalcaemia (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Calcium and Vitamin D supplementation

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

Hypocalcaemia

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

Hypocalcaemia can occur at any time during therapy with XGEVA and most commonly occurs within the first 6 months of dosing. Patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis are at greater risk of developing hypocalcaemia. Monitoring of calcium levels in these patients is recommended. If hypocalcaemia occurs while receiving XGEVA, additional calcium supplementation may be necessary.

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

Osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has occurred in patients treated with XGEVA. In clinical trials, the incidence of ONJ was higher with longer duration of exposure (see section 4.8).

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

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

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

Skin infections leading to hospitalisation (predominantly cellulitis)

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

Atypical fractures of the femur

Atypical femoral fractures have been reported in patients receiving XGEVA (see section 4.8). Atypical femoral fractures may occur with little or no trauma in the subtrochanteric and diaphyseal regions of the femur. Specific radiographic findings characterise these events. Atypical femoral fractures have also been reported in patients with certain comorbid conditions (e.g. vitamin D deficiency, rheumatoid arthritis, hypophosphatasia) and with use of certain pharmaceutical agents (e.g. bisphosphonates, glucocorticoids, proton pump inhibitors). These events have also occurred without antiresorptive therapy. Similar fractures reported in association with bisphosphonates are often bilateral; therefore the contralateral femur should be examined in denosumab-treated patients who have sustained a femoral shaft fracture. Discontinuation of XGEVA therapy in patients suspected to have an atypical femur fracture should be considered pending evaluation of the patient based on an individual benefit risk assessment. During XGEVA treatment, patients should be advised to report new or unusual thigh, hip, or groin pain. Patients presenting with such symptoms should be evaluated for an incomplete femoral fracture.

Others

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

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

Warnings for excipients

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of XGEVA in pregnant women. Reproductive toxicity was shown in a study of cynomolgus monkeys, dosed throughout pregnancy with denosumab at AUC exposures 12-fold higher than the human dose (see section 5.3).

XGEVA is not recommended for use in pregnant women and women of childbearing potential not using contraception.

Women who become pregnant during XGEVA treatment are encouraged to enrol in Amgen's Pregnancy Surveillance Programme. Contact details are provided in section 6 of the Package Leaflet.

Breast-feeding

It is unknown whether denosumab is excreted in human milk. Knockout mouse studies suggest absence of RANKL during pregnancy may interfere with maturation of the mammary gland leading to impaired lactation post-partum (see section 5.3). A decision on whether to abstain from breast-

feeding or to abstain from therapy with XGEVA should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the newborn/infant and the benefit of XGEVA therapy to the woman.

Women who are nursing during XGEVA treatment are encouraged to enrol in Amgen's Lactation Surveillance Programme. Contact details are provided in section 6 of the Package Leaflet.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of XGEVA was evaluated in 5,931 patients with advanced malignancies involving bone and is derived from active-controlled, clinical trials examining the efficacy and safety of XGEVA versus zoledronic acid in preventing the occurrence of skeletal related events. The adverse reactions are presented in table 1.

Tabulated list of adverse reactions

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

Table 1 Adverse reactions reported in patients with advanced malignancies involving bone

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

¹ See section Description of selected adverse reactions

Description of selected adverse reactions

Hypocalcaemia

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

A grade 3 decrease in serum calcium levels was experienced in 2.5% of patients treated with XGEVA and 1.2% of patients treated with zoledronic acid. A grade 4 decrease in serum calcium levels was

experienced in 0.6% of patients treated with XGEVA and 0.2% of patients treated with zoledronic acid (see section 4.4).

In the post-marketing setting, severe symptomatic hypocalcaemia (including fatal cases) has been reported.

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

In the primary treatment phases of three phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, ONJ was confirmed in 1.8% of patients treated with XGEVA (median exposure of 12.0 months; range 0.1 – 40.5) and 1.3% of patients treated with zoledronic acid. Clinical characteristics of these cases were similar between treatment groups. Among subjects with confirmed ONJ, most (81% in both treatment groups) had a history of tooth extraction, poor oral hygiene, and/or use of a dental appliance. In addition most subjects were receiving or had received chemotherapy (see section 4.4). The trials in patients with breast or prostate cancer included an XGEVA extension treatment phase (median overall exposure of 14.9 months; range 0.1 – 67.2). The patient-year adjusted incidence of confirmed ONJ was 1.1% during the first year of treatment and 4.1% thereafter. The median time to ONJ was 20.6 months (range: 4 - 53). Patients with certain identified risk factors for ONJ were excluded from participation in the pivotal studies (see section 5.1).

Skin infections (predominantly cellulitis) leading to hospitalisation

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

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

Drug related hypersensitivity reactions

In the post-marketing setting, events of hypersensitivity, including rare events of anaphylactic reactions, have been reported in patients receiving XGEVA.

Atypical fractures of the femur

In the clinical trial program, atypical femoral fractures were reported rarely in patients treated with denosumab (see section 4.4).

Other special populations

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

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

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

Immunogenicity

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

Clinical efficacy in patients with bone metastases from solid tumours

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

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

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

	Study 1 breast cancer		Study 2 other solid tumours** or multiple myeloma		Study 3 prostate cancer		Combined advanced cancer	
	XGEVA	zoledronic acid	XGEVA	zoledronic acid	XGEVA	zoledronic acid	XGEVA	zoledronic acid
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
First SRE								
Median time (months)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Difference in median time (months)	NA		4.2		3.5		8.2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.84 (0.71, 0.98) / 16		0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.83 (0.76, 0.90) / 17	

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

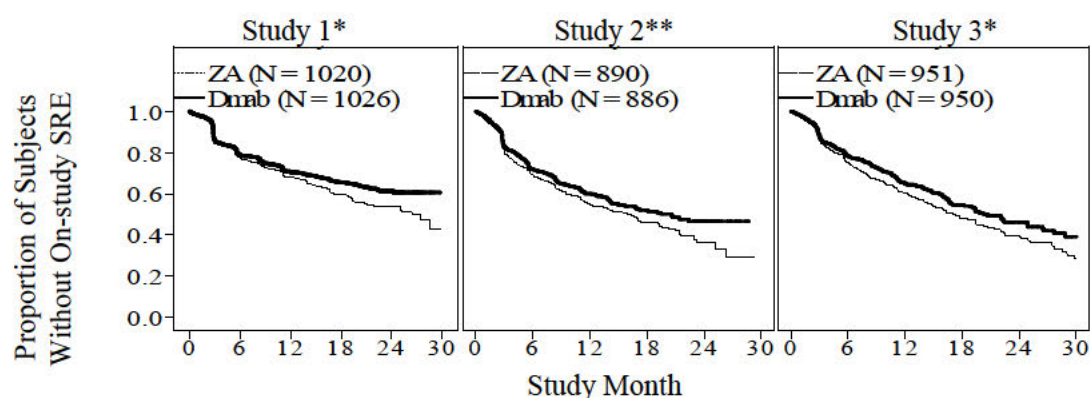
NR = not reached; NA = not available; HCM = hypercalcaemia of malignancy; SMR = skeletal morbidity rate; HR = Hazard Ratio; RRR = Relative Risk Reduction [†]Adjusted p-values are presented for Studies 1, 2 and 3 (first SRE and first and subsequent SRE endpoints); *Accounts for all skeletal events over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

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

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

ZA – Zoledronic Acid 4 mg Q4W

Dmab – Denosumab 120 mg Q4W



N = Number of subjects randomised

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

Disease progression and overall survival

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

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

Effect on pain

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

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XGEVA in all subsets of the paediatric population in prevention of skeletal related events in patients with bone metastases (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following SC administration, bioavailability was 62%.

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

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

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

Linearity/non-linearity

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

Renal impairment

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

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.

Elderly

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

Paediatric population

The pharmacokinetic profile in paediatric populations has not been assessed.

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

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

In single and repeated dose toxicity studies in cynomolgus monkeys, denosumab doses resulting in 2.7 to 15 times greater systemic exposure than the recommended human dose had no impact on cardiovascular physiology, male or female fertility, or produced specific target organ toxicity.

In a study of cynomolgus monkeys dosed with denosumab during the period equivalent to the first trimester of pregnancy, denosumab doses resulting in 9 times greater systemic exposure than the recommended human dose did not induce maternal toxicity or foetal harm during a period equivalent to the first trimester, although foetal lymph nodes were not examined.

In another study of cynomolgus monkeys dosed with denosumab throughout pregnancy at systemic exposures 12-fold higher than the human dose, 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.

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetic acid, glacial*

Sodium hydroxide (for pH adjustment)*

Sorbitol (E420)

Water for injections

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

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

3 years.

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

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

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

6.5 Nature and contents of container

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

Pack size of one, three or four.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

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

Any unused 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/1/11/703/001
EU/1/11/703/002
EU/1/11/703/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 July 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

25 April 2013

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

XGEVA 120 mg 注射液

2. 成分及び含有量

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

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

注意喚起が必要な添加物:

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

3. 剤型

注射液 (注射剤)

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

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

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

4.2 用法・用量

用量

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

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

腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者に対して用量調節の必要はない。透析患者又は重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）のある患者に対する使用経験は限られている（カルシウム値のモニタリングに関する勧告は 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 XGEVA の投与は、安全性及び有効性が確立されていないため推奨されない。動物試験において、RANK/RANK リガンド（RANKL）を阻害すると骨成長障害及び歯の萌出欠如が見られるが、これらの現象は RANKL 阻害を中断すると部分的に可逆性を示した。

用法

皮下投与

XGEVA の投与は医療従事者の責任下で行うこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症 hypersensitivity

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

4.4 警告及び使用上の注意

カルシウム及びビタミン D 補給

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

低カルシウム血症 hypocalcaemia

XGEVA の投与開始前から低カルシウム血症 hypocalcaemia が認められる場合は、投与開始前に低カルシウム血症 hypocalcaemia を是正すること。XGEVA 投与中にはいつでも低カルシウム血症 hypocalcaemia が発現する可能性があり、投与開始後 6 ヶ月以内に発現することが最も多い。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 hypocalcaemia が発現するリスクが高い。これらの患者に対してはカルシウム値のモニタリングが推奨される。

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

市販後に、重篤な低カルシウム血症 severe symptomatic hypocalcemia（死亡例を含む）が報告されている（4.8 項を参照）。

顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw

XGEVA 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。臨床試験では、長期投与により ONJ の発現率の増加が認められた（4.8 項を参照）。

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

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

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

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

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

大腿骨非定型骨折 atypical fractures of the femur

大腿骨非定型骨折は XGEVA の投与を受けた患者で報告されている（4.8 項を参照）。大腿骨非定型骨折は、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部に最小限又は外傷なしで発現する。これらの事象は、特徴的な画像所見を示す。また、大腿骨非定型骨折は、特定の合併症を有する患者（ビタミン D 欠乏症、関節リウマチ、低ホスファターゼ血症など）及び薬物治療（ビスフォスフォネート、グルココルチコイド、プロトンポンプ阻害薬など）を行った患者で報告されている。これらの事象は、骨吸収抑制治療を行っていない場合でも認められる。ビスフ

オスフォネートに関連して報告された類似の骨折は、しばしば両足に発現する。したがって、デノスマブ投与の患者で大腿骨骨幹部の骨折を認めた場合は、対側肢での骨折を評価する必要がある。大腿骨非定型骨折が疑われる患者では、リスク／ベネフィットの評価が出るまでは、XGEVA 治療の中断を考慮する必要がある。XGEVA の治療中には、患者に対し、大腿部、臀部、鼠径部に、新たに又はいつもと違った痛みが発現した場合には、医師に報告するよう指導する必要がある。このような症状が現れた患者は、大腿骨不完全骨折について評価する必要がある。

その他

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

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

添加物に関する警告

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

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は行っていない。

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

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

XGEVA の妊婦への投与に関するデータは得られていない。カニクイザルに妊娠期間、デノスマブを AUC でヒト投与量の 12 倍以上の曝露となる用量で投与した試験で、生殖毒性が示唆された。

XGEVA は、妊婦及び避妊を行っていない妊娠の可能性のある女性への投与は推奨されない。

XGEVA 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

勧めること。

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、XGEVA 投与のいずれを控えるかについては、新生児／乳児に授乳することのベネフィットと母体が XGEVA の投与を受けるベネフィットの両者を考慮して決定すること。

XGEVA を投与中に授乳している女性には、アムジェン社の授乳調査プログラムに登録するよう勧めること。

受胎能

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

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

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

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

XGEVA の安全性は、骨病変を有する進行がん患者 5931 名を対象に、骨関連事象発症の予防に関して XGEVA とゾレドロン酸の有効性及び安全性を比較検討した実薬対照臨床試験結果に基づき評価した。副作用を表 1 に示す。

副作用の集計

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

表 1 骨病変を有する進行がん患者で報告された副作用

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

¹「副作用に関する説明」の項を参照。

副作用に関する説明

低カルシウム血症 Hypocalcaemia

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

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

市販後に、重篤な低カルシウム血症 severe symptomatic hypocalcemia（死亡例を含む）が報告されている。

顎骨壊死（ONJ） Osteonecrosis of the jaw

骨病変を有する進行がん患者を対象とした3つの第III相実薬対照臨床試験の主要盲検投与期において、XGEVAの投与を受けた患者の1.8%（曝露期間の中央値: 12.0ヵ月 [範囲: 0.1～40.5]）、ゾレドロン酸の投与を受けた患者の1.3%で顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw が確認された。これらの患者の臨床的症状に投与群間で差は認められなかった。ONJが確認された被験者の大部分（両投与群とも81%）で、抜歯経験、口腔衛生状態不良、口腔内装置利用

などがあった。さらに、大部分の被験者は、化学療法を受けている最中であったか、もしくは化学療法を受けた経験があった（4.4 項を参照）。乳癌患者又は前立腺癌患者を対象とした試験では、XGEVA の延長投与が行われた（全曝露期間の中央値: 14.9 ヶ月 [範囲: 0.1~67.2]）。人年法による ONJ の発現率は、最初の 1 年間で 1.1% であり、その後は 4.1% であった。ONJ 発現までの期間の中央値は 20.6 ヶ月であった（範囲: 4~53）。特定の ONJ 危険因子が確認されている患者は、主要な試験の対象から除外された。

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

骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第 III 相実薬対照臨床試験において、入院を要する皮膚感染症 *skin infections*（主に蜂巣炎 *cellulitis*）の発現率は、XGEVA の投与を受けた患者群（0.9%）の方がゾレドロン酸の投与を受けた患者群（0.7%）と比較して高かった。

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

薬物過敏症反応

市販後において、まれにあらわれるアナフィラキシー反応を含む過敏症が XGEVA の投与を受けた患者で報告されている。

大腿骨非定型骨折

臨床試験において、大腿骨非定型骨折がデノスマブの投与を受けた患者でまれに認められている（4.4 項を参照）。

他の特別な集団

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

4.9 過量投与

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

1.7 同種同効品一覧表

ランマーク皮下注 120 mg は、RANK リガンド（RANKL : RANK ligand）活性を阻害するヒト型モノクローナル抗体である。2013 年 7 月現在、RANKL 活性を阻害する抗体で、本剤以外に本邦で承認された品目はない。また、本一変申請の効能・効果（案）である「骨巨細胞腫」を適応症として本邦で承認された薬剤もなく、同種同効品はない。

目次

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠	3
1.1 効能・効果（案）（下線部は追記又は変更箇所）	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠	3
1.2.1 試験 20040215 及び 20062004 における客観的抗腫瘍効果の解析結果	4
1.2.1.1 主要評価項目	4
1.2.1.2 副次評価項目	4
1.2.2 試験 AMG162-B-J201 成績	6
1.2.2.1 主要評価項目	6
1.2.2.2 副次評価項目	7
1.2.3 骨格が成熟した未成年患者における客観的抗腫瘍効果の解析結果	8
1.2.4 効能・効果（案）の設定	9
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠	10
2.1 用法・用量（案）（下線部は追記又は変更箇所）	10
2.2 用法・用量（案）の設定根拠	10
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12
4. 参考文献一覧	18
5. 添付文書（案）	19

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影（法）
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
GCTB	giant cell tumor of bone	骨巨細胞腫
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
PD	progressive disease	病勢の進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射型断層撮影（法）
PR	partial response	部分奏効
Q4W	once every 4 weeks	4 週間に 1 回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形癌の効果判定基準
SD	stable disease	安定
SRE	skeletal-related event(s)	骨関連事象

—：該当する表記なし

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）（下線部は追記又は変更箇所）

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
2. 骨巨細胞腫

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

骨巨細胞腫（giant cell tumor of bone: GCTB）は極めてまれな原発性骨腫瘍であり、主に、若年成人に認められる。GCTB は増殖が速く、重度の骨破壊及び周囲の軟部組織への進展を特徴とし、まれに転移する。切除可能な GCTB 患者に対しては外科的介入が施行されるが、手術に伴い後遺症が発現する場合があります、手術後の再発率も高い。切除不能又は転移性の GCTB 患者では、持続的な効果を示す治療法はなく、GCTB の治療として承認されている薬剤はない。

デノスマブは、国内では、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、プラリア皮下注 60 mg シリンジの販売名で「骨粗鬆症」を効能・効果として「60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与」の用法・用量で 2013 年 3 月 25 日に、それぞれ承認されている。

外国では、アムジェン社が成人又は骨格が成熟した未成年の GCTB 患者を対象として、デノスマブ 120 mg 4 週間に 1 回（once every 4 weeks: Q4W）の皮下投与に加えて第 8 日及び第 15 日に負荷投与を行う、以下の第 II 相臨床試験を実施した。

- ・ 試験 20040215: 切除不能又は再発性の GCTB の成人患者を対象とした非盲検、単一群、第 II 相臨床試験（37 名）
- ・ 試験 20062004: 切除不能又は切除可能な GCTB の成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とした非盲検、単一群、第 II 相臨床試験（進行中、第 3 回中間解析対象：286 名）

これらの 2 試験では、客観的抗腫瘍効果について、独立した中央読影機関によるレトロスペクティブな評価を実施した。

国内では、日本人の GCTB 患者を対象に、上記と同じ用法・用量を用いて、以下の第 II 相臨床試験を実施した。

- ・ 試験 AMG162-B-J201: 切除不能又は切除可能な GCTB の成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とした非盲検、単一群、第 II 相臨床試験（進行中、6 ヶ月カットオフ解析: 17 名）

本試験では、客観的抗腫瘍効果の評価を主目的として、独立した中央読影機関によるプロスペクティブな評価を実施した。

客観的抗腫瘍効果の評価には、modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 基準、modified European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 基準、及び density/size 基準を用い、完全奏効（complete response: CR）又は部分

奏効（partial response: PR）を客観的奏効とした。また、客観的奏効の持続期間、客観的奏効までの期間、客観的奏効の経時的推移、客観的奏効の持続性、及び腫瘍コントロールの持続性についても評価した。以下に、成績を要約する。

1.2.1 試験 20040215 及び 20062004 における客観的抗腫瘍効果の解析結果

1.2.1.1 主要評価項目

少なくとも 1 時点で評価可能な画像データが得られ、客観的抗腫瘍効果の併合解析対象集団とした被験者は、合計 190 名であった。このうち、コンピュータ断層撮影（computed tomography: CT）又は磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）による modified RECIST 基準で評価が可能であったのは 187 名、陽電子放射型断層撮影（positron emission tomography: PET）又は PET/CT による modified EORTC 基準で評価が可能であったのは 26 名、CT 又は MRI による density/size 基準の評価が可能であったのは 176 名であった。

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた被験者は、190 名中 136 名（71.6%）であり、95%信頼区間（confidence interval: CI）は、64.6～77.9 であった（表 1.8.1-1）。客観的奏効が認められなかった 54 名のうち、最良効果が安定（stable disease: SD）であった被験者が 50 名、病勢の進行（progressive disease: PD）を認めた被験者が 4 名であった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 25.1%（47/187 名）、modified EORTC 基準で 96.2%（25/26 名）、density/size 基準で 76.1%（134/176 名）であった。

表 1.8.1-1 客観的奏効率
(1 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者)
(Efficacy Analysis Set)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Proportion of subjects with an objective tumor response (CR, PR)				
Based on best response	136	190	71.6	(64.6, 77.9)
RECIST 1.1	47	187	25.1	(19.1, 32.0)
EORTC	25	26	96.2	(80.4, 99.9)
Density/size	134	176	76.1	(69.1, 82.2)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least one evaluable TPR using the respective tumor response criteria

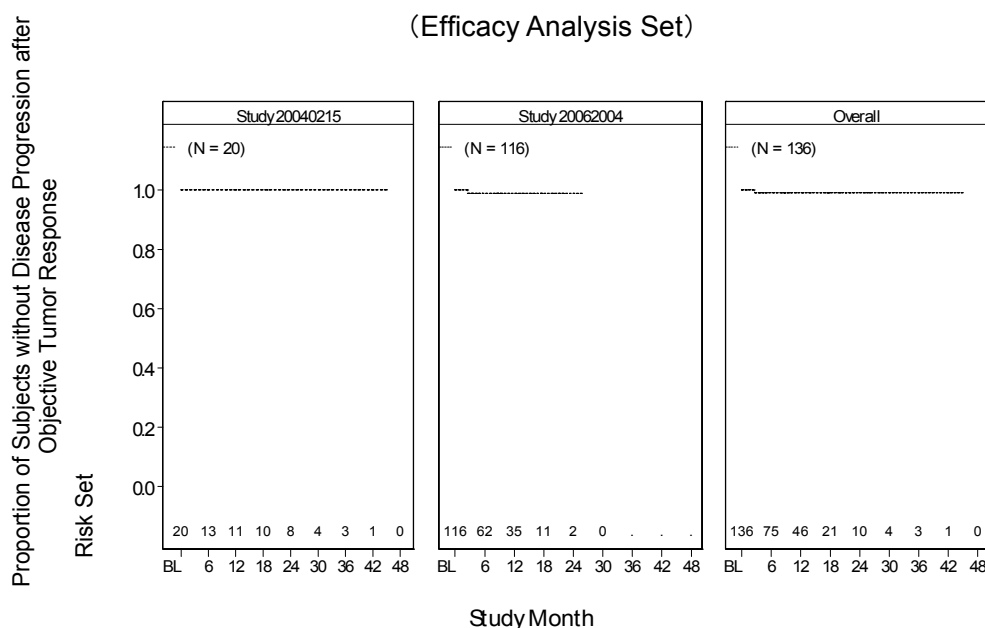
^a Exact confidence interval

1.2.1.2 副次評価項目

客観的抗腫瘍効果の併合解析対象集団において、客観的奏効の後に PD と判定された被験者は非常に少なかった。あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた被験者 136 名のうち、その後、最良効果の評価に基づき PD と判定された被験者は 1 名であった。個々の評価基準ごとでは、modified RECIST 基準で 47 名中 3 名、modified EORTC 基準で 25 名中 0 名、density/size 基準で 134 名中 1 名が、客観的奏効の後に PD と判定された。客観的

奏効の後に PD と判定された被験者数は、RECIST 基準と density/size 基準で異なるが、これは RECIST 基準によって PD と判定された 3 名の被験者が、density/size 基準ではすべて PR と判定されたためであった。Density/size 基準によって、客観的奏効の後に PD と判定された 1 名の被験者は、RECIST 基準では、すべての時点において PD と判定された。PD と判定された被験者は少ないため、Kaplan-Meier 法で客観的奏効の持続期間の中央値を推定することはできなかった。最良効果に基づく客観的奏効の持続時間に関する Kaplan-Meier 曲線を [図 1.8.1-1](#) に示す。

図 1.8.1-1 最良効果に基づく客観的奏効の持続時間
(客観的奏効がみられた被験者)
(Efficacy Analysis Set)



N = number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least 1 dose of denosumab, and had an objective tumor response

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた被験者において、客観的奏効までの期間の中央値（95% CI）は、2.8 カ月（2.76～2.89）であった。すべての評価可能な被験者において、デノスマブの投与開始後、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められるまでの期間の中央値（95% CI）は 3.1 カ月（2.89～3.65）であった。

また、最良効果に基づく客観的奏効率の経時的推移について Kaplan-Meier 法で推定すると、第 25 週で 68.3%、第 49 週で 75.2%、第 73 週で 77.5%であった。

投与中の 4、8、12、又は 24 週間以上離れた 2 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者において、効果の持続性を評価した。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、これらの期間に客観的奏効が持続した被験者の割合は、66.7%～68.5%であった（表 1.8.1-2）。個々の評価基準ごとの客観的奏効が持続した被験者の割合も、上記の評価期間を通して同程

度であった。

また、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、12 週間以上腫瘍がコントロール（CR、PR、又は SD）できた被験者の割合は 96.5%（95% CI: 92.1～98.9）であった。

表 1.8.1-2 客観的奏効が持続した被験者の割合
(Efficacy Analysis Set)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Sustained for at least 4 weeks				
Based on best response	102	153	66.7	(58.6, 74.1)
RECIST 1.1	32	150	21.3	(15.1, 28.8)
EORTC	18	20	90.0	(68.3, 98.8)
Density/size	101	143	70.6	(62.4, 77.9)
Sustained for at least 8 weeks				
Based on best response	99	147	67.3	(59.1, 74.8)
RECIST 1.1	32	144	22.2	(15.7, 29.9)
EORTC	17	18	94.4	(72.7, 99.9)
Density/size	99	138	71.7	(63.5, 79.1)
Sustained for at least 12 weeks				
Based on best response	98	144	68.1	(59.8, 75.6)
RECIST 1.1	32	141	22.7	(16.1, 30.5)
EORTC	16	17	94.1	(71.3, 99.9)
Density/size	97	135	71.9	(63.5, 79.2)
Sustained for at least 24 weeks				
Based on best response	76	111	68.5	(59.0, 77.0)
RECIST 1.1	26	109	23.9	(16.2, 33.0)
EORTC	11	12	91.7	(61.5, 99.8)
Density/size	76	102	74.5	(64.9, 82.6)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 4, 8, 12, or 24 weeks apart using the respective tumor response criteria.

^a Exact confidence interval.

1.2.2 試験 AMG162-B-J201 成績

1.2.2.1 主要評価項目

本試験に組み入れられた被験者 17 名全員が客観的抗腫瘍効果の解析対象に含まれ、全被験者で modified RECIST 基準、modified EORTC 基準、及び density/size 基準の評価が可能であった。

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた被験者は、17 名中 14 名（82.4%）であり、95% CI は、56.6～96.2 であった（表 1.8.1-3）。客観的奏効が認められなかった 3 名のうち、最良効果が SD であった被験者が 3 名で、PD を認めた被験者はいなかった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 29.4%（5/17 名）、modified EORTC 基準で 70.6%（12/17 名）、density/size 基準で 64.7%（11/17 名）であった。

表 1.8.1-3 客観的奏効率
(Efficacy Analysis Set)
(6-month Cutoff Analysis)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Proportion of subjects with an objective tumor response (CR, PR)				
Based on best response	14	17	82.4	(56.6, 96.2)
RECIST 1.1	5	17	29.4	(10.3, 56.0)
EORTC	12	17	70.6	(44.0, 89.7)
Density/size	11	17	64.7	(38.3, 85.8)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

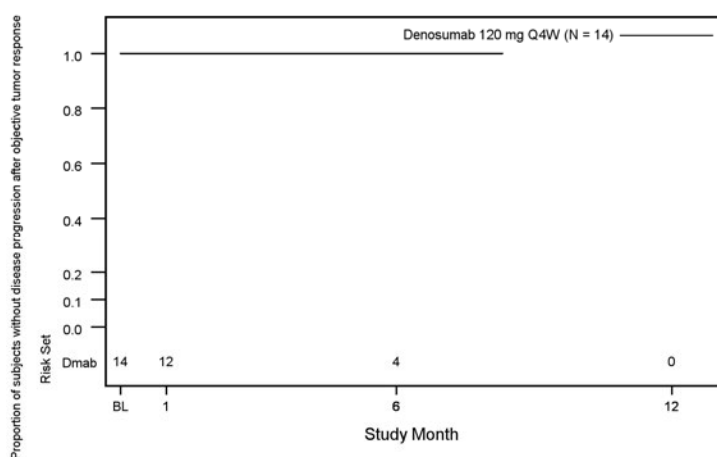
N1 = number of subjects with at least one evaluable time point assessment using the respective tumor response criteria

^a Exact confidence interval

1.2.2.2 副次評価項目

あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた被験者 14 名のうち、その後、最良効果の評価に基づき PD と判定された被験者はいなかった。最良効果に基づく客観的奏効の持続時間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.1-2 に示す。

図 1.8.1-2 最良効果に基づく客観的奏効の持続期間
(客観的奏効がみられた被験者)
(Efficacy Analysis Set)
(6-month Cutoff Analysis)



N = number of subjects who achieved Objective Tumor Response at least once
The horizontal axis of this graph shows the duration after an objective tumor response

客観的奏効までの期間の中央値（95% CI）は 3.0 カ月（2.9～3.1）であった。また、最良効果に基づく客観的奏効率の経時的推移について Kaplan-Meier 法で推定すると、第 25 週で 87.4%であった。

投与中の 4、8、12、又は 24 週間以上離れた 2 時点以上で評価可能な画像データが得られ

た被験者において、効果の持続性を評価した。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、これらの期間に客観的奏効が持続した被験者の割合は、83.3%～100.0%であった（表 1.8.1-4）。個々の評価基準ごとの客観的奏効が持続した被験者の割合も、上記の評価期間を通して同程度であった。また、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、12 週間以上腫瘍がコントロール（CR、PR、又は SD）できた被験者の割合は 100.0%（95% CI: 73.5～100.0）であった。

表 1.8.1-4 客観的奏効が 4、8、12、又は 24 週以上持続した被験者の割合
(Efficacy Analysis Set)
(6-month Cutoff Analysis)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Sustained for at least 4 weeks				
Based on best response	12	14	85.7	(57.2, 98.2)
RECIST 1.1	1	14	7.1	(0.2, 33.9)
EORTC	8	14	57.1	(28.9, 82.3)
Density/size	9	14	64.3	(35.1, 87.2)
Sustained for at least 8 weeks				
Based on best response	12	14	85.7	(57.2, 98.2)
RECIST 1.1	1	14	7.1	(0.2, 33.9)
EORTC	8	14	57.1	(28.9, 82.3)
Density/size	9	14	64.3	(35.1, 87.2)
Sustained for at least 12 weeks				
Based on best response	10	12	83.3	(51.6, 97.9)
RECIST 1.1	1	12	8.3	(0.2, 38.5)
EORTC	5	11	45.5	(16.7, 76.6)
Density/size	8	12	66.7	(34.9, 90.1)
Sustained for at least 24 weeks				
Based on best response	7	7	100.0	(59.0, 100.0)
RECIST 1.1	0	7	0.0	(0.0, 41.0)
EORTC	4	7	57.1	(18.4, 90.1)
Density/size	6	7	85.7	(42.1, 99.6)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 4, 8, 12, or 24 weeks apart using the respective tumor response criteria.

^a Exact confidence interval.

1.2.3 骨格が成熟した未成年患者における客観的抗腫瘍効果の解析結果

試験 20062004 に組み入れられた骨格が成熟した（放射線撮影で 1 つ以上の成熟した [閉鎖した骨端成長板を持つ] 長骨が確認されている）未成年被験者（18 歳未満）のうち、少なくとも 1 時点で評価可能な画像データが得られ、客観的抗腫瘍効果の解析対象集団に含まれた被験者は 6 名であった。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は 66.7%（4/6 名）であった。個々の効果判定基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 33.3%（2/6 名）、density/size 基準で 66.7%（4/6 名）であり、modified EORTC 基準で評価可能

な未成年被験者はいなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、骨格が成熟した未成年被験者として 18 歳の被験者が 1 名組み入れられた（20 歳未満を未成年とした）。当該被験者では、あらゆる評価基準でも客観的奏効は認められなかった。試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 に組み入れられた 20 歳未満の被験者では、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は 60.0%（9/15 名）、個々の効果判定基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 33.3%（5/15 名）、density/size 基準で 64.3%（9/14 名）であり、modified EORTC 基準で 75.0%（3/4 名）であった。

1.2.4 効能・効果（案）の設定

客観的抗腫瘍効果を評価した結果、3 つの第 II 相臨床試験を通して、一貫した治療効果が認められた。切除不能 GCTB と切除可能 GCTB のいずれの被験者においても、また、骨格が成熟した未成年被験者においても、同様の治療効果が認められた。

以上より、本申請の効能・効果（案）を第 1.1 項のように設定した。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）（下線部は追記又は変更箇所）

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
2. 骨巨細胞腫
通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

試験 20040215 及び 20062004 では、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に加え、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を行う用法・用量とした。120 mg Q4W の用量は、骨病変を有する進行がん患者における骨関連事象（skeletal-related event[s]: SRE）の抑制を適応として承認されたデノスマブの用量と同じである。GCTB 患者においても、定常状態の血清中デノスマブ濃度の目標値を骨病変を有する進行がん患者と同程度にするのが妥当であると考えた。両患者集団における目標は、投与した患者の大多数（95%超）において、投与間隔全体を通して RANK リガンド（RANK ligand: RANKL）への最大結合及び最大阻害を得ることである（癌骨転移患者における SRE の抑制に関する承認申請時のモジュール 5.3.3.5、第 7 項、Population Pharmacokinetic Report [試験 111914]）。また、GCTB 患者における用法・用量は、血清中デノスマブ濃度が速やかに定常状態濃度に到達し、かつ曝露量として第 II 相及び第 III 相臨床試験で検討された範囲にとどまるよう設定した。

癌骨転移患者とは異なり、GCTB 患者における治療目的は、SRE を抑制することではなく、直接的な抗腫瘍効果を発揮することである。GCTB 患者は痛みを含む重度の合併症を有するため、投与開始後 1 ヶ月以内に目標濃度に達することが望ましいと考えられた。試験 20040215 では、120 mg Q4W に第 8 日と第 15 日に 120 mg の負荷投与を加えることによって、投与開始後 1 ヶ月以内に目標濃度に達するという目的が達成され、第 15 日及び第 29 日における血清中デノスマブ濃度トラフ値の中央値は、第 9～49 週の定常状態と同程度（それぞれ< 16%～35%の差）であった。これに対し、癌骨転移患者では 120 mg Q4W 投与によって、約 4～6 ヶ月で血清中デノスマブ濃度が定常状態に達する。

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

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

国内使用経験は少ないことから、第 29 日を含めた負荷投与期間中には重篤な低カルシウム血症の発現防止策を特に講じる必要がある。そこで、本添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に負荷投与期間中の低カルシウム血症の発症リスクに関する注意喚起を追加し、負荷投与期間中は、適切な来院・血清カルシウム値の検査等が確実に実施されるように患者の来院状況及び検査状況を把握可能な体制を構築する。

以上より、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に加え、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を行う用法・用量を本申請における推奨用法・用量とすることは妥当であると判断した。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。なお、ランマークの添付文書（2013 年 3 月改訂 [第 5 版]）に追記又は変更する箇所を下線で示した。

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

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
<p>【警告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミン D の経口補充のもとに本剤を投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 2. 重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。 3. 本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 4. <u>骨巨細胞腫に対する本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。</u> <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. 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. <u>骨巨細胞腫の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。</u> 2. <u>骨巨細胞腫の場合、患者の年齢、体重等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u> 	<p>国内における本剤の骨巨細胞腫患者への使用経験は限られており、緊急時に迅速に対応できる専門の医療施設及び医師のもとで治療されるべきであることから設定した。</p> <p>骨格が未成熟な骨巨細胞腫患者に対する安全性は確立していないため設定した。</p>

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤によるグレード3又は4の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を考慮すること（グレードはCTCAEに準じる）。 2. 本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg（骨巨細胞腫の場合は600mg）及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと（「臨床成績」の項参照）。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。 <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) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者〔低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者〔低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第III相臨床試験では、クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されており、本剤の使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。〕 (3) <u>肺転移を有する骨巨細胞腫患者〔気胸が発現するおそれがある。〕</u> 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤はブラリアと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはブラリアの投与を避けること。 (2) <u>多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対する本剤の投与は、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。</u> (3) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること（「その他の注意」の項参照）。 (4) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤の投与を開始すること。 (5) 治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。 	<ol style="list-style-type: none"> 2. 骨巨細胞腫患者を対象とした国内第II相臨床試験では600mg/日以上カルシウム及び400IU/日以上天然型ビタミンDが投与されたことから、骨巨細胞腫の場合は補充すべきカルシウムの一日量の記載を600mgとした。 (3) 骨巨細胞腫患者を対象とした国内第II相臨床試験において、肺転移を有する患者2名に重篤な気胸が認められたことから設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意（続き）</p> <p>(6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められている。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(7) 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>	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
<p>3. 副作用</p> <p><u><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></u> 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。 〔承認時〕</p> <p><u><骨巨細胞腫></u> 国内外において実施された第Ⅱ相臨床試験において、総症例 321 例中 161 例（50.2%）に副作用が認められた。主なものは、頭痛 31 例（9.7%）、疲労 30 例（9.3%）、悪心 23 例（7.2%）、低リン酸血症 14 例（4.4%）及び低カルシウム血症 12 例（3.7%）等であった。〔承認時〕</p>	<p>多発性骨髄腫及び固形癌骨転移の患者対象の臨床試験と骨巨細胞腫患者対象の臨床試験の成績を区別して提示した。</p> <p>国内外の骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験成績をもとに記載した。なお、国内臨床試験は 12 ヶ月カットオフ解析の結果を用いた。</p>
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低カルシウム血症（5.6%）：QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等の症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。観察を十分に行い、低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。</p> <p>2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（1.8%）：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) アナフィラキシー（頻度不明^{注1}）：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（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>5) 重篤な皮膚感染症（0.1%）：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案			追記又は変更箇所の設定根拠
（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。			既承認の効能・効果に関する進行癌患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験及び骨巨細胞腫患者を対象とした国内外における第 II 相臨床試験の併合データをもとに設定した。
	1%以上	1%未満	
血液	貧血	白血球減少、血小板減少	
皮膚		発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症、多汗症、湿疹	
代謝	<u>低リン酸血症</u>	<u>高カルシウム血症</u> 、 <u>低マグネシウム血症</u>	
精神神経系	頭痛	めまい、不眠症、錯感覚、味覚異常、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー、錯乱	
循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、 <u>気胸</u>	
消化器	悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、便秘、 <u>歯の障害（歯痛、歯膿瘍等）</u>	腹痛、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）、消化不良、口内乾燥、 <u>鼓腸</u> 、口内炎	
筋骨格系	関節痛、筋肉痛、骨痛、背部痛、顎痛、四肢痛	<u>筋骨格痛</u> 、筋痙攣、頸部痛、 <u>脊椎痛</u>	
肝臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ALP 上昇	
腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害	
その他	疲労、無力症、発熱、 <u>注射部位反応（疼痛、そう痒感、血腫等）</u>	インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢性浮腫、体重減少、胸痛、ほてり、悪寒、上気道感染、倦怠感、尿路感染、 <u>視力障害</u> 、 <u>粘膜の炎症</u> 、 <u>体重増加</u> 、 <u>骨髄炎</u> 、 <u>流涙増加</u> 、 <u>白内障</u> 、 <u>薬物過敏症</u>	
注）海外において認められている副作用のため頻度不明。			

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、サルに妊娠 20 日から分娩時まで本剤（50mg/kg/4 週）を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている。]</p> <p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（<u>13 歳未満の小児での使用経験がない</u>）。[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</p> <p>7. 過量投与 臨床試験では、本剤 180mg（4 週間に 1 回投与）までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) <u>投与経路</u>：皮下注射にのみ使用すること。 (2) <u>投与部位</u>：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。 (3) <u>前処置</u>：患者への投与前に冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用すること。 (4) <u>投与时</u>： 1) 投与の際には、27 ゲージの注射針の使用が推奨される。 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。</p> <p>9. その他の注意 (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者を対象としたゾレドロン酸水和物（以下、ゾレドロン酸）との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群（n=93）に対するデノスマブ群（n=87）のハザード比は 2.26 [95%信頼区間 1.13 - 4.50] であった¹⁾。 (2) 臨床試験において、3,508 例中 15 例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。</p>	<p>国内外の臨床試験成績をもとに追記した。</p>

4. 参考文献一覧

- 1) ランマーク[®]皮下注 120mg [添付文書] . 第一三共株式会社; 2013 Mar.

5. 添付文書（案）

「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号）、「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日 事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日 事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に従い、前記「[第 1 項](#) 効能・効果（案）及びその設定根拠」、「[第 2 項](#) 用法・用量（案）及びその設定根拠」、並びに「[第 3 項](#) 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。

*添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

*新薬承認情報公開時に記載

承認番号	22400AMX00035
薬価収載	2012年4月
販売開始	2012年4月
効能追加	
国際誕生	2010年5月

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。

ランマーク®皮下注120mg**

RANMARK® SUBCUTANEOUS INJECTION

デノスマブ(遺伝子組換え)注

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【 警 告 】

1. 本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
2. 重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。
3. 本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
- **4. 骨巨細胞腫に対する本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 バイアル中に次の成分を含有

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

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

2. 製剤の性状

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

注) 蛋白質性の粒子を含むことがある。

【効 能 ・ 効 果】

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

** 2. 骨巨細胞腫

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 骨巨細胞腫の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない(「臨床成績」の項参照)。
2. 骨巨細胞腫の場合、患者の年齢、体重等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用 法 ・ 用 量】

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。
- ** 2. 骨巨細胞腫
通常、デノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使 用 上 の 注 意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)]。
- (2) 重度の腎機能障害のある患者[低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されており、本剤の使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)]。
- ** (3) 肺転移を有する骨巨細胞腫患者[気胸が発現するおそれがある]。

2. 重要な基本的注意

- * (1) 本剤はブラリアと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはブラリアの投与を避けること。
- (2) 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対する本剤の投与は、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- (3) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること(「その他の注意」の項参照)。
- (4) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤の投与を開始すること。
- (5) 治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。

*(6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められている。報告された症例の多くが拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること(「重大な副作用」の項参照)。

*(7) 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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

3. 副作用

〈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〉

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。〔承認時〕

***〈骨巨細胞腫〉

国内外において実施された第Ⅱ相臨床試験において、総症例321例中161例(50.2%)に副作用が認められた。主なものは、頭痛31例(9.7%)、疲労30例(9.3%)、悪心23例(7.2%)、低リン酸血症14例(4.4%)及び低カルシウム血症12例(3.7%)等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- ***1) 低カルシウム血症(5.6%)：QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等の症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。観察を十分に行い、低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。
- 2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(1.8%)：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- *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(0.1%)：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

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

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. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

***6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(13歳未満の小児での使用経験がない)。〔本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^{注)}を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。〕

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
- (3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存(2～8℃)下から室温に戻した後、使用すること。
- (4) 投与时：
 - 1) 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。
 - 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

9. その他の注意

- (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者を対象としたゾレドロン酸水和物(以下、ゾレドロン酸)との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群(n=93)に対するデノスマブ群(n=87)のハザード比は2.26 [95%信頼区間1.13～4.50]であった¹⁾。
- (2) 臨床試験において、3,508例中15例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

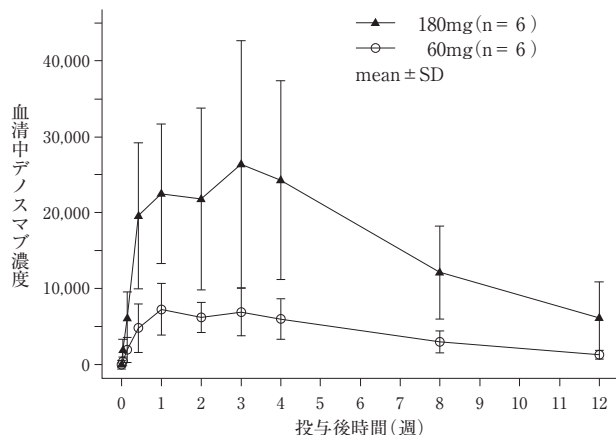
【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

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

単回皮下投与時の血清中濃度推移
(ng/mL)



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (日)	AUC _{0-t} (μg・日/mL)	t _{1/2, β} (日)
60	6	7,730 ± 3,130	8 (7～28)	351 ± 144	24.7 ± 2.44 ^{b)}
180	6	31,100 ± 14,900	10 (4～28)	1,320 ± 640	29.1 ± 7.15 ^{b)}

a) 中央値(最小値～最大値)

mean ± SD

b) n = 5

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

*血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	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

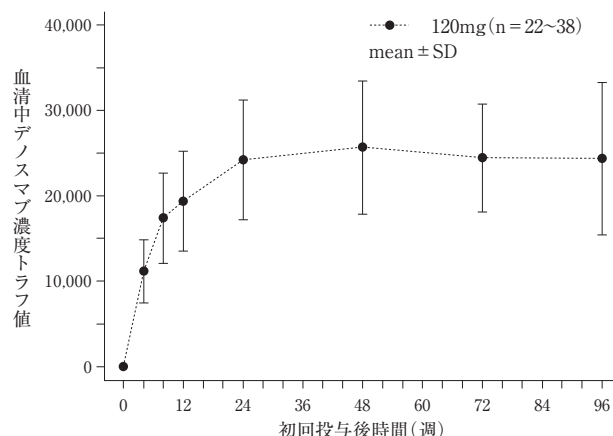
注) 本剤の承認された用量は、120mgである。

(2) 反復投与

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

4週間に1回皮下投与時の血清中濃度トラフ値の推移

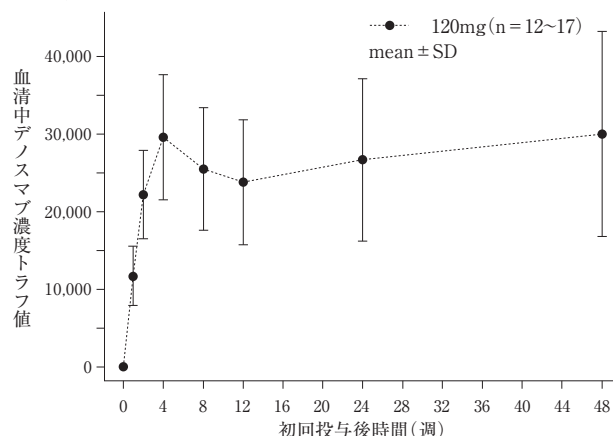
(ng/mL)



- **2) 日本人骨巨細胞腫患者に本剤120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度トラフ値は投与1ヵ月後までに定常状態に達した(1ヵ月時点の平均値：約29,600ng/mL、6ヵ月時点の平均値：約26,700ng/mL)⁵⁾。

第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回皮下投与時の血清中濃度トラフ値の推移

(ng/mL)



2. 吸収⁶⁾

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^{7, 8)}

参考(動物実験)

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⁹⁾

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(「臨床成績」の項参照)。(外国人データ)
注)本剤の承認された用量は、120mgである。

【臨床成績】

1. 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験成績

骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)¹⁰⁾、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)¹¹⁾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)¹⁾において、主要評価項目であるSRE(骨関連事象：病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置又は脊髄圧迫)の初回発現までの期間についてゾレドロン酸に対する本剤の非劣性の検証を主目的として検討した結果は次のとおりであり、いずれの試験においても非劣性が検証された。このうち、骨転移を有する進行乳癌患者対象試験の国内症例は136例(デノスマブ群69例、ゾレドロン酸群67例)であった。

多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における本剤の有効性

	初回SREの発現	初回SRE発現までの期間			
	n/N(%)	中央値(日)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	
	デノスマブ群 ゾレドロン酸群	デノスマブ群 ゾレドロン酸群		非劣性 検定	優越性 検定 ^{a)}
骨転移を有する 乳癌患者試験	315/1,026(30.7)	NE	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001	0.0101
	372/1,020(36.5)	806			
骨転移を有する 前立腺癌患者試験	341/950(35.9)	629	0.82 (0.71, 0.95)	0.0002	0.0085
	386/951(40.6)	521			
多発性骨髄腫又は 骨転移を有する 固形癌 ^{b)} 患者試験	278/886(31.4)	625	0.84 (0.71, 0.98)	0.0007	0.0619
	323/890(36.3)	496			

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

b) 乳癌及び前立腺癌を除く

n：発現例数、N：解析対象例数、NE：推定できず

*** 2. 骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験成績¹²⁾

骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(外国2試験、国内1試験)において認められた客観的奏効率(完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合)は次のとおりであった。なお、骨格が成熟した12歳以上かつ体重45kg以上の未成年の患者[放射線撮影で1つ以上の成熟した(閉鎖した骨端成長板を持つ)長骨が確認されている]が含まれていた。

骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験における本剤の有効性

	客観的奏効率 ^{a)} (完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合)	
	n/N	% (95%信頼区間)
2つの外国臨床試験 ^{b)} 合計		
あらゆる評価基準による最良効果	136/190	71.6 (64.6, 77.9)
modified RECIST基準	47/187	25.1 (19.1, 32.0)
modified EORTC基準	25/26	96.2 (80.4, 99.9)
density/size基準	134/176	76.1 (69.1, 82.2)
国内臨床試験 ^{c)}		
あらゆる評価基準による最良効果	15/17	88.2 (63.6, 98.5)
modified RECIST基準	6/17	35.3 (14.2, 61.7)
modified EORTC基準	14/17	82.4 (56.6, 96.2)
density/size基準	12/17	70.6 (44.0, 89.7)

a) 客観的奏効率は以下の基準を用いて評価した。

- ・ modified RECIST基準：CT/MRIをもとに腫瘍組織量を評価
- ・ modified EORTC基準：FDG-PETを用い代謝活性を評価
- ・ density/size基準：CT/MRIをもとに腫瘍サイズとHounsfield単位による密度を評価

b) 切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験及び切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験

c) 切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験

n：客観的奏効が認められた例数、N：解析対象例数

3. 低カルシウム血症の発現状況

(1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は、デノスマブ群273/2,841例(9.6%)、ゾレドロン酸群141/2,836例(5.0%)であり、このうち重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群41/2,841例(1.4%)、ゾレドロン酸群17/2,836例(0.6%)に認められた。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨された。

*** (2) 骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験¹²⁾

低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は2つの外国臨床試験の合計では15/304例(4.9%)、国内臨床試験では1/17例(5.9%)であり、重篤な低カルシウム血症は認められなかった。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、2つの外国臨床試験では毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨され、国内臨床試験では毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。

(3) 腎機能の程度が異なる被験者を対象とした薬物動態試験¹³⁾

腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与した試験において、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者の低カルシウム血症の有害事象としての発現例数(発現率)は、5/17例(29.4%)であり、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者5/38例(13.2%)と比較して、発現率が高かった(「薬物動態」の項参照)。

(外国人データ)

注)本剤の承認された用量は、120mgである。

【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¹⁴⁾

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

2. 骨病変の進展抑制

デノスマブはマウスのRANKLに結合しないため、マウス骨転移モデルではマウスのRANKLに結合して阻害するOPG-Fc^{注)}をデノスマブの代替^{15,16)}として使用した。乳癌^{17,18,19)}(溶骨性又は溶骨性と造骨性の混合型)、前立腺癌²⁰⁾及び非小細胞肺癌²¹⁾(いずれも溶骨性)のマウス骨転移モデルにOPG-Fcを投与したところ、がんによる骨病変の進展が抑制された。

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

*** 3. 作用機序

RANKLは膜結合型あるいは可溶型として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANK^{注)}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²²⁾。

多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変においては、RANKLによって活性化された破骨細胞が骨破壊の主要な因子である²³⁾。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制し^{15,16,24)}、がんによる骨病変の進展を抑制すると考えられる。

骨巨細胞腫においては、腫瘍中の間質細胞にRANKLが、破骨細胞様巨細胞にRANKが発現している²⁵⁾。デノスマブはRANKLに結合し、破骨細胞様巨細胞による骨破壊を抑制し、骨巨細胞腫の進行を抑制すると考えられる²⁶⁾。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デノスマブ(遺伝子組換え)

Denosumab(Genetical Recombination)

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

分子量：約150,000

【包 装】

ランマーク皮下注120mg (1.7mL) 1バイアル

【主 要 文 献】

- 1) Henry DH, et al. : J Clin Oncol. 2011;29(9):1125-1132
- 2) Yonemori K, et al. : Cancer Sci. 2008;99(6):1237-1242
- 3) Kumagai Y, et al. : Bone. 2011;49(5):1101-1107
- 4) 社内資料：骨転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における日本人被験者の薬物動態
- ** 5) 社内資料：骨巨細胞腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における薬物動態
- 6) 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
- 7) 社内資料： 125 I 標識デノスマブを単回皮下投与したカンクイザルにおける吸収、分布及び排泄
- 8) 社内資料： 125 I 標識デノスマブを単回皮下投与したカンクイザルにおけるQWBA試験
- 9) Block GA, et al. : J Bone Miner Res. 2012;27(7):1471-1479
- 10) Stopeck AT, et al. : J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-5139
- 11) Fizazi K, et al. : Lancet. 2011;377(9768):813-822
- ** 12) 社内資料：骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験における客観的奏効率
- * 13) 社内資料：腎機能の程度が異なる被験者を対象とした薬物動態試験における低カルシウム血症の発現状況
- 14) 社内資料：カンクイザルにおけるデノスマブ投与試験
- 15) 社内資料：デノスマブのRANKLに対する結合試験
- 16) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res. 2009;24(2):182-195
- 17) 社内資料：乳癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 18) Morony S, et al. : Cancer Res. 2001;61(11):4432-4436
- 19) Canon JR, et al. : Clin Exp Metastasis. 2008;25(2):119-129
- 20) 社内資料：前立腺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 21) 社内資料：肺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 22) Lacey DL, et al. : Cell. 1998;93(2):165-176
- 23) Roodman GD, et al. : Cancer Treat Rev. 2008;34(1):92-101
- 24) 社内資料：デノスマブの骨吸収抑制作用
- ** 25) Roux S, et al. : Am J Clin Pathol. 2002;117(2):210-216
- ** 26) Branstetter DG, et al. : Clin Cancer Res. 2012;18(16):4415-4424

【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

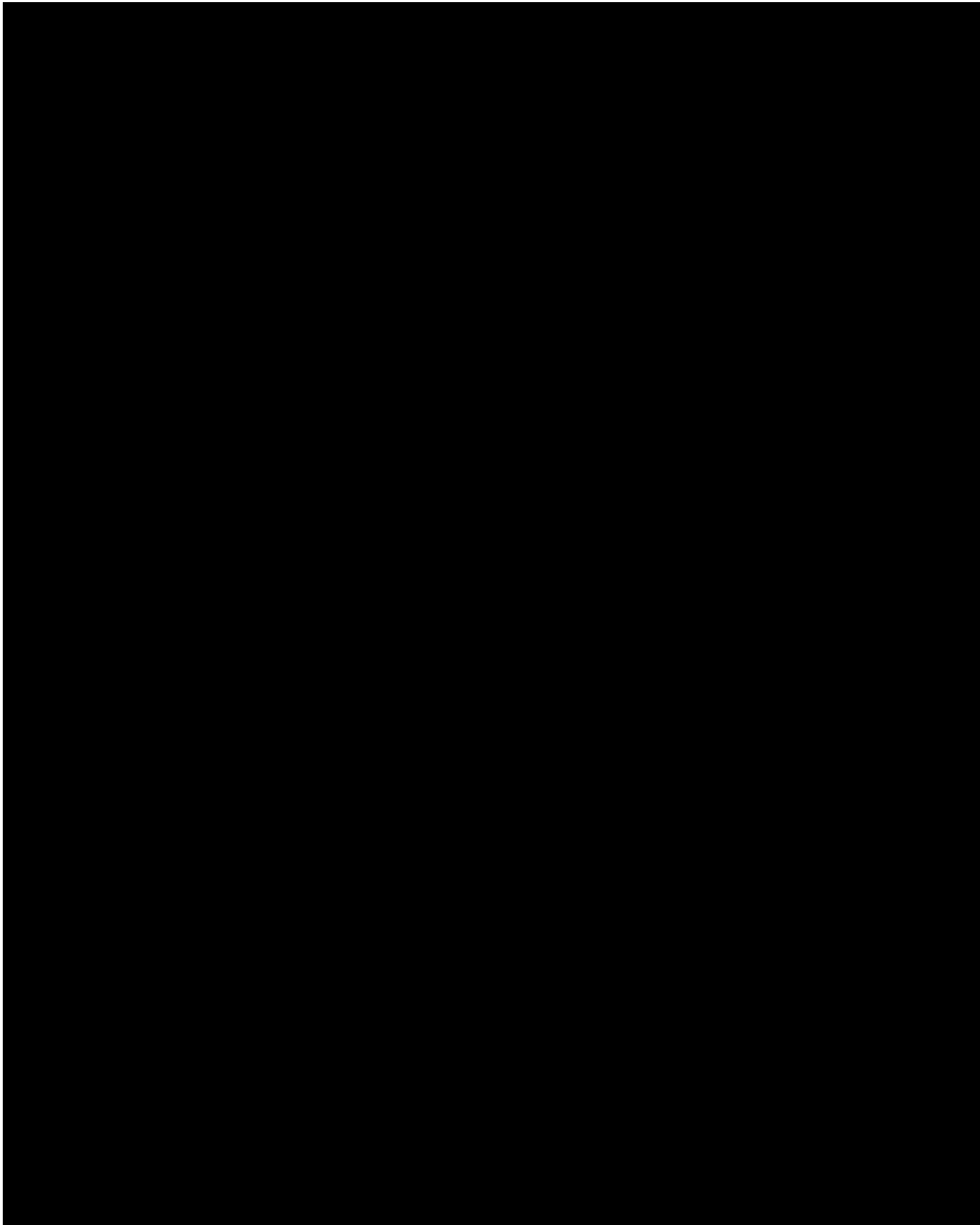
第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携

AMGEN®

海外での製造販売承認申請時の添付文書（案）



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）](#)

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。）					
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見	
	カニクイザル	皮下	0, 0.3, 3, 30	>30	なし	
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/月)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	カニクイザル	12 ヶ月	皮下	0, 1, 10, 50	50	なし
副作用	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。					
会社	製造販売：第一三共株式会社					

<追加>

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	骨巨細胞腫
用法・用量	通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	国内外において実施された第 II 相臨床試験において、総症例 321 例中 161 例（50.2%）に副作用が認められた。主なものは、頭痛 31 例（9.7%）、疲労 30 例（9.3%）、悪心 23 例（7.2%）、低リン酸血症 14 例（4.4%）及び低カルシウム血症 12 例（3.7%）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

ランマーク皮下注 120 mg

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

ランマーク皮下注 120 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
4.3 4.3 参考文献							
4.3-1	Athanasou NA, Bliss E, Gatter KC, et al	An immunohistological study of giant-cell tumour of bone: evidence for an osteoclast origin of the giant cells	J Pathol	1985;147(3):153-8			
4.3-2	Atkins GJ, Bouralexis S, Haynes DR, et al	Osteoprotegerin inhibits osteoclast formation and bone resorbing activity in giant cell tumors of bone	Bone	2001;28(4):370-7			
4.3-3	Atkins GJ, Haynes DR, Graves SE, et al	Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors	J Bone Miner Res	2000;15(4):640-9			
4.3-4	Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al	Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone	Clin Cancer Res	2012;18(16):4415-24			
4.3-5	Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al	The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts	J Cell Biol	1999;145:527-38			
4.3-6	Canon JR, Roudier M, Bryant R, et al	Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis	Clin Exp Metastasis	2008;25(2):119-29			
4.3-7	Cowan RW, Singh G	Giant cell tumor of bone: a basic science perspective	Bone	2013;52(1):238-46			
4.3-8	Dougall WC	Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis	Clin Cancer Res	2012;18(2):326-35			
4.3-9	Doussis IA, Puddle B, Athanasou NA	Immunophenotype of multinucleated and mononuclear cells in giant cell lesions of bone and soft tissue	J Clin Pathol	1992;45(5):398-404			
4.3-10	Goldring SR, Roelke MS, Petrisson KK, et al	Human giant cell tumors of bone identification and characterization of cell types	J Clin Invest	1987;79(2):483-91			
4.3-11	Huang L, Xu J, Wood DJ, Zheng MH	Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation	Am J Pathol	2000;156(3):761-7			
4.3-12	Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, 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	J Bone Miner Res	2009;24(2):182-95			
4.3-13	Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al	Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation	Cell	1998;93:165-76			
4.3-14	Lee JA, Jung JS, Kim DH, et al	RANKL expression is related to treatment outcome of patients with localized, high-grade osteosarcoma	Pediatr Blood Cancer	2011;56(5):738-43			
4.3-15	Miller RE, Roudier M, Jones J, et al	RANK ligand inhibition plus docetaxel improves survival and reduces tumor burden in a murine model of prostate cancer bone metastasis	Mol Cancer Ther	2008;7:2160-9			
4.3-16	Mundy GR	Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities	Nat Rev Cancer	2002;2:584-93			
4.3-17	Murata A, Fujita T, Kawahara N, et al	Osteoblast lineage properties in giant cell tumors of bone	J Orthop Sci	2005;10(6):581-8			
4.3-18	Nishimura M, Yuasa K, Mori K, et al	Cytological properties of stromal cells derived from giant cell tumor of bone (GCTSC) which can induce osteoclast formation of human blood monocytes without cell to cell contact	J Orthop Res	2005;23(5):979-87			
4.3-19	Roodman GD, Dougall WC	RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma	Cancer Treat Rev	2008;34(1):92-101			
4.3-20	Roudier M, Kellar-Graney KL, Huang LY, et al	RANKL and RANK expression in giant cell tumors of the bone: an immunohistochemical study	Connective Tissue Oncology Society, 11th Annual CTOS Meeting	2006; poster			
4.3-21	Roux S, Amazit L, Meduri G, et al	RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) and RANK ligand are expressed in giant cell tumors of bone	Am J Clin Pathol	2002;117(2):210-6			
4.3-22	Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al	Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density	Cell	1997;89(2):309-19			
4.3-23	Taylor R, Knowles HJ, Athanasou NA	Ewing sarcoma cells express RANKL and support osteoclastogenesis	J Pathol	2011;225(2):195-202			
4.3-24	Teitelbaum SL, Ross FP	Genetic regulation of osteoclast development and function	Nat Rev Genet	2003;4(8):638-49			
4.3-25	Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al	Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study	Lancet Oncol	2010;11(3):275-80			
4.3-26	Vanderkerken K, De Leenheer E, Shipman C, et al	Recombinant osteoprotegerin decreases tumor burden and increases survival in a murine model of multiple myeloma	Cancer Res	2003;63:287-9			
4.3-27	Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al	Osteoclast differentiation factor is ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL	Proc Natl Acad Sci USA	1998;95:3597-602			
4.3-28	Zhang J, Dai J, Qi Y, et al	Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone	J Clin Invest	2001;107(10):1235-44			
4.3-29	Zhang J, Dai J, Yao Z, et al	Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fe diminishes prostate cancer progression in bone	Cancer Res	2003;63(22):7883-90			
4.3-30	Zheng Y, Zhou H, Brennan K, et al	Inhibition of bone resorption, rather than direct cytotoxicity, mediates the anti-tumour actions of ibandronate and osteoprotegerin in a murine model of breast cancer bone metastasis	Bone	2007;40:471-8			

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
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
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
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
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	<i>In vitro</i> 試験
4.2.3.3.2	<i>In vivo</i> 試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
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
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
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
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
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	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

ランマーク皮下注 120 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	Study 20040215 Primary Analysis - An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Safety and Efficacy Study of Denosumab (AMG 162) in Subjects with Recurrent or Unresectable Giant Cell Tumor (GCT) of Bone	Amgen	2006年7月 日～20 年 月 日	、他 7 施設	国外		評価
5.3.5.1-2	Study 20040215 Final Analysis - An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Safety and Efficacy Study of Denosumab (AMG 162) in Subjects with Recurrent or Unresectable Giant Cell Tumor (GCT) of Bone	Amgen	2006年7月 日～2010 年11月 日	、他 7 施設	国外		評価
5.3.5.1-3	Study 20062004 - An Open-label, Multi-center, Phase 2 Study of Denosumab in Subjects with Giant Cell Tumor of Bone	Amgen	2008年9月 日～2011年3 月25日	、他28 施設	国外		評価
5.3.5.1-4	AMG162-B-J201 (6-month Cutoff Analysis) - 骨巨細胞腫患者を対象とした AMG 162 (デノスマブ) の非盲検多施設共同第 II 相臨床試験	第一三共	2011年11月 日～20 年 月 日	、他4 施設	国内		評価
5.3.5.1-5	AMG162-B-J201 (12-month Cutoff Analysis) - 骨巨細胞腫患者を対象としたAMG 162 (デノスマブ) の非盲検多施設共同第II相臨床試験	第一三共	2011年11月 日～20 年 月 日	、他4 施設	国内		評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Integrated Analysis of Safety - GCTB (2 studies)						
5.3.5.3-2	Integrated Analysis of Safety - GCTB (3 studies)						
5.3.5.3-3	Denosumab Osteonecrosis of the Jaw Adjudication Manual of Operations for Clinical Trials						
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Efficacy - GCTB (2 studies)						
5.3.5.3-5	Integrated Summary of Efficacy - GCTB (3 studies)						
5.3.5.3-6	Independent Review Charter ISE - GCTB						
5.3.5.3-7	Subject Narratives ISE						
5.3.5.3-8	Imaging Review Charter for Japan Study						
5.3.5.3-9	Integrated Analysis of Safety - GCTB (3 studies-12-month)						
5.3.5.3-10	Integrated Summary of Efficacy - GCTB (3 studies-12-month)						
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	Study 20050136 Open-Label Analysis - A Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects With Advanced Breast Cancer	Amgen 及び 第一三共	非盲検投与 期:20 年 月 日 ～2012年4月 日	、他 221 施設	国外		参考
5.3.5.4-2	Study 20050103 Open-Label Analysis - A Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa) in the Treatment of Bone Metastases in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer	Amgen	非盲検投与 期:20 年 月 日 ～2012 年2月 日	、他 138 施設	国外		参考
5.3.5.4-3	Study 20050147 Primary Analysis - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase 3 Study of Denosumab on Prolonging Bone Metastasis-Free Survival in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer	Amgen	2006年2月 日～20 年 月 日	、他 138 施設	国外		参考
5.3.5.4-4	Study 20050147 Double-Blind-Extension - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase 3 Study of Denosumab on Prolonging Bone Metastasis-Free Survival in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer	Amgen	2006年2月 日～20 年 月 日	、他 138 施設	国外		参考
5.3.5.4-5	120日安全性アップデート (GCTB)	Amgen					
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	第5回PSUR (定期的安全性最新報告) - XGEVA	Amgen					

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

ランマーク皮下注 120 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
536-2	第6回PSUR(定期的安全性最新報告) - XGEVA	Amgen					
536-3	第6回PSUR(定期的安全性最新報告) - Prolia	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						
5371-1	試験20040215 症例一覧表						
5371-2	試験20062004 症例一覧表						
5371-3	試験AMG162-B-J201(12-month Cutoff Analysis) 症例一覧表						
5.3.7.2	副作用が観察された症例の一覧						
5372-1	副作用一覧表						
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5373-1	重篤な有害事象一覧表						
5373-2	重篤な有害事象一覧表(死亡)						
5.3.7.4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5374-1	試験20040215 臨床検査値異常一覧表						
5374-2	試験20062004 臨床検査値異常一覧表						
5374-3	試験AMG162-B-J201 (12-month Cutoff Analysis) 臨床検査値異常一覧表						
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						
5375-1	臨床検査値変動図						
5.4	参考文献						
54-1	Balke M, Ahrens H, Streitburger A, et al Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone J Cancer Res Clin Oncol 2009;135(1):149-58						
54-2	Balke M, Schremper L, Geber C, et al Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases J Cancer Res Clin Oncol 2008;134(9):969-78						
54-3	Becker WT, Dohle J, Bernd L, et al Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy J Bone Joint Surg Am 2008;90(5):1060-7						
54-4	Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone Clin Cancer Res 2012;18(16):4415-24						
54-5	Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts J Cell Biol 1999;145(3) 527-38						
54-6	Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al Giant-cell tumor of bone J Bone Joint Surg Am 1987;69(1):106-14						
54-7	Caudell JJ, Ballo, MT, Zagars GK, et al Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(1):158-65						
54-8	Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria J Clin Oncol 2007;25(13):1753-9						
54-9	Civista Health Library Bone Tumors - Benign Available from: http://www.health-news-and-information.com/4civista/lib/c33.shtml Accessed April 2011						
54-10	Costelloe CM, Chuang HH, Madewill JE, et al Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST J Cancer 2010;1 80-92						
54-11	Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr Giant-cell tumor: a study of 195 cases Cancer 1970;25(5):1061-70						
54-12	Dahlin DC Caldwell Lecture Giant cell tumor of bone: highlights of 407 cases AJR Am J Roentgenol 1985;144(5):955-60						
54-13	Dehesi BM, Jaffer SN, Griffin AM, et al Joint salvage for pathologic fracture of giant cell tumor of the lower extremity Clin Orthop Relat Res 2007;(459):96-104						
54-14	Dhillon MS, Prasad P Multicentric giant cell tumour of bone Acta Orthop Belg 2007;73(3):289-99						
54-15	Domovitev SV, Healey JH Primary malignant giant-cell tumor of bone has high survival rate Ann Surg Oncol 2010;17 694-701						
54-16	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) Eur J Cancer 2009;45:228-47						
54-17	Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA, et al Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution Cancer Treat Rev 2010;36(1):1-7						
54-18	Gaston CL, Bhumbra R, Watanuki M, et al Does the addition of cement improve the rate of local recurrence after curettage of giant cell tumours in bone? J Bone Joint Surg Br 2011;93(12):1665-9						
54-19	Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis Nature 2010;468(7320):103-7						
54-20	Gupta R, Seethalakshmi V, Jambhekar NA, et al Clinicopathologic profile of 470 giant cell tumors of bone from a cancer hospital in western India Ann Diagn Pathol 2008;12(4):239-48						
54-21	Hutter RV, Worcester JN Jr, Francis KC, et al Benign and malignant giant cell tumors of bone A clinicopathological analysis of the natural history of the disease Cancer 1962;15 653-90						
54-22	Jamshidi K, Sami S, Modares-Nejad HR, et al Local recurrence in giant cell tumor of bone: Comparative study of two methods of surgical approach J Res Med Sci 2008;13(5):223-9						
54-23	Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, et al Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence Clin Orthop Relat Res 2011;469(2) 591-9						
54-24	Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, 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 J Bone Miner Res 2009;24(2):182-95						
54-25	Kremen TJ Jr, Bernthal NM, Eckardt MA, et al Giant cell tumor of bone: are we stratifying results appropriately? Clin Orthop Relat Res 2012;470(3) 677-83						
54-26	Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation Cell 1998;93(2):165-76						

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

ランマーク皮下注 120 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 4-27	Lee JA, Jung JS, Kim DH, et al RANKL expression is related to treatment outcome of patients with localized, high-grade osteosarcoma					Pediatr Blood Cancer 2011;56(5):738-43	
5 4-28	Legg RE, Zlotecki R, Reith J, et al Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature					Clin Orthop Relat Res 2004;(423):196-207	
5 4-29	Malawer M, Helman L, O'Sullivan B In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7th Edition					Sarcomas of the Soft Tissues and Bone - Chapter 35 Lippincott Williams & Wilkins 2005	
5 4-30	Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B Sarcomas of Bone - Chapter 116 In: Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th ed					Lippincott Williams and Wilkins; 2011 p 1578-608	
5 4-31	Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B Sarcomas of the Soft Tissues and Bone - Chapter 45 2 In: Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors Cancer: Principles and Practice of Oncology, 8th ed					Lippincott Williams and Wilkins; 2005 p 1794-833	
5 4-32	Malawer MM, Bickels J, Meller I, et al Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor A long-term followup study					Clin Orthop Relat Res 1999;(359):176-88	
5 4-33	Mankin HJ, Hornicek FJ Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study					Clin Orthop Relat Res 2005;(439):144-50	
5 4-34	McGough RL, Rutledge J, Lewis VO, et al Impact severity of local recurrence in giant cell tumor of bone					Clin Orthop Relat Res 2005;(438):116-22	
5 4-35	Mondal A, Kundu B, Gupta S, et al Secondary malignant giant cell tumour of bone - a study of five cases with short review of literature					Indian J Pathol Microbiol 2002;45(3):273-5	
5 4-36	Niu X, Zhang Q, Hao L, et al Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution					J Bone Joint Surg Am 2012;94(5):461-7	
5 4-37	Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, et al Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone?					Clin Orthop Relat Res 2005;(435):211-8	
5 4-38	Puri A, Agarwal MG, Shah M, et al Giant cell tumor of bone in children and adolescents					J Pediatr Orthop 2007;27(6) 635-9	
5 4-39	Reid R, Banerjee SS, Sciort R Giant cell tumours Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone - Chapter 16 In: Fletcher CDM, Unni K, Mertens F, editors World Health Organization Classification of Tumours 1st ed Lyon: IARC Press;2002 p 310-2						
5 4-40	Roudier M, Kellar-Graney KL, Huang LY, et al RANKL and RANK expression in giant cell tumors of the bone: an immunohistochemical study					Connective Tissue Oncology Society; 11th Annual CTOS Meeting 2006; poster	
5 4-41	Saikia KC, Bhuyan SK, Borgohain M, et al Giant cell tumour of bone: an analysis of 139 Indian patients					J Orthop Sci 2011;16(5):581-8	
5 4-42	Singer S, Maki R, O'Sullivan B Soft Tissue Sarcoma - Chapter 115 In: Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th ed					Lippincott Williams and Wilkins; 2011 p 1533-77	
5 4-43	Stacchiotti S, Collini P, Messina A, et al High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment - pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response using RECIST and Choi criteria					Radiology 2009;251(2):447-56	
5 4-44	Szendroi M, Kiss J, Antal I Surgical treatment and prognostic factors in giant cell tumor of bone					Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2003;70(3):142-50	
5 4-45	Szendroi M Giant-cell tumour of bone [Review]					J Bone Joint Surg [Br] 2004;86-B 5-12	
5 4-46	Takeuchi A, Tsuchiya H, Niu X, et al The prognostic factors of recurrent GCT: a cooperative study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group					J Orthop Sci 2011;16(2):196-202	
5 4-47	Taylor R, Knowles HJ, Athanasou NA Ewing sarcoma cells express RANKL and support osteoclastogenesis					J Pathol 2011;225(2):195-202	
5 4-48	Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study					Lancet Oncol 2010;11(3):275-80	
5 4-49	Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study					Clin Orthop Relat Res 2002;(397):248-58	
5 4-50	Unni KK Malignancy in giant cell tumor of bone - Chapter 20 In: Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996 p 285-9						
5 4-51	Viswanathan S, Jambhekar NA Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities?					Clin Orthop Relat Res 2010;468(3):827-33	
5 4-52	Vult von Steyern F, Bauer HC, Trovik C, et al Treatment of local recurrences of giant cell tumour in long bones after curettage and cementing A Scandinavian Sarcoma Group study					J Bone Joint Surg Br 2006;88(4):531-5	
5 4-53	Yasko AW Giant cell tumor of bone					Curr Oncol Rep 2002;4(6):520-6	
5 4-54	Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al Osteoclast differentiation factor is ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL					Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(7):3597-602	
5 4-55	Young H, Baum R, Cremerius U, et al Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations					European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group Eur J Cancer 1999;35(13):1773-82	
5 4-56	Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, et al The role of early ¹⁸ F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after ⁹⁰ Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria					Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(9):1391-9	
5 4-57	Zheng M, Robbins P, Xu J, et al The histogenesis of giant cell tumour of bone: a model of interaction between neoplastic cells and osteoclasts					Histol Histopathol 2001;16:297-307	
5 4-58	FDA との GCTB申請前相談議事録; 2012						
5 4-59	日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会, 全国骨腫瘍登録一覧表 (平成 20 年度); 2008						

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 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
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
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
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
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
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 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
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書