

プラリア皮下注 60 mg シリンジに 関する資料

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

第一三共株式会社

目次

1. 背景	2
1.1 関節リウマチの疫学と実態	2
1.2 関節リウマチの治療	2
2. 起原（発見の経緯）	3
3. 開発の経緯	4
3.1 経緯	4
3.2 試験成績の概略	6
3.2.1 品質に関する試験	6
3.2.2 薬理試験	6
3.2.3 薬物動態試験	6
3.2.4 毒性試験	6
3.2.5 臨床試験	6
3.2.5.1 臨床データパッケージの概略	6
3.2.5.2 国内第 II 相試験	7
3.2.5.3 国内第 III 相試験	9
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量	11
5. 特徴及び有用性	11
6. 参考文献	12

1. 背景

1.1 関節リウマチの疫学と実態

関節リウマチは原因不明の免疫異常を背景とした全身症状（微熱、朝のこわばり、全身倦怠感、皮下結節、貧血など）の他、関節局所の炎症、炎症によって誘導される疼痛、腫脹、進行性の関節の構造的損傷（骨びらん及び軟骨破壊）、機能障害を特徴とし、進行により、臓器病変、感染症、又は心血管病変の合併などにより生命予後が悪化する可能性のある慢性的自己免疫疾患である。

世界の有病率は人口の1%と考えられており、日本においても70～80万人の関節リウマチ患者が存在すると推計されている¹⁾。発症年齢は20歳から60歳の間が最も多く、近年、高齢化に伴い高齢発症の関節リウマチ患者も増加している。また、男性よりも女性に多く発症することが知られている。

関節リウマチの最も重要な症状は身体的機能障害であり、主に骨びらん及び軟骨破壊に起因する不可逆的な関節の構造的損傷（器質的障害）と、炎症性滑膜炎に起因する疼痛及び腫脹といった可逆的な炎症的障害によって構成される。これらの関節の構造的損傷及び炎症的障害によって、関節変形を伴う全身的な関節の機能低下が進行し、クオリティー・オブ・ライフ（quality of life: QOL）や日常生活動作（activity of daily living: ADL）が著しく障害される^{2),3)}。また、症状がさらに進行すると人工関節置換術などの外科的手術が必要となる²⁾。

関節リウマチの身体的機能障害のうち、炎症的障害に起因した関節の機能低下は、薬物治療などによって回復するが、関節の構造的損傷は不可逆的であるため、その予後は深刻となる。関節の構造的損傷は、関節リウマチ発症後2～3年で急激に進行し^{4),5),6),7)}、発症5年後に約90%の患者に骨びらんが認められるとの報告がある⁸⁾。特に手指の関節変形は、発症後3～5年で自他覚的に進行することが知られている⁹⁾。したがって、早期に関節の構造的損傷の防止のための治療を開始し、関節破壊を進展させないことがQOLやADLの維持にとって重要である。

関節リウマチ患者では、血清中RANKリガンド（RANK ligand; RANKL）濃度が健康人よりも、有意に高いことが知られており¹⁰⁾、関節炎の重症度と血清中RANKL濃度との間に正の相関が認められている¹¹⁾。

また、関節リウマチ患者の関節局所では、活性化されたT細胞及び活性化されたB細胞の浸潤、滑膜線維芽細胞の異常増殖が起こり、これらの細胞においてRANKLが高発現し¹²⁾、破骨細胞の分化、成熟、活性化が誘導され、関節近傍の骨破壊を誘発していると考えられている¹³⁾。したがって、ヒトRANKLに特異的に結合するデノスマブ（Denosumab、治験成分記号：AMG 162）は、関節局所の破骨細胞による骨吸収を抑制することで、骨びらんの進展を抑制し、関節の構造的損傷を防止すると考えられる。

1.2 関節リウマチの治療

国内では「関節リウマチ診療ガイドライン2014（JCRガイドライン）」が策定されている。JCRガイドラインでは、治療目標として「臨床症状の改善のみならず、関節破壊の抑制を介

して長期予後の改善、特に身体機能障害の防止と生命予後の改善を目指すこと」が示されている¹⁴⁾。近年提唱されている Treat to Target (T2T)¹⁵⁾の概念を踏まえ、推奨されている具体的な治療法は、メトトレキサート (MTX) をはじめとする、conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) を関節リウマチ発症の初期段階から投与すること、6カ月後に治療目標（臨床的寛解）を達成しない場合は、生物学的製剤の投与を検討することとされている。このように、現状の治療は、疾患活動性を抑制し、寛解を達成することで、関節破壊の抑制を達成するアプローチである。また、本関節破壊進行の抑制は、日本リウマチ友の会が発行する「2015年リウマチ白書」で、関節リウマチ患者が治療に一番期待する項目であった¹⁶⁾。

csDMARDs では関節破壊抑制効果はみとめられているものの、csDMARDs で期待される関節破壊抑制効果は、炎症を抑制することによる二次的な防止効果である。また、完全な臨床的寛解が達成された場合を除き関節破壊進行抑制作用は十分ではなく、csDMARDs 治療で炎症症状のコントロールが達成された患者においても、関節の構造的損傷が進展することが報告されている^{17),18)}。特に csDMARDs 一剤のみで治療している場合には、関節破壊抑制効果は十分ではない^{19),20)}。また、複数の csDMARDs の併用による関節の構造的損傷防止に関する併用効果は明確な結論は出ておらず、併用治療による新たな副作用の発現も懸念される^{21),22)}。

生物学的製剤による関節破壊の進展防止、身体機能障害抑制は既に検証されており、日本での生物学的製剤の使用率が上がってきてているものの、その使用率は約 10%～20%に留まつており、経済面及び安全性面の理由で生物学的製剤を使用できない患者が存在している¹⁶⁾。また、中和抗体の出現により、投与初期の治療効果が明らかに失われる患者も確認されている^{23),24)}。

これまでに承認されている薬剤の治療では、すべての患者で十分な関節破壊抑制を目指すことには限界があり、既存薬剤と作用機序の異なる新たな薬剤が求められている。

2. 起原（発見の経緯）

デノスマブは、破骨細胞の分化を促す RANKL を標的とするヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、アムジェン社により XenoMouse™ 技術を応用して作製された。RANKL は膜結合型あるいは可溶型として存在し、骨吸收を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体である RANK を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須のたん白質である。デノスマブは RANK/RANKL 経路を阻害し、破骨細胞の形成、機能、及び生存を抑制することで骨吸収を抑制し、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加して骨強度を増強すると考えられる（図 1.5.2-1）。このような作用機序をもとに、デノスマブは骨吸収の異常亢進を特徴とする様々な骨疾患の治療薬としての可能性が期待され、アムジェン社により、20■ 年から米国で臨床試験が開始された。同社により、閉経後骨粗鬆症、並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした開発が先行して行われ、米国では 2010 年に閉経後骨粗鬆症の治療薬として、2010 年に固形癌骨転移による骨病変の治療薬として、2011 年に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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

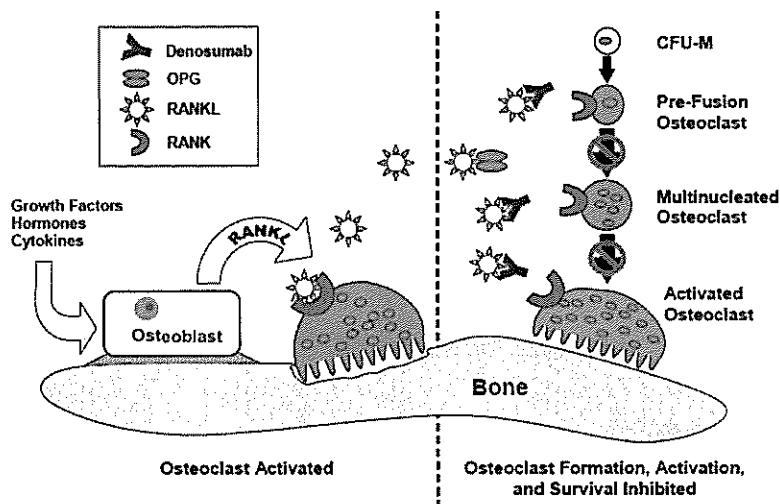
デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

患者の骨量減少の治療薬として、2012年に男性骨粗鬆症及び高カルシウム血症の治療薬として、2013年に骨巨細胞腫の治療薬として承認された。欧州では2010年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ともなう骨量減少の治療薬として、2011年に固形癌骨転移による骨病変の治療薬として、さらに2014年に高カルシウム血症の承認を取得した。第一三共株式会社は、20■年■月にアムジェン社とデノスマブの共同開発契約を締結した。60 mg 製剤については、2013年6月11日に骨粗鬆症治療剤として「プラリア®皮下注60 mg シリンジ」の製品名で上市した。120 mg 製剤については、2012年4月17日に多発性骨髓腫・固形癌骨転移による骨病変の治療剤として「ランマーク®皮下注120 mg」の製品名で上市し、
また、2014年5月には骨巨細胞腫の承認申請、超適応承認を取得した。

關節リウマチ領域では、

図 1.5.2-1 デノスマブの作用機序



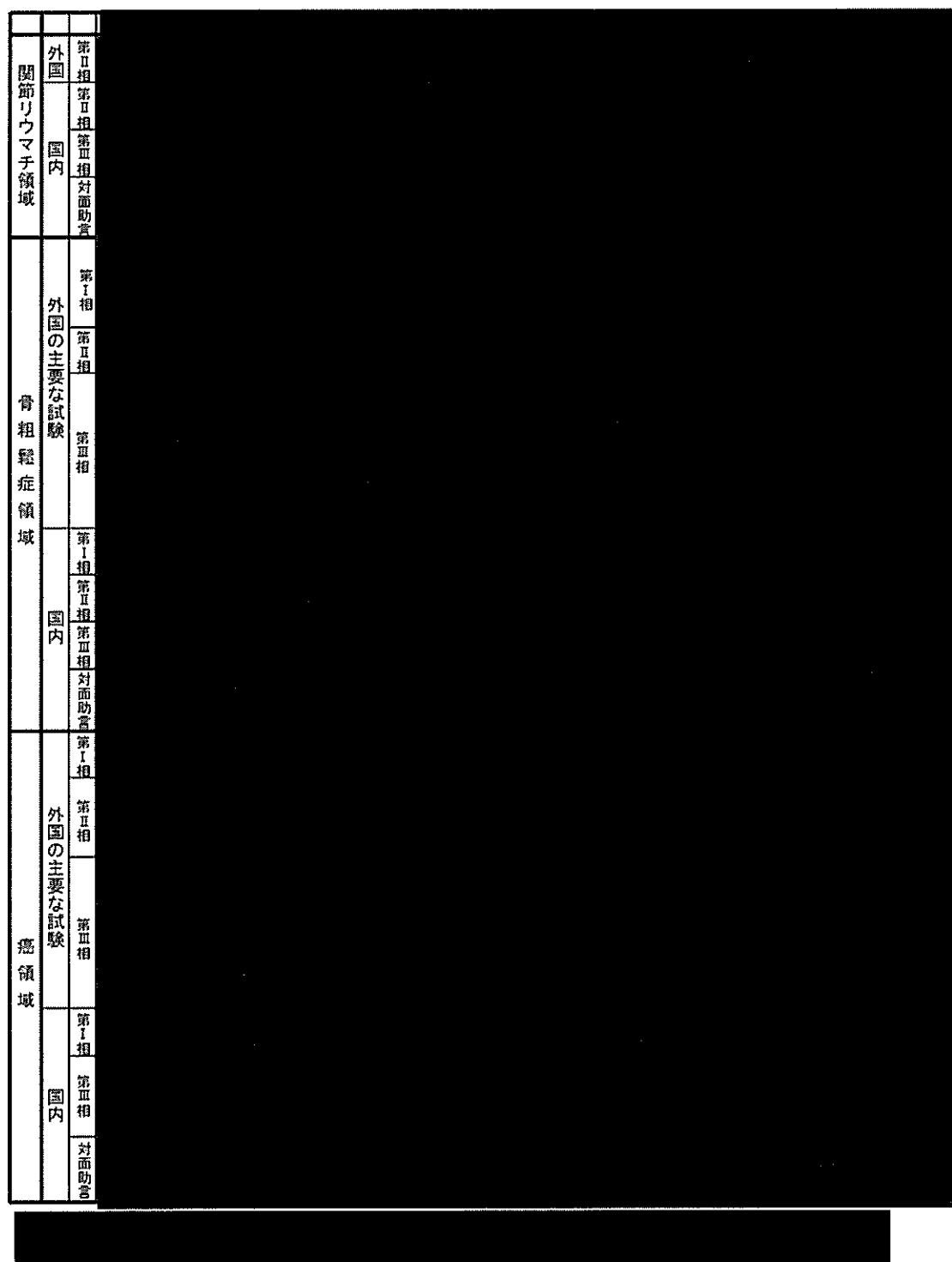
CFU-M = colony-forming unit-macrophage, OPG = osteoprotegerin; RANK = receptor activator of nuclear factor- κ B, RANKL = RANK ligand Adapted from Boyle et al. 2003

3. 開発の経緯

3.1 経緯

臨床の開発の経緯を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯



3.2 試験成績の概略

3.2.1 品質に関する試験

本申請に際して、新たに試験は実施しなかった。

3.2.2 薬理試験

これまでの申請時に提出した非臨床薬効薬理試験から、デノスマブは、RANKL を阻害して破骨細胞の形成、機能、及び生存を抑制し、その結果、皮質骨、海綿骨ともに骨吸収が抑制されて骨量及び骨強度が増加することが示された。本申請ではデノスマブによる関節リウマチの骨破壊抑制による関節破壊防止の治療薬としての可能性を推測するために、関節リウマチの動物モデルでの RANKL 阻害剤の影響を検討した。デノスマブの生物活性は靈長類特異的であり、げっ歯類の RANKL に結合しないため、ラットの関節炎モデルでは効果を評価できない。そのため、既承認の各種骨疾患で用いたげっ歯類モデルと同様に、本申請の薬理試験でも内因性オステオプロテゲリン (osteoprotegerin: OPG) の C 末端に免疫グロブリン Fc 領域を融合させた OPG 免疫グロブリン結晶化フラグメント (osteoprotegerin Fc segment complex: OPG-Fc) をサロゲートとして使用した。

効力を裏付ける試験では、ラット関節炎モデルのコラーゲン誘発関節炎に対する OPG-Fc の影響を検討した。その結果、ラットコラーゲン誘発関節炎モデルに OPG-Fc を投与すると、足関節腫脹などの炎症には無効で、抗炎症作用は示さなかった。関節炎対照動物では関節組織中の破骨細胞マーカーの酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b: TRACP-5b) が上昇し、骨密度が減少し、病理組織学的検査でも骨組織損傷及び破骨細胞増加が認められた。これに対し、OPG-Fc 投与により TRACP-5b 活性が抑えられ、骨密度が回復し、組織学的に骨吸収及び破骨細胞数も抑えられた。

以上の結果から、OPG-Fc はラット関節炎モデルで炎症反応に対する作用は示さず、関節炎発症に伴う破骨細胞活性化による骨組織の損傷を抑制することが明らかになった。

3.2.3 薬物動態試験

本申請は効能追加であることからデノスマブの薬物動態試験は実施しなかった。デノスマブは高分子の抗体製剤であることから、他の関節リウマチ治療薬との併用による薬物相互作用試験の必要性はないと判断した。

3.2.4 毒性試験

本申請は効能追加であることからデノスマブの毒性試験は実施しなかった。

3.2.5 臨床試験

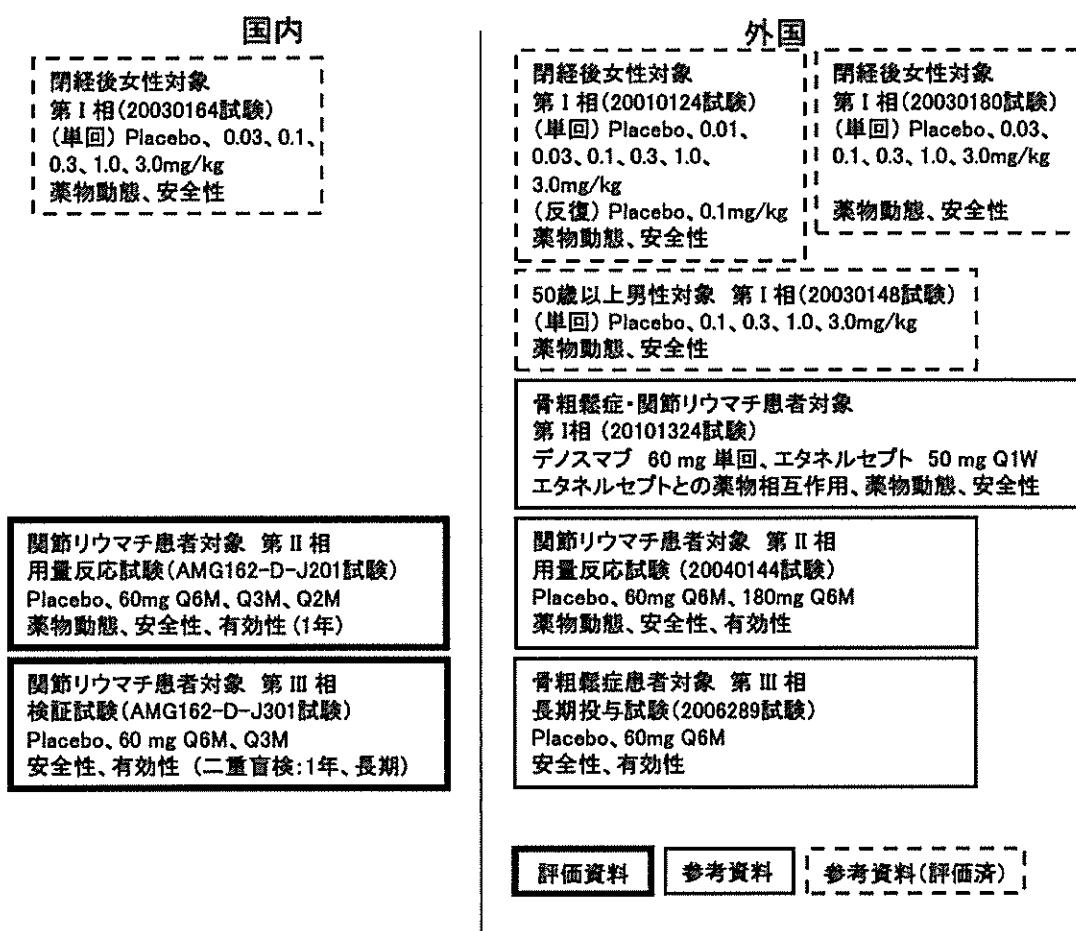
3.2.5.1 臨床データパッケージの概略

本承認申請の CTD における臨床試験の構成を図 1.5.3-2 に示す。本申請に用いる臨床試験として、海外で実施した 6 試験、日本国内で実施した 3 試験を含めた。このうち関節リウマチ患

者を対象に国内で実施した2試験（AMG162-D-201試験、AMG162-D-J301試験）を「評価資料」とした。その他の7試験（海外：20010124試験、20030180試験、20030148試験、20101324試験、20040144試験、20060289試験、国内：20030164試験）を「参考資料」とした。

国内第II相のAMG162-D-201試験では、海外第II相試験（20040144試験）の有効性及び薬物動態のデータに基づき検討すべき用法・用量を選択した。国内第III相試験では、第II相試験の結果を踏まえ、デノスマブ60mgを6カ月に1回投与と3カ月に1回投与、又はプラセボの3群にて、本剤の安全性及び有効性を評価した。

図1.5.3-2 臨床データパッケージの概略図



3.2.5.2 国内第II相試験（AMG162-D-J201試験）

第II相用量設定試験として、治験開始前に4週間以上同一用量のMTXを投与している、生物学的製剤の投与経験のない日本人関節リウマチ患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。用法用量は、デノスマブ60mgを6カ月に1回（Q6M）、3カ月に1回（Q3M）、2カ月に1回（Q2M）、又はプラセボを皮下投与し12カ月間の治療を行った（計340名；デノスマブ60mg Q6M群85名、60mg Q3M群82

名、60 mg Q2M 群 85 名、プラセボ群 88 名)。すべての被験者は 400 IU 以上の天然型ビタミン D 及び 600 mg 以上のカルシウムを毎日服用した。ベースラインの被験者背景及び疾患活動性評価結果はプラセボ群で女性、高齢者が多い傾向が認められたが、各群間で大きな偏りは認められなかった。

有効性の結果

主要評価項目である投与開始 12 カ月後の X 線画像による骨びらんのベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) 及び算術平均値は、プラセボ群、デノスマブ 60 mg Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 0.000 (0.000、1.000) 及び 0.990、0.000 (0.000、0.000) 及び 0.269、0.000 (0.000、0.000) 及び 0.140、0.000 (0.000、0.000) 及び 0.085 であり、デノスマブのいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて骨びらんの進行が有意に抑制されていた

(Shirley-Williams 検定、Q6M 群: $P = 0.0082$ 、Q3M 群: $P = 0.0036$ 、Q2M 群: $P < 0.0001$)。また、副次評価項目である投与開始 6 カ月時においても、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に抑制されていた (Shirley-Williams 検定、Q2M 群: $P < 0.0001$ 、Q3M 群: $P = 0.0026$ 、Q6M 群: $P = 0.0169$)。

副次評価項目である投与開始 6 カ月及び 12 カ月後の Joint space narrowing (JSN) スコアの変化量は、いずれのデノスマブ投与群ともプラセボ群に対して統計学的に有意な進展抑制効果が認められなかった。副次評価項目である total Sharp score (TSS) の投与開始 12 カ月後の変化量の中央値 (Q1、Q3) 及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、0.000 (0.000、1.500) 及び 1.525、0.000 (0.000、0.500) 及び 0.591、0.000 (0.000、0.500) 及び 0.485、0.000 (0.000、0.000) 及び 0.618 であり、デノスマブのいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制されていた (Shirley-Williams 検定、Q2M 群: $P = 0.0001$ 、Q3M 群: $P = 0.0046$ 、Q6M 群: $P = 0.0185$)。また、6 カ月時でも Q2M 群ではプラセボと比較して有意に抑制されていた (Shirley-Williams 検定、 $P = 0.0054$)。

探索評価項目である骨びらん、JSN スコア、TSS の各スコアにおいて 1 年後の進展が認められた被験者の割合は、骨びらんではプラセボ群 37.5% に対し Q6M 群 21.2% ($P = 0.0173$)、Q3M 群 19.5% ($P = 0.0099$)、Q2M 群 16.5% ($P = 0.0019$)、JSN スコアではプラセボ群 21.6% に対し Q6M 群 20.0% ($P = 0.7897$)、Q3M 群 22.0% ($P = 1.0000$)、Q2M 群 17.6% ($P = 0.5010$)、TSS ではプラセボ群 42.0% に対し Q6M 群 29.4% ($P = 0.0764$)、Q3M 群 28.0% ($P = 0.0557$)、Q2M 群 24.7% ($P = 0.0164$) であった。

副次評価項目である投与開始 6 カ月及び 12 カ月後の骨密度 (腰椎、大腿骨近位部) は、いずれの実薬群においても、プラセボ群と比較してすべての測定部位において統計学的に有意な骨密度の上昇が認められた。さらに、探索評価項目である投与開始 1、2、3、4、6、12 カ月後の骨代謝マーカーは、いずれのデノスマブ投与群においてもプラセボ群と比較して、血清中 CTX-I、P1NP、BAP 値は有意に抑制され、iPTH 値は増加した。

探索評価項目の軟骨代謝マーカーである投与開始 1、2、3、4、6、12 カ月後の尿中クレアチニン補正尿中 CTX-II 値については、全デノスマブ群とともに、投与開始 1 カ月後でいずれのデノスマブ投与群においても約 90% の抑制が認められ、Q6M 群では試験 20040144 同様、血中デ

ノスマブ濃度がほぼ消失する投与開始 6 カ月及び 12 カ月後ではベースラインに近い値に回復していたが、Q3M 群及び Q2M 群において抑制は維持された。一方、軟骨代謝マーカーである血清中 COMP は、デノスマブによる抑制傾向は認められなかった。

投与開始 12 カ月後の ACR20、50、70 の反応率及び DAS28-CRP の変化量（探索評価項目）は、いずれのデノスマブ投与群においても、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

投与 1、2、3、4、6、7、8、9、10、及び 12 カ月後の血清デノスマブ濃度を測定し、デノスマブの薬物動態を評価した結果、血清デノスマブ濃度は、いずれの投与群においても、投与 1 カ月時点で最も高い値を示した。Q6M 群における 6 カ月時点（トラフ値）では大半の被験者で定量下限未満に低下した。Q3M 群、Q2M 群では累積が認められ、6 カ月後に定常状態に達した。

安全性の結果

12 カ月の治療期間を通じて、有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の全体の発現頻度に、いずれのデノスマブ投与群とプラセボ群との間で、大きな差は認められなかった。デノスマブの注目すべき有害事象である低カルシウム血症、顎骨壊死、大腿骨の非定型骨折は認められなかったが、湿疹は Q2M 群で他の群よりも高い発現率を示した。

低カルシウム血症のリスクに関連する血清アルブミン補正血清カルシウム値は、すべてのデノスマブ投与群で血中デノスマブ推移に伴うカルシウム値の低下が認められ、Q6M 群では投与 6 カ月後に平均値で、プラセボ群と同程度に回復した。Q3M 群及び Q2M 群では治験期間にわたりプラセボ群より低い平均カルシウム値を維持したが、低カルシウム血症の症状を伴うカルシウム値の低下は認められなかった。その他の血液生化学的検査においては、これまでデノスマブで認められている血液学的検査の変化以外に、新たな傾向は認められなかった。なお、すべてのデノスマブ投与群で、中和抗体は検出されなかった。

3.2.5.3 国内第 III 相試験 (AMG162-D-J301)

第 III 相試験として、治験開始前に 4 週間以上同一用量の csDMARDs を投与している、生物学的製剤の投与経験のない日本人関節リウマチ患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。用法用量は、デノスマブ 60 mg を 6 カ月に 1 回 (Q6M)、又は 3 カ月に 1 回 (Q3M) 皮下投与し 12 カ月間の治療を行った（計 654 名；デノスマブ 60 mg Q6M 群 217 名、60 mg Q3M 群 219 名、プラセボ群 218 名）。すべての被験者は 400 IU 以上の天然型ビタミン D 及び 600 mg 以上のカルシウムを毎日服用した。人口統計学的及びその他の特性に投与群間で大きな偏りは認められなかった。

有効性の結果

主要評価項目である 12 カ月時の TSS のベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) 及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、0.000 (0.000、1.500) 及び 1.488、0.000 (0.000、0.500) 及び 0.989、0.000 (0.000、0.500) 及び 0.720 であった。12 カ月時では、デノスマブのいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制されて

いた (van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0235$ 、Q3M 群: $P = 0.0055$)。また、6 カ月時でもデノスマブの両投与群ではプラセボと比較して有意に抑制されていた (van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0360$ 、Q3M 群: $P = 0.0028$)。

骨びらんスコアのベースラインからの変化量の中央値 (Q1、Q3) 及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 0.000 (0.000、1.000) 及び 0.979、0.000 (0.000、0.500) 及び 0.511、0.000 (0.000、0.000) 及び 0.217 であり、デノスマブのいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて骨びらんの進行が有意に抑制されていた (van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0104$ 、Q3M 群: $P = 0.0001$)。また、6 カ月時においても Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に抑制されていた (van Elteren 層別順位検定、 $P = 0.0002$)。

6 カ月時及び 12 カ月時の JSN スコアのベースラインからの変化量は、6 カ月時の Q6M 群を除き、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められず、デノスマブ投与による JSN スコアへの影響は認められなかった (6 カ月時の Q6M 群: $P = 0.0448$)。

TSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下の被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順 (以下同様) に、6 カ月時でそれぞれ 70.2%、78.8%、80.4%、12 カ月時でそれぞれ 64.2%、75.6%、78.1% であった。6 及び 12 カ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高かった ($P = 0.0014 \sim 0.0372$)。12 カ月時に Rapid radiographic progression (TSS のベースラインからの変化量が 5 以上) が認められた被験者の割合は、それぞれ 10.6%、6.9%、5.0% であり、Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に低かった ($P = 0.0310$)。骨びらんスコアに進行のなかった被験者 (ベースラインからの変化量が 0.5 以下又は 0 以下) の割合は、TSS と概ね同様の結果であった。

12 カ月時の腰椎 L1-L4 の BMD (未補完データ) は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意にベースラインから増加した (いずれも $P < 0.0001$)。

骨代謝マーカーである CTX-I の中央値は、Q6M 群及び Q3M 群では投与開始 1 カ月後にベースラインからの低下を示した。Q3M 群では、その低下が 12 カ月後まで持続したが、Q6M 群では 6 カ月後に効果の減弱が認められた。軟骨代謝マーカーである CTX-II 及び CTX-II/Cr の中央値は、Q6M 群及び Q3M 群では投与開始 1 カ月後にベースラインからの低下を示した。Q3M 群では、その低下が 12 カ月後まで持続したが、Q6M 群では 6 カ月後にベースライン値付近まで戻った。COMP の中央値は、Q6M 群及び Q3M 群とともにプラセボ群と同様に推移した。

ACR20、50、及び 70 反応率では、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。6 カ月時及び 12 カ月時の ACR コアセット (腫脹関節数、疼痛関節数、被験者及び医師による身体的全般評価、被験者による疼痛評価、CRP、HAQ-DI)、ESR、DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI、SDAI、MHQ、及び DASH のベースラインからの変化量、並びに 12 カ月時の寛解達成率でも、デノスマブの各投与群とプラセボ群で一貫した明らかな差は認められなかった。

安全性の結果

12 カ月の治療期間を通じて、有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象の全体の発現頻度に、いずれのデノスマブ投与群と

ラセボ群との間で、大きな差は認められなかった。デノスマブの注目すべき有害事象である低カルシウム血症、顎骨壊死、及び大腿骨の非定型骨折は認められなかった。

臨床検査値のうち、ALP、カルシウム、アルブミン補正血清カルシウム、及びリンについては、デノスマブ投与群で初回投与の7日後から3ヵ月後の間に最大の低下を示したが、デノスマブの投与継続に伴う更なる低下は認められなかった。ALPでは投与開始3ヵ月後に低下を示した後は、Q6M群、Q3M群ともにほぼ同様の値で推移した。カルシウム、アルブミン補正血清カルシウム、及びリンの平均推移にて、Q6M群では投与開始6ヵ月後及び12ヵ月後にベースライン値とほぼ同様又はそれに近い値となった。一方、Q3M群では、投与開始7日後に低下を示した後は、ほぼ同様の値で推移した。いずれのデノスマブ投与群においても、中和抗体は検出されなかった。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

以上の結果から、デノスマブは関節リウマチに有用な薬剤であると考え、以下の効能・効果(案)、用法・用量(案)にて承認申請を行うこととした。デノスマブは「プラリア皮下注 60 mg シリンジ」の販売名で骨粗鬆症薬を適応症として承認されている。そのため、本申請はプラリアの効能・効果及び用法・用量に係わる承認事項一部変更承認申請として行うこととした(下線部が本申請の追加箇所)。

申請品目

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

効能・効果

1. 骨粗鬆症
2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

用法・用量

1. 骨粗鬆症

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

2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

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

5. 特徴及び有用性

デノスマブは、RANKLを標的とするヒトモノクローナル抗体であり、RANKLに高い親和性で特異的に結合する。デノスマブがRANKLに結合すると、破骨細胞の形成、活性化、及び生存が抑制される。その結果、骨吸収を抑制し、骨量を増加させる。本申請に際して実施した非臨床試験の結果、及び日本RAP3試験をはじめとした臨床試験の結果から、デノスマブ

は以下の特徴を有することが示されている。

1. デノスマブ 60 mg 6 カ月に 1 回又は 3 カ月に 1 回投与により、DMARDs で治療中の関節リウマチ患者に対して、DMARDs のみの治療と比較し、骨びらんの進展を抑制し、有意に関節破壊を抑制する。
2. 安全性プロファイルはプラセボと大きな差はなく、生物学的製剤の使用で問題となる重篤な感染症の発現リスクはプラセボと同程度である。

デノスマブは現状の関節リウマチ治療のアンメットメディカルニーズを満たす、既存薬剤と MOA が異なる新たな治療選択肢である。

6. 参考文献

- 1) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会、リウマチ・アレルギー対策委員会 報告書. 2011.
- 2) 厚生労働省研究班. 関節リウマチの診療マニュアル(改訂版): 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン. 財団法人日本リウマチ財団; 2004.
- 3) Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The american college of rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(5):498-502.
- 4) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol. 1989;16(5):585-91.
- 5) Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. J Rheumatol. 1992;19(11):1655-8.
- 6) Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. Rheumatology(Oxford). 2000;39(9):939-49.
- 7) Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, et al. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(7):611-6.
- 8) Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(9):1927-40.
- 9) Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum. 1998;41(9):1571-82.
- 10) Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. Arthritis Rheum. 2002;46(7):1744-53.
- 11) Geusens P, Landewe R, Chen D, et al. Receptor activator of the nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) in serum is related to bone density, cartilage breakdown and inflammation in early

- active rheumatoid arthritis. ASBMR 24th Annual Meeting. J Bone Miner Res. 2002;17 suppl 1:S386 (SU417).
- 12) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;423(6937):337-42.
- 13) Schett G. Erosive arthritis. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1:S2.
- 14) 一般社団法人日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレピュー社; 2014.
- 15) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631-7.
- 16) 公益社団法人日本リウマチ友の会編. リウマチ白書 リウマチ患者の実態く総合編>. 2015.
- 17) Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum. 2004;50(1):36-42.
- 18) Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. Br J Rheumatol. 1996;35(12):1263-8.
- 19) Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. Lancet. 2014;383(9914):321-32.
- 20) Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):536-43.
- 21) van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet. 2012;379(9827):1712-20.
- 22) Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs-a multicenter, double-blind, parallel-group trial. Mod Rheumatol. 2011;21(5):458-68.
- 23) Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, et al. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. Mod Rheumatol. 2009;19(5):478-87.
- 24) Svensson M, Geborek P, Saxne T, et al. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. Rheumatology. 2007;46(12):1828-34.

目次

1. 外国における使用状況の概要	2
2. 添付資料	4

1. 外国における使用状況の概要

プラリア（一般名：デノスマブ〔遺伝子組換え〕）は、欧州で2010年5月に「骨折リスクの高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療」及び「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」を適応症として、Proliaの販売名で承認された。米国では2010年6月に「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」を適応症としてProliaの販売名で承認され、2011年9月に「骨折リスクの高いアンドロゲン抑制療法を受けている非転移性前立腺癌患者における骨量減少の治療」及び「骨折リスクの高いアロマターゼ阻害療法を受けている乳癌患者における骨量減少の治療」、2012年9月に「骨折リスクの高い男性骨粗鬆症における骨量増加の治療」の適応症を取得した。Proliaは2016年9月時点で、欧州、米国、カナダ、オーストラリア、及びイスイスなど80を超える国又は地域で承認を取得している（表1-1）。Proliaの米国及び欧州の添付文書（原文）及びその和訳（概略）、並びにProliaのCore Data Sheetを添付する。

なお、デノスマブ（遺伝子組換え）はProliaの販売名以外にも、米国で2010年11月に「骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防」を効能・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」、2014年12月に「ビスフォスフォネート療法に抵抗性を認める悪性腫瘍患者の高カルシウム血症の治療」の適応症を取得している。また、欧州では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、2014年9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」の適応症を取得している。XGEVAは2016年9月時点で、米国、欧州、カナダ、オーストラリア、及びイスイスなど70を超える国又は地域で承認を取得している（表1-2）。

Prolia及びXGEVAの米国及び欧州の承認内容を表1-3に示す。

表 1-1 主な承認取得国又は地域 (Prolia)

販売名	地域区分	国又は地域
Prolia	欧州	アイルランド、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、クロアチア、スイス、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、セルビア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マケドニア、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルク、ロシア、英国、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ジョージア（旧グルジア）、アゼルバイジャン、アルバニア、アルメニア、ウクライナ、モルドバ、ベラルーシ、モンテネグロ、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン
	北中南米	米国、カナダ、ペルー、メキシコ、アルゼンチン、コロンビア、チリ、ブラジル、ウルグアイ、エクアドル、コスタリカ、ベネズエラ、パナマ
	アジア	マカオ、台湾、シンガポール、フィリピン、マレーシア、カザフスタン、香港、バングラデシュ、タイ、パキスタン、韓国、インド、日本
	中近東	イスラエル、ヨルダン、クウェート、バーレーン、カタール、レバノン、オマーン、サウジアラビア、アラブ首長国連邦、トルコ
	大洋州	オーストラリア、ニュージーランド
	アフリカ	モロッコ、エジプト

表 1-2 主な承認取得国又は地域 (XGEVA)

販売名	地域区分	国又は地域
XGEVA	欧州	アイルランド、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、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、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルク、ロシア、英国、マケドニア、ジョージア（旧グルジア）、ボスニア・ヘルツェゴビナ、セルビア、アルバニア、アゼルバイジャン、ウクライナ、アルメニア、モルドバ、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン
	北中南米	米国、カナダ、アルゼンチン、メキシコ、チリ、ウルグアイ、パナマ、ペルー、コスタリカ、エクアドル、ベネズエラ、コロンビア、ブラジル
	アジア	マカオ、シンガポール、フィリピン、香港、マレーシア、台湾、インド、カザフスタン、パキスタン、バングラデシュ、韓国、日本
	中近東	イスラエル、クウェート、ヨルダン、オマーン、サウジアラビア、トルコ
	大洋州	オーストラリア、ニュージーランド
	アフリカ	モロッコ、エジプト、アルジェリア

表 1-3 米国及び欧州の承認内容

国 又は 地域	販売名 剤形・含量	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国	Prolia 溶液 60 mg/mL	2010年6月1日	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	60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与することが推奨される。Prolia の皮下投与は、上腕、大腿上部、又は腹部に行う。
		2011年9月16日	アンドロゲン抑制療法を受け骨折リスクの高い非転移性前立腺癌患者に対する骨量増加の治療 アロマターゼ阻害療法を受け骨折リスクの高い乳癌患者に対する骨量増加の治療	60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与することが推奨される。Prolia の皮下投与は、上腕、大腿上部、又は腹部に行う。
		2012年9月20日	骨折リスクの高い男性骨粗鬆症における骨量増加の治療	60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与することが推奨される。Prolia の皮下投与は、上腕、大腿上部、又は腹部に行う。
	XGEVA 溶液 120 mg/1.7 mL	2010年11月18日	骨転移を有する固形癌患者の骨関連事象の予防	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	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	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 カ月は第 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。
		2014年12月5日	ビスフォスフォネート療法に抵抗性を認める悪性腫瘍患者の高カルシウム血症の治療	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 カ月は第 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。
欧州	Prolia 溶液 60 mg/mL	2010年5月26日 <u>(下線部: 2014年6月3日)</u>	骨折リスクの高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療 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	60 mg を 6 カ月に 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。
	XGEVA 溶液 120 mg/1.7 mL	2011年7月13日	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	120 mg を 4 週間に 1 回、大腿部、腹部、又は上腕に単回皮下投与することが推奨される。
		2014年9月1日	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	120 mg を 4 週間に 1 回、大腿部、腹部、又は上腕に皮下投与し、投与開始 1 カ月は第 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。

2. 添付資料

- 1) Prolia 米国添付文書（原文）
- 2) Prolia 米国添付文書（和訳概略）
- 3) Prolia 欧州添付文書（原文）

- 4) Prolia 欧州添付文書（和訳概略）
- 5) Prolia Core Data Sheet

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

Prolia® (denosumab)

Injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2010

RECENT MAJOR CHANGES

- | | |
|----------------------------------|---------|
| • Warnings and Precautions (5.3) | 02/2015 |
| • Warnings and Precautions (5.4) | 02/2015 |
| • Warnings and Precautions (5.8) | 06/2014 |

INDICATIONS AND USAGE

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

- Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture (1.1)
- Treatment to increase bone mass in men with osteoporosis at high risk for fracture (1.2)
- Treatment to increase bone mass in men at high risk for fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer (1.3)
- Treatment to increase bone mass in women at high risk for fracture receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

CONTRAINDICATIONS

- Hypocalcemia (4.1, 5.3)
- Pregnancy (4.2, 8.1)
- Known hypersensitivity to Prolia (4.3, 5.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Same Active Ingredient: Patients receiving Prolia should not receive XGEVA® (5.1)
- Hypersensitivity including anaphylactic reactions may occur. Discontinue permanently if a clinically significant reaction occurs (5.2)

- Hypocalcemia: Must be corrected before initiating Prolia. May worsen, especially in patients with renal impairment. Adequately supplement patients with calcium and vitamin D (5.3)
- Osteonecrosis of the jaw: Has been reported with Prolia. Monitor for symptoms (5.4)
- Atypical femoral fractures: Have been reported. Evaluate patients with thigh or groin pain to rule out a femoral fracture (5.5)
- Serious infections including skin infections: May occur, including those leading to hospitalization. Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of infection, including cellulitis (5.6)
- Dermatologic reactions: Dermatitis, rashes, and eczema have been reported. Consider discontinuing Prolia if severe symptoms develop (5.7)
- Severe Bone, Joint, Muscle Pain may occur. Discontinue use if severe symptoms develop (5.8)
- Suppression of bone turnover: Significant suppression has been demonstrated. Monitor for consequences of bone oversuppression (5.9)

ADVERSE REACTIONS

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

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

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother (8.3)
- Pediatric patients: Safety and efficacy not established (8.4)
- Renal impairment: No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. Patients with creatinine clearance < 30 mL/min or receiving dialysis are at risk for hypocalcemia. Supplement with calcium and vitamin D, and consider monitoring serum calcium (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 02/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
 - 1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture
 - 1.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis
 - 1.3 Treatment of Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer
 - 1.4 Treatment of Bone Loss in Women Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 Recommended Dosage
 - 2.2 Preparation and Administration
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
 - 4.1 Hypocalcemia
 - 4.2 Pregnancy
 - 4.3 Hypersensitivity
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Drug Products with Same Active Ingredient
 - 5.2 Hypersensitivity
 - 5.3 Hypocalcemia and Mineral Metabolism
 - 5.4 Osteonecrosis of the Jaw
 - 5.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures
 - 5.6 Serious Infections

- 5.7 Dermatologic Adverse Reactions
- 5.8 Musculoskeletal Pain
- 5.9 Suppression of Bone Turnover

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience
- 6.3 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

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

14	CLINICAL STUDIES	
14.1	Postmenopausal Women with Osteoporosis	17.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures
14.2	Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis	17.6 Serious Infections
14.3	Treatment of Bone Loss in Men with Prostate Cancer	17.7 Dermatologic Reactions
14.4	Treatment of Bone Loss in Women with Breast Cancer	17.8 Musculoskeletal Pain
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING	17.9 Embryo-Fetal Toxicity
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION	17.10 Nursing Mothers
17.1	Drug Products with Same Active Ingredient	17.11 Schedule of Administration
17.2	Hypersensitivity	
17.3	Hypocalcemia	
17.4	Osteonecrosis of the Jaw	

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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

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

1.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis

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

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

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

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

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Prolia should be administered by a healthcare professional.

The recommended dose of Prolia is 60 mg administered as a single subcutaneous injection once every 6 months. Administer Prolia via subcutaneous injection in the upper arm, the upper thigh, or the abdomen. All patients should receive calcium 1000 mg daily and at least 400 IU vitamin D daily [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

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

2.2 Preparation and Administration

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

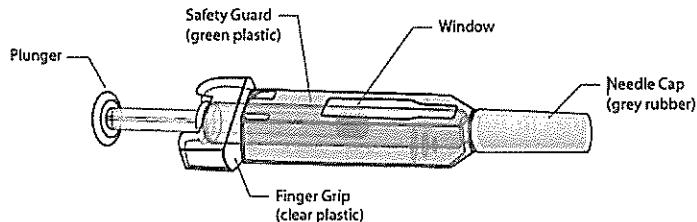
Latex Allergy: People sensitive to latex should not handle the grey needle cap on the single-use prefilled syringe, which contains dry natural rubber (a derivative of latex).

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

Instructions for Prefilled Syringe with Needle Safety Guard

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

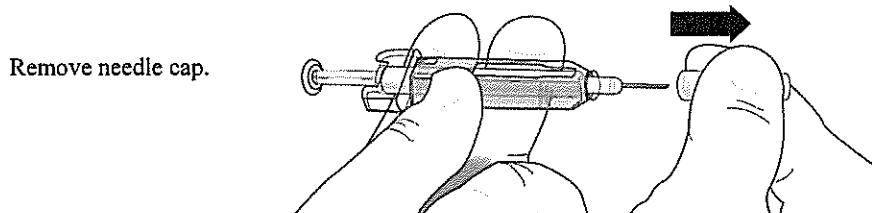
DO NOT slide the green safety guard forward over the needle before administering the injection; it will lock in place and prevent injection.



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

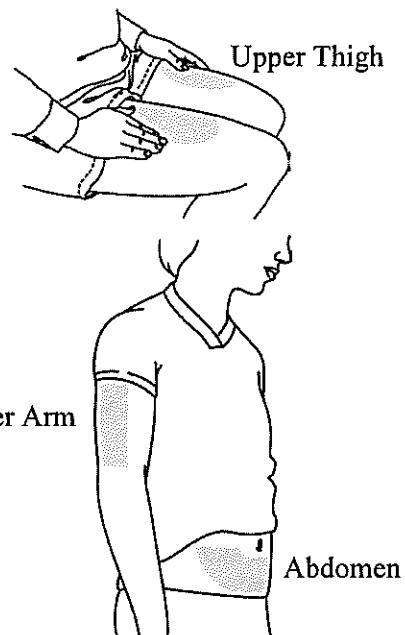
The grey needle cap on the single-use prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex); people sensitive to latex should not handle the cap.

Step 1: Remove Grey Needle Cap

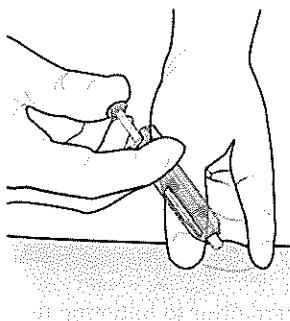


Step 2: Administer Subcutaneous Injection

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



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

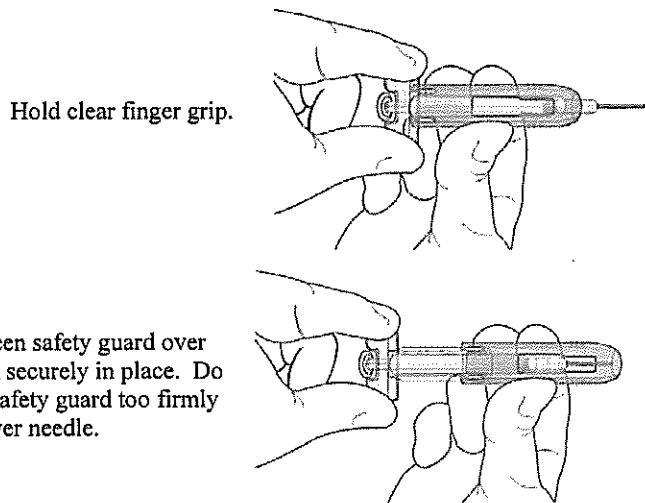


DO NOT put grey needle cap back on needle.

Step 3: Immediately Slide Green Safety Guard Over Needle

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

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



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

Instructions for Single-use Vial

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypocalcemia

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

4.2 Pregnancy

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

4.3 Hypersensitivity

Prolia is contraindicated in patients with a history of systemic hypersensitivity to any component of the product. Reactions have included anaphylaxis, facial swelling and urticaria [see *Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Drug Products with Same Active Ingredient

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

5.2 Hypersensitivity

Clinically significant hypersensitivity including anaphylaxis has been reported with Prolia. Symptoms have included hypotension, dyspnea, throat tightness, facial and upper airway edema, pruritus, and urticaria. If an anaphylactic or other clinically significant allergic reaction occurs, initiate appropriate therapy and discontinue further use of Prolia [*see Contraindications (4.3), Adverse Reactions (6.2)*].

5.3 Hypocalcemia and Mineral Metabolism

Hypocalcemia may be exacerbated by the use of Prolia. Pre-existing hypocalcemia must be corrected prior to initiating therapy with Prolia. In patients predisposed to hypocalcemia and disturbances of mineral metabolism (e.g. history of hypoparathyroidism, thyroid surgery, parathyroid surgery, malabsorption syndromes, excision of small intestine, severe renal impairment [creatinine clearance < 30 mL/min] or receiving dialysis), clinical monitoring of calcium and mineral levels (phosphorus and magnesium) is highly recommended within 14 days of Prolia injection. In some postmarketing cases, hypocalcemia persisted for weeks or months and required frequent monitoring and intravenous and/or oral calcium replacement, with or without vitamin D.

Hypocalcemia following Prolia administration is a significant risk in patients with severe renal impairment [creatinine clearance < 30 mL/min] or receiving dialysis. These patients may also develop marked elevations of serum parathyroid hormone (PTH). Instruct all patients with severe renal impairment, including those receiving dialysis, about the symptoms of hypocalcemia and the importance of maintaining calcium levels with adequate calcium and vitamin D supplementation.

Adequately supplement all patients with calcium and vitamin D [*see Dosage and Administration (2.1), Contraindications (4.1), Adverse Reactions (6.1), and Patient Counseling Information (17.3)*].

5.4 Osteonecrosis of the Jaw

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

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

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

5.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

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

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

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

5.6 Serious Infections

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

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

5.7 Dermatologic Adverse Reactions

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

5.8 Musculoskeletal Pain

In post-marketing experience, severe and occasionally incapacitating bone, joint, and/or muscle pain has been reported in patients taking Prolia [*see Adverse Reactions (6.2)*]. The time to onset of symptoms

varied from one day to several months after starting Prolia. Consider discontinuing use if severe symptoms develop [see *Patient Counseling Information* (17.8)].

5.9 Suppression of Bone Turnover

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Hypocalcemia [*see Warnings and Precautions* (5.3)]
- Serious Infections [*see Warnings and Precautions* (5.6)]
- Dermatologic Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions* (5.7)]
- Osteonecrosis of the Jaw [*see Warnings and Precautions* (5.4)]
- Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures [*see Warnings and Precautions* (5.5)]

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

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

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

The most common adverse reactions leading to discontinuation of Prolia in patients with postmenopausal osteoporosis are back pain and constipation.

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis

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

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

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

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

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Prolia (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Anemia	129 (3.3)	107 (2.8)
CARDIAC DISORDERS		
Angina pectoris	101 (2.6)	87 (2.2)
Atrial fibrillation	79 (2.0)	77 (2.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS		
Vertigo	195 (5.0)	187 (4.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Abdominal pain upper	129 (3.3)	111 (2.9)
Flatulence	84 (2.2)	53 (1.4)
Gastroesophageal reflux disease	80 (2.1)	66 (1.7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Edema peripheral	189 (4.9)	155 (4.0)
Asthenia	90 (2.3)	73 (1.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Cystitis	228 (5.9)	225 (5.8)
Upper respiratory tract infection	190 (4.9)	167 (4.3)
Pneumonia	152 (3.9)	150 (3.9)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Prolia (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
Pharyngitis	91 (2.3)	78 (2.0)
Herpes zoster	79 (2.0)	72 (1.9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Hypercholesterolemia	280 (7.2)	236 (6.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
Back pain	1347 (34.7)	1340 (34.6)
Pain in extremity	453 (11.7)	430 (11.1)
Musculoskeletal pain	297 (7.6)	291 (7.5)
Bone pain	142 (3.7)	117 (3.0)
Myalgia	114 (2.9)	94 (2.4)
Spinal osteoarthritis	82 (2.1)	64 (1.7)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Sciatica	178 (4.6)	149 (3.8)
PSYCHIATRIC DISORDERS		
Insomnia	126 (3.2)	122 (3.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Rash	96 (2.5)	79 (2.0)
Pruritus	87 (2.2)	82 (2.1)

Hypocalcemia

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

In clinical studies, subjects with impaired renal function were more likely to have greater reductions in serum calcium levels compared to subjects with normal renal function. In a study of 55 subjects with varying degrees of renal function, serum calcium levels < 7.5 mg/dL or symptomatic hypocalcemia were observed in 5 subjects. These included no subjects in the normal renal function group, 10% of subjects in the creatinine clearance 50 to 80 mL/min group, 29% of subjects in the creatinine clearance < 30 mL/min group, and 29% of subjects in the hemodialysis group. These subjects did not receive calcium and vitamin D supplementation. In a study of 4550 postmenopausal women with osteoporosis, the mean change from baseline in serum calcium level 10 days after Prolia dosing was -5.5% in subjects with creatinine clearance < 30 mL/min vs. -3.1% in subjects with creatinine clearance ≥ 30 mL/min.

Serious Infections

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

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

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

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

Dermatologic Reactions

A significantly higher number of patients treated with Prolia developed epidermal and dermal adverse events (such as dermatitis, eczema, and rashes), with these events reported in 8.2% of the placebo and 10.8% of the Prolia groups ($p < 0.0001$). Most of these events were not specific to the injection site [see Warnings and Precautions (5.7)].

Osteonecrosis of the Jaw

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

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fractures

In the osteoporosis clinical trial program, atypical femoral fractures were reported in patients treated with Prolia. The duration of Prolia exposure to time of atypical femoral fracture diagnosis was as early as 2½ years [see Warnings and Precautions (5.5)].

Pancreatitis

Pancreatitis was reported in 4 patients (0.1%) in the placebo and 8 patients (0.2%) in the Prolia groups. Of these reports, 1 patient in the placebo group and all 8 patients in the Prolia group had serious events, including one death in the Prolia group. Several patients had a prior history of pancreatitis. The time from product administration to event occurrence was variable.

New Malignancies

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

Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis

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

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

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

Serious Infections

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

Dermatologic Reactions

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

Osteonecrosis of the Jaw

No cases of ONJ were reported.

Pancreatitis

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

New Malignancies

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

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

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

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

The safety of Prolia in the treatment of bone loss in women with nonmetastatic breast cancer receiving aromatase inhibitor (AI) therapy was assessed in a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of 252 postmenopausal women aged 35 to 84 years. A total of 120 women were exposed to placebo and 129 women were exposed to Prolia administered once every 6 months as a single 60 mg subcutaneous dose. All women were instructed to take at least 1000 mg of calcium and 400 IU of vitamin D supplementation per day.

The incidence of serious adverse events was 9.2% in the placebo group and 14.7% in the Prolia group. The percentage of patients who withdrew from the study due to adverse events was 4.2% and 0.8% for the placebo and Prolia groups, respectively.

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

6.2 Postmarketing Experience

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

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

- Drug-related hypersensitivity reactions: anaphylaxis, rash, urticaria, facial swelling, and erythema
- Hypocalcemia: severe symptomatic hypocalcemia
- Musculoskeletal pain, including severe cases
- Parathyroid Hormone (PTH): Marked elevation in serum PTH in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or receiving dialysis.

6.3 Immunogenicity

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

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

7 DRUG INTERACTIONS

In subjects with postmenopausal osteoporosis, Prolia (60 mg subcutaneous injection) did not affect the pharmacokinetics of midazolam, which is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), indicating that it should not affect the pharmacokinetics of drugs metabolized by this enzyme in this population [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X

Risk Summary

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

Women who become pregnant during Prolia treatment are encouraged to enroll in Amgen's Pregnancy Surveillance Program. Patients or their physicians should call 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) to enroll.

Clinical Considerations

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

Prolia was present at low concentrations (approximately 2% of serum exposure) in the seminal fluid of male subjects given Prolia. Following vaginal intercourse, the maximum amount of Prolia delivered to a female partner would result in exposures approximately 11,000 times lower than the prescribed 60 mg subcutaneous dose.

The no-effect dose for denosumab-induced teratogenicity is unknown. However, a C_{max} of 22.9 ng/mL was identified in cynomolgus monkeys as a level in which no biologic effects (NOEL) of denosumab were observed (no inhibition of RANKL). Using the highest seminal fluid concentration measured in men, and assuming 100% vaginal and placental transfer from a 6-mL ejaculate per day, female and fetal exposure via seminal fluid would be up to 0.6 ng/mL per day. Thus, the potential amount of fetal exposure when a man treated with Prolia has unprotected sexual intercourse with a pregnant partner is at least 38-times lower than the NOEL in monkeys. Therefore, it is unlikely that a female partner or fetus would be exposed to pharmacologically relevant concentrations of denosumab via seminal fluid [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Animal Data

The effects of denosumab on prenatal development have been studied in both cynomolgus monkeys and genetically engineered mice in which RANK ligand (RANKL) expression was turned off by gene removal (a "knockout mouse"). In cynomolgus monkeys dosed subcutaneously with denosumab throughout pregnancy at a pharmacologically active dose, there was increased fetal loss during gestation, stillbirths, and postnatal mortality. Other findings in offspring included absence of axillary, inguinal, mandibular, and mesenteric lymph nodes; abnormal bone growth, reduced bone strength, reduced hematopoiesis, dental dysplasia and tooth malalignment; and decreased neonatal growth. At birth out to 1 month of age, infants had measurable blood levels of denosumab (22-621% of maternal levels).

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

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

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Prolia is excreted into human milk. Measurable concentrations of denosumab were present in the maternal milk of cynomolgus monkeys up to 1 month after the last dose of denosumab ($\leq 0.5\%$ milk:serum ratio). Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Prolia, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Maternal exposure to Prolia during pregnancy may impair mammary gland development and lactation based on animal studies in pregnant mice lacking the RANK/RANKL signaling pathway that have shown altered maturation of the maternal mammary gland, leading to impaired lactation postpartum. However in cynomolgus monkeys treated with denosumab throughout pregnancy, maternal mammary gland development was normal, with no impaired lactation. Mammary gland histopathology at 6 months of age was normal in female offspring exposed to denosumab in utero; however, development and lactation have not been fully evaluated [*see Use in Specific Populations (8.1) and Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.4 Pediatric Use

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

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

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

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in clinical studies of Prolia, 9943 patients (76%) were \geq 65 years old, while 3576 (27%) were \geq 75 years old. Of the patients in the osteoporosis study in men, 133 patients (55%) were \geq 65 years old, while 39 patients (16%) were \geq 75 years old. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

In clinical studies, patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or receiving dialysis were at greater risk of developing hypocalcemia. Consider the benefit-risk profile when administering Prolia to patients with severe renal impairment or receiving dialysis. Clinical monitoring of calcium and mineral levels (phosphorus and magnesium) is highly recommended. Adequate intake of calcium and vitamin D is important in patients with severe renal impairment or receiving dialysis [see *Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

There is no experience with overdosage with Prolia.

11 DESCRIPTION

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

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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

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

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

12.3 Pharmacokinetics

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

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

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

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

Seminal Fluid Pharmacokinetic Study

Serum and seminal fluid concentrations of denosumab were measured in 12 healthy male volunteers (age range: 43-65 years). After a single 60 mg subcutaneous administration of denosumab, the mean (\pm SD) C_{max} values in the serum and seminal fluid samples were 6170 (\pm 2070) and 100 (\pm 81.9) ng/mL, respectively, resulting in a maximum seminal fluid concentration of approximately 2% of serum levels.

The median (range) T_{max} values in the serum and seminal fluid samples were 8.0 (7.9 to 21) and 21 (8.0 to 49) days, respectively. Amongst the subjects, the highest denosumab concentration in seminal fluid was 301 ng/mL at 22 days post-dose. On the first day of measurement (10 days post-dose), nine of eleven subjects had quantifiable concentrations in semen. On the last day of measurement (106 days post-dose), five subjects still had quantifiable concentrations of denosumab in seminal fluid, with a mean (\pm SD) seminal fluid concentration of 21.1 (\pm 36.5) ng/mL across all subjects (n = 12). [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Drug Interactions

In a study of 17 postmenopausal women with osteoporosis, midazolam (2 mg oral) was administered two weeks after a single dose of denosumab (60 mg subcutaneous injection), which approximates the T_{max} of denosumab. Denosumab did not affect the pharmacokinetics of midazolam, which is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). This indicates that denosumab should not alter the pharmacokinetics of drugs metabolized by CYP3A4 in postmenopausal women with osteoporosis.

Specific Populations

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

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

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

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

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

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

Mutagenicity

The genotoxic potential of denosumab has not been evaluated.

Impairment of Fertility

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

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Postmenopausal Women with Osteoporosis

The efficacy and safety of Prolia in the treatment of postmenopausal osteoporosis was demonstrated in a 3-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Enrolled women had a baseline BMD T-score between -2.5 and -4.0 at either the lumbar spine or total hip. Women with other diseases (such as rheumatoid arthritis, osteogenesis imperfecta, and Paget's disease) or on therapies that affect bone were excluded from this study. The 7808 enrolled women were aged 60 to 91 years with a mean age of 72 years. Overall, the mean baseline lumbar spine BMD T-score was -2.8, and 23% of women had a vertebral fracture at baseline. Women were randomized to receive subcutaneous injections of either placebo (N = 3906) or Prolia 60 mg (N = 3902) once every 6 months. All women received at least 1000 mg calcium and 400 IU vitamin D supplementation daily.

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

Effect on Vertebral Fractures

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

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

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

^a Event rates based on crude rates in each interval.

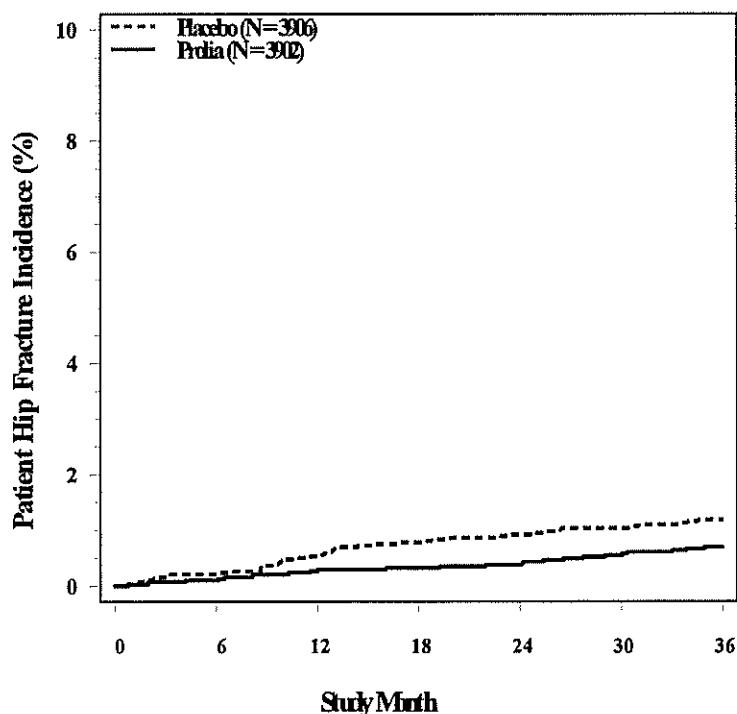
* Absolute risk reduction and relative risk reduction based on Mantel-Haenszel method adjusting for age group variable.

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

Effect on Hip Fractures

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

Figure 1. Cumulative Incidence of Hip Fractures Over 3 Years



N = number of subjects randomized

Effect on Nonvertebral Fractures

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

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

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

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

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

* p-value = 0.01.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

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

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

Bone Histology and Histomorphometry

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

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

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

14.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Osteoporosis

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

6 months. All men received at least 1000 mg calcium and at least 800 IU vitamin D supplementation daily.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

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

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

Bone Histology and Histomorphometry

A total of 29 transiliac crest bone biopsy specimens were obtained from men with osteoporosis at 12 months (17 specimens in Prolia group, 12 specimens in placebo group). Of the biopsies obtained, 29 (100%) were adequate for qualitative histology and, in Prolia patients, 6 (35%) were adequate for full quantitative histomorphometry assessment. Qualitative histology assessments showed normal architecture and quality with no evidence of mineralization defects, woven bone, or marrow fibrosis in patients treated with Prolia. The presence of double tetracycline labeling in a biopsy specimen provides an indication of active bone remodeling, while the absence of tetracycline label suggests suppressed bone formation. In patients treated with Prolia, 6% had no tetracycline label present at the month 12 biopsy, while 100% of placebo-treated patients had double label present. When compared to placebo, treatment with Prolia resulted in markedly reduced bone formation rates. However, the long-term consequences of this degree of suppression of bone remodeling are unknown.

14.3 Treatment of Bone Loss in Men with Prostate Cancer

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

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

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

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

observed at the lumbar spine in relevant subgroups defined by baseline age, BMD, and baseline history of vertebral fracture.

Effect on Vertebral Fractures

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

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

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

^a Event rates based on crude rates in each interval.

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

14.4 Treatment of Bone Loss in Women with Breast Cancer

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

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

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

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

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

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

Protect Prolia from direct light and heat.

Avoid vigorous shaking of Prolia.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

17.1 Drug Products with Same Active Ingredient

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

17.2 Hypersensitivity

Advise patients to seek prompt medical attention if signs or symptoms of hypersensitivity reactions occur. Advise patients who have had signs or symptoms of systemic hypersensitivity reactions that they should not receive denosumab (Prolia or Xgeva) [*see Warnings & Precautions (5.2), Contraindications (4.3)*].

17.3 Hypocalcemia

Adequately supplement patients with calcium and vitamin D and instruct them on the importance of maintaining serum calcium levels while receiving Prolia [*see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.6)*]. Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of hypocalcemia.

17.4 Osteonecrosis of the Jaw

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

17.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Advise patients to report new or unusual thigh, hip, or groin pain [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

17.6 Serious Infections

Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of infections, including cellulitis [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

17.7 Dermatologic Reactions

Advise patients to seek prompt medical attention if they develop signs or symptoms of dermatological reactions (dermatitis, rashes, and eczema) [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

17.8 Musculoskeletal Pain

Inform patients that severe bone, joint, and/or muscle pain have been reported in patients taking Prolia. Patients should report severe symptoms if they develop [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

17.9 Embryo-Fetal Toxicity

Pregnancy

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

17.10 Nursing Mothers

Advise patients that because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Prolia, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

17.11 Schedule of Administration

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



Manufactured by:

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799

Patent: <http://pat.amgen.com/prolia/>

© 2010-2015 Amgen Inc. All rights reserved.

1xxxxxx - v9

1. 効能又は効果

1.1 骨折リスクが高い閉経後骨粗鬆症の治療

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

1.2 男性骨粗鬆症における骨量増加の治療

Prolia は、骨折リスクの高い（骨粗鬆症性骨折の既往又は骨折の危険因子を複数有する場合と定義）骨粗鬆症の男性、あるいは利用可能な他の骨粗鬆症治療が無効、又は不耐容の患者において、骨量増加の治療に用いられる。

1.3 アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における骨量減少の治療

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

1.4 アロマターゼ阻害療法を受けている乳癌患者における骨量減少の治療

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

2. 用法及び用量

2.1 推奨用量

Prolia の投与は医療従事者が行うこと。

Prolia は、60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与することが推奨される。Prolia の皮下投与は、上腕、大腿上部、又は腹部に行う。患者はカルシウムを 1 日 1000 mg、ビタミン D を 1 日 400 IU 以上を摂取すること [警告・使用上の注意（第 5.3 項）を参照]。

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

2.2 調製及び投与

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

ラテックスアレルギー: 単回投与用プレフィルドシリンジにかぶせてある灰色の注射針のキャップには、乾燥天然ゴム（ラテックス由来物）が含まれているため、ラテックスに対し

過敏症のある人は本キャップを取り扱わないこと。

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

3. 剤型及び含量

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

4. 禁忌

4.1 低カルシウム血症

投与開始前から低カルシウム血症が認められる場合は、Prolia の投与開始前に低カルシウム血症を是正すること [警告及び使用上の注意（第5.3 項）を参照]。

4.2 妊婦

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

4.3 過敏症

Prolia は、含有成分に対して全身性過敏症反応の既往のある患者には禁忌である。過敏症反応としてアナフィラキシー、顔面腫脹及び蕁麻疹が認められている [警告及び使用上の注意（第5.2 項）、副作用（第6.2 項）を参照]。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 同一の有効成分を含む製剤

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

5.2 過敏症

Prolia 投与中の患者で、アナフィラキシーを含む臨床的に重要な過敏症が報告されている。症状には、低血圧、呼吸困難、咽喉絞扼感、顔面及び上気道浮腫、そう痒症及び蕁麻疹が含まれた。アナフィラキシー又はその他の臨床的に重要なアレルギー反応が認められた場合は、適切な治療を開始し、Prolia の使用を中止すること [禁忌（第4.3 項）、副作用（第6.2 項）を参照]。

5.3 低カルシウム血症とミネラル代謝

低カルシウム血症は Prolia の使用により悪化するおそれがある。投与開始前から低カルシウム血症が認められる場合は Prolia の投与開始前に低カルシウム血症を是正すること。低カルシウム血症及びミネラル代謝障害を起こしやすい患者（例えば、副甲状腺機能低下症、甲状腺手術、副甲状腺手術、吸収不良症候群、小腸切除、重度の腎機能障害 [クレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満] の既往がある患者、透析を受けている患者）では、Prolia 投与後 14 日間のカルシウム及びミネラル（リン及びマグネシウム）値の臨床モニタリングが強く推奨される。低カルシウム血症が数週間又は数カ月間持続し、頻繁なモニタリング及び静脈内投与及び／又は経口投与によるカルシウム補充（ビタミン D 投与あり又はなし）が必要となった症例が市販後に数例認められている。

重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満）のある患者又は透析を受けている患者では、Prolia 投与後に低カルシウム血症が発現するリスクが高い。これらの患者では血清中副甲状腺ホルモン（PTH）値の著明な上昇が認められることもある。重度の腎機能障害患者（透析を受けている患者を含む）には、低カルシウム血症の症状を説明し、カルシウム及びビタミン D の十分な補給によりカルシウム値を維持することの重要性について指導すること。

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

5.4 顎骨壊死

顎骨壊死（ONJ）は自然発生する場合があるが、一般には抜歯又は治癒遅延を伴う局所感染症と関連して発現する。デノスマブの投与を受けた患者で ONJ が報告されている [副作用（第 6.1 項）を参照]。医師は Prolia 投与を開始する前に、通常の口腔検査を実施すること。ONJ の危険因子（侵襲的な歯科処置 [例えば、抜歯、歯科インプラント、口腔外科手術]、癌の罹患、併用療法 [例えば、化学療法、コルチコステロイド薬、血管新生阻害薬]、口腔衛生不良、合併症 [例えば、歯周疾患又は他の未治療歯科疾患、貧血、凝血異常、感染症、不適合義歯] など）を有する患者では、Prolia 投与前に必要に応じて適切な歯科予防処置を講じるための歯科検査を行うことが推奨される。Prolia の投与中は適切な方法で口腔衛生管理を続けること。

ONJ に関する薬剤の併用投与により ONJ の発現リスクが上昇することがある。

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

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

5.5 大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折

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

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

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

5.6 重篤な感染症

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

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

5.7 皮膚関連の副作用

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

5.8 筋骨格痛

Prolia 投与中の患者で、重度及び時に身体の自由を奪う骨、関節及び／又は筋肉痛が市販

後に報告されている [副作用 (第 6.2 項) を参照]。発症時期は投与開始翌日から数ヵ月後まで様々であった。症状が重度である場合は使用中止を検討すること。

5.9 骨代謝回転の抑制

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

6. 副作用

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

- ・ 低カルシウム血症 [警告及び使用上の注意 (第 5.3 項) を参照]
- ・ 重篤な感染症 [警告及び使用上の注意 (第 5.6 項) を参照]
- ・ 皮膚関連の副作用 [警告及び使用上の注意 (第 5.7 項) を参照]
- ・ 顎骨壊死 [警告及び使用上の注意 (第 5.4 項) を参照]
- ・ 大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折 [警告及び使用上の注意 (第 5.5 項) を参照]

閉経後骨粗鬆患者で報告されている Prolia の主な副作用は、背部痛、四肢痛、筋骨格痛、高コレステロール血症、及び膀胱炎である。

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

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

Prolia の投与中止に至った主な副作用は、背部痛、及び便秘である。

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

6.1 臨床試験における使用成績

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

閉経後骨粗鬆症の治療

閉経後骨粗鬆症の治療における Prolia の安全性は、60～91 歳の閉経後女性 7808 名を対象

とした3年間の国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験で評価した。3876名にはプラセボ、3886名にはProlia(1回60mg)を6ヶ月ごとに1回皮下投与した。すべての被験者に対し、カルシウムを1日1000mg以上、ビタミンDを1日400IU以上摂取するよう指導した。

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

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

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

器官別大分類 基本語	Prolia (N = 3886) n (%)	プラセボ (N = 3876) n (%)
血液およびリンパ系障害 貧血	129 (3.3)	107 (2.8)
心臓障害 狭心症 心房細動	101 (2.6) 79 (2.0)	87 (2.2) 77 (2.0)
耳および迷路障害 回転性めまい	195 (5.0)	187 (4.8)
胃腸障害 上腹部痛 鼓腸 胃食道逆流性疾患	129 (3.3) 84 (2.2) 80 (2.1)	111 (2.9) 53 (1.4) 66 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態 末梢性浮腫 無力症	189 (4.9) 90 (2.3)	155 (4.0) 73 (1.9)
感染症および寄生虫症 膀胱炎 上気道感染 肺炎 咽頭炎 帯状疱疹	228 (5.9) 190 (4.9) 152 (3.9) 91 (2.3) 79 (2.0)	225 (5.8) 167 (4.3) 150 (3.9) 78 (2.0) 72 (1.9)
代謝および栄養障害 高コレステロール血症	280 (7.2)	236 (6.1)

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

器官別大分類 基本語	Prolia (N = 3886) n (%)	プラセボ (N = 3876) n (%)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1347 (34.7)	1340 (34.6)
四肢痛	453 (11.7)	430 (11.1)
筋骨格痛	297 (7.6)	291 (7.5)
骨痛	142 (3.7)	117 (3.0)
筋肉痛	114 (2.9)	94 (2.4)
変形性脊椎症	82 (2.1)	64 (1.7)
神経系障害		
坐骨神経痛	178 (4.6)	149 (3.8)
精神障害		
不眠症	126 (3.2)	122 (3.1)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	96 (2.5)	79 (2.0)
そう痒症	87 (2.2)	82 (2.1)

低カルシウム血症

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

臨床試験では、腎機能障害を有する被験者は、腎機能正常の被験者と比較して、血清カルシウム値の低下が大きくなる傾向が認められた。様々な程度の腎機能障害を有する被験者 55 名を対象とした試験では、血清カルシウム値 7.5 mg/dL 未満又は症候性の低カルシウム血症が 5 名で認められた。この 5 名には、腎機能正常の被験者は含まれず、クレアチニン・クリアランス 50~80 mL/min 群、クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満群、血液透析群の発現率がそれぞれ 10%、29%、29% であった。これらの被験者はカルシウム及びビタミン D の補給を受けていなかった。閉経後骨粗鬆症の女性 4550 名を対象とした試験では、Prolia 投与 10 日後の血清カルシウム値のベースラインからの平均変化率は、クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満群で -5.5% であったのに対し、クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 以上群では -3.1% であった。

重篤な感染症

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

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

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

日和見感染の発現率は、プラセボ群と Prolia 群で同程度であった。

皮膚反応

表皮及び真皮の有害事象（皮膚炎、湿疹、発疹など）の発現例数は、Prolia 群が有意に多く、プラセボ群の 8.2%、Prolia 群の 10.8% で報告された ($P < 0.0001$)。これらの事象の大半は注射部位に特異的なものではなかった [警告及び使用上の注意（第 5.7 項）を参照]。

顎骨壊死

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

大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折

骨粗鬆症の臨床試験プログラムの Prolia 群で非定型大腿骨骨折が報告されている。Prolia の投与開始から非定型大腿骨骨折の診断までの期間は、最短で 2 年半であった [警告及び使用上の注意（第 5.5 項）を参照]。

肺炎

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

新規悪性腫瘍

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

男性骨粗鬆症における骨量増加の治療

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

全死亡率は、プラセボ群 0.8%（1 名）、Prolia 群 0.8%（1 名）であった。非致死性の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 7.5%、Prolia 群 8.3% であった。有害事象による中止率はプラセボ群及び Prolia 群でそれぞれ 0% 及び 2.5% であった。

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

重篤な感染症

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

皮膚反応

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

頸骨壊死

頸骨壊死の症例は報告されていない。

臍炎

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

新規悪性腫瘍

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

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

アンドロゲン抑制療法（ADT）を受けている非転移性前立腺癌患者の骨量減少の治療における Prolia の安全性は、48～97 歳の男性 1468 名を対象とした 3 年間の国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験で評価した。725 名にはプラセボ、731 名には Prolia（1 回 60 mg）を 6 カ月ごとに 1 回皮下投与した。すべての被験者に対し、カルシウムを 1 日 1000 mg 以上、ビタミン D を 1 日 400 IU 以上摂取するよう指導した。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 30.6%、Prolia 群 34.6%であった。有害事象により試験を中止した患者の割合は、プラセボ群 6.1%、Prolia 群 7.0%であった。

アロマターゼ阻害（AI）療法を受けている非転移性乳癌患者の骨量減少の治療における Prolia の安全性は、35～84 歳の閉経後女性 252 名を対象とした 2 年間の国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験で評価した。120 名にはプラセボ、129 名には Prolia (1 回 60 mg) を 6 カ月ごとに 1 回皮下投与した。すべての被験者に対し、カルシウムを 1 日 1000 mg 以上、ビタミン D を 1 日 400 IU 以上摂取するよう指導した。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 9.2%、Prolia 群 14.7%であった。有害事象により試験を中止した患者の割合は、プラセボ群 4.2%、Prolia 群 0.8%であった。

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

6.2 市販後の使用経験

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

承認後の Prolia 使用中に下記の副作用が特定されている：

- ・ 薬剤関連過敏症反応：アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、顔面腫脹、及び紅斑
- ・ 低カルシウム血症：重度の症候性低カルシウム血症
- ・ 重度の症例を含む筋骨格痛
- ・ 副甲状腺ホルモン（PTH）：重度の腎機能障害のある患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）又は透析を受けている患者における血清中 PTH の著明な上昇

6.3 免疫原性

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

結合抗体の発生率は測定法の感度及び特異度に大きく左右される。また、抗体（中和抗体

を含む) の陽性結果出現率は、測定手法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、及び基礎疾患を含めた幾つかの要因の影響を受けている可能性がある。このような理由から、デノスマブに対する抗体の発生率を他の製剤に対する抗体の発生率と比較することは適切ではない。

7. 薬物相互作用

閉経後骨粗鬆症被験者において、Prolia (60 mg 皮下投与) はミダゾラム (CYP3A4 基質) の薬物動態に影響を及ぼさなかった。このことから、当該集団において、Prolia が CYP3A4 によって代謝される薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆される。

8. 特別な集団への投与

8.1 妊婦

薬剤の胎児への危険度分類基準X

リスクの要約

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

Prolia 投与中に妊娠した女性には、アムジェン社の妊娠調査プログラムへの登録を勧める。登録に際しては患者又は担当医師が 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) に電話すること。

臨床的考察

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

Prolia を投与した男性被験者の精液中で Prolia が低濃度（血清中曝露量の約 2%）で認められた。陰性交後、Prolia が女性パートナーに移行する最大量は皮下投与処方量である 60 mg の約 1/11000 の曝露量となる。

デノスマブによる催奇形性の無作用量は不明である。しかし、カニクイザルでは C_{max} 22.9 ng/mL がデノスマブ無作用量 (NOEL) と特定された (RANKL 阻害なし)。男性で測定された精液の最高濃度を用いて、1 日あたりの射精液量 6 mL の陰及ぼ胎盤通過率が 100% と仮定すると、女性及び胎児の精液を介した曝露量は 1 日最高 0.6 ng/mL となる。したがって、男性が Prolia 投与を受けており、妊娠中のパートナーとの性交中に避妊していない場合、胎児の潜在的な曝露量はサルにおける NOEL の 1/38 以下となる。したがって、女性パートナー又は胎児が精液を介して薬理学的に問題となる濃度のデノスマブ曝露を受ける可能性は低い。

動物データ

カニクイザル及び遺伝子除去により RANK リガンド (RANKL) の発現を抑制した遺伝子操作マウス（ノックアウトマウス）を用いてデノスマブの胎児発育への影響を検討した。薬理活性を示す用量のデノスマブを妊娠期間を通して皮下投与したカニクイザルでは、妊娠中の胎児死亡、死産及び出生児の分娩後死亡の増加が認められた。出生児に認められたその他の所見は、腋窩、肩径、下顎及び腸管膜リンパ節欠損、骨成長異常、骨強度の低下、造血機能低下、歯牙形成異常と歯列不整及び新生児発育抑制であった。デノスマブの血中濃度は出生後 1 カ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 カ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。腋窩及び肩径リンパ節欠損は持続していたが、下顎及び腸管膜リンパ節が小さいながら存在した。また、1 例の回復動物では複数の組織に軽度から中程度の鉱質沈着が認められた。分娩前の母体への害を示す所見はなく、分娩時の母体への有害な影響の発現は少なかった。母動物の乳腺発達は正常であった。本試験では 1 用量 (50 mg/kg) のみを検討したため、胎児の NOAEL (無毒性量) は決定されなかった。

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

8.3 授乳婦

Prolia がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。カニクイザルではデノスマブの最終投与後 1 カ月まで母乳中にデノスマブが検出された（母乳／血清比は 0.5%以下）。

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

妊娠中の母体の Prolia への曝露は、RANK/RANKL シグナル伝達経路を欠損した妊娠マウスを用いた動物試験で母体の乳腺の成熟が変化し、分娩後の乳汁分泌低下に至ることが示されたことから、乳腺発育と乳汁分泌を低下させる可能性がある。しかし、妊娠期間を通してデノスマブを投与したカニクイザルでは、母体の乳腺発育は正常であり、乳汁分泌低下はみられなかった。デノスマブに子宮内曝露された雌出生児の生後 6 カ月時点の乳腺の病理組織検査で異常はなかった。しかし、乳腺の発達と乳汁分泌については十分に検討されていない [特別な集団への投与 (第 8.1 項) を参照]。

8.4 小児への投与

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

ていない。

成長板がまだ閉鎖していない小児では、Prolia の投与により骨成長に障害、及び生歯の萌出が抑制されるおそれがある。ラット新生仔では、Fc に付着させたオステオプロテゲリン (OPG-Fc) を 10 mg/kg 以下の用量で投与して RANKL (Prolia の標的) を阻害すると、骨成長及び歯の萌出が抑制された。推奨臨床用量 (60 mg、6 カ月ごと 1 回) より体重 (mg/kg) 換算で 10 倍及び 50 倍高い用量 (10 及び 50 mg/kg) のデノスマブを投与した青年期の靈長類では、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、巣径、下頸及び腸管膜リンパ節欠損、造血機能低下、歯列不整及び新生児発育抑制が認められた。出生後に曝露を中止した後で一部の骨異常は回復したが、腋窩及び巣径リンパ節欠損は出生後 6 カ月時点で持続していた [特別な集団への投与 (第 8.1 項) を参照]。

8.5 高齢者への投与

Prolia の臨床試験の全患者中、9943 名 (76%) は 65 歳以上、3576 名 (27%) は 75 歳以上であった。男性骨粗鬆症を対象とした臨床試験では、133 名 (55%) は 65 歳以上、39 名 (16%) は 75 歳以上であった。これらの患者と 65 歳未満の患者との間で、安全性又は有効性に差は認められず、報告されている他の臨床経験でも、高齢患者と若年患者の間で効果に差は確認されなかったが、一部の高齢者において感受性が相対的に高い可能性は否定できない。

8.6 腎機能障害

腎機能障害のある患者に対して用量調節の必要はない。

臨床試験では、重度の腎機能障害のある患者 (クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満) 又は透析を受けている患者では、低カルシウム血症を発現するリスクが高かった。重度の腎機能障害のある患者又は透析を受けている患者に Prolia を投与する場合には、ベネフィット／リスクを考慮すること。カルシウム及びミネラル値 (リン及びマグネシウム) の臨床モニタリングが強く推奨される。重度の腎機能障害のある患者又は透析を受けている患者では、カルシウム及びビタミン D を十分に摂取することが重要である [警告及び使用上の注意 (第 5.3 項) 及び副作用 (第 6.1 項) を参照]。

8.7 肝機能障害

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

10. 過量投与

Prolia の過量投与の経験はない。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

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

Excipient with known effect:

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

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

Patients treated with Prolia should be given the package leaflet and the patient reminder card.

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 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.

Paediatric population

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

Method of administration

For subcutaneous use.

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

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

4.3 Contraindications

- Hypocalcaemia (see section 4.4).
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Calcium and Vitamin D supplementation

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

Precautions for use

Hypocalcaemia

It is important to identify patients at risk for hypocalcaemia. Hypocalcaemia must be corrected by adequate intake of calcium and vitamin D before initiating therapy. Clinical monitoring of calcium levels is recommended before each dose and, in patients predisposed to hypocalcaemia within two weeks after the initial dose. If any patient presents with suspected symptoms of hypocalcaemia during treatment (see section 4.8 for symptoms) calcium levels should be measured. Patients should be encouraged to report symptoms indicative of hypocalcaemia.

In the post-marketing setting, severe symptomatic hypocalcaemia has been reported (see section 4.8), with most cases occurring in the first weeks of initiating therapy, but it can occur later.

Skin Infections

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

Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

ONJ has been reported rarely in patients receiving Prolia for osteoporosis (see section 4.8).

The start of treatment / new treatment course should be delayed in patients with unhealed open soft tissue lesions in the mouth. A dental examination with preventive dentistry and an individual benefit-risk assessment is recommended prior to treatment with Prolia in patients with concomitant risk factors.

The following risk factors should be considered when evaluating a patient's risk of developing ONJ:

- potency of the medicinal product that inhibits bone resorption (higher risk for highly potent compounds), route of administration (higher risk for parenteral administration) and cumulative dose of bone resorption therapy.
- cancer, co-morbid conditions (e.g. anaemia, coagulopathies, infection), smoking.

- concomitant therapies: corticosteroids, chemotherapy, angiogenesis inhibitors, radiotherapy to head and neck.
- poor oral hygiene, periodontal disease, poorly fitting dentures, history of dental disease, invasive dental procedures e.g. tooth extractions.

All patients should be encouraged to maintain good oral hygiene, receive routine dental check-ups, and immediately report any oral symptoms such as dental mobility, pain or swelling or non-healing of sores or discharge during treatment with Prolia. While on treatment, invasive dental procedures should be performed only after careful consideration and be avoided in close proximity to Prolia administration.

The management plan of the patients who develop ONJ should be set up in close collaboration between the treating physician and a dentist or oral surgeon with expertise in ONJ. Temporary interruption of treatment should be considered until the condition resolves and contributing risk factors are mitigated where possible.

Atypical fractures of the femur

Atypical femoral fractures have been reported in patients receiving Prolia (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 characterize 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 Prolia-treated patients who have sustained a femoral shaft fracture. Discontinuation of Prolia 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 Prolia 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.

Concomitant treatment with other denosumab-containing medicinal products

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

Renal impairment

Patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis are at greater risk of developing hypocalcaemia. The risks of developing hypocalcaemia and accompanying parathyroid hormone elevations increase with increasing degree of renal impairment. Adequate intake of calcium, vitamin D and regular monitoring of calcium is especially important in these patients, see above.

Dry natural rubber

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

Warnings for Excipients

This medicinal product contains sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not use Prolia.

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Prolia in pregnant women. Reproductive toxicity was shown in a study of cynomolgus monkeys, dosed throughout pregnancy with denosumab at AUC exposures 119-fold higher than the human dose (see section 5.3).

Prolia is not recommended for use in pregnant women.

Women who become pregnant during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's pregnancy surveillance programme. Contact details are provided in section 6 of the package leaflet – Information for the user.

Breast-feeding

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

Women who are breast-feeding during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's lactation surveillance program. Contact details are provided in section 6 of the package leaflet – Information for the user.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

The most common side effects with Prolia (seen in more than one patient in ten) are musculoskeletal pain and pain in the extremity. Uncommon cases of cellulitis; rare cases of hypocalcaemia,

hypersensitivity, osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fractures (see sections 4.4 and section 4.8 - description of selected adverse reactions) have been observed in patients taking Prolia.

Tabulated list of adverse reactions

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

The following convention has been used for the classification of the adverse reactions (see table 1): very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). 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 osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation

MedDRA system organ class	Frequency category	Adverse reactions
Infections and infestations	Common	Urinary tract infection
	Common	Upper respiratory tract infection
	Uncommon	Diverticulitis ¹
	Uncommon	Cellulitis ¹
	Uncommon	Ear infection
Immune system disorders	Rare	Drug hypersensitivity ¹
	Rare	Anaphylactic reaction ¹
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypocalcaemia ¹
Nervous system disorders	Common	Sciatica
Eye disorders	Common	Cataracts ¹
Gastrointestinal disorders	Common	Constipation
	Common	Abdominal discomfort
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
	Common	Eczema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Pain in extremity
	Very common	Musculoskeletal pain ¹
	Rare	Osteonecrosis of the jaw ¹
	Rare	Atypical femoral fractures ¹

¹ See section Description of selected adverse reactions

In a pooled analysis of data from all phase II and phase III placebo controlled studies, Influenza-like illness was reported with a crude incidence rate of 1.2% for denosumab and 0.7 % for placebo. Although this imbalance was identified via a pooled analysis, it was not identified via a stratified analysis.

Description of selected adverse reactions

Hypocalcaemia

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

In the post-marketing setting, rare cases of severe symptomatic hypocalcaemia have been predominantly reported in patients at increased risk of hypocalcaemia receiving Prolia, with most cases occurring in the first weeks of initiating therapy. Examples of the clinical manifestations of

severe symptomatic hypocalcaemia have included QT interval prolongation, tetany, seizures and altered mental status (see section 4.4). Symptoms of hypocalcaemia in denosumab clinical studies included paresthesias or muscle stiffness, twitching, spasms and muscle cramps.

Skin infections

In phase III placebo-controlled clinical trials, the overall incidence of skin infections was similar in the placebo and the Prolia groups in postmenopausal women with osteoporosis (placebo [1.2%, 50 out of 4,041] versus Prolia [1.5%, 59 out of 4,050]); in men with osteoporosis (placebo [0.8%, 1 out of 120] versus Prolia [0%, 0 out of 120]) and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation (placebo [1.7%, 14 out of 845] versus Prolia [1.4%, 12 out of 860]). Skin infections leading to hospitalisation were reported in 0.1% (3 out of 4,041) of postmenopausal women with osteoporosis receiving placebo versus 0.4% (16 out of 4,050) of women receiving Prolia. These cases were predominantly cellulitis. Skin infections reported as serious adverse reactions were similar in the placebo (0.6%, 5 out of 845) and the Prolia (0.6%, 5 out of 860) groups in the breast and prostate cancer studies.

Osteonecrosis of the jaw

ONJ has been reported rarely, in 14 patients, in clinical trials in osteoporosis and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation including a total of 19,521 patients (see section 4.4).

Atypical fractures of the femur

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

Cataracts

In a single phase III placebo-controlled clinical trial in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT) an imbalance in cataract adverse events was observed (4.7% denosumab, 1.2% placebo). No imbalance was observed in postmenopausal women or men with osteoporosis or in women undergoing aromatase inhibitor therapy for nonmetastatic breast cancer.

Diverticulitis

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

Drug-related hypersensitivity reactions

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

Musculoskeletal pain

Musculoskeletal pain, including severe cases, has been reported in patients receiving Prolia in the post-marketing setting. In clinical trials, musculoskeletal pain was very common in both denosumab and placebo groups. Musculoskeletal pain leading to discontinuation of study treatment was uncommon.

Other special populations

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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

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

Immunogenicity

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

Treatment of osteoporosis in postmenopausal women

Efficacy and safety of Prolia administered once every 6 months for 3 years were investigated in post-menopausal women (7,808 women aged 60-91 years, of which 23.6% had prevalent vertebral fractures) with baseline bone mineral density (BMD) T-scores at the lumbar spine or total hip between -2.5 and -4.0 and a mean absolute 10-year fracture probability of 18.60% (deciles: 7.9-32.4%) for major osteoporotic fracture and 7.22% (deciles: 1.4-14.9%) for hip fracture. Women with other diseases or on therapies that may affect bone were excluded from this study. Women received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

Effect on vertebral fractures

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

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

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

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

Effect on hip fractures

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

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

Effect on all clinical fractures

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

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

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

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

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

(1) Includes clinical vertebral fractures and non-vertebral fractures.

(2) Excludes those of the vertebrae, skull, facial, mandible, metacarpus, and finger and toe phalanges.

(3) Includes pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip.

(4) Includes clinical vertebral, hip, forearm, and humerus fractures, as defined by the WHO.

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

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

Effect on bone mineral density

Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, versus placebo at 1, 2 and 3 years. Prolia increased BMD by 9.2% at the lumbar spine, 6.0% at the total hip, 4.8% at the femoral neck, 7.9% at the hip trochanter, 3.5% at the distal 1/3 radius and 4.1% at the total body over 3 years (all p < 0.0001).

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

Open-label Extension Study in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

A total of 4550 women (2343 Prolia & 2207 placebo) who missed no more than one dose of investigational product in the pivotal study described above and completed the month 36 study visit agreed to enrol in a 7-year, multinational, multicentre, open-label, single-arm extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of Prolia. All women in the extension study received Prolia 60 mg every 6 months, as well as daily calcium (at least 1 g) and vitamin D (at least 400 IU). At month 60 of the extension study, after 8 years of Prolia treatment, the long-term group ($n = 1542$) had increased in BMD by 18.4% at the lumbar spine, 8.3% at the total hip, 7.8% at the femoral neck and 11.6% at the trochanter from the original pivotal study baseline. Fracture incidence was evaluated as a safety endpoint. In years 4 through 8, the rates of new vertebral and non-vertebral fractures did not increase over time; annualised rates were approximately 1.1% and 1.3% respectively.

Eight adjudicated cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and two atypical fractures of the femur have occurred during the extension study.

Treatment of osteoporosis in men

Efficacy and safety of Prolia once every 6 months for 1 year were investigated in 242 men aged 31-84 years. Subjects with an eGFR $< 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ were excluded from the study. All men received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 800 IU) supplementation daily.

The primary efficacy variable was percent change in lumbar spine BMD, fracture efficacy was not evaluated. Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, relative to placebo at 12 months: 4.8% at lumbar spine, 2.0% at total hip, 2.2% at femoral neck, 2.3% at hip trochanter, and 0.9% at distal 1/3 radius (all $p < 0.05$). Prolia increased lumbar spine BMD from baseline in 94.7% of men at 1 year. Significant increases in BMD at lumbar spine, total hip, femoral neck and hip trochanter were observed by 6 months ($p < 0.0001$).

Bone histology

Bone histology was evaluated in 62 postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass who were either naïve to osteoporosis therapies or had transitioned from previous alendronate therapy following 1-3 years treatment with Prolia. Forty-one women participated in the bone biopsy sub-study at month 24 of the extension study. Bone histology was also evaluated in 17 men with osteoporosis following 1 year treatment with Prolia. Bone biopsy results showed bone of normal architecture and quality with no evidence of mineralisation defects, woven bone or marrow fibrosis.

Treatment of bone loss associated with androgen deprivation

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

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

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

Treatment of bone loss associated with adjuvant aromatase inhibitor therapy

Efficacy and safety of Prolia once every 6 months for 2 years was investigated in women with non-metastatic breast cancer (252 women aged 35-84 years) and baseline BMD T-scores between

-1.0 to -2.5 at the lumbar spine, total hip or femoral neck. All women received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

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

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Prolia in all subsets of the paediatric population in the treatment of bone loss associated with sex hormone ablative therapy, and in subsets of the paediatric population below the age of 2 in the treatment of osteoporosis. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following subcutaneous administration of a 1.0 mg/kg dose, which approximates the approved 60 mg dose, exposure based on AUC was 78% as compared to intravenous administration at the same dose level. For a 60 mg subcutaneous dose, maximum serum denosumab concentrations (C_{max}) of 6 µg/ml (range 1-17 µg/ml) occurred in 10 days (range 2-28 days).

Biotransformation

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

Elimination

After C_{max} , serum levels declined with a half-life of 26 days (range 6-52 days) over a period of 3 months (range 1.5-4.5 months). Fifty-three percent (53%) of patients had no measurable amounts of denosumab detected at 6 months post-dose.

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

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

Linearity/non-linearity

In dose ranging studies, denosumab exhibited non-linear, dose-dependent pharmacokinetics, with lower clearance at higher doses or concentrations, but approximately dose-proportional increases in exposures for doses of 60 mg and greater.

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Paediatric population

The pharmacokinetic profile in paediatric populations has not been assessed.

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

In preclinical studies conducted in knockout mice lacking RANK or RANKL, impairment of lymph node formation was observed in the foetus. An absence of lactation due to inhibition of mammary gland maturation (lobulo-alveolar gland development during pregnancy) was also observed in knockout mice lacking RANK or RANKL.

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

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

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

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

Knockout mice (see section 4.6) lacking RANK or RANKL exhibited decreased body weight, reduced bone growth and lack of tooth eruption. In neonatal rats, inhibition of RANKL (target of denosumab therapy) with high doses of a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. These changes were partially reversible in this model when dosing with RANKL inhibitors was discontinued. Adolescent primates dosed with denosumab at 27 and 150 times (10 and 50 mg/kg dose) the clinical exposure had abnormal growth plates. Therefore, treatment with denosumab may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetic acid, glacial*
Sodium hydroxide (for pH adjustment)*
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Water for injections
* Acetate buffer is formed by mixing acetic acid with sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

3 years.

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

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

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

6.5 Nature and contents of container

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

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

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

6.6 Special precautions for disposal and other handling

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

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 May 2010
Date of latest renewal: 15 January 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Prolia 60 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 60 mg of denosumab in 1 ml of solution (60 mg/ml).

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

Excipient with known effect:

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

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

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

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

Patients treated with Prolia should be given the package leaflet and the patient reminder card.

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 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.

Paediatric population

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

Method of administration

For subcutaneous use.

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

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

4.3 Contraindications

- Hypocalcaemia (see section 4.4).
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Calcium and Vitamin D supplementation

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

Precautions for use

Hypocalcaemia

It is important to identify patients at risk for hypocalcaemia. Hypocalcaemia must be corrected by adequate intake of calcium and vitamin D before initiating therapy. Clinical monitoring of calcium levels is recommended before each dose and, in patients predisposed to hypocalcaemia within two weeks after the initial dose. If any patient presents with suspected symptoms of hypocalcaemia during treatment (see section 4.8 for symptoms) calcium levels should be measured. Patients should be encouraged to report symptoms indicative of hypocalcaemia.

In the post-marketing setting, severe symptomatic hypocalcaemia has been reported (see section 4.8), with most cases occurring in the first weeks of initiating therapy, but it can occur later.

Skin Infections

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

Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

ONJ has been reported rarely in patients receiving Prolia for osteoporosis (see section 4.8).

The start of treatment / new treatment course should be delayed in patients with unhealed open soft tissue lesions in the mouth. A dental examination with preventive dentistry and an individual benefit-risk assessment is recommended prior to treatment with Prolia in patients with concomitant risk factors.

The following risk factors should be considered when evaluating a patient's risk of developing ONJ:

- potency of the medicinal product that inhibits bone resorption (higher risk for highly potent compounds), route of administration (higher risk for parenteral administration) and cumulative

- dose of bone resorption therapy.
- cancer, co-morbid conditions (e.g. anaemia, coagulopathies, infection), smoking.
- concomitant therapies: corticosteroids, chemotherapy, angiogenesis inhibitors, radiotherapy to head and neck.
- poor oral hygiene, periodontal disease, poorly fitting dentures, history of dental disease, invasive dental procedures e.g. tooth extractions.

All patients should be encouraged to maintain good oral hygiene, receive routine dental check-ups, and immediately report any oral symptoms such as dental mobility, pain or swelling or non-healing of sores or discharge during treatment with Prolia. While on treatment, invasive dental procedures should be performed only after careful consideration and be avoided in close proximity to Prolia administration.

The management plan of the patients who develop ONJ should be set up in close collaboration between the treating physician and a dentist or oral surgeon with expertise in ONJ. Temporary interruption of treatment should be considered until the condition resolves and contributing risk factors are mitigated where possible.

Atypical fractures of the femur

Atypical femoral fractures have been reported in patients receiving Prolia (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 characterize 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 Prolia-treated patients who have sustained a femoral shaft fracture. Discontinuation of Prolia 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 Prolia 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.

Concomitant treatment with other denosumab-containing medicinal products

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

Renal impairment

Patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or receiving dialysis are at greater risk of developing hypocalcaemia. The risks of developing hypocalcaemia and accompanying parathyroid hormone elevations increase with increasing degree of renal impairment. Adequate intake of calcium, vitamin D and regular monitoring of calcium is especially important in these patients, see above.

Warnings for Excipients

This medicinal product contains sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not use Prolia.

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Prolia in pregnant women. Reproductive toxicity was shown in a study of cynomolgus monkeys, dosed throughout pregnancy with denosumab at AUC exposures 119-fold higher than the human dose (see section 5.3).

Prolia is not recommended for use in pregnant women.

Women who become pregnant during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's pregnancy surveillance programme. Contact details are provided in section 6 of the package leaflet – Information for the user.

Breast-feeding

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

Women who are breast-feeding during Prolia treatment are encouraged to enrol in Amgen's lactation surveillance program. Contact details are provided in section 6 of the package leaflet – Information for the user.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

The most common side effects with Prolia (seen in more than one patient in ten) are musculoskeletal pain and pain in the extremity. Uncommon cases of cellulitis; rare cases of hypocalcaemia,

hypersensitivity, osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fractures (see sections 4.4 and section 4.8 - description of selected adverse reactions) have been observed in patients taking Prolia.

Tabulated list of adverse reactions

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

The following convention has been used for the classification of the adverse reactions (see table 1): very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). 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 osteoporosis and breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation

MedDRA system organ class	Frequency category	Adverse reactions
Infections and infestations	Common	Urinary tract infection
	Common	Upper respiratory tract infection
	Uncommon	Diverticulitis ¹
	Uncommon	Cellulitis ¹
	Uncommon	Ear infection
Immune system disorders	Rare	Drug hypersensitivity ¹
	Rare	Anaphylactic reaction ¹
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypocalcaemia
Nervous system disorders	Common	Sciatica
Eye disorders	Common	Cataracts ¹
Gastrointestinal disorders	Common	Constipation
	Common	Abdominal discomfort
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
	Common	Eczema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Pain in extremity
	Very common	Musculoskeletal pain ¹
	Rare	Osteonecrosis of the jaw ¹
	Rare	Atypical femoral fractures ¹

¹ See section Description of selected adverse reactions

In a pooled analysis of data from all phase II and phase III placebo controlled studies, Influenza-like illness was reported with a crude incidence rate of 1.2% for denosumab and 0.7 % for placebo. Although this imbalance was identified via a pooled analysis, it was not identified via a stratified analysis.

Description of selected adverse reactions

Hypocalcaemia

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

In the post-marketing setting, rare cases of severe symptomatic hypocalcaemia have been reported predominantly in patients at increased risk of hypocalcaemia receiving Prolia, with most cases occurring in the first weeks of initiating therapy. Examples of the clinical manifestations of severe

symptomatic hypocalcaemia have included QT interval prolongation, tetany, seizures and altered mental status (see section 4.4). Symptoms of hypocalcaemia in denosumab clinical studies included paresthesias or muscle stiffness, twitching, spasms and muscle cramps.

Skin infections

In phase III placebo-controlled clinical trials, the overall incidence of skin infections was similar in the placebo and the Prolia groups in postmenopausal women with osteoporosis (placebo [1.2%, 50 out of 4,041] versus Prolia [1.5%, 59 out of 4,050]), in men with osteoporosis (placebo [0.8%, 1 out of 120] versus Prolia [0%, 0 out of 120]) and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation (placebo [1.7%, 14 out of 845] versus Prolia [1.4%, 12 out of 860]). Skin infections leading to hospitalisation were reported in 0.1% (3 out of 4,041) of postmenopausal women with osteoporosis receiving placebo versus 0.4% (16 out of 4,050) of women receiving Prolia. These cases were predominantly cellulitis. Skin infections reported as serious adverse reactions were similar in the placebo (0.6%, 5 out of 845) and the Prolia (0.6%, 5 out of 860) groups in the breast and prostate cancer studies.

Osteonecrosis of the jaw

ONJ has been reported rarely, in 14 patients, in clinical trials in osteoporosis and in breast or prostate cancer patients receiving hormone ablation including a total of 19,521 patients (see section 4.4).

Atypical fractures of the femur

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

Cataracts

In a single phase III placebo-controlled clinical trial in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT) an imbalance in cataract adverse events was observed (4.7% denosumab, 1.2% placebo). No imbalance was observed in postmenopausal women or men with osteoporosis or in women undergoing aromatase inhibitor therapy for nonmetastatic breast cancer.

Diverticulitis

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

Drug-related hypersensitivity reactions

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

Musculoskeletal pain

Musculoskeletal pain, including severe cases, has been reported in patients receiving Prolia in the post-marketing setting. In clinical trials, musculoskeletal pain was very common in both denosumab and placebo groups. Musculoskeletal pain leading to discontinuation of study treatment was uncommon.

Other special populations

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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

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

Immunogenicity

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

Treatment of osteoporosis in postmenopausal women

Efficacy and safety of Prolia administered once every 6 months for 3 years were investigated in post-menopausal women (7,808 women aged 60-91 years, of which 23.6% had prevalent vertebral fractures) with baseline bone mineral density (BMD) T-scores at the lumbar spine or total hip between -2.5 and -4.0 and a mean absolute 10-year fracture probability of 18.60% (deciles: 7.9-32.4%) for major osteoporotic fracture and 7.22% (deciles: 1.4-14.9%) for hip fracture. Women with other diseases or on therapies that may affect bone were excluded from this study. Women received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

Effect on vertebral fractures

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

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

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

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

Effect on hip fractures

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

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

Effect on all clinical fractures

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

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

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

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

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

(1) Includes clinical vertebral fractures and non-vertebral fractures.

(2) Excludes those of the vertebrae, skull, facial, mandible, metacarpus, and finger and toe phalanges.

(3) Includes pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip.

(4) Includes clinical vertebral, hip, forearm, and humerus fractures, as defined by the WHO.

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

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

Effect on bone mineral density

Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, versus placebo at 1, 2 and 3 years. Prolia increased BMD by 9.2% at the lumbar spine, 6.0% at the total hip, 4.8% at the femoral neck, 7.9% at the hip trochanter, 3.5% at the distal 1/3 radius and 4.1% at the total body over 3 years (all p < 0.0001).

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

Open-label Extension Study in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

A total of 4550 women (2343 Prolia & 2207 placebo) who missed no more than one dose of investigational product in the pivotal study described above and completed the month 36 study visit agreed to enrol in a 7-year, multinational, multicentre, open-label, single-arm extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of Prolia. All women in the extension study received Prolia 60 mg every 6 months, as well as daily calcium (at least 1 g) and vitamin D (at least 400 IU). At month 60 of the extension study, after 8 years of Prolia treatment, the long-term group ($n = 1542$) had increased in BMD by 18.4% at the lumbar spine, 8.3% at the total hip, 7.8% at the femoral neck and 11.6% at the trochanter from the original pivotal study baseline. Fracture incidence was evaluated as a safety endpoint. In years 4 through 8, the rates of new vertebral and non-vertebral fractures did not increase over time; annualised rates were approximately 1.1% and 1.3% respectively.

Eight adjudicated cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and two atypical fractures of the femur have occurred during the extension study.

Treatment of osteoporosis in men

Efficacy and safety of Prolia once every 6 months for 1 year were investigated in 242 men aged 31-84 years. Subjects with an eGFR $< 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ were excluded from the study. All men received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 800 IU) supplementation daily.

The primary efficacy variable was percent change in lumbar spine BMD, fracture efficacy was not evaluated. Prolia significantly increased BMD at all clinical sites measured, relative to placebo at 12 months: 4.8% at lumbar spine, 2.0% at total hip, 2.2% at femoral neck, 2.3% at hip trochanter, and 0.9% at distal 1/3 radius (all $p < 0.05$). Prolia increased lumbar spine BMD from baseline in 94.7% of men at 1 year. Significant increases in BMD at lumbar spine, total hip, femoral neck and hip trochanter were observed by 6 months ($p < 0.0001$).

Bone histology

Bone histology was evaluated in 62 postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass who were either naïve to osteoporosis therapies or had transitioned from previous alendronate therapy following 1-3 years treatment with Prolia. Forty-one women participated in the bone biopsy sub-study at month 24 of the extension study. Bone histology was also evaluated in 17 men with osteoporosis following 1 year treatment with Prolia. Bone biopsy results showed bone of normal architecture and quality with no evidence of mineralisation defects, woven bone or marrow fibrosis.

Treatment of bone loss associated with androgen deprivation

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

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

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

Treatment of bone loss associated with adjuvant aromatase inhibitor therapy

Efficacy and safety of Prolia once every 6 months for 2 years was investigated in women with non-metastatic breast cancer (252 women aged 35-84 years) and baseline BMD T-scores between

-1.0 to -2.5 at the lumbar spine, total hip or femoral neck. All women received calcium (at least 1,000 mg) and vitamin D (at least 400 IU) supplementation daily.

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

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Prolia in all subsets of the paediatric population in the treatment of bone loss associated with sex hormone ablative therapy, and in subsets of the paediatric population below the age of 2 in the treatment of osteoporosis. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following subcutaneous administration of a 1.0 mg/kg dose, which approximates the approved 60 mg dose, exposure based on AUC was 78% as compared to intravenous administration at the same dose level. For a 60 mg subcutaneous dose, maximum serum denosumab concentrations (C_{max}) of 6 µg/ml (range 1-17 µg/ml) occurred in 10 days (range 2-28 days).

Biotransformation

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

Elimination

After C_{max} , serum levels declined with a half-life of 26 days (range 6-52 days) over a period of 3 months (range 1.5-4.5 months). Fifty-three percent (53%) of patients had no measurable amounts of denosumab detected at 6 months post-dose.

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

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

Linearity/non-linearity

In dose ranging studies, denosumab exhibited non-linear, dose-dependent pharmacokinetics, with lower clearance at higher doses or concentrations, but approximately dose-proportional increases in exposures for doses of 60 mg and greater.

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Paediatric population

The pharmacokinetic profile in paediatric populations has not been assessed.

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

In preclinical studies conducted in knockout mice lacking RANK or RANKL, impairment of lymph node formation was observed in the foetus. An absence of lactation due to inhibition of mammary gland maturation (lobulo-alveolar gland development during pregnancy) was also observed in knockout mice lacking RANK or RANKL.

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

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

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

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

Knockout mice (see section 4.6) lacking RANK or RANKL exhibited decreased body weight, reduced bone growth and lack of tooth eruption. In neonatal rats, inhibition of RANKL (target of denosumab therapy) with high doses of a construct of osteoprotegerin bound to Fc (OPG-Fc) was associated with inhibition of bone growth and tooth eruption. These changes were partially reversible in this model when dosing with RANKL inhibitors was discontinued. Adolescent primates dosed with denosumab at 27 and 150 times (10 and 50 mg/kg dose) the clinical exposure had abnormal growth plates. Therefore, treatment with denosumab may impair bone growth in children with open growth plates and may inhibit eruption of dentition.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetic acid, glacial*

Sodium hydroxide (for pH adjustment)*

Sorbitol (E420)

Water for injections

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

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

3 years.

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

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

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

6.5 Nature and contents of container

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

Pack size of one.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before administration, the solution should be inspected. The solution may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles. Do not inject the solution if it is cloudy or discoloured. Do not shake excessively. To avoid discomfort at the site of injection, allow the vial to reach room temperature (up to 25°C) before injecting and inject slowly. Inject the entire contents of the vial. Dispose of any medicinal product remaining in the vial.

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

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/10/618/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 May 2010

Date of latest renewal: 15 January 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

付録 I

製品特性概要

1. 医薬品名

Prolia 皮下注 60 mg シリンジ

2. 成分及び含有量

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

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

既知の作用を有する添加物:

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

3. 剤型

注射液 (注射剤)

無色～淡黄色の澄明な溶液

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

骨折リスクの高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療。閉経後女性において、Prolia は椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の発現率を有意に低下させる。

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

4.2 用法・用量

用量

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

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

Prolia の投与を受けている患者には、添付文書及び患者リマインダーカードを提供する。

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

用法

皮下投与

注射手技の訓練を十分に受けた者が投与を行うこと。

4.3 禁忌

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

4.4 警告及び使用上の注意

カルシウム及びビタミンDの補給

すべての患者にカルシウム及びビタミンDを十分に摂取させることが重要である。

使用上の注意

低カルシウム血症

低カルシウム血症のリスクのある患者を特定することが重要である。低カルシウム血症は、投与開始前にカルシウム及びビタミンDを十分に摂取させることで、是正しなければならない。低カルシウム血症が発現しやすい患者では、投与開始後2週間以内の各投与前におけるカルシウム値の臨床モニタリングが推奨される。投与中に低カルシウム血症が疑われる症状を呈した患者（症状については4.8項を参照）については、カルシウム値を測定する。患者には低カルシウム血症を示唆する症状を報告するように指導する。

市販後において、重度の症候性低カルシウム血症が報告されている（4.8項を参照）。ほとんどの症例が投与開始後の数週間で発現しているが、それ以降にも発現する可能性はある。

皮膚感染症

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

顎骨壊死 (ONJ)

骨粗鬆症患者に Prolia を投与した際の ONJ の報告はまれであった（4.8 項を参照）。

未治癒の露出軟組織病変が口腔内にある場合、投与開始／新規投与コース開始は遅らせる。危険因子を有する患者では、Prolia を投与する前に、適切な歯科予防処置を講じるための歯科検査及び個別のベネフィット／リスク評価を行うことが推奨される。

患者の ONJ 発現リスクを評価する際は、以下の危険因子を検討すること。

- 骨吸収阻害剤の力価（強力な薬剤はリスクが高い）、投与経路（非経口投与はリスクが高い）及び骨吸収療法の累積用量
- 癌、合併症（例えば、貧血、凝血異常、感染症）、喫煙
- 併用療法：コルチコステロイド薬、化学療法、血管新生阻害薬、頭頸部への放射線治療
- 口腔衛生不良、歯周疾患、不適合義歯、歯科疾患の既往、侵襲的な歯科処置（例えば、抜歯）

Prolia の投与中には適切な方法で口腔衛生管理を続け、定期的に歯科検査を受け、歯の動搖、疼痛、腫脹又は未治癒の痛み又は分泌物があれば直ちに報告するようにすべての患者に指導する。投与中の侵襲的な歯科処置は、慎重に考慮し、Prolia の投与前後を避けた上で行うこと。

ONJ が発現した場合は、担当医師と ONJ の専門知識を有する歯科医又は口腔外科医が緊密に協力して管理計画を作成する。症状が回復し、ONJ の原因となる危険因子が軽減するまで、可能な限り Prolia の投与中断を検討すること。

非定型大腿骨骨折

非定型大腿骨骨折は Prolia の投与を受けた患者で報告されている（4.8 項を参照）。非定型大腿骨骨折は、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、非定型大腿骨骨折は、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。ビスフォ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、Prolia 投与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。非定型大腿骨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、Prolia 治療の中止を考慮する必要がある。Prolia による治療中に、患者に対し、大腿部、臀部、鼠径部に、新たに又はいつも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。

デノスマブを含有する他の医薬品の併用

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

腎機能障害

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、低カルシウム血症が発現するリスクがより高い。副甲状腺ホルモン上昇を伴う低カルシウム血症の発現リスクは、腎機能不全の重症度が高くなるに伴い上昇する。こうした点から、カルシウム、ビタミン D の十分な補給及び定期的なカルシウム値のモニタリングは、こうした患者では特に重要である。

乾燥天然ゴム

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

添加物に関する警告

本医薬品はソルビトールを含有する。まれに認められる遺伝性のフルクトース不耐症の患者には Prolia を使用しないこと。

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

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

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

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

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

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

妊娠への Prolia の投与に関するデータは得られていない。カニクイザルを用いた試験では、AUC 曝露量が臨床用量投与時の 119 倍に相当する用量を妊娠期間を通して投与したところ、生殖毒性が示唆された。

妊娠への Prolia の投与は推奨されない。

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

授乳

デノスマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。ノックアウトマウスを用いた試験により、妊娠中に RANKL が欠損すると乳腺の成熟が妨げられ、結果として分娩後に乳汁分泌が障害を受ける可能性が示唆された。授乳、Prolia の投与のいずれを控えるかについては、新生児／乳児に授乳することのベネフィットと母体が Prolia の投与を受けるベネフィットの両者を考慮して決定すること。

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

受胎能

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

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

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

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

Prolia の全般的な安全性プロファイルは、5つの第 III 相プラセボ対照臨床試験で、骨粗鬆症患者とホルモン除去療法施行中の乳癌又は前立腺癌患者で類似していた。

Prolia により最も高頻度で認められた副作用（10例中1例を超えて認められたもの）は筋骨格痛及び四肢痛であった。Prolia 投与患者において、蜂巣炎が低頻度に、低カルシウム血症、過敏症、頸骨壊死、及び非定型大腿骨骨折がまれに認められている（4.4 項及び 4.8 項 特定の有害事象に関する記述を参照）。

副作用の一覧表

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

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

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

MedDRA 器官別大分類	頻度分類	副作用
感染症および寄生虫症	高頻度	尿路感染
	高頻度	上気道感染
	低頻度	憩室炎 ¹
	低頻度	蜂巣炎 ¹
	低頻度	耳感染
免疫系障害	まれ	薬物過敏症 ¹
	まれ	アナフィラキシー反応 ¹
代謝および栄養障害	まれ	低カルシウム血症 ¹
神経系障害	高頻度	坐骨神経痛
眼障害	高頻度	白内障 ¹
胃腸障害	高頻度	便秘
	高頻度	腹部不快感
皮膚および皮下組織障害	高頻度	発疹
	高頻度	湿疹
筋骨格系および結合組織障害	きわめて高頻度	四肢痛
	きわめて高頻度	筋骨格痛 ¹
	まれ	顎骨壊死 ¹
	まれ	非定型大腿骨骨折 ¹

¹「副作用に関する説明」の項を参照。

すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験の併合解析では、インフルエンザ様疾患の粗罹患率は、デノスマブ群及びプラセボ群でそれぞれ1.2%及び0.7%であった。

併合解析で確認されたこの群間差は、層別解析では確認されなかった。

副作用に関する説明

低カルシウム血症

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

市販後において、主に低カルシウム血症を発症するリスクの高い患者で、まれに重度の症候性低カルシウム血症が報告されており、そのほとんどが投与開始後数週間で発現している。重度の症候性低カルシウム血症の臨床症状の例には、QT間隔の延長、テタニー、痙攣発作及び精神状態変化が含まれる（4.4項参照）。デノスマブ臨床試験で認められた低カルシウム血症の症状には、錯覚又は筋硬直、痙攣、痙攣及び筋痙攣が含まれた。

皮膚感染症

第 III 相プラセボ対照臨床試験では、皮膚感染症の全発現率は、閉経後骨粗鬆症の女性（プラセボ群 [1.2%、4041 名中 50 名]）に対し Prolia 群 [1.5%、4050 名中 59 名]）においても、骨粗鬆症の男性（プラセボ群 [0.8%、120 名中 1 名]）に対し Prolia 群 [0%、120 名中 0 名]）、並びにホルモン抑制療法を受けている乳癌又は前立腺癌患者（プラセボ群 [1.7%、845 名中 14 名]）に対し Prolia 群 [1.4%、860 名中 12 名]）においても、プラセボ群と Prolia 群の間でほぼ同程度であった。入院を要する皮膚感染症は、閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした試験では、プラセボ群の 0.1%（4041 名中 3 名）に対し、Prolia 群の 0.4%（4050 名中 16 名）で報告された。これらの事象は主に蜂巣炎であった。乳癌及び前立腺癌患者を対象とした試験では、重篤な副作用としての皮膚感染症の発現は、プラセボ群（0.6%、845 名中 5 名）と Prolia 群（0.6%、860 名中 5 名）でほぼ同程度であった。

頸骨壊死 (ONJ)

骨粗鬆症患者、及びホルモン抑制療法を受けている乳癌又は前立腺癌患者計 19521 例を対象とした臨床試験では、Prolia 投与による ONJ の報告は 14 例とまれであった（4.4 項を参照）。

非定型大腿骨骨折

骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、Prolia 投与による非定型大腿骨骨折の報告はまれであった（4.4 項を参照）。

白内障

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

憩室炎

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

薬剤関連過敏症反応

Prolia 投与中の患者で、低頻度ではあるが、発疹、蕁麻疹、顔面腫脹、紅斑、及びアナフィラキシー反応を含む、薬剤関連過敏症が市販後に報告されている。

筋骨格痛

Prolia 投与中の患者で、重度の症例を含め、筋骨格痛が市販後に報告されている。臨床試験では筋骨格痛はデノスマブ群、プラセボ群のいずれにおいてもきわめて高頻度で認められたが、治験薬投与の中止に至る筋骨格痛は低頻度であった。

他の特別な集団

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

副作用が疑われる場合の報告

医薬品の販売承認後に副作用が疑われる場合の報告は重要である。報告により、医薬品のペネフィット／リスクのバランスの継続的モニタリングが可能となる。医療従事者の方々には、副作用が疑われる場合、いかなるものであっても、付録 V に記載されている欧州各国の報告システムを介して報告をお願いしたい。

4.9 過量投与

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

Prolia Core Data Sheet (CDS)

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Prolia (denosumab)

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60mg シリンジは、RANK リガンド（RANK ligand: RANKL）と結合し、RANKL と RANK の相互作用を阻害するヒト型モノクローナル抗体である。2016年9月現在、RANK/RANKL 経路を阻害し、関節リウマチを適応症として本邦で承認された品目はない。

「関節リウマチ」を適応症として有する薬剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1～表 1.7-4 に示す。例示した薬剤は、対照薬として記載したエタネルセプト、セルトリズマブ、ゴリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、及びアダリムマブである。

なお、エタネルセプトの表 1.7-1 記載部分は、皮下注用、シリンジ、ペンのいずれでも同じ内容の記載があるため、まとめて記載した。また、アバタセプトの表 1.7-3 の記載は、点滴静注用、皮下注用、オートインジェクターのいずれでも同じ内容の記載があるため、まとめて記載した。

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

一般的 名称	デノスマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)																		
販売 名	プラリア [®] 皮下注 60mg シリンジ	エンブレル [®] 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL エンブレル [®] 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL エンブレル [®] 皮下注用 10mg エンブレル [®] 皮下注用 25mg エンブレル [®] 皮下注 50mg ベン 1.0mL																		
会社名	第一三共株式会社	ファイザー株式会社																		
承認年 月日	2013 年 3 月 25 日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th>承認年月日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL</td><td>2008 年 3 月 14 日</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL</td><td>2010 年 2 月 5 日</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用 10mg</td><td>2009 年 7 月 7 日</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用 25mg</td><td>2005 年 1 月 19 日</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL</td><td>2013 年 3 月 22 日</td></tr> </tbody> </table>	販売名	承認年月日	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL	2008 年 3 月 14 日	エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL	2010 年 2 月 5 日	エンブレル皮下注用 10mg	2009 年 7 月 7 日	エンブレル皮下注用 25mg	2005 年 1 月 19 日	エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL	2013 年 3 月 22 日						
販売名	承認年月日																			
エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL	2008 年 3 月 14 日																			
エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL	2010 年 2 月 5 日																			
エンブレル皮下注用 10mg	2009 年 7 月 7 日																			
エンブレル皮下注用 25mg	2005 年 1 月 19 日																			
エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL	2013 年 3 月 22 日																			
再評価 年月	—	—																		
再審査 年月	—	—																		
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品																		
構造式 ・本質	遺伝子組換え抗 NF-κB 活性化受容体リガンド (抗 RANKL) ヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、その軽鎖及び重鎖をコードする cDNA を導入した CHO 細胞により產生される。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。	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより產生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa (p75) のヒト腫瘍壞死因子 II 型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。																		
剤型・ 含量	剤型: シリンジ 成分・含量: デノスマブ (遺伝子組換え) 60mg/1mL	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th>剤型</th><th>成分・含量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL</td><td>シリンジ</td><td>エクネルセプト (遺伝子組換え) 25mg</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL</td><td>シリンジ</td><td>エクネルセプト (遺伝子組換え) 50mg</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用 10mg</td><td>バイアル</td><td>エクネルセプト (遺伝子組換え) 10mg</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用 25mg</td><td>バイアル</td><td>エクネルセプト (遺伝子組換え) 25mg</td></tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL</td><td>固定注射針付 シリンジ</td><td>エクネルセプト (遺伝子組換え) 50mg</td></tr> </tbody> </table>	販売名	剤型	成分・含量	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL	シリンジ	エクネルセプト (遺伝子組換え) 25mg	エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL	シリンジ	エクネルセプト (遺伝子組換え) 50mg	エンブレル皮下注用 10mg	バイアル	エクネルセプト (遺伝子組換え) 10mg	エンブレル皮下注用 25mg	バイアル	エクネルセプト (遺伝子組換え) 25mg	エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL	固定注射針付 シリンジ	エクネルセプト (遺伝子組換え) 50mg
販売名	剤型	成分・含量																		
エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL	シリンジ	エクネルセプト (遺伝子組換え) 25mg																		
エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL	シリンジ	エクネルセプト (遺伝子組換え) 50mg																		
エンブレル皮下注用 10mg	バイアル	エクネルセプト (遺伝子組換え) 10mg																		
エンブレル皮下注用 25mg	バイアル	エクネルセプト (遺伝子組換え) 25mg																		
エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL	固定注射針付 シリンジ	エクネルセプト (遺伝子組換え) 50mg																		
効能・ 効果	1. 骨粗鬆症 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎* *: エンブレル皮下注用 10mg/25mg のみに記載。																		
効能・ 効果に 関連す る使用 上の注 意	1. 骨粗鬆症 日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 (1) 本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。	(関節リウマチ) 1. 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト (遺伝子組換え) の併用は行わないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]																		

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）						
効能・ 効果に 関連す る使用 上の注 意 (続き)	(2) 臨床試験（投与期間：1年間）において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。	(多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎)* メトトレキサートの少量バルス療法を中心とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。 全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。 *: エンブレル皮下注射 10mg/25mg のみに記載。						
用法・ 用量	<p>1. 骨粗鬆症 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。</p> <p>2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 カ月に 1 回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3 カ月に 1 回、皮下投与することができる。</p>	<table border="1"> <tr> <td>エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL</td><td>エンブレル皮下注射 10/25mg</td></tr> <tr> <td>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10~25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</td><td>関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10~25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2~0.4mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25mg）を上限とすること）</td></tr> </table>	エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL	エンブレル皮下注射 10/25mg	本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10~25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。	関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10~25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2~0.4mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25mg）を上限とすること）		
エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL	エンブレル皮下注射 10/25mg							
本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10~25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。	関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10~25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2~0.4mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25mg）を上限とすること）							
用法・ 用量に 関連す る使用 上の注 意	<p>本剤を関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制に使用する場合には次の点に注意すること。</p> <p>1. メトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。</p> <p>2. 6 カ月に 1 回の投与においても、関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の増量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のペネフィットとリスクを勘案した上で、3 カ月に 1 回の投与を考慮すること。</p>	<table border="1"> <tr> <td>エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL</td><td>エンブレル皮下注 用 10/25mg</td><td>エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL</td></tr> <tr> <td> 1. 本剤は、1 回の投与量が 25mg 又は 50mg の患者にのみ投与すること。 なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者に、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 3. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3~4 日間隔とすること。 4. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3~4 日間隔とすること。 </td><td> 1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 </td><td> 1. 本剤は、1 回の投与量が 50mg の患者にのみ投与すること。 なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 </td></tr> </table>	エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL	エンブレル皮下注 用 10/25mg	エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL	1. 本剤は、1 回の投与量が 25mg 又は 50mg の患者にのみ投与すること。 なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者に、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 3. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3~4 日間隔とすること。 4. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3~4 日間隔とすること。	1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。	1. 本剤は、1 回の投与量が 50mg の患者にのみ投与すること。 なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL	エンブレル皮下注 用 10/25mg	エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL						
1. 本剤は、1 回の投与量が 25mg 又は 50mg の患者にのみ投与すること。 なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者に、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 3. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3~4 日間隔とすること。 4. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3~4 日間隔とすること。	1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。	1. 本剤は、1 回の投与量が 50mg の患者にのみ投与すること。 なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 「重要な基本的注意」の項参照】 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。						

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
警告	—	<p>1. 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2. 感染症</p> <p>(1) 重篤な感染症</p> <p>敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>(2) 結核</p> <p>播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。</p> <p>また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p> <p>ツベルクリン反応等の検査が陰性的患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髓疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 <small>*: エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL、エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL に記載。</small></p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
警告 (続き)		<p>5. (1) 関節リウマチ** 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[「小児等への投与」の項参照] **：エンブレル皮下注用 10mg/25mg のみに記載。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照] 2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 3. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 5. 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。] 6. うつ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]</p>
使用上 の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者 [低カルシウム血症が発現するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。] (2) 重度の腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照] (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照] (3) 易感染性の状態にある患者 [感染症を誘発するおそれがある。] (4) 脱髓疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者 [脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照] (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者 [症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照] (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (7) 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照]</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤はランマークと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。</p> <p>(2) 骨粗鬆症を合併している関節リウマチ患者で、本剤以外の骨粗鬆症治療薬が使用されている場合、これらの薬剤について投与継続の要否を検討すること。</p> <p>(3) 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制を目的として本剤を使用する場合には、関節リウマチの薬物治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。</p> <p>(4) 本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。</p> <p>(5) 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。ただし、腎機能障害患者や、既に活性型ビタミンDを使用している患者においては、適宜、活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を調整すること。また、投与開始後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。</p> <p>なお、本剤の国内第III相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。また、市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。</p> <p>(6) 骨粗鬆症の場合、骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p> <p>(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(7) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により発現率が増加する可能性がある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置ができる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、本剤治療中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(10) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立つて、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。</p> <p>(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[*]【「他の注意」の項参照】</p> <p>*: エンブレル皮下注用 10mg/25mg のみに記載。</p> <p>(5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。【「副作用」の「他の副作用」の項参照】</p> <p>(6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>(7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。【「副作用」の「重大な副作用」の項参照】</p> <p>また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）	
使用上 の注意 (続き)		エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL	エンブレル皮下注 用 10/25mg
		<p>(8) 本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、注射針のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること。</p> <p>(9) 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。「[臨床成績]」の項参照</p> <p>(10) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。「[その他の注意]」の項参照</p> <p>(11) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の経緯が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>(8) 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。「[臨床成績]」の項参照</p> <p>(9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。「[その他の注意]」の項参照</p> <p>(10) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管</p> <p>(11) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）		
使用上 の注意 (続き)		エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL	エンブレル皮下注用 10/25mg	エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL
		<p>2) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行って同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(12) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>(13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p>	<p>2) 使用済みの注射器あるいは注射器を再使用しないようには患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行って同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(11) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>(12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p> <p>(13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p>	<p>また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の继续が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 使用済みのベンを再使用しないようには患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行って同時に、ベンを廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(12) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>(13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p>

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・推奨方法	機序・危険因子
サラゾスルファビリジン	サラゾスルファビリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>3. 副作用 <骨粗鬆症> 骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、総症例 881 例中 159 例 (18.0%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症 7 例 (0.8%)、背部痛 7 例 (0.8%)、γ-GTP 上昇 7 例 (0.8%)、高血圧 7 例 (0.8%)、湿疹 6 例 (0.7%)、関節痛 5 例 (0.6%) 等であった。〔承認時〕</p> <p><関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制> 関節リウマチ患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、総症例 651 例中 152 例 (23.3%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、慢性胃炎 16 例 (2.5%)、低カルシウム血症 14 例 (2.2%) 等であった。〔承認時〕</p>	<p>4. 副作用 関節リウマチ <国内臨床試験成績> 本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与ならびに本剤の 25mg 及び 50mg 週 1 回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象 660 例中 448 例 (67.9%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2) 282 例 (42.7%)、注射部位反応^(注3) 156 例 (23.6%)、発疹^(注4) 106 例 (16.1%)、そう痒症 26 例 (3.9%)、頭痛 25 例 (3.8%)、浮動性めまい 21 例 (3.2%)、下痢 21 例 (3.2%) 等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT (GPT) 上昇 34 例 (5.2%)、AST (GOT) 上昇 25 例 (3.8%) 等であった。(週 2 回投与 2008 年 5 月集計時、一変承認時)</p> <p>(注 2) 鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、帶状疱疹、肺炎、口腔ヘルペス、歯周炎等 (注 3) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等 (注 4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等 <国内使用成績調査結果（全例調査）> 市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象 13894 例中 3714 例 (26.7%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注5) 1207 例 (8.7%)、注射部位反応 609 例 (4.4%)、発疹^(注6) 557 例 (4.0%)、鼻咽頭炎 242 例 (1.7%)、肝機能異常 228 例 (1.6%)、発熱 222 例 (1.6%) 等であった。(2008 年 4 月集計時) (注 5) 鼻咽頭炎、気管支炎、肺炎、帶状疱疹等 (注 6) 紅斑、湿疹、皮膚炎等 <海外臨床試験成績> 本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与を検討した海外（米国）の第 III 相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 154 例中、感染症 88 例 (57.1%)、注射部位反応 71 例 (46.1%)、その他 118 例 (76.6%) の有害事象^(注7) が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応 70 例 (45.5%)、頭痛 8 例 (5.2%)、発疹 5 例 (3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各 4 例 (2.6%) 等であった。(承認時) (注 7) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象 本剤の 25mg 週 2 回投与及び 50mg 週 1 回投与を検討した海外（米国及びカナダ）の第 III 相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 367 例中 166 例 (45.2%) に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応 67 例 (18.3%)、頭痛 21 例 (5.7%)、悪心 20 例 (5.4%)、発疹 17 例 (4.6%) 等であった。(承認時)</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 低カルシウム血症 (1.4%) : QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。 2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎 (0.1%) : 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 3) アナフィラキシー (頻度不明^{注9)}) : 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9)}) : 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>若年性特発性関節炎* *: エンブレル皮下注射 10mg/25mg のみに記載。</p> <p><国内臨床試験成績></p> <p>国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 35 例中 35 例 (100%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注8) 34 例 (97.1%)、注射部位反応^(注9) 27 例 (77.1%)、発疹^(注10) 18 例 (51.4%)、頭痛 17 例 (48.6%)、便秘 13 例 (37.1%)、腹痛 12 例 (34.3%) 等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加 8 例 (22.9%)、ヘモグロビン減少 6 例 (17.1%) 等であった。(2010 年 4 月集計時)</p> <p>(注 8) 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、咽頭炎、気管支炎、麦粒腫、膿瘍等</p> <p>(注 9) 注射部位出血を含む</p> <p>(注 10) 湿疹、紅斑、皮膚炎等</p> <p><海外臨床試験成績></p> <p>海外（米国）の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 69 例中 60 例 (87.0%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注11) 47 例 (68.1%)、注射部位反応 26 例 (37.7%)、頭痛 11 例 (15.9%)、鼻炎 9 例 (13.0%)、嘔吐 6 例 (8.7%) 等であった。（承認時）</p> <p>(注 11) 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎等</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 敗血症 (0.2%)、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）(1.5%)、真菌感染症 (0.2%) 等の日和見感染症 (2.6%) このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。 2) 結核 (0.1%未満) 本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 カ月間は可能な限り 1 カ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 重篤なアレルギー反応 (0.5%) 血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び尋麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>5) 治療中止後の多発性椎体骨折（頻度不明^(注1)）：骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、多発性椎体骨折があらわれることがある（「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照）。</p> <p>6) 重篤な皮膚感染症（頻度不明^(注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>	<p>4) 重篤な血液障害（0.9%） 再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。</p> <p>5) 脱髓疾患（頻度不明^(注12)） 脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 間質性肺炎（0.7%） 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</p> <p>7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満） 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>8) 肝機能障害（3.1%） AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)（頻度不明^(注12)）、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑（0.1%未満） 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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>10) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性血管炎（頻度不明^(注12)） 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性血管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し、適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覽表

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)		<p>11) 急性腎不全 (0.1%)、ネフローゼ症候群 (0.1%未満)</p> <p>急性腎不全、ネフローゼ症候群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>12) 心不全 (0.1%未満)</p> <p>心不全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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p>
(2) その他の副作用		
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。		
	0.5～2%未満	0.5%未満
血液	貧血	白血球減少
皮膚	湿疹	
代謝	低リン酸血症	
内分泌		血中副甲状腺ホルモン增加
精神神経系		めまい
循環器	高血圧	
呼吸器	鼻咽頭炎	
消化器	胃炎、口内炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、口腔ヘルペス、歯肉炎、悪心、嘔吐
筋骨格系	背部痛	関節痛、四肢痛、筋骨格痛
肝臓	肝機能異常、γ-GTP 上昇	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇
腎臓		尿蛋白陽性
その他		注射部位反応 (疼痛、腫脹、紅斑等)、発熱、白内障、倦怠感、ほてり
注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。		

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）		エタネルセプト（遺伝子組換え）																																																				
使用上 の注意 (続き)			<table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th><th>1%以上</th><th>0.1~1% 未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明 (注1)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神 神 經 系</td><td></td><td>頭痛、浮動 性めまい、 感覺減退 (しびれ感 等)、不眠</td><td>錯覚覚（ビリビリ 感等）、眼氣、味覺 異常、手根管症候 群、不安、嗅覺異 常、四肢異常感覺</td><td></td></tr> <tr> <td>肝 臓</td><td></td><td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上 昇、ALP 上 昇、LDH 上 昇</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>循 環 器</td><td></td><td>高血圧、血 圧上昇、動 悸、潮紅</td><td>期外収縮、頻脈、 血管炎（白血球破 碎性血管炎、ヘノ ッホ・シェーンラ イン紫斑病等）</td><td></td></tr> <tr> <td>血 液</td><td></td><td>白血球增 加、貧血（鉄 欠乏性を含 む）、ヘモグ ロビン減少</td><td>好酸球増加、ヘマ トクリット減少、 赤血球減少、血小 板増加、リンパ球 増加、血沈亢進、 好中球増加、赤血 球形態異常、白血 球分画異常、網状 赤血球増加</td><td></td></tr> <tr> <td>眼</td><td></td><td>結膜炎、麥 粒腫</td><td>ブドウ膜炎、白内 障、結膜充血、角 膜潰瘍、眼睛疲労、 眼のちらつき、眼 乾燥、眼痛、強膜 炎、眼の異常感</td><td></td></tr> <tr> <td>筋 ・ 骨 格 系</td><td></td><td>化膿性関節 炎、疼痛（四 肢、腰、背 部、臀部等）</td><td>関節痛、筋痛、ル ーブス様症候群^(注 14)、滑膜炎、肩こ り、転骨障害、関 節脱臼、脊椎症</td><td></td></tr> <tr> <td>抵抗 機 構</td><td></td><td>帯状疱疹、 蜂巣炎、イ ンフルエン ザ、膿瘍</td><td>創傷感染、化膿性 リンパ節炎、サル コイドーシス</td><td></td></tr> <tr> <td>生殖 器</td><td></td><td></td><td>月経不順、乳腺炎</td><td></td></tr> <tr> <td>その 他</td><td>発熱</td><td>倦怠感、浮 腫（局所性 を含む）、出 血、胸痛、 中耳炎、胸 部X線異常</td><td>コレステロール上 昇、胸部不快感、 疲労、脱力感、ア ルブミン減少、口 渴、自己抗体陽性 ^(注14)、難聴、気分 不良、CRP增加、 体重減少、痙攣、 外耳炎、四肢不快 感、総蛋白增加、 脱水、耳下腺腫脹、 総蛋白減少</td><td></td></tr> </tbody> </table>	頻度 種類	1%以上	0.1~1% 未満	0.1%未満	頻度不明 (注1)	精神 神 經 系		頭痛、浮動 性めまい、 感覺減退 (しびれ感 等)、不眠	錯覚覚（ビリビリ 感等）、眼氣、味覺 異常、手根管症候 群、不安、嗅覺異 常、四肢異常感覺		肝 臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上 昇、ALP 上 昇、LDH 上 昇			循 環 器		高血圧、血 圧上昇、動 悸、潮紅	期外収縮、頻脈、 血管炎（白血球破 碎性血管炎、ヘノ ッホ・シェーンラ イン紫斑病等）		血 液		白血球增 加、貧血（鉄 欠乏性を含 む）、ヘモグ ロビン減少	好酸球増加、ヘマ トクリット減少、 赤血球減少、血小 板増加、リンパ球 増加、血沈亢進、 好中球増加、赤血 球形態異常、白血 球分画異常、網状 赤血球増加		眼		結膜炎、麥 粒腫	ブドウ膜炎、白内 障、結膜充血、角 膜潰瘍、眼睛疲労、 眼のちらつき、眼 乾燥、眼痛、強膜 炎、眼の異常感		筋 ・ 骨 格 系		化膿性関節 炎、疼痛（四 肢、腰、背 部、臀部等）	関節痛、筋痛、ル ーブス様症候群 ^(注 14) 、滑膜炎、肩こ り、転骨障害、関 節脱臼、脊椎症		抵抗 機 構		帯状疱疹、 蜂巣炎、イ ンフルエン ザ、膿瘍	創傷感染、化膿性 リンパ節炎、サル コイドーシス		生殖 器			月経不順、乳腺炎		その 他	発熱	倦怠感、浮 腫（局所性 を含む）、出 血、胸痛、 中耳炎、胸 部X線異常	コレステロール上 昇、胸部不快感、 疲労、脱力感、ア ルブミン減少、口 渴、自己抗体陽性 ^(注14) 、難聴、気分 不良、CRP增加、 体重減少、痙攣、 外耳炎、四肢不快 感、総蛋白增加、 脱水、耳下腺腫脹、 総蛋白減少			
頻度 種類	1%以上	0.1~1% 未満	0.1%未満	頻度不明 (注1)																																																			
精神 神 經 系		頭痛、浮動 性めまい、 感覺減退 (しびれ感 等)、不眠	錯覚覚（ビリビリ 感等）、眼氣、味覺 異常、手根管症候 群、不安、嗅覺異 常、四肢異常感覺																																																				
肝 臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上 昇、ALP 上 昇、LDH 上 昇																																																					
循 環 器		高血圧、血 圧上昇、動 悸、潮紅	期外収縮、頻脈、 血管炎（白血球破 碎性血管炎、ヘノ ッホ・シェーンラ イン紫斑病等）																																																				
血 液		白血球增 加、貧血（鉄 欠乏性を含 む）、ヘモグ ロビン減少	好酸球増加、ヘマ トクリット減少、 赤血球減少、血小 板増加、リンパ球 増加、血沈亢進、 好中球増加、赤血 球形態異常、白血 球分画異常、網状 赤血球増加																																																				
眼		結膜炎、麥 粒腫	ブドウ膜炎、白内 障、結膜充血、角 膜潰瘍、眼睛疲労、 眼のちらつき、眼 乾燥、眼痛、強膜 炎、眼の異常感																																																				
筋 ・ 骨 格 系		化膿性関節 炎、疼痛（四 肢、腰、背 部、臀部等）	関節痛、筋痛、ル ーブス様症候群 ^(注 14) 、滑膜炎、肩こ り、転骨障害、関 節脱臼、脊椎症																																																				
抵抗 機 構		帯状疱疹、 蜂巣炎、イ ンフルエン ザ、膿瘍	創傷感染、化膿性 リンパ節炎、サル コイドーシス																																																				
生殖 器			月経不順、乳腺炎																																																				
その 他	発熱	倦怠感、浮 腫（局所性 を含む）、出 血、胸痛、 中耳炎、胸 部X線異常	コレステロール上 昇、胸部不快感、 疲労、脱力感、ア ルブミン減少、口 渴、自己抗体陽性 ^(注14) 、難聴、気分 不良、CRP增加、 体重減少、痙攣、 外耳炎、四肢不快 感、総蛋白增加、 脱水、耳下腺腫脹、 総蛋白減少																																																				

(注12) 自発報告あるいは海外からの報告

(注13) 注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注14) 「その他の注意」参照のこと。

頻度は国内の臨床試験（関節リウマチ及び若年性特発性関節炎）及び国内使用成績調査結果（全例調査、関節リウマチ）の集計結果による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）				
使用上 の注意 (続き)	<p>4. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、サルに妊娠 20 日から分娩時まで本剤 (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。]</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている。]</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^{注)}を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。]</p> <p>注)RANKL: receptor activator for nuclear factor-κB ligand</p> <p>6. 過量投与</p> <p>承認時までの国内外臨床試験において、本剤 210mg (6 カ月に 1 回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路: 皮下注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与部位: 皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。</p> <p>(3) 前処置:</p> <p>1) 患者への投与前に冷蔵保存 (2~8°C) 下から室温に戻した後、使用すること。</p> <p>2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。</p>	<p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。[本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告がある。]</p> <p>(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に 60mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量 32mg/m²の静脈内投与 [その後は皮下投与 16mg/m² (~25mg) を 1 週間に 2 回投与] であった。</p> <p>本剤の解毒薬は知られていない。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <table border="1"> <tr> <td>エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL</td> <td>エンブレル皮下注用 10/25mg 1.0mL</td> </tr> <tr> <td>(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与約 15~30 分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針・ベン先端部のキャップを外さないこと。 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることができるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。</td> <td>(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 調製時 1) 日局注射用水 1 mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を溶立て過ぎないよう注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。 2) 溶解後は速やかに使用すること(なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2~8°C で保存し 6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15~30 分前に室温に戻しておくこと)。</td> </tr> </table>	エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL	エンブレル皮下注用 10/25mg 1.0mL	(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与約 15~30 分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針・ベン先端部のキャップを外さないこと。 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることができるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。	(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 調製時 1) 日局注射用水 1 mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を溶立て過ぎないよう注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。 2) 溶解後は速やかに使用すること(なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2~8°C で保存し 6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15~30 分前に室温に戻しておくこと)。
エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL	エンブレル皮下注用 10/25mg 1.0mL					
(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与約 15~30 分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針・ベン先端部のキャップを外さないこと。 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることができるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。	(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 調製時 1) 日局注射用水 1 mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を溶立て過ぎないよう注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。 2) 溶解後は速やかに使用すること(なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2~8°C で保存し 6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15~30 分前に室温に戻しておくこと)。					

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 骨粗鬆症承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の產生は認められなかった。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の產生は認められなかった。</p> <p>(2) 骨粗鬆症の場合、男性患者に対する使用経験は少ない（「臨床成績」の項参照）。</p>	<p>エンブレル皮下注 25/50mg シリンジ 0.5/1.0mL エンブレル皮下注 50mg ベン 1.0mL</p> <p>(3) 投与時 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。 (4) その他 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。</p> <p>エンブレル皮下注用 10/25mg</p> <p>(3) 投与時 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	デノスマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）												
使用上 の注意 (続き)		<p>(6) 海外で敗血症性ショックの患者 141 例を対象に、プラセボ又は本剤 0.15、0.45、1.5mg/kg を単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である 28 日間死亡率は、プラセボ群で 30% (10/33 例)、本剤 0.15mg/kg 群で 30% (9/30 例)、0.45mg/kg 群で 48% (14/29 例)、1.5mg/kg 群で 53% (26/49 例) であった。海外でうつ血性心不全患者 (NYHA 心機能分類 II~IV) を対象とした 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められることから早期に中止された (追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7 カ月、5.7 カ月であった)。最初の試験では、本剤 25mg 週 2 回群 (308 例) 及び本剤 25mg 週 3 回群 (308 例) のいずれも、プラセボ群 (309 例) と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後 24 週の心不全の悪化は、本剤 25mg 週 2 回群が 89 例 (29%)、25mg 週 3 回群が 83 例 (27%)、プラセボ群が 62 例 (20%) であった。また最終死亡例数は、本剤 25mg 週 2 回群が 55 例 (18%)、25mg 週 3 回群 61 例 (20%)、プラセボ群が 44 例 (14%) であった。2 番目の試験では、1123 例が本剤 25mg 週 1 回群、本剤 25mg 週 2 回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった。</p> <p>なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。</p> <p>(7) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。</p>												
添付文 書の作 成年月	—	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>添付文書記載内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンブレル皮下注25mg シリンジ0.5mL</td> <td>2015年1月(第15版)</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注50mg シリンジ1.0mL</td> <td>2015年1月(第15版)</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用10mg</td> <td>2015年1月(第20版)</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用25mg</td> <td>2015年1月(第20版)</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注50mg ベン 1.0mL</td> <td>2015年1月(第5版)</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	添付文書記載内容	エンブレル皮下注25mg シリンジ0.5mL	2015年1月(第15版)	エンブレル皮下注50mg シリンジ1.0mL	2015年1月(第15版)	エンブレル皮下注用10mg	2015年1月(第20版)	エンブレル皮下注用25mg	2015年1月(第20版)	エンブレル皮下注50mg ベン 1.0mL	2015年1月(第5版)
販売名	添付文書記載内容													
エンブレル皮下注25mg シリンジ0.5mL	2015年1月(第15版)													
エンブレル皮下注50mg シリンジ1.0mL	2015年1月(第15版)													
エンブレル皮下注用10mg	2015年1月(第20版)													
エンブレル皮下注用25mg	2015年1月(第20版)													
エンブレル皮下注50mg ベン 1.0mL	2015年1月(第5版)													
備考	—	—												

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
販売名	シムジア [®] 皮下注 200mg シリンジ	シンポニー [®] 皮下注 50mg シリンジ
会社名	アステラス製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社／ 田辺三菱製薬株式会社
承認年 月日	2012年12月25日	2011年7月1日
再評価 年月	—	—
再審査 年月	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
構造式 ・本質	遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体のFab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒトTNF α モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒトIgG1に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H鎖227番目のCys残基にメトキシンポリエチレングリコール(平均分子量: 約20,000)が2分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)1分子と229個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)断片1分子からなる修飾タンパク質。	ゴリムマブは、ヒト腫瘍壞死因子 α に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。 ゴリムマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。 ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1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: 149,802～151,064)である。
剤型・ 含量	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 200mg	ゴリムマブ (遺伝子組換え) 50mg 含有
効能・ 効果	関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
効能・ 効果に 関連す る使用 上の注意	1. 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。 2. 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)	1. 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
用法・ 用量	通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。	メトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。 なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。 メトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>3. 関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。</p>	<p>1. 100mg 投与を行う際は、100mg 投与は50mg 投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>2. 本剤3~4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。</p> <p>3. メトトレキサート併用下での100mg 投与は、50mg 投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>4. 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。（「臨床成績」の項参照）</p>
警告	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p>	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
警告 (続き)	<p>2. 感染症</p> <p>(1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>(2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髓疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>	<p>2. 感染症</p> <p>1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髓疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 重篤な感染症（敗血症等）の患者【症状を悪化させるおそれがある。】 活動性結核の患者【症状を悪化させるおそれがある。】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者【症状の再燃及び悪化のおそれがある。】 うつ血性心不全の患者【症状を悪化させるおそれがある。（「その他の注意」の項参照）】 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 重篤な感染症（敗血症等）の患者【症状を悪化させるおそれがある。】 活動性結核の患者【症状を悪化させるおそれがある。】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者【症状の再燃及び悪化のおそれがある。】 うつ血性心不全の患者【症状を悪化させるおそれがある。】

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うこと、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(3) 脱髓疾患が疑われる徵候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。（「副作用」の項参照）〕</p> <p>(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。（「副作用」の項参照）〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNFα（腫瘍壞死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うこと、結核症の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>3) 脱髓疾患が疑われる徵候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>4) 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往歴を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壞死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。 患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。 また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>(3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。</p>	<p>2) 本剤を含む抗 TNF 製剤で、悪性リンパ腫、白血病等の発現が報告されている。本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験において、抗 TNF 製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</p> <p>3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>(3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）</p>

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。</p> <p>(6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>(7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）</p> <p>(8) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。（「副作用」の項参照）</p>	<p>4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、B 型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。</p> <p>5) 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。</p> <p>6) 抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>7) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること。</p> <p>8) 充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。</p> <p>メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(9) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>(10) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。</p> <p>(12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けすること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>〈国内臨床試験成績〉</p> <p>国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例 687 例中 415 例 (60.4%) において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎 102 例 (14.8%)、上気道感染 43 例 (6.3%)、肝機能異常 43 例 (6.3%)、咽頭炎 34 例 (4.9%)、気管支炎 24 例 (3.5%)、帯状疱疹 19 例 (2.8%) 等であった。</p> <p>〈海外臨床試験成績〉</p> <p>海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例 1,774 例中 687 例 (38.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛 59 例 (3.3%)、発疹 39 例 (2.2%)、尿路感染 37 例 (2.1%) 等であった。(承認時)</p>	<p>10) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 581 例中 449 例 (77.3%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例 (22.5%)、上気道感染 66 例 (11.4%)、注射部位紅斑 54 例 (9.3%)、注射部位反応 32 例 (5.5%)、咽頭炎 32 例 (5.5%) であった。(承認時)</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 敗血症（頻度不明*）、肺炎（1.2%）等の重篤な感染症 敗血症、肺炎等の重篤な感染症【細菌、真菌（ニューモシスティス等）、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの】があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。</p> <p>2) 結核（頻度不明） 結核【肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む】があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明） アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 脱髓疾患（頻度不明） 脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髓炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）（頻度不明） 再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）があらわれることがある。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>6) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明） 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</p>	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.7%）等の重篤な感染症：重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれことがある。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の適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。</p> <p>(2) 間質性肺炎（0.7%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</p> <p>(3) 結核（頻度不明）：結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれがあるので、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の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 脱髓疾患（頻度不明）：中枢神経系又は末梢神経系の脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髓炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれがあるので、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の適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 重篤な血液障害（頻度不明）：汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれがあるので、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の適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) うつ血性心不全（頻度不明）：うつ血性心不全の発現又は悪化があらわれがあるので、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の適切な処置を行うこと。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）				ゴリムマブ（遺伝子組換え）																																																																																		
使用上 の注意 (続き)	7) 間質性肺炎 (0.9%) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 *: 市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。	(7) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあり、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (8) ループス様症候群（頻度不明）：ループス様症候群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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																																																																					
	(2) その他副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	2) その他副作用																																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抵抗機構</td> <td>細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）</td> <td>真菌感染、副鼻腔炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害</td> <td>不安、気分障害、自杀企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、发声障害、仮面状顔貌、失神</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血、リンパ節症、リンパ球減少</td> <td>好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動</td> <td>電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害</td> <td>視覚障害</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	抵抗機構	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）	真菌感染、副鼻腔炎			精神神経系		頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自杀企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、发声障害、仮面状顔貌、失神		血液		貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長		代謝		甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症		眼		眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および虫咬症</td> <td>鼻咽頭炎、上気道感染、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪闊炎</td> <td>細菌感染、気管支炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪闊炎</td> <td>インフルエンザ、ウイルス感染、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、皰膜炎、侵襲性真菌感染、鼻炎、腎孟腎炎、ニューモシスティス症</td> <td>下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症</td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>アレルギー反応</td> <td></td> <td>自己抗体陽性</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>浮動性めまい</td> <td></td> <td>錯覚</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>高血圧</td> <td>全身性血管炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>便秘</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇</td> <td>AST (GOT) 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>乾癬（手掌／足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症</td> <td>皮膚剥脱、水疱性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>全身および投与部位障害</td> <td></td> <td>注射部位反応（紅斑、硬結、そろばん感、蕁麻疹等）</td> <td>発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	感染症および虫咬症	鼻咽頭炎、上気道感染、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪闊炎	細菌感染、気管支炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪闊炎	インフルエンザ、ウイルス感染、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、皰膜炎、侵襲性真菌感染、鼻炎、腎孟腎炎、ニューモシスティス症	下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症	血液およびリンパ系障害		貧血			免疫系障害		アレルギー反応		自己抗体陽性	神経系障害		浮動性めまい		錯覚	血管障害		高血圧	全身性血管炎		胃腸障害		便秘			肝胆道系障害		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇		皮膚および皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌／足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎	全身および投与部位障害		注射部位反応（紅斑、硬結、そろばん感、蕁麻疹等）	発熱						
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*																																																																																			
抵抗機構	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）	真菌感染、副鼻腔炎																																																																																					
精神神経系		頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自杀企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、发声障害、仮面状顔貌、失神																																																																																				
血液		貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長																																																																																				
代謝		甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症																																																																																				
眼		眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害																																																																																				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																																																			
感染症および虫咬症	鼻咽頭炎、上気道感染、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪闊炎	細菌感染、気管支炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪闊炎	インフルエンザ、ウイルス感染、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、皰膜炎、侵襲性真菌感染、鼻炎、腎孟腎炎、ニューモシスティス症	下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症																																																																																			
血液およびリンパ系障害		貧血																																																																																					
免疫系障害		アレルギー反応		自己抗体陽性																																																																																			
神経系障害		浮動性めまい		錯覚																																																																																			
血管障害		高血圧	全身性血管炎																																																																																				
胃腸障害		便秘																																																																																					
肝胆道系障害		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇																																																																																				
皮膚および皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌／足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎																																																																																			
全身および投与部位障害		注射部位反応（紅斑、硬結、そろばん感、蕁麻疹等）	発熱																																																																																				

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）				ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)		5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明*
	耳			難聴、耳鳴、 回転性めまい	
	循環器	高血圧	血管炎、虚 血性冠動脈 障害（心筋 梗塞、狭心 症を含む）、 伝導プロック	不整脈、動悸、心筋 症（心不全を含む）、 心膜炎、凝固亢進 (肺塞栓症、血栓性 静脈炎を含む)、低 血圧、斑状出血（血 腫、点状出血を含 む）、脳血管発作、 動脈硬化症、レイノ ー現象、網状皮斑、 毛細血管拡張症	
	呼吸器		気動の炎 症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、氣 道うっ血、鼻潰瘍
	消化器		胃炎、齒 周炎、口 内炎、腸 炎、悪心	口唇炎、舌炎、 下咽、消化不 良、便秘、嘔 吐、腹部膨脹	食道炎、胃腸潰瘍及 び穿孔、口腔咽頭乾 燥、腹水、嚥下痛、 腸運動過剰
	肝臓	肝障害		高ビリルビン 血症	肝炎、肝不全、肝硬 変、胆汁うっ滯、胆 石症
	皮膚	発疹（湿 疹、皮膚 炎、紅斑 等）	爪の障害	脱毛症、そ う痒、ざ瘡、 光線過敏症	汗腺障害、皮膚乾燥、 急性熱性好中球性皮 膚症、皮膚剥脱・落 屑、水疱、皮膚潰瘍、 酒さ、ばら色斑糠疹、 皮膚線条、皮膚変色、 毛質障害、皮膚損傷
	筋骨格系		関節炎	CK 増加	筋障害、腱症
	腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血 陽性、腎結石症、膀 胱及び尿道の症状、 腎症（腎炎を含む）
	生殖器			月経周期及 び子宮出血 異常（無月 絏を含む）	乳房障害、無精子症、 亀頭炎、陰分泌物、 性機能不全
	その他	注射部位 反応	KL-6 增 加	疼痛、発熱、 脂肪織炎、 無力症	出血（鼻、消化管、 皮下等）、自己抗体陽 性、サルコイドーシ ス、血清病、浮腫（末 梢及び顔面を含む）、 自然流産、獲孔、恶 寒、温度感覺の異常、 夜汗、潮紅、ALP 增 加、血中尿酸增加、 治癒不良、良性腫瘍 又は囊胞（皮膚乳頭 腫を含む）、前癌病変 (口腔内白斑症、メ ラノサイト性母斑を 含む)

*: 市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ベゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与したクローン病患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。]</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 過量投与</p> <p>本剤の最大耐量は確立されていない。最高 800mg の皮下投与及び 20 mg/kg の静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められていない。過量投与時には、有害事象又は副作用の有無を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路</p> <p>皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与前</p> <p>1) 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには30分程度必要である。</p> <p>2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>(3) 投与時</p> <p>1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避けること。</p> <p>2) 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。</p>	<p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。]</p> <p>2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。 [本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 過量投与</p> <p>臨床試験において、10mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徵候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>1) 投与経路：皮下のみに投与すること。</p> <p>2) 投与方法</p> <p>皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。</p> <p>(1) 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。</p> <p>(2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間まで、海外では 4 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>(2) 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>(3) 本剤は、うつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。</p> <p>(4) 海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。[凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を見かけ上延長させことがある。トロンビン時間 (TT) 及びプロトロンビン時間 (PT) の測定への干渉は認められていない。] 本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうかが明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。</p> <p>(5) ラット（5 日間反復静脈内投与毒性試験）とサル（28 日間反復静脈内投与毒性試験、13、26 及び 52 週間反復皮下投与毒性試験）における組織病理検査では、50 mg/kg/週以上の用量で、多くの器官（リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢）のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成（サルのみ）が認められた。これらの空胞形成は、PEG が取り込まれたことが原因と考えられるが、13 週間及び 26 週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに 50 mg/kg/週を投与したときの C_{max} 及び AUC は、ヒトに 400 mg を投与したときのそれぞれ 20.0 倍及び 13.9 倍であった。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>1) 本剤は、国内では 52 週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>2) 本剤のがん原性試験は実施されていない。</p> <p>3) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。</p> <p>4) 海外臨床試験における 5 年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。</p> <p>(1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.03 (1 例) であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5547 人年で 0.14 (8 例) と高かった。</p> <p>(2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 2.54 (64 例) であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5549 人年で 4.40 (159 例) と高かった。また、100 人年あたりの結核の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.13 (4 例) であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.34 (19 例) と高かった。さらに、100 人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.09 (3 例) であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.31 (17 例) と高かった。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	(6) 国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(全時点中抗体陽性が1回以上)は、メトレキサート併用下では8.2%及びメトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない（「薬物動態」の項参照）。	(3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髓疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00(0例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13(7例)と高かった。
添付文 書の作 成年月	2015年5月（第7版）	2015年4月（第7版）
備考	—	—

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）		
販売 名	オレンシア [®] 点滴静注用 250mg オレンシア [®] 皮下注 125mg シリンジ 1mL オレンシア [®] 皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	レミケード [®] 点滴静注用 100mg		
会社名	プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	田辺三菱製薬株式会社		
承認年 月日	販売名 オレンシア点滴静注用 250mg オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	承認年月日 2010年7月23日 2013年6月28日 2016年2月25日		
再評価 年月	—	—		
再審査 年月	—	2015年6月		
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品		
構造式 ・本質	アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1～125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4、及び126～358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり、131、137、140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質(分子量: 約92,000)である。	ヒトIgG1定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。		
剤型・ 含量	販売名 オレンシア点滴静注用 250mg オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	性状 バイアル シリンジ オートインジェクター	有効成分 アバタセプト(遺伝子組換え) 250mg アバタセプト(遺伝子組換え) 125mg アバタセプト(遺伝子組換え) 125mg	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
効能・ 効果	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)		既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神經型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等度から重度の活動期にある患者 外癢を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)	

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
効能・ 効果に 関連す る使用 上の注 意	<p>(1) 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。</p> <p>(2) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。</p>	<p><関節リウマチ></p> <p>1) 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、增量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>2) 本剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項13〕参照]</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎></p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（シクロスボリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p><乾癥></p> <p>過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p><強直性脊椎炎></p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p><腸管型ベーチェット病、神經型ベーチェット病、血管型ベーチェット病></p> <p>過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p><川崎病の急性期></p> <p>過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）																		
効能・ 効果に 関連す る使用 上の注 意 (続き)		<p>＜クローン病＞ 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p> <p>＜潰瘍性大腸炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。</p>																		
用法・ 用量	<table border="1"> <tr> <td>オレンシア点滴静注用 250mg</td> <td>オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL</td> </tr> <tr> <td>通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。</td> <td>通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。</td> </tr> <tr> <td> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg未満</td> <td>500mg</td> <td>2バイアル</td> </tr> <tr> <td>60kg以上 100kg以下</td> <td>750mg</td> <td>3バイアル</td> </tr> <tr> <td>100kgを超える</td> <td>1g</td> <td>4バイアル</td> </tr> </tbody> </table> </td> <td></td> </tr> </table>	オレンシア点滴静注用 250mg	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。	通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg未満</td> <td>500mg</td> <td>2バイアル</td> </tr> <tr> <td>60kg以上 100kg以下</td> <td>750mg</td> <td>3バイアル</td> </tr> <tr> <td>100kgを超える</td> <td>1g</td> <td>4バイアル</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	投与量	バイアル数	60kg未満	500mg	2バイアル	60kg以上 100kg以下	750mg	3バイアル	100kgを超える	1g	4バイアル		<p>＜関節リウマチ＞ 通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p>＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>＜乾癬＞ 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>＜強直性脊椎炎＞ 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。</p>
オレンシア点滴静注用 250mg	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL																			
通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。	通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg未満</td> <td>500mg</td> <td>2バイアル</td> </tr> <tr> <td>60kg以上 100kg以下</td> <td>750mg</td> <td>3バイアル</td> </tr> <tr> <td>100kgを超える</td> <td>1g</td> <td>4バイアル</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	投与量	バイアル数	60kg未満	500mg	2バイアル	60kg以上 100kg以下	750mg	3バイアル	100kgを超える	1g	4バイアル								
患者の体重	投与量	バイアル数																		
60kg未満	500mg	2バイアル																		
60kg以上 100kg以下	750mg	3バイアル																		
100kgを超える	1g	4バイアル																		

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
用法・ 用量 (続き)		<p><腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。</p> <p><川崎病の急性期> 通常、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。</p> <p><クローン病> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができます。</p> <p><潰瘍性大腸炎> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンプランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p>

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	
用法・ 用量に 関連す る使用 上の注 意	<p>オレンシア点滴静注用 250mg</p> <p>(1) 調製方法 1) 投与量及び必要なバイアル数について、【用法及び用量】の表を参照する。 2) 本剤に添付されたシリコーン油を塗布しない専用のディスポーザブルシリンジ及び18～21Gの注射針を用いて、本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解し、日局生理食塩液で希釈する（シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること。）（「適用上の注意」の項参照）。 ② 投与方法 1) 本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。 2) 本剤は、無菌・バイロジエンフリーで蛋白結合性の低い0.2～1.2ミクログンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 3) 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。</p>	<p>オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター1mL</p> <p>(1) 負荷投与の用法及び用量は、アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること（「臨床成績」の項参照）。 (2) 点滴静注から皮下注射に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに本剤の初回皮下注射を行うこと。 (3) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。</p>	<p>1) 溶解及び希釈方法 本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤・輸液等とは混合しないこと。（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>2) 投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>3) メトレキサート製剤の併用（関節リウマチ） 国内及び海外の臨床試験により、メトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。</p> <p>4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への增量投与は行わないこと。また、增量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。 〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4) 参照〕</p> <p>5) 腸管型ペーチェット病、神經型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病において、初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの增量投与は行わないこと。增量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>6) クローン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの增量は、5mg/kgによる治療により効果は認められたものの、8週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。增量8週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的名称	アバセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
警告	<p>1. 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師の（管理指導の*）もとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>*: オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL、オートインジェクターに記載</p> <p>2. 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>	<p>1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2) 感染症</p> <p>① 重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>② 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p>

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
警告 (続き)		<p>3) 本剤投与に関連する反応</p> <p>① Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8) 参照〕</p> <p>② 遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後 3 日以上経過後に重篤なものを作む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8) 参照〕</p> <p>4) 脱髓疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど十分な観察を行うこと。</p> <p>5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスボリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。</p> <p>7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
警告 (続き)		<p>8) 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>9) 腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病又は血管型ペーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>10) 川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>11) クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>12) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4. 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]</p> <p>5. うつ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。「他の注意」の項2) 参照]</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）[結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。]（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕</p> <p>(4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) 慢性閉塞性肺疾患のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤と抗 TNF 製剤の併用は行わないこと。 海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤／本薬と抗 TNF 製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、抗 TNF 製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徵候について患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕</p> <p>2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。]</p> <p>3) 脱髄疾患が疑われる徵候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕</p> <p>4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項 3) 参照〕</p> <p>7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため(5mg/kg 投与時は少なくとも 8~12 週間)、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。</p> <p>2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるので、下記の点に注意すること。</p> <p>1) 感染症</p> <p>① 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者に対して本剤の使用を考慮する場合、感染症の発現や増悪に十分注意すること。また、本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>② 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。</p> <p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>(3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。</p> <p>4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>5) メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。</p>	<p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>(3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。</p> <p>間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。</p>

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>③ 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつHBc 抗体又はHBs 抗体陽性）に本剤を投与する場合は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徵候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。</p> <p>2) 悪性腫瘍 臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている（「臨床成績」の項参照）。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。</p> <p>3) 予防接種 本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。</p> <p>4) 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告があるので十分注意すること。</p> <p>5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 2) 使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を提供すること。</p>	<p>6) 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。</p> <p>7) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>8) 本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。</p> <p>9) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項 9 参照〕</p>

*: オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター1mLのみで記載。

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)		<p>10) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。</p> <p>11) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。</p> <p>12) 本剤を投与した患者において、乾癥が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)		<p>14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分^{注)}を培地に添加している。マスター・セルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化／陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンプロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。</p> <p>注)：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アボトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）			
使用上 の注意 (続き)	<p>3. 副作用</p> <table border="1"> <tr> <td>オレンシア点滴静注用 250mg</td> <td>オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL</td> </tr> <tr> <td>副作用の概要 <国内臨床試験> 国内の臨床試験において、安全性評価対象 223 例中 186 例 (83.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、上気道感染 76 例 (34.1%)、上気道の炎症 24 例 (10.8%)、口内炎 20 例 (9.0%)、発疹 15 例 (6.7%)、高血圧 13 例 (5.8%) 等であった。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少 20 例 (12.6%)、血圧上昇 26 例 (11.7%)、白血球増加 26 例 (11.7%)、ALT (GPT) 増加 20 例 (9.0%)、血圧低下 14 例 (6.3%)、尿中白血球陽性 13 例 (5.8%) 等であった。(承認時まで) 注 1) 鼻咽頭炎を含む 注 2) 淫痒、痒疹、紅斑を含む <国内使用成績調査（全例調査）> 市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,985 例中 614 例 (15.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症 47 例 (1.2%)、帯状疱疹 39 例 (1.0%)、気管支炎 35 例 (0.9%)、口内炎 35 例 (0.9%)、鼻咽頭炎 34 例 (0.9%) 等であった。(2013 年 3 月集計時) <海外臨床試験> 海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象 1,955 例中 1,020 例 (52.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は頭痛 195 例 (10.0%)、恶心 118 例 (6.0%)、上気道感染 93 例 (4.8%)、浮動性めまい 90 例 (4.6%)、下痢 72 例 (3.7%)、疲労 69 例 (3.5%)、鼻咽頭炎 63 例 (3.2%) 等であった。(承認時まで) (投与直後の有害事象) 海外の二重盲検比較試験のうち 3 試験(安全性評価対象 1,650 例)において、投与直後の有害事象(投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象)は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた(本剤投与群で 9.8%、プラセボ群で 6.7%)。本剤投与群で認められた主な事象(>1.0%)は、浮動性めまい (2.1%)、頭痛 (1.8%)、高血圧 (1.2%) であった。1%以下で 0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、恶心、潮紅、荨麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴であった。 副作用の発現頻度は、本剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査の結果により算出した。</td> <td> <p>3. 副作用</p> <p><承認時までの試験></p> <p>国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,022 例中、副作用が報告されたのは 889 例 (87.0%) であり、その主なものは咽喉頭炎 (23.5%)、発熱 (10.7%)、発疹 (8.8%)、頭痛 (5.1%)、血圧上昇 (5.1%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加 (9.4%)、AST (GOT) 增加 (7.2%)、LDH 増加 (6.6%)、血尿 (尿潜血) (5.6%)、白血球数増加 (5.3%)、尿沈渣 (5.2%)、γ-GTP 増加 (5.1%) 等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例 (54.1%) であり、その主なものは、頭痛 (9.2%)、気道感染 (9.1%)、発疹 (5.6%)、恶心 (5.6%) 等であった。</p> <p>(腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病効能・効果追加時)</p> <p>なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例 (68.8%) であり、神経痛 (6.3%)、発疹 (6.3%) 等であった。(川崎病の急性期効能・効果追加時)</p> <p><承認後の調査></p> <p>関節リウマチ： 使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例 (24.6%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (3.6%)、発疹 (2.5%)、頭痛 (2.5%)、ほてり (1.7%)、肺炎 (1.6%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>乾癬： 特定使用成績調査において、764 例中 172 例 (22.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (3.9%)、発熱 (2.5%)、関節痛 (1.7%)、肝機能異常 (1.4%)、帯状疱疹 (1.2%) であった。(再審査終了時)</p> <p>クローン病： 使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例 (24.0%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (2.8%)、頭痛 (2.2%)、白血球数減少 (1.7%)、発疹 (1.5%)、呼吸困難 (1.3%) であった。(調査終了時)</p> <p>潰瘍性大腸炎： 特定使用成績調査において、557 例中 103 例 (18.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (6.3%)、発疹 (1.1%) であった。(調査終了時)</p> </td></tr> </table>	オレンシア点滴静注用 250mg	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	副作用の概要 <国内臨床試験> 国内の臨床試験において、安全性評価対象 223 例中 186 例 (83.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、上気道感染 76 例 (34.1%)、上気道の炎症 24 例 (10.8%)、口内炎 20 例 (9.0%)、発疹 15 例 (6.7%)、高血圧 13 例 (5.8%) 等であった。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少 20 例 (12.6%)、血圧上昇 26 例 (11.7%)、白血球増加 26 例 (11.7%)、ALT (GPT) 増加 20 例 (9.0%)、血圧低下 14 例 (6.3%)、尿中白血球陽性 13 例 (5.8%) 等であった。(承認時まで) 注 1) 鼻咽頭炎を含む 注 2) 淫痒、痒疹、紅斑を含む <国内使用成績調査（全例調査）> 市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,985 例中 614 例 (15.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症 47 例 (1.2%)、帯状疱疹 39 例 (1.0%)、気管支炎 35 例 (0.9%)、口内炎 35 例 (0.9%)、鼻咽頭炎 34 例 (0.9%) 等であった。(2013 年 3 月集計時) <海外臨床試験> 海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象 1,955 例中 1,020 例 (52.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は頭痛 195 例 (10.0%)、恶心 118 例 (6.0%)、上気道感染 93 例 (4.8%)、浮動性めまい 90 例 (4.6%)、下痢 72 例 (3.7%)、疲労 69 例 (3.5%)、鼻咽頭炎 63 例 (3.2%) 等であった。(承認時まで) (投与直後の有害事象) 海外の二重盲検比較試験のうち 3 試験(安全性評価対象 1,650 例)において、投与直後の有害事象(投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象)は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた(本剤投与群で 9.8%、プラセボ群で 6.7%)。本剤投与群で認められた主な事象(>1.0%)は、浮動性めまい (2.1%)、頭痛 (1.8%)、高血圧 (1.2%) であった。1%以下で 0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、恶心、潮紅、荨麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴であった。 副作用の発現頻度は、本剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査の結果により算出した。	<p>3. 副作用</p> <p><承認時までの試験></p> <p>国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,022 例中、副作用が報告されたのは 889 例 (87.0%) であり、その主なものは咽喉頭炎 (23.5%)、発熱 (10.7%)、発疹 (8.8%)、頭痛 (5.1%)、血圧上昇 (5.1%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加 (9.4%)、AST (GOT) 增加 (7.2%)、LDH 増加 (6.6%)、血尿 (尿潜血) (5.6%)、白血球数増加 (5.3%)、尿沈渣 (5.2%)、γ-GTP 増加 (5.1%) 等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例 (54.1%) であり、その主なものは、頭痛 (9.2%)、気道感染 (9.1%)、発疹 (5.6%)、恶心 (5.6%) 等であった。</p> <p>(腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病効能・効果追加時)</p> <p>なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例 (68.8%) であり、神経痛 (6.3%)、発疹 (6.3%) 等であった。(川崎病の急性期効能・効果追加時)</p> <p><承認後の調査></p> <p>関節リウマチ： 使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例 (24.6%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (3.6%)、発疹 (2.5%)、頭痛 (2.5%)、ほてり (1.7%)、肺炎 (1.6%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>乾癬： 特定使用成績調査において、764 例中 172 例 (22.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (3.9%)、発熱 (2.5%)、関節痛 (1.7%)、肝機能異常 (1.4%)、帯状疱疹 (1.2%) であった。(再審査終了時)</p> <p>クローン病： 使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例 (24.0%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (2.8%)、頭痛 (2.2%)、白血球数減少 (1.7%)、発疹 (1.5%)、呼吸困難 (1.3%) であった。(調査終了時)</p> <p>潰瘍性大腸炎： 特定使用成績調査において、557 例中 103 例 (18.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (6.3%)、発疹 (1.1%) であった。(調査終了時)</p>
オレンシア点滴静注用 250mg	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL				
副作用の概要 <国内臨床試験> 国内の臨床試験において、安全性評価対象 223 例中 186 例 (83.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、上気道感染 76 例 (34.1%)、上気道の炎症 24 例 (10.8%)、口内炎 20 例 (9.0%)、発疹 15 例 (6.7%)、高血圧 13 例 (5.8%) 等であった。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少 20 例 (12.6%)、血圧上昇 26 例 (11.7%)、白血球増加 26 例 (11.7%)、ALT (GPT) 増加 20 例 (9.0%)、血圧低下 14 例 (6.3%)、尿中白血球陽性 13 例 (5.8%) 等であった。(承認時まで) 注 1) 鼻咽頭炎を含む 注 2) 淫痒、痒疹、紅斑を含む <国内使用成績調査（全例調査）> 市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,985 例中 614 例 (15.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症 47 例 (1.2%)、帯状疱疹 39 例 (1.0%)、気管支炎 35 例 (0.9%)、口内炎 35 例 (0.9%)、鼻咽頭炎 34 例 (0.9%) 等であった。(2013 年 3 月集計時) <海外臨床試験> 海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象 1,955 例中 1,020 例 (52.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は頭痛 195 例 (10.0%)、恶心 118 例 (6.0%)、上気道感染 93 例 (4.8%)、浮動性めまい 90 例 (4.6%)、下痢 72 例 (3.7%)、疲労 69 例 (3.5%)、鼻咽頭炎 63 例 (3.2%) 等であった。(承認時まで) (投与直後の有害事象) 海外の二重盲検比較試験のうち 3 試験(安全性評価対象 1,650 例)において、投与直後の有害事象(投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象)は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた(本剤投与群で 9.8%、プラセボ群で 6.7%)。本剤投与群で認められた主な事象(>1.0%)は、浮動性めまい (2.1%)、頭痛 (1.8%)、高血圧 (1.2%) であった。1%以下で 0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、恶心、潮紅、荨麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴であった。 副作用の発現頻度は、本剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査の結果により算出した。	<p>3. 副作用</p> <p><承認時までの試験></p> <p>国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,022 例中、副作用が報告されたのは 889 例 (87.0%) であり、その主なものは咽喉頭炎 (23.5%)、発熱 (10.7%)、発疹 (8.8%)、頭痛 (5.1%)、血圧上昇 (5.1%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加 (9.4%)、AST (GOT) 增加 (7.2%)、LDH 増加 (6.6%)、血尿 (尿潜血) (5.6%)、白血球数増加 (5.3%)、尿沈渣 (5.2%)、γ-GTP 増加 (5.1%) 等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例 (54.1%) であり、その主なものは、頭痛 (9.2%)、気道感染 (9.1%)、発疹 (5.6%)、恶心 (5.6%) 等であった。</p> <p>(腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病及び血管型ペーチェット病効能・効果追加時)</p> <p>なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例 (68.8%) であり、神経痛 (6.3%)、発疹 (6.3%) 等であった。(川崎病の急性期効能・効果追加時)</p> <p><承認後の調査></p> <p>関節リウマチ： 使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例 (24.6%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (3.6%)、発疹 (2.5%)、頭痛 (2.5%)、ほてり (1.7%)、肺炎 (1.6%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>乾癬： 特定使用成績調査において、764 例中 172 例 (22.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (3.9%)、発熱 (2.5%)、関節痛 (1.7%)、肝機能異常 (1.4%)、帯状疱疹 (1.2%) であった。(再審査終了時)</p> <p>クローン病： 使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例 (24.0%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (2.8%)、頭痛 (2.2%)、白血球数減少 (1.7%)、発疹 (1.5%)、呼吸困難 (1.3%) であった。(調査終了時)</p> <p>潰瘍性大腸炎： 特定使用成績調査において、557 例中 103 例 (18.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (6.3%)、発疹 (1.1%) であった。(調査終了時)</p>				

一般的 名称	アバセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な感染症：敗血症（0.1%）、肺炎（1.0%）、蜂巣炎（0.4%）、局所感染（0.1%未満）、尿路感染（0.3%）、気管支炎（1.2%）、憩室炎（0.1%未満）、急性腎盂腎炎（0.1%未満）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重篤な過敏症：ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 感染症（頻度不明^{註1)}）：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リストリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。</p> <p>2) 結核（頻度不明^{註1)}）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 カ月間は可能な限り 1 カ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 重篤な infusion reaction（頻度不明^{註1)}）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。</p> <p>4) 脱髓疾患（頻度不明^{註1)}）：脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髓炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。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>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)		<p>5) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項 4) 参照〕</p> <p>6) 肝機能障害（頻度不明^{注1)}：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 遅発性過敏症（頻度不明^{注1)}：遅発性過敏症（3 日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、荨麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。</p> <p>8) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明^{注1)}：抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>9) 重篤な血液障害（頻度不明^{注1)}：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれるので、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>10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）				
使用上 の注意 (続き)	(2) その他副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				(2) その他副作用 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
頻度 ＼ 種類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ※)	頻度 種類	5% 以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明 n) ii)
血液・リンパ系		白血球増加、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血		赤芽球病	精神・神経系		浮動性めまい、感覚純麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯認、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戻、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニユーロパシー ²⁾ 、てんかん発作 ²⁾	多発性神経障害
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい、睡眠障害（不眠症を含む）、末梢性ニューロパチー	錯覚、うつ病、味覚異常、片頭痛、脳梗塞、脳炎	不安	血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数增加	リンパ節炎、腫脹、眼球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、單球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髓球数增加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髓球数增加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
眼		結膜炎、眼乾燥、角膜炎	麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、細菌性結膜炎	視力低下	循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、ほてり、上室性期外収縮	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加、血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病） ²⁾	
耳		回転性めまい、中耳炎	耳鳴、耳不快感		呼吸器	気道感染	咽頭嚙感、咽頭嚙感、高炭酸ガス血症、鼻閉	発声障害、咽喉挙感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支炎、副鼻腔炎、扁桃炎	間質性肺線維症
循環器		血圧上昇、血圧低下、高血圧、動悸	徐脈、潮紅、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮		肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆囊炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む）、上気道の炎症、下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	気管支嚙感、咽頭嚙感、高炭酸ガス血症、鼻閉	口内炎	泌尿器	血尿、尿潜血、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加	腎孟腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎		
	悪心、下痢、胃炎、腹痛、便秘、嘔吐、胃腸炎、幽門炎、胃周炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、感染性腸炎、膿肉炎	消化不良、アフタ性口内炎、膿感染、齒周病、舌炎、口唇炎、逆流性食道炎、胃腸出血、膿瘍	口腔内潰瘍形成	皮膚					
消化器	発疹（湿疹、痒疹、紅斑を含む）	爪真菌症、白癬感染、爪園炎、尋麻疹、乾癬	脱毛症、ざ瘡、皮膚養殖、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破碎性血管炎、爪の瘤瘻	筋・骨格系					
	筋痙攣、背部痛	関節痛、骨髓炎、細菌性関節炎	四肢痛						
生殖器			無月経、月経過多						

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）					インフリキシマブ（遺伝子組換え）					
使用上 の注意 (続き)	頻度 ＼ 種類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ※)	頻度 種類	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明 ※)	
使用上 の注意 (続き)	泌尿器	尿中白血球陽性、膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿中血陽性、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性	腫脹、頻尿、血尿、腎盂腎炎、排尿困難			消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、喰下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便		
	代謝	血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症	高脂血症、血中コレステロール増加、糖尿病、血中カリウム増加				口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、歯肉炎、唾液腺炎、口渴、舌炎			
	肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、脂肪肝、血中アルカリホスファターゼ増加	胆石症、胆囊ポリープ、血中ビリルビン増加、胆管炎			皮膚					
	投与部位		注射部位反応（そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発赤等）				発疹(膿疱性皮疹、斑状皮疹、班状丘疹、乾燥状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部批狀疹、丘疹、血管炎性皮疹)	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水泡性皮膚炎、乾燥性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚囊胞、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、班状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小筋節、多毛症、アトピー性皮膚炎		
	抵抗機構	帶状疱疹	ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ	単純ヘルペス、創傷感染、水痘	インフルエンザ様疾患、パルボウイルス感染	投与部位					
	その他	異常感、倦怠感、發熱、季節性アレルギー、末梢性浮腫	無力感、体重増加、胸痛、体重減少、總蛋白減少、低体温、胸部不快感、食欲不振	疲労			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）				
						眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼珠乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼压上昇、眼脂、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞		
						耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）		
						筋・骨格系	関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加、筋骨格痛、多発性筋炎 ^{①②}	皮膚 筋炎		

注) 海外のみで認められた副作用のため頻度不明

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）				
使用上 の注意 (続き)		頻度 種類	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明 ^{注1)}
		抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリビン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帶状疱疹、单纯ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂窓炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症） ^{注2)} 、クリプトコッカス症 ^{注2)}	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス
		代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド增加	
		その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	腫瘍、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月经、膿出血、性器分泌物（白帶下）、無力感、不快感、胸部不快感、囊胞、食欲不振、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注 1) 国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

注 2) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

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し、適宜減量も考慮すること。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg）まで催奇形性は認められなかつたが、投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合の全身曝露量（AUC）の11倍のAUC）でラット雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。】

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。【本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。】

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）		
使用上 の注意 (続き)	<p>(2) 授中の婦人には、授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。]</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（国内での使用経験がない）。</p>	<p>(2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。</p> <p>(3) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>(1) 川崎病の急性期 国内臨床試験において、1歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。</p> <p>(2) 川崎病の急性期以外 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> オレンシア点滴静注用 250mg </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL </td> </tr> </table> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GODH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。</p>	オレンシア点滴静注用 250mg	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 溶解方法：本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18~21Gの注射針を用いて、本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用液（日局生理食塩液も使用可）で溶解する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をエタノール綿で清拭する。 ● 注射針をゴム栓の中央に刺入し、1バイアル当たり10mLの日局注射用液（日局生理食塩液も使用可）をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する（その際に陰圧状態ではないバイアルは使用しないこと）。 <p>(2) 投与前：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与前に室温に戻しておくこと。 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は無色～微黄色の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。 <p>(3) 投与時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 注射部位は大腿部、腹部、上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。皮膚の敏感な部位及び傷、発赤、硬結のある部位には注射しないこと。 2) 本剤は1回に全量を使用し、再使用しないこと。
オレンシア点滴静注用 250mg	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL/ オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL			
		<p>7. 適用上の注意</p> <p>1) 投与器具：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。</p> <p>2) 投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。</p>		

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）		インフリキシマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>オレンシア点滴静注用 250mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに湯をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。 ● 完全に溶解した後、泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気して泡を消散させる。溶解後の液は、無色から微黄色の澄明な液である（微粒子、変色、異物を認めたものは使用しないこと）。 <p>(2) 希釈方法:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 溶解後速やかに總液量約 100mL となるように日局生理食塩液で希釈する。 ● あらかじめ日局生理食塩液 100mL の点滴バッグ又はボトルから、バイアルの溶解液と同じ容量分（バイアルが 2 本の場合は 20mL、3 本の場合は 30mL、4 本の場合は 40mL）を抜き取っておく。 ● 本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンドリ及び 18~21G の注射針を用いて、各バイアルの溶解液を点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し、緩やかに混和する。 2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。 3) 希釈後は速やかに使用すること（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2~25°C で保存し、24 時間以内に使用すること）。 (3) 調整時: 本剤をシリコーン油が塗布されたシリンドリを用いて調製しないこと。〔本剤の溶液中に浮遊物が生じることがある。〕シリコーン油が塗布されたシリンドリを用いて調製した溶液は廃棄すること。 	<p>オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL / オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL</p> <p>-</p>	<p>なお、6 週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は 1 時間当たり 5mg/kg を投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。</p> <p>また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。「重要な基本的注意」の項 8)、「重大な副作用」の項 3) 参照]</p> <p>3) 溶解方法: 本剤は用時溶解すること。（溶解後 3 時間以内に投与開始をすること。） <ul style="list-style-type: none"> ● ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ● バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は 5 分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ● 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。） ● 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 </p> <p>4) 希釈方法: 患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小兒は約 50mL、25kg 以上の小兒は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4~4mg/mL とすること。</p>

デノスマブ

1.7 同種同効品一覧表

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アバタセプト（遺伝子組換え）		インフリキシマブ（遺伝子組換え）								
使用上 の注意 (続き)	<p>オレンシア点滴静注用 250mg</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) 本剤の臨床試験は、国内では 37.7 カ月（長期試験の投与期間 1.0～45.1 カ月の中央値）まで、海外では 42.9 カ月（長期試験の投与期間 1.9～71.9 カ月の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>(2) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。</p> <p>(3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最も 8 年間、本剤による治療を行った関節リウマチ患者 3,985 例について本剤に対する抗体の発現を評価したことから、投与期間中の抗体陽性率は 3,877 例中 187 例 (4.8%)、投与中断又は中止した患者における最終投与後 43 日以降の抗体陽性率は 1,888 例中 103 例 (5.5%) であった。また、評価が可能であった 48 例中 22 例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では、投与期間中の抗体陽性率が 231 例中 7 例 (3%)、投与中断（最長約 3 年）又は中止例を含めた全体の陽性率が 231 例中 33 例 (14.3%) であり、評価が可能であった 25 例中 8 例に中和抗体活性が認められている。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。</p> <p>(4) マウスのがん原性試験（投与量 20, 65 及び 200mg/kg で週 1 回、雄: 84 週間・雌: 88 週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。</p> <p>(5) 海外において、JC ウィルスの発現は確認されていないものの点滴静注用製剤投与中に進行性多嚢性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。</p> <p>(6) 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない</p>	<p>オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL／オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(1) 本剤の臨床試験は、国内では 13.9 カ月（投与期間 3～20 カ月の中央値）まで、海外では 31.2 カ月（投与期間 2～57 カ月の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>(2) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。</p> <p>(3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験において、投与期間中の抗体陽性率は 112 例中 4 例 (3.6%)、投与後最長 168 日までの抗体陽性率は 112 例中 15 例 (13.4%) であった。海外臨床試験（第 III 相臨床試験）において、投与期間中の抗体陽性率は 684 例中 16 例 (2.3%)、投与後最長 168 日までの抗体陽性率は 9 例中 0 例であった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない（「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(4) マウスのがん原性試験（投与量 20, 65 及び 200mg/kg で週 1 回、雄: 84 週間・雌: 88 週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。</p> <p>(5) 海外において、JC ウィルスの発現は確認されていないものの点滴静注用製剤投与中に進行性多嚢性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。</p> <p>(6) 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>1) 本剤の臨床試験は、国内では 62 週間(1 年)まで、海外では 102 週間(2 年)までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は 2 年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>2) 150 例の中等度から重度のうつ血性心不全の患者（左室駆出率 35%以下で、NYHA 心機能分類 III/IV 度）に、プラセボ及び本剤 5、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に 3 回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に 10mg/kg 群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後 28 週時点において、10mg/kg 群で 3 例、5mg/kg 群で 1 例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg 群 51 例中 11 例、5mg/kg 群 50 例中 3 例、プラセボ群 49 例中 5 例であった。さらに、1 年後の評価における死亡例は、10mg/kg 群で 8 例であったのに対し、5mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 4 例であった。</p> <p>3) 本剤はヒト及びチンパンジーの TNFα のみに結合能を有し、ラットやカニクリザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNFα と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある。</p> <p>5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>								
添付文 書の作 成年月	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>添付文書記載内容</td> </tr> <tr> <td>オレンシア点滴静注用 250mg</td> <td>2016 年 4 月（第 7 版）</td> </tr> <tr> <td>オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL</td> <td>2016 年 4 月（第 5 版）</td> </tr> <tr> <td>オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL</td> <td>2016 年 4 月（第 3 版）</td> </tr> </table>	販売名	添付文書記載内容	オレンシア点滴静注用 250mg	2016 年 4 月（第 7 版）	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL	2016 年 4 月（第 5 版）	オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	2016 年 4 月（第 3 版）	2015 年 12 月（第 31 版）	
販売名	添付文書記載内容										
オレンシア点滴静注用 250mg	2016 年 4 月（第 7 版）										
オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL	2016 年 4 月（第 5 版）										
オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	2016 年 4 月（第 3 版）										
備考	—	—									

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）																	
販売名	ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ®皮下注 80mg シリンジ 0.8mL																	
会社名	エーザイ株式会社																	
承認年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>承認年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL</td> <td>2011年7月1日</td> </tr> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL</td> <td>2008年4月16日</td> </tr> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL</td> <td>2016年6月17日</td> </tr> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</td> <td>2016年6月17日</td> </tr> </tbody> </table>			販売名	承認年月日	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	2011年7月1日	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	2008年4月16日	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	2016年6月17日	ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	2016年6月17日					
販売名	承認年月日																	
ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	2011年7月1日																	
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	2008年4月16日																	
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	2016年6月17日																	
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	2016年6月17日																	
再評価年月	—																	
再審査年月	—																	
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品																	
構造式・本質	<p>ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG₁ の重鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で產生される 451 個のアミノ酸残基 ($C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$; 分子量: 49,318.95, C 末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$; 分子量: 49,190.78 を含む) からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基 ($C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{333}S_6$; 分子量: 23,407.82) からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質 </p>																	
剤型・含量	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>剤形</th> <th>成分・含量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL</td> <td>注射剤(プレフィルドシリンジ)</td> <td>アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg</td> </tr> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL</td> <td>注射剤(プレフィルドシリンジ)</td> <td>アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg</td> </tr> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL</td> <td>注射剤(プレフィルドシリンジ)</td> <td>アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg</td> </tr> <tr> <td>ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</td> <td>注射剤(プレフィルドシリンジ)</td> <td>アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg</td> </tr> </tbody> </table>			販売名	剤形	成分・含量	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg	ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg
販売名	剤形	成分・含量																
ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg																
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg																
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg																
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	注射剤(プレフィルドシリンジ)	アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg																
効能・効果	<p>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 専常性乾癥、関節症性乾癥 強直性脊椎炎 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 腸管型ペーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>																	

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能・ 効果 (続き)	<p>ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ペーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の 寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分 な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治 療で効果不十分な場合に限る）</p>
効能・効 果に関 連する 使用上 の注意	<p>関節リウマチ (1) 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不 十分な関節リウマチ患者に限定すること。た だし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想 される患者に対しては、抗リウマチ薬による 治療歴がない場合でも使用できるが、最新の ガイドライン等を参照した上で、患者の状態 を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断 すること。 (2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用 は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参 照）。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (1) 少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線 療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹 が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ場合に 投与すること。 (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に 投与すること。</p> <p>強直性脊椎炎 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド 性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾 患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投 与すること。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマ チ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行 っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る 場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎 については、全身症状に対する有効性及び安全性 が確立していないため、全身症状が安定し、多関 節炎が主症状の場合に投与すること。</p> <p>腸管型ペーチェット病 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又 は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、 疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に 投与すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能・ 効果に関連する使 用上の注意 (続き)	<p>クローン病 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p> <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>(1) 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること【国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）】。</p> <p>(2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。</p>
用法・ 用量	<p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</p> <p>関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで增量できる。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで增量できる。</p> <p>強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで增量できる。</p> <p>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。</p> <p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</p> <p>腸管型ペーチェット病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法・ 用量 (続き)	<p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL クローン病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80mg に增量できる。</p> <p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL クローン病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 潰瘍性大腸炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p>
用法・用 量に関 連する 使用上 の注意	<p>(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。</p> <p>(3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、增量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、增量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法・用 量に関 連する 使用上 の注意 (続き)	<p>(6) 腸管型ベーチェット病において、12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。</p> <p>(7) クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点での臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mgへの增量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。</p> <p>(8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点での臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。</p> <p>(9) 本剤は1回に全量を使用すること。</p>
警告	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を與えること。</p> <p>2. 感染症</p> <p>(1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p>

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
警告 (続き)	<p>(2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髓疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。</p> <p>6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
警告 (続き)	<p>8. 腸管型ペーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ペーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>9. クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4. 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕</p> <p>5. うつ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p>
使用上の 注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(3) 脱髓疾患が疑われる徵候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕</p>

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。]</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壞死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p> <p>(2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立つて全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p> <p>(3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立つて結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

1.7 同種同効品一覧表

デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>(4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。</p> <p>(5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。</p> <p>(6) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>(7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。</p>

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上 の注意 (続き)	<p>(8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿胞性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。</p> <p>(10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への增量は行わないこと。</p> <p>(11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が產生されることがある。国内臨床試験における產生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%），尋常性乾癬 11.6%，強直性脊椎炎 16.0%，若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%），腸管型ペーチェット病 5.0%，クローン病 6.1% 及び潰瘍性大腸炎 7.8% であった。臨床試験において本剤に対する抗体の產生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。</p> <p>(12) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。</p>

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）						
使用上の 注意 (続き)	<p>(13) 本剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。</p> <p>(14) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオントン白を除去できることをウェスタンプロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メトレキサート</td> <td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	メトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
メトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明					

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意 (続き)	<p><国内臨床試験></p> <p>関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ペニセット病、クローン病及び潰瘍性大腸炎の国内の臨床試験において、安全性評価対象 1,252 例中 1,048 例 (83.7%) に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 382 例 (30.5%)、注射部位紅斑 125 例 (10.0%)、注射部位反応 111 例 (8.9%)、発疹 97 例 (7.7%)、上気道感染 82 例 (6.5%) 等であった。</p> <p><海外臨床試験></p> <p>海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎の臨床試験において、本剤総症例数 6,130 例中 3,079 例 (50.2%) に認められた主な副作用は、注射部位反応 312 例 (5.1%)、頭痛 298 例 (4.9%)、鼻咽頭炎 286 例 (4.7%)、注射部位疼痛 229 例 (3.7%)、上気道感染 198 例 (3.2%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 敗血症 (0.2%)、肺炎 (2.8%) 等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。 2) 結核 (0.3%)：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) ループス様症候群 (0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 4) 脱髓疾患（頻度不明^⑨）：脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髓炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）												
使用上の 注意 (続き)	<p>5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明^④）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症）（頻度不明^④）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。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>7) 間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</p> <p>8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明^④）：劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。</p> <p>④ 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。</p>												
(2) その他の副作用	<p>次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^④</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">精神 神経 系</td> <td style="text-align: center;">頭痛</td> <td style="text-align: center;">不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退</td> <td style="text-align: center;">脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神經痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頭動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、肺骨神経麻痺、神經根障害、頸椎、くも膜下出血、振戻、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、諱妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパシー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害</td> <td style="text-align: center;">気分障害、神經過敏、激越、落ち着きのなさ、神經感覺障害（錯覚を含む）、睡眠障害</td> </tr> </tbody> </table>				5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^④	精神 神経 系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神經痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頭動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、肺骨神経麻痺、神經根障害、頸椎、くも膜下出血、振戻、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、諱妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパシー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神經過敏、激越、落ち着きのなさ、神經感覺障害（錯覚を含む）、睡眠障害
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^④									
精神 神経 系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神經痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頭動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、肺骨神経麻痺、神經根障害、頸椎、くも膜下出血、振戻、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、諱妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパシー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神經過敏、激越、落ち着きのなさ、神經感覺障害（錯覚を含む）、睡眠障害									

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
使用上の 注意 (続き)		5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不 明 ¹¹⁾
	血液・ リンパ	自己抗体 陽性（抗 DNA 抗体 陽性、抗核 抗体陽性） (17.1%)	貧血、リン パ球数減 少、好酸球 数增加、白 血球百分 率数異常 (白血球 数増加を 含む)	リンパ球形態異常、血小板 数増加、リンパ節症、リン パ管炎、脾臓出血、脾臓梗 塞、リンパ管炎、リウマト イド因子 (RF) 増加、血 中 β-D-グルカン増加、リ ンパ球百分率異常(百分率 増加を含む)、單球数異常 (百分率増加及び減少を 含む)、大小不同赤血球陽 性、赤血球疎離形成、赤血 球数増加、好中球数増加、 血中免疫グロブリン E 增 加、リンパ球数増加、トロ ンビン・アンチトロンビン III複合体増加、血中アミラ ーゼ増加、血中トリプシン 増加	特発性 血小板 減少性 紫斑病 (ITP))、 APTT 延長
	代謝・ 栄養	血中トリ グリセリ ド上昇、血 中尿酸增 加、血中コ レスチロ ール上昇、 乳酸脱水 素酵素 (LDH) 上 昇、体重増 加、高血 糖、CK (CPK) 上 昇、CRP 上 昇、体重減 少、高脂血 症、糖尿病	血中リン 減少、食欲不振、 血中アルブミン減少、給蛋白 增加、血中カリウム減少、 血中カルシウム増加、血中 クロール減少、血中コレス チロール減少、血中ナトリ ウム減少、血中トリグリセ リド減少、CK (CPK) 減 少、絶蛋白減少、脱水、高 カリウム血症、痛風、食欲 亢進、肥満、低血糖、血中 マグネシウム増加、血中リ ン增加、グリコヘモグロビ ン增加		
	感覚器	結膜炎、眼 の異常感、 麦粒腫、難 聴	中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、 外耳炎、白内障、耳不快感、 耳出血、結膜出血、眼瞼 乾性角結膜炎、乱視、眼瞼 炎、飛蚊症、複視、角膜炎、 角膜症、高眼圧症、光視症、 網膜変性、網膜静脈閉塞、 高血圧性網膜症、強膜出 血、強膜炎、真珠腫、緑内 障、耳痛、角膜損傷、耳垢 栓塞、角膜びらん、眼出血、 硝子体浮遊物、耳感染、感 覚刺激検査異常、涙液増 加、霧視、一過性視力低下	眼の刺 激又は 炎症、 視覚障 害、眼 球感覺 障害、 全眼球 炎、虹 彩炎、 耳介膿 腫、耳 そう痒 症	
	循環器	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、 心房細動、狹心症、心弁膜 疾患、不整脈、心房頻脈、 心不全、心タンポナーデ、 心血管障害、冠動脈疾患、 心室拡張、左房拡張、フィ ブリリン D ゲイマー増加、 頻脈、血栓性靜脈炎、動脈 硬化症、出血、ぼてり、不 安定血圧、末梢動脈瘤、靜 脈炎、壊死性血管炎、血管 挾撓、急性心筋梗塞、心電 図異常、レイノー現象	心停 止、冠 動脈不 全、心 瓣膜貯 留、血 管閉 塞、大 動脈挾 撓、大 動脈瘤	

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	
使用上の 注意 (続き)	呼吸器	上気道感 染（鼻咽 頭炎等） (56.8%) 、吸嗽	インフルエ ンザ、鼻炎、 鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気 管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性 肺炎、鼻出血、特発性器 質化肺炎、発声障害、呼 吸困難、中葉症候群、咽 頭紅斑、くしゃみ、気管 支狭窄、過換気、胸水、 胸膜線維症、胸膜炎、氣 胸、喘鳴、声帯ポリープ、 百日咳、咯血、下気道の 炎症、肺塞栓症、扁桃肥 大	肺水腫、 咽頭浮 腫
		下痢	腹痛、腹周 圍、便秘、惡 心、口內炎、 腸炎、斷乳、 嘔吐、胃炎、 胃不快感、口 唇炎、腹部膨 満、口腔ヘル ペス、ウイル ス性胃腸炎、 イレウス	痔核、食道炎、齒痛（舊 知覺過敏を含む）、胃潰 瘍、口腔カンジダ症、口 内乾燥、消化不良、腹内 腫脹、腹痛不快感、腹部 腫瘤、痔瘡、結腸ポリー プ、腸憩室、十二指腸潰 瘍、十二指腸炎、心窩部 不快感、胃ポリープ、消 化管アミロイドーシス、 胃腸出血、齒肉形成不全、 齒肉痛、舌痛、口の感覺 鈍麻、過敏性腸症候群、 食道潰瘍、腹膜炎、肛門 周囲痛、頸下腺腫大、舌 苔、齒の脱落、食道靜脈 瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、 ヘリコバクター感染、耳 下腺炎、齒齶炎、齒感染、 血便、便通不規則、齒不 快感、口唇乾燥、耳下腺 腫大、舌腫脹、齒の障害、 カンピロバクター感染、 肛門周囲膿瘍、齒髓 炎、腺繩の良性新生物、 腸管穿孔、肛門性器疣築、 肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、 癌瘍ヘルニア、川径ヘル ニア、胃酸過多、脾腫大、 急性脾炎、直腸腺腫、胃 腸異形成、口唇痛、唾液 腺炎	憩室炎、 口腔内 潰瘍形 成、直腸 出血、大 腸炎、小 腸炎
	消化器	肝酵素上 昇	脂肪肝、血中 ビリルビン 増加	胆石症、アルコール性肝 疾患、原発性胆汁性肝硬 変、胆囊ポリープ、肝臓 うっ血、肝機能検査値異 常、ALP 減少、胆囊炎、 胆管炎	肝壞死、 肝炎、B 型肝炎 の再燃
		皮膚	癰瘍、そ う痒症、 湿疹、白 癬感染	紅斑、荨麻 疹、毛包炎、 皮膚炎（接触 性皮膚炎、ア レルギー性 皮膚炎を含 む）、皮膚真 菌感染、皮膚 乳頭瘤、皮下 出血、帶状疱 疹、ざ瘡、脫 毛症	爪因炎、皮膚潰瘍、皮膚 乾燥、過角化、皮下組織 膿瘍、紫斑、感染性表皮 養胞、伝染性軟臍病、皮 膚細菌感染、手足口病、 膿瘍症、膿皮症、挫傷、 結核皮膚テスト陽性、 メラノサイト性母斑、脂 漏性角化症、脂肪腫、黃 色腫、紅色汗疹、ヘノッ ホ・シェンライン紫斑病、 膿瘍性乾癬、多汗症、嵌 入爪、乾癬、水泡、梅毒 性潰瘍、皮膚囊腫、発汗 障害、皮膚疼痛、光線過 敏性反応、脂漏、皮膚び らん、皮膚剥脱、皮膚硬 結、顔面皰膜、乾皮症、 黄色爪症候群、せつ、冷 汗、面皰、皮膚エリテマ トーデス、痴皮、皮膚小 結節、肉芽腫、皮膚小 結節、多形紅斑、爪の障害、 口唇色素沈着

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
使用上の 注意 (続き)		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
	筋骨格系		骨折、背部痛、関節痛、四肢痛、筋痛	骨粗鬆症、滑液囊腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、椎間板腫瘍、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、筋痙攣、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頸部腫瘍、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー	横紋筋融解症
	内分泌系			甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト绒毛性ゴナドトロビン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫	甲状腺障害
	泌尿器・生殖器		血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、血中尿素增加、尿沈渣陽性	尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宫出血、腎・尿路結石、腎腫瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性肾不全、水腎症、腎梗塞、膜筋腫、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部うつ瘡症、膣分泌物、尿pH上昇、陰囊水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巢上体炎、膀胱炎、前立腺特異性抗原增加、聚脲性膀胱、無月経、不規則月経、閉經期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
	全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渴、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治療不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ⁽²⁾ （紅斑、うっ痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(26.3%)				

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注 1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

注 2) 注射部位反応は投与開始から 1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

1.7 同種同効品一覧表
デノスマブ プラリア皮下注 60 mg シリンジ

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意 (続き)	<p>5. 高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に は、使用上の有益性が危険性を上回ると判断 される場合にのみ投与すること【妊娠中の投 与に関する安全性は確立していない】。 (2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従 って、本剤の投与を受けた患者からの出生児 においては、感染のリスクが高まる可能性が あるため、生ワクチンを投与する際には注意 が必要である。 (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立してい ない。授乳中の婦人には授乳を中止させること 【本剤のヒト乳汁への移行は不明である。 他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移 行が報告されている】。 <p>7. 小児等への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 若年性特発性関節炎 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立してい ない。(使用経験がない。) (2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。 (使用経験がない。) <p>8. 過量投与 ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されてい ない。臨床試験において、関節リウマチ患者に 本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討で は、用量制限毒性は認められていない。過量投 与の場合は、有害事象の徵候や症状を注意深く 観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。 (2) 投与時： <ul style="list-style-type: none"> 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、 順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ 繰り返し注射は行わないこと。新たな注射 部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に 異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等 の部位）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しな いこと。

一般的 名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意 (続き)	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。</p> <p>(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(3) 海外の臨床試験において、抗核抗体 (ANA) 陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徵候が認められたが、投与中止後に改善した。</p> <p>(4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>(5) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。</p>
添付文 書の作 成年月	2016 年 6 月改訂（第 22 版）
備考	—

目次

1. 添付文書（案）	3
2. 添付文書（案）の設定根拠	10
2.1 効能・効果の設定根拠	10
2.2 用法・用量の設定根拠	10
2.3 使用上の注意の設定根拠	12

略語一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST (GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AU _{Ctau}	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the serum concentration-time curve up to t	投与後tまでの血清中濃度－時間曲線下面積
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum observed concentration	最高血清中濃度
csDMARDs	conventional synthetic DMARDs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
mTSS	modified Total Sharp Score	—
MVF	multiple Vertebral fracture	多発性椎体骨折
TSS	total Sharp score	—
OPG-Fc	osteoprotegerin Fc segment complex	オステオプロテグリン-免疫グロブリン結合化フラグメント
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RANK	receptor activator for nuclear factor-κB	—
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RRP	rapid radiographic progression	—
SD	standard deviation	標準偏差
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

1. 添付文書（案）

次ページ以降に添付文書（案）を示す。

20059406

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

生物由来製品、劇薬、处方箋医薬品*

プラリア®皮下注60mgシリンジ

PRALIA® SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

デノスマブ(遺伝子組換え)注

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	22500AMX00870
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年6月
効能追加	20年月
国際誕生	2010年5月

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.低カルシウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3.妊娠又は妊娠している可能性のある婦人(「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1.組成

1シリンジ中に次の成分を含有

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

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

2.製剤の性状

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

注)蛋白質性の粒子を含むことがある。

【効能・効果】

1.骨粗鬆症

** 2.関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

【効能・効果に関する使用上の注意】

1.骨粗鬆症

日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

** 2.関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

- (1)本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。
- (2)臨床試験(投与期間:1年間)において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

【用法・用量】

1.骨粗鬆症

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

** 2.関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

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

**〈用法・用量に関する使用上の注意〉

本剤を関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制に使用する場合には次の点に注意すること。

- 1.メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。
- 2.6ヵ月に1回の投与においても、関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の增量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のペネフィットとリスクを勘案した上で、3ヵ月に1回の投与を考慮すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

(2)重度の腎機能障害のある患者[使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。]

2.重要な基本的注意

(1)本剤はランマークと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。

** (2)骨粗鬆症を合併している関節リウマチ患者で、本剤以外の骨粗鬆症治療薬が使用されている場合、これらの薬剤について投与継続の要否を検討すること。

** (3)関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制目的として本剤を使用する場合には、関節リウマチの薬物治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

(4)本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。

(5)本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。ただし、腎機能障害患者や、既に活性型ビタミンDを使用している患者においては、適宜、活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を調整すること。また、投与開始後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。

なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された(「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)。また、市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。

(6)骨粗鬆症の場合、骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。

*(7)顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により発現率が増加する可能性がある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要に

なった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。

- (8) 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カ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。
- *(9) 骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、本剤治療中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。
- (10) 本剤のシリジン注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

〈骨粗鬆症〉

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

[承認時]

**〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉

関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例651例中152例(23.3%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、慢性胃炎16例(2.5%)、低カルシウム血症14例(2.2%)等であった。

[承認時]

(1) 重大な副作用

- ** 1) 低カルシウム血症(1.4%)：QT延長、痙攣、テタニー、しづれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。
- 2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(0.1%)：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 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) 治療中止後の多発性椎体骨折(頻度不明^(注))：骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、多発性椎体骨折があらわれることがある（「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照）。
- 6) 重篤な皮膚感染症(頻度不明^(注))：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^(注)
** 血 液 皮 膚	貧血 湿疹	白血球減少	
** 代 謝 内 分 泌	低リン酸血症		血中副甲状腺ホルモン増加
精神神経系		めまい	
循 環 器	高血圧		
** 呼 吸 器	鼻咽頭炎		
** 消 化 器	胃炎、口内炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、口腔ヘルペス、歯肉炎、恶心、嘔吐	
** 筋 骨 格 系	背部痛	関節痛、四肢痛、筋骨格痛	
** 肝 臓	肝機能異常、γ-GTP上昇	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	
** 腎 臓		尿蛋白陽性	
** そ の 他		注射部位反応（疼痛、腫脹、紅斑等）、発熱、白内障、倦怠感、ほてり	薬物過敏症、末梢性浮腫、無力症

注)自発報告又は海外において認められている副作用のため
頻度不明。

4. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

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

5. 小児等への投与

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

注)RANKL : receptor activator for nuclear factor-κB ligand

** 6. 過量投与

承認時までの国内外臨床試験において、本剤210mg(6ヵ月に1回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
(2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
(3) 前処置：
1) 患者への投与前に冷蔵保存(2～8°C)下から室温に戻した後、使用すること。
2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリジンから気泡を抜かないこと。

8. その他の注意

- ** (1) 骨粗鬆症承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の産生は認められなかった。
- (2) 骨粗鬆症の場合、男性患者に対する使用経験は少ない(「臨床成績」の項参照)。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与¹⁾

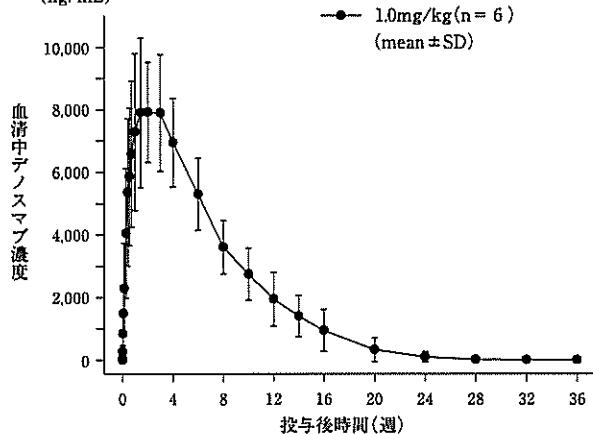
健康な日本人閉経後女性に本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを表に示す。デノスマブは0.03~3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではCmax及びAUCはほぼ用量に比例して增加了。本剤1.0mg/kgを単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移を図に示す。

血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

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

a) 中央値(最小値~最大値) mean ± SD

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



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

(2) 反復投与

1) 骨粗鬆症²⁾

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

2) 関節リウマチ³⁾

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

2. 吸収⁴⁾

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

(日本人及び外国人データ)

3. 分布、代謝、排泄(参考: サル)^{5,6)}

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⁷⁾

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

【臨床成績】

1. 骨折発生率⁸⁾

原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第III相二重盲検試験において、デノスマブ群[472例(女性449例、男性23例)]及びプラセボ群[480例(女性456例、男性24例)]の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ3.6%、10.3%であり(相対リスク減少率66%)、プラセボに対して有意な骨折抑制効果が確認された(p=0.0001)。

さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与によるデノスマブ群(472例)の椎体骨折発生率(累積)は、3.8%であった。3年間投与時の1年ごとの椎体骨折粗発生率は1年目1.9%、2年目1.6%、3年目0.3%であった。なお、本試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。

国内第III相臨床試験における骨折発生率

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

a) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪(主要評価項目)

b) 新規椎体骨折のみ

c) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が2椎体以上

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

2. 骨密度⁸⁾

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

国内第III相臨床試験における骨密度変化率

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

** 3. 関節リウマチ⁹⁾

csDMARDs治療中の関節リウマチ患者を対象とした第III相二重盲検比較試験で投与12ヵ月後の関節破壊の進展防止を、手及び足のX線画像所見(modified Total Sharp Score : mTSS、並びにmTSSの構成要素である骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア)により評価した。結果は次表のとおりであり、デノスマブ60mgを6ヵ月に1回投与した群(Q6M群)、3ヵ月に1回投与した群(Q3M群)のいずれにおいても、プラセボ群に比べてmTSSの悪化が有意に抑制された(van Elteren順位検定、Q6M群: p=0.0235、Q3M群: p=0.0055)。なお、本剤は関節裂隙狭小化スコアへは影響せず、主に骨びらんスコアの悪化を抑制することが示唆された。

投与12ヵ月後のACR20改善率は、Q6M群、Q3M群、プラセボ群でそれぞれ35.8%(72/201例)、32.7%(67/205例)、30.3%(64/211例)であり、本剤群とプラセボ群で差は認められなかつた。なお、本試験では、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。ただし、活性型ビタミンDを使用していた患者では、カルシウム投与の必要性が判断され、投与量が適宜調整された。

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

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

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

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

* 4 . 治療中止後の骨吸収マーカー、骨密度及び骨折発生率
閉経後低骨密度患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験¹⁰⁾において、骨吸収マーカーである血清中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド濃度は、治療中(最終投与から6ヵ月目まで)は投与前より低値で維持されたが、治療中止後3ヵ月及び6ヵ月目(最終投与からそれぞれ9ヵ月及び12ヵ月目)にはそれぞれ投与前の1.3倍及び1.6倍(中央値)に増加した後、治療中止後18ヵ月目(最終投与から24ヵ月目)に投与前と同程度まで低下した。腰椎骨密度は、治療中止後12ヵ月目(最終投与から18ヵ月目)に投与前と同程度まで低下した。

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

【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IgG2モノクローナル抗体である。

1 . 骨吸収抑制¹²⁾

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

2 . 骨密度に対する影響

デノスマブが結合するキメラ型RANKLを発現させた遺伝子組換えマウス(ヒトRANKLノックインマウス)にデノスマブを10mg/kgの用量で週1回、3週間反復皮下投与すると、骨吸収マーカーである血清中TRAP5b濃度が有意に低下し、骨密度が増加した¹³⁾。また、卵巣摘出カニクイザルにデノスマブを25又は50mg/kgの用量で月1回、16ヵ月間反復皮下投与すると、海綿骨及び皮質骨の骨密度及び骨強度が増加し、骨量と骨強度には正の相関関係が認められた¹⁴⁾。

3 . 骨折治癒に及ぼす影響¹⁵⁾

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

** 4 . 関節炎に及ぼす影響^{16,17,18)}

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

5 . 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^{a)}を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である¹⁹⁾。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する²⁰⁾。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられる^{13,14,21)}。

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】

プラリア皮下注60mgシリンジ (1 mL) 1本

【主 要 文 献】

1) Kumagai Y, et al. : Bone. 2011 ; 49(5) : 1101-1107

2) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態

** 3) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態

4) 社内資料：健常被験者、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

5) 社内資料：¹²⁵I標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおける吸収、分布及び排泄

6) 社内資料：¹²⁵I標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおけるQWBA試験

7) Block GA, et al. : J Bone Miner Res. 2012 ; 27(7) : 1471-1479

8) 社内資料：ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験

** 9) 社内資料：ビタミンDとカルシウムにて併用治療している関節リウマチ患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験

*10) Bone HG, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2011 ; 96(4) : 972-980

*11) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続試験の追跡調査結果

12) 社内資料：カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験

13) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res. 2009 ; 24(2) : 182-195

14) Ominsky MS, et al. : Bone. 2011 ; 49(2) : 162-173

15) Gerstenfeld LC, et al. : J Bone Miner Res. 2009 ; 24(2) : 196-208

**16) 社内資料：ラットコラーゲン誘発関節炎モデルでのOPG-Fcの作用

**17) Stolina M, et al. : J Bone Miner Res. 2005 ; 20(10) : 1756-1765

**18) Stolina M, et al. : Arthritis Res Ther. 2009 ; 11(6) : R187

19) Lacey DL, et al. : Cell. 1998 ; 93(2) : 165-176

20) 社内資料：デノスマブのRANKLに対する結合試験

21) Kostenuik PJ, et al. : Bone. 2011 ; 49(2) : 151-161

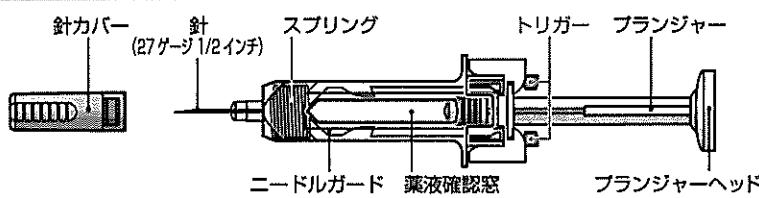
【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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



プラリア[®] 針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法

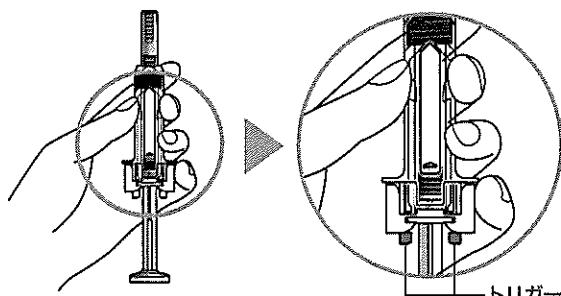
【各部名称】



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

【取扱い方法】

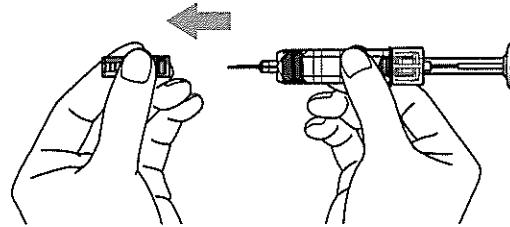
1 シリンジ・薬液確認



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

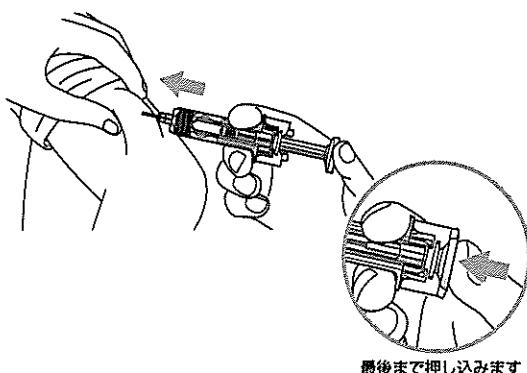
* 薬液は無色～淡黄色です。
* 薬剤の損失を防ぐためにシリンジから気泡を抜かないでください。
* 室温に戻した後、使用してください。

2 鈎カバーの取り外し



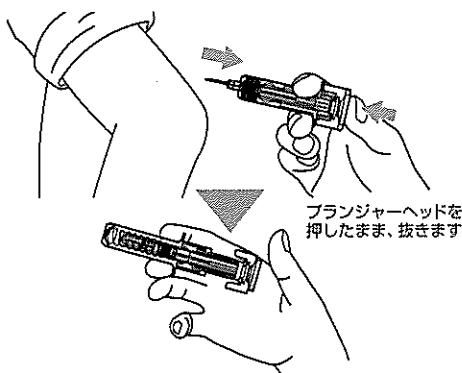
- 投与準備が整ったら、鈎カバーをシリンジ本体からまっすぐに引き離します。
- 取り外す際、針、プランジャー、プランジャーへッドには触れないでください。
- 投与前にニードルガードが起動してしまった場合は、使用を中止してください。

3 薬液投与の開始



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

4 薬液投与の完了



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

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

※ 使用後は、分解せずにそのまま適切に廃棄してください。

2. 添付文書（案）の設定根拠

効能・効果、用法・用量、使用上の注意は、申請時の最新の添付文書（2015年4月改訂第4版）を基本として、関節リウマチ患者を対象とした第III相試験及び第II相試験に基づき設定した。

2.1 効能・効果の設定根拠

効能・効果（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が本申請の追加事項）。メトトレキサートを含むDMARDs治療下の関節リウマチ患者を対象としてデノスマブ60mg6カ月に1回又は60mg3カ月に1回を投与したときの有効性を検証した結果、関節破壊の指標であるmTSSの変化量は有意に小さく、デノスマブ投与による関節破壊の進展抑制効果が検証された。その効果は、骨びらんの進行抑制に基づくものであることが確認されたことから、本申請で追加する効能・効果としては「関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制」とすることが妥当であると判断した。

効能・効果（案）	
<u>1.</u>	骨粗鬆症
<u>2.</u>	関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制
効能・効果に関連する使用上の注意	
<u>1.</u>	骨粗鬆症 日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 <u>2.</u> 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 (1) 本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。 (2) 臨床試験（投与期間：1年間）において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

2.2 用法・用量の設定根拠

用法・用量（案）としては以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が本申請の追加事項）。

用法・用量（案）	
<u>1.</u>	骨粗鬆症 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6カ月に1回、皮下投与する。
<u>2.</u>	関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6カ月に1回、皮下投与する。なお、6カ月に1回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3カ月に1回、皮下投与することができる。

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制に使用する場合には次の点に注意すること。

1. メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。
2. 6カ月に1回の投与においても、関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の增量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のベネフィットとリスクを勘案した上で、3カ月に1回の投与を考慮すること。

関節リウマチ患者を対象に実施した北米 RA P2 試験では、60 mg Q6M で骨びらんの抑制が認められ、用量を 180 mg Q6M に増量しても骨びらんの抑制作用に大きな差は認められなかった。そのため、デノスマブは 60 mg から関節破壊抑制効果を有することが示された。血清デノスマブトラフ濃度と骨びらん抑制効果の関係から、トラフ濃度が高い被験者では骨びらんの進行がみられなかつたため、日本 RA P2 試験では投与間隔が異なる 3 群（60 mg Q6M、60 mg Q3M、60 mg Q2M）及びプラセボで比較を行つた。

日本 RA P2 試験では、いずれのデノスマブ投与群でもプラセボ群に対し統計学的に有意な骨びらんの進展抑制を示した。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q6M 群では骨びらんの進展抑制が弱い傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、Q3M 又は Q2M の方が有効性が高い可能性があると考えられた。さらに用法・用量の検討をするため、日本 RA P3 試験では 60 mg Q6M 群、60 mg Q3M 群、及びプラセボの 3 群で比較を行つた。

日本 RA P3 試験では、デノスマブの各投与群で明確な関節破壊抑制効果が認められ、平均スコア変化量は Q3M 群、Q6M 群の順に小さかつた。TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合及び TSS のベースラインからの変化量が 5 以上である RRP (rapid radiographic progression: RRP) を示した被験者の割合を含めて検討した結果、Q3M 群は Q6M 群に比し、関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められた。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q3M 群では Q6M 群に比して骨びらん抑制及び関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg Q3M の投与法の方がデノスマブ 60 mg Q6M の投与法に比して有効性が高い可能性があると考えられた。

TSS、骨びらんスコアの平均変化量は一貫して 6 カ月に 1 回投与に比し、3 カ月に 1 回投与で小さく、また、日本 RA P3 試験（二重盲験期）と日本 RA P2 試験の併合解析の多くのサブグループ解析の結果からも、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対して Q3M 群では Q6M 群に比し、関節破壊抑制効果が高い傾向が認められたことから、患者の状態によっては 6 カ月に 1 回投与では十分な関節破壊抑制効果が得られない可能性が示唆された。

安全性は、プラセボと比較して 6 カ月に 1 回投与と 3 カ月に 1 回投与のいずれのレジメンでも安全性プロファイルに大きな違いはなく、投与間隔依存的に増加する有害事象は認められなかつた。また、3 カ月に 1 回投与では次回デノスマブ投与時までに血清中カルシウム値の平均値は、投与前値までは回復しなかつたものの、ほとんどの被験者の血清中カルシウム

値は正常範囲内であり、著しい血清中カルシウム低値を示した被験者は認められなかった。既承認適応症の添付文書で注意喚起されているように、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し、投与後も血清中カルシウム値の変動に注意することにより、低カルシウム血症はマネジメント可能であると考える。

デノスマブ 60 mg 6カ月に1回投与、3カ月に1回投与のいずれのレジメンも関節破壊の抑制効果が認められ、安全性プロファイルはプラセボと比較して大きな違いはなかった。しかし、6カ月に1回投与では関節破壊抑制効果が十分ではない被験者が存在したことから、2つのレジメンを医療現場で選択可能にする必要があると考える。したがって、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案し、関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合には、ベネフィットとリスクを考慮した上で、3カ月に1回投与を考慮することを推奨する。また、日本RAP2試験ではメトトレキサート、日本RAP3試験ではメトトレキサートを含むDMARDs治療下の関節リウマチ患者を対象として臨床試験を実施し、本剤では明らかな抗炎症効果が認められなかったため、他の抗リウマチ薬と併用することを「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

以上を総合して、有効性及び安全性の観点から、用法・用量を「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6カ月に1回、皮下投与する。なお、6カ月に1回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3カ月に1回、皮下投与することができる。」と設定することは適切であると考える。

2.3 使用上の注意の設定根拠

表1.8.2-1に本剤の使用上の注意（案）（下線部が添付文書第4版からの変更箇所）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬発第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）、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）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、及び類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2-1 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）（1/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	変更箇所なし
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者 [低カルシウム血症が発現するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。] (2) 重度の腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤はランマークと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。 (2) 骨粗鬆症を合併している関節リウマチ患者で、本剤以外の骨粗鬆症治療薬が使用されている場合、これらの薬剤について投与継続の要否を検討すること。 (3) 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制を目的として本剤を使用する場合には、関節リウマチの薬物治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。 (4) 本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。 (5) 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。ただし、腎機能障害患者や、既に活性型ビタミンDを使用している患者においては、適宜、活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を調整すること。また、投与開始後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しひれ、失見当識等の症状に注意すること。 なお、本剤の国内第III相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。また、市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。 (6) 骨粗鬆症の場合、骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与しているものもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 (7) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により発現率が増加する可能性がある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p>	<p>変更箇所なし</p> <p>(2) 既承認適応症を合併している RA 患者では骨粗鬆症の治療を目的とした骨粗鬆症治療薬の投与継続の要否を検討する必要があるため、注意喚起を追加 (3) 適正使用の観点から追加 (6) 既承認適応症に対する注意であることを明確にするための記載整備 (7) 2017年4月20日付けの既承認適応症での添付文書改訂に伴い追記</p>

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

表 1.8.2-1 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）（2/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
(8) 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カ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後には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。	(9) 2017年4月20日付けの既承認適応症での添付文書改訂に伴う追記
(9) 骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、本剤治療中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。	
(10) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム(ラテックス)を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
3. 副作用 〈骨粗鬆症〉 骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相臨床試験において、総症例881例中159例(18.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、低カルシウム血症7例(0.8%)、背部痛7例(0.8%)、γ-GTP上昇7例(0.8%)、高血圧7例(0.8%)、湿疹6例(0.7%)、関節痛5例(0.6%)等であった。[承認時] 〈関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制〉 関節リウマチ患者を対象とした国内第III相臨床試験において、総症例651例中152例(23.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、慢性胃炎16例(2.5%)、低カルシウム血症14例(2.2%)等であった。[承認時]	4. 副作用 本項には、日本RAP3試験の成績をもとに記載した。
(1) 重大な副作用 1) 低カルシウム血症(1.4%)：QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。 2) 頸骨壊死・頸骨骨髓炎(0.1%)：頸骨壊死・頸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) 治療中止後の多発性椎体骨折(頻度不明 ^{注)} ：骨粗鬆症患者において、本剤治療中止後、多発性椎体骨折があらわれることがある（「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照）。 6) 重篤な皮膚感染症(頻度不明 ^{注)} ：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	1) 日本RAP3試験の成績を含めて、頻度を改訂した。 5) 2017年4月20日付けの既承認適応症での添付文書改訂に伴う追記

1.8 添付文書（案）

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

表 1.8.2-1 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）（3/4）

使用上の注意（案）				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。				(2) その他の副作用 既承認適応症の成績に日本RA P3 試験の成績を合算して算出した。また、2017年4月20日付けの既承認適応症での添付文書改訂に伴い事象を追記した。																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5～2%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^(注)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血 液</td> <td>貧 血</td> <td>白 血 球 減 少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮 膚</td> <td>湿 痤</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代 謝</td> <td>低 リン 酸 血 症</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>内 分 泌</td> <td></td> <td></td> <td>血 中 副 甲 状 腺 ホ ル モ ン 増 加</td> </tr> <tr> <td>精 �神 神 経 系</td> <td></td> <td>めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循 環 器</td> <td>高 血 壓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼 吸 器</td> <td>鼻 咽 頭 炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>胃 炎、口 内 炎、歯 周 炎、胃 食 道 逆 流 性 疾 患</td> <td>上 腹 部 痛、口 腔 へ ル ベ 斯、歯 肉 炎、 悪 心、嘔 吐</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋 骨 格 系</td> <td>背 部 痛</td> <td>関 节 痛、四 肢 痛、 筋 骨 格 痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>肝 機能 异 常、γ -GTP 上 升</td> <td>ALT (GPT) 上 升、AS (GOT) 上 升</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎 臓</td> <td></td> <td>尿 蛋 白 陽 性</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td></td> <td>注射 部 位 反 応 (疼 痛、腫 脹、紅 斑 等)、 発 热、白 内 障、倦 怠 感、ほ て り</td> <td>薬 物 過 敏 症、末梢 性 浮 脹、無 力 症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^(注)	血 液	貧 血	白 血 球 減 少		皮 膚	湿 痤			代 謝	低 リン 酸 血 症			内 分 泌			血 中 副 甲 状 腺 ホ ル モ ン 増 加	精 �神 神 経 系		めまい		循 環 器	高 血 壓			呼 吸 器	鼻 咽 頭 炎			消 化 器	胃 炎、口 内 炎、歯 周 炎、胃 食 道 逆 流 性 疾 患	上 腹 部 痛、口 腔 へ ル ベ 斯、歯 肉 炎、 悪 心、嘔 吐			筋 骨 格 系	背 部 痛	関 节 痛、四 肢 痛、 筋 骨 格 痛			肝 臓	肝 機能 异 常、γ -GTP 上 升	ALT (GPT) 上 升、AS (GOT) 上 升			腎 臓		尿 蛋 白 陽 性			そ の 他		注射 部 位 反 応 (疼 痛、腫 脹、紅 斑 等)、 発 热、白 内 障、倦 怠 感、ほ て り	薬 物 過 敏 症、末梢 性 浮 脹、無 力 症		
	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^(注)																																																										
血 液	貧 血	白 血 球 減 少																																																											
皮 膚	湿 痤																																																												
代 謝	低 リン 酸 血 症																																																												
内 分 泌			血 中 副 甲 状 腺 ホ ル モ ン 増 加																																																										
精 �神 神 経 系		めまい																																																											
循 環 器	高 血 壓																																																												
呼 吸 器	鼻 咽 頭 炎																																																												
消 化 器	胃 炎、口 内 炎、歯 周 炎、胃 食 道 逆 流 性 疾 患	上 腹 部 痛、口 腔 へ ル ベ 斯、歯 肉 炎、 悪 心、嘔 吐																																																											
筋 骨 格 系	背 部 痛	関 节 痛、四 肢 痛、 筋 骨 格 痛																																																											
肝 臓	肝 機能 异 常、γ -GTP 上 升	ALT (GPT) 上 升、AS (GOT) 上 升																																																											
腎 臓		尿 蛋 白 陽 性																																																											
そ の 他		注射 部 位 反 応 (疼 痛、腫 脹、紅 斑 等)、 発 热、白 内 障、倦 怠 感、ほ て り	薬 物 過 敏 症、末梢 性 浮 脹、無 力 症																																																										
注)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。																																																													
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				変更箇所なし																																																									
(1)妊娠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。]																																																													
5. 小児等への投与				変更箇所なし																																																									
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL ^(注) を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。]																																																													
注) RANKL : receptor activator for nuclear factor-κB ligand																																																													
6.過量投与 承認時までの国内外臨床試験において、本剤210mg(6ヵ月に1回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。				効能・効果の追加に伴う記載整備																																																									

表 1.8.2-1 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）（4/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。</p> <p>(3) 前処置：</p> <p>1) 患者への投与前に冷蔵保存(2~8°C)下から室温に戻した後、使用すること。</p> <p>2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。</p>	変更箇所なし
<p>8. その他の注意</p> <p>(1) <u>骨粗鬆症承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の產生は認められなかった。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の產生は認められなかった。</u></p> <p>(2) <u>骨粗鬆症の場合、男性患者に対する使用経験は少ない（「臨床成績」の項参照）。</u></p>	<p>(1) 日本RAP3試験及び日本RAP2試験の成績を記載した</p> <p>(2) 既承認適応症に対する注意であることを明確にするための記載整備</p>

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

1.12-1-1 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
3.2.S	原薬
3.2.P	製剤
3.2.A	その他
3.3	参考文献

デノスマブ

1.12 添付資料一覧

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考 の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 球形試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1 Temporal changes in bone erosions, RANKL and TRACP-5b in affected joints and serum of Lewis rats during progression of adjuvant-induced (males) or collagen-induced (females) inflammatory arthritis	[REDACTED]	[REDACTED]	年 [REDACTED] 月～ 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国外	参考
4.2.1.1-2 Rat OPG-Fc: Collagen-induced rheumatoid arthritis (CIA) efficacy model in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	国外	評価
4.2.1.1-2 NON-GLP FINAL REPORT AMENDMENT NO. 01	[REDACTED]	[REDACTED]	年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	国外	評価
4.2.1.1-2 FINAL REPORT AMENDMENT NO. 02	[REDACTED]	[REDACTED]	年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	国外	評価
4.2.1.1-3 Effect of RANKL inhibition by OPG-Fc on systemic and local bone loss and bone erosions in Lewis rats with established adjuvant-induced (males) or collagen-induced (females) inflammatory arthritis	[REDACTED]	[REDACTED]	年 [REDACTED] 月～ 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国外	参考
4.2.1.1-4 Comparison of anti-resorptive (RANKL inhibition by OPG) and anti-inflammatory (anti-TNF- α and anti-IL-1) treatment effects on parameters of bone loss and systemic inflammation in adjuvant-induced and collagen-induced rat arthritis models (AIA and CIA)	[REDACTED]	[REDACTED]	年 [REDACTED] 月～ 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国外	参考
4.3 参考文献						
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献						
4.3.1-1 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. <i>J Bone Miner Res.</i> 2009;24(2):182-95.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-2 Kostenuik PJ, Smith SY, Jolette J, et al. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody. <i>Bone</i> 2011;49:151-61.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-3 一般社団法人日本リウマチ学会編 関節リウマチ診療ガイドライン2014. メディカルレビュー社, 2014.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-4 「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について、薬食審査第0217001号（平成18年2月17日）	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-5 Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. <i>Cell</i> . 1997;89(2):309-19.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-6 Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. <i>Genes Dev.</i> 1998;12(9):1260-8.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-7 Stolina M, Adamu S, Ominksy M, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. <i>J Bone Miner Res.</i> 2005;20(10):1756-65.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.1-8 Stolina M, Scheit G, Dwyer D, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNFalpha or anti-IL-1 therapies. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2009;11(6):R187	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4.3.2-1 Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. <i>Cell</i> . 1998;93(2):165-76.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.2-2 Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. <i>Am J Pathol.</i> 2000;157(2):435-48.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.2-3 「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について、薬食審査第0217001号（平成18年2月17日）	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.2-4 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. <i>J Bone Miner Res.</i> 2009;24(2):182-95.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.2-5 Stolina M, Adamu S, Ominksy M, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. <i>J Bone Miner Res.</i> 2005;20(10):1756-65.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.3.2-6 Stolina M, Scheit G, Dwyer D, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNFalpha or anti-IL-1 therapies. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2009;11(6):R187	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

資料番号	タイトル
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報道類 (国内/国外)	評価/参考の別
5.2 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						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	ELISA for the Quantification of AMG 162 in human serum by a validated method for clinical study AMG162-D-J201	[REDACTED]	不明～ 年月日	[REDACTED]	国外	
5.3.3 臨床薬物動態(PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 162 Administered Subcutaneously to Japanese Postmenopausal Women	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国内	参考
5.3.3.1-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single- and Multiple-dose Phase I Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AMG 162 When Administered Subcutaneously or Intravenously to Healthy Postmenopausal Women	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国外	参考
5.3.3.1-3	Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Postmenopausal Women	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国外	参考
5.3.3.1-4	Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Men 50 Years and Older	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国外	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	The Effects of Denosumab on the Pharmacokinetics of Etanercept in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Rheumatoid Arthritis	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国外	参考
5.3.3.2-1	[REDACTED]、他1施設	[REDACTED]	日～ 年月日	[REDACTED]		
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	DMARDs治療中の関節リウマチ患者を対象としたAMG 162 (デノスマブ) のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験(第III相)	[REDACTED]	2013年10月 日～ 年月日	[REDACTED]	国内	評価
5.3.5.1-2	メトトレキサート(MTX)治療中の関節リウマチ患者を対象としたAMG 162 (デノスマブ) の用量反応試験(第II相)	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国内	評価
5.3.5.1-3	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国外	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1 デノスマブ申請用併合解析結果	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis	[REDACTED]	年月～ 年月	[REDACTED]	国外	参考
5.3.5.4-2	[REDACTED]、他177施設	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	Denosumab Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Number 10	[REDACTED]	2015年9月27 日～2016年9月26日	[REDACTED]	国外	
5.3.6-2	プラリア第6回 安全性定期報告	[REDACTED]	2015年3月27 第一三共 日～2015年9月26日	[REDACTED]	国内	
5.3.7 患者データー観察及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
5.3.7.4 臨床検査異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を直列に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5.4 参考文献						
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献						
5.4.1-1	厚生労働省研究班. 関節リウマチの診療マニュアル(改訂版): 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン. 財団法人日本リウマチ財団; 2004. p.10-16, 52-53, 58-70, 84-104.					
5.4.1-2	厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会. リウマチ・アレルギー対策委員会 報告書. 2011.					
5.4.1-3	Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The american college of rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1992;35(5):498-502.					
5.4.1-4	川合眞一. 慢性関節リウマチとQuality of Life. リウマチ. 1995;35(3):609-20.					
5.4.1-5	van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67(9):1267-70.					
5.4.1-6	Russell AS. Quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2008;26(10):831-46.					
5.4.1-7	Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. <i>J Rheumatol.</i> 1989;16(5):585-91.					
5.4.1-8	Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. <i>J Rheumatol.</i> 1992;19(11):1655-8.					
5.4.1-9	Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis register with a review of the literature. II. Outcome at three years. <i>Rheumatology.</i> 2000;39(9):939-49.					
5.4.1-10	Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, et al. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2003;62(7):611-6.					
5.4.1-11	Hulsmans HMJ, Jacobs JWG, van der Heijde DMFM, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2000;43(9):1927-40.					
5.4.1-12	Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. <i>Arthritis Rheum.</i> 1998;41(9):1571-82.					
5.4.1-13	Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor α treatment. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002;46(7):1744-53.					
5.4.1-14	Geusens P, Landewe R, Chen D, et al. Receptor activator of the nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) in serum is related to bone density, cartilage breakdown and inflammation in early active rheumatoid arthritis. ASBMR 24th Annual Meeting. <i>J Bone Miner Res.</i> 2002;17 Suppl 1:S386 (SU417).					
5.4.1-15	Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. <i>Nature.</i> 2003;423(6937):337-42.					
5.4.1-16	Schett G. Erosive arthritis. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2007;9 Suppl 1:S2.					
5.4.1-17	一般社団法人日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン2014. メディカルレビュー社; 2014. p.44-45.					
5.4.1-18	Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010;69(4):631-7.					
5.4.1-19	Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1988;31(3):315-24.					
5.4.1-20	Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008;59(6):762-84.					
5.4.1-21	Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010;69(6):964-75.					
5.4.1-22	公益社団法人日本リウマチ友の会編. リウマチ白書 リウマチ患者の実態<総合編>. 2015. p.26-27, 30-31.					
5.4.1-23	Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50(1):36-42.					
5.4.1-24	Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. <i>Br J Rheumatol.</i> 1996;35(12):1263-8.					
5.4.1-25	Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. <i>Lancet.</i> 2014;383(9914):321-32.					
5.4.1-26	Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL I study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014;73(3):536-43.					
5.4.1-27	van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. <i>Lancet.</i> 2012;379(9827):1712-20.					
5.4.1-28	Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs-a multicenter, double-blind, parallel-group trial. <i>Mod Rheumatol.</i> 2011;21(5):458-68.					
5.4.1-29	Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, et al. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. <i>Mod Rheumatol.</i> 2009;19(5):478-87.					

デノスマブ

1.12 添付資料一覧

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5.4.1-30	Svenson M, Geborek P, Saxne T, et al. Monitoring patients treated with anti-TNF- α biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. <i>Rheumatology</i> . 2007;46(12):1828-34.					
5.4.1-31	Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. <i>Nature</i> . 1999;402(6759):304-9.					
5.4.1-32	宗圓聰. 関節リウマチの合併症 骨粗鬆症. 日本臨牀. 2010;68 Suppl 5:540-4.					
5.4.1-33	Vasteneger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> . 2009;48(9):1114-21.					
5.4.1-34	Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> 2012;51 Suppl 5:v3-11.					
5.4.1-35	Favalli EG, Becciolini A, Biggioggero M. Structural integrity versus radiographic progression in rheumatoid arthritis. <i>RMD Open</i> . 2015;1 Suppl 1:e000064.					
5.4.1-36	Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> . 2000;39(2):122-32.					
5.4.1-37	Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). <i>Mod Rheumatol</i> . 2014;24(1):33-40.					
5.4.1-38	Yoshida K, Radner H, Mjaavatten MD, et al. Incidence and predictors of biological antirheumatic drug discontinuation attempts among patients with rheumatoid arthritis in remission: a CORRONA and ninJa collaborative cohort study. <i>J Rheumatol</i> . 2015;42(12):2238-46.					
5.4.1-39	竹内勤. 日本における関節リウマチに対する生物学的製剤の現状と問題点. 日本国科学会雑誌. 2009;98(4):883-9.					
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献						
5.4.2-1	Pettit AR, Ji H, von Stechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. <i>Am J Pathol</i> . 2001;159(5):1689-99.					
5.4.2-2	Scheit G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. <i>Nat Clin Pract Rheumatol</i> . 2005;1(1):47-54.					
5.4.2-3	van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 1992;35(1):26-34.					
5.4.2-4	Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 1971;14(6):706-20.					
5.4.2-5	Lassere M, McQueen F, Østergaard M, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RAMRIS score. <i>J Rheumatol</i> . 2003;30(6):1366-75.					
5.4.2-6	Hochberg Y. A sharper bonferroni procedure for multiple tests of significance. <i>Biometrika</i> . 1988;75(4):800-2.					
5.4.2-7	厚生労働省研究班. 関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン. 財団法人日本リウマチ財団; 2004. p.10-16, 52-53, 58-70, 84-104.					
5.4.2-8	Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. <i>Arthritis Rheum</i> . 2010;62(9):2569-81.					
5.4.2-9	Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010;69(9):1589-95.					
5.4.2-10	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター編. 膠原病・リウマチ診療. 2nd ed. メジカルビュー社; 2007. p.46.					
5.4.2-11	Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007;66(9):1162-7.					
5.4.2-12	Goochoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005;52(11):3381-90.					
5.4.2-13	Smolen JS, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006;54(3):702-10.					
5.4.2-14	Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. <i>Arthritis Rheum</i> . 2002;46(6):1443-50.					
5.4.2-15	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006;54(1):26-37.					
5.4.2-16	Shirley E. A non-parametric equivalent of Williams' test for contrasting increasing dose levels of a treatment. <i>Biometrics</i> . 1977;33(2):386-9.					
5.4.2-17	Williams DA. A note on Shirley's nonparametric test for comparing several dose levels with a zero-dose control. <i>Biometrics</i> . 1986;42(1):183-6.					
5.4.2-18	Noether GE. Sample size determination for some common nonparametric tests. <i>J Am Stat Assoc</i> . 1987;82(398):645-7					

1.12 添付資料一覧

デノスマブ

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

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
5.3.1.1	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
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.3	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
5.3.5.2	非対照試験報告書