

denosumab (genetical recombination) (JAN)
デノスマブ（遺伝子組換え）
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤

399

【基本電子添文】 プラリア皮下注シリンジ2023年11月改訂,
ランマーク皮下注2021年7月改訂, プラリアHI皮下注シリン
ジ・ランマークHI皮下注シリンジ2025年2月作成

【製品】 規制等：[生物][劇][処方] 《ランマーク皮下注
120mg 2012.01.18承認》
プラリア Pralia 皮下注シリンジ60mg HI皮下注シリンジ60mg
0.5mL（第一三共）
ランマーク Ranmark 皮下注120mg HI皮下注シリンジ120mg
1.0mL（第一三共）

【組成】〔注射液：プラリア（標準製剤）〕：1シリンジ
（1mL）中60mg。pH：5.0～5.5 浸透圧比：1.0～1.2
〔注射液：プラリアHI（高濃度化製剤）〕：1シリンジ
（0.5mL）中60mg。pH：4.8～5.4 浸透圧比：1.0～1.3
〔注射液：ランマーク（標準製剤）〕：1バイアル（1.7mL）中
120mg。pH：5.0～5.5 浸透圧比：1.0～1.2
〔注射液：ランマークHI（高濃度化製剤）〕：1シリンジ
（1.0mL）中120mg。pH：4.8～5.4 浸透圧比：1.0～1.3
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

【効能・効果】〔プラリア〕：①骨粗鬆症 ②関節リウマチに
伴う骨びらの進行抑制。**効能関連注意** 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 ②関節リウマチに伴う骨びらの進行
抑制 ③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、画像検査で骨びらの
進行が認められる場合に使用する ④臨床試験（投与期間：
1年間）において、骨びら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（臨床成績①⑥
参照）

〔ランマーク〕：①多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転
移による骨病変 ②骨巨細胞腫。**効能関連注意**：骨巨細胞腫
①骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する有効性及
び安全性は確立していない（特定背景関連注意⑥④⑤⑥、臨床成
績①⑥⑦④参照） ②患者の年齢、体重等について、臨床成績の
項の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解した上で、
適応患者の選択を行う（臨床成績①⑥⑦④参照）

【用法・用量】 デノスマブ（遺伝子組換え）として
〔プラリア〕：①骨粗鬆症：60mgを6ヵ月に1回、皮下注 ②
関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制：60mgを6ヵ月に1
回、皮下注。なお、6ヵ月に1回の投与においても、骨びらの
進行が認められる場合には、3ヵ月に1回、皮下注できる。**用法
関連注意**：関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制 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
②6ヵ月に1回の投与においても、関節の画像検査で骨びらの
進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の増量等、
より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のベネ
フィットとリスクを勘案した上で、3ヵ月に1回の投与を考慮す
る

〔ランマーク〕：①多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転
移による骨病変：120mgを4週間に1回、皮下注 ②骨巨細胞
腫：120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間
に1回、皮下注。**用法関連注意** ①本剤によるグレード3又は4
の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を
考慮する（グレードはCTCAEに準じる） ②本剤による重篤な
低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム
値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg
（骨巨細胞腫の場合は600mg）及び天然型ビタミンDとして400
I.U.の投与を行う。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンD
の活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビ
タミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カ
ルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整
する（警告①④a、臨床成績①④a⑦④⑤⑥⑦④参照）

【警告】〔ランマーク〕：①効能共通 ③本剤の治療開始後
数日から、重篤な低カルシウム血症が現れることがあり、死
亡に至った例が報告されている。投与に際しては、頻回に血
液検査を行い、観察を十分に行う。本剤による重篤な低カル
シウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が
高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもと
に本剤を投与する（用法関連注意②参照） ④重度の腎機能
障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、
慎重に投与する（特定背景関連注意②参照） ⑤本剤投与後
に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及び
ビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カル
シウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行
う（重大な副作用④⑦参照） ②骨巨細胞腫：投与は、緊急
時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及
び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切
と判断される症例についてのみ行う

【禁忌】〔プラリア〕：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
①⑥、重大な副作用④参照） ③妊婦又は妊娠している可能
性のある女性（特定背景関連注意④参照）
〔ランマーク〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある
患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景
関連注意④参照）

〔プラリア〕：【重要な基本的注意】①効能共通 ④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 ⑤本剤開始前に血清補正カル
シウム値を確認する。低カルシウム血症のある患者は、投与前
に低カルシウム血症を治療する（禁忌②、特定背景関連注意
①④a、重大な副作用④参照） ⑥本剤により低カルシウム血症が
現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投与す
る。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。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。なお、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400 I.U.の天然型ビタミンDが補充された。また、市販後に低カルシウム血症と報告された症例のうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった（特定背景関連注意①④②、重大な副作用①a、臨床成績①a⑥参照）④顎骨壊死・顎骨骨髓炎が現れることがあり、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。投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、休薬等を考慮する。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（重大な副作用⑥参照）⑥本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、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。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察する。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（重大な副作用④参照）⑦〔標準製剤〕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 ②骨粗鬆症：本剤治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折が現れることがあるので、中止する場合には、中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮する（重大な副作用⑥、臨床成績②a⑥参照） ③関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制 ④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 ⑤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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②a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①⑥c、重大な副作用④参照） ②b〔高濃度化製剤〕フェニルケトン尿症の患者：本剤は添加剤としてL-フェニルアラニン含有する ②腎機能障害患者 重度の腎機能障害のある患者：臨床試験では除外されている。低カルシウム血症を起こすおそれがある（重要な基本的注意①c、重大な副作用④参照） ③生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最

終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する（特定背景関連注意④参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。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）を皮下注した結果、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（禁忌③、特定背景関連注意③参照） ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている ⑥小児等 ④小児等を対象とした臨床試験は実施していない。本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL（receptor activator for nuclear factor- κ B ligand）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 ⑥適応外であるが、骨形成不全症の小児又は若年成人を対象とした海外臨床試験において、急性腎障害を伴う重篤な高カルシウム血症が報告されている 【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②a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現れることがある。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行う（禁忌②、重要な基本的注意①b⑥c、特定背景関連注意①a②参照） ②b顎骨壊死・顎骨骨髓炎（0.1%）：（重要な基本的注意①d参照） ③アナフィラキシー（頻度不明） ④大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折（頻度不明）：（重要な基本的注意①e参照） ⑤治療中止後の多発性椎体骨折（頻度不明）：（重要な基本的注意②、臨床成績②a⑥参照） ⑥重篤な皮膚感染症（頻度不明）：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症が現れることがあるので、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行う

②その他の副作用

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

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ④冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用する ⑥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 ②薬剤投与時の注意：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行う 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：骨粗鬆症承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例（0.4%）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。また、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では、結合抗体及び中和抗体の産生は認められなかった 【取扱い上の注意】 外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 凍結を避け2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月

〔ランマーク〕：【重要な基本的注意】 ①効能共通 ④ブライアと同一成分（デノスマブ）を含むため、本剤投与中の患者にはブライアの投与を避ける ⑥低カルシウム血症が現れることがあるので、投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定する。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤を開始する（特定背景関連注意①④、重大な副作用①⑦参照） ③治療開始後数日から、低カルシウム血症が現れることがある。投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定する（重大な副作用①⑦参照） ④顎骨壊死・顎骨骨髓炎が現れることがあり、長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められている。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、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。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。投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導する。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（重大な副作用①④参照） ⑤本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の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。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察する。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（重大な副作用①④参照） ②多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変：投与は、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ行う 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者：低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある（重要な基本的注意①⑥参照） ⑥肺転移を有す

る骨巨細胞腫患者：気胸が発現するおそれがある ③〔高濃度化製剤〕フェニルケトン尿症の患者：本剤は添加剤としてL-フェニルアラニン含有する ②腎機能障害患者 重度の腎機能障害のある患者：低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されている（警告①⑥、臨床成績②参照） ③生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する（特定背景関連注意④参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。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）を皮下注した結果、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（禁忌②、特定背景関連注意③参照） ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている ⑥小児等 ④小児等を対象とした臨床試験は実施していない。本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL（receptor activator for nuclear factor- κ B ligand）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（効能関連注意①参照） ⑥骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者において、本剤治療中止後（数週間から数ヵ月後）に、急性腎障害、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴う重篤な高カルシウム血症が発現した例が報告されている（効能関連注意①参照） ⑦高齢者：一般に、生理機能が低下していることが多い

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ④効能共通 ⑦低カルシウム血症（5.6%）：QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等の症状を伴う低カルシウム血症が現れることがあり、死亡に至った例が報告されている。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行う（警告①③、重要な基本的注意①⑥③参照） ④顎骨壊死・顎骨骨髓炎（1.8%）：（重要な基本的注意①④参照） ⑤アナフィラキシー（頻度不明） ⑥大腿骨転子下、近位大腿骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折（頻度不明）：（重要な基本的注意①④参照） ④治療中止後の多発性椎体骨折（頻度不明） ⑦重篤な皮膚感染症（0.1%）：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症が現れることがあるので、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行う ⑥骨巨細胞腫：治療中止後の高カルシウム血症（頻度不明）

②その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液	貧血	白血球減少、血小板減少	
皮膚		発疹、痒痒症、皮膚乾燥、脱毛症、多汗症、湿疹	扁平苔癬
代謝	低リン酸血症	高カルシウム血症、低マグネシウム血症	

精神神経系	頭痛	めまい、不眠症、錯感覚、味覚異常、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー、錯乱	
循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、気胸	
消化器	悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、便秘、歯の障害（歯痛、歯膿瘍等）	腹痛、歯肉障害（歯肉痛、歯肉炎等）、消化不良、口内乾燥、鼓腸、口内炎	
筋骨格系	関節痛、筋肉痛、骨痛、背部痛、頸痛、四肢痛	筋骨格痛、筋痙縮、頸部痛、脊椎痛	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇	
腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害	
その他	疲労、無力症、発熱、注射部位反応（疼痛、癢痒感、血腫等）	インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢性浮腫、体重減少、胸痛、ほてり、悪寒、上気道感染、倦怠感、尿路感染、視力障害、粘膜の炎症、体重増加、骨髄炎、流涙増加、白内障、薬物過敏症	

【適用上の注意】①薬剤投与前の注意 ④冷蔵保存（2～8℃）下から室温に戻した後、使用する ⑥〔高濃度化製剤〕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 ②薬剤投与時の注意 ⑤皮下注は、上腕、大腿又は腹部に行う ⑦〔標準製剤〕投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される ③〔標準製剤〕注射針が血管内に刺入していないことを確認する

【その他の注意】臨床使用に基づく情報：臨床試験において、3,508例中15例（0.4％）で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった 【取扱い上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】凍結を避け2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月

〔ブラリア〕：【薬物動態】①血中濃度（日本人） ①a単回投与：健康な閉経後女性（6例）に1.0mg/kg[#]を単回皮下注時の血清中濃度推移は電子添文参照。0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kg[#]（各6例）を単回皮下注時の薬物動態パラメータを次表に示す。本剤は0.03～3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加。[#]：承認用法・用量は60mgを6ヵ月に1回又は3ヵ月に1回皮下注

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

※：中央値（最小値～最大値）

⑥反復投与 ⑦骨粗鬆症：閉経後女性の骨粗鬆症患者51例に60mgを6ヵ月に1回、計2回皮下注時、血清中濃度に累積は認められなかった ④関節リウマチ：メトトレキサート治療中の関節リウマチ患者82例に60mgを6ヵ月に1回、計2回皮下注時、血清中濃度に累積は認められなかった。72例に60mgを3ヵ月に1回、計4回皮下注時、血清中濃度は投与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AUC_{t a u}の累積は約1.3倍 ②吸収（日本人及び外国人データ）：健康な成人、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及び癌患者に皮下注時の絶対バイオアベイラビリティは約62％（母集団薬物動態解析による推定値） ③分布：サルに¹²⁵I-標識体1mg/kgを単回皮下注時、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 ④代謝：本剤はヒトIgG2サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推察される ⑤排泄：サルに¹²⁵I-標識体1mg/kgを単回皮下注時、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 ⑥特定の背景を有する患者 腎機能障害患者（外国人データ）：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60mgを単回皮下注時、血清中のC_{max}及びAUCに、腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかった 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ①a骨粗鬆症 国内第Ⅲ相試験：原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験で、本剤群（本剤60mgを6ヵ月に1回皮下注）472例（女性449例、男性23例）及びプラセボ群480例（女性456例、男性24例）の有効性及び安全性を検討。また、1年間延長して継続試験を実施。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400 I.U.の天然型ビタミンDが補充された（重要な基本的注意①③参照） ⑦2年間投与による本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率（累積）は次表のとおり。更に継続試験で、3年間投与による本剤群（472例）の椎体骨折発生率（累積）は、3.8％。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％

	骨折発生率 本剤群 (472例)	骨折発生率 プラセボ群 (480例)	相対リスク 減少率（95％ 信頼区間）	p値
椎体骨折※1	3.6	10.3	66 (39, 81)	0.0001
新規椎体骨折※2	2.2	8.6	74 (48, 87)	<0.0001
2椎体以上の椎体骨折※3	0.4	2.5	83 (24, 96)	0.0124
骨粗鬆症による主な非椎体骨折※4	1.6	3.7	57 (-6, 82)	0.0577

※1：新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪（主要評価項目）。
※2：新規椎体骨折のみ。※3：新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が2椎体以上。※4：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
④2年間投与による本剤群（472例）の腰椎（L1-L4）、大腿骨近

部位、大腿骨頸部及び橈骨遠位端1/3の骨密度変化率のプラセボ（480例）との差は、それぞれ9.0％、5.7％、5.1％及び2.3％（すべての部位で $p<0.0001$ ）

《国内第Ⅲ相試験（二重盲検期）における骨密度変化率（％）》

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

⑨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 ⑩関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 国内第Ⅲ相試験：csDMARDs治療中の関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験で投与12ヵ月後の関節破壊の進展防止を、手及び足のX線画像所見（modified Total Sharp Score：mTSS、並びにmTSSの構成要素である骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア）により評価。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400 I.U.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（効能関連注意②⑩、重要な基本的注意①③参照） ⑪本剤60mgを6ヵ月に1回投与した群（Q6M群）、3ヵ月に1回投与した群（Q3M群）のいずれにおいても、プラセボ群に比べてmTSSの悪化が有意に抑制された（van Elteren層別順位検定、Q6M群： $p=0.0235$ 、Q3M群： $p=0.0055$ ）。なお、本剤は関節裂隙狭小化スコアへは影響せず、主に骨びらんスコアの悪化を抑制することが示唆された ⑫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、本剤群とプラセボ群で差は認められなかった

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

	プラセボ（218例）	Q6M群（217例）	Q3M群（219例）
	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※	-	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。※：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

⑬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 ⑭その他：骨粗鬆症 ⑮海外第Ⅲ試験 治療中止後の骨吸収マーカー及び骨密度：閉経後低骨密度患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験で、2年間投与した本剤群（本剤60mgを6ヵ月に1回皮下注、128例）で、本剤骨吸収マーカーである血清中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド濃度は、治療中（最終投与から6ヵ月目まで）は投与前より低値で維持されたが、治療中止後3ヵ月及び6ヵ月目（最終投与からそれぞれ9ヵ月及び12ヵ月目）にはそれぞれ投与前の1.3倍及び1.6倍（中央値）に増加した後、治療中止後18ヵ月目（最終投与から24ヵ月目）に投与前と同程度まで低下。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（重要な基本的注意②、重大な副作用⑯参照） ⑰海外第Ⅲ試験 治療中止後の多発性新規椎体骨折：閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験及びその非盲検継続試験において本剤60mg又はプラセボを2回以上投与した患者を対象に、治療中止後（最終投与から7ヵ月以降）の骨折発生を追跡調査した結果、多発性新規椎体骨折は本剤群3.4％（34/1,001例）、プラセボ群2.1％（10/470例）に認められ、本剤群における発現までの期間は、最終投与から12.4ヵ月

（中央値）（重要な基本的注意②、重大な副作用⑯参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は特異的かつ高い親和性でヒトRANKLに結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体である。RANKLは膜結合型あるいは可溶型として存在し、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（receptor activator for nuclear factor- κ B）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。本剤はRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制する結果、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 ②骨吸収抑制：カニクイザルに単回皮下注時、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。また、月1回の反復皮下注の投与期間中、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの低下が持続 ③骨密度に対する影響：本剤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10mg/kgの用量で週1回、3週間反復皮下注時、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。また、卵巣摘出カニクイザルに25又は50mg/kgの用量で月1回、16ヵ月間反復皮下注時、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 ④骨折治癒に及ぼす影響：ヒトRANKLノックインマウスに大腿骨閉鎖性骨折を施し10mg/kgの用量で週2回、21日又は42日間反復皮下注時、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 ⑤関節炎に及ぼす影響：ラット関節炎モデル動物に、本剤のサロゲート分子であるオステオプロテゲリン-免疫グロブリン結晶化フラグメント（OPG-Fc）3mg/kgを関節炎発症後に2日に1回、5回投与すると、足関節の炎症には影響しなかったが、骨密度の増加並びに破骨細胞数、血清及び足関節組織抽出液中TRAP5b濃度の減少が認められた

【ランマーク】：【薬物動態】（#：承認用量は120mg）①血中濃度（日本人）②単回投与③固形癌骨転移：乳癌骨転移患者（各6例）に60mg及び180mg#を単回皮下注時のC_{max}及びAUCは、60～180mgの用量範囲でほぼ用量に比例して増加。血清中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータを次表に示す

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

※1：中央値（最小値～最大値）。※2：5例

④健康成人：健康な閉経後女性（各6例）に0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kg#を単回皮下注時、0.03～3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加

《血清中薬物動態パラメータ》

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

※：中央値（最小値～最大値）

⑥反復投与⑦固形癌骨転移：乳癌骨転移患者（22～38例）に120mgを4週間に1回皮下注時、血清中濃度トラフ値は投与6ヵ月後までに定常状態に達し（6ヵ月時点の平均値：約24,200ng/mL）、定常状態において約2倍の累積を示した。血清中濃度トラフ値の推移は電子添文参照⑧骨巨細胞腫：骨巨細胞腫患者に120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下注時、血清中濃度トラフ値は投与1ヵ月後までに定常状態に達した（1ヵ月時点の平均値：約29,600ng/mL、6ヵ月時点の平均値：約26,700ng/mL）。血清中濃度トラフ値の推移は電子添文参照⑨吸収（日本人及び外国人データ）：健康な成人、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及び癌患者に皮下注時の絶対バイオアベイラビリティは約62%

（母集団薬物動態解析による推定値）⑩分布：サルに¹²⁵I-標識体1mg/kgを単回皮下注時、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⑪代謝：本剤はヒトIgG2サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推察⑫排泄：サルに¹²⁵I-標識体1mg/kgを単回皮下注時、投与放射能は投与後56日までに77.9%が尿中に排泄⑬特定の

背景を有する患者：腎機能障害患者（外国人データ）⑭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60mg#を単回皮下注時、血清中のC_{max}及びAUCに腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかった（臨床成績②参照）⑮重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者それぞれ16例に120mgを第1日、第29日に皮下注時、両群間で血清中のC_{max}及びAUCに、明らかな差異は認められなかった（臨床成績②参照）【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験②多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変（※1：本剤120mgを4週間に1回皮下注。※2：ゾレドロン酸4mgを4週間に1回静注。※3：非劣性検証後に階層手順で実施した副次目的の優越性検定、「初回SRE発現までの期間」と「初回及び初回以降のSRE発現までの期間」の優越性検定における多重性調整済み）③国際共同第Ⅲ相試験（1）骨転移を有する進行乳癌患者対象試験（日本が参加した国際共同試験）において、主要評価項目であるSRE（骨関連事象：病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置又は脊髄圧迫）の初回発現までの期間についてゾレドロン酸に対する本剤の非劣性の検証を主目的として検討した結果は次表のとおりで、非劣性を検証。このうち、国内症例は136例（本剤群69例、ゾレドロン酸群67例）。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400 I.U.の天然型ビタミンDの補充が強く推奨された（用法関連注意②参照）

	初回SREの発現 (発現例数/ 解析対象例数)	初回SRE発現 までの期間 (中央値)	ハザード比 (95%信頼区 間) p値（非劣性検 定、優越性検定 ※3）
本剤群※1	30.7% (315/1,026)	推定できず	0.82 (0.71, 0.95)
ゾレドロン酸群※2	36.5% (372/1,020)	806日	p<0.0001, p=0.0101

(2)副作用発現頻度は、本剤群で32.3% (329/1,020例)。主な副作用は、関節痛4.3%、疲労3.7%、低カルシウム血症2.9%、悪心2.7%、下痢2.2%。低カルシウム血症の有害事象の発現頻度は、本剤群で5.6% (57/1,020例)、ゾレドロン酸群で3.5% (35/1,013例)、うち重篤な低カルシウム血症の発現頻度は、本剤群で0.5% (5/1,020例)、ゾレドロン酸群で0.2% (2/1,013例)④海外第Ⅲ相試験（1）骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者対象試験で、主要評価項目であるSREの初回発現までの期間についてゾレドロン酸に対する本剤の非劣性の検証を主目的として検討した結果は次表のとおりで、非劣性を検証。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400 I.U.の天然型ビタミンDの補充が強く推奨された（用法関連注意②参照）

	初回SREの発現 (発現例数/ 解析対象例数)	初回SRE発現 までの期間 (中央値)	ハザード比 (95%信頼区 間) p値（非劣性検 定、優越性検定 ※3）
本剤群※1	35.9% (341/950)	629日	0.82 (0.71, 0.95)
ゾレドロン酸群※2	40.6% (386/951)	521日	

(2)副作用発現頻度は、本剤群32.0% (302/943例) ※主副作用は、低カルシウム血症7.3%、悪心3.2%、疲労3.1%、食欲減退2.9%、無力症2.2%。低カルシウム血症の有害事象の発現頻度は、本剤群で12.8% (121/943例)、ゾレドロン酸群で5.8% (55/945例)、うち重篤な低カルシウム血症の発現頻度は、本剤群で2.5% (24/943例)、ゾレドロン酸群で0.7% (7/945例) ⑤海外第Ⅲ相試験 (1)多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者対象試験で、主要評価項目であるSREの初回発現までの期間についてゾレドロン酸に対する本剤の非劣性の検証を主目的として検討した結果は次表のとおりで、非劣性を検証。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400 I.U.の天然型ビタミンDの補充が強く推奨された(用法関連注意②参照)

	初回SREの発現 (発現例数/ 解析対象例数)	初回SRE発現 までの期間 (中央値)	ハザード比 (95%信頼区 間) p値(非劣性検 定、優越性検 定※3)
本剤群※1	31.4% (278/886)	625日	0.84 (0.71, 0.98)
ゾレドロン酸群※2	36.3% (323/890)	496日	p=0.0007, p=0.0619

(2)副作用発現頻度は、本剤群22.3% (196/878例)。主な副作用は、低カルシウム血症7.2%、悪心1.9%、発熱0.9%。低カルシウム血症の有害事象の発現頻度は、本剤群で10.8% (95/878例)、ゾレドロン酸群で5.8% (51/878例)、うち重篤な低カルシウム血症の発現頻度は、本剤群で1.4% (12/878例)、ゾレドロン酸群で0.9% (8/878例) ⑥骨巨細胞腫 ⑦国内第Ⅱ相試験 (1)切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(本剤120mgの皮下注を、第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下注)で認められた客観的奏効率※(完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合)は次表のとおり。なお、骨格が成熟した12歳以上かつ体重45kg以上の未成年の患者〔放射線撮影で1つ以上の成熟した(閉鎖した骨端成長板を持つ)長骨が確認されている〕が含まれていた。また、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400 I.U.の天然型ビタミンDが補充された(効能関連注意①②、用法関連注意②参照)

	客観的奏効が 認められた例数/ 解析対象例数	% (95%信頼区間)
いずれかの評価基準による最良効果	15/17	88.2 (63.6, 98.5)
modified RECIST基準	6/17	35.3 (14.2, 61.7)
modified EORTC基準	14/17	82.4 (56.6, 96.2)
density/size基準	12/17	70.6 (44.0, 89.7)

※：客観的奏効率は次の基準を用いて評価 (a)modified RECIST基準：CT/MRIをもとに腫瘍組織量を評価 (b)modified EORTC基準：FDG-PETを用い代謝活性を評価 (c)density/size基準：CT/MRIをもとに腫瘍サイズとHounsfield単位による密度を評価 (2)副作用発現頻度は70.6% (12/17例)。主な副作用は、注射部位反応23.5%、発熱17.6%、倦怠感11.8%、歯周炎11.8%。低カルシウム血症の有害事象の発現頻度は5.9% (1/17例)で、重篤な低カルシウム血症は認められなかった ④海外第Ⅱ相試験

(1)切除不能又は再発骨巨細胞腫患者及び切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者を対象とした2つの海外第Ⅱ相試験(いずれも本剤120mgの皮下注を、第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下注)で認められた客観的奏効率※(完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合)は次表のとおり(2つの外国臨床試験の合計)。なお、骨格が成熟した12歳以上かつ体重45kg以上の未成年の患者〔放射線撮影で1つ以上の成熟した(閉鎖した骨端成長板を持つ)長骨が確認されている〕が含まれていた。また、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400 I.U.の天然型ビタミンDの補充が強く推奨された(効能関連注意

①②、用法関連注意②参照)

	客観的奏効が 認められた例数/ 解析対象例数	% (95%信頼区間)
いずれかの評価基準による最良効果	136/190	71.6 (64.6, 77.9)
modified RECIST基準	47/187	25.1 (19.1, 32.0)
modified EORTC基準	25/26	96.2 (80.4, 99.9)
density/size基準	134/176	76.1 (69.1, 82.2)

※：客観的奏効率は次の基準を用いて評価 (a)modified RECIST基準：CT/MRIをもとに腫瘍組織量を評価 (b)modified EORTC基準：FDG-PETを用い代謝活性を評価 (c)density/size基準：CT/MRIをもとに腫瘍サイズとHounsfield単位による密度を評価

(2)副作用発現頻度は49.0% (149/304例)。主な副作用は、疲労9.9%、頭痛9.9%、悪心7.6%、低リン酸血症4.6%等。低カルシウム血症の有害事象の発現頻度は4.9% (15/304例)で、重篤な低カルシウム血症は認められなかった ②その他：腎機能の程度が異なる被験者を対象とした試験(外国人データ) ④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60mg(承認用量は120mg)を単回皮下注した試験で、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者の低カルシウム血症の有害事象としての発現頻度は、29.4% (5/17例)で、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者13.2% (5/38例)と比較して高かった(特定背景関連注意②、薬物動態⑥参照) ⑥クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者各16例に120mgを第1日、第29日に皮下注した試験で、低カルシウム血症の有害事象としての発現頻度は、重度腎疾患患者で18.8% (3/16例)、透析の必要な末期腎不全患者で62.5% (10/16例)。また、血清補正カルシウム値7.0mg/dL未満(1.75mmol/L未満)又は症候性の低カルシウム血症の発現頻度は、重度腎疾患患者で6.3% (1/16例)、透析の必要な末期腎不全患者で12.5% (2/16例)(特定背景関連注意②、薬物動態⑥参照) 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は特異的かつ高い親和性でヒトRANKLに結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体である。RANKLは膜結合型あるいは可溶型として存在し、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(receptor activator for nuclear factor- κ B)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。多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変ではRANKLによって活性化された破骨細胞が骨破壊の主要な因子である。本剤はRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞

の活性化を抑制することで骨吸収を抑制し、癌による骨病変の進展を抑制すると考えられる。骨巨細胞腫においては、腫瘍中の間質細胞にRANKLが、破骨細胞様巨細胞にRANKが発現。本剤はRANKLに結合し、破骨細胞様巨細胞による骨破壊を抑制し、骨巨細胞腫の進行を抑制すると考えられる ②骨吸収抑制：カニクイザルに単回皮下注で、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。月1回の反復皮下注で、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 ③骨病変進展抑制：本剤はマウスのRANKLに結合しないため、マウス骨転移モデルではマウスのRANKLに結合して阻害するOPG-Fc（免疫グロブリン結晶化フラグメント

に結合させたオステオプロテゲリン）を本剤の代替として使用。乳癌（溶骨性又は溶骨性と造骨性の混合型）、前立腺癌及び非小細胞肺癌（いずれも溶骨性）のマウス骨転移モデルにOPG-Fc投与で、癌による骨病変の進展を抑制

【性状】 デノスマブ（遺伝子組換え）は遺伝子組換え抗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。分子量：約150,000