

デノスマブは、破骨細胞の分化を促す RANK リガンド (RANK ligand: RANKL) を標的とするヒト型モノクローナル IgG2 抗体である。RANKL は骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞に発現する受容体を介して破骨細胞の形成、機能、及び生存を調節する。デノスマブはこの経路を阻害することで骨吸収を抑制し、骨量を増加して骨強度を増強すると考えられる。このような作用機序をもとに、骨吸収の異常亢進を特徴とする様々な骨疾患を対象としてデノスマブの臨床試験を実施している。デノスマブは、国内では、ランマーク皮下注 120 mg の販売名で「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を効能・効果として「120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与」の用法・用量で 2012 年 1 月 18 日に承認され、また、プラリア皮下注 60 mg シリンジの販売名で「骨粗鬆症」を効能・効果として「60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与」の用法・用量で 2013 年 3 月 25 日に承認されている。

骨巨細胞腫 (giant cell tumor of bone: GCTB) は極めてまれな原発性骨腫瘍であり、主に若年成人に認められる。GCTB は増殖が速く、重度の骨破壊及び周囲の軟部組織への進展を特徴とし、まれに転移する。切除可能な GCTB 患者には外科的手術が施行されるが、手術に伴い後遺症が発現する場合があります。また、手術後の再発率も高い。また、切除不能又は転移性の GCTB 患者では、持続的な効果を示す治療法はなく、国内では GCTB の治療として承認されている薬剤はない (なお、米国ではデノスマブが 2013 年 6 月に承認されている)。

GCTB は RANKL の発現を特徴とする溶骨性病変を呈する疾患であり、その進展及び骨破壊活性は RANKL 依存的であることが示唆されている。このことから、成人又は骨格が成熟した未成年の GCTB 患者を対象に、外国ではアムジェン社が試験 20040215 及び 20062004 (非盲検、単一群、第 II 相試験) を、国内では第一三共株式会社が試験 AMG162-B-J201 (非盲検、単一群、第 II 相試験) を実施した。これらの臨床試験で客観的抗腫瘍効果を評価した結果、3 つの第 II 相臨床試験を通して、一貫した治療効果が認められた。切除不能 GCTB と切除可能 GCTB のいずれの被験者においても、また、骨格が成熟した未成年被験者においても、同様の治療効果が認められた。さらに、GCTB 患者でのデノスマブの安全性プロファイルは、これまでに明らかとなっているデノスマブの安全性プロファイルと類似していた。

以上のことから、以下の効能・効果 (案)、用法・用量 (案) にて製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

(下線部追加)

- ・ 申請品目: 販売名「ランマーク®皮下注 120mg」、一般名「デノスマブ (遺伝子組換え)」
- ・ 効能・効果 (案) : 1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
2. 骨巨細胞腫
- ・ 用法・用量 (案) : 1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
2. 骨巨細胞腫
通常、デノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。