

再審査報告書

令和 2 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ランマーク皮下注 120 mg
有 効 成 分 名	デノスマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	第一三共株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ② 骨巨細胞腫
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。 ② 通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg 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。
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 1 月 18 日 ② 平成 26 年 5 月 23 日
再 審 査 期 間	① 8 年 ② 10 年
承 認 条 件	なし*
備 考	*「骨巨細胞腫」の承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 29 年 12 月 1 日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ランマーク皮下注 120 mg（以下、「本剤」）の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2～表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握する。
重点調査項目	低カルシウム血症、顎骨壊死関連事象、皮膚感染症、その他の感染症、過敏症、心血管系事象、白内障、非定型大腿骨骨折
調査方法	中央登録方式
対象患者	「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」に対し、本剤を新規に投与する患者
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 29 年 4 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	投与開始後 2 年間。中止・脱落症例はその時点まで。
実施施設数	457 施設
収集症例数	3,517 例
安全性解析対象症例数	3,506 例
有効性解析対象症例数	3,506 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

骨転移を有する進行性乳癌患者を対象としたゾレドロン酸対照ランダム化二重盲検多施設共同比較臨床試験（20050136 試験：国際共同試験）の継続投与試験	
目的	20050136 試験に参加した日本人患者における本剤継続投与時の安全性について検討する。
試験デザイン	非盲検単群投与試験
対象患者	骨転移を有する進行性乳癌患者
実施期間	平成 24 年 1 月～平成 24 年 3 月
用法・用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
観察期間	平成 24 年 1 月（製造販売承認日）～平成 24 年 3 月（進行性乳癌患者を対象とした非盲検投与試験（20110113 試験）に移行するまで）
予定症例数	21 例
評価項目	有害事象の発現状況
投与症例数	18 例
安全性解析対象症例数	18 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 3 製造販売後臨床試験 II の概要

進行性乳癌患者を対象とした非盲検投与試験（20110113 試験）	
目的	製造販売後臨床試験 I に参加した日本人患者を対象として、上市されるまでの本剤継続投与時の安全性について追跡調査する。
試験デザイン	非盲検単群投与試験
対象患者	骨転移を有する進行性乳癌患者
実施期間	平成 24 年 3 月～平成 24 年 6 月

用法・用量	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
観察期間	平成 24 年 3 月（本試験への継続参加確認後）～平成 24 年 6 月（本剤販売開始まで）
予定症例数	21 例
評価項目	有害事象の発現状況
投与症例数	14 例
安全性解析対象症例数	14 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 4 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同試験（20090482 試験）	
目的	多発性骨髄腫患者を対象として、試験期間中の初回骨関連事象（SRE：skeletal related event）発現における本剤のゾレドロン酸に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	国際共同二重盲検無作為化比較試験
対象患者	骨病変を有する未治療の多発性骨髄腫患者
実施期間	平成 24 年 5 月～平成 31 年 3 月
用法・用量	・デノスマブ 120 mg 又は対応するプラセボを 4 週ごとに皮下投与する。 ・ゾレドロン酸 4 mg 又は対応するプラセボを 4 週ごとに 15 分間以上かけて静脈内投与する。
観察期間	盲検期間約 48 カ月、非盲検期又は追跡生存調査期間約 24 カ月
予定症例数	1,700 例（国内症例として 40 例以上）
評価項目	安全性：有害事象の発現状況 有効性：初回 SRE 発現までの期間（非劣性）等
投与症例数	1,702 例（国内症例 42 例）
安全性解析対象症例数	1,702 例（国内症例 42 例）*
有効性解析対象症例数	1,718 例（国内症例 42 例）
備考	*被験薬未投与の 16 例は、安全性解析対象症例から除外されている。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 3,506 例のうち、副作用は 947 例に認められ、その発現割合は 27.0%であり、承認時までの副作用発現割合 29.1%（1,954/2,841 例）と同程度であった。主な副作用（基本語で発現例数 10 例以上）の発現状況を表 5 に示すが、低カルシウム血症が最も多く、承認時までと同様な傾向であった。副作用全体では、本剤の長期使用に伴い、発現割合が上昇する傾向は認められず、事象別では顎骨壊死関連事象¹⁾において長期使用に伴い発現割合が上昇する傾向が認められたが（表 6 参照）、これは既に知られている安全性プロファイルであり、「使用上の注意」に

¹⁾ 顎骨壊死関連事象の定義：顎骨壊死、骨髄炎の PT 用語に合致した事象（PT：基本語）

記載し注意喚起済みである。以上、長期使用における安全性に特段のリスクは認められなかったことから、新たな安全対策は不要と判断した。

表 5 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合%）
低カルシウム血症	602（17.2）
顎骨壊死	146（4.2）
低リン酸血症	57（1.6）
骨髄炎	48（1.4）
歯周炎	17（0.5）
血中カルシウム減少	17（0.5）
歯痛	11（0.3）

MedDRA/J version（21.0）

表 6 初回の顎骨壊死関連事象発現までの期間に関する Kaplan-Meier 推定値

時期	推定値（%）[95%信頼区間]
6 カ月時	0.77[0.51, 1.15]
12 カ月時	3.12[2.49, 3.92]
18 カ月時	6.42[5.39, 7.62]
24 カ月時	10.29[8.90, 11.88]

4.1.2 重点調査項目

低カルシウム血症：低カルシウム血症（602 例）と血中カルシウム減少（17 例）を合わせた 616 例（3 例重複）を低カルシウム血症として取り扱った。

調査担当医師判定による、低カルシウム血症の有害事象共通用語基準（以下、「CTCAE」）Grade は、Grade 1 が 316 例、Grade 2 が 226 例、Grade 3 が 50 例、Grade 4 が 22 例であり（不明 2 例を除く）、多くは Grade 2 以下であった（複数回発現した症例については、初発時の Grade）。投与回数別の発現状況は、1 回が 340 例、2 回が 74 例、3 回が 38 例等であり、投与 1 回の発現が最も多かったが、2 回以降でも低カルシウム血症が認められた。

低カルシウム血症については、平成 24 年 9 月 11 日に安全性速報（ブルーレター：以下、「BL」）を發出し、改めて注意喚起を行ったが、BL 發出前後の「血清カルシウム濃度の測定頻度」、「経口カルシウム製剤・ビタミン D 製剤補充実施状況」及び「低カルシウム血症発現時の対応状況」を比較したところ、血清カルシウム濃度の測定回数は、BL 發出前（348 例）の症例の 1.58 ± 1.67 回（平均値±標準偏差、以下同様）と比べて、BL 發出後（3,158 例）では 1.96 ± 2.63 回と増加し、また、経口カルシウム製剤又はビタミン D 製剤補充の割合は、BL 發出前の症例の 79.6%（277/348 例）と比較して、BL 發出後の症例では 91.0%（2,874/3,158 例）と増加した。また、低カルシウム血症発現時の対応状況については、中止・休薬の割合は BL 發出前が 30.4%（17/56 例）、BL 發出後が 24.8%（139/560 例）であり、BL 發出前の症例で本剤の投与を中止・休薬した割合が高かった。

顎骨壊死関連事象：顎骨壊死（146 例）と骨髄炎（48 例）を合わせた 187 例（7 例重複）を顎骨壊死関連事象として取り扱った。

調査担当医師判定による CTCAE Grade は、Grade 1 が 28 例、Grade 2 が 104 例、Grade 3 が 44 例、Grade 4 が 2 例（不明 9 例を除く）であった。顎骨壊死関連事象計 204 件の処置は、本剤の投

与を継続したものが41件、中止・休薬したものが145件で（投与終了後に発現13件、欠側5件を除く）、これらの転帰は、回復又は軽快が112件、回復したが後遺症ありが5件、未回復が74件であった（不明13件を除く）。また、Kaplan-Meier法を用いて顎骨壊死関連事象の発現及び回復までの日数を検討したところ、発現までの日数の中央値（範囲）は435日（5～985日）、回復までの日数の中央値は139.5日（10～393日）であった。

非定型大腿骨骨折：4例に認められ、いずれも重篤で、CTCAE GradeはGrade3であった。いずれも女性患者で、非定型大腿骨骨折発現までの日数は103～575日、発現までの投与回数は4～20回であった。

アナフィラキシーを含む過敏症²⁾：過敏症は12例に認められ、いずれも非重篤であり、最も多く認められた事象は皮疹4例であった。

感染症³⁾：感染症は52例に認められ、このうち重篤な感染症は14例であった。重篤な感染症の内訳は、顎膿瘍及び歯周炎各3例、蜂巣炎2例、带状疱疹、歯膿瘍、壊死性筋膜炎、眼窩周囲膿瘍、感染性脊椎炎及び細菌性肺炎各1例であった。

心血管系事象⁴⁾：心血管系事象は2例（不整脈、心房粗動、高血圧各1例、重複あり）に認められたが、いずれの事象も非重篤であった。

白内障：白内障は1例に認められたが、非重篤であり、本剤投与を継続したまま、処置なしで軽快した。

これらの重点調査項目については、「使用上の注意」に記載し注意喚起していること、リスク因子に関する新たな知見は得られていないこと等から、新たな安全対策は不要と判断した。

4.2 製造販売後臨床試験Ⅰ（20050136試験の継続試験）

本試験の有害事象の発現割合は44.4%（8/18例）であり、重篤な有害事象は認められず、Grade3以上の有害事象は、白血球減少症2例、転移性乳癌、心臓粘膜種及び肝転移各1例であった。なお、副作用は認められなかった。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（20110113試験）

本試験の有害事象の発現割合は42.9%（6/14例）であり、重篤な有害事象は心臓粘膜種の1例であった。また、副作用は非重篤な骨髄炎の1例であった。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ（20090482試験）

本試験は国際共同試験として実施しており、日本国内では製造販売後臨床試験として実施した。本試験は、試験期間として盲検期と非盲検期で構成されているため、安全性について、それぞれの期間ごとに集計した。安全性評価は実施計画書に基づき有害事象として集計し、本項では注目すべき事象⁵⁾について述べる。

²⁾ 過敏症の定義：アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、又はアナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）の狭域のPT用語に合致した事象（SMQ：標準検索式）

³⁾ 感染症の定義：感染症および寄生虫症（器官別大分類：SOC）に分類される事象（骨髄炎を除く）

⁴⁾ 心血管系事象の定義：心臓障害（SOC）又は血管障害（SOC）に分類される事象

⁵⁾ 注目すべき事象：顎骨壊死、過敏症、低カルシウム血症、筋骨格痛、心臓障害、血管障害、感染症および寄

盲検期：低カルシウム血症を除く注目すべき事象の発現割合は、本剤群とゾレドロン酸群の群間差が5%未満であった。非定型大腿骨骨折と判定された事象は、いずれの投与群でも認められなかった。低カルシウム血症の発現割合は、本剤群で17.8% (151/850例)、ゾレドロン酸群で12.6% (107/852例)であった。また、顎骨壊死の発現割合は本剤群で5.9% (50/850例)、ゾレドロン酸群で3.2% (27/852例)であった。顎骨壊死と判定された症例のCTCAE Gradeは、本剤群50例のうち、9例(18.0%)がGrade 1、28例(56.0%)がGrade 2、13例(26.0%)がGrade 3で、ゾレドロン酸群27例では、3例(11.1%)がGrade 1、12例(44.4%)がGrade 2、12例(44.4%)がGrade 3であり、Grade 3の発現割合はゾレドロン酸群で高かった。なお、Grade 4又はGrade 5の症例はいずれの投与群にも認められなかった。

国内症例においては、低カルシウム血症の発現割合は、本剤群で33.3% (8/24例)、ゾレドロン酸群で27.8% (5/18例)で、顎骨壊死は、本剤群で25.0% (6/24例)、ゾレドロン酸群で11.1% (2/18例)であった。

非盲検期：注目すべき事象の発現割合は、本剤/本剤群とゾレドロン酸/本剤群の群間差が5%未満であった。非定型大腿骨骨折と判定された事象は、いずれの投与群でも認められなかった。低カルシウム血症の発現割合は、本剤/本剤群で7.0% (30/426例)、ゾレドロン酸/本剤群で7.2% (30/418例)であった。また、顎骨壊死の発現割合は、本剤/本剤群で7.7% (33/426例)、ゾレドロン酸/本剤群で6.2% (26/418例)であった。

国内症例においては、低カルシウム血症の発現割合は、本剤/本剤群で33.3% (2/6例)、ゾレドロン酸/本剤群で15.4% (2/13例)で、顎骨壊死は、本剤/本剤群で66.7% (4/6例)、ゾレドロン酸/本剤群で7.7% (1/13例)であった。

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は1,003例1,228件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用は、384例503件（重篤：174例250件、非重篤：218例253件）であった。主な副作用（基本語で総数6件以上）を表7に示す。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や併用薬等の影響が考えられる症例、詳細情報が不足しており評価困難な症例等、本剤との関連性は明確ではないことから、現時点では添付文書の改訂等の対応は不要と判断した。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	384	503	174	250	218	253
感染症および寄生虫症	56	63	35	41	22	22
肺炎	6	6	3	3	3	3
副鼻腔炎	13	13	3	3	10	10
代謝および栄養障害	56	67	36	43	20	24
高カリウム血症	9	10	4	4	5	6
低カリウム血症	6	6	2	2	4	4
低リン酸血症	10	10	10	10	0	0
食欲減退	9	9	9	9	0	0

生虫症、新規悪性腫瘍、顎骨以外の骨壊死（非定型大腿骨骨折等）

呼吸器、胸郭および縦隔障害 間質性肺疾患	26 13	26 13	16 9	16 9	10 4	10 4
胃腸障害 齲歯	40 13	47 13	11 2	13 2	30 11	34 11
筋骨格系および結合組織障害 病的骨折 顎骨露出	62 6 6	65 6 6	19 4 0	20 4 0	44 2 6	45 2 6
腎および尿路障害 腎機能障害	18 7	20 7	14 7	15 7	4 0	5 0
一般・全身障害および投与部位の状 態 発熱	39 10	42 10	20 10	22 10	19 0	20 0
傷害、中毒および処置合併症 大腿骨骨折	36 9	38 9	20 6	21 6	16 3	17 3

MedDRA/J version (22.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 3,506 例における本剤投与開始後の SRE⁶⁾ の発現状況を評価した。

本調査において、355 例に SRE の発現が認められ、その発現割合は 10.1% (355/3,506 例) であった。評価方法等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの国際共同第Ⅲ相試験の発現割合 30.7% (315/1,026 例) や海外第Ⅲ相試験の 35.9% (341/950 例) と比較して高くはなく、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。なお、SRE の内訳は、骨病変への放射線療法 285 例、骨病変への外科的手術 40 例、病的骨折 64 例及び脊髄圧迫 34 例であった (重複あり)。

5.2 製造販売後臨床試験Ⅲ (20090482 試験)

平成 28 年 7 月 19 日を主要評価期間のカットオフ日として検討した。

全体 (本剤群 : 859 例、ゾレドロン酸群 : 859 例) では、主要評価項目の初回 SRE 発現までの期間におけるゾレドロン酸に対する本剤群のハザード比 (95%信頼区間、以下同様) は、0.98 (0.85, 1.14) であり、本剤群のゾレドロン酸群に対する非劣性が検証された ($p=0.01$)。また、ゾレドロン酸群と比較した本剤群の優越性の検定の結果は、初回 SRE 発現までの期間の中央値 (95%信頼区間、以下同様) は、本剤群で 695.0 日 (448.0, not estimate)、ゾレドロン酸群で 730.0 日 (504.0, 1,014.0) であり、有意差は認められなかった ($p=0.82$)。なお、国内症例 (42 例) においては症例数が少なく評価は困難であったが、参考までに初回 SRE 発現までの期間の中央値は、本剤群で 458.0 日 (176.0, not estimate)、ゾレドロン酸群で 86.0 日 (79.0, not estimate) であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に BL を発出し、本剤投与前後の頻回の血清カルシウム濃度の測定、カルシウム及びビタミン D の経口補充、重度の腎機能障害患者への注意、低カルシウム血症

⁶⁾ SRE の定義 : 骨病変への放射線療法、骨病変への外科的手術、病的骨折及び脊髄圧迫

発現後の適切な処置について注意喚起を行った（平成 24 年 9 月 11 日）。その他、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

BL 発出に係る対応については、BL 発出日の平成 24 年 9 月 11 日から同月 19 日までの期間に BL を配布するとともに、「警告」の項の新設をはじめとする「使用上の注意」の改訂を行った。適正使用資材については、平成 24 年 9 月に「新医薬品の使用上の注意の解説」を改訂し、平成 25 年 3 月に「ランマークの適正使用について（低カルシウム血症、顎骨壊死）」を作成し、企業 Web サイトに掲載するとともに情報提供を実施した。また、投与前及び投与後頻回の血清カルシウムの測定、カルシウム及びビタミン D の経口補充、重度の腎機能障害患者への注意、低カルシウム血症発現後の適切な処置について随時情報提供を行い、注意喚起を行った。

再審査期間中、低カルシウム血症の副作用の報告件数は、販売後約 2 年間は経時的に増加したものの、その後は減少に転じ、現在までに発現件数の増加は認められていない。特に重篤な低カルシウム血症については、BL 発出後から発現件数の減少が認められていること等から、BL 発出後は低カルシウム血症に対するリスク最小化策が医療機関に浸透し、適正使用が推進されたと考える。なお、再審査終了後も、通常の活動として、カルシウム及びビタミン D の補充、血清補正カルシウム値のモニタリングを継続し、適正使用資材を引き続き活用し、情報提供を実施していく。

再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告は 20 件、研究報告は 2 件であった。それらの概要を表 8 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 低カルシウム血症に関する注意喚起の情報（3 件） ② 顎骨壊死、顎骨骨髓炎に関する注意喚起の情報（3 件） ③ 治療中止後の多発性椎体骨折に関する注意喚起の情報（2 件） ④ 妊娠に関する注意喚起の情報（2 件） ⑤ 治療中止後の高カルシウム血症に関する注意喚起の情報（2 件） ⑥ 米国添付文書の「CONTRAINDICATIONS」の項への妊婦、過敏症の追記に関する情報（平成 24 年 5 月） ⑦ 大腿骨非定型骨折に関する注意喚起の情報（平成 24 年 7 月） ⑧ アナフィラキシー反応を含む過敏症の注意喚起に関する情報（平成 24 年 12 月） ⑨ 筋骨格痛に関する注意喚起の情報（平成 25 年 9 月） ⑩ 重度腎機能障害患者における副甲状腺ホルモン増加に関する情報（平成 26 年 7 月） ⑪ 外耳道骨壊死に関する注意喚起の情報（平成 29 年 4 月） ⑫ 新規悪性腫瘍に関する注意喚起の情報（平成 30 年 5 月） ⑬ 他のカルシウム低下薬との併用についての注意喚起の情報（令和元年 5 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 新規原発性悪性腫瘍の発現リスクに関する研究報告（平成 29 年 12 月） ② 治療中止後の多発性椎体骨折に関する研究報告（平成 30 年 10 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上