

再審査報告書

令和 7 年 5 月 27 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 <u>骨巨細胞腫</u>
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 <u>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。</u>
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 1 月 18 日 ② <u>平成 26 年 5 月 23 日</u>
再 審 査 期 間	① 8 年 ② <u>10 年</u>
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厚生労働省 医薬・生活衛生局（現 医薬局）医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされ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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

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」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして、平成 31 年 4 月に「骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症」、「治療中止後の多発性錐体骨折」が新たに設定され、令和 3 年 8 月に重要な特定されたリスクに設定されていた「大腿骨の非定型骨折」が「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」に変更された。

また、重要な潜在的リスクとして、平成 28 年 5 月に「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症（平成 31 年 4 月に「投与中止後」を「治療中止後」に文言変更）」、平成 30 年 6 月に「外耳道骨壊死」、平成 31 年 4 月に「骨巨細胞腫以外の疾患で骨格が成熟した患者における治療中止後の高カルシウム血症」が新たに設定された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低カルシウム血症 ・顎骨壊死・顎骨骨髓炎 ・大腿骨、尺骨等の非定型骨折 ・アナフィラキシーを含む過敏症 ・骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症 ・治療中止後の多発性錐体骨折	・感染症 ・心血管系事象 ・新規悪性腫瘍 ・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白内障 ・気胸 ・骨端線閉塞を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症 ・骨巨細胞腫以外の疾患で骨格が成熟した患者における治療中止後の高カルシウム血症 ・外耳道骨壊死	・長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者に対する有効性 ・使用実態下における骨巨細胞腫に対する有効性 ・多発性骨髄腫による骨病変における全生存期間への影響		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 ・未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・骨巨細胞腫患者を対象とした特定使用成績調査	・多発性骨髄腫患者及び固形癌骨転移患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 ・未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・骨巨細胞腫患者を対象とした特定使用成績調査	・医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について＜骨病変＞）の提供 ・患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために、あごの骨壊死を防ぐために）の提供（骨巨細胞腫） ・医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について＜骨巨細胞腫＞）の提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	(1) 投与開始初期における低カルシウム血症の発現状況に関する調査パート（承認条件に基づく全例調査、以下、「全例調査」） 〔目的〕日常診療下において、本剤を骨巨細胞腫患者に負荷投与した場合の投与開始初期の低カルシウム血症の発現状況を早急に把握すること (2) 長期使用に関する調査パート（以下、「長期調査」） 〔目的〕本剤を骨巨細胞腫患者に長期使用した場合の安全性及び有効性に関する問題点を把握すること
安全性検討事項	低カルシウム血症、顎骨壊死関連事象、大腿骨の非定型骨折、過敏症、感染症、心血管系事象、白内障、気胸、骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症、骨端線閉鎖を伴わない未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症、外耳道骨壊死
有効性に関する検討事項	使用実態下における骨巨細胞腫に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨巨細胞腫に対し、本剤を新規に投与する患者
実施期間	〔全例調査〕骨巨細胞腫の効能追加承認日から全例調査の承認条件が解除されるまで 〔長期調査〕骨巨細胞腫の効能追加承認日から調査対象症例の観察期間終了まで
目標症例数	100 例
観察期間	〔全例調査〕投与開始後 3 カ月間 〔長期調査〕投与開始後 5 年間
実施施設数	76 施設
収集症例数	159 例
安全性解析対象症例数	156 例
有効性解析対象症例数	135 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材の提供」の概要

医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について＜骨巨細胞腫＞）の提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、ランマーク投与による低カルシウム血症及び顎骨壊死・顎骨骨髓炎（osteonecrosis of the jaw：ONJ）の予防と治療、骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症・治療中止後の多発性錐体骨折・骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症の予防と治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	低カルシウム血症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎（ONJ）、骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症、治療中止後の多発性錐体骨折、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症
具体的な方法	・医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療従事者に対し提供、説明する。 ・医療従事者向け企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 26 年 5 月 23 日（骨巨細胞腫の効能追加承認日）～継続中
備考	

表 5 「患者向け資材の提供」の概要

患者向け資材（低カルシウム血症を防ぐために、あごの骨壊死を防ぐために）の提供＜骨巨細胞腫＞	
目的	本剤による副作用である低カルシウム血症及び顎骨壊死・顎骨骨髓炎（ONJ）の早期発見につながる自覚症状や予防法、医師・歯科医師へ伝えるべき事項等に関する情報を提供する。

安全性検討事項	低カルシウム血症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎（ONJ）
具体的な方法	・MR が医療従事者に対し、患者への資材提供を依頼する。 ・医療従事者向け企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 26 年 5 月 23 日（骨巨細胞腫の効能追加承認日）～継続中
備考	

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について临床上の懸念となる事項はなかった。

国内の製造販売後における本剤の進行がん患者への投与時の重篤な低カルシウム血症の発現状況を踏まえ、平成 24 年 9 月に安全性速報が発出されている。自発報告を含め再審査期間中に収集した低カルシウム血症の副作用は 179 例 179 件であり、うち重篤例は 16 例であったが死亡例は認められなかった。また、重篤な低カルシウム血症の副作用の発現件数に経時的な増加はなく、リスク因子に関する新たな知見も認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	156 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
低カルシウム血症※1	0	16 (10.3)
顎骨壊死・顎骨骨髓炎※2	1 (0.6)	2 (1.3)
大腿骨の非定型骨折※3	0	0
アナフィラキシーを含む過敏症※4	0	0
骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症※5	0	0
治療中止後の多発性錐体骨折	—	—
重要な潜在的リスク	—	—
感染症※6	0	1 (0.6)
心血管系事象※7	0	0
新規悪性腫瘍※8	1 (0.6)	0
アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺患者における白内障※9	0	0
気胸※10	0	0
骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における治療中止後の高カルシウム血症※5	0	0
外耳道骨壊死※11	0	0

<リスクの定義>

※1：MedDRA PT 「低カルシウム血症」、「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」、「カルシウムイオン減少」

※2：MedDRA PT 「顎骨壊死」、「骨髄炎」

※3：MedDRA PT 「非定型大腿骨骨折」

※4：MedDRA SMQ における「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

※5：MedDRA PT 「高カルシウム血症」、「血中カルシウム増加」、「補正カルシウム増加」、「カルシウムイオン増加」、「悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症」

※6：MedDRA プライマリーSOC「感染症および寄生虫症」のPT（PT：骨髓炎を除く）
 ※7：MedDRA プライマリーSOC「心臓障害」、又は「血管障害」のPT
 ※8：MedDRA PT「悪性転換」
 ※9：MedDRA PT「白内障」、「先天性白内障」、「皮質白内障」、「糖尿病性白内障」、「核性白内障」、「嚢下白内障」、「外傷性白内障」、「放射線性白内障」、「中毒性白内障」、「白内障手術合併症」、「白内障手術」、「アトピー性白内障」
 ※10：MedDRA PT「気胸」、「自然気胸」、「外傷性気胸」、「膿気胸」、「炭酸ガス気胸」、「処置による気胸」
 ※11：MedDRA PT「外耳道骨壊死」、「真珠腫」
 SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

重要な不足情報（長期投与における安全性）について、副作用全体の発現割合は投与期間 12 カ月以内が最も高く、長期使用に伴い発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

事象別では、顎骨壊死が 3 例中 2 例で投与開始から 36 カ月を超えて発現していた。海外第Ⅱ相試験（20062004 試験）の継続試験でも本剤の長期投与により顎骨壊死の発現割合の増加が認められており、本調査においても同様な傾向であった。なお、長期投与により顎骨壊死の発現割合が増加することについては、現行の添付文書に記載して注意喚起している。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 104 例 132 件、予測できない重篤な副作用は 38 例 73 件、予測できない非重篤な副作用は 86 例 113 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された主な副作用は表 7 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記等の新たな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	116	186	38	73	86	113
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	26	28	11	13	15	15
骨巨細胞腫瘍	11	11	0	0	11	11
新生物進行	3	3	2	2	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	5	5	4	4
間質性肺疾患	4	4	3	3	1	1
胸水	3	3	2	2	1	1
胃腸障害	19	24	4	6	16	18
齲歯	3	3	0	0	3	3
嚥下障害	7	7	1	1	6	6
筋骨格系および結合組織障害	22	26	4	5	20	21
顎障害	4	4	0	0	4	4
腎および尿路障害	5	6	4	4	1	2
腎機能障害	3	3	3	3	0	0
臨床検査	11	22	6	11	5	11
好中球数減少	3	3	3	3	0	0
傷害、中毒および処置合併症	17	19	7	8	11	11
大腿骨骨折	3	3	3	3	0	0
脊椎圧迫骨折	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (27.0)

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。

本剤の有効性については、特定使用成績調査の有効性解析対象症例 135 例における病理組織学的変化、病変の画像評価、病勢進行までの期間、臨床的有益性、本剤投与開始前に計画していた手術と本剤投与後の手術との関係を基に検討した。

病理組織学的変化：本剤投与後の病理組織学的検査は 135 例中 63 例で実施され、うち完全奏効が 24 例と最も多く、不完全奏効が 21 例、安定が 6 例、評価不能が 12 例であり、完全奏効又は不完全奏効が認められた症例割合は 71.4% (45/63 例) であった。

承認時までの臨床試験とは、評価基準等が異なるため厳密な比較には限界があるが、国内第Ⅱ相試験における客観的奏効率（完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合）は 88.2% (15/17 例)、海外第Ⅱ相試験における客観的奏効率は 71.6% (136/190 例) であり、本調査の成績と承認時までの臨床試験の成績との間に明らかな違いはなかった。

病変の画像評価：画像検査は 135 例中 134 例で実施され、うち改善/縮小が 70 例と最も多く、安定が 45 例、手術による切除・除去が 12 例、判定不能が 1 例であり、悪化/増大は 6 例であった。

病勢進行までの期間：画像検査で一度でも悪化/増大と評価された症例は 135 例中 36 例であった。36 例において本剤初回投与日から悪化/増大と評価された日までの日数（中央値）は 669.0 日であり、悪化/増大までの本剤の投与回数（中央値）は 12.5 回であった。

臨床的有益性：骨所見、痛みの減少、可動性の向上等を指標として、調査担当医師が本剤の臨床的有益性が「有」、「無」及び「判定不能」の 3 区分で評価した。なお、本評価は調査票毎（1 年～5 年）に行った。臨床的有益性（「有」の割合）は指標により程度の差はあるものの、いずれも 1 年調査票時点から臨床的有益性が認められ、概ね 5 年調査票時点まで認められた。なお、5 年調査票時点の臨床的有益性（「有」の割合）は、骨石灰化所見が 41.5%、骨修復所見が 42.5%、痛みの減少が 43.4%、可動性の向上が 26.4%、機能の向上が 32.1%、その他の有益性が 9.4% であった。

本剤投与開始前に計画していた手術と本剤投与後の手術との関係：本剤投与開始前に手術を予定していた 71 例を対象とした。本剤投与開始前に「切除」を予定していた 18 例のうち、予定どおり「切除」を実施した症例は 9 例であり、侵襲性がより低い「掻爬」及び「手術実施せず」の症例は各 4 例であった。また、本剤投与開始前に「掻爬」を予定していた 49 例のうち、予定どおり「掻爬」を実施した症例は 27 例であり、侵襲性がない「手術実施せず」の症例は 12 例であり、侵襲性がより高い「切除」の症例は 7 例であった。本剤投与前に予定していた手術と本剤投与後の術式の侵襲性については 81.7% (58/71 例) の患者が本剤投与前に予定していた手術に比べ実際の術式の侵襲性が同等又は軽度であった。

以上より、本調査において一定の有効性は示されており、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

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、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置

は実施していない。

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」）に報告した外国の措置報告は 19 件、研究報告は 3 件あった。それらの概要を表 8 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可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	① 筋骨格痛のリスクに関する情報（平成 25 年 9 月） ② 低カルシウム血症のリスクに関する情報（6 件） ③ 顎骨壊死のリスクに関する情報（2 件） ④ 重度の腎機能障害患者における副甲状腺ホルモン増加のリスクに関する情報（平成 26 年 7 月） ⑤ 骨成長中患者における治療中止後の高カルシウム血症のリスクに関する情報（2 件） ⑥ 治療中止後の多発性錐体骨折のリスクに関する情報（2 件） ⑦ 外耳道骨壊死のリスクに関する情報（平成 29 年 4 月） ⑧ 骨巨細胞腫患者における治療中止後の高カルシウム血症のリスクに関する情報（平成 29 年 9 月） ⑨ 新規悪性腫瘍のリスクに関する情報（平成 30 年 5 月） ⑩ 治療開始前の妊娠検査の必要性に関する情報（平成 30 年 6 月） ⑪ 骨形成不全症の小児における高カルシウム血症のリスクに関する情報（令和 3 年 10 月）
研究報告	① 5 つの臨床試験成績の解析の結果、本剤群が対照群と比較して新規悪性腫瘍の発現リスクが高かったとする研究報告（平成 29 年 12 月） ② 臨床試験において本剤群がプラセボ群と比較して治療中止後の多発性錐体骨折の発現リスクが高いことが示唆されたとする研究報告（平成 30 年 10 月） ③ デノスマブを投与した妊娠マウスから出生した新生仔マウスへの影響に関する研究報告（令和 5 年 7 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。

また、機構は、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上