

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ

### 目次

1.	背景及び概観.....	5
1.1	緒言.....	6
1.1.1	デノスマブの原薬及び製剤.....	6
1.1.2	デノスマブの臨床生物薬剤学試験.....	8
1.2	in vivo 及び in vitro 試験で用いた投与形態に関する概要.....	11
1.3	分析方法の概要.....	11
1.3.1	血清中デノスマブ濃度.....	11
1.3.2	薬物動態パラメータ.....	11
1.3.3	薬力学パラメータ.....	12
1.3.4	抗デノスマブ抗体.....	12
2.	個々の試験結果の要約.....	14
2.1	試験 20050227.....	14
2.2	試験 20060286.....	18
2.3	試験 20060446.....	22
3.	全試験を通しての結果の比較と解析.....	26
4.	別添資料.....	29
4.1	参考文献.....	29
4.2	試験の一覧表.....	30

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

#### 要約

デノスマブは、骨病変を有する進行がん患者への適応を目的に開発している完全ヒト型モノクローナル抗体である。以下に、本開発におけるデノスマブの臨床生物薬剤学試験を記述する（図 3-1、表 4-1）。

70 mg/mL バイアル製剤（120 mg 投与用としての 1.7 mL 製剤）は、本製造販売承認申請（以下、承認申請）の対象となる市販用製剤であり、進行がんを対象とした第 III 相試験（20050136 [日本が参加した国際共同治験]、20050244、20050103）で使用している。承認申請する市販用製剤は、日本での承認申請時点で、日本を含む全世界で共通の市販予定製剤である。上述の第 III 相試験は、製造所C（和名）\*（製造所C（英名）\*<sup>C所\*</sup>）で市販用製造工程により製造したデノスマブ原薬（<sup>C所\*</sup>原薬）を用いて、2006 年第 2 四半期に開始された。その後（20<sup>●</sup>年第<sup>●</sup>四半期）、生物薬剤学試験の結果、製造所A（和名）\*（製造所A（英名）\*<sup>A所\*</sup>）の市販用製造施設で生産した原薬（<sup>A所\*</sup>原薬）と<sup>C所\*</sup>原薬との臨床的同等性/同質性が確認されたことから、<sup>A所\*</sup>原薬を使用した。この<sup>A所\*</sup>原薬を使用した市販用製剤は、上述の 3 試験の二重盲検投与期のほとんどの期間で使用され、現在継続中の非盲検投与期にも使用されている。また、生物薬剤学試験では、もう一つの市販用製造施設である製造所B（和名）\*（製造所B（英名）\*<sup>B所\*</sup>）で生産した原薬（<sup>B所\*</sup>原薬）と<sup>C所\*</sup>原薬との臨床的同等性/同質性も確認した。さらに、<sup>A所\*</sup>原薬について、70 mg/mL バイアル製剤 1 本で 120 mg を皮下投与した場合と、<sup>●</sup>mg/mL バイアル製剤（70 mg/mL バイアル製剤と同じ原薬を用いて製造）<sup>●</sup>本で 120 mg を皮下投与した場合での臨床的同等性/同質性も確認した。これらの生物薬剤学試験の結果、以下のことが示された。

- <sup>A所\*</sup>原薬は<sup>C所\*</sup>原薬と生物学的に同等である（いずれも<sup>●</sup>mg/mL バイアル製剤）。
- <sup>B所\*</sup>原薬は<sup>C所\*</sup>原薬と生物学的に同等である（いずれも<sup>●</sup>mg/mL バイアル製剤）。
- 70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL を 1 本皮下投与した場合は、<sup>●</sup>mg/mL バイアル製剤<sup>●</sup>mL を<sup>●</sup>本皮下投与した場合と生物学的に同等である（ともに<sup>A所\*</sup>原薬）。
- 製造施設又は製剤の違いを問わず、デノスマブの忍容性は良好であり、有害事象及び免疫原性に関する一貫した安全性プロファイルが示された。

これらの生物薬剤学試験の結果から、<sup>A所\*</sup>原薬（市販用製造工程を使用して製造され、進行がんを対象とした第 III 相試験で使用した原薬のひとつ）は、<sup>C所\*</sup>原薬（市販用製造工程を使用して製造され、進行がんを対象とした第 III 相試験で使用したもう一方の原薬）と、生物学的に同等であることが示された。さらに、<sup>B所\*</sup>原薬（市販用製造工程を使用して製造されているもう一つの原薬）との生物学的同等性も示された。以上より、<sup>C所\*</sup>、<sup>A所\*</sup>、及び<sup>B所\*</sup>で製造されたデノスマブ原薬は、すべて生物学的に同等であると結論できる（いずれも<sup>●</sup>mg/mL バイアル製剤で確認）。また、<sup>A所\*</sup>原薬の 70 mg/mL バイアル製剤 1 本での 120 mg 投与は、同原薬の<sup>●</sup>mg/mL バイアル製剤<sup>●</sup>本での 120 mg 投与と生物学的に同等であること

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

も確認された。3 個所の製造施設で製造されたすべてのデノスマブ原薬の間で確認された同等性/同質性、及び●mg/mL バイアル製剤と 70 mg/mL バイアル製剤との間（いずれも A所\* 原薬）で確認された同等性/同質性にに基づき、3 個所の製造施設それぞれにおいて製造された原薬を使用した 70 mg/mL バイアル製剤間の同等性/同質性も示されたと結論できる。以上より、本承認申請の対象である、市販用製造施設で製造された原薬を使用した 70 mg/mL バイアル製剤の市販後での使用の妥当性が裏付けられた。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

#### 略号の一覧

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
A所*	製造所A（英名）*	製造所A（和名）*
C所*	製造所C（英名）*	製造所C（和名）*
AUC	area under the serum concentration time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-16 weeks</sub>	AUC from time zero to 16 weeks postdose	投与後 16 週までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-18 weeks</sub>	AUC from time zero to 18 weeks postdose	投与後 18 週までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from time zero to infinity	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUEC <sub>0-16 weeks</sub>	area under the effect (percent inhibition versus time) curve from time 0 to 16 weeks postdose	投与後 16 週までの効果（阻害率－時間）曲線下面積
AUEC <sub>0-18 weeks</sub>	area under the effect (percent inhibition versus time) curve from time 0 to 18 weeks postdose	投与後 18 週までの効果（阻害率－時間）曲線下面積
B所*	製造所B（英名）*	製造所B（和名）*
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum observed concentration	最高濃度
CP	commercial process	製造工程
CTX1	C telopeptide-1	C-テロペプチド-I
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定
HALT	hormone ablation therapy	ホルモン抑制療法
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
I <sub>max</sub>	maximum observed inhibition	最大阻害率
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PMO	postmenopausal osteoporosis	閉経後骨粗鬆症
QC	quality control	品質管理
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
SC	subcutaneous	皮下（投与）
SD	standard deviation	標準偏差
SRE	skeletal-related event	骨関連事象
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

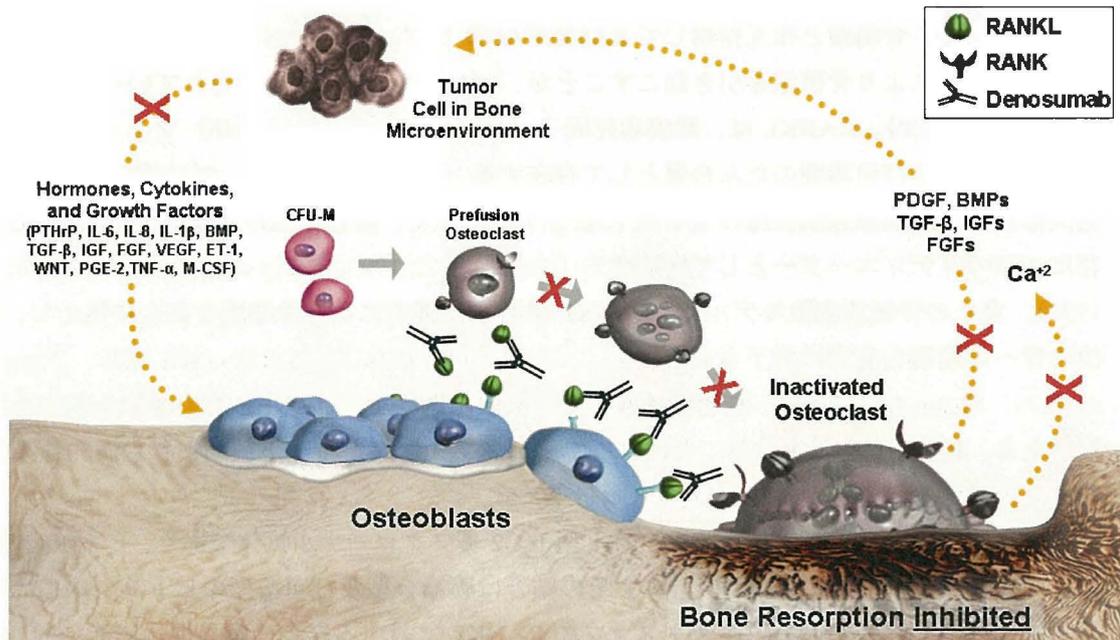
#### 1. 背景及び概観

腫瘍細胞は、骨組織と相互作用して RANK/RANK リガンド (RANK ligand: RANKL) 系を刺激することにより骨破壊を引き起こすことが、これまでの知見から示されている (Roodman and Dougall, 2008)。RANKL は、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) ファミリーに属する膜結合型及び可溶性のたん白質として存在する (Lacey et al, 1998)。RANKL は、破骨細胞又は破骨細胞前駆細胞表面の RANK に結合することで、破骨細胞の形成、活性化、及び生存に必須のメディエーターとして機能する (Burgess et al, 1999、Lacey et al, 1998、Yasuda et al, 1998)。多くの骨転移実験モデルで、RANKL 阻害剤は腫瘍による骨破壊を完全に阻止し、腫瘍の骨への進展を有意に低下させた (Canon et al, 2008、Roodman and Dougall, 2008、Zhang et al, 2003、Zhang et al, 2001)。腫瘍が誘導する骨破壊の過程では RANKL が中心的な役割を果たすため、RANKL を阻害することによって、ビスフォスフォネート製剤よりも病的骨吸収を強く抑制する可能性がある (Morony et al, 2005)。

デノスマブは RANKL に対する完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、ヒト RANKL に高い親和性を示し ( $K_d: 3 \times 10^{-12} \text{M}$ )、その結合は膜結合型及び可溶性のヒト RANKL に特異的である (モジュール 2.6.2)。デノスマブの RANKL に対する結合の特異性は高く、TNF $\alpha$ 、TNF $\beta$ 、TNF 関連アポトーシス誘導リガンド、又は CD40 リガンドなどを含む TNF ファミリーの他の分子種には結合しない (Elliott et al, 2006)。デノスマブは RANKL に結合することで、RANK の活性化を抑え、破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制する (図 1-1)。その結果、骨吸収及び腫瘍による骨破壊が減少する。このように、デノスマブは、新規で特異的な作用機序を有することから、骨病変を有する進行がん患者を対象に、骨関連事象 (skeletal-related event [SRE] : 病的骨折、脊髄圧迫、骨への放射線治療、又は骨に対する外科的処置) に対する効果を検討する臨床試験を実施した。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ



BMP = bone morphogenetic proteins,  $Ca^{2+}$  = calcium, CFU-M = macrophage colony-forming unit; ET1 = endothelin-1, FGF = fibroblast growth factors, IGF = insulin-like growth factors, IL-1 (IL-6, IL-8) = interleukin-1 (-6, -8), M-CSF = macrophage colony-stimulating factor, PDGF = platelet-derived growth factor; PGE2 = prostaglandin E2, PTHrP = parathyroid hormone-related peptide, RANKL = RANK ligand, TGF- $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ , TNF $\alpha$  = tumor necrosis factor  $\alpha$ ; VEGF = vascular endothelial growth factor; WNT = wingless-type protein-1

Source: Adapted from Clezardin and Teti, 2007

図 1-1 デノスマブの作用機序

## 1.1 緒言

### 1.1.1 デノスマブの原薬及び製剤

デノスマブ原薬は遺伝子組み換えチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて生産する。開発中の治験薬供給及び市販用製造を目的として、デノスマブ原薬の製造工程を最適化した。非臨床試験及び初期の臨床試験に使用した原薬は、初期製造工程（CP1）を用いて、

製造所C（和名）＊（製造所C（英名）＊、C所＊）で製造された。その後、C所＊で市販用製造に適した市販用製造工程（CP2）を確立した。CP1及びCP2を用いて生産したデノスマブの同等性／同質性は、カニクイザルを用いた非臨床試験により評価した。これらの結果に対する詳細な考察はモジュール 2.4 及び 2.6.4 に記載した。市販に備えて CP2 をスケールアップし、工程の改善と施設の確保のための変更を加え、C所＊から製造所A（和名）＊（製造所A（英名）＊、A所＊）及び製造所B（和名）＊（製造所B（英名）＊、B所＊）の両施設に技術移転した。生物学的同等性試験及び進行がんを対象とするすべての第II相試験及び第III相試験でCP2で製造された原薬を用いた。進行がん患者を対象とした第III相試験は、C所＊原薬を用いて開始し（2006年第2四半期）、C所＊原薬とA所＊原薬の生物学的同等性が確認されたことから、二重盲検投与期の途中で

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

A所\* 原薬に切り替えた(2014年第4四半期)。デノスマブ原薬の製造工程の開発については、工程及び品質の同等性/同質性評価の結果を含め、モジュール3.2.S.2.6に詳細に記述した。

デノスマブ製剤は、防腐剤を含有しない無菌の皮下注射液として供給した。進行がん患者を対象とした第III相試験では、本製造販売承認申請(以下、承認申請)の対象製剤である、1.7 mL中に120 mgのデノスマブを含む70 mg/mLバイアル製剤を使用した。その他の製剤として、1 mL中に10 mgのデノスマブを含む10 mg/mLバイアル製剤及び10 mg/mL 10 mL製剤がある。10 mg/mL製剤及び70 mg/mL製剤は、いずれも70 mg/mLの原薬を用いて製造されており、10 mg/mLデノスマブ溶液は70 mg/mL原薬を10 mLで10 mg/mL調製した。10 mg/mL製剤は、閉経後骨粗鬆症又はホルモン抑制療法に伴う骨量減少を対象とした臨床試験で用いている。また、10 mg/mLバイアル製剤は、進行がんを対象とした第I相及び第II相試験、並びにホルモン非依存性前立腺癌患者を対象とした第III相試験(20050147)などの他の腫瘍を対象とした試験でも使用した。

製造工程、製造施設、製剤、及び10 mg/mLの変更が製品品質に影響しないことを確認するため、同等性/同質性評価を実施した(表1-1)。これらの評価は、生化学的及び生物物理学的分析、臨床生物薬剤学試験(本モジュールに記載)、及びデノスマブを投与した一連の臨床試験から得られたデータの比較評価(モジュール2.7.4第5.2.2項、モジュール5.閉経後骨粗鬆症及びホルモン抑制療法に伴う骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4(以下、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4)第5.2.4項及び別添資料Cに記載)に基づいて行った。各変更に対する原薬及び製剤の品質に関する同等性/同質性評価結果の概要はモジュール2.3に示し、詳細はそれぞれモジュール3.2.S.2.6及び3.2.P.2.3に示した。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

表 1-1 本承認申請に含まれる同等性/同質性試験及び臨床データの要約

比較	同等性/同質性評価
C所* (治験用原薬製造施設) から A所* (市販用原薬製造施設) への原薬製造工程の移転	<p>●の同等性/同質性</p> <p>臨床生物学的同等性 (試験 20050227)</p> <p>他の臨床試験 (試験 20050136、20050244、及び 20050103 [本承認申請]。並びに試験 20050233、20060237 [モジュール 5. 骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 別添資料 C])。なお、進行中の盲検化試験 20050147 では両原薬を使用)</p>
A所* (市販用原薬製造施設) から B所* (市販用原薬製造施設) への原薬製造工程の移転	<p>●の同等性/同質性</p> <p>●の評価</p> <p>●評価</p> <p>臨床生物学的同等性 (試験 20060286)</p> <p>他の臨床試験 (20060289 [モジュール 5. 骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 別添資料 C])</p>
バイアル中の含量 70 mg/mL (1.7 mL) と ●mg/mL (●mL) との比較	<p>●の同等性/同質性</p> <p>臨床生物学的同等性 (試験 20060446)</p>
C所* 治験用製剤製造施設) から D所* (市販用製剤製造施設) への製剤製造工程の移転	<p>●の同等性/同質性</p>
A所* = 製造所A* ; D所* = 製造所D* ; C所* = 製造所C* ; B所* = 製造所B*	

治験薬の製造に用いたデノスマブ原薬は、これ以降、原薬製造施設名により C所\* 原薬、A所\* 原薬、又は B所\* 原薬と区別して記載する。

### 1.1.2 デノスマブの臨床生物薬剤学試験

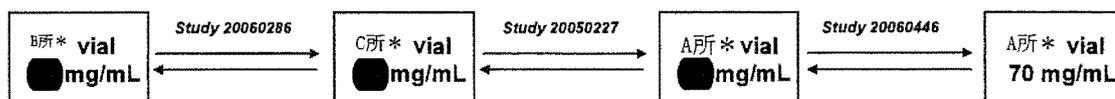
第 1.1.1 項に概要を示したとおり、アムジェン社では、C所\* (市販用製造工程を使用して治験用原薬を生産)、並びに A所\* 及び B所\* (同様に、これらの施設は市販用製造工程を使用して治験用原薬を生産。市販用原薬の製造施設とする予定) の 3 個所の製造施設で製造したデノスマブ原薬の臨床的同等性/同質性を評価するため、臨床生物薬剤学試験を実施した。また、デノスマブ 120 mg を投与するにあたり、70 mg/mL バイアル製剤 1 本での投与と、●mg/mL バイアル製剤 ●本 (70 mg/mL バイアル製剤と同じ原薬を用いて製造) での投与との生物学的同等性についても確認した。臨床生物薬剤学試験では、以下の健康成人を対象とした無作為化、単回投与、並行群間比較による 3 つの生物学的同等性試験を実施した (表 1-2)。

- A所\* 原薬と C所\* 原薬 (いずれも ●mg/mL バイアル製剤) の薬物動態プロファイルを比較した試験 20050227
- B所\* 原薬と C所\* 原薬 (いずれも ●mg/mL バイアル製剤) の薬物動態プロファイルを比較した試験 20060286
- A所\* 原薬 120 mg を単回皮下投与するにあたり、70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL の 1 本投与と、●mg/mL バイアル製剤 ●mL の ●本投与の薬物動態プロファイルを比較

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

した試験 20060446（前立腺癌患者を対象とした試験 20050147 では、●mg/mL バイアル製剤 ●mL ●本を使用して 120 mg 投与するため、同試験を実施した）。



上記の3試験では、デノスマブの薬力学プロファイル（骨代謝マーカである血清 C-テロペプチド-I [C telopeptide-1:CTX1] に対する作用）についても比較した。

これらの生物学的同等性試験の結果から、A所\* 原薬及びB所\* 原薬はいずれもC所\* 原薬と生物学的に同等であることが確認された。このことから、A所\* 原薬とB所\* 原薬の臨床的同等性/同質性も推定できるため、3種類の原薬はすべて生物学的に同等であると結論できる。また A所\* 原薬を 70 mg/mL バイアル製剤 1 本を用いて投与した場合は A所\* 原薬を ●mg/mL バイアル製剤 ●本を用いて投与した場合と、生物学的に同等であることも確認された。したがって、●mg/mL バイアル製剤を用いて、C所\* 原薬、A所\* 原薬、及びB所\* 原薬間の生物学的同等性を確認し、また、●mg/mL バイアル製剤と 70 mg/mL バイアル製剤の生物学的同等性を確認したことから、3 個所の製造施設それぞれで製造された 70 mg/mL バイアル製剤もすべて同等/同質であると結論できる。

なお、これらの生物学的同等性試験では、製造施設及び製剤を問わず、デノスマブの忍容性は良好であった。

以上より、本承認申請の対象である、市販用原薬製造施設で製造された原薬を使用した 70 mg/mL バイアル製剤の市販後の使用の妥当性が裏付けられた。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ

表 1-2 デノスマブに関する生物学的同等性試験の試験デザイン

治験実施 計画書番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、 及び投与経路	組み入れられた被験者数 (投与を受けた被験者数)	主な 組み入れ基準	試験期間 (追跡期間を含む)	試験の進捗状況 ／報告書の種類
20050227 モジュール 2.7.6	A所* 及びC所* で生産 したデノスマブ原薬 のPKを比較する	第I相、無作為化、 非盲検、単回投与	デノスマブ (A所* 又は C所* で製造)、1.0 mg/kg SC、単回投与	122名 (A所* 61名、C所* 61名)	健康被験者 年齢: 18~65歳	4ヵ月	完了/完成 (総括報告書)
20060286 モジュール 2.7.6	C所* 及びB所* で生産 したデノスマブ原薬 のPKを比較する	第I相、無作為化、 非盲検、単回投与	デノスマブ (C所* 又はB所* で製造)、60 mg SC、単 回投与	116名 (C所* 58名、B所* 58名)	健康被験者 年齢: 18~65歳	4ヵ月	完了/完成 (総括報告書)
20060446 モジュール 2.7.6	デノスマブ ●mg/mL 製剤と70 mg/mL 製剤 のPKを比較する	第I相、無作為化、 非盲検、単回投与	デノスマブ (A所* で製 造)、120 mg SC、単回投 与、●mg/mL 製剤●本又 は70 mg/mL 製剤1本投与	116名 ●mg/mL 製剤 58名、 70 mg/mL 製剤 58名)	健康被験者 年齢: 18~65歳	4.5ヵ月	完了/完成 (総括報告書)

A所\* = 製造所A\* ; C所\* = 製造所C\* ; B所\* = 製造所B\* ; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

#### 1.2 in vivo 及び in vitro 試験で用いた投与形態に関する概要

原薬及び製剤の品質の同等性／同質性評価の結果をそれぞれモジュール 3.2.S.2.6 及び 3.2.P.2.3 に記載する。

#### 1.3 分析方法の概要

血清中デノスマブ濃度の測定を第 1.3.1 項に、デノスマブの薬物動態パラメータの算出を第 1.3.2 項に、重要な薬力学パラメータである血清 CTX1 の算出に用いた方法を第 1.3.3 項に、及び抗デノスマブ抗体の検出法を第 1.3.4 項に要約する。抗デノスマブ抗体の検出方法の詳細については Integrated Immunogenicity Report (免疫原性に関する併合報告書) (モジュール 5.3.5.3) に記述する。

##### 1.3.1 血清中デノスマブ濃度

生物学的同等性の確認を目的とした試験 20050227、20060446、20060286 では、血清中デノスマブ濃度を酵素免疫吸着測定 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) 法を用いて測定した。本測定法は、製造所C\* (C所\*) のバリデーション済みの分析手順 No. PK0608AMG162HuSe、PK0608AMG162HuSeR1、PK0608AMG162HuSeR2、及び MET-001831 V.1.0 (標準分析手順及びバリデーション PCSTD 107381; モジュール 5.3.1.4) に準拠した。各分析には標準物質として、デノスマブを 10、20、40、100、250、500、800、1500、2000、及び 3000 ng/mL 含有するヒト血清を使用し、このうち最低濃度及び最高濃度をアンカーポイントとした。その結果、この分析法の定量下限 (lower limit of quantification: LLOQ) は 20 ng/mL であり、定量上限は 2000 ng/mL であった。この範囲は、3 つの生物学的同等性試験で使用した投与量及び曝露量に対して適切であった (必要な場合は検体を希釈して使用)。各分析の品質管理 (quality control: QC) サンプルとして、デノスマブを 60、400、及び 1200 ng/mL 含有するヒト血清を用いた。バリデーション済みの手順では、標準物質 (アンカーポイントを除く) 及び QC サンプルに対して 15%以内の真度 (名目濃度との差 [%]) 及び精度 (変動係数 [%]) が要求されるが、生物学的同等性試験全体を通じて、QC サンプルの真度及び精度は、それぞれ 4%~2% 及び 4%~7% の範囲であった (各生物学的同等性試験における生物学的分析結果の要約をモジュール 5.3.1.4 に記載する)。

##### 1.3.2 薬物動態パラメータ

個々の血清中デノスマブ濃度-時間データの解析には、ノンコンパートメント薬物動態解析法を用いた。デノスマブのように長期間作用する抗体医薬の場合、有効性は、ピーク濃度ではなく血清中濃度-時間曲線下面積 (area under the serum concentration time curve: AUC) との間に良好な相関が認められると考えられることから、生物学的同等性試験では AUC を主要評価項目とした。

デノスマブを 1 mg/kg 投与した試験 20050227 及び 60 mg 投与した試験 20060286 では、投

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

与後 16 週までの AUC ( $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ ) を算出することによってデノスマブ総曝露量の大部分を把握できると考えられたことから、無限大時間までの AUC ( $AUC_{0-\text{inf}}$ ) ではなく、 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  を薬物動態パラメータとして選択した。これは、第 I 相試験として実施した試験 20030148 (健康な成人男性対象)、20010124、20030164、20030180 (いずれも健康な閉経後女性対象) で 1 mg/kg を単回皮下投与された被験者 27 名のデータを併合解析した結果、 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  が  $AUC_{0-\text{inf}}$  の平均 95.9% (中央値 96.1%、範囲 88.2%~99.8%) を占めたことに基づくものである。さらに、27 名中 26 名 (96.3%) では、 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の  $AUC_{0-\text{inf}}$  に占める割合は 90% を超えていた。デノスマブの投与量を 120 mg とした試験 20060446 では、 $AUC_{0-\text{inf}}$  に対する割合を上記試験と同程度とみなして、曝露量の評価期間を 18 週間 ( $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ ) に延長した。これは、上記の第 I 相試験でデノスマブ 3 mg/kg を単回皮下投与された被験者 (n=28) の併合解析結果で、投与後 18 週までの AUC ( $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ ) が  $AUC_{0-\text{inf}}$  の平均 94.5% (中央値 94.7%、範囲 88.0%~99.5%) を占めたことに基づく。なお、28 名中 26 名 (92.8%) では、 $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$  の  $AUC_{0-\text{inf}}$  に占める割合は 90% を超えていた。

$AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  (試験 20060446 では  $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ ) 及びデノスマブの最高血清中濃度 (maximum observed concentration:  $C_{\text{max}}$ ) は対数変換値について、投与群を因子とする一元配置分散分析を用いて解析した。また、AUC 及び  $C_{\text{max}}$  の対数変換値の平均値について、投与群間の差の 90% 信頼区間 (confidence interval: CI) を算出した。これらの信頼限界値を元の数値に変換することにより、パラメータの幾何平均値の比に対する 90% CI を得た。AUC の幾何平均値の比に対する 90% CI が 0.80~1.25 のとき、生物学的に同等であると判断した。

### 1.3.3 薬力学パラメータ

生物学的同等性試験では、バリデーション済みの血清 CTX ELISA 法を用いて血清 CTX1 濃度を<sup>○所\*</sup>で測定した。LLOQ は 0.049 ng/mL であった。個々の最大阻害率 (maximum observed inhibition:  $I_{\text{max}}$ ) 及び投与後 16 週までの効果 (阻害率-時間) 曲線下面積 ( $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$  [試験 20060446 のみ  $AUEC_{0-18 \text{ weeks}}$ ]) を測定し、このパラメータについても投与群を因子とする一元配置分散分析を用いて解析した。また、 $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$  又は  $AUEC_{0-18 \text{ weeks}}$  の対数変換値の平均値について、投与群間の差の 90% CI を算出した。これらの信頼限界値を元の尺度に変換することにより、パラメータの幾何平均値の比に対する 90% CI を得た。各生物学的同等性試験を支持する血清 CTX1 解析に関する生物学的同等性分析結果の要約をモジュール 5.3.1.4 に記載する。

### 1.3.4 抗デノスマブ抗体

デノスマブに対する免疫反応を非臨床及び臨床試験で評価するため、感度及び特異性に優れ、バリデートされた測定法を構築した。

血清検体中の抗デノスマブ結合抗体は、電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いて検出した (スクリーニングアッセイ)。この測定法は、抗体が持つ 2 分子架橋能を利用している。すなわち、ビオチン標識されたデノスマブ、ルテニウム標識されたデノスマブ、及び希釈さ

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

れた血清検体を混合することにより、血清検体中に存在する多価抗体（抗デノスマブ結合抗体）と2種類の標識されたデノスマブを結合させる。この複合体をストレプトアビジンでコーティングしたプレート上で捕捉すると、抗デノスマブ結合抗体濃度に比例してルテニウムによる発光シグナルが発生する。この電気化学発光を Meso Scale Discovery 社製の検出器で測定した。スクリーニングアッセイのカットオフ値を超えた血清検体については、デノスマブに対する特異性を確認することにより、結合抗体が陽性であることを検証した。

抗デノスマブ結合抗体が陽性と判断された血清検体について、以下の細胞を用いた化学発光 mRNA 発現アッセイにより抗デノスマブ中和抗体の有無を検討した。すなわち、RAW 264.7 細胞培養時に RANKL、デノスマブ、及び希釈血清検体を添加すると、この細胞は RANKL に反応して破骨細胞様の細胞に分化し、TRAP たん白質を発現する。デノスマブはこの TRAP の発現を阻害するが、抗デノスマブ中和抗体存在下ではデノスマブが阻害され、TRAPmRNA が発現する性質を用いた。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

## 2. 個々の試験結果の要約

異なる製造施設及び工程規模 (C所\*、A所\*、及びB所\*) で製造されたデノスマブ原薬の製剤、並びに異なる規格の製剤 (●及び70 mg/mLバイアル) について、薬物動態、薬力学、及び安全性プロファイルと比較する生物学的同等性試験のデザイン及び結果の要約を第2.1～2.3項及び表4-2に記載する。これらの試験の治験総括報告書をモジュール5に添付する。

### 2.1 試験 20050227

健康被験者を対象としてA所\* 又はC所\* で製造されたデノスマブを単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験

#### 試験の目的及びデザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、第I相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験であり、A所\* 原薬及びC所\* 原薬の薬物動態、薬力学、及び安全性データの取得を目的に実施した。

本試験の主目的は、異なる2施設で製造されたデノスマブ 1.0 mg/kg を健康被験者に単回皮下投与したときの生物学的同等性を、デノスマブの曝露量 (AUC<sub>0-16 weeks</sub>) に基づいて評価することである。副次目的は、異なる2施設で製造されたデノスマブ 1.0 mg/kg を健康被験者に単回皮下投与したときのその他の薬物動態パラメータ及び安全性プロファイルを評価することである。

すべての適格性基準を満たした被験者をA所\* 原薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与する群 (A所\* 原薬群) 又はC所\* 原薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与する群 (C所\* 原薬群) に、1:1 の比で無作為に割り付けた。A所\* 原薬及びC所\* 原薬は、いずれも●mg/mLバイアル製剤を用いた。試験期間中に、被験者へのカルシウム及びビタミンDの補給は行わなかった。治験薬投与前及び投与後16週間まで規定の間隔で、薬物動態、薬力学、及び安全性を評価した。デノスマブ濃度及び血清CTX1を測定し、第1.3項に記載の方法に従って、ノンコンパートメント薬物動態解析を実施した。

#### 結果

##### 被験者の内訳及びベースラインの特性

合計122名 (各群61名) の被験者を組み入れ、治験薬を単回皮下投与した。そのうち119名 (98%) が、113日目までの試験期間を完了した。A所\* 原薬群及びC所\* 原薬群の各1名が、個人的な理由により試験を中止し、A所\* 原薬群の1名が、追跡不能であった。被験者のうち、81名 (66%) が女性で、112名 (92%) が白人であった。平均年齢 (範囲) は、35.7 (18～64) 歳であった。

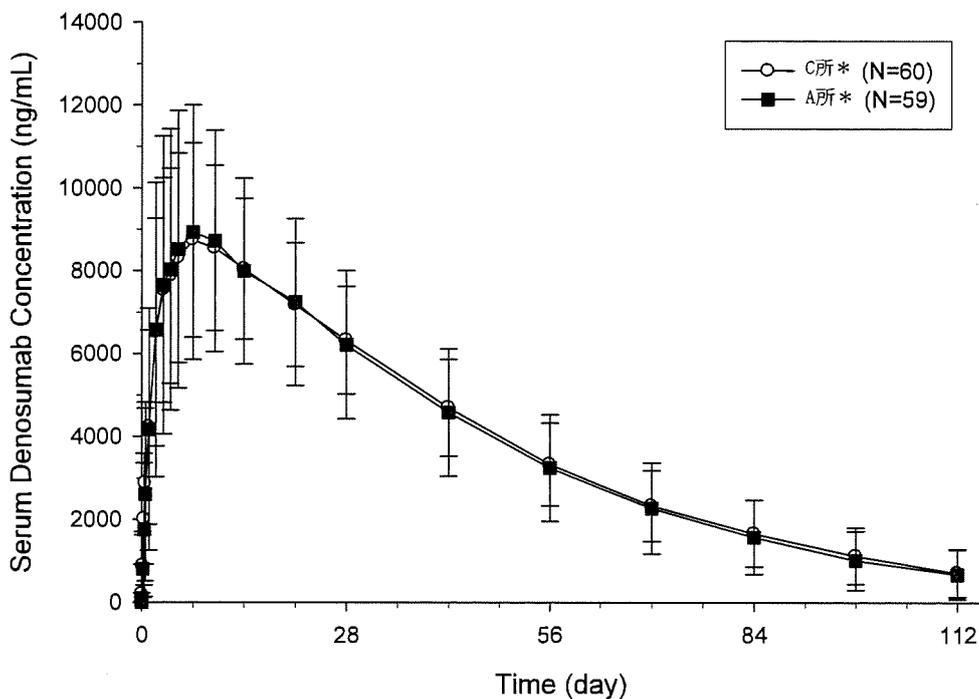
##### 薬物動態

1.0 mg/kg 単回皮下投与後の平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイルは、A所\* 原薬

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

群とC所\* 原薬群で、ほぼ重なり合っていた (図 2-1)。主要評価項目である  $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の比較には、A所\* 原薬群の 58 名及びC所\* 原薬群の 59 名の値を使用した。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値のA所\*:C所\* 比の点推定値は 0.96 で、90% CI は 0.86~1.05 であった。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比の 90% CI が、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、A所\* 原薬とC所\* 原薬は、生物学的に同等であると考えられた。さらに、 $C_{\max}$  の幾何平均値のA所\*:C所\* 比の点推定値 (90% CI) は、1.02 (0.92~1.12) であった。 $C_{\max}$  に対する 90% CI も 0.80~1.25 の範囲内であり A所\* 原薬とC所\* 原薬が生物学的に同等であるという結論が支持された。



図中の値は平均値±SDを示す。

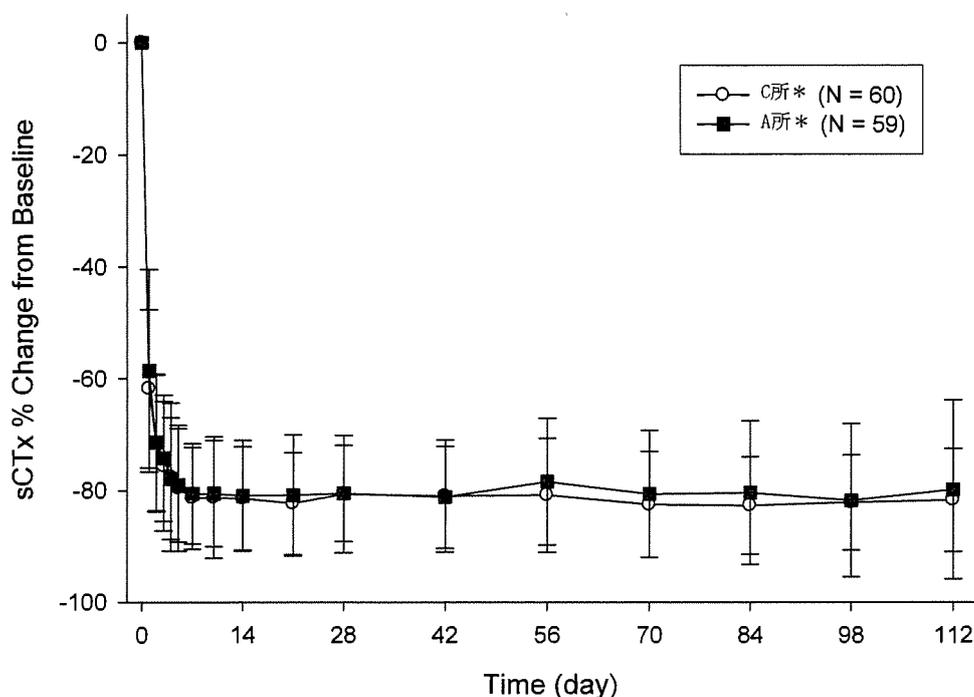
図 2-1 健康被験者に A所\* 原薬 1.0 mg/kg 又は C所\* 原薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与したときの平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイル

### 薬力学

血清 CTX1 の最大抑制率の平均値は、A所\* 原薬群と C所\* 原薬群で、同程度であった (それぞれ 85.7%及び 85.5%) (図 2-2)。血清 CTX1 の  $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値のA所\*:C所\* 比に対する点推定値 (90% CI) は、0.98 (0.95~1.02) であった。これらの薬力学の結果は、薬物動態の結果に基づく A所\* 原薬と C所\* 原薬の生物学的同等性を支持するものであった。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ



図中の値は平均値±SDを示す。

図 2-2 健康被験者にA所\* 原薬 1.0 mg/kg 又はC所\* 原薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与したときの血清 CTX1 のベースラインからの平均変化率

### 安全性

有害事象の発現は、A所\* 原薬群の 19 名 (31%) 及びC所\* 原薬群の 9 名 (15%) に認められた。投与群間で 5%以上の差が認められた有害事象は、頭痛 (A所\* 原薬群 11%、C所\* 原薬群 5%) であった。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。A所\* 原薬群の 1 名に重篤な有害事象 (中等度のうつ病) が発現し、入院したが、デノスマブとの因果関係は否定された。試験期間中に、死亡又は有害事象による試験中止は認められなかった。

血清カルシウム値及びリン値のベースラインからの低下は、両群で同程度であった。両群とも、血清カルシウム値のベースラインからの最大変化率の平均値は-9%で、血清カルシウム値の最小値到達時間の中央値は 57 日であった。血清リン値のベースラインからの最大変化率の平均値は、A所\* 原薬群で-25%、C所\* 原薬群で-23%であった。血清リン値の最小値到達時間の中央値は、A所\* 原薬群で 57 日 (平均値は 52 日)、C所\* 原薬群で 29 日 (平均値は 47 日) であった。いずれの群でも、血清カルシウム値又はリン値の変化と関連して発現する臨床症状は認められなかった。また、その他の臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。デノスマブに対する結合抗体については、113 日目までの試験期間を完了した

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

被験者 119 名のうち、118 名が陰性、A所\* 原薬群の 1 名が治験薬投与前及び投与後に陽性であった。本被験者のサンプル中に中和抗体活性は認められず、試験期間中に有害事象の報告もなかった。

### 結論

A所\* 原薬と C所\* 原薬は生物学的に同等であり、いずれも忍容性は良好であった。デノスマブの  $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の A所\* : C所\* 比に対する 90% CI は 0.86~1.05 で、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、A所\* 原薬と C所\* 原薬は生物学的に同等であることが示された。血清 CTX1 の  $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.95~1.02 で、これも 0.80~1.25 の範囲内であった。このことは、A所\* 原薬と C所\* 原薬との生物学的同等性が示された薬物動態の結果を支持するものである。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

## 2.2 試験 20060286

健康被験者を対象として<sup>C所\*</sup>又は<sup>B所\*</sup>で製造されたデノスマブを単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験

### 試験の目的及びデザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、第I相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験であり、<sup>B所\*</sup>原薬及び<sup>C所\*</sup>原薬の薬物動態、薬力学、及び安全性データの取得を目的に実施した。

本試験の主目的は、異なる2施設で製造されたデノスマブ60 mgを健康被験者に単回皮下投与したときの生物学的同等性を、デノスマブの曝露量(AUC<sub>0-16 weeks</sub>)に基づいて評価することである。副次目的は、異なる2施設で製造されたデノスマブ60 mgを健康被験者に単回皮下投与したときのその他の薬物動態パラメータ、薬力学パラメータ、及び安全性プロファイルの評価することである。

すべての適格性基準を満たした被験者を<sup>B所\*</sup>原薬60 mgを単回皮下投与する群(<sup>B所\*</sup>原薬群)又は<sup>C所\*</sup>原薬60 mgを単回皮下投与する群(<sup>C所\*</sup>原薬群)に、1:1の比で無作為に割り付けた。<sup>B所\*</sup>原薬及び<sup>C所\*</sup>原薬は、いずれも100 mg/mLバイアル製剤を用いた。試験期間中に、被験者へのカルシウム及びビタミンDの補給は行わなかった。治験薬投与前及び投与後16週間まで規定の間隔で、薬物動態、薬力学、及び安全性を評価した。デノスマブ濃度及び血清CTX1を測定し、第1.3項に記載の方法に従って、ノンコンパートメント薬物動態解析を実施した。

### 結果

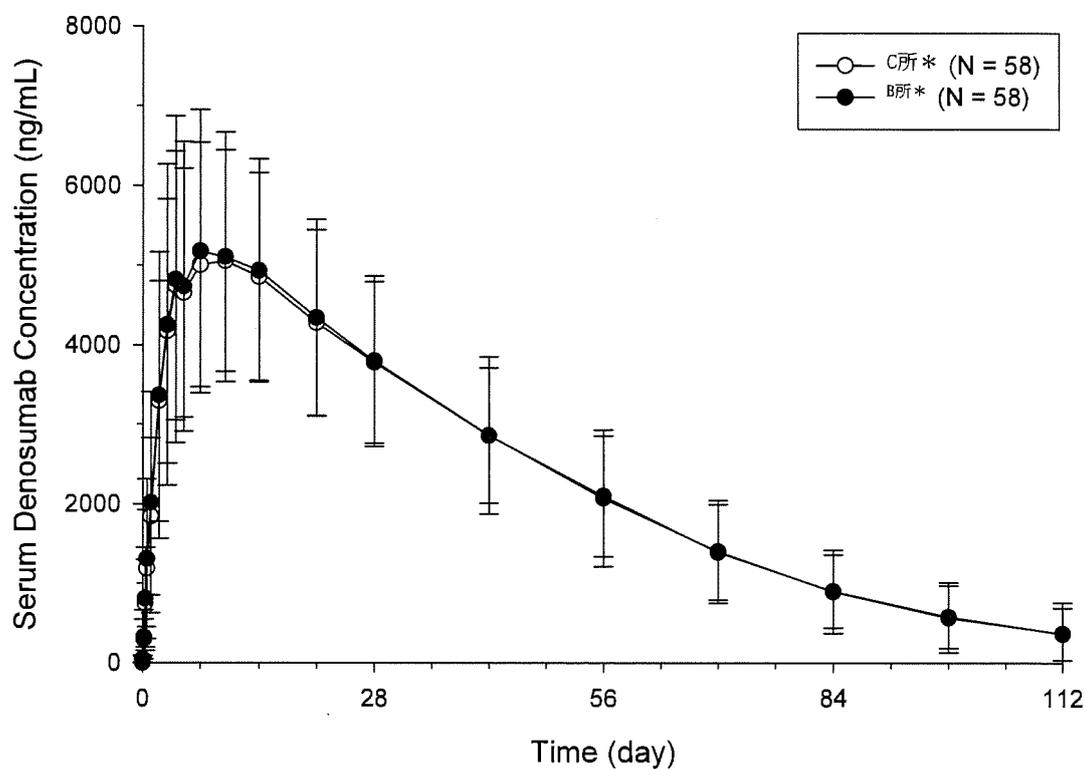
#### 被験者の内訳及びベースラインの特性

合計116名(各群58名)の被験者を組み入れ、治験薬を単回皮下投与し、すべての被験者が113日目までの試験期間を完了した。被験者のうち、50名(43%)が女性で、110名(95%)が白人であった。平均年齢(範囲)は、31(18~61)歳であった。

#### 薬物動態

60 mg単回皮下投与後の平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイルは、<sup>B所\*</sup>原薬群と<sup>C所\*</sup>原薬群で、ほぼ重なり合っていた(図2-3)。主要評価項目であるAUC<sub>0-16 weeks</sub>の比較には、<sup>B所\*</sup>原薬群及び<sup>C所\*</sup>原薬群のすべての被験者の値を使用した。AUC<sub>0-16 weeks</sub>の幾何平均値の<sup>B所\*</sup>/<sup>C所\*</sup>比の点推定値は0.99で、90% CIは0.88~1.11であった。AUC<sub>0-16 weeks</sub>の幾何平均値の比の90% CIが、生物学的同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲内であることから、<sup>B所\*</sup>原薬と<sup>C所\*</sup>原薬は、生物学的に同等であると考えられた。さらに、C<sub>max</sub>の幾何平均値の<sup>B所\*</sup>/<sup>C所\*</sup>比の点推定値(90% CI)は、1.01(0.91~1.11)であった。C<sub>max</sub>に対する90% CIも0.80~1.25の範囲内であり、<sup>B所\*</sup>原薬と<sup>C所\*</sup>原薬が生物学的に同等であるという結論が支持された。

## デノスマブ



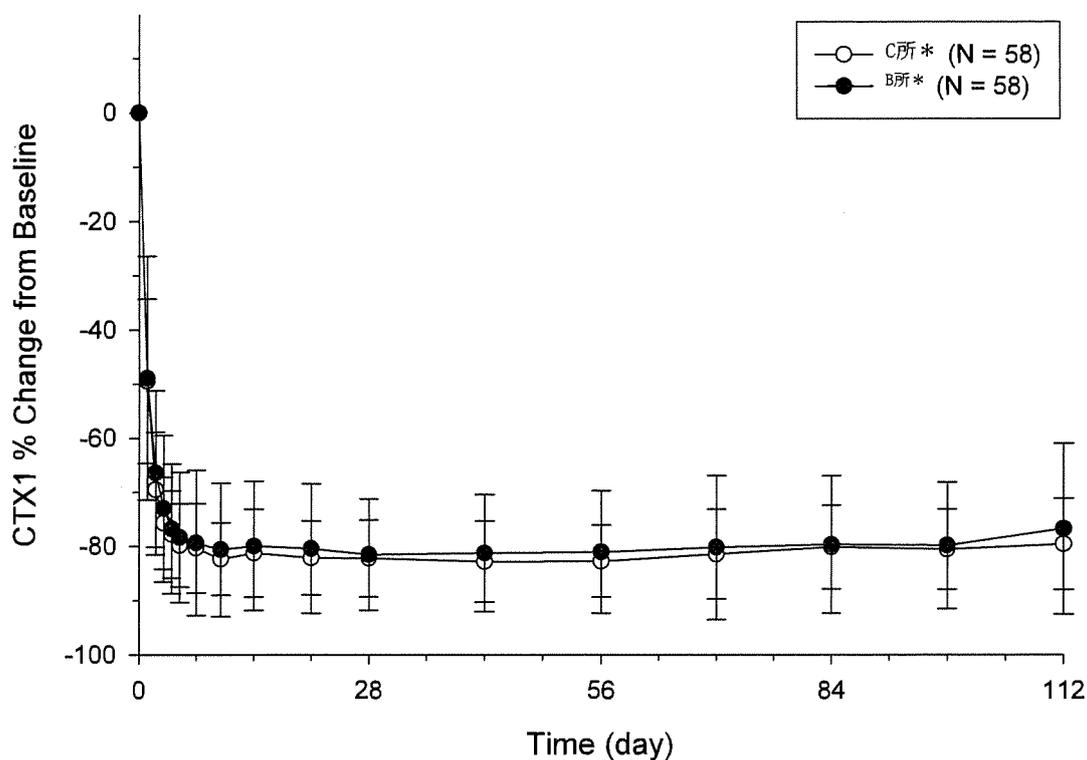
図中の値は平均値±SDを示す。

図 2-3 健康被験者に<sup>B所\*</sup> 原薬 60 mg 又は<sup>C所\*</sup> 原薬 60 mg を単回皮下投与したときの平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイル

## 薬力学

血清 CTX1 の最大抑制率の平均値は、<sup>B所\*</sup> 原薬群と<sup>C所\*</sup> 原薬群で、同程度であった（それぞれ 85% 及び 86%）（図 2-4）。血清 CTX1 の AUEC<sub>0-16 weeks</sub> の幾何平均値の<sup>B所\*</sup>/<sup>C所\*</sup> 比に対する点推定値（90% CI）は、0.97（0.94~1.01）であった。これらの薬力学の結果は、薬物動態の結果に基づく<sup>B所\*</sup> 原薬と<sup>C所\*</sup> 原薬の生物学的同等性を支持するものであった。

## デノスマブ



図中の値は平均値±SDを示す。

図 2-4 健康被験者に<sup>B所\*</sup> 原薬 60 mg 又は<sup>C所\*</sup> 原薬 60 mg を単回皮下投与したときの血清 CTX1 のベースラインからの平均変化率

## 安全性

有害事象の発現は、<sup>B所\*</sup> 原薬群の 32 名 (55%) 及び<sup>C所\*</sup> 原薬群の 30 名 (52%) に認められた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。<sup>B所\*</sup> 原薬群の 1 名に重篤な有害事象 (中等度のイレウス) が発現し、入院したが、デノスマブとの因果関係は否定された。試験期間中に、死亡又は有害事象による試験中止は認められなかった。

血清カルシウム値及びリン値のベースラインからの低下は、両群で同程度であった。血清カルシウム値のベースラインからの最大変化率の平均値は、<sup>B所\*</sup> 原薬群で-7%及び<sup>C所\*</sup> 原薬群で-8%であり、血清カルシウム値の最小値到達時間の中央値は、両群とも 29 日であった。血清リン値のベースラインからの最大変化率の平均値は、<sup>B所\*</sup> 原薬群で-23%、<sup>C所\*</sup> 原薬群で-21%であった。血清リン値の最小値到達時間の中央値は、<sup>B所\*</sup> 原薬群で 85 日 (平均値は 68 日)、<sup>C所\*</sup> 原薬群で 29 日 (平均値は 62 日) であった。いずれの群でも、血清カルシウム値又はリン値の変化と関連して発現する臨床症状は認められなかった。また、その他の臨床的

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。試験期間中に抗デノスマブ抗体の発現は認められなかった。

### 結論

<sup>B所\*</sup> 原薬と <sup>C所\*</sup> 原薬は生物学的に同等であり、いずれも忍容性は良好であった。デノスマブの  $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.88~1.11 で、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、<sup>B所\*</sup> 原薬と <sup>C所\*</sup> 原薬は生物学的に同等であることが示された。血清 CTX1 の  $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.94~1.01 で、これも 0.80~1.25 の範囲内であった。このことは、<sup>B所\*</sup> 原薬と <sup>C所\*</sup> 原薬との生物学的同等性が示された薬物動態の結果を支持するものである。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

## 2.3 試験 20060446

健康被験者を対象としてデノスマブ 120 mg を  $\bullet$ mg/mL 製剤  $\bullet$ 本又は 70 mg/mL 製剤 1 本で単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験

### 試験の目的及びデザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験であり、デノスマブ  $\bullet$ mg/mL バイアル製剤及び 70 mg/mL バイアル製剤の薬物動態、薬力学、及び安全性データの取得を目的に実施した。

本試験の主目的は、健康被験者にデノスマブ 120 mg を単回皮下投与したときの曝露量 ( $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ ) をもとに、 $\bullet$ mg/mL バイアル製剤  $\bullet$ mL を  $\bullet$ 本皮下投与したときと 70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL を 1 本皮下投与したときの生物学的同等性を評価することである。副次目的は、健康被験者にデノスマブ 120 mg の単回皮下投与を  $\bullet$ mg/mL バイアル製剤  $\bullet$ 本又は 70 mg/mL バイアル製剤 1 本で皮下投与したときのその他の薬物動態パラメータ、薬力学パラメータ、及び安全性プロファイルを評価することである。

A所\* 原薬 120 mg の単回皮下投与として、 $\bullet$ mg/mL バイアル製剤を  $\bullet$ 本皮下投与する群 (A 群) 又は 70 mg/mL バイアル製剤を 1 本皮下投与する群 (B 群) に、すべての適格性基準を満たした被験者を 1:1 の比で無作為に割り付けた。試験期間中に、被験者へのカルシウム及びビタミン D の補給は行わなかった。治験薬投与前及び投与後 18 週間まで規定の間隔で、薬物動態、薬力学、及び安全性を評価した。デノスマブ濃度及び血清 CTX1 を測定し、第 1.3 項に記載の方法に従って、ノンコンパートメント薬物動態解析を実施した。

## 結果

### 被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 116 名 (各群 58 名) の被験者を組み入れ、治験薬を単回皮下投与した。そのうち 110 名 (95%) が、127 日目までの試験期間を完了した。両群各 3 名の合計 6 名が試験を中止した。そのうち 5 名は同意撤回、1 名は追跡不能であった。被験者のうち、60 名 (52%) が女性で、107 名 (92%) が白人であった。平均年齢 (範囲) は、33 (18~60) 歳であった。

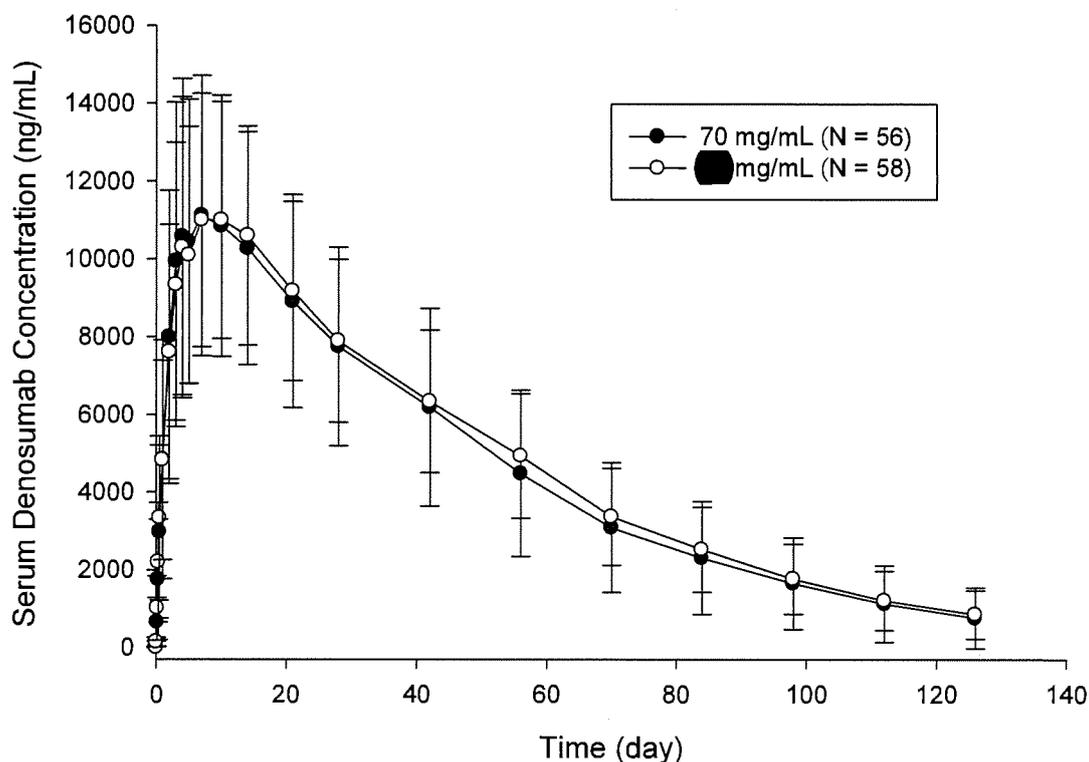
### 薬物動態

120 mg 単回皮下投与後の平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイルは、A 群と B 群で、ほぼ重なり合っていた (図 2-5)。主要評価項目である  $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$  の比較には、A 群の 56 名及び B 群の 55 名の値を使用した。 $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の A 群:B 群比の点推定値は 1.07 で、90% CI は 0.95~1.20 であった。 $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比の 90% CI が、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、 $\bullet$ mg/mL バイアル製剤  $\bullet$ 本投与と 70 mg/mL バイアル製剤 1 本投与は生物学的に同等であると考えられた。さらに、 $C_{\max}$  の幾何平均値の A 群:B 群比の点推定値 (90% CI) は、1.01 (0.91~1.11) であった。 $C_{\max}$  に対する 90% CI も 0.80~1.25 の範囲内であり、 $\bullet$ mg/mL バイアル製剤  $\bullet$ 本投与と 70 mg/mL バ

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

イアル製剤 1 本投与が生物学的に同等であるという結論が支持された。



図中の値は平均値±SDを示す。

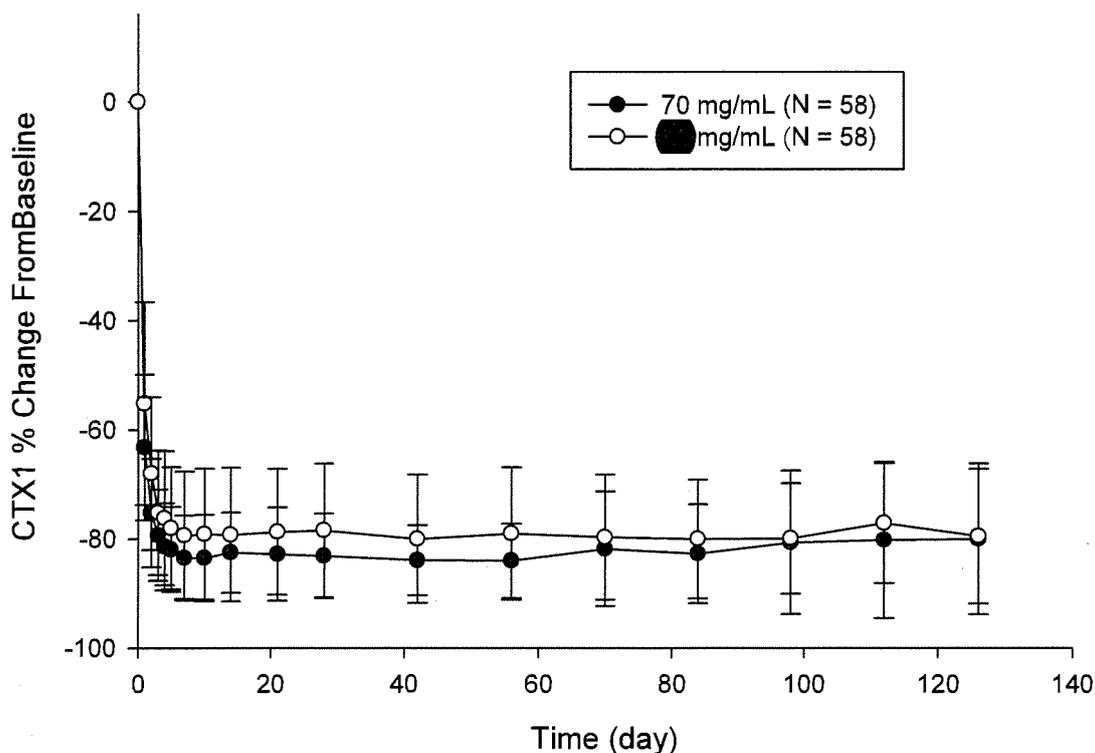
図 2-5 120 mg/mL 製剤を 1 本皮下投与 (A 群) 又は 70 mg/mL 製剤を 1 本皮下投与 (B 群) によって 120 mg のデノスマブを投与したときの平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイル

### 薬力学

血清 CTX1 の最大抑制率の平均値は、A 群と B 群で、同程度であった (それぞれ 85%及び 87%) (図 2-6)。血清 CTX1 の  $AUEC_{0-18 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の A 群:B 群比に対する点推定値 (90% CI) は、0.96 (0.92~1.00) であった。これらの薬力学の結果は、薬物動態の結果に基づく 120 mg/mL バイアル製剤 1 本投与と 70 mg/mL バイアル製剤 1 本投与の生物学的同等性を支持するものであった。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ



図中の値は平均値±SDを示す。

図 2-6 120 mg/mL 製剤を 2 本皮下投与 (A 群) 又は 70 mg/mL 製剤を 1 本皮下投与 (B 群) によって 120 mg のデノスマブを投与したときの血清 CTX1 のベースラインからの平均変化率

### 安全性

有害事象の発現は、A 群の 17 名 (29%) 及び B 群の 20 名 (34%) に認められた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。試験期間中に、死亡、重篤な有害事象、又は有害事象による試験中止は認められなかった。

血清カルシウム値及びリン値のベースラインからの低下は、両群で同程度であった。血清カルシウム値のベースラインからの最大変化率の平均値は、A 群で-11%及び B 群で-9%であり、血清カルシウム値の最小値到達時間の中央値は、両群とも 29 日であった。血清リン値の最大変化率の平均値は、A 群で-21%及び B 群で-17%であった。血清リン値の最小値到達時間の中央値は、A 群で 85 日 (平均値は 70 日)、B 群で 29 日 (平均値は 61 日) であった。いずれの群でも、血清カルシウム値又はリン値の変化と関連して発現する臨床症状は認められなかった。また、その他の臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。合計 115 名の被験者が、デノスマブに対する結合抗体が陰性であった。ベースライン時のデノスマブに対する結合抗体が陰性であった B 群の 1 名で、試験最終日 (127 日目) の来診時にデ

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

ノスマブに対する結合抗体が認められたが、中和活性は認められなかった。本被験者では、治験薬投与日に軽度の頭痛が認められ、治験責任医師により治験薬との関連があると判定された。本事象は、無処置にて同日中に消失し、試験期間中に併用薬を使用することはなかった。

### 結論

デノスマブ 120 mg の単回投与として、70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL の 1 本皮下投与と  $\blacksquare$  mg/mL バイアル製剤  $\blacksquare$  mL の  $\blacksquare$  本皮下投与は生物学的に同等であり、いずれも忍容性は良好であった。デノスマブの  $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の A 群:B 群比に対する 90% CI は 0.95 ~ 1.20 で、生物学的同等性の判定基準である 0.80 ~ 1.25 の範囲内であることから、 $\blacksquare$  mg/mL バイアル製剤  $\blacksquare$  mL の  $\blacksquare$  本投与と 70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL の 1 本投与は生物学的に同等であることが示された。血清 CTX1 の  $AUEC_{0-18 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.92 ~ 1.00 で、これも 0.80 ~ 1.25 の範囲内であった。このことは、 $\blacksquare$  mg/mL バイアル製剤  $\blacksquare$  mL の  $\blacksquare$  本投与と 70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL の 1 本投与との生物学的同等性が示された薬物動態の結果を支持するものである。

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

### 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

第 1.1.1 項に要約したとおり、デノスマブの開発期間中、製造効率を高めるとともに市販での製造に備えるため、いくつかの製造上の変更を行った。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q5E (「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について」 [平成 17 年 4 月 26 日付薬食審査発第 0426001 号]) に従い、また、変更が製品品質に影響を及ぼさないことを確認するため、臨床生物薬剤学試験及び他の臨床試験でのデノスマブ投与結果を含めて同等性/同質性を評価した (表 1-1 及び図 3-1)。品質の同等性/同質性評価から、臨床試験で使用した原薬及び製剤が、市販後の使用を予定しているものと同等/同質であることが示された。生物薬剤学及び関連する分析法の概要に記述した臨床生物薬剤学試験では、下記のデノスマブ原薬及び製剤の生物学的同等性を確認するため、健康成人を対象とした 3 つの無作為化、単回投与、並行群間比較試験を実施した。

- ・ A所\* 原薬 (ピボタル第 III 相試験で使用し、市販予定) 及び C所\* 原薬 (ピボタル第 III 相試験で使用)。(試験 20050227)
- ・ B所\* 原薬 (市販予定) 及び C所\* 原薬。(試験 20060286)
- ・ A所\* 原薬の 70 mg/mL バイアル製剤 (1 本を皮下投与。市販予定) 及び A所\* 原薬の ■mg/mL バイアル製剤 ●本を皮下投与。試験 20050147 で使用)。(試験 20060446)

A所\* 原薬及び B所\* 原薬と C所\* 原薬の生物学的同等性試験結果より、3 個所の製造施設で製造された原薬の生物学的同等性が確認された。このことから、進行がんを対象とした第 III 相試験で使用された原薬 (C所\* 原薬及び A所\* 原薬) と市販製剤に使用予定である原薬 (A所\* 原薬及び B所\* 原薬) の同等性/同質性が裏付けられた。また、デノスマブ 120 mg 単回皮下投与時の、70 mg/mL バイアル製剤 (1 本投与) と ■mg/mL バイアル製剤 ●本投与) の生物学的同等性が確認されたことから (いずれも 70 mg/mL バイアル製剤に用いる原薬から調製)、進行がんを対象とした投与量 120 mg 用 70 mg/mL バイアル製剤の市販の妥当性が裏付けられた。

品質の同等性/同質性評価及び生物学的同等性試験結果より、■と●の変更は、患者集団での有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。さらなる同等性/同質性データ収集のため、第 II 相及び第 III 相試験にて、市販用製造を予定している A所\* 及び B所\* で製造された原薬の薬力学と安全性 (免疫原性を含む) を検討した (表 1-1 及び図 3-1)。デノスマブの標的 (RANKL) はがん患者以外の集団でも共通であり、原薬の安全性 (免疫原性を含む)、有効性、及び薬物動態プロファイルは患者集団の違いによって変化しないと考えられた。そのため、本項では、進行がんを対象とした試験だけではなく、閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした試験も用いて、市販用製造を予定している A所\* 及び B所\* で製造された原薬を評価した。A所\* 原薬の薬力学及び安全性の評価は、進行がん患者を対象としたピボタル第 III 相試験 (20050136、20050244、20050103) にて行った。これらの試験は、C所\*

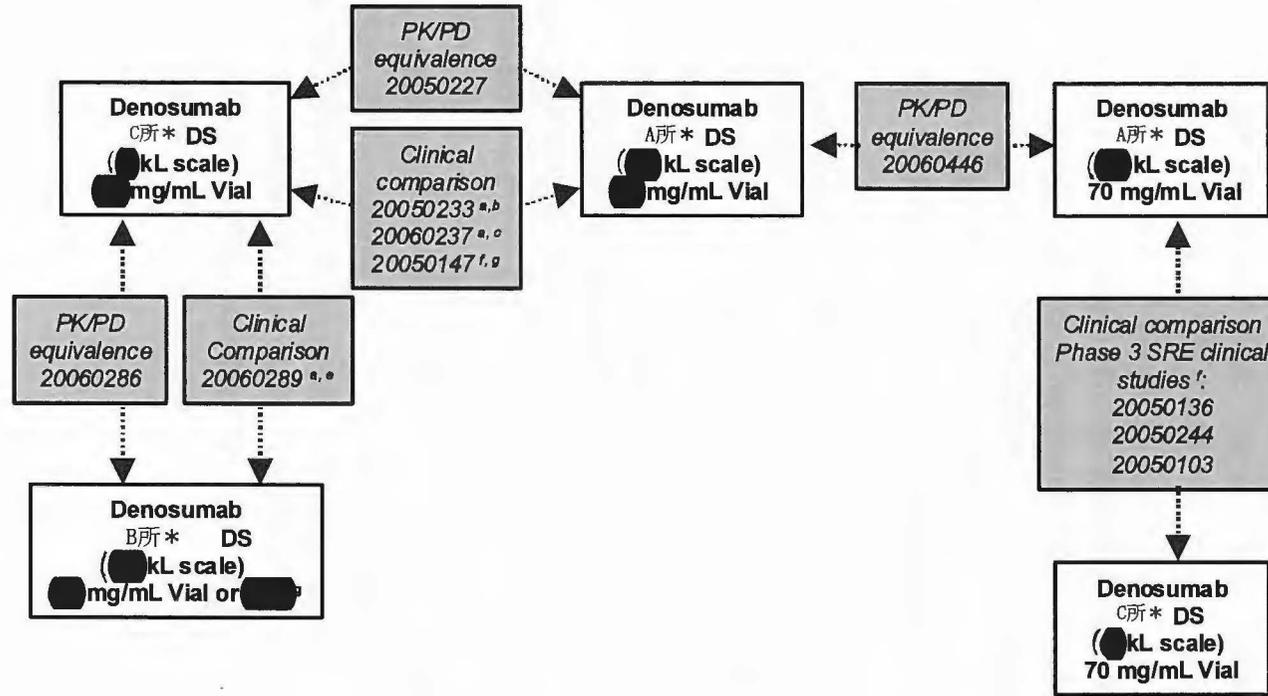
## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### デノスマブ

原薬を用いて試験を開始し（2006年第2四半期）、二重盲検投与期中（2006年度第4四半期）にA所\*原薬に切り替えたことから、2つの原薬を臨床的に直接比較することが可能となった（C所\*原薬のみを投与した被験者254名、A所\*原薬のみを投与した被験者1555名、A所\*原薬とC所\*原薬の両方を投与した被験者1032名。なお、被験者への総曝露期間はC所\*原薬の方がA所\*原薬よりも短かった）。また、閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした試験20050233及び20060237ではA所\*原薬を使用しており、これら2試験の結果をC所\*原薬を使用した他の閉経後骨粗鬆症を対象とした試験（20010223を含む。なお、20050233は20010223からの延長試験である）の結果と比較した。これらのA所\*原薬とC所\*原薬の臨床比較の結果（モジュール2.7.4第5.2.2項、及びモジュール5.骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4第5.2.4項に記載）は、生物学的同等性試験20050227の結果を裏付けるものであった。試験20030216終了後の非盲検投与延長試験（20060289）では、組み入れ時に一部の被験者の原薬をC所\*原薬からB所\*原薬に切り替えた。この集団から得られた安全性データの定性的評価（免疫原性検査を含む。モジュール5.骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4別添資料Cに記載）は、生物学的同等性試験20060286の結果を裏付けるものであった。

以上をまとめると、本臨床生物薬剤学試験の結果から、A所\*原薬（市販用製剤に使用予定で、進行がんを対象とした第III相試験の使用原薬のひとつ）は、C所\*原薬（市販用製造工程を使用し、進行がんを対象とした第III相試験のもう一方の使用原薬）と生物学的に同等であることが確認された。さらに、市販用製剤に使用予定のB所\*原薬とC所\*原薬との生物学的同等性も確認された。したがって、C所\*、A所\*、及びB所\*で製造されたデノスマブ原薬はすべて生物学的に同等であると結論できる。また、デノスマブ120mg単回皮下投与時の、**120**mg/mLバイアル製剤**1**本投与と70mg/mLバイアル製剤1本投与の生物学的同等性も確認された。なお、C所\*原薬とA所\*原薬、並びにC所\*原薬とB所\*原薬との生物学的同等性の確認は**120**mg/mLバイアル製剤を用いた。3個所の製造施設で製造されたすべてのデノスマブ原薬の間、及び**120**mg/mLバイアル製剤と70mg/mLバイアル製剤との間で同等性/同質性が確立され、3個所の製造施設でそれぞれ製造される70mg/mLバイアル製剤間の同等性/同質性も示されたと結論できる。以上のことから、本承認申請の対象である、市販用原薬製造施設で製造された原薬を使用した70mg/mLバイアル製剤の市販後での使用の妥当性が裏付けられた。さらに、第II相試験及び第III相試験の複数の被験者集団から得られた安全性（免疫原性を含む）プロファイル及び薬力学プロファイルが一貫していたことから、原薬並びに製剤間の同等性/同質性が裏付けられた。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要



- A所\* = 製造所A\* ; C所\* = 製造所C\* ; B所\* = 製造所B\* ;
- DS = drug substance; PD = pharmacodynamics; [redacted] = [redacted] PK = pharmacokinetics
- <sup>a</sup> A narrative for this study in women with postmenopausal osteoporosis is provided in Appendix C of Module 2.7.4-PMO/HALT.
- <sup>b</sup> Subjects transitioned from denosumab C所\* (in 20010223) to denosumab A所\* vial (in 20050233).
- <sup>c</sup> A subset of subjects transitioned from denosumab C所\* (in 20050141) to denosumab A所\* vial (in 20060237).
- <sup>e</sup> A subset of subjects transitioned from denosumab C所\* (in 20030216) to denosumab B所\* (in 20060289).
- <sup>f</sup> These studies initially used denosumab C所\*; denosumab A所\* was introduced during the double-blind treatment phases of the studies.
- <sup>g</sup> Study 20060286 used [redacted] mg/mL vials and Study 20060289 used [redacted] mg/mL [redacted]

図 3-1 デノスマブの臨床的同等性／同質性プログラム

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ

### 4. 別添資料

#### 4.1 参考文献

Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol.* 1999;145:527-538.

Canon JR, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25:119-129.

Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24:599-608.

Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl.* 2006;4:62.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93:165-176.

Morony S, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology.* 2005;146(8):3235-3243.

Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:92-101.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3597-3602.

Zhang J, Dai J, Qi Y, Lin DL, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest.* 2001;107(10):1235-1244.

Zhang J, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res.* 2003;63:7883-7890.

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

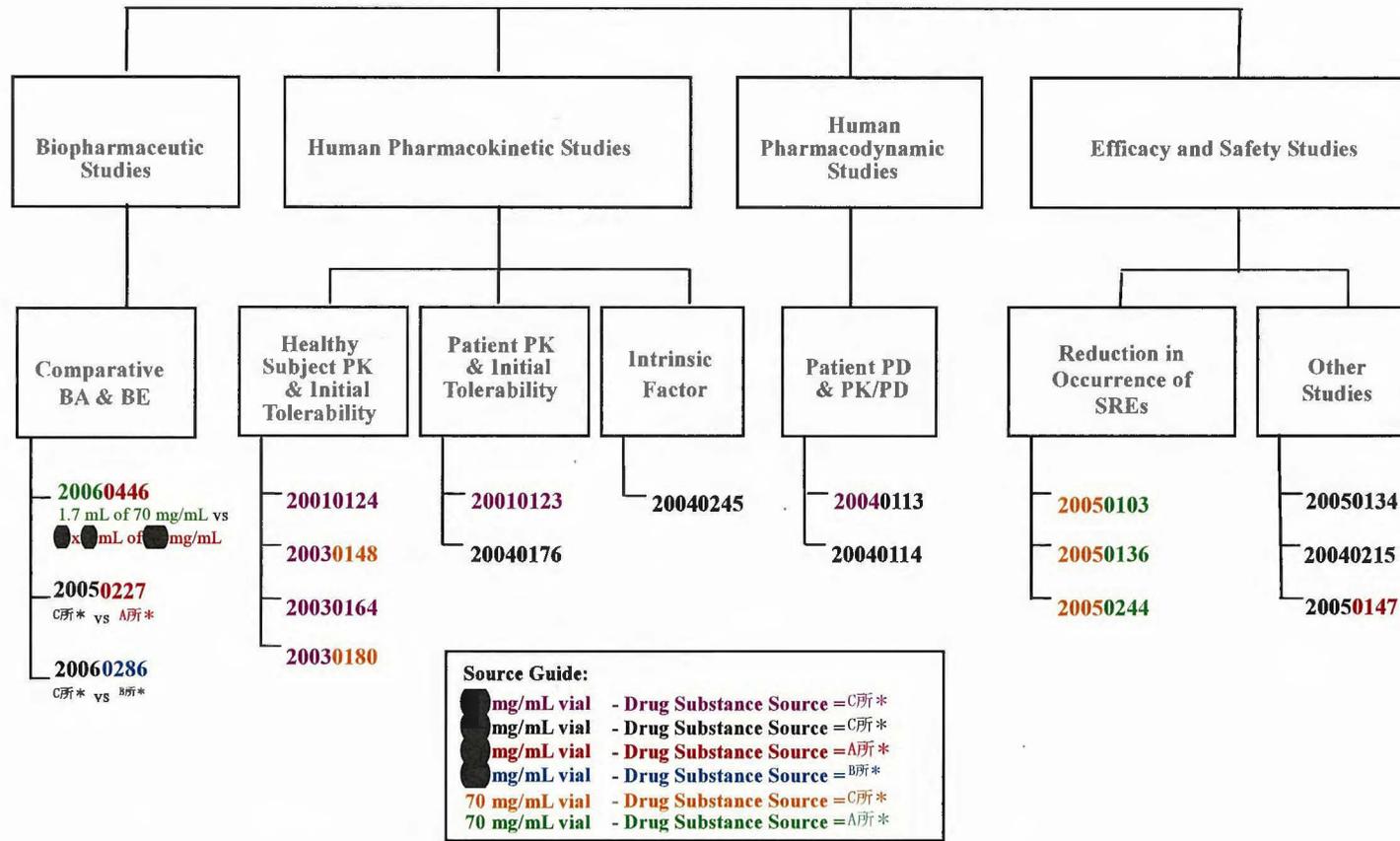
### デノスマブ

#### 4.2 試験の一覧表

本承認申請に含まれる各臨床試験に使用したデノスマブ原薬の製造施設及び製剤を図 4-1 及び表 4-1 に示す。臨床生物学的同等性試験（20050227、20060286、20060446）の試験デザイン及び結果の要約を表 4-2 に示す。また、本承認申請に含まれるすべての臨床試験のデザイン及び報告書に関する情報をモジュール 5.2 の臨床試験一覧表に要約する。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ



A所\* = 製造所A\* ; C所\* = 製造所C\* ; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; B所\* = 製造所B\* ;  
 PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; SREs = skeletal-related events

図 4-1 製剤製造施設及び製剤と臨床試験の構成との関係

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ

表 4-1 進行がん患者を対象とする臨床試験での原薬製造元及び製剤に関する要約

原薬			製剤 <sup>a</sup>		臨床試験
C所* ● mL	A所* ● mL	B所* ● mL	● mg/mL バイアル	70 mg/mL バイアル	
<b>生物学的同等性試験</b>					
✓	✓	-	✓	-	試験 20050227: A所* 及び C所* で生産したデノスマブ原薬を比較 (N = 122; A所* 61, C所* 61)
✓	-	✓	✓	-	試験 20060286: B所* 及び C所* で生産したデノスマブ原薬を比較 (N = 116; B所* 58, C所* 58)
-	✓	-	✓	✓	試験 20060446: デノスマブ ● mg/mL 製剤の ● mL ● 本注射 (A) 及び 70 mg/mL 製剤の 1.7 mL 1 本注射 (B) を比較 (N = 116; A 群 58, B 群 58)
<b>臨床薬物動態試験</b>					
✓	-	-	-	-	試験 20010123: がん骨転移患者を対象とした単回投与、安全性、PK、及び PD 試験 (N = 54) <sup>b</sup>
✓	-	-	-	-	試験 20010124: 健康閉経後女性を対象とした単回及び反復投与、安全性、PK、及び PD 試験 (N = 105) <sup>b</sup>
✓	-	-	-	✓	試験 20030148: 健康成人男性を対象とした単回投与、PK、PD、及び安全性試験 (N = 51) <sup>c</sup>
✓	-	-	-	-	試験 20030164: 閉経後日本人女性を対象とした単回投与、安全性、PK、及び PD 試験 (N = 45) <sup>b</sup>
✓	-	-	-	✓	試験 20030180: 閉経後女性を対象とした単回投与、PK、PD、及び安全性試験 (N = 46) <sup>c</sup>
✓	-	-	✓	-	試験 20040176: 骨転移を有する日本人乳癌女性患者を対象とした単回及び反復投与、安全性、PK、PD 試験 (N = 19)
✓	-	-	✓	-	試験 20040245: 腎機能障害患者を対象とした試験 (N = 55)

Page 1 of 2

A所\* = 製造所A\* ; C所\* = 製造所C\* ; B所\* = 製造所B\* ; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic

<sup>a</sup> Clinical drug product formulated and filled at C所\*; commercial drug product and a limited amount of clinical material to be formulated at 製造所D\*

<sup>b</sup> Drug product was provided as a ● mg/mL vial

<sup>c</sup> Drug product also was provided as a ● mg/mL vial

<sup>d</sup> The primary analyses of the blinded treatment phase are complete; open-label assessments are ongoing.

<sup>e</sup> The treatment phase of this study is ongoing.

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ

表 4-1 進行がん患者を対象とする臨床試験での原薬製造元及び製剤に関する要約

原薬			製剤 <sup>a</sup>		臨床試験
C所* ●kL	A所* ●kL	B所* ●kL	●mg/mL バイアル	70 mg/mL バイアル	
<b>臨床薬力学試験</b>					
✓	-	-	✓	-	試験 20040113: ビスフォスフォネート治療歴のない骨転移を有する乳癌患者を対象とした第 II 相試験 (N = 255) <sup>c</sup>
✓	-	-	✓	-	試験 20040114: ビスフォスフォネート治療歴のある骨転移を有する進行がん患者を対象とした第 II 相試験 (N = 111) <sup>b</sup>
<b>進行がん患者を対象とする有効性及び安全性試験</b>					
✓	✓	-	-	✓	試験 20050136: 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第 III 相試験 (N = 2049) <sup>d</sup>
✓	✓	-	-	✓	試験 20050244: 骨転移を有する進行固形癌患者 (多発性骨髄腫を含む) を対象とした第 III 相試験 (N = 1779) <sup>d</sup>
✓	✓	-	-	✓	試験 20050103: 骨転移を有する進行前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (N = 1900)
<b>他の適応症を対象とする有効性及び安全性試験</b>					
✓	-	-	✓	-	試験 20050134: 多発性骨髄腫患者を対象とした第 II 相試験 (N = 96) <sup>e</sup>
✓	-	-	✓	-	試験 20040215: 骨巨細胞腫患者を対象とした第 II 相試験 (N = 37) <sup>e</sup>
✓	✓	-	✓	-	試験 20050147: ホルモン非依存性前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (N = 1435) <sup>e</sup>

Page 2 of 2

A所\* = 製造所A\* ; C所\* = 製造所C\* ; B所\* = 製造所B\* ; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic

<sup>a</sup> Clinical drug product formulated and filled at C所\*; commercial drug product and a limited amount of clinical material to be formulated at 製造所D\*

<sup>b</sup> Drug product was provided as a ●mg/mL vial

<sup>c</sup> Drug product also was provided as a ●mg/mL vial

<sup>d</sup> The primary analyses of the blinded treatment phase are complete; open-label assessments are ongoing.

<sup>e</sup> The treatment phase of this study is ongoing.

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

デノスマブ

表 4-2 臨床生物学的同等性試験の要約

試験番号	試験デザイン/試験の目的	対象被験者数		薬物動態パラメータの平均値 (SD)			
		性別	平均年齢 (範囲)	デノスマブの投与量	投与 <sup>a</sup>	AUC <sub>0-16 weeks</sub> (day・μg/mL) <sup>b</sup>	C <sub>max</sub> (μg/mL)
20050227	A所* 又はC所* で製造されたデノスマブ 原薬の生物学的同等性を評価する 第I相、無作為化、非盲検、単回投与、 並行群間比較試験	122名	1 mg/kg <sup>d</sup>	A所* (N = 61 <sup>e</sup> )	432 (150)	9.42 (3.09)	7 (2, 21)
		女性 81名/男性 41名	(A所* 又はC所*)	C所* (N = 61 <sup>e</sup> )	440 (110)	9.07 (2.31)	7 (2, 21)
		35.7 (18~64) 歳		A所* /C所*	0.95 (0.86, 1.05)	1.02 (0.92, 1.12)	NR
20060286	B所* 又はC所* で製造されたデノスマブ 原薬の生物学的同等性を評価する 第I相、無作為化、非盲検、単回投与、 並行群間比較試験	116名	60 mg	B所* (N = 58 <sup>f</sup> )	259 (91)	5.43 (1.82)	7 (3, 28)
		女性 50名/男性 66名	(B所* 又はC所*)	C所* (N = 58 <sup>f</sup> )	258 (81)	5.33 (1.53)	10 (3, 21)
		30.9 (18~61) 歳		B所* /C所*	0.99 (0.88, 1.11)	1.01 (0.91, 1.11)	NR
20060446	デノスマブ 120 mg/mL 製剤の 1 本投与 (A) 又は 70 mg/mL 製剤の 1 本投与 (B) の生物学的同等性を評価する第I相、 無作為化、非盲検、単回投与、並行群間 比較試験	116名	120 mg	A (N = 58 <sup>g</sup> )	607 (183)	11.8 (3.7)	10 (3, 21)
		女性 60名/男性 56名	120 mg 1本 [A] 又は 70 mg 1本 [B]	B (N = 58 <sup>g</sup> )	583 (232)	11.7 (3.7)	7 (3, 21)
		32.6 (18~60) 歳		A/B	1.07 (0.95, 1.20)	1.01 (0.91, 1.11)	NR

AUC<sub>0-16 weeks</sub> = AUC from time zero to 16 weeks postdose; A所\* = 製造所A\* ; C所\* = 製造所C\* ; B所\* = 製造所B\* ; C<sub>max</sub> = maximum observed concentration; NR = not reported; t<sub>max</sub> = time to C<sub>max</sub>

<sup>a</sup> ratios are point estimates and 90% CI for ratios of geometric means

<sup>b</sup> AUC<sub>0-18 weeks</sub> (day・μg/mL) for Study 20060446

<sup>c</sup> median (range)

<sup>d</sup> Mean (range) body weights for the A所\* and C所\* groups were 76 (48, 119) and 79 (52, 112) kilograms, respectively

<sup>e</sup> N = 58 A所\* , 59 C所\* for AUC<sub>0-16 weeks</sub> and 59 A所\* , 60 C所\* for C<sub>max</sub> and t<sub>max</sub>

<sup>f</sup> N = 58 B所\* , 58 C所\* for AUC<sub>0-16 weeks</sub> and 58 B所\* , 58 C所\* for C<sub>max</sub> and t<sub>max</sub>

<sup>g</sup> N = 56 A, 55 B for AUC<sub>0-18 weeks</sub> and 58 A, 56 B for C<sub>max</sub> and t<sub>max</sub>