

審査報告書

令和7年8月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] デノスマブ BS 皮下注 120 mg RM 「F」
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え） [デノスマブ後続 1]
[申 請 者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和6年10月29日
[剤形・含量] 1 バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え） [デノスマブ後続 1] 120 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（7） バイオ後続品
[本 質] デノスマブ [デノスマブ後続 1]（以下、デノスマブ後続 1）は、遺伝子組換え抗 NF- κ B 活性化受容体リガンド（RANKL）モノクローナル抗体であり、ヒト IgG2 に由来する。デノスマブ後続 1 は、CHO 細胞により産生される。デノスマブ後続 1 は、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 2 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Denosumab [Denosumab Biosimilar 1] (Denosumab Biosimilar 1) is a recombinant anti-receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) monoclonal antibody derived from human IgG2. Denosumab Biosimilar 1 is produced in CHO cells. Denosumab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

EVQLLES	GGG	LVQPGG	SLRL	SCAASG	FTFS	SYAMSW	VVRQA	PGKGLE	WVSG	50	
ITGSGG	STYY	ADSVKGR	FTI	SRDNSK	NTLY	LQMNSL	RAED	TAVYYC	AKDP	100	
GTTVIM	SWFD	PWGQG	TLTV	SSASTK	GPSV	FPLAPC	SRST	SESTAAL	GCL	150	
VKDYF	PEPVT	VSWNSG	ALTS	GVHTFP	AVLQ	SSGLYS	LSSV	VTVPSS	NFGT	200	
QTYTC	NVDHK	PSNTK	VDKTV	ERKCCV	ECPP	CPAPPV	VAGPS	VFLFPP	KPKD	250	
TLMIS	RTP	EV	TCVVVD	VSHE	DPEVQ	FNWYV	DGVEV	HNAKT	KPREEQ	FNST	300
FRVVS	VLTV	HQDWLN	GKEY	KCKVSN	KGLP	APIEKT	TISKT	KGQPRE	PQVY	350	
TLPPS	REEMT	KNQVSL	TCLV	KGFYPS	DI	AV	EWESNG	QPEN	NYKTTP	PMLD	400
SDGSFF	LYSK	LTVDKSR	WQQ	GNVFSC	SVMH	EALHNH	YQK	SLSLSP	PGK	448	

L鎖

EIVLTQ	SPGT	LSLSPG	ERAT	LSCRAS	QSVR	GRYLAW	YQQK	PGQAPR	LLIY	50
GASSRAT	GIP	DRFSGS	GGSGT	DFTLTIS	RLE	PEDFAV	FYCQ	QYGSSP	RTEG	100
QGTKVEI	KRT	VAAPSV	FIFP	PSDEQL	KSGT	ASVVCL	LNNE	YPREAK	VQWK	150
VDNALQ	SGNS	QESVTE	QDSK	DSTYSL	SSTL	TLISKAD	YEKH	KVYACE	VTHQ	200
GLSSPV	TKSF	NRGEC								215

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1、L鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N298

部分的プロセシング：H鎖 K448

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C136 – L鎖 C215、H鎖 C224 – H鎖 C224、H鎖 C225 – H鎖 C225、H鎖 C228 – H鎖 C228、H鎖 C231 – H鎖 C231

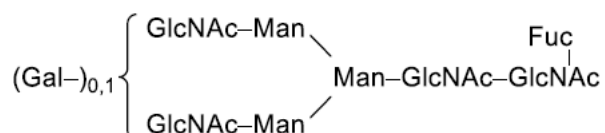
又は

H鎖 C136 – H鎖 C225、H鎖 C224 – L鎖 C215、H鎖 C228 – H鎖 C228、H鎖 C231 – H鎖 C231

又は

H鎖 C136 – L鎖 C215、H鎖 C136 – H鎖 C224、H鎖 C224 – L鎖 C215、H鎖 C225 – H鎖 C225、H鎖 C228 – H鎖 C228、H鎖 C231 – H鎖 C231

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : $C_{6404}H_{9908}N_{1724}O_{2004}S_{50}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 $C_{2171}H_{3349}N_{575}O_{671}S_{20}$

L鎖 $C_{1031}H_{1611}N_{287}O_{331}S_5$

分子量 : 約 147,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はランマーク皮下注 120 mg (以下、「ランマーク」) と同等/同質であることが示され、本品目はランマークのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) [デノスマブ後続 1] として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和 7 年 6 月 16 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] デノスマブ BS 皮下注 120 mg RM 「F」
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え） [デノスマブ後続○]
[申 請 者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え） [デノスマブ後続○] 120 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

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

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え） [デノスマブ後続○] として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

デノスマブは、Amgen 社（米国）により創製された、ヒト RANKL に対するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。本邦では、2012 年 1 月に第一三共株式会社のデノスマブ製剤であるランマーク皮下注 120 mg が「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・効果として承認され、その後、「骨巨細胞腫」の効能・効果が承認されている。現在、ランマーク皮下注 120 mg 及び高濃度製剤であるランマーク HI 皮下注 120 mg シリンジ 1.0 mL が上市されている。

本剤は、Alvotect 社（アイスランド）により創製され、本邦ではランマーク皮下注 120 mg を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として申請者が Alvotect 社と共同で開発を行い、申請に至った。先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間及び特許を踏まえ、「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・効果として申請された。2025 年 5 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

デノスマブのアミノ酸配列情報に基づき合成した遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、セルバンク融解・拡大培養、生産培養、ハーベスト、
クロマトグラフィー、（ウイルス不活化）、クロマトグラフィー、
クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過、調製、ろ過・バルク原薬の充填・試験及び凍結・保管工程からなる。

重要工程は、
、
、
及び工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、バイオバーデン及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性 マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー	■	■	■	■
（ウイルス不活化）	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥17.07	>22.81	≥13.14	≥11.06

2.1.4 製造工程の開発の経緯

2.1.5 特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（糖化体、酸化体、脱アミド化体、スクシンイミド、アスパラギン酸異性化体、N 末端変異体、C 末端変異体）、脱グリコシル化、二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、トリスルフィド結合、遊離チオール
物理的・化学的性質	タンパク質含量、分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション、粒子径、多分散性
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	RANKL 結合親和性
	FcRn 結合親和性、FcγR 結合親和性（FcγRIIa 131H）
	RANKL 結合阻害活性、破骨細胞分化抑制活性

- RANKL 結合阻害活性は、[REDACTED]
[REDACTED]を用いて、[REDACTED]を評価することにより確認された。
- 破骨細胞分化抑制活性は、[REDACTED]
[REDACTED]の破骨細胞への分化に対する本薬の抑制作用を、[REDACTED]
[REDACTED]を評価することにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、類縁物質F*、類縁物質G*、類縁物質H*、類縁物質I*、類縁物質J*、類縁物質K*()及び()、類縁物質L*、類縁物質M* が目的物質関連物質とされた。不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*及び不純物E* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物D*及び不純物E*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。不純物A*、不純物B*、不純物C* は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物はいずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物F* 及び不純物H* は工程内管理試験により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（cIEF、CE-SDS（非還元及び還元）、SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	℃	カ月*	
加速試験		3	℃	カ月	を内層とする多層構造の
苛酷試験		3	℃/%RH	カ月	プラスチック製バッグ

*：1 ロットは カ月まで実施、 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、におけるの増加傾向及びの減少傾向、におけるの減少傾向及びにおけるの増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、を内層とする多層構造のプラスチック製バッグを用いて、℃で保存するとき、カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2 mL）に、内容量 1.7 mL あたり本薬 120 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール及び注射用水が添加剤として含まれる。

*情報公開時に置き換え

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解攪拌、微生物低減ろ過、無菌ろ過・充填、巻締め、検査、表示、試験、包装及び保管からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法（申請前製法）で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（cIEF、CE-SDS（非還元及び還元）、SEC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（[REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 *1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	5±3℃	[REDACTED] カ月 *2	[REDACTED] プロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
	申請製法	3		[REDACTED] カ月	
加速試験	申請前製法	2	25±2℃/60±5%RH	[REDACTED] カ月	
	申請製法	3		[REDACTED] カ月 *3	
苛酷試験	申請前製法	2	40±2℃/75±5%RH	[REDACTED] カ月	
	申請製法	1		[REDACTED] カ月 *4	
光安定性	申請前製法	2	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	申請製法	1			

*1：原薬は申請製法で製造された

*2：1 ロットは [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中、2 ロットは [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

*3：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

*4：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]において[REDACTED]が検出された。また、[REDACTED]における[REDACTED]の増加傾向及び[REDACTED]の減少傾向、[REDACTED]における[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の増加傾向、[REDACTED]における[REDACTED]及び[REDACTED]の減少傾向並びに[REDACTED]における[REDACTED]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の増加及び[REDACTED]の減少、[REDACTED]における[REDACTED]の減少及び[REDACTED]の増加傾向、[REDACTED]における[REDACTED]及び[REDACTED]の減少、[REDACTED]における[REDACTED]の増加傾向並びに[REDACTED]の発生が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として[REDACTED]プロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照)。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : HCP、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX、ウイルス、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ、pH、XXXXXXXXXX、タンパク質含量、性状、XXXXXXXXXX含量、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、同一性、XXXXXX、生物活性、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX)

製剤の CQA : ██████████、エンドトキシン、pH、浸透圧、タンパク質含量、性状、██████████
 ██████████含量、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量、無菌性・容器の完全性、██████████
 ██████████、██████████、██████████、同一性、██████████、生物活性、██████████、██████████、██████████
 ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、
 ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、
 ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████ (██████████
 ██████████及び██████████)

- 工程の特性解析

工程のリスクアセスメント及び工程特性解析により、工程パラメータが CQA 又は工程性能に及ぼす影響が評価され、各工程パラメータの重要度の判定及び許容範囲の設定が行われた。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの品質特性の比較

製剤について、先行バイオ医薬品（米国承認ランマーク）を用いて、表 2 に示した項目を評価することにより、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、電荷バリエーション、N 結合型糖鎖プロファイル及びジスルフィドアイソフォームで差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目においては本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果であった。また、本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアにおいても、同様の項目で差異が認められたが、その他の評価項目においては本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアで同様の結果であった。

なお、米国承認ランマークについては、国内承認ランマークとの品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。また、臨床試験で使用された米国承認プラリアについて、国内承認プラリアとの品質比較試験が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの品質特性には類似性が認められ、また、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの間で認められた品質特性の差異（2.4 参照）について、以下の理由等から、臨床的影響を及ぼす可能性のある差ではない旨を説明している。

- 電荷バリエーションについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して[]の含量が低く、[]の含量が高かった。[]含量の低下は、本剤で[]及び[]が低いこと、[]含量の増加は、本剤で[]が多いことに起因するものと考えられる。本剤及び先行バイオ医薬品の[]及び[]における RANKL 結合親和性及び FcRn 結合親和性に差異は認められなかったことから、PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- N 結合型糖鎖プロファイルについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して[]の含量が高く、[]の含量が低かった。しかしながらその差はわずかであり、また、デノスマブは Fc 領域を介したエフェクター機能を有さないことから、PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- ジスルフィドアイソフォームについて、IgG2 抗体ではジスルフィド結合の位置によって 3 種類のアイソフォーム（A、B 及び A/B）が存在するが、本剤は先行バイオ医薬品と比較して[]及び[]の含量が高く、[]の含量が低かった。これらの 3 つのアイソフォームの含量割合は製造工程において一定に管理されており、また、3 つのアイソフォーム間で RANKL 結合親和性及び RANKL 結合阻害活性は同等であったことから、有効性に影響を及ぼすものではない。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの品質特性に認められた差異について、PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、表 2 に示す特性解析項目に関して比較評価が実施され、電荷バリエーション、N 結合型糖鎖プロファイル及びジスルフィドアイソフォーム（2.R.1 参照）以外の試験成績において類似性が確認されている。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの薬理作用は類似していると判断した（2.4 及び 2.R.1 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、PK に関する非臨床試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の審査にあたり、評価すべき毒性試験は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に高い類似性が認められていることから、*in vivo* 毒性試験の実施は不要と説明している。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表 5 に示す試験成績が提出された。AVT03-GL-P03 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、AVT03-GL-C01 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。また、本薬 60 mg/mL 製剤とプラリアの PK の同等性を検証する試験として AVT03-GL-P01 試験が実施された。

なお、対照製剤として、AVT03-GL-P01 試験及び AVT03-GL-C01 試験では米国承認プラリアが、AVT03-GL-P03 試験では米国承認ランマークが使用された。

表 5 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	海外	AVT03-GL-P01 試験	PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康男性被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験
評価	海外	AVT03-GL-P03 試験	PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康男性被験者（日本人を含む）	
評価	海外	AVT03-GL-C01 試験	有効性の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	骨粗鬆症を有する閉経後女性	

7.1 分析法

血清中デノスマブ濃度は、ECL 法（定量下限：5.00 ng/mL）により測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、ECL 法（感度：11.5 ng/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、ECL 法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康男性被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1 : AVT03-GL-P01 試験<2022 年 7 月～2023 年 10 月>）

健康男性被験者（目標被験者数 206 例（各群 103 例））を対象に、本薬 60 mg/mL 製剤又は対照製剤（米国承認プラリア）を単回皮下投与した時の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 60 mg/mL 製剤又は対照製剤 60 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された被験者のうち 206 例（本薬 60 mg/mL 製剤群 99 例、対照製剤群 107 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、評価可能な PK パラメータが 1 つ以上得られた 205 例（本薬 60 mg/mL 製剤群 99 例、対照製剤群 106 例）が PK 解析対象集団とされた。また、体重を割付因子とした層別割付が行われた。

PK について、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} 並びに副次評価項目である AUC_{0-last} の幾何最小二乗平均比〔90%信頼区間〕は表 6 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（80～125%）の範囲内であった。

表 6 本薬 60 mg/mL 製剤と対照製剤の AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の統計的比較（PK 解析対象集団）

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比（%）*	比の 90%信頼区間（%）*
本薬 60 mg/mL 製剤	米国承認プラリア	AUC_{0-inf}	112.87	[107.169, 118.874]
		AUC_{0-last}	113.89	[107.719, 120.416]
		C_{max}	107.79	[102.231, 113.642]

*：投与群を固定効果、ベースライン時の体重を共変量とする対数スケールによる共分散分析モデルにより算出。

また、本薬 60 mg/mL 製剤と対照製剤の PK パラメータは表 7、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表 7 本薬 60 mg/mL 製剤と対照製剤の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	例数	AUC_{0-inf} (h・ μ g/mL)	AUC_{0-last} (h・ μ g/mL)	C_{max} (μ g/mL)	t_{max}^{*3} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/day)	V_z/F (L)
本薬 60 mg/mL 製剤	99	7,817 $\pm 1,654^{*1}$	7,768 $\pm 1,734$	7.7 ± 2.2	168 (48, 602)	420 ± 62	0.193 $\pm 0.046^{*1}$	4.879 $\pm 1.413^{*1}$
対照製剤 米国承認プラリア	106	6,795 $\pm 1,724^{*2}$	6,697 $\pm 1,763$	6.8 ± 1.9	168 (48, 1,678)	432 ± 74	0.226 $\pm 0.062^{*2}$	5.862 $\pm 1.806^{*2}$

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：98 例、*2：103 例、*3：中央値（範囲）

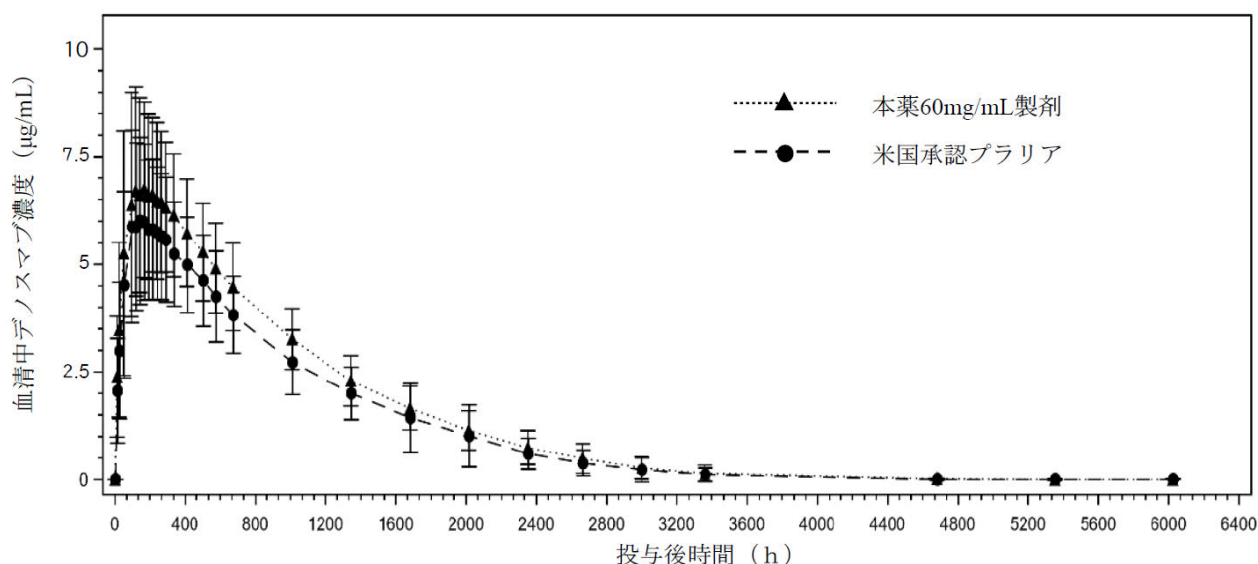


図1 本薬 60 mg/mL 製剤及び対照製剤の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差：PK 解析対象集団）

安全性について、有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤群 75/99 例 (75.8%) 及び対照製剤群 79/107 例 (73.8%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤群 43/99 例 (43.4%) 及び対照製剤群 36/107 例 (33.6%) に認められた。試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、対照製剤群に薬物過敏症 1 例が認められ、治験薬との因果関係はおそらく関連ありとされた。

免疫原性について、ベースライン時において抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本薬 60 mg/mL 製剤群で認められず、対照製剤群で 1/107 例 (0.9%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は本薬 60 mg/mL 製剤群で 99/99 例 (100%)、対照製剤群で 107/107 例 (100%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は本薬 60 mg/mL 製剤群で 39/99 例 (39.4%)、対照製剤群で 41/107 例 (38.3%) であった。

7.2.2 健康男性被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1：AVT03-GL-P03 試験<2023 年 7 月～2024 年 4 月>）

健康男性被験者（目標被験者数 206 例（各群 103 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品（米国承認ランマーク）を単回皮下投与した時の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 120 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された被験者のうち 208 例（本剤群 104 例（うち日本人 12 例）、先行バイオ医薬品群 104 例（うち日本人 12 例））に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、評価可能な PK パラメータが 1 つ以上得られた 204 例（本剤群 103 例、先行バイオ医薬品群 101 例）が PK 解析対象集団とされた。また、ベースラインの体重及び民族を割付因子とした層別割付が行われた。

PK について、主要評価項目である AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (80～125%) の範囲内であった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-t} 及び C_{max} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比 (%) *	比の 90%信頼区間 (%) *
本剤	先行バイオ医薬品	AUC _{0-t}	107.80	[102.298, 113.600]
		C _{max}	103.96	[98.257, 110.000]

*: 投与群を固定効果、ベースライン時の体重を共変量とする対数スケールによる共分散分析モデルにより算出。

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 9、血清中薬物濃度の推移は図 2 のとおりであった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{0-inf} (h・µg/mL)	AUC _{0-t} (h・µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * ¹ (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/day)	V _z /F (L)
本剤	103	16,118 ±4,259	16,052 ±4,216	13.5 ±4.6	216 (24, 1,009)	364 ±169	0.192 ±0.056	3.9296 ±1.5914
先行バイオ 医薬品	101	15,156 ±4,300	14,943 ±4,164	12.9 ±4.3	192 (48, 504)	358 ±194	0.207 ±0.062* ²	4.0611 ±1.7006* ²

平均値±標準偏差、*1: 中央値 (範囲)、*2: 100 例

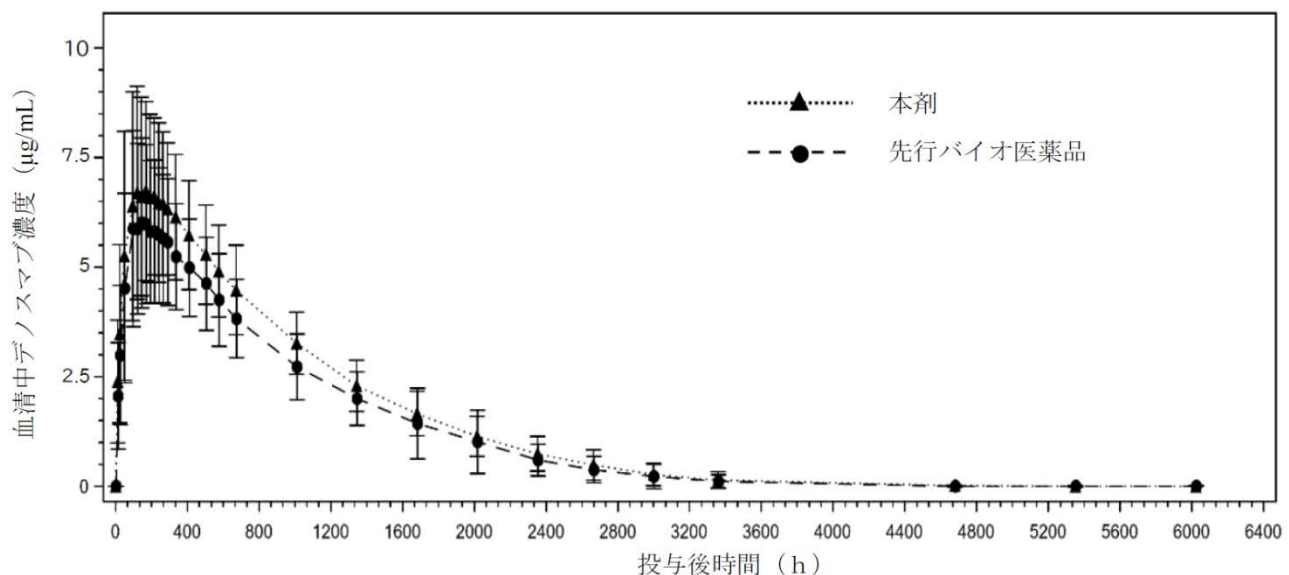


図 2 本剤と先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差: PK 解析対象集団)

さらに、日本人集団 (本剤群 12 例、先行バイオ医薬品群 12 例) における AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は表 10 のとおりであり、いずれも 80~125% の範囲内であった。

表 10 日本人集団における本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-t} 及び C_{max} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比 (%) *
本剤	先行バイオ医薬品	AUC _{0-t}	95.88
		C _{max}	92.77

*: 投与群を固定効果、ベースライン時の体重を共変量とする対数スケールによる共分散分析モデルにより算出。

安全性について、有害事象は、本剤群 66/104 例 (63.5%) 及び先行バイオ医薬品群 67/104 例 (64.4%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 24/104 例 (23.1%) 及び先行バイオ医薬品群 18/104 例 (17.3%) に認められた。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡は先行バイオ医薬品群に肺炎 1 例が認められ、治験薬との因果関係はおそらく関連なしとされた。

重篤な有害事象は、本剤群で小腸閉塞 1 例、先行バイオ医薬品群で肝炎、肺炎及びアルコール使用障害各 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係はおそらく関連なしとされた。

免疫原性について、ベースライン時において抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群で 1/104 例 (1.0%)、先行バイオ医薬品群で認められず、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は本剤群で 104/104 例 (100%)、先行バイオ医薬品群で 102/104 例 (98.1%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は本剤群で 41/104 例 (39.4%)、先行バイオ医薬品群で 43/104 例 (42.2%) であった。

7.2.3 骨粗鬆症を有する閉経後女性患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : AVT03-GL-C01 試験<2022 年 8 月~2024 年 10 月>)

骨粗鬆症を有する閉経後女性患者¹⁾ (目標症例数 476 例 (各群 238 例)²⁾) を対象に、本薬 60 mg/mL 製剤と対照製剤 (米国承認プラリア) との有効性の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、5 カ国、33 施設で実施された。

本試験では、本薬 60 mg/mL 製剤群又は対照製剤群を 1 : 1 の比で、閉経からの経過年数及び骨粗鬆症に対する生物学的製剤による治療歴の有無を割付因子とした層別割付が行われた。また、本試験はスクリーニング期間 (4 週間)、投与期間 (投与開始~12 カ月) 及び追加調査期間 (12~18 カ月) から構成されており、1 日目及び 6 カ月目に対照製剤が投与された群では、12 カ月時点で本薬 60 mg/mL 製剤へ切り替える群 (対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群) 又は対照製剤を継続する群 (対照製剤継続投与群) に 1 : 1 の比で再度無作為化割付がされた。各被験者の総治験期間は約 19 カ月であった。

用法・用量は、本薬 60 mg/mL 製剤又は対照製剤 60 mg を 1 日目、6 カ月目、12 カ月目に皮下投与することとされた。なお、試験期間中、カルシウム (1000 mg/日以上) 及びビタミン D (800 IU/日以上) を投与することが推奨された。

無作為化され、1 回以上の治験薬が投与された 532 例 (本薬 60 mg/mL 製剤群 266 例、対照製剤群 266 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。532 例のうち、早期に治験を中止した 46 例 (本薬 60 mg/mL 製剤群 24 例 (有害事象 7 例、同意撤回 6 例、被験者による中止 5 例、死亡 3 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例、治験責任医師による判断 1 例)、対照製剤群 22 例 (同意撤回 15 例、治験実施計画書からの逸脱 3 例、有害事象 2 例、死亡 1 例、被験者による中止 1 例)) を除く 486 例の被験者が投与期間を完了した。本薬 60 mg/mL 製剤継続群 242 例、対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群 122 例、対照製剤継続投与群 122 例が 3 回目の投与を受け、全例が追加調査期間に移行し、本薬 60 mg/mL 製剤継続群 237 例、対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群 119 例、対照製剤継続投与群 120 例が追加調査期間を完了した。

¹⁾ 以下のいずれかの基準に該当する 50 歳以上の閉経後女性で、BMI が 18.5~32.0 kg/m²、ベースライン時の DXA 検査で腰椎 (L1~L4)、大腿骨近位部及び/又は大腿骨頸部の 3 つの部位のうち 1 つ以上において、T スコアが -2.5 以下かつ -4.0 以上で、評価可能な連続する腰椎が 2 個以上あり、かつ評価可能な大腿骨近位部が 1 個以上ある骨粗鬆症を有する患者。

- ・ 12 カ月以上にわたり生理的無月経
- ・ 閉経の生化学的基準である卵胞刺激ホルモンの値が 40 IU/L 超
- ・ スクリーニングの 6 週間以上前に両側卵巣摘出術を受けている

²⁾ 主要評価項目である中間事象の発現により影響を受けたデータを除外した場合の 12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率について、本薬 60 mg/mL 製剤群と対照製剤群の群間差を 0.05、標準偏差を 4.06、同等性許容域を -1.45~1.45、12 カ月時点までの評価不能例の割合を 18%としたとき、有意水準両側 5%の下、87.8%の検出力が確保できる症例数として 476 例 (各群 238 例) が算出された。

本試験の主要評価項目は、12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率とされた。

有効性について、12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率の結果は、表 11 のとおりであり、本薬 60 mg/mL 製剤と対照製剤の 12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率における最小二乗平均値の群間差 (%) の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (−1.45~1.45%) の範囲内であった。

表 11 12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率 (FAS)

	本薬 60 mg/mL 製剤群	対照製剤群
ベースライン (平均値±標準偏差)	0.82±0.09 (266 例)	0.81±0.09 (266 例)
ベースラインからの変化率 (%) (最小二乗平均値 [95%信頼区間])	5.30 [3.59, 7.01]	5.18 [3.47, 6.89]
群間差 [95%信頼区間] (%) *	0.12 [−0.58, 0.82]	

*：中間事象³⁾が生じた場合には、中間事象以降のデータは解析に用いない計画とされた。投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果、骨粗鬆症に対する生物学的製剤による治療歴 (有/無) をカテゴリー変数、ベースラインの骨密度及び閉経からの経過年数を共変量、共分散構造として無構造を仮定した MMRM。

安全性について、12 カ月までの有害事象の概要は表 12 のとおりである。

表 12 12 カ月までの有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本薬 60 mg/mL 製剤群 (266 例)	対照製剤群 (266 例)
全有害事象	178 (66.9)	178 (66.9)
治験薬と因果関係が否定できない有害事象	59 (22.2)	50 (18.8)
重篤な有害事象	9 (3.4)	10 (3.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0
死亡	3 (1.1)	1 (0.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象 例数 (%)	8 (3.0)	3 (1.1)

12 カ月までの主な有害事象は表 13 のとおりであった。

³⁾ 6 カ月以前の治験薬投与中止、12 カ月以前の併用禁止薬の利用、誤った投与群の治験薬が投与された場合、12 カ月+2 週以前の治験薬投与の不遵守等の治験実施計画書違反

表 13 12 カ月までに 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 60 mg/mL 製剤群 (266 例)	対照製剤群 (266 例)
全有害事象	178 (66.9)	178 (66.9)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	31 (11.7)	34 (12.8)
上咽頭炎	23 (8.6)	20 (7.5)
尿路感染	14 (5.3)	4 (1.5)
インフルエンザ	6 (2.3)	11 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	10 (3.8)	9 (3.4)
代謝および栄養障害		
低カルシウム血症	28 (10.5)	22 (8.3)
胃腸障害		
悪心	2 (0.8)	8 (3.0)
臨床検査		
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	13 (4.9)	15 (5.6)
補正カルシウム減少	12 (4.5)	5 (1.9)
神経系障害		
頭痛	10 (3.8)	9 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	10 (3.8)	8 (3.0)
血管障害		
高血圧	10 (3.8)	8 (3.0)

MedDRA ver.27.0

例数 (%)

12 カ月までに死亡に至った有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤群で 3 例（肺炎、遠隔転移を伴う肺癌、死亡各 1 例）、対照製剤群で 1 例（突然死）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

12 カ月までに認められた重篤な有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤群 9 例（肺炎及び肺炎並びに腎不全、遠隔転移を伴う肺癌、慢性胃炎及び低ナトリウム血症、びらん性十二指腸炎、慢性冠症候群及び心室性不整脈、感染性筋炎及び軟部組織感染、原発性副甲状腺機能亢進症、性器脱、死亡各 1 例）、対照製剤群 10 例（腹痛、虫垂炎、女性乳癌、骨血管腫、突然死、抑うつ気分、統合失調感情障害、高血圧、腸骨動脈閉塞、頭蓋脳損傷各 1 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

12 カ月までに投与中止に至った有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤群 8 例（3.0%）、対照製剤群 3 例（1.1%）であった。

12 カ月以降の有害事象の概要は表 14 のとおりである。

表 14 12 カ月以降の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬 60 mg/mL 製剤 継続群 (242 例)	対照製剤- 本薬 60 mg/mL 製剤群 (122 例)	対照製剤 継続群 (122 例)
全有害事象	99 (40.9)	39 (32.0)	39 (32.0)
治験薬と因果関係が否定できない有害事象	16 (6.6)	4 (3.3)	5 (4.1)
重篤な有害事象	6 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0
死亡	1 (0.4)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

12 カ月以降の主な有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 12 カ月以降に 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 60 mg/mL 製剤 継続群 (242 例)	対照製剤- 本薬 60 mg/mL 製剤群 (122 例)	対照製剤 継続群 (122 例)
全有害事象	99 (40.9)	39 (32.0)	39 (32.0)
感染症及び寄生虫症			
上気道感染	7 (2.9)	1 (0.8)	8 (6.6)
上咽頭炎	9 (3.7)	3 (2.5)	2 (1.6)
臨床検査			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	8 (3.3)	3 (2.5)	6 (4.9)
補正カルシウム減少	8 (3.3)	4 (3.3)	0

MedDRA ver.27.1

例数 (%)

12 カ月以降に死亡に至った有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤継続投与群で 1 例（突然死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

12 カ月以降に認められた重篤な有害事象は、本薬 60 mg/mL 製剤継続群 6 例（汎血球減少症、急性腎盂腎炎、前腕骨折、複視、腸閉塞、突然死各 1 例）、対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群 3 例（大腿骨骨折、鉄欠乏性貧血、両耳難聴各 1 例）、対照製剤継続群 3 例（虫垂炎、うっ血性心不全、胆嚢炎各 1 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、ベースライン時において抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本薬 60 mg/mL 製剤継続群 7/241 例（2.9%）、対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群 8/121 例（6.6%）及び対照製剤継続群 6/122 例（4.9%）であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。試験期間中のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本薬 60 mg/mL 製剤継続群で 242/242 例（100%）、対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群で 122/122 例（100%）及び対照製剤継続群で 122/122 例（100%）であり、そのうち中和抗体が陽性であった被験者は本薬 60 mg/mL 製剤継続群で 13/242 例（5.4%）、対照製剤-本薬 60 mg/mL 製剤群で 7/122 例（5.7%）及び対照製剤継続群で 13/122 例（10.7%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請にあたり、AVT03-GL-P01 試験、AVT03-GL-P03 試験及び AVT03-GL-C01 試験からなる臨床データパッケージが構築されている。

本邦では、有効成分濃度及び効能・効果等が異なるデノスマブ製剤としてランマークとプラリアが承認されている。本剤の有効成分濃度は 120 mg/1.7 mL であるが、有効成分が同一で有効成分濃度が異なる 60 mg/mL 製剤も開発されている。本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は、本薬 60 mg/mL 製剤及びプラリアを用いた AVT03-GL-C01 試験に基づき評価された。なお、本剤と本薬 60 mg/mL 製剤では有効成分濃度が異なることから、PK の同等性試験は各製剤についてそれぞれ実施された。

以下の理由から、本薬 60 mg/mL 製剤とプラリアの同等性が確認されている。

- ・ 本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの品質及び薬理作用等の類似性が確認されたこと（2.4、2.R.1 及び 3.参照）。
- ・ 品質比較試験結果から、米国承認プラリアと国内承認プラリアの品質の同一性が確認されたこと（2.4 参照）。

- ・ AVT03-GL-P01 試験において、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} について事前に設定された同等性許容域 80～125%の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{0-last} についても 80～125%の範囲内であったことから、本薬 60 mg/mL 製剤及び米国承認プラリアの PK の同等性は示されたこと。
- ・ AVT03-GL-C01 試験において、本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの有効性の同等性が確認され、安全性プロファイルに差異は認められていないこと（7.R.3 及び 7.R.4 参照）。

機構は、本剤と本薬 60 mg/mL 製剤の有効成分は同一であること、また、デノスマブ製剤の有効性の同等性評価において感度が高い効能・効果はプラリアの効能・効果である骨粗鬆症であると考えられること（7.R.3.1 参照）から、プラリアとの同等性評価を含む 3 試験から 120 mg 製剤である本剤と先行バイオ医薬品との同等性評価を行うことは受入れ可能と判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、AVT03-GL-P03 試験において、主要評価項目である AUC_{0-t} 及び C_{max} について事前に設定された同等性許容域 80～125%の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。また、AVT03-GL-P01 試験において、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} について事前に設定された同等性許容域 80～125%の範囲内であったこと、並びに AVT03-GL-C01 試験の血清中トラフ濃度の測定結果においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.3 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.3.1 対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、AVT03-GL-C01 試験の①対象疾患、②主要評価項目、③同等性許容域の設定根拠についてそれぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患

以下の理由により、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を比較するためには、プラリアの効能・効果である骨粗鬆症のうち、閉経後女性患者が最も感度の高い集団であると考ええる。

- ・ ランマークの有する効能・効果の対象疾患では、併用薬、疾患の状態や病期などの交絡因子により、治療反応の正確な評価が困難であること。
- ・ プラリアの有する効能・効果の骨粗鬆症について、男性と比較して、骨粗鬆症の閉経後女性でデノスマブの治療効果がより高かったこと（J Clin Densitom 2013; 16: 147-53, J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3161-9）。ステロイド性骨粗鬆症では、併用薬、疾患の状態や病期などの交絡因子により、治療反応の正確な評価が困難であること。
- ・ 骨粗鬆症を有する閉経後女性における骨密度増加に対するデノスマブの有効性は十分に確立されており、椎骨骨折、非椎骨骨折及び大腿骨近位部骨折のリスクを有意に低下させることが示されていること（J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149-57, N Engl J Med 2009; 361: 756-65, N Engl J Med 2006; 354: 821-31）。

- 閉経後女性の骨粗鬆症の有病率は他効能と比較して高く、必要な期間内に適切な被験者数を確保できる可能性が高いと考えられたこと（J Bone Miner Res 1992; 7: 1005-10、Indian J Orthop 2023; 57(Suppl1): 45-8、Osteoporos Int 2019; 30: 3-44）。

② 主要評価項目

以下の理由から、主要評価項目として、12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率を設定した。

- 腰椎骨密度は、骨折リスクに関連し、骨粗鬆症の治療効果を評価する指標として広く用いられていること（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版）。
- 先行バイオ医薬品を用いたプラセボ対照試験において、骨粗鬆症に係る治療効果は 12 カ月時点での腰椎骨密度のベースラインからの変化率として算出されていること（J Clin Densitom 2013; 16: 147-53、J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3161-9）。また、デノスマブに対する骨密度の反応は個人差があり、反応が良好な患者は投与後 6 カ月時点で腰椎骨密度の改善が認められる一方で、反応が乏しい患者では変化が認められないか、または投与後 1 年以降に改善が認められることが報告されており（Rheumatol Int 2018; 38: 461-6）、有効性の同等性を感度良く評価可能な時点として 12 カ月時点が適切と考えること。

③ 同等性許容域

骨粗鬆症を有する閉経後女性を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験（N Engl J Med 2009; 361: 756-65、J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149-57、N Engl J Med 2006; 354: 821-31）を基に申請者自身でメタアナリシスを実施した結果、先行バイオ医薬品群とプラセボ群の 12 カ月時点での腰椎骨密度のベースラインからの変化率の群間差及びその 95%信頼区間は 5.32% [4.83%、5.82%] と算出され、下限信頼区間の維持率 70%に基づき、 $-1.45 \sim 1.45\%$ と設定した。また、腰椎骨密度における変化率が 2～3%未満は、臨床的に意味のある差ではないと考えられている（JAMA 1999; 282: 637-45）。

機構は、対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域についての申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 有効性の評価結果について

AVT03-GL-C01 試験における主要評価項目である 12 カ月時点の腰椎骨密度のベースラインからの変化率について、群間差の 95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域（ $-1.45 \sim 1.45\%$ ）の範囲内であった（表 11）。また補足的解析として中間事象以降のデータも解析に含めて、主解析と同じ解析を用いた際の群間差とその 95%信頼区間は 0.14 [$-0.56, 0.83$] であり、主解析と同様の傾向が認められた。

また、主な副次評価項目の結果は、表 16 及び表 17 のとおりであり、いずれの項目においても本薬 60 mg/mL 製剤群と対照製剤群の間で大きな差は認められなかった。

表 16 ベースラインから投与 6 及び 12 カ月時点までの骨密度変化率 (FAS)

評価項目			本薬 60 mg/mL 製剤群	対照製剤群
腰椎	ベースライン		0.82±0.09 (266 例)	0.81±0.09 (266 例)
	6 カ月時	ベースラインからの変化率 (%) *	4.46±3.55	4.44±3.66
大腿骨近位部	ベースライン		0.76±0.09 (266 例)	0.76±0.10 (266 例)
	6 カ月時	ベースラインからの変化率 (%) *	2.47±2.66	2.96±3.07
	12 カ月時	ベースラインからの変化率 (%) *	3.51±2.34	3.62±3.15
大腿骨頸部	ベースライン		0.69±0.10 (266 例)	0.69±0.10 (266 例)
	6 カ月時	ベースラインからの変化率 (%) *	1.83±3.81	2.12±3.82
	12 カ月時	ベースラインからの変化率 (%) *	2.58±3.73	2.94±3.39

平均値±標準偏差

* : 中間事象⁴⁾が生じた場合には、中間事象以降のデータは解析に用いない計画とされた。投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果、骨粗鬆症に対する生物学的製剤による治療歴（有／無）をカテゴリー変数、ベースラインの骨密度及び閉経からの経過年数を共変量、共分散構造を無構造と仮定した MMRM。

表 17 12 カ月時点までの経時的な新規椎体形態骨折の発現頻度 (FAS)

	本薬 60 mg/mL 製剤群	対照製剤群
新規椎体形態骨折あり	8/241 (3.3)	6/242 (2.5)

例数 (%)

機構は、以上の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が示されたと判断した。

7.R.4 安全性について

機構は、提出された試験成績について以下に示す点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.4.1 安全性プロファイルの比較について

申請者は、AVT03-GL-C01 試験で認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

AVT03-GL-C01 試験における 12 カ月まで及び 12 カ月以降の有害事象の発現状況は表 12～表 15 のとおりであり、本薬 60 mg/mL 製剤群と対照製剤群の有害事象の発現割合及び種類に特段の差異は認められなかった (7.2.3 参照)。また、治験薬に特異的な科学的及び医学的に懸念のある有害事象として、申請者が着目した以下の有害事象（特に注目すべき有害事象）の発現状況は表 18 及び表 19 のとおりであり、本薬 60 mg/mL 製剤群及び対照製剤群で特段の差異は認められなかった。

⁴⁾ 6 カ月以前の治験薬投与中止、12 カ月以前の併用禁止薬の利用、誤った投与群の治験薬が投与された場合、12 カ月+2 週以前の治験薬投与の不遵守等の治験実施計画書違反

表 18 12 カ月までに認められた特に注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬 60 mg/mL 製剤群 (266 例)	対照製剤群 (266 例)
過敏症 *1	1 (0.4)	1 (0.4)
低カルシウム血症（血清補正カルシウム値に基づく）*2	23 (8.6)	18 (6.8)
筋骨格痛 *3	22 (8.3)	20 (7.5)
顎骨壊死 *4	1 (0.4)	0

MedDRA ver.27.1

例数 (%)

*1：治験責任医師により過敏症と判断された事象

*2：治験責任医師により低カルシウム血症（血清補正カルシウム値に基づく）と判断された事象

*3：治験責任医師により筋骨格痛と判断された事象

*4：治験責任医師により顎骨壊死と判断された事象

表 19 12 カ月以降に認められた特に注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬 60 mg/mL 製剤 継続群 (242 例)	対照製剤- 本薬 60 mg/mL 製剤群 (122 例)	対照製剤 継続群 (122 例)
過敏症 *1	0	0	0
低カルシウム血症（血清補正カルシウム 値に基づく）*2	12 (5.0)	5 (4.1)	2 (1.6)
筋骨格痛 *3	5 (2.1)	0	3 (2.5)
顎骨壊死 *4	1 (0.4)	0	0

MedDRA ver.27.1

例数 (%)

*1：治験責任医師により過敏症と判断された事象

*2：治験責任医師により低カルシウム血症（血清補正カルシウム値に基づく）と判断された事象

*3：治験責任医師により筋骨格痛と判断された事象

*4：治験責任医師により顎骨壊死と判断された事象

機構は、申請者の説明を了解し、本剤の安全性に先行バイオ医薬品と比較して新たな懸念はないと判断した。

7.R.4.2 免疫原性について

機構は、AVT03-GL-P01 試験、AVT03-GL-P03 試験及び AVT03-GL-C01 試験の結果から、抗薬物抗体及び中和抗体の発現プロファイルに、本剤と先行バイオ医薬品、及び本薬 60 mg/mL 製剤とプラリアで臨床的な意味のある差異は認められず（7.2.1～7.2.3 参照）、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとは言えないことから、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「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」であり、効能・効果における用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、申請効能・効果の患者を対象とした臨床試験は実施されていないことについて、以下の点から、本剤において申請効能・効果の取得は可能と説明している。

- RANKL に特異的に結合して RANK/RANKL 経路を阻害するランマークの作用機序は、ランマーク及びプラリアで承認されている全ての効能又は効果に共通すること（Int J Clin Pract 2012; 66: 1139-46、Folia Pharmacol Jpn 2012; 140: 295-302、Jpn J Clin Immunol 2013; 36: 162-9）。

- 本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアは品質特性の類似性が確認されており、薬理作用も同等であることが生物活性に関する比較試験（2.4 及び 2.R.1 参照）等で確認されていること。また、本剤と本薬 60 mg/mL 製剤に含まれる原薬の製造方法は同一であること。
- AVT03-GL-P03 試験及び AVT03-GL-P01 試験において、本剤と先行バイオ医薬品、本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアとの PK の同等性が確認されたこと。
- AVT03-GL-C01 試験において、骨粗鬆症患者に対する本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの有効性が同等であることが示されていること。
- AVT03-GL-P01 試験、AVT03-GL-P03 試験及び AVT03-GL-C01 試験において、本剤と先行バイオ医薬品、及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアで安全性プロファイルに許容できない差異はなく、新たな安全性シグナルやリスクは確認されなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（令和 2 年 2 月 4 日付け薬生薬審発 0204 第 1 号）に基づき、申請効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、申請効能・効果の疾患を対象とした臨床試験は実施されていないことから、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、通常の医薬品安全性監視活動を行うことで十分であり、追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。

- 申請効能・効果について、病態形成機序、作用機序、投与量及び疾患の違いの観点から、特定の安全性上の懸念は認められないこと。
- 本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの品質の同等性／同質性が示されたこと。また、臨床試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品及び本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの PK の同等性が示されたこと。
- 骨粗鬆症を対象とした AVT03-GL-C01 試験において、本薬 60 mg/mL 製剤と米国承認プラリアの安全性プロファイルに差異は認められていないこと。また、AVT03-GL-P03 試験においても、本剤と先行バイオ医薬品で安全性プロファイルに差異は認められていないこと。
- 先行バイオ医薬品において、申請効能・効果に固有の安全性に関する懸念は認められていないこと。
- 先行バイオ医薬品の再審査期間中に、申請効能・効果において安全性に関する新たな懸念事項は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を踏まえ、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことで差し支えないと判断した。製造販売後の検討事項に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果及び機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面適合性調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められ、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、ランマーク皮下注 120 mg を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和7年8月4日

申請品目

〔販 売 名〕 デノスマブ BS 皮下注 120 mg RM 「F」
〔一 般 名〕 デノスマブ（遺伝子組換え）〔デノスマブ後続 1〕⁵⁾
〔申 請 者〕 富士製薬工業株式会社
〔申請年月日〕 令和6年10月29日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した臨床データパッケージ、有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表20に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。

⁵⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和7年7月31日付け医薬薬審発0731第3号）により一般名が定められた。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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 - 治療中止後の多発性椎体骨折	- 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 - 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		
該当なし		

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）〔デノスマブ後続 1〕として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定法
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ICH Q5A (R2) ガイドライン	－	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 19 日付け医薬薬審第 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン	－	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	－	「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）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	－	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伴う同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMRM	Mixed effect model repeated measurement	反復測定混合効果モデル
NF-κB	Nuclear factor-kappaB	核内因子 κB
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Postproduction cell bank	ポストプロダクションセルバンク

略語	英語	日本語
RANK	Receptor activator of nuclear factor-kappa B	NF-κB 受容体活性因子
RANKL	Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand	NF-κB リガンド受容体活性因子
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution	終末相における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認ランマーク	—	国内で承認されているデノスマブ製剤の先行バイオ医薬品（ランマーク）
国内承認プラリア	—	国内で承認されているデノスマブ 60 mg/mL 製剤（プラリア）
デノスマブ	—	デノスマブ（遺伝子組換え）
プラリア	—	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
米国承認ランマーク	—	米国で承認されているデノスマブ製剤の先行バイオ医薬品（Xgeva）
米国承認プラリア	—	米国で承認されているデノスマブ 60 mg/mL 製剤（Prolia）
本剤	—	デノスマブ BS 皮下注 120 mg RM 「F」
本薬	—	デノスマブ（遺伝子組換え）〔デノスマブ後続〇〕
ランマーク	—	ランマーク皮下注 120 mg