

イベニティ皮下注 105mg シリンジ （ロモソズマブ（遺伝子組換え）） に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

骨粗鬆症は低骨量と骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大する疾患である（World Health Organization [WHO], 2007; Office of the Surgeon General [OSG], 2004）。骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折は女性では主に閉経後女性において重要な問題となっている一方で、男性においても骨粗鬆症は重要な臨床的及び公衆衛生上の問題となっている。全人口の高齢化に伴い、骨粗鬆症が主な原因である骨折やそれに伴う医療費への負担が今後数年間に大きく増加することが予想されている

（Khosla et al, 2008; Johnell and Kanis, 2006）。日本では人口の高齢化によって骨粗鬆症の患者数が増加しており、現在、日本における骨粗鬆症の患者数は約 1280 万人（男性 300 万人、女性 980 万人）と推定されている（Orimo et al, 2012; Yoshimura et al, 2009）。しかしながら、日本では骨粗鬆症は疾患として広く認識されているものの、治療を受けているのは約 20%にすぎない（Orimo, 2004）。

骨粗鬆症性骨折は患者にとって大きな障害となるだけでなく、社会にとっても大きな経済的負担となる（NOF, 2014; WHO, 2007; OSG, 2004）。大腿骨近位部骨折患者のうち約 20%は 1 年以内に死亡し、約 20%は長期介護施設での介護を必要とする。介護を必要としない骨折前のレベルに完全に戻ることは約 40%にすぎない。椎体骨折において、そのうち症状を伴うもの（すなわち臨床椎体骨折）は疼痛、障害、変形及び死亡に繋がる可能性がある。椎体骨折は日本において脆弱性骨折の多くを占めており、椎体骨折の推定罹患率は年齢と共に上昇し 70 歳代前半では 25%、80 歳以上では 43%に認められている（Orimo et al, 2012）。

骨粗鬆症においては、相対的に骨吸収よりも骨形成の低下が、本疾患の進行にとってより重要な原因と考えられている。日本における骨粗鬆症の治療及び骨粗鬆症性骨折の予防には、1 種類の骨形成促進薬（副甲状腺ホルモン [PTH] 類似体）、数種類の骨吸収抑制薬（抗 RANKL 抗体、ビスホスホネート及び選択的エストロゲン受容体調節薬を含む）及び活性型ビタミン D₃ 及びビタミン K₂ 製剤による治療がある。また、日本ではカルシトニン（サケ）も骨粗鬆症の疼痛の適応症に使用されている。骨粗鬆症の治療に一般的に用いられる薬剤のうち、ビスホスホネートやデノスマブは有効な薬剤であることが認められており、標準的治療法として用いられている。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版（日本）によると、骨粗鬆症の罹患率は女性よりも男性の方が低いが、50 歳以上の男性には骨粗鬆症と診断された時点で閉経後女性と同様の治療を行うことが推奨されている（Orimo et al, 2012）。

活性型ビタミン D₃ 誘導体は骨粗鬆症治療薬として日本で約 30 年間使用されている。エルデカルシトールはアルファカルシドールと比較して新規椎体骨折の発生を抑制する優れた効果を示したが、効果が認められたのは投与 36 カ月後であった（Matsumoto et al, 2011）。骨粗鬆症に対する 3 種類の骨吸収抑制薬（リセドロネート、ラロキシフェン及びデノスマブ）は、それぞれの主要試験で治療開始 1 年以内に椎体骨折リスクを 60~68%低下させた（Cummings et al, 2009; Maricic et al, 2002; Harris et al, 1999）。その他の骨吸収抑制薬及びバゼドキシフェンによる治療では、椎体骨折、非椎体骨折又は臨床骨折のリスクが有意に低下するまで 2 年（ミノドロネート）~3 年以上（アレンドロネート、イバンドロネート及びバゼドキシフェン）必要であった。したがって、最近骨折した患者及び近い将来に骨折するリスクの高い骨粗鬆症患者のうち一部の骨粗鬆症患者で、現行の治療法では効果が得られるまでの期間が長く、治療早期の効果が不十分である可能性がある。またアレンド

ロネート及びリゼドロネートなどの窒素含有ビスホスホネートは胃腸系副作用と関連しており、食道狭窄及びアカラシアなど食道通過を遅延させる障害を有する患者には禁忌である。さらに、この系統の薬剤は起床時に適量の水と共に服用する必要があり、服用の際は横にならず、この治療を行う患者は水以外のものを摂取することは禁じられており、又投与後少なくとも 30 分間は他の経口薬を服用することも禁じられている。これらの制約により、骨折リスクが高いにもかかわらず、このような薬剤の使用を開始若しくは継続することができない、又は投与に関する指示を遵守できない患者がいる。

一方、骨形成促進薬による治療は骨吸収抑制薬と比較して骨構造及び骨強度を顕著に改善できるが、使用可能な骨形成促進薬は PTH 類似体の 1 種類に限られている。連日注射型のテリパラチド (rhPTH(1-34)) は、平均 19 カ月以内に新規椎体骨折のリスクを顕著に低下させるが、投与期間は生涯で最長 2 年と制限されている。したがってテリパラチドの連日使用効果が現れるまでの治療早期の段階では、患者は十分な効果を得られていないと考えられる。また、テリパラチドではヒトにおいて骨肉腫が発生するリスクが完全に否定されていないことに加え、大腿骨近位部の BMD 増加率が比較的小さいことが示されている（全治験対象集団では 19 カ月時点での大腿骨近位部で 2.6% [Neer et al, 2001]、24 カ月時点での大腿骨近位部 3.67% [Miyauchi et al, 2010]）。ある治験では、テリパラチドを継続投与している患者でも、2 年間に患者の約 12% が骨折し、このうち多くの患者（64%）が治療 1 年目に骨折を発現した (Bonafede et al, 2015)。また、ビスホスホネートからテリパラチドへ切り替えた（テリパラチドを一次治療として使用するよりも一般的）患者では、テリパラチドで治療を開始した患者と比較して治療 1 年目には BMD の増加幅が小さくなる、又は BMD が遅れて増加する傾向がみられた (Miller et al, 2008; Obermayer-Pietsch et al, 2008; Ettinger et al, 2004)。週 1 回注射型のテリパラチド酢酸塩は連日注射型のテリパラチドと比較して投与の負担が少なく、投与開始後 72 週間（約 18 カ月）以内に椎体骨折リスクを低下させた (Nakamura et al, 2012) が、連日使用のテリパラチドと同様の安全性に関する懸念が認められている。このように、新たな骨形成治療の選択肢を求めるアンメット・メディカルニーズがある。

要約すると、骨折の危険性の高い患者では、短期間に骨量及び骨強度を速やかに改善し、かつ骨折に効果がある治療が特に重要であるが、そのニーズはいまだ満たされていない。ロモソズマブは、スクレロスチンに結合してこれを阻害するヒト化免疫グロブリン G2 (IgG2) モノクローナル抗体である。ロモソズマブはスクレロスチンを阻害することで骨へのデュアル・エフェクト（骨形成の促進及び骨吸収の抑制）を示し、これによって BMD が急速かつ大幅に増加して骨強度が向上する。ロモソズマブは月 1 回 (QM) 投与で効果が速やかに得られることから、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者に対して重要で新たな治療選択肢となる。これらの患者では、骨折リスクの急速な低下、BMD の顕著な増加とともに、後続の骨吸収抑制薬による治療によって骨折リスクの低下が維持されるための基盤となる骨格強度を向上させるベネフィットが得られる。

1.5.2 起原又は発見の経緯

スクレロスチンは骨細胞によって骨の内部で産生される糖タンパク質であり、Wnt シグナル経路の負の調節因子である。骨芽細胞系細胞でのスクレロスチンによる Wnt シグナル伝達の抑制は、骨芽細胞による骨形成を抑制すると共に破骨細胞による骨吸収を刺激する（図 1.5-1; Poole et al, 2005;

van Bezooijen et al, 2004; Winkler et al, 2003)。2つの稀な骨疾患である硬結性骨化症及び Van Buchem 病（それぞれスクレロスチン [SOST] 遺伝子の変異と SOST 遺伝子の調節エレメントの欠損が原因）では、スクレロスチンの欠如又は発現低下によって骨が厚く高密度となり、骨折への抵抗性を示すことが確認されている（Balemans et al, 2001）。スクレロスチンが欠如している硬結性骨化症のホモ接合体保有者では、顔面神経麻痺、聴覚障害及び合指症といった負の影響が生じることがある（van Lierop et al, 2013; van Lierop et al, 2011; Gardner et al, 2005）。一方、SOST 遺伝子の変異したヘテロ接合体保有者のようにスクレロスチンの発現が単に低下している場合には、BMD は増加するが上記のような負の影響は伴わない。これらの知見から、スクレロスチンは低骨量及び骨強度の低下と関連する疾患の治療における治療のターゲットの候補として同定された。

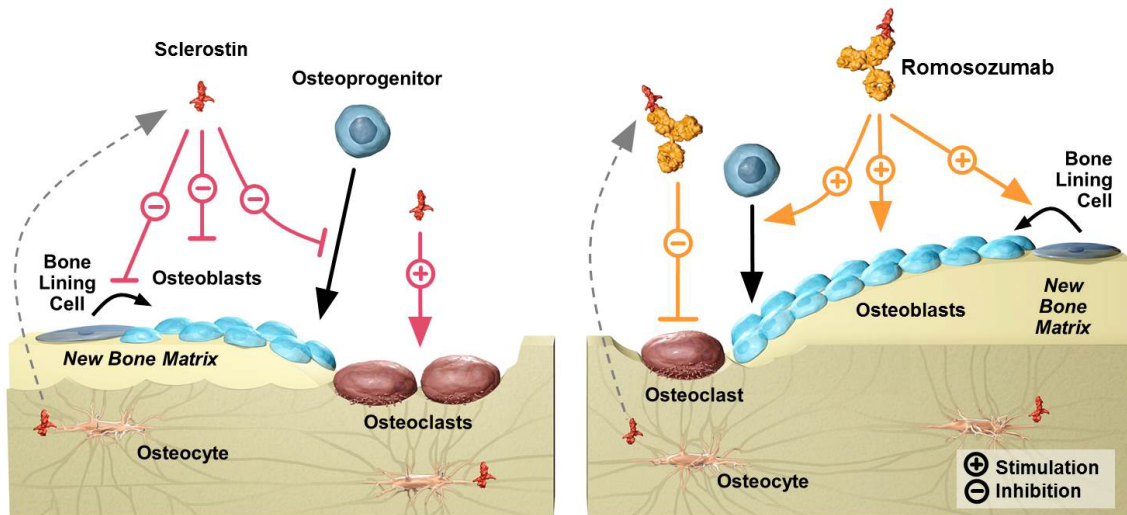
ロモソズマブ（AMG 785）は、スクレロスチンに結合してこれを阻害するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体である。ロモソズマブは骨ライニング細胞を活性化し、骨芽細胞による骨基質産生を促進し、さらに骨前駆細胞を動員することで骨形成を促進する（図 1.5-1）。また、ロモソズマブは破骨細胞メディエーターの発現を変化させ、それによって骨吸収を抑制する。骨形成を促進し骨吸収を抑制するデュアル・エフェクトにより、海綿骨及び皮質骨の骨量が急速に増加し、骨の構造及び強度が向上して骨折リスクが低下すると考えられる。

このような作用機序を基にロモソズマブは、米国アムジェン社により、2012 年より臨床試験が開始された。（図 1.5-2）2016 年 12 月現在、ロモソズマブが承認されている国はないが、"indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture" の適応で 2016 年 7 月に米国で、2012 年 12 月に EU にて承認申請を行った。

国内での臨床開発は、米国アムジェン社が [] を国内治験管理人として、閉経後骨粗鬆症の適用を目的として国際共同第 III 相試験（20070337 試験）を 2012 年 3 月より、国内第 II 相試験（20101291 試験）を 2012 年 10 月より、骨粗鬆症の効能・効果を目的として男性患者対象の国際共同第 III 相試験（20110174 試験）を 2014 年 6 月より開始した。その後、2013 年 10 月に設立された米国アムジェン社とアステラス製薬との合弁会社であるアステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社も開発を担当した。主要な第 III 相試験

（20070337 試験）の結果から、閉経後骨粗鬆症患者において本剤 12 カ月間投与により、ロモソズマブはプラセボと比較して椎体骨折の新規発現を 12 カ月まで有意に低下させた。2 年目は両群ともデノスマブに切り替え、最初の 1 年間にロモソズマブを投与された被験者では、プラセボからデノスマブに切り替えた被験者と比較して、骨折リスクの低下が 2 年目まで持続した。さらにプラセボと類似した安全性プロファイルも確認できた。これらの結果から、今般、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を適応症として、1 回 210 mg、1 カ月に 1 回、12 回皮下投与の用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

図 1.5-1 ロモソズマブの作用機序



1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

図 1.5-2 ロモソズマブの開発の経緯図

品質		
薬理試験		
薬物動態		

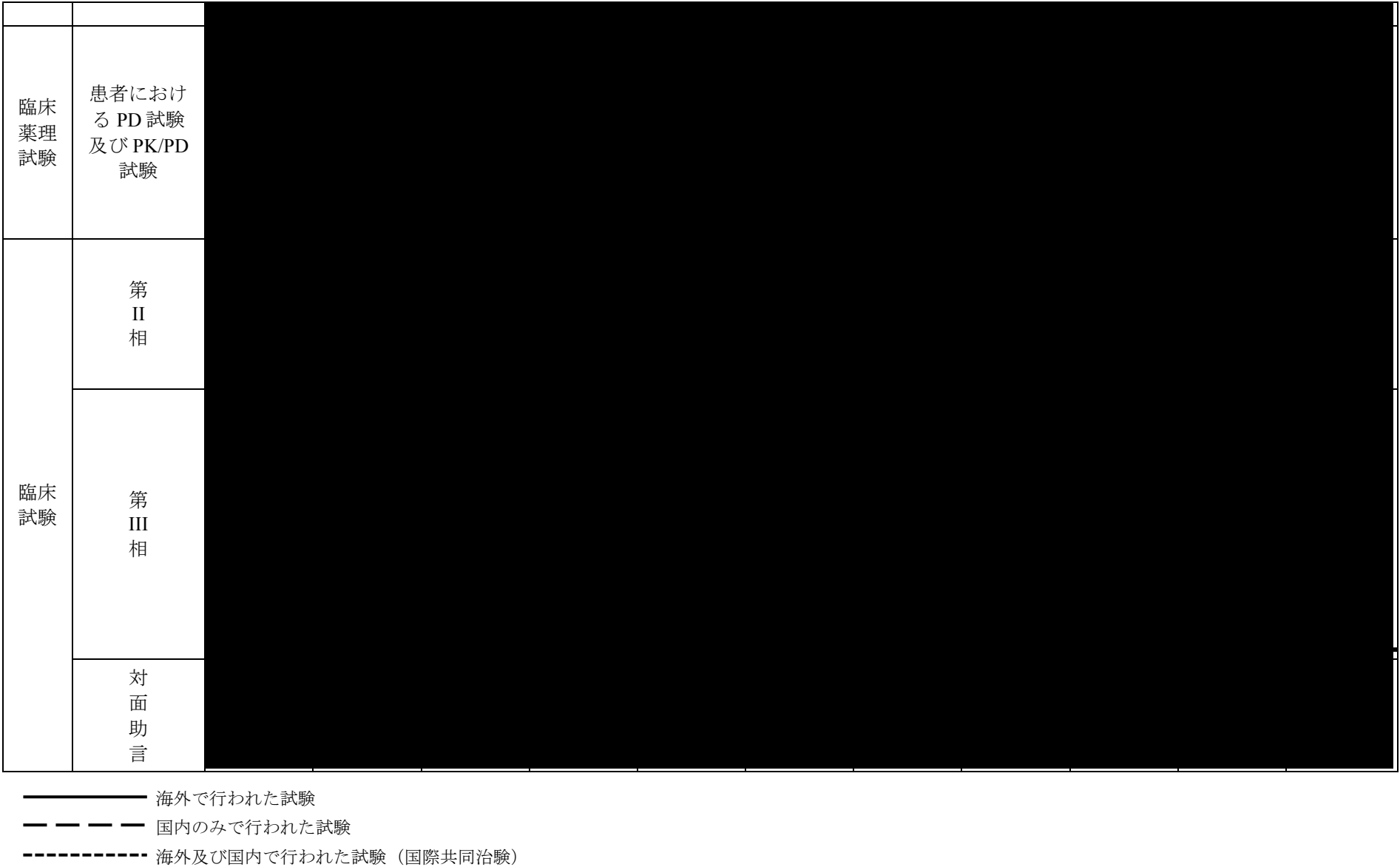
図 1.5-2 ロモソズマブの開発の経緯図（続き）

毒性試験	反復投与 毒性	
	がん原性 試験	
	生殖発生 毒性試験	
	局所刺激 性試験	
	その他	

図 1.5-2 ロモソズマブの開発の経緯図（続き）

臨床 薬理 試験	BE 試験	
	健康被験者 における PK 及び初期忍 容性試験	
	患者におけ る PK 及び 初期忍容性 試験	
	内因性要因 を検討した PK 試験	

図 1.5-2 ロモソズマブの開発の経緯図（続き）



1.5.3.1 品質

初期の臨床試験には、原薬製造方法プロセス 1 により、Amgen Thousand Oaks (ATO) で製造された濃度 ■ mg/mL の原薬が用いられた。後期の臨床試験には、原薬製造方法のプロセス 2 により製造された濃度 ■ mg/mL の原薬が用いられた。プロセス 2 による原薬のほとんどは ATO で製造され使用されたが、その後一部の臨床試験用及び商業化用に、原薬の製造が Amgen Rohde Island (ARI) へ移管された。これら原薬は、同等／同質であることが確認されている。

製剤としては、初期の臨床試験にはプロセス 1 で製造された原薬を用いた濃度 70 mg/mL の ■ 製バイアル製剤が用いられた。後期の臨床試験には、プロセス 2 で製造された濃度 ■ mg/mL の原薬を用い、濃度 70 mg/mL、90 mg/mL 又は 120 mg/mL の製剤が用いられた。70 mg/mL 製剤には ■ mL ■ 製プレフィルドシリンジ、90 mg/mL 製剤には ■ mL ■ 製プレフィルドシリンジ (■ シリンジ)、及び 120 mg/mL 製剤には ■ mL の ■ 製プレフィルドシリンジが用いられた。■ 製バイアルは ATO で充てんされ、プレフィルドシリンジは ATO、並びに商業化用の製造施設である ■ (■) で充てんされた。これら製剤は、同等／同質であることが確認されている。

本承認申請の製剤は、90 mg/mL プレフィルドシリンジ (■ シリンジ、1.17 mL) で、薬液を注射針付プレフィルシリンジに充てんしたコンビネーション製剤である。患者の皮下に一回に 2 本

(210 mg) 投与する。また、基準ロットの長期保存条件下 (2~8°C) での安定性試験の結果、36 箇月間安定であることが確認されていることから、有効期間は保存条件 2~8°C で 36 箇月に設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験

In vitro 結合試験でロモソズマブはヒト、カンクイザル及びラットの組換えスクレロシンに対して強力な結合親和性を示した (Kd はそれぞれ 11、23 及び 3 pM)。ロモソズマブは *in vitro* で組換えヒト LRP5 及び LRP6 に対するヒトスクレロシンの結合を阻害した。骨芽細胞系細胞の石灰化試験において、ロモソズマブはスクレロシンが誘導した骨基質の石灰化抑制作用を濃度依存的に阻害し、試験した 4 種 (ヒト、ラット、カンクイザル及びマウス) 特異的なスクレロシンすべてに対して中和活性を示した。

ロモソズマブの投与によりげっ歯類で抗薬物抗体 (ADA) 反応が生じたため、ロモソズマブと同一の CDR 配列を含み、それぞれのげっ歯類の Fc 配列に置き変えた代替げっ歯類抗スクレロシン抗体 (Scl-Ab) を作製した。これらの代替抗体は、ADA 反応を制限して十分な曝露を維持するために、ラット (r13C7、Scl-AbII 又は Scl-AbVI) 及びマウス (m13C7 又は Scl-AbIII) を用いたげっ歯類薬理試験において使用された。骨折リスクの高い骨粗鬆症の治療を念頭においているため、ラットやカンクイザルの薬理試験で抗スクレロシン抗体投与前に骨量減少を誘導するために卵巣摘出 (OVX) を施している。ほとんどの薬理試験で 1 から 30 mg/kg を、げっ歯類で週 1 回又は週 2 回、カンクイザルで週 1 回又は月 2 回の投与を実施した。また、ほとんどの薬理試験で臨床使用に合わ

せて皮下投与した。これらの用法用量は骨質に対する影響を評価するため、薬理作用が十分に評価でき、十分な曝露量が得られるように選択された。OVXを施したラット及びカニクイザルにロモソズマブを12カ月間投与してロモソズマブの骨質に及ぼす作用を評価した結果、ロモソズマブ（又はScl-Ab）による骨形成の亢進と骨吸収の低下は骨量増加と微細構造の改善を誘発し、その結果すべての骨格部位で皮質骨幅及び骨梁幅の増加が認められた。これらの骨形成作用は用量依存的であり、試験に用いた最低用量であるOVXラットの1 mg/kg、OVXカニクイザルの3 mg/kgにおいて有意な骨密度の増加が認められた。これらのモデルにおいて、ロモソズマブ（又はScl-Ab）によって急速に上昇した骨形成マーカーは骨梁面、内骨面及び骨膜面における組織学的骨形成指標の増加を反映するものである。

これらの骨形成指標は投与開始後最初の3カ月の間にピークに達し、概して6から12カ月までに溶媒群レベルに戻ったが、骨量は12カ月間にわたって増加し続けた。ラットとカニクイザルにおいて骨形成の増加は骨モデリングの増加に一致したが、これはリモデリング部位の骨単位壁幅

（W.Th）の増加及びモデリング部位の骨形成期間の延長並びに静止骨面の活性化を反映したものである。骨梁面及び内骨面上の浸食面の減少が見られた試験では、骨吸収の骨形態計測は概して低下していた。また、Scl-Abを投与したラットから採取した*ex vivo*培養骨髄細胞において破骨細胞形成の低下も認められた。しかし、OVXカニクイザルでは皮質骨における骨代謝回転及び血清骨吸収バイオマーカーの一過性の上昇が観察された。カニクイザルの椎骨骨梁においてロモソズマブの投与により骨吸収深度は低下し、W.Thの増加に伴ってリモデリング部位で正の骨バランスが認められた。骨量と骨強度の相関検討や物性計算に基づくOVXラットとOVXカニクイザルにおいてロモソズマブ（又はScl-Ab）による骨量の増加は骨強度の改善と一致し、12カ月間の投与期間中骨質が維持または改善した。カニクイザルに2及び12カ月間投与して評価した結果では、骨量の急速な増加にもかかわらず、組織の組成と石灰化に変化は認められなかった。試験を通してロモソズマブの投与後に組織形態計測による石灰化動態には変化がないか、又は改善が認められたが、類骨幅や綿状骨の増加は認められなかった。OVXカニクイザルの橈骨において、投与開始から6カ月間の皮質骨形状の改善効果は皮質骨内代謝回転の増加による皮質骨BMDの一過性の減少を上回り、結果として溶媒群に比べて推定骨強度が改善した。

副次的薬理試験

ロモソズマブの副次的な薬理作用として、がん、変形性関節症、血管石灰化（VC）のリスク増加、骨の長軸方向の成長促進、過骨症、セメント質増殖症、顎骨壊死、造血異常、サルコペニア、糖代謝異常などへの影響が考えられるが、これまで蓄積されたデータから、現在想定している用法・用量では、対象とする患者において前述した安全性にかかわる理論上の懸念を増大することはないと考えられる。

安全性薬理試験

安全性薬理試験として2試験を実施し、ラットにおいて中枢神経系に及ぼす影響及びカニクイザルにおいて心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した。ラット及びカニクイザルにロモソズマブ30、100、300 mg/kgを投与しても、中枢神経系並びに心血管系／呼吸系への影響は認められず、無毒性量は300 mg/kgであった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

ロモソズマブは、ラット及びサルに静脈内又は皮下投与した場合、0.1～300 mg/kg の用量範囲で、低用量（10 mg/kg 未満）では曝露量は用量比を超えて増加し非線形の PK を示す一方、高用量（10 mg/kg 以上）では曝露量は用量比で増加した。この PK 挙動は、他の IgG 分子について報告されている標的介在性の薬物消失のパターンと矛盾せず、予想されるものであった。単回静脈内投与後のクリアランス値は、0.1 mg/kg の用量では 10 mg/kg 用量より約 8 倍高かった。対応する半減期は 6～28 時間の範囲にあり、静脈内投与の用量の増加に伴って延長した。ラットに 1 又は 35 mg/kg を単回皮下投与した後、投与後 24～48 時間で C_{max} に達した。同じ用量の静脈内投与と比較した時、皮下投与でのバイオアベイラビリティは 1 mg/kg では 100%であったが、35 mg/kg では約 50%に減少した。サルにロモソズマブ 3～30 mg/kg を単回皮下投与後、 t_{max} の中央値は 45 時間であり、終末消失相における半減期は 41～71 時間であった。サルに 300 mg/kg を皮下投与した後のバイオアベイラビリティは、同用量の静脈内投与と比較してほぼ 100%であった。

ラット及びサルにロモソズマブ 3～100 mg/kg を週 1 回反復投与した試験では、血清中濃度は 24～96 時間でピークとなり、休薬期間中の終末消失半減期はラットで 60～84 時間、サルで 74～116 時間であった。いずれの動物種においてもロモソズマブの PK に明らかな性差はみられなかった。週 1 回反復投与による曝露量の蓄積は、薬物の半減期が短いことから予測されるように、概して 2 倍未満であった。

胚・胎児発生、出生前及び出生後発生試験では、ロモソズマブ 10～300 mg/kg を雌性ラットに週 1 回、交配前 6 週間、交配期間、妊娠期間及び授乳期間に皮下投与した。ロモソズマブの胎児の平均血清中濃度は、母動物平均血清中濃度の 36～89%であった。週 1 回、300 mg/kg の反復投与により分娩後 21 日における、母動物の血清中濃度に対する出生児血清濃度の割合は、母動物の 12 回目の投与後 1～2 日では 51%、母動物の 13 回目の投与後 5～7 日では 192%であった。

サルでロモソズマブを 3、10 及び 30 mg/kg の用量で投与した後、骨形成マーカーの I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（P1NP）が増加した。ラットでは、m13C7 を 1、2.5、5、10 及び 25 mg/kg の用量で週 2 回投与したところ、投与 1 及び 3 週目で骨形成マーカーのオステオカルシン（OCN）の増加が認められた。また、投与 3 週で骨吸収マーカーの酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b（TRACP 5b）レベルは、設定した最低用量である 1 mg/kg より、ベースラインに比べ 20%以上減少した。ラットの最小薬理活性用量は、薬力学的作用に基づいて 1 mg/kg と判断した。

多くの毒性試験で ADA の産生が観察され、結果的に低曝露となった。そのため、長期毒性試験では、曝露に影響する中和 ADA 及び／又は結合 ADA 陽性の動物を試験系から除き、その動物のデータを解析から除外した。従って ADA 産生は PK 又は TK 評価には影響を及ぼしていないと考えてよい。免疫応答には通常 3～4 週間を必要とするため、単回投与試験又は短期（1 カ月以下）の試験では ADA 産生は PK 評価に影響を及ぼすことはないと考えられる。

1.5.3.2.3 毒性試験

ロモソズマブはヒト、ラット及びカニクイザルのスクレロスチンと同様の親和性で結合し薬理効果を示すことから、臨床プログラムをサポートする一般毒性試験には Sprague Dawley（SD）ラット及びカニクイザルを用いた。ロモソズマブの臨床適応を考慮して、推奨されている閉経後骨粗鬆症

動物モデルである OVX 老齢ラット及びカニクイザルを用いて、骨の安全性について評価した。ロモソズマブはウサギで高い免疫原性を示すため、ウサギは毒性試験には適さない。そこで、生殖発生毒性はラットにおいてのみ評価した。全ての反復投与毒性試験は、臨床投与経路である皮下投与で実施したが、一部の試験は高い全身曝露を得るために静脈内投与で実施した。毒性試験の投与頻度は週 1 回で、薬理作用のある範囲がわかるように、またヒトのリスクを評価する上で曝露量に適切なマージンがあるように設定した。主要な毒性試験では、骨形成、骨吸収及び骨量の評価項目

（骨形成及び骨吸収バイオマーカー、海綿骨及び皮質骨骨密度、海綿骨及び皮質骨の生体力学的強度、骨形態計測）を考慮した。製剤変更に対応して、ラットにおいて複数の局所刺激性試験を実施した。スクレロスチンの慢性的な抑制による発がんリスクを評価するために、ラットの生涯投与

（がん原性）試験を実施した。他に、異種抗体の生涯曝露の影響を検討するために、薬理作用がない「null 抗体」を用いて、ラットにおいて同様の生涯投与試験を行った。発がんリスク評価のサポートのため、ロモソズマブとヒト副甲状腺ホルモン（hPTH [1-34]）の骨芽細胞系への作用の違い及び抗スクレロスチン抗体（スクレロスチン中和抗体）の作用メカニズムを検討するための試験も実施した。ヒト、サル、ウサギ及びラットの正常組織について組織交差反応性を、ビオチン化したロモソズマブを用いて評価した。

ロモソズマブの忍容性は良好で、反復投与毒性試験では毒性は認められなかった。反復投与毒性試験では、ラット及びカニクイザルに週 1 回投与でロモソズマブの 300 mg/kg までの用量を 14 日間又は 1 カ月間、100 mg/kg までの用量を 6 カ月間投与した。この結果、投与に関連した変化は骨への直接又は間接的な薬理作用によるものであった。ラット及びサルにおける 6 カ月間反復投与試験の 100 mg/kg（両動物種での最高用量）までの全用量における骨形態計測、骨密度、骨生体力学あるいは骨バイオマーカーについての総合的な評価では、ロモソズマブは投与 4 週間で骨形成バイオマーカーに最大の変化を起こし、海綿骨、内骨面及び骨膜面での骨形成を増加させるが、投与の継続により作用は徐々に減弱した。ラットにおいて頭蓋冠と長骨の肥厚及び硬固な骨髄が肉眼的に観察され、ラット及びサルにおいて皮質骨と海綿骨の骨量には用量に依存した増加が認められた。両動物種で休薬後に骨量への影響は一部もとに戻り、低用量でそれは顕著であった。サルで骨の生物力学及び灰分の分析により、正常な骨質及び石灰化がロモソズマブ投与により維持されることが明らかになった。ラットでは投与期間中は骨吸収パラメータに影響はなく、休薬期間にごくわずかに増加した。骨への薬理作用の二次的な影響と考えられることとして、ラットでは代償性の髄外造血を伴った軽度の再生性貧血、血小板容積の増加と軽度の血小板数減少及び血清リンの増加が認められ、サルでは血清カルシウム及びリンのわずかな低下がみられた。これらの変化はすべておおむね可逆的であり、休薬期間の終了時にはラットでは骨量への影響の減弱とともにわずかな骨髄の造血細胞増加がみられたのみであった。ラット及びサルへの反復投与毒性試験の投与部位には、局所のわずかな炎症性細胞浸潤が認められたが、忍容性は良好であった。ロモソズマブの 50 mg/kg までの用量をラットに 6 週間反復投与して頭蓋骨への影響を評価した試験で認められた、用量に依存した組織学的な骨量増加は、薬理作用による添加的な膜内骨形成の結果であった。

骨への安全性及び骨質の評価に加え、他の安全性評価項目も OVX ラット及び OVX 老齢カニクイザルに 12 カ月間ロモソズマブを投与した骨質試験で行われた。サルにおける投与前及び投与後の X 線画像診断により、ロモソズマブ投与によって関節炎や脊椎症のような退行性の骨病変の悪化や大

動脈の石灰化は起こさないことが示された。末梢血リンパ球のイムノフェノタイピングで、B細胞の相対又は絶対数にロモソズマブ投与は影響しなかった。

ロモソズマブの発がん性を評価するためにデザインした生涯投与試験では、ロモソズマブの50 mg/kg までの用量を週1回最長98週間投与したところ、腫瘍発生の増加はなかった。生涯にわたる異種抗体曝露の影響を探索するために、免疫原性を有し薬理学的には不活性なヒトモノクローナル抗体をラットに生涯投与したが、腫瘍発生及び非腫瘍性病変に投与による影響はみられなかった。

ロモソズマブのラット胚・胎児発生に関する影響は、300 mg/kg を投与した際の第6頸椎椎弓化骨不全の頻度増加に限られた。これはヒトでは見られない解剖学的構造における発育遅延を示す骨格変異であり、生後には消失していた。ロモソズマブの300 mg/kg までの用量では、ラットにおいて雌雄の生殖能あるいは生殖器官重量には影響を及ぼさず、生後発育への影響としては大腿骨骨量のわずかな変化に限られた。

ラットにおける局所刺激性試験では、ロモソズマブの酢酸ナトリウム及び酢酸カルシウム両製剤について検討し、局所反応はロモソズマブの濃度に依存してみられたが、同一の濃度では製剤間で同等であった。反復投与毒性試験では酢酸ナトリウム及び酢酸カルシウムの両製剤を使用し、いずれの試験においてもロモソズマブの局所の忍容性は良好で、投与に関連してみられた変化は炎症性細胞の軽微な浸潤であった。

ロモソズマブはラット及びカニクイザルで免疫原性を示す。ADAはロモソズマブの曝露あるいは薬理効果を減弱させることがあるため、ADAの有無、免疫応答の強さの指標としてのシグナル/ノイズ比、血清中ロモソズマブ濃度を用いて、動物の除外基準を設定した。この基準を、6カ月間反復投与毒性試験、生殖能及び胚・胎児発生あるいは出生前及び出生後発生に関する試験、生涯投与試験、骨質試験及びhPTH（1-34）との作用機序比較試験に用いて、十分な評価を行うことができた。各試験は、ADA陽性の動物を除外した後も十分な検出力を持っていた。

発がんリスク評価のサポートのため、ロモソズマブとhPTH（1-34）の骨芽細胞系への作用の差別化あるいは抗スクレロスチン抗体の分子メカニズムを検討するための試験を実施した。ロモソズマブを長期間投与すると、hPTHと同等に骨形成を維持したが、骨芽細胞の密度は低く骨前駆細胞数は少なかった。一方で、hPTHは骨芽細胞密度と骨前駆細胞数を増加させるため、結果として骨前駆細胞プールを刺激し、ラットにおいて骨の発がんリスクをもたらすことが考えられる。ラットにおける転写活性に関する実験では、ロモソズマブに限られた数の古典的Wnt標的遺伝子を速やかに活性化すること及び骨形成の自己調整が骨前駆細胞数の減少と関連することが明らかとなった。骨前駆細胞数の減少は、骨細胞のがん抑制シグナル伝達経路のアップレギュレーションと時間的に相関し、これが細胞分裂及び細胞周期の進行を抑制し、ラットにおける骨の発がんリスクを低下させると考えられる。

組織交差反応性試験では、ビオチン化したロモソズマブとヒト、サル、ウサギ及びラットの正常組織切片との結合について評価した。認められた組織反応性は、ヒト、サル及びウサギの骨細胞及びサルの心臓切片での大動脈と肺動脈の間質線維に限られた。

総合すると、ロモソズマブ投与による影響は薬理効果の直接又は間接的な作用によるものに限られた。投与による影響は、全般に雌雄で同様にみられた。ラット又はカニクイザルにおけるロモソ

ズマブの曝露量は、ヒト被験者に 210 mg を月 1 回投与した際の曝露量の 38～93 倍でも毒性は認められなかった。ヒト被験者の曝露量の 56 倍においても、ラットの生殖能及び胚・胎児又は出生後発生に影響しなかった。ラット生涯投与試験では、臨床曝露量の 19 倍においてロモソズマブ投与に関連した腫瘍発生はなかった。結論として、これらの非臨床試験結果から、臨床対象となる集団における安全性上のリスクを示唆するものはないことが示された。

1.5.3.3 臨床試験

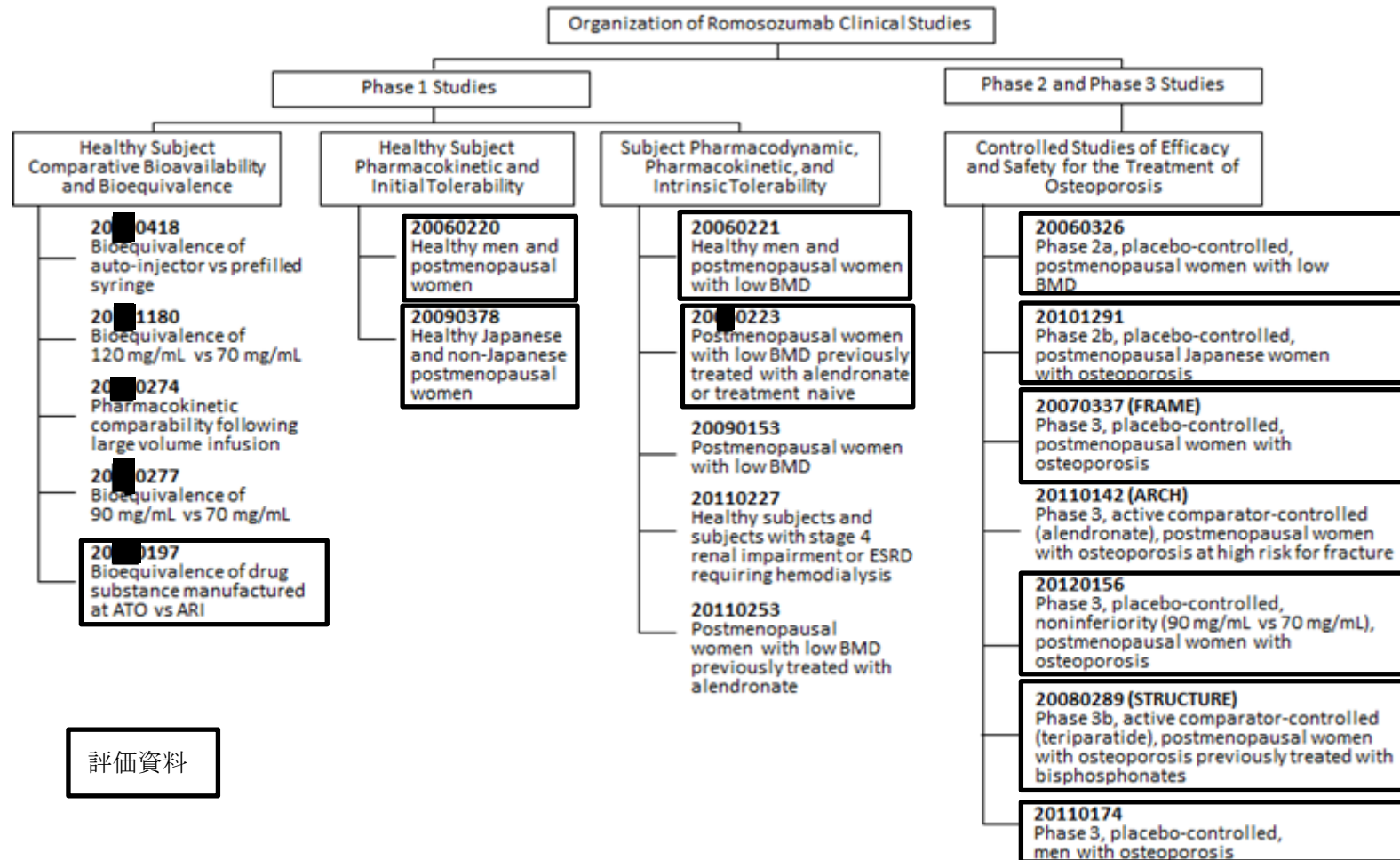
1.5.3.3.1 臨床データパッケージ

日本での開発計画に関しては、[] [] 相談（受付番号 P []、平成 [] 年 [] 月 [] 日面談）を行い、PMDA の助言に基づき、[] の [] を対象とした [] [] [] 試験（[] 試験）と [] て、[] を対象とした [] [] 試験（[] 試験）の [] [] ることとした。さらに、[] 及び [] について助言を受けた。また、[] について []、平成 [] 年 [] 月 [] 日 [] 相談（受付番号 []）を実施し、[] を対象とした [] [] 臨床試験（[] 試験）の [] 及び [] に対する [] に向けた [] について助言を受け、[] に [] の [] が [] した。

本承認申請の臨床データパッケージを図 1.5-3 に示す。日本人が含まれるのは日本人対象海外第 I 相試験（20090378 試験）、日本人対象国内第 II 相試験（20101291 試験）、国際共同第 III 相試験（20070337 試験、20110174 試験）である。健康被験者又は低 BMD 若しくは骨粗鬆症の被験者の日本人集団とグローバル集団との間の PK 及び PD（P1NP 及び sCTX）の詳細な比較から、ロモソズマブの用量－反応プロファイルは日本人集団とグローバル集団で大きな差がなかったことから、海外試験成績を利用することは可能と考え、それらを合わせて臨床データパッケージを構築した。

当初、海外で実施された 1 試験（20110142）のデータは本承認申請には含まれていなかったが、申請後にまとめられた試験報告書を参考資料として取り扱い、限定的ではあるが、骨折に対する有効性及び安全性に関する重要な追加情報をモジュール 2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6 及び 2.5 に含めることとした。

図 1.5-3 本承認申請の CTD における臨床試験の構成



ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; BMD = bone mineral density; ESRD = end-stage renal disease

1.5.3.3.2 生物薬剤試験

初期の第 I 相臨床試験（20060220、20090378、20060221、20060223 及び 20090153 試験）並びに第 II 相 20060326 試験の前半の投与期間（24 カ月間）に使用した原薬は、ATO にて製造された（工程 1）。その後ロモソズマブ原薬の製造工程は改良され（工程 2）、その原薬を第 III 相試験（20070337、20080289、20110174 及び 20120156 試験）、生物学的同等性試験（20060277、20061180 及び 20060197 試験）、第 I 相及び第 II 相試験（20060274、20110227、20110253、20101291 試験）、第 II 相試験（20060326 試験）の 12 カ月間再投与期間において使用した。

市販用製剤の原薬は工程 2 により ARI にて製造される予定である。ATO と ARI にて製造された工程 2 原薬の薬物動態プロファイルは、生物学的同等性（20060197）試験において同等であることが確認された。

市販製剤は、90 mg/mL のロモソズマブを含有する単回使用プレフィルドシリンジの予定である。第 III 相試験で用いられた 70 mg/mL に対する 90 mg/mL の同等性は 20060277 試験で確認された。

1.5.3.3.3 第 I 相試験

外国人の健康な男性及び閉経後女性を対象にした第 I 相試験（20060220 試験）では、ロモソズマブを最大 10 mg/kg まで単回皮下投与し、10 mg/kg 投与後に 1 件の重篤な有害事象が発現したためにそれ以降の用量を 5 mg/kg に減量したが、おおむね良好な忍容性を示した。ロモソズマブは非線形な PK を示した。ロモソズマブを高用量（1 mg/kg 以上）投与後には、プラセボ群と比較して骨形成マーカーの P1NP、OC 及び BSAP の増加と、骨吸収マーカーの sCTX の減少が認められた。

外国人の低骨量の健康な男性及び閉経後女性を対象にした第 I 相試験（20060221 試験）では、ロモソズマブを反復皮下投与後の忍容性はおおむね良好であった。2 週 1 回投与群では反復投与後に約 2 倍の蓄積が認められ、4 週 1 回投与群では著しい蓄積（2 倍以上）はみられなかった。概して、2 週 1 回投与群では 1 mg/kg から 2 mg/kg、4 週 1 回投与群では 2 mg/kg から 3 mg/kg へ曝露量が増えるのに伴い骨形成マーカー濃度が増加した。

健康な日本人及び非日本人の閉経後女性を対象にロモソズマブ 1～5 mg/kg を単回投与した試験（20090378 試験）では、ロモソズマブは良好な忍容性を示した。日本人被験者でロモソズマブ全身曝露量は用量比以上に増加し、用量に相関すると思われる骨代謝マーカーの変化（骨形成マーカー P1NP の増加及び骨吸収マーカー sCTX の減少）が認められた。3 mg/kg 群において、ロモソズマブの PK プロファイル及び骨代謝マーカーへの効果に健康な閉経後女性で日本人と非日本人との間に差は認められなかった。

1.5.3.3.4 第 II 相試験

外国人の低骨密度の閉経後女性におけるロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を判定する無作為化、プラセボ対照、複数用量、第 II 相試験（20060326 試験）では、最初の 12 カ月間のロモソズマブ投与により、5 つのロモソズマブ群のいずれの群でも併合したプラセボ群に比べて腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に有意な増加が認められ、BMD の増加は投与量に依存的であった。ロモソズマブ 210 mg 1 カ月に 1 回（QM）を投与したときに最大の増加が認められた。骨形成

マーカである PINP、オステオカルシン及び BSAP にも用量依存的な反応がみられ、1 カ月目に最高値に達し、9～12 カ月の間にベースライン値に戻り、投与継続中はベースラインに近い値が維持されたのに対し、sCTX 値には中等度の持続的な低下がみられた。12～24 カ月の間に、ロモソズマブ QM 投与を行ったいずれの群でも腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に継続した増加が認められ、骨形成マーカ値はベースラインに近い値又は下回る値が維持された。24～36 カ月の継続期では、デノスマブの投与に切り替えられた被験者の BMD には継続して増加がみられ、実薬の継続投与が行われなかった被験者では BMD の減少が認められた。36～48 カ月の再投与期では、ロモソズマブ再投与に伴い、腰椎及び大腿骨頸部の BMD は増加した。大腿骨近位部の BMD には、（再投与前の投与がプラセボかデノスマブかによって）増加又は維持がみられた。48～72 カ月の追跡期では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は、ロモソズマブ投与から無処置へ移行した被験者では 48 カ月時点に比べて減少し、ロモソズマブ投与から継続してゾレドロン酸投与へ移行した被験者では BMD はおおむね維持された。

閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数用量、第 II 相試験（20101291 試験）では、12 カ月間のロモソズマブ投与により、ロモソズマブの 3 用量群の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD にプラセボ群と比べて有意かつ用量依存的な増加が認められた。最大の増加はロモソズマブ 210 mg 群でみられた。各ロモソズマブ群の骨形成マーカ（PINP、オステオカルシン及び BSAP）の上昇は、プラセボ群に比べて一過性でかつ急激であった。また用量依存的な上昇を示し、1 カ月目までに最高値に達した。用量-反応プロファイルは、20101291 試験の日本人被験者と 20060326 試験の非日本人被験者で同様であった。

1.5.3.3.5 第 III 相試験

日本人及び外国人の閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験（20070337 試験）では、ロモソズマブは、12 カ月の二重盲検期間中の新規椎体骨折リスクをプラセボに比べて有意に低下させた。両群がデノスマブ投与に切り替えられた後、試験開始時にロモソズマブ群に無作為に割り付けられた被験者では、24 カ月目まで椎体骨折リスクの有意な低下が持続した。12 カ月間のロモソズマブ投与中、ロモソズマブ群の臨床骨折リスクはプラセボ群に比べて有意に低下し、24 カ月時点でのロモソズマブ／デノスマブ群の臨床骨折リスクは、プラセボ／デノスマブ群に比べて低下しており、名目上の p 値は有意であった。副次評価項目である 12 カ月目及び 24 カ月目の非椎体骨折に関しては、多重性を調整すると統計学的に有意ではなかった。骨折のハイリスク被験者の骨折発現率は、対照群の被験者と比較して、12 カ月及び 24 カ月まで、ロモソズマブ投与被験者（12 カ月）又はロモソズマブ／デノスマブ投与被験者（24 カ月）で一貫して低かった。12 カ月目までの非椎体骨折の発現には、投与群と地域間に有意な交互作用が認められた。ロモソズマブ群の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のプラセボ群に比べて有意な増加は 6 カ月目から始まり 12 カ月の二重盲検期間を通してみられ、ロモソズマブ／デノスマブ群でプラセボ／デノスマブ群に比べて有意な増加が 24 カ月目まで継続してみられた。20070337 試験の骨折リスクの高い被験者（ハイリスク集団全体及びハイリスク日本人被験者）では、ロモソズマブは、プラセボと比較して

3 部位すべてで 12 カ月時点の BMD を有意に増加させた。全被験者がデノスマブ投与に移行した後（12 カ月から 24 カ月まで）も、ロモソズマブ／デノスマブ群ではプラセボ／デノスマブ群と比較して、BMD の増加は維持された。

日本人及び外国人の骨粗鬆症男性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性をプラセボ投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験（20110174 試験）では、すべての評価項目で期待された結果が示された。ロモソズマブにより、6 カ月及び 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD にプラセボに比べて有意な増加が認められた。骨形成マーカーである PINP は、ベースラインから 1 カ月時点までの間にロモソズマブ群ではプラセボ群に比べて有意に増加し、6 カ月目にベースラインに近いレベルに戻った。骨吸収マーカーである sCTX は、ロモソズマブ群では初期に減少が認められ、1 カ月目に底値（プラセボとの比較で有意）に至り、12 カ月目までプラセボ群を下回るレベルが継続した。

20070337 試験の日本人被験者の解析では、新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折の発現率はプラセボ群と比較してロモソズマブ群（12 カ月目）、プラセボ／デノスマブ群と比較してロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月目）で低いことが示された。ロモソズマブ群の日本人被験者ではプラセボ群と比較して、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD も有意に増加した。したがって、本試験で認められた骨折に対する効果は、閉経後骨粗鬆症日本人女性でも十分に予測される。20110174 試験では日本人集団が少なかったものの、有効性の結果は集団全体とおおむね一致していた。

1.5.4 特徴および有用性

ロモソズマブは既存の骨粗鬆症治療薬にない画期的な作用機序を持ち、骨折の危険性の高い骨粗鬆症の治療薬として以下の特徴及び有用性を有している。

非臨床試験

1. *In vitro* 結合試験で認められたスクレロスチンに対する強力な親和性

ロモソズマブはヒト、カニクイザル及びラットの組換えスクレロスチンに対して強力な結合親和性を示した（Kd はそれぞれ 11、23 及び 3 pM）。*In vitro* でロモソズマブは組換えヒト LRP5 及び LRP6 に対するヒトスクレロスチンの結合を阻害した。

2. *In vivo* 効力試験で認められた骨量の増加と微細構造の改善

OVX（卵巣摘出）を施したラット及びカニクイザルにロモソズマブを 12 カ月間投与してロモソズマブの骨質に及ぼす作用を評価した結果、ロモソズマブ（又は Scl-Ab）による骨形成の亢進と骨吸収の低下は骨量増加と微細構造の改善を誘発し、その結果すべての骨格部位で皮質骨幅及び骨梁幅の増加が認められた。

臨床試験

1. 主要試験で認められた 12 カ月までの短期間の骨折リスク減少

- ロモソズマブは、閉経後骨粗鬆症の女性で、プラセボと比べて 12 カ月までに新規椎体骨折リスクを有意に低減（73%）し、骨折リスク減少は 6 カ月時点で既に明らかであった（相対リスク減少率 46%）。12 カ月時点でみられた骨折リスクの減少は 24 カ月まで持続し、両投与群の被験者が骨吸収抑制薬（デノスマブ）へ移行後の 24 カ月時点でリスク減少率は 75%だった。両群ともデノスマブが投与された継続治療期間中では、治験 1 年目にプラセボが投与された被験者と比べてロモソズマブが投与された被験者で新規椎体骨折の発現は少なかった（プラセボ群：25 件、ロモソズマブ群：5 件）。
- ロモソズマブは、プラセボと比べて、12 カ月までに臨床（症候性）骨折のリスクを顕著に低減（36%）した。臨床骨折は、骨粗鬆症の患者のみならず社会にとっても大きな負担となる。
- その他のタイプの骨折（主要な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、主要な骨粗鬆症性骨折）の結果は新規椎体骨折及び臨床骨折と一貫した傾向を示し、骨折リスクはロモソズマブ群及びロモソズマブ／デノスマブ群の方が対照群（プラセボ及びプラセボ／デノスマブ群）と比較して低かった。
- 日本のガイドライン中の記載を参考に定義した骨折のハイリスク被験者集団の 12 カ月及び 24 カ月までの骨折発生率は、ロモソズマブ群（12 カ月）又はロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月）の方が、対照群（プラセボ及びプラセボ／デノスマブ群）と比較して一貫して低かった。
- 日本人女性被験者における 12 カ月及び 24 カ月までの骨折の全評価項目の発生率は、ロモソズマブ群（12 カ月）又はロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月）の方が、対照群（プラセボ及びプラセボ／デノスマブ群）と比較して一貫して低かった。したがって、20070337 試験の被験者集団に認められた骨折に対する効果は、閉経後骨粗鬆症日本人女性でも得られると合理的に考えられる。
- 20110142 試験では 2 つの主要評価項目を達成し、アレンドロネートと比較して 24 カ月までの新規椎体骨折及び主要解析期間までの臨床骨折のリスクが有意に低下した。主要解析までの非椎体骨折及びその他の骨折、特に主要解析までの大腿骨近位部骨折の副次評価項目も、アレンドロネートと比較して顕著に低下した。

2. 第 II 相及び第 III 相試験で認められた BMD の改善

- BMD の結果は、第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（20070337、20101291、20060326、20120156 及び 20110174 試験）全体で一貫していた。ロモソズマブ 210 mg QM 投与により、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD が顕著に増加することが示され、その効果はロモソズマブ投与早期（20060326 試験において 3 カ月）に認められた。ロモソズマブ投与完了後、骨吸収抑制薬に移行した試験では、移行後も BMD は維持されたか、さらに増加した（20070337 及び 20060326 試験）。
- ベースライン時の BMD T スコア、年齢、性別又は地域を問わず、ロモソズマブは腰椎及び大腿骨近位部において一貫して BMD を増加させた。地域別に解析した場合、腰椎及び大腿骨近

位部における BMD の変化率は、地域間で一貫しており、すべての地域でロモソズマブは BMD を統計学的に有意に増加させることが示された。20070337 試験の骨折のハイリスク被験者（ハイリスク被験者集団及び日本人のハイリスク被験者）では、ロモソズマブは、プラセボと比較して、3 部位すべての 12 カ月時点の BMD を有意に増加させた。すべてのハイリスク被験者がデノスマブ投与に移行後（12 カ月から 24 カ月まで）も、ロモソズマブ／デノスマブ群ではプラセボ／デノスマブ群と比較して、BMD の増加は維持された。

- BMD に対する効果は、20110174 試験の男性被験者と 20070337 試験の女性被験者で、また、20110174 試験の被験者集団全体と日本人男性被験者で一貫していた。したがって、20070337 試験で認められた骨折に関する効果は、日本人を含む骨粗鬆症の男性でも得られると合理的に考えられる。
3. 開発プログラム全体において認められた高い安全性
- 第 II 相及び第 III 相試験全体で、有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験薬の中止又は治験の中止に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。注射部位反応（ロモソズマブで 5.2%、プラセボで 2.9%）及び重篤な有害事象である過敏症を除き、注目すべき有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった。
 - 20070337 試験で骨折の危険性が高いと特定された被験者の全体的な安全性の結果では、このサブグループにおけるロモソズマブの安全性プロファイルの変化は認められなかった。
 - 20110142 試験では有害事象及び重篤な有害事象の発現率は群間で概して均衡していたが、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の一部には不均衡が認められ、特に心筋梗塞及び脳卒中の発現率はロモソズマブ群の方がアレンドロネート群よりも高かった。利用可能なデータ全体に基づくと、ロモソズマブと重篤な心血管系有害事象と判定された事象との間に、明らかな因果関係を示唆するエビデンスは認められないが、心血管系有害事象（心筋梗塞、脳卒中）はロモソズマブの新たな潜在的リスクとして処方者に知らせる必要があると考えられる。
4. 月 1 回投与の利便性
- ロモソズマブ 210 mg、月 1 回投与（プレフィルドシリンジを 2 本投与）は、薬物動態モデル、用量及び投与間隔の組み合わせについて検討したプラセボ対照試験、包括的な生物薬剤学プログラム並びに 2 種類の濃度で投与したロモソズマブの非劣性試験の結果によって裏付けられた用法・用量であり、利便性がよい。

ロモソズマブは、新規作用機序を有する骨粗鬆症の治療薬であり、日本人患者を含む閉経後骨粗鬆症の女性及び骨粗鬆症の男性の双方で投与開始 12 カ月以内に速やかに有効性を示す注射剤である。ロモソズマブ試験の有効性及び安全性データの解析で明らかとなった好ましいベネフィット・リスクプロファイルは、日本人の骨粗鬆症患者に外挿可能であることが示された。したがって、ロモソズマブは骨粗鬆症の治療薬として顕著なベネフィットを有し、そのリスクは管理可能であることから、本邦でも骨粗鬆症の患者に対して意義のある新たな治療薬の選択肢となる。現時点では本剤の長期使用経験が限られていることを考慮し、またロモソズマブはテリパラチドと同様に注射剤

であることから、申請者は本剤から最大のベネフィットを得ると推測される骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対してロモソズマブを投与することは適切であると考え。以上より、ベネフィット・リスクのバランスを考慮し、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を適応症としてロモソズマブを承認申請することとした。

1.5.5 まとめ

以上の結果より、ロモソズマブは骨折の危険性の高い骨粗鬆症における有用な薬剤であると考え、以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）で承認申請を行うこととした。

予定される販売名、効能・効果、用法・用量

一般名（JAN）	ロモソズマブ（遺伝子組換え）
販売名	イベニティ皮下注 105 mg シリンジ
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
用法・用量	通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。

1.5.6 参考文献

- Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet.* 2001;10:537-543.
- Bonafede MM, Shi N, Bower AG, et al. Teriparatide treatment patterns in osteoporosis and subsequent fracture events: a US claims analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26:1203-1212.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med.* 2009;361:756-765.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:745-751.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis – a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1344-1352.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-1733.
- Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 2008;29:441-464.
- Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:1140-1143.
- Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, et al. A new active vitamin D₃ analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures – a randomized, active comparator, double-blind study. *Bone.* 2011;49:605-12.
- Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3785-3793.
- Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone.* 2010;47:493-502.

- Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3097-3106.
- National Osteoporosis Foundation (NOF) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2014.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-1441.
- Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008 Oct;23(10):1591-1600.
- Office of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC, 2004.
- Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis - executive summary. *Arch Osteoporos.* 2012;7:3-20.
- Orimo H. Giving priority to public education on osteoporosis. *Nihon Rinsho.* 2004;62(Suppl 2):1-6.
- Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J.* 2005;19:1842-1844.
- van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, et al. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res.* 2013;28:848-854.
- van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2804-2811.
- World Health Organization. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level (Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004). Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009;27:620-628.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2018 年 10 月現在、ロモソズマブが承認されている国はない。

2016 年 7 月に米国、20 年 月に において、それぞれ承認申請を行ったが、2017 年に、20110142 試験のロモソズマブ群とアレンドロネート群の間で、重篤な心血管系有害事象の発現に不均衡が認められたことから、両国で審査が延期されている。

米国では、2018 年 7 月に Complete Response Letter に応じた再申請が行われた。 では

に応じた再申請が 20 年 月に行われた。

では 20 年 月に承認申請が行われた。

では、UCB 社が 20 年 月に承認申請を へ提出し、同 月に受理された。UCB 社は 20 年 月に を しており 月に を提出した。さらに、20 年 月に を しており 月に を提出した。

では UCB 社が 20 年 月に承認申請を行った。

米国の効能（再申請時の会社案）

INDICATIONS AND USAGE

EVENTITY is indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk for fracture, .

照会事項への回答として提出した会社案）

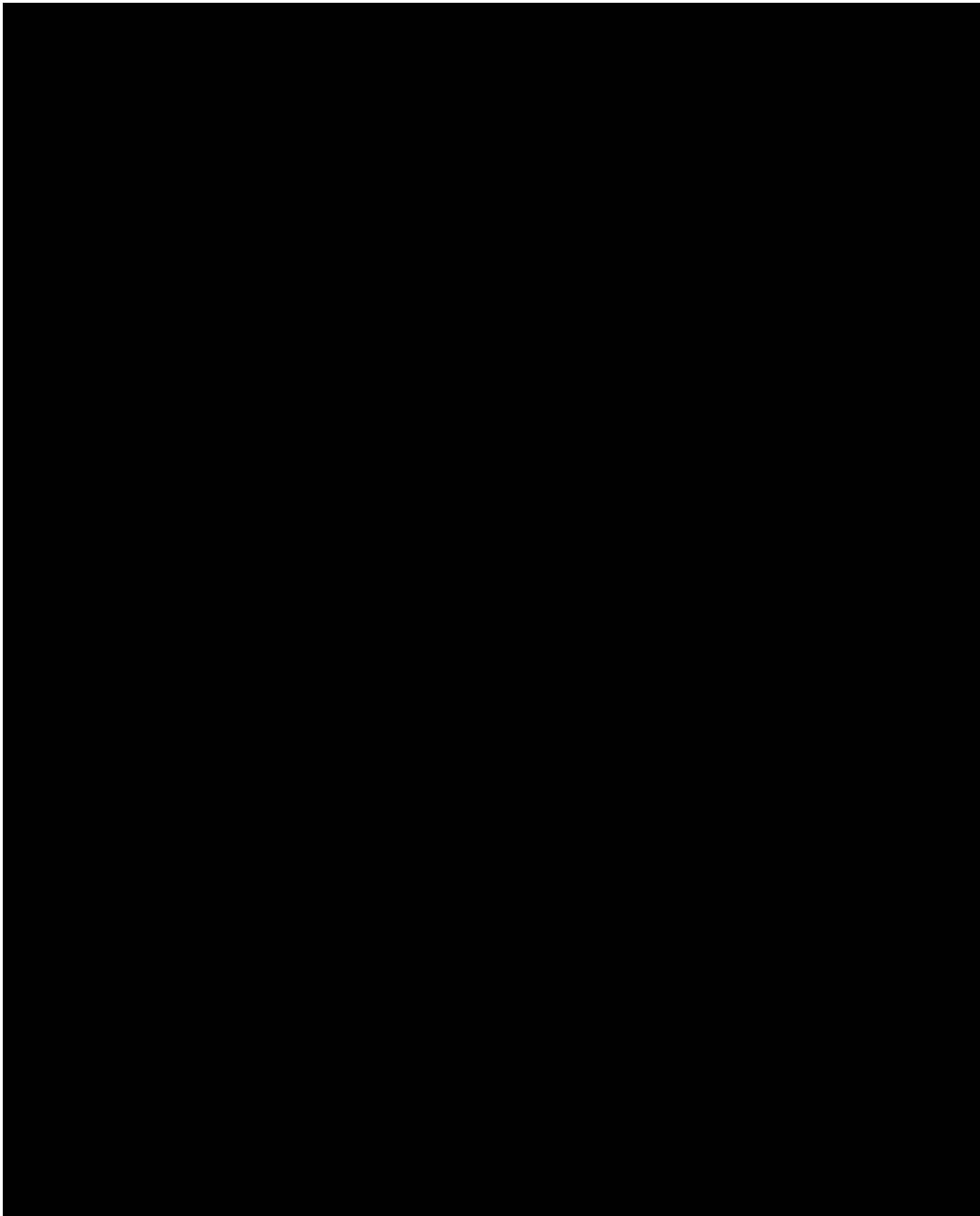
Therapeutic indications

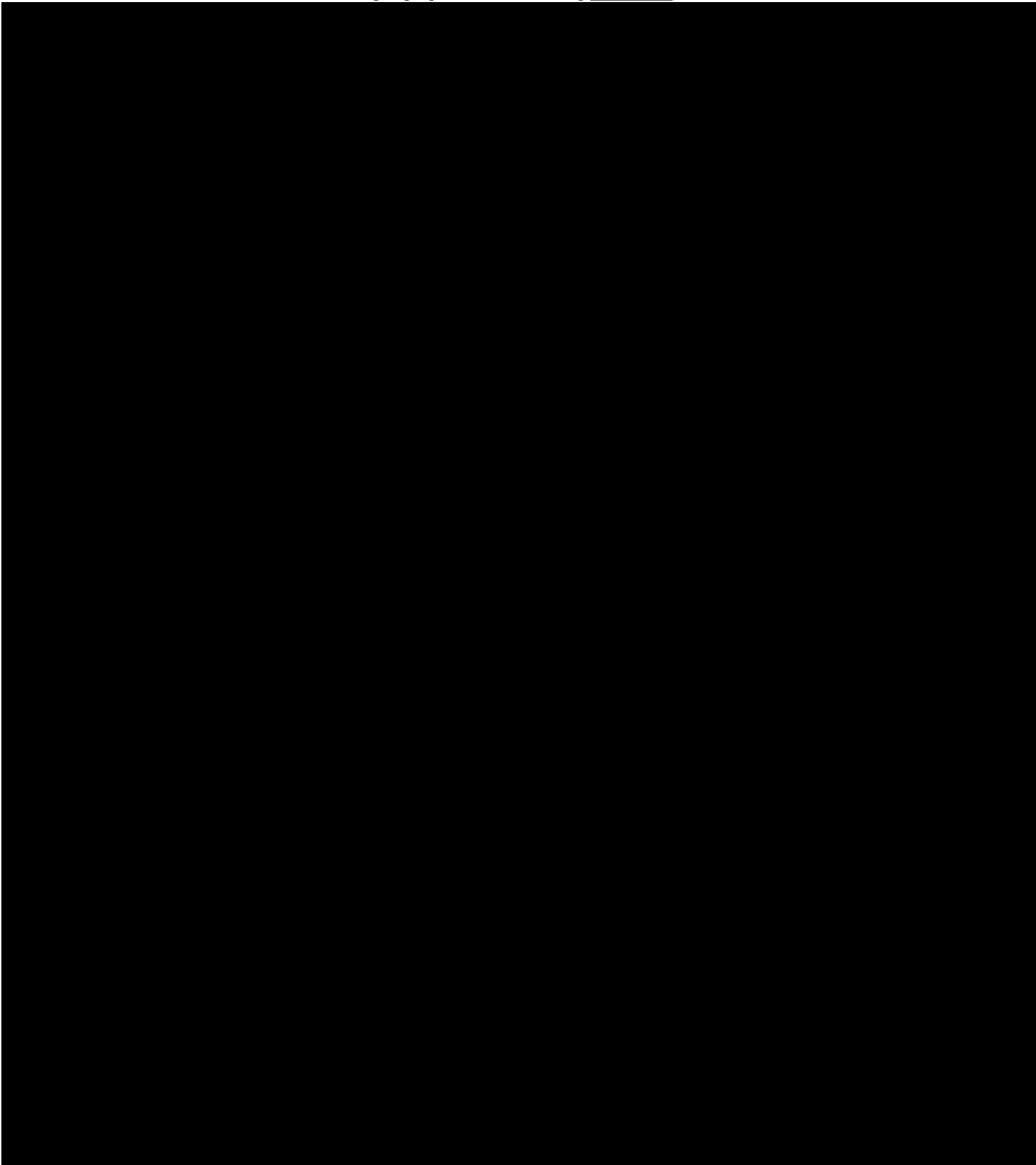
Eventy is indicated in treatment of osteoporosis .

また、企業中核データシート（CCDS）、USPI 案及び SmPC 案を第 1.6.1 項に示す。

1.6.1 企業中核データシート

以下に企業中核データシート（CCDS）、USPI 案及び SmPC 案を示す。





ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

B. PACKAGE LEAFLET

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤を表 1.7-1 に示す。また、同種同効品として、テリパラチド（遺伝子組換え）を表 1.7-2 に、テリパラチド酢酸塩を表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

一般的名称	ロモソズマブ（遺伝子組換え）〔Romosozumab（Genetical Recombination）〕
販売名	イベニティ皮下注 105mg シリンジ
会社名	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
承認年月日	—
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
本質記載	ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロスチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 2 鎖）2 本及び 214 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 149,000）である。
剤形・含量	イベニティ皮下注 105mg シリンジ/1 シリンジ中ロモソズマブ（遺伝子組換え）105 mg 含む
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤の投与にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
用法・用量	通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 回皮下投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤の骨折抑制効果は 12 ヶ月の投与で検証されており、12 ヶ月を超えた投与では検討されていない。（【臨床成績】の項参照）
警告	なし
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の腎障害患者（eGFR が 15～29 mL/min/1.73m ² ）あるいは透析を受けている患者〔低カルシウム血症が発現しやすい。（「重要な基本的注意」の項(1)参照）〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を投与された患者で一過性の低カルシウム血症が観察されている。低カルシウム血症のある患者は、本剤の投与前に低カルシウム血症を治療すること。本剤投与中は低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察すること。適切なカルシウム及びビタミン D の補給を行うこと。〔「禁忌」、「慎重投与」、「その他の副作用」の項参照〕 (2) 臨床試験において、本剤投与群に臨床的に重要な血管浮腫、多形紅斑及び蕁麻疹を含む過敏症反応が認められた。アナフィラキシー反応又は臨床的に重要なアレルギー反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「その他の副作用」の項参照〕 (3) 本剤を投与された患者で顎骨壊死が報告されている。本剤の投与前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に顎骨壊死を発症した又は発症の疑いのある患者へは歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。 (4) 本剤を投与された患者の大腿骨骨幹部に軽微な外力によって発生した非定型的な外傷性骨折が報告されている。新たなあるいは通常とは異なる大腿骨、股関節部あるいは鼠径部の痛みのある患者では非定型骨折を疑い、大腿骨骨幹部骨折がないか確認すること。また、非定型骨折のある

	患者では対側肢の骨折が生じる可能性があることから対側肢の症状や徴候に対する評価も行うこと。本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。			
3.	副作用 骨粗鬆症患者を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験に参加した日本人患者のうち本剤の投与を受けた 452 例中 25 例（5.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応（2.4%）、浮動性めまい（0.9%）であった。（承認時） その他の副作用			
		0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}
	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、そう痒感、腫脹）		末梢性浮腫
	免疫系障害			過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑）
	感染症および寄生虫症		ヘリコバクター感染、単純ヘルペス、鼻咽頭炎	
	神経系障害	浮動性めまい	感覚鈍麻	頭痛、錯感覚
	胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛、歯周病	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽
	筋骨格系および結合組織障害		関節痛、関節障害、背部痛、関節腫脹、筋肉痛	頸部痛、筋痙縮
	代謝および栄養障害		食欲減退、高脂血症	低カルシウム血症 ^{注3)}
	心臓障害		頻脈性不整脈	
	臨床検査		ALT（GPT）上昇	
	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）		結腸癌	
注2) 日本人では認められなかったものの、海外臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。				
注3) アルブミン補正血清カルシウム値が基準値下限を下回ると定義				
4.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤の妊婦を対象とした試験は実施しておらず、本剤を妊婦に投与した際の胎児への影響は不明である。ラットでの生殖発生毒性試験においてロモソズマブに関連する影響は、第6頸椎椎弓化骨不全の発現率のわずかな増加に限られていた。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。〕			
5.	小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕			
6.	適用上の注意 (1) 投与経路			

	皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与前 30 分程度、遮光した状態で室温（25℃以下）に戻してから投与すること。 2) 激しく振とうしないこと。 3) 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。 (3) 投与时 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。 7. その他の注意 (1) 本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1 ヶ月間隔で投与すること。 (2) 210mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。 (3) 本剤 210 mg を 1 ヶ月に 1 回投与された閉経後の女性（日本人及び外国人）において、3959 例中 758 例（19.1%）に抗ロモソズマブ結合抗体が認められた。中和抗体は 3959 例中 31 例（0.8%）に認められた。結合抗体、中和抗体ともに、発現率は他の投与量においてもそれぞれ同様であった。本剤 210 mg を 1 ヶ月に 1 回投与された男性（日本人及び外国人）では、161 例中 29 例（18%）に抗ロモソズマブ結合抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。抗ロモソズマブ抗体の発現により本剤の有効性及び安全性への影響は認められなかった。 (4) ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量（本剤 210 mg を 1 ヶ月に 1 回投与）の少なくとも 30 倍を超える（AUC での比較）母ラットへの曝露で、妊娠 21 日目の胎児で第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率のわずかな増加が認められたが、出生児では認められなかった。この骨格変異は発育遅延と考えられ、ヒトには存在しない解剖学的構造であるためヒトには該当しない。骨格異常（合指症や多指症を含む）は全試験を通じて 75 腹中 1 腹のみで認められたが、ロモソズマブ投与との関連はないと考えられた。出生後の成長と発達に対する影響は認められなかった。合指症は、硬結性骨化症において高頻度で起こるが、遺伝子変異がヘテロ接合体の患者では発生しない。ヒトの胎児における指の発達時期は妊娠初期であり、この時期胎盤を通過する免疫グロブリンは限られていることから、ロモソズマブの曝露によりヒトの胎児における指の催奇形性のリスクは低い。
添付文書の 作成日	—
備考	—

表 1.7-2 同種同効品一覧①

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）〔Teriparatide（Genetical Recombination）〕
販売名	フォルテオ皮下注キット 600 µg
会社名	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2010 年 7 月 23 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
本質記載	Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe
剤形・含量	フォルテオ皮下注キット 600 µg／1 キット中テリパラチド（遺伝子組換え）600 µg 含有
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 µg を皮下に注射する。 なお、本剤の投与は 24 ヶ月間までとすること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ （1）本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。〔「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照〕 （2）本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が 24 ヶ月を超えないこと。また、24 ヶ月の投与終了後、再度 24 ヶ月の投与を繰り返さないこと。 （3）他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。〔「その他の注意」の項参照〕
警告	なし
禁忌	1. 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕 2. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者〔「その他の注意」の項参照〕 （1）骨ページェット病の患者 （2）原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者 （3）小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者〔「小児等への投与」の項参照〕 （4）過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）〔症状を悪化させるおそれがある。〕 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 6. 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 腎障害のある患者〔外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照〕

(2) 重度の肝障害のある患者〔本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。〕

(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリスの作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

(2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。

(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。

(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。

(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

(6) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール	血清カルシウム値が上昇することがある。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10～40 μg/日を投与^{注)}した安全性評価対象252例中50例（19.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇9例（3.6%）、頭痛7例（2.8%）、悪心7例（2.8%）、ALP上昇5例（2.0%）、筋痙縮3例（1.2%）、高尿酸血症3例（1.2%）、食欲不振3例（1.2%）、血中尿素上昇3例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した105例中11例（10.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

注）本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20 μg皮下

投与である。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、発疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	意識消失
筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
腎臓	血中尿素上昇	腎結石症、頻尿、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇）		
血液		白血球数増加	
注射部位			注射部位反応（紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等）
過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	胸痛、背部痛、胸部不快感

注）外国及び国内の自発報告等において認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。〔ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。〕

	7. 小児等への投与 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。〔使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。〕 8. 過量投与 (1) 徴候・症状 過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。 (2) 処置 特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。 9. 適用上の注意 (1) 保存時 本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 (2) 皮下注射時 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。 (3) 使用日数 本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。 (4) その他 1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 〔本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。〕 2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 3) 1 本を複数の患者に使用しないこと。 10. その他の注意 (1) 男性患者に対する使用経験は少ない。〔「臨床成績」の項参照〕 (2) 雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μg を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。
添付文書の作成日	2014 年 7 月改定（第 7 版）
備考	—

表 1.7-3 同種同効品一覧②

一般的名称	テリパラチド酢酸塩 (Teriparatide Acetate)
販売名	テリボン皮下注用 56.5 µg
会社名	旭化成ファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 9 月 26 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
本質記載	H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH・5CH ₃ COOH
剤形・含量	テリボン皮下注用 56.5 µg/1 バイアル中テリパラチド酢酸塩 67.9 µg 含有 (テリパラチドとして 63.3 µg ^{注1)}) 注 1) 本剤 1 バイアルに日局生理食塩液 1mL を加え溶解した薬液をシリンジで投与する場合、投与される薬液はテリパラチドとして 56.5 µg を含む。
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
用法・用量	通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する。 なお、本剤の投与は 72 週間までとすること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。〔「10.その他の注意」及び「臨床成績」の項参照〕 2. 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 72 週間を超えないこと。また、72 週間の投与終了後、再度 72 週間の投与を繰り返さないこと。 3. 他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。〔「10.その他の注意」の項参照〕
警告	なし
禁忌	1. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者〔「10.その他の注意」の項参照〕 (1) 骨ペーজেット病 (2) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者 (3) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者〔「7.小児等への投与」の項参照〕 (4) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 2. 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。〔「2.重要な基本的注意」の項参照〕 3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕 4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）〔症状を悪化させるおそれがある〕 5. 本剤の成分又は他のテリパラチド製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 低血圧の患者〔一過性の血圧低下があらわれることがある。〕

(2) 腎障害のある患者〔臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照〕

(3) 重篤な心疾患のある患者〔使用経験がない。〕

(4) 重篤な肝機能障害を有する患者〔使用経験がない。〕

(5) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 一過性の急激な血圧低下、意識消失、転倒（投与直後から数時間後にかけて）があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。

1) 投与後 30 分程度はできる限り患者の状態を観察すること。特に、外来患者に投与した場合には、安全を確認して帰宅させることが望ましい。

2) 投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になるように患者に指導すること。

(2) 一過性の血圧低下に基づくめまいや立ちくらみ、意識消失等があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

(3) 本剤の薬理作用により、投与約 4 から 6 時間後を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリス剤の作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意をすること。〔「3.相互作用」の項参照〕

(4) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の弛緩作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。

(5) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。

(6) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリス剤の作用が増強される。
活性型ビタミン D 製剤 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用

4. 副作用

第Ⅲ相骨折試験における安全性評価対象 290 例中 127 例（43.8％）に副作用が認められた。その主なものは、悪心 54 例（18.6％）、嘔吐 25 例（8.6％）、頭痛 22 例（7.6％）、倦怠感 18 例（6.2％）、腹部不快感 12 例（4.1％）、めまい 12 例（4.1％）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（0.3％） ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用			
頻度 分類	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器 ^{注2)}	悪心、嘔吐	腹部不快感、食欲減退、胃炎、消化不良、腹痛、下痢、逆流性食道炎、口渇、便秘、胃潰瘍、腹部膨満、流涎過多、裂孔ヘルニア	おくび、口腔内不快感、味覚異常
精神神経系	頭痛	めまい、不眠症、意識消失、傾眠、感覚鈍麻（四肢、顔、口のしびれ感等）、振戦、頭部不快感	記憶障害、耳鳴、灼熱感
腎 臓		BUN 上昇、腎機能障害、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加	慢性腎炎、頻尿
循環器		血圧上昇、動悸、血圧低下、上室性頻脈、心室性期外収縮	狭心痛、徐脈、心電図異常、潮紅、蒼白
過敏症 ^{注3)}		発疹、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎	そう痒症
肝 臓		ALP 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇	肝機能障害
代謝異常		CK (CPK) 上昇、血中リン減少	アルブミン・グロブリン比減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中クロール増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、高尿酸血症
血液		好酸球増加、好中球減少、貧血、リンパ球増加	血小板減少、好塩基球増加、好酸球減少、好中球増加、赤血球減少、単球減少、白血球減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少
呼吸器		息詰まり感、咳嗽、喘息、鼻漏、副鼻腔炎	
筋骨格		筋骨格硬直、肩の石灰化腱炎、背部痛	関節痛、筋緊張、筋力低下、四肢痛、頸部痛、筋肉痛、骨痛
投与部位		注射部位出血	注射部位紅斑、注射部位疼痛
その他	倦怠感	異常感（全身違和感、気分不良等）、発熱、胸部不快感、悪寒、胸痛、多汗症、浮腫、熱感、甲状腺腫、自己免疫性甲状腺炎、脱力感、リンパ節炎	あくび、結膜充血、胆石症、皮下結節、皮下出血、尿中ウロビリルン陽性、尿中ビリルビン増加、末梢冷感、脱毛、疼痛

注 1) 自発報告又は第Ⅲ相骨折試験以外の試験でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

注 2) このような副作用が認められた場合には、必要に応じ、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

注 3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うように指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。〔ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験において、胎児毒性（胎児死亡）が認められている。〕 7. 小児等への投与 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。〔使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発現のリスクが高いと考えられている。〕 8. 過量投与 徴候・症状：血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。 処置：本剤の投与を中止し、血圧、脈拍、血清カルシウム値の測定を行い、適切な措置を行うこと。 9. 適用上の注意 溶解後は速やかに使用すること。 10. その他の注意 (1) 雌雄ラットに本薬を皮下投与したがん原性試験において、投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。なお、ラットに無発がん量（$4.5 \mu\text{g/kg/日}$）を投与した際の1週間当たりの曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量（$56.5 \mu\text{g/週}$）を投与した際の曝露量（AUC）の3.9～11.6倍に相当する。 (2) 男性患者に対する使用経験は少ない〔「臨床成績」の項参照〕
添付文書の作成日	2015年11月改定（第6版）
備考	—

目次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果、用法・用量及びその設定根拠.....	9
1.8.2.1	効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意	9
1.8.2.2	効能・効果の設定根拠.....	9
1.8.2.3	効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠.....	11
1.8.2.4	用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意	12
1.8.2.5	用法・用量の設定根拠.....	12
1.8.2.6	用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....	14
1.8.3	使用上の注意及びその設定根拠.....	15
1.8.3.1	使用上の注意	15
1.8.3.2	使用上の注意の設定根拠.....	18

略語一覧

略語・用語	定義／説明
ALT	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
AUC	area under the curve（曲線下面積）
BMD	bone mineral density（骨密度）
BSAP	bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）
(C)CDS	(company) core data sheet（〔企業〕中核データシート）
CI	confidence interval（信頼区間）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
GPT	glutamic pyruvic transaminase
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
JSBMR	Japanese Society for Bone and Mineral Research（日本骨代謝学会）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PD	pharmacodynamics（薬力学〔的〕）
PK	pharmacokinetics（薬物動態〔学的〕）
Q3M	every 3 months（3 カ月に 1 回）
QM	every month（1 カ月に 1 回）
SC	subcutaneous（皮下）
sCTX	serum type 1 collagen C-telopeptide（血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
SD	standard deviation（標準偏差）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。

イベニティ®皮下注105mgシリンジ

EVENITY®

ロモソズマブ（遺伝子組換え）注

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 9 9

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存すること
有効期間：36 カ月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕

【組成・性状】

組成

販 売 名	イベニティ皮下注 105mg シリンジ		
有効成分	1.17mL 中 ロモソズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	105mg	
添 加 剤	無水酢酸カルシウム	2.41mg	
	氷酢酸	2.04 mg	
	精製白糖	70 mg	
	ポリソルベート 20	0.070 mg	
	pH 調節剤	適量	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

製剤の性状

販 売 名	イベニティ皮下注 105mg シリンジ
pH	5.2
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）
性 状	無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- (2) 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象（虚血性心疾患又は脳血管障害）の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。〔「重要な基本的注意」、「その他の注意」及び【臨床成績】の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の骨折抑制効果は 12 カ月の投与で検証されており、12 カ月を超えた投与では検討されていない。また、本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続すること。
- (2) ロモソズマブ（遺伝子組換え）210mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。
- (3) 本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1 カ月間隔で投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重度の腎機能障害患者（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）あるいは透析を受けている患者〔低カルシウム血症が発現しやすい（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH 等の骨・ミネラル代謝異常がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミン D の補給を行うこと。本剤投与後に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、血清カルシウム値に注意すること。なお、臨床試験では、本剤投与後 2 週間から 1 カ月の時点で血清カルシウム値の低下が認められている。〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は有益性と危険性を考慮して判断すること。また、投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「その他の注意」の項参照〕
- (4) 本剤による投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことから、本剤の治療を終了又は中止する場合には、本剤治療終了後又は中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (5) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
 - ・ リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
 - ・ 本剤の投与前は、口腔内の管理状態を確認すること。また、患者に対し、必要に応じて、適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。

- 患者に対し、本剤投与中は口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知することを説明し、異常が認められた場合には歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
 - 本剤投与中に顎骨壊死を発症した又は発症の疑いのある患者に対し、歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
 - 本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。
- (6) 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行う等、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

3. 副作用

骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照 国際共同第 III 相試験 (20070337 試験及び 20110174 試験) で本剤の投与を受けた 3744 例中 615 例 (16.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛 (1.9%)、注射部位疼痛 (1.3%)、注射部位紅斑 (1.1%)、鼻咽頭炎 (1.0%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 低カルシウム血症 (頻度不明)
QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 顎骨壊死・顎骨骨髓炎 (頻度不明)
顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 (頻度不明)
大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 (疼痛、紅斑等)	末梢性浮腫
免疫系障害		過敏症 (発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑等)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	
神経系障害		頭痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	頸部痛、筋痙攣

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量 (本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与時の AUC) の 30 倍以上の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている。また、ヒト (本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与時の AUC) の 32 倍の曝露量となる用量を投与した 75 匹中 1 匹の母動物の同腹胎児に、外表及び骨格奇形 (合指症や多指症を含む) が認められた。
- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること [本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

6. 適用上の注意

- 投与前
 - 投与前 30 分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。
 - 激しく振とうしないこと。
 - 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。
- 投与時
注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

7. その他の注意

- 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較対象試験²⁾ (4054 例) の二重盲検期 (12 ヶ月間) において、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められた (心血管系事象による死亡: 本剤群 17 例 (0.8%) 及びアレンドロン酸ナトリウム群 12 例 (0.6%)、心筋梗塞: 本剤群 16 例 (0.8%) 及びアレンドロン酸ナトリウム群 5 例 (0.2%)、脳卒中: 本剤群 13 例 (0.6%) 及びアレンドロン酸ナトリウム群 7 例 (0.3%))。一方、国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験³⁾ (7157 例: 日本人 489 例を含む) の二重盲検期 (12 ヶ月間) では、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった (心血管系事象による死亡: 本剤群 17 例 (0.5%) 及びプラセボ群 15 例 (0.4%)、心筋梗塞: 本剤群 9 例 (0.3%) 及びプラセボ群 8 例 (0.2%)、脳卒中: 本剤群 8 例 (0.2%) 及びプラセボ群 10 例 (0.3%))。
- 本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与された閉経後女性 5914 例において、抗ロモソズマブ抗体が 1072 例 (18.1%) に、中和抗体が 50 例 (0.8%) に認められた。本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与された男性 162 例において、抗ロモソズマブ抗体が 28 例 (17.3%)、中和抗体が 1 例 (0.6%) に認められた。

【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

閉経後健康成人女性にロモソズマブ 1、3 又は 5mg/kg^{注4)}を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブの濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった⁴⁾。

注4) 本剤の承認用法・用量は 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与である。

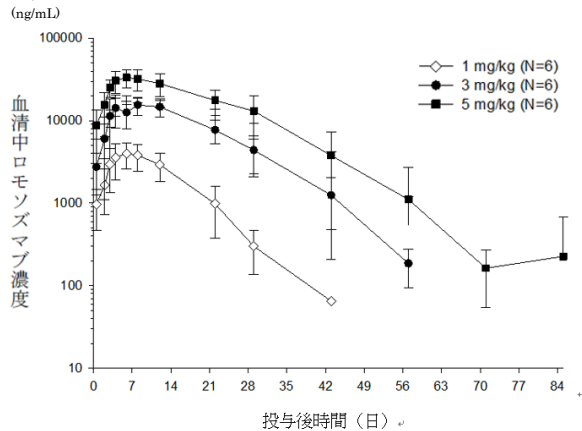


図 1 閉経後健康成人女性にロモソズマブを単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブの濃度時間推移（平均値±標準偏差）

表 1 閉経後健康成人女性にロモソズマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	t _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·day/mL)	t _{1/2β} (day)	t _{1/2γ} (day)
1mg/kg	6	5.0 (5.0–8.0)	4.06 (1.45)	64.0 (27.0)	NA	5.82 (1.05)
3mg/kg	6	5.0 (3.0–12)	17.1 (4.7)	344 (90)	15.1 (NA)	6.31 (1.14)
5mg/kg	6	5.0 (5.0–7.0)	33.8 (8.1)	804 (320)	16.2 (4.1)	7.19 (1.55)

t_{max}: 中央値 (最小値–最大値) C_{max}、AUC_{last}、t_{1/2β}、t_{1/2γ}: 平均値 (標準偏差)

NA: 算出していない

(2) 反復投与

閉経後骨粗鬆症患者にロモソズマブ 70、140 又は 210mg^{注4)}を 1 ヶ月に 1 回反復皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度は表 2 のとおりであった⁵⁾。すべての用量群で、おおむね投与後 3 ヶ月に定常状態となった。

注4) 本剤の承認用法・用量は 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与である。

表 2 閉経後骨粗鬆症患者にロモソズマブ 70、140 又は 210mg を 1 ヶ月に 1 回反復皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度

用量	1 週後	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	12 ヶ月後
70mg	7150 (2070) [63]	815 (567) [62]	845 (681) [54]	911 (756) [54]	884 (772) [54]
140mg	16500 (4410) [63]	3730 (2210) [61]	3780 (2500) [58]	4450 (2920) [61]	4500 (3580) [62]
210mg	25600 (6570) [62]	6060 (2670) [61]	8090 (5770) [56]	9040 (6190) [55]	10400 (6620) [57]

上段: 血清中濃度 (ng/mL)、平均値 (標準偏差)、下段: [例数]

2. 吸収

国内外の健康被験者、低骨量の被験者及び閉経後骨粗鬆症患者を対象にロモソズマブ 210mg を 1 ヶ月に 1 回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度を用いて実施した母集団薬物動態解析の結果⁹⁾から、バイオアベイラビリティは 81%と推定された。

3. 腎機能障害患者（外国人）

腎機能正常者（eGFR: 80 mL/min/1.73 m²以上）、重度腎機能障害者（eGFR: 15~29 mL/min/1.73 m²）及び血液透析を必要とする末期腎不全患者（ESRD 患者）（eGFR: 15 mL/min/1.73 m²未満）にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与したときの腎機能正常者に対する重度腎機能障害者及び ESRD 患者の C_{max}及び AUC_{last}の幾何平均値の比（腎機能障害者/腎機能正常者）とその 90%信頼区間は、

重度腎機能障害者では 1.31 [0.95, 1.82] 及び 1.42 [1.05, 1.93]、ESRD 患者では 0.90 [0.64, 1.26] 及び 0.99 [0.72, 1.35] であった⁷⁾。

【臨 床 成 績】

1. 閉経後骨粗鬆症を対象とした国際共同第 III 相試験成績

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験^{3, 8)}において、ロモソズマブ群（3589 例、うち日本人 247 例）及びプラセボ群（3591 例、うち日本人 245 例）にそれぞれロモソズマブ 210mg 又はプラセボを 1 ヶ月に 1 回 12 ヶ月間投与し、その後、両群ともデノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回 12 ヶ月投与した。血清 25 (OH) ビタミン D 濃度が 20ng/mL 以上 40ng/mL 以下の被験者にはロモソズマブ又はプラセボの初回投与 1 週間以内に 50,000IU から 60,000IU のビタミン D の投与を行い、また試験期間を通じて全被験者に毎日少なくとも 500mg のカルシウム及び 600IU のビタミン D を補充した。なお、血清 25 (OH) ビタミン D 濃度が 20 ng/mL 未満の被験者は除外された。

(1) 骨折抑制効果

投与 12 及び 24 ヶ月時における新規椎体骨折の発生率及び臨床骨折の累積発生率は表 3 のとおりであり、主要評価項目とされた新規椎体骨折の発生率について、いずれの時点でも有意な骨折発生率の低下が認められた。

表 3 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験の結果（骨折発生率）

	発生率 ^a		リスク比 又は ハザード比	P 値 ^b
	プラセボ→ デノスマブ	ロモソズマブ→ デノスマブ		
新規椎体骨折 (12 ヶ月時)	1.8% [59/3322]	0.5% [16/3321]	0.27 (0.16, 0.47) ^c	< 0.001
新規椎体骨折 (24 ヶ月時)	2.5% [84/3327]	0.6% [21/3325]	0.25 (0.16, 0.40) ^c	< 0.001
臨床骨折 ^d (12 ヶ月時)	2.5% [90/3591]	1.6% [58/3589]	0.64 (0.46, 0.89) ^e	-
臨床骨折 ^d (24 ヶ月時)	4.1% [147/3591]	2.8% [99/3589]	0.67 (0.52, 0.87) ^e	-

a: 上段: 発生率(%) 下段: [発生例数/評価例数]

b: 年齢、既存椎体骨折の有無で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。

c: リスク比 (95%信頼区間): マンテルーヘンツェル検定法により年齢、既存椎体骨折の有無で調整し算出した。

d: 臨床骨折は、非椎体骨折及び自覚症状のある椎体骨折を含む全ての症候性骨折を含む。

e: ハザード比 (95%信頼区間): 年齢、既存椎体骨折の有無で調整した cox 比例ハザードモデルを用いた。

(2) 骨密度

投与 12 及び 24 ヶ月時における腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部のベースラインからの骨密度変化率は表 4 のとおりであった。

表4 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験の結果（骨密度）

	プラセボ→ デノスマブ	ロモソズマブ→ デノスマブ	プラセボ→ デノスマブ との差
腰椎			
ベースライン値の Tスコア ^a	-2.71 (1.04) [3481]	-2.72 (1.04) [3498]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	0.4 (0.2, 0.5) [3148]	13.1 (12.8, 13.3) [3151]	12.7 (12.4, 12.9)
24 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	5.5 (5.3, 5.7) [2877]	16.6 (16.3, 16.8) [2861]	11.1 (10.8, 11.4)
大腿骨近位部			
ベースライン値の Tスコア ^a	-2.46 (0.47) [3590]	-2.48 (0.47) [3589]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	0.3 (0.1, 0.4) [3210]	6.0 (5.9, 6.2) [3197]	5.8 (5.6, 6.0)
24 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	3.2 (3.1, 3.3) [2918]	8.5 (8.3, 8.7) [2903]	5.3 (5.1, 5.5)
大腿骨頸部			
ベースライン値の Tスコア ^a	-2.74 (0.29) [3590]	-2.76 (0.28) [3589]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	0.3 (0.1, 0.5) [3210]	5.5 (5.2, 5.7) [3197]	5.2 (4.9, 5.4)
24 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	2.3 (2.1, 2.6) [2918]	7.3 (7.0, 7.5) [2903]	4.9 (4.7, 5.2)

a: 上段：平均（標準偏差）下段：[評価例数]

b: 上段：最小二乗平均（95%信頼区間）下段：[評価例数]

投与群、年齢、既存椎体骨折の有無、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の機種の交互作用で調整した共分散分析にて算出した。

2. 男性骨粗鬆症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績

男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験^{9, 10)}において、ロモソズマブ群（163例、うち日本人18例）及びプラセボ群（82例、うち日本人9例）にそれぞれロモソズマブ 210mg又はプラセボを1ヵ月に1回12ヵ月間投与した。血清25（OH）ビタミンD濃度が20ng/mL以上40ng/mL以下の被験者にはロモソズマブ又はプラセボの初回投与1週間以内に50,000IUから60,000IUのビタミンDの投与を行い、また試験期間を通じて全被験者に毎日少なくとも500mgのカルシウム及び600IUのビタミンDを補充した。なお、血清25（OH）ビタミンD濃度が20 ng/mL未満の被験者は除外された。

骨密度

投与12ヵ月時における腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、大腿骨頸部のベースラインからの骨密度変化率は表5のとおりであり、主要評価項目とされたベースラインから投与12ヵ月時までの腰椎骨密度変化率について、プラセボ群に対する有意な増加が認められた。

表5 骨粗鬆症男性患者を対象とした二重盲検試験の結果（骨密度）

	プラセボ	ロモソズマブ	プラセボとの差
腰椎			
ベースライン値の Tスコア ^a	-2.33 (1.41) [82]	-2.22 (1.19) [163]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	1.2 (0.2, 2.2) [79]	12.1 (11.2, 13.0) [157]	10.9 ^c (9.6, 12.2)
大腿骨近位部			
ベースライン値の Tスコア ^a	-1.92 (0.65) [82]	-1.92 (0.59) [163]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	-0.5 (-1.1, 0.1) [79]	2.5 (2.1, 2.9) [158]	3.0 (2.3, 3.7)
大腿骨頸部			
ベースライン値の Tスコア ^a	-2.30 (0.52) [82]	-2.34 (0.52) [163]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) ^b	-0.2 (-1.0, 0.6) [79]	2.2 (1.5, 2.9) [158]	2.4 (1.5, 3.3)

a: 上段：平均（標準偏差）下段：[評価例数]

b: 上段：最小二乗平均（95%信頼区間）下段：[評価例数]

投与群、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の機種の交互作用、投与前のテストステロン値、地域で調整した共分散分析にて算出した。

c: P 値<0.0001

3. 閉経後低骨密度患者を対象とした海外第Ⅱ相試験成績

骨吸収マーカーである血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド濃度は、本剤投与中は投与前より低値で維持されたが、本剤治療終了 3 ヶ月目、6 ヶ月目及び 12 ヶ月目（最終投与から 4 ヶ月目、7 ヶ月目及び 13 ヶ月目）にはそれぞれ投与前の 1.8 倍、1.9 倍及び 1.6 倍（中央値）であった。¹¹⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序

ロモソズマブはスクレロスチンに結合し、骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制を阻害することで、骨形成を促進し、骨吸収を抑制する。

2. 薬理作用

(1) *in vitro* 試験

- ヒト、カニクイザル及びラットの組換えスクレロスチンに対して結合親和性を示した（Kd はそれぞれ 11、23 及び 3pM）¹²⁾。
- 組換えヒト低比重リポタンパク受容体関連タンパク（LRP5 及び LRP6）に対するヒトスクレロスチンの結合を阻害した¹³⁾。
- 骨芽細胞系細胞の石灰化試験において、ロモソズマブはスクレロスチンが誘導した骨基質の石灰化抑制作用を濃度依存的に阻害し、ヒト、ラット、カニクイザル及びマウスの種特異的なスクレロスチンすべてに対して中和活性を示した¹⁴⁾。

(2) *in vivo* 試験

- 卵巣摘出ラットにロモソズマブ 3、10 及び 50mg/kg を週 1 回、52 週間皮下投与した結果、すべての用量で大腿骨骨幹部、大腿骨頸部及び腰椎における骨量及び骨強度がそれぞれ用量依存的に増加及び増強した¹⁵⁾。
- 卵巣摘出カニクイザルにロモソズマブ 3 又は 30mg/kg を週 1 回、26 週間及び 52 週間皮下投与した結果、正常な骨基質の石灰化、海綿骨の微細構造の改善並びに骨量の維持及び骨形状の強化を伴う皮質骨量及び海綿骨量の増加が認められた^{16, 17)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロモソズマブ（遺伝子組換え）

Romosozumab（Genetical Recombination）

本 質：ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロスチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 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 149,000）である。

【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。

【包装】

イベニティ皮下注 105mg シリンジ：シリンジ 2 本

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Walker RA. et al. : Skeletal and Developmental Anatomy for Students of Chiropractic : 90, 2002.
- 2) 社内資料:試験 20110142 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第 III 相試験
- 3) 社内資料:試験 20070337 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第 III 相試験
- 4) 社内資料:試験 20090378 閉経後健康日本人女性を対象とした第 I 相試験
- 5) 社内資料:試験 20101291 閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象とした第 II 相試験
- 6) 社内資料:母集団薬物動態試験報告書
- 7) 社内資料:試験 20110227 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 8) Cosman, F. et al. : N. Engl. J. Med. 375 : 1532, 2016
- 9) 社内資料:試験 20110174 骨粗鬆症男性を対象とした国際共同第 III 相試験
- 10) Lewiecki, EM. et al. : J Clin Endocrinol Metab. 103(9) : 3183, 2018
- 11) 社内資料:試験 20060326 低骨密度の閉経後女性を対象に、ロモソブマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化プラセボ対照反復投与試験
- 12) 社内資料:試験 R2006058 スクレロスチンに対する結合親和性
- 13) 社内資料:試験 R20130040 LRP4、LRP5、LRP6 へのスクレロスチン結合の影響
- 14) 社内資料:試験 R2006057 骨芽細胞系細胞石灰化試験
- 15) 社内資料:試験 107899 卵巣摘出 SD ラットにおける骨質に及ぼす作用
- 16) 社内資料:試験 107903 卵巣摘出カニクイザルにおける骨質に及ぼす作用
- 17) 社内資料:試験 118025 卵巣摘出カニクイザルにおける薬力学

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
 メディカルインフォメーションセンター
 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1 丁目 7 番 12 号
 0120-790-549

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
 0120-189-371

製造販売

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
 東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

発売

アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号



提携

ユーシービージャパン株式会社
 東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

効能・効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- (2) 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象（虚血性心疾患又は脳血管障害）の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。〔「重要な基本的注意」、「その他の注意」及び【臨床成績】の項参照〕

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

1.8.2.2.1 閉経後骨粗鬆症での有効性

閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）では、合計 7180 例の被験者を 1:1 の比で無作為化し、12 カ月の二重盲検プラセボ対照試験期間にロモソズマブ 210 mg 又はプラセボを 1 カ月に 1 回（QM）皮下（SC）投与した（ロモソズマブ群又はプラセボ群）。この二重盲検期の後、被験者は、最初の割り付け情報の盲検性を維持したまま、非盲検下でデノスマブ 60 mg を 6 カ月に 1 回皮下投与する 12 カ月の継続期に移行した（ロモソズマブ／デノスマブ群又はプラセボ／デノスマブ群）。ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者における新規椎体骨折の発現率は、12 カ月までロモソズマブ群 0.5%（3321 例中 16 例）、プラセボ群 1.8%（3322 例中 59 例）（相対リスク低下 73%）、24 カ月までロモソズマブ／デノスマブ群 0.6%（3325 例中 21 例）、プラセボ／デノスマブ群 2.5%（3327 例中 84 例）（相対リスク低下 75%）であった。その他の骨折評価項目（臨床骨折、非椎体骨折、主要非椎体骨折、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、大腿骨近位部骨折、主要骨粗鬆症性骨折、並びに複数の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）についても、ロモソズマブ（12 カ月時点）又はロモソズマブ／デノスマブ（24 カ月時点）を投与された被験者の方が対照群（プラセボ群又はプラセボ／デノスマブ群）の被験者よりも発現率は低かった。

20070337 試験では、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月まで腰椎（治療差＝12.7%）、大腿骨近位部（治療差＝5.8%）及び大腿骨頸部（治療差＝5.2%）における骨密度（BMD）を有意に増加させた。ロモソズマブ／デノスマブ群では腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は 24 カ月まで継続して増加し、プラセボ／デノスマブ群と比較して BMD の増加が維持された。

1.8.2.2.2 閉経後骨粗鬆症（日本人）での有効性

20070337 試験における日本人被験者での新規椎体骨折の発現率は、12 カ月までロモソズマブ群 1.7%（237 例中 4 例）、プラセボ群 3.7%（243 例中 9 例）（相対リスク低下 53%）、24 カ月までロ

モソズマブ／デノスマブ群 1.7%（237 例中 4 例）、プラセボ／デノスマブ群 4.5%（243 例中 11 例）（相対リスク低下 62%）であった。その他の骨折評価項目についても、ロモソズマブ（12 カ月時点）又はロモソズマブ／デノスマブ（24 カ月時点）を投与された日本人被験者の方が、プラセボ群（12 カ月時点）又はプラセボ／デノスマブ群（24 カ月時点）の日本人被験者よりも発現率は低かった。これらの日本人被験者における新規椎体骨折及びその他の骨折にみられた投与群間の発現率の傾向は、同試験の被験者集団全体の結果と一貫していた。

20070337 試験の日本人被験者では、ロモソズマブは 12 カ月まで腰椎（治療差＝14.9%）、大腿骨近位部（治療差＝4.8%）及び大腿骨頸部（治療差＝4.6%）における BMD をプラセボと比較して有意に増加させた（ $P<0.001$ ）。当該ロモソズマブ／デノスマブ群でみられた BMD の増加は、すべての日本人被験者がデノスマブに移行後の 12～24 カ月においてもプラセボ／デノスマブ群と比較して維持され、この結果は被験者集団全体の結果と一貫していた。

1.8.2.2.3 骨粗鬆症（男性）での有効性

骨粗鬆症の男性を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）では、合計 245 例の男性を 2 : 1 の比で無作為化し、12 カ月の二重盲検プラセボ対照試験期間にロモソズマブ 210 mg 又はプラセボを QM 皮下投与した。ロモソズマブ群における 12 カ月時点のベースラインからの平均腰椎 BMD 増加率（%）は 12.1%であり、プラセボ群の平均 1.2%に比べ統計学的に有意に高かった（ $P<0.0001$ ）。

日本人被験者において、ロモソズマブ群の 12 カ月時点のベースラインからの腰椎 BMD の変化率は群平均で 13.5%であり、プラセボ群の平均 1.7%と比較して腰椎 BMD を有意に増加させた

（ $P<0.0001$ ）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD でも腰椎と同様にプラセボと比較して 12 カ月時点に増加がみられたが、日本人被験者集団で統計学的な差を示す検出力はなかった。

上記のように、BMD に及ぼす効果が、20110174 試験の男性と 20070337 試験の女性で同様であることから、20070337 試験で認められた骨折に対する効果は骨粗鬆症の男性でも同様に予測され则认为る。

1.8.2.2.4 骨折の危険性の高い患者での有効性

本剤は効果発現が迅速である一方、新規作用機序をもつ生物学的製剤で、現時点では使用後に長期間経過したデータが限られていることから、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に投与することが適切と考えている。しかし、本邦ではコンセンサスが得られている骨折の危険性の高い骨粗鬆症の基準はないため、原発性骨粗鬆症の診断基準 [JSBMR, 2012] で言及されているリスク因子を参考に、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者での有効性について検討した。

閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）に参加した被験者の中から、原発性骨粗鬆症の診断基準 [JSBMR, 2012] 中の引用を参考に骨折の危険性の高い（腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満、既存椎体骨折の数が 2 個以上、既存椎体骨折の半定量評価法によるグレード 3 のいずれかを満たす者とした、以下ハイリスク）被験者を設定して評価したところ、骨折の発現率は、12 カ月まででロモソズマブ群 0.6%（1083 例中 7 例）、プラセボ群 3.4%（1070 例中 36 例）、24 カ月まででロモソズマブ／デノスマブ群 0.8%（1085 例中 9 例）、プラセボ／デノスマブ群 4.7%（1072 例中

50 例）と、ロモソズマブ群（12 カ月時点）又はロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月時点）の方が対照群よりも一貫して低かった。12 カ月の二重盲検期間の新規椎体骨折リスクは、プラセボと比べて有意に低く、相対リスクの低下は 81%であった（95%信頼区間 [CI] : 57~91）。24 カ月時点でも新規椎体骨折リスクの有意な低下が持続して認められ、相対リスクの低下は 82%であった。

ロモソズマブは、被験者集団全体の結果と一致して、ハイリスク集団でも 12 カ月までに腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させ、デノスマブに移行後の 12~24 カ月においても、被験者集団全体の結果と一致して、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD をプラセボ／デノスマブ群と比較して維持した（ベースラインからの変化率の 24 カ月時点の差は腰椎 13.0% [95% CI : 12.4、13.6]、大腿骨近位部 6.3% [95% CI : 5.9、6.7] 及び大腿骨頸部 5.7% [95% CI : 5.3、6.2]）。

日本人被験者についても、ハイリスク日本人集団と日本人集団全体の比較を行った。ハイリスク日本人集団でも、24 カ月までに BMD が日本人集団全体と同様に増加したことが示された（24 カ月時点の治療差は腰椎 15.1% [95% CI : 11.6、18.6]、大腿骨近位部 5.5% [95% CI : 2.9、8.1] 及び大腿骨頸部 4.4% [95% CI : 1.3、7.5]）。

以上より、原発性骨粗鬆症の診断基準 [JSBMR, 2012] の記載を踏まえて特定したハイリスク集団全体及びハイリスク日本人集団の双方で、ロモソズマブの有効性が示された。

また、BMD に及ぼす効果が骨粗鬆症の男性と閉経後骨粗鬆症で同様であったことから、ハイリスク閉経後骨粗鬆症集団で認められた骨折抑制効果はハイリスク男性骨粗鬆症患者においても同様であると予測された。

1.8.2.2.5 まとめ

本剤の骨折抑制効果は、合計 7180 例の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において検証された。その効果は 20070337 試験の日本人閉経後骨粗鬆症患者、また原発性骨粗鬆症の診断基準 [JSBMR, 2012] 中の記載を踏まえて特定した骨折の危険性の高い（ハイリスク）閉経後骨粗鬆症患者でも同様であることが示され、さらに、日本人ハイリスク閉経後骨粗鬆症患者でも同様であることが示された。ハイリスク閉経後骨粗鬆症集団で認められた骨折抑制効果はハイリスク男性骨粗鬆症患者においても同様であると予測された。

ロモソズマブの効果発現が迅速であること、新規作用機序を持つ生物学的製剤で、現時点では使用後に長期間経過したデータが限られていることから、ロモソズマブにより最も大きな便益を受けるのはハイリスク集団であると考えられ、この集団の治療に用いられるのが適切であると考えた。したがって、ロモソズマブの効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」と設定した。

1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

- (1) 1.8.2.2 に示すように、本剤は骨折の危険性の高い骨粗鬆症の治療に用いられるのが適切と考えられ、臨床試験データからは骨折の危険性の高い骨粗鬆症集団において本剤の骨折抑制効果が得られると考えられた。現在ハイリスク骨粗鬆症の明確な基準はないことから、ハイリスク患者であることを判断する上で重要と考えられる危険因子を、他の同様の適応症を持つ骨粗鬆症治療薬に準じて設定した。

- (2) 骨粗鬆症の標準的治療薬の一つであるアレンドロン酸ナトリウム(ALN)を対照として骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症被験者を対象に実施した 20110142 試験には日本人被験者は参加していないが、本剤は、新規椎体骨折及び臨床骨折の発生率を ALN 群と比較して有意に抑制した一方で、本剤と ALN 群との間に重篤と判定された心血管系事象の発現率の不均衡を認めた。日本人を含む閉経後骨粗鬆症被験者で実施したプラセボ対照の 20070337 試験では心血管系事象の不均衡はみられなかったものの、一般に骨粗鬆症患者の年齢層が比較的高齢であり、心血管系リスクに関連する背景因子を伴う患者も一定の割合で存在すると想定されることを踏まえると、本剤の対象患者の選択に際しては海外 20110142 試験の結果も考慮されることが妥当と考えて、設定した。

1.8.2.4 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

用法・用量

通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の骨折抑制効果は 12 ヶ月の投与で検証されており、12 ヶ月を超えた投与では検討されていない。また、本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続すること。
- (2) ロモソズマブ（遺伝子組換え）210mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。
- (3) 本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1 ヶ月間隔で投与すること。

1.8.2.5 用法・用量の設定根拠

1.8.2.5.1 推奨用法・用量の検討

210 mg を 1 カ月に 1 回（QM）皮下投与する用法・用量は、国内及び海外第 II 相試験（20101291 試験〔国内〕及び 20060326 試験〔海外〕）の有効性及び安全性データに加え、PK/PD に基づいた用量－BMD モデルを用いたシミュレーションの結果に基づいている。これらの試験では、有害事象を増加させることなく最も高い効果が得られる用法・用量を特定するべく、第 II 相試験で複数の用量（20060326 及び 20101291 試験）、用法（期間及び投与間隔）（20060326 試験）について検討した。

20060326 試験及び 20101291 試験の QM 投与群を併合した BMD データの解析では、ロモソズマブ 210 mg QM 投与でみられた腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の増加は、他のロモソズマブ用量（70 及び 140 mg QM 投与）と比べて最も大きかった（12 カ月時点）。具体的には、210 mg QM 投与及び 140 mg QM 投与では 6 カ月及び 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD に一貫して増加がみられた（ $P<0.001$ ）のに対し、ロモソズマブ 70 mg QM 投与で認められた BMD への効果は特に投与早期に弱く、6 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率はプラセボと同程度であった。また、210 mg QM 投与では、2 つの対照薬（20060326 試験のアレンドロネート並びに 20060326 試験及び 20080289 試験のテリパラチド）と比べて腰椎及び大腿骨近位部の BMD を増加させた。210 mg QM 投与により骨形成マーカーは最大かつ最長の上昇を示し、

I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）及びオステオカルシン値の中央値は6～12カ月間、ベースライン値より高値が持続したが、140 mg QM 投与では3～6カ月間持続した。このように、骨形成マーカーで用量依存的な上昇がみられたのに対し、骨吸収マーカーの低下では弱い用量依存性が示された。この結果から、ロモソズマブ 210 mg QM 投与は 140 mg QM 投与に比べて、骨形成の促進には強い影響を及ぼすが、用量依存的な更なる骨吸収の抑制効果はないことが示唆された。

20060326 試験において、ロモソズマブの3カ月間隔（Q3M）投与では、QM 投与との比較で、有効性の指標である BMD 及び骨形成マーカーは検討した2用量（140 mg 及び 210 mg）のいずれにおいても有意に低かった。なお、210 mg Q3M 投与及び 70 mg QM 投与では、12 カ月時点の BMD に基づく効果は2群間で類似していた。

ロモソズマブ 210 mg QM 投与の安全性及び免疫原性のプロファイルは、用量範囲探索試験で検討した他の用法・用量と異なる特性は示唆されなかった。

上述した臨床データの考察結果に加えて、PK/PD モデリング及びシミュレーションの結果も 210 mg QM 投与を支持している。すなわち、用量－BMD モデルを用いてシミュレーションを行った結果、210 mg QM 投与でみられた 12 カ月時点での BMD の増加は、他の用法・用量と比べて大きかった。また、1.8.2.5.3 に述べるように、20060326 試験の投与期間は 24 カ月であったが、最大の効果は投与開始後最初の 12 カ月間に得られることが示された。

これらの結果から、ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月投与の骨折抑制効果を、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）で検証した。また、薬物動態及び安全性プロファイルが男性と女性で同様であることから、ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月投与を、男性骨粗鬆症を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）の用法・用量としても選択した。

その結果、20070337 試験において、ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月投与の骨折抑制効果が検証された（1.8.2.2.1）。さらに、20110174 試験において、ベースラインからの平均腰椎 BMD 増加率（%）は、ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月投与でプラセボに対して有意に高く、BMD に及ぼす効果は、20110174 試験の男性と 20070337 試験の女性で同様であった。

1.8.2.5.2 日本人患者に対する推奨用量

国内第 II 相試験（20101291 試験）において、海外第 II 相試験（20060326 試験）同様ロモソズマブ 210 mg QM 投与が有害事象を増加させることなく最も高い効果が得られる用法・用量として特定された。さらに、ロモソズマブ 210 mg QM 投与の骨折抑制効果を検証した国際共同第 III 相試験

（20070337 試験）でロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月投与の骨折抑制効果が日本人被験者と被験者集団全体で一貫していることが示された（1.8.2.2.2、1.8.2.5.1）。男性骨粗鬆症を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）においては、腰椎 BMD のベースラインからの変化率及びベースラインからの変化量は、日本人被験者集団で統計学的な差を示す検出力はなかったが、日本人被験者集団と被験者集団全体で同様であった。

以上のとおり、20070337 試験及び 20110174 試験で、日本人被験者集団と被験者集団全体の結果が一貫していることが示されたことから、日本人骨粗鬆症患者に対する 210 mg QM 投与は適切であると考えられる。

1.8.2.5.3 投与回数

海外第 II 相試験である 20060326 試験でのロモソズマブの投与期間は 24 カ月であった。同試験でみられた BMD の増加速度と増加量及び骨形成マーカー上昇の程度から、最大の効果は投与開始後最初の 12 カ月間に得られることが示された。12 カ月時点の腰椎 BMD の変化率（%）の平均はロモソズマブ投与の各群で 5.4%（70 mg QM 投与）～11.3%（210 mg QM 投与）、プラセボ群で-0.1%であり、すべてのロモソズマブ投与群で、プラセボ群に比べて有意な増加が認められた（多重性調整後、 $P<0.0001$ ）。また 12～24 カ月では、すべてのロモソズマブ QM 投与群で腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD の増加が継続して認められたが、その程度は最初の 12 カ月間においてより顕著であった。さらに、各 QM 投与時点のロモソズマブ投与前に採取した試料を用いて骨形成マーカーの評価を行った。その結果、骨形成マーカーは 1 カ月時点で最大となり、9 カ月から 12 カ月の間にベースラインに戻った後、投与を継続中はその値が維持された。骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）は 12 カ月時点までベースライン値を下回る値が維持されていた。以上の結果から、以降の第 II 相及び第 III 相試験、並びに 20060326 試験の再投与期におけるロモソズマブの投与期間として 12 カ月間を選択した。

20070337 試験では、プラセボと比較した椎体骨折リスク及び臨床骨折リスクの低下は最初の 1 年間を通じてみられ、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は、6 カ月から 12 カ月を通じて継続して増加した。また、20070337 試験の投与後の PINP 値、並びに 20080289 試験、及び 20060326 試験のロモソズマブ 12 カ月投与後の PINP 値に一過性の上昇が認められ、12 カ月の投与期間にわたり骨形成を継続して刺激していることが示唆された。一方で、全体的な傾向として PINP は 1 カ月目に最高値に達した後ベースラインに向かって戻った。同様に sCTX の一過性の低下も投与後にみられた。このような骨代謝マーカーの値から、骨形成を促進させ骨吸収を阻害するロモソズマブ特有の作用は、全体的にロモソズマブ投与開始後最初の 12 カ月間に最も顕著に表れることが示された。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量を「210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する」と設定した。

1.8.2.6 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

- (1) ロモソズマブの骨折抑制効果は、20070337 試験における 210 mg QM 投与の 12 カ月間投与で検証されていることから、その旨を記載した。また、ロモソズマブの 12 カ月を超える投与試験において、BMD の継続的な増加が見られ、安全性上の懸念は観察されなかったが、骨折抑制効果は検討していないため、その旨記載した。本剤による投与終了後、骨吸収が一過性に亢進した臨床試験結果に基づき記載した。
- (2) 本剤 210 mg を適確に投与するために記載した。
- (3) 月 1 回投与について適正使用を図るため設定した。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1.8.2.1 項を参照。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.8.2.4 項を参照。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重度の腎機能障害患者（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）あるいは透析を受けている患者〔低カルシウム血症が発現しやすい（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH 等の骨・ミネラル代謝異常がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミン D の補給を行うこと。本剤投与後に血清カルシウム値が低下する可能性があるので、低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、血清カルシウム値に注意すること。なお、臨床試験では、本剤投与後 2 週間から 1 ヶ月の時点で血清カルシウム値の低下が認められている。〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は有益性と危険性を考慮して判断すること。また、投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「その他の注意」の項参照〕
- (4) 本剤による投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことから、本剤の治療を終了又は中止する場合には、本剤治療終了後又は中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (5) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
 - リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
 - 本剤の投与前は、口腔内の管理状態を確認すること。また、患者に対し、必要に応じて、適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。

- 患者に対し、本剤投与中は口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知することを説明し、異常が認められた場合には歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
 - 本剤投与中に顎骨壊死を発症した又は発症の疑いのある患者に対し、歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
 - 本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。
- (6) 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行う等、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 副作用

骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照 国際共同第 III 相試験（20070337 試験及び 20110174 試験）で本剤の投与を受けた 3744 例中 615 例（16.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛（1.9%）、注射部位疼痛（1.3%）、注射部位紅斑（1.1%）、鼻咽頭炎（1.0%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 低カルシウム血症（頻度不明）

QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

その他の副作用

	1%以上	1%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 (疼痛、紅斑等)	末梢性浮腫
免疫系障害		過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑等）
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	
神経系障害		頭痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	頸部痛、筋痙攣

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量（本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与時の AUC）の 30 倍以上の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている¹⁾。また、ヒト（本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与時の AUC）の 32 倍の曝露量となる用量を投与した 75 匹中 1 匹の母動物の同腹胎児に、外表及び骨格奇形（合指症や多指症を含む）が認められた。
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている。〕

5. 小児等への投与

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

6. 適用上の注意

(1) 投与前

- 1) 投与前 30 分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。
- 2) 激しく振とうしないこと。
- 3) 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

(2) 投与時

注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

7. その他の注意

- (1) 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較対象試験²⁾（4054 例）の二重盲検期（12 ヶ月間）において、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められた（心血管系事象による死亡：本剤群 17 例（0.8%）及びアレンドロン酸ナトリウム群 12 例（0.6%）、心筋梗塞：本剤群 16 例（0.8%）及びアレンドロン酸ナトリウム群 5 例（0.2%）、脳卒中：本剤群 13 例（0.6%）及びアレンドロン酸ナトリウム群 7 例（0.3%））。一方、国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験³⁾

- （7157 例：日本人 489 例を含む）の二重盲検期（12 ヶ月間）では、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった（心血管系事象による死亡：本剤群 17 例（0.5%）及びプラセボ群 15 例（0.4%）、心筋梗塞：本剤群 9 例（0.3%）及びプラセボ群 8 例（0.2%）、脳卒中：本剤群 8 例（0.2%）及びプラセボ群 10 例（0.3%））
- (2) 本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与された閉経後女性 5914 例において、抗ロモソズマブ抗体が 1072 例（18.1%）に、中和抗体が 50 例（0.8%）に認められた。本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与された男性 162 例において、抗ロモソズマブ抗体が 28 例（17.3%）、中和抗体が 1 例（0.6%）に認められた。

1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠

禁忌について

1. 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある場合には、再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。
2. 本剤投与により低カルシウム血症が悪化するおそれがあるため設定した。

効能・効果に関連する使用上の注意について

1.8.2.3 項を参照

用法・用量に関連する使用上の注意について

1.8.2.6 項を参照

1. 慎重投与について

重度の腎障害患者（eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満）あるいは透析を受けている患者は低カルシウム血症を発現するリスクが高いため設定した。

2. 重要な基本的注意について

- (1) 及び(2) 本剤投与により低カルシウム血症を起こす又は悪化させる可能性があるため設定した。
- (3) 海外の臨床試験において心血管系事象発現の懸念が認められたため設定した。
- (4) 本剤投与終了後に骨吸収が一過性に亢進したことから設定した。
- (5) 及び(6) 本剤は骨形成を促進し骨吸収を抑制するデュアル・エフェクトを有する。骨吸収抑制薬の使用により顎骨壊死や非定型大腿骨骨折が認められていることから類薬の添付文書を参考に設定した。

3. 副作用について

本剤で実施した臨床試験（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相国際共同試験、並びに男性骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相国際共同試験）及び CDS に基づき設定した。なお、本剤の臨床試験結果は MedDRA の基本語を用いて集計した。

(1) 重大な副作用

- 1) 本剤投与により、低カルシウム血症があらわれる可能性があるため、CDS 及び類薬の添付文書を参考に記載した。
- 2) 及び 3) 本剤の使用により顎骨壊死や非定型大腿骨骨折が認められていることから CDS 及び類薬の添付文書を参考に記載した。

(2) その他の副作用

本剤で実施した臨床試験（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相国際共同試験、並びに男性骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相国際共同試験）及び CDS に基づき設定した。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における安全性は検討していないこと、ラットでの生殖発生毒性試験において本剤投与により第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率のわずかな増加が認められたため設定した。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は検討していないこと、また、本剤がヒト乳汁中に移行するかは検討していないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されているため設定した。

5. 小児等への投与について

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

6. 適用上の注意について

- (1) 及び(2) 本剤の CDS に基づき、既存の皮下注ペン及びシリンジ製剤の記載を参考に設定した。

7. その他の注意について

- (1) 海外の臨床試験で心血管系事象発現の懸念が認められたため関連する臨床試験成績を記載した。
- (2) 国内外で実施した臨床試験の結果に基づき記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 27 年 4 月 24 日付で WHO Recommended International Nonproprietary Names (r-INN) に基づき JAN の届出を行った。医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 28 年 7 月 5 日付薬生薬審発 0705 第 3 号により通知された。次ページに本通知を示す。

JAN :

(日本名) ロモソズマブ (遺伝子組換え)
(英 名) Romosozumab (Genetical Recombination)

本質記載 :

(日本名) ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロスチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 2$ 鎖) 2 本及び 214 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 149,000) である。

(英 名) Romosozumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human sclerostin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG2. Romosozumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Romosozumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 2$ -chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 INN

r-INN : romosozumab

本薬は、WHO Drug Information 2012 年 26 巻 3 号、Recommended INN: List 68 に掲載されている。

薬生薬審発 0705 第 3 号
平成 28 年 7 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 26-4-B8

JAN (日本名) : トレメリムマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Tremelimumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合:

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQSIN SYLDWYQQKP GKAPKLLIYA
 ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYSTPFTFGP
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEK

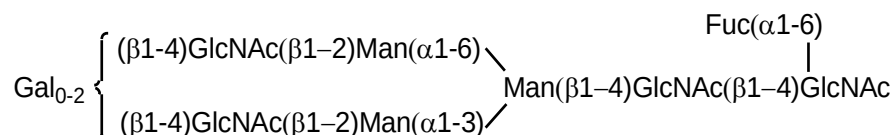
H鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSRLR SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP
 RGATLYYYYY GMDVWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
 MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
 K

H鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖 N301: 糖鎖結合; H鎖 K451: 部分的プロセッシング

L鎖 C214-H鎖 C227, H鎖 C139-H鎖 C228, H鎖 C231-H鎖 C231, H鎖 C234-H鎖 C234; ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



C₆₅₀₀H₉₉₇₄N₁₇₂₆O₂₀₂₆S₅₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₁₉H₃₄₀₉N₅₉₁O₆₇₆S₂₀

L鎖 C₁₀₃₁H₁₅₉₆N₂₇₂O₃₃₇S₆

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。トレメリムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 2 鎖) 2 本及び 214 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 149,000) である。

Tremelimumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Tremelimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tremelimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-1-B1

JAN（日本名）：ロモソズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Romosozumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
INPNSGGAGY NQKFVKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
YDDIYDDWYF DVWGQGTITV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TFRVSVSLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

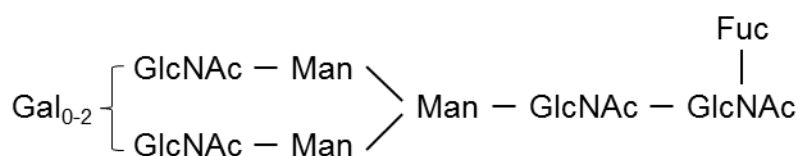
H 鎖 E1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N299: 糖鎖結合; H 鎖 K449: 部分的プロセシング

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C150 – H 鎖 C206, H 鎖 C263 – H 鎖 C323, H 鎖 C369 – H 鎖 C427 : 鎖内ジスルフィド結合 ; L 鎖 C214 – H 鎖 C225, H 鎖 C137 – H 鎖 C226, H 鎖 C229 – H 鎖 C229, H 鎖 C232 – H 鎖 C232 : 鎖間ジスルフィド結合

または

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C150 – H 鎖 C206, H 鎖 C229 – H 鎖 C232, H 鎖 C263 – H 鎖 C323, H 鎖 C369 – H 鎖 C427 : 鎖内ジスルフィド結合 ; L 鎖 C214 – H 鎖 C225, H 鎖 C137 – H 鎖 C226 : 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₄₅₂H₉₉₂₆N₁₇₁₄O₂₀₄₀S₅₄ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₅H₃₃₇₆N₅₈₂O₆₈₃S₂₁

L鎖 C₁₀₃₁H₁₆₀₅N₂₇₅O₃₃₇S₆

ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロスチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 214 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 149,000) である。

Romosozumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human sclerostin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG2. Romosozumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Romosozumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-1-B11

JAN（日本名）：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Tralokinumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

SYVLTQPPSV SVAPGKTARI TCGGNIIGSK LVHWYQQKPG QAPVLVIYDD
GDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DTGSDPVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAV
KADSSPVKAG VETTTSPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

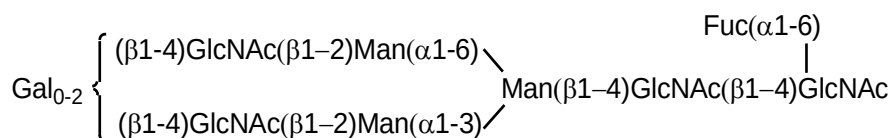
H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGLSWVRQA PGQGLEWMGW
ISANNGDTNY GQEFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARD
SSSWARWFFD LWGRGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPV VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK

H 鎖 Q1: ピログルタミン酸; H 鎖 N299: 糖鎖結合; H 鎖 K449: 部分的プロセッシング

L 鎖 C 213 – H 鎖 C136, H 鎖 C228 – H 鎖 C228, H 鎖 C231 – H 鎖 C231: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₈₆H₉₈₃₈N₁₇₀₂O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₁₉₃H₃₃₇₈N₅₈₄O₆₈₄S₁₇

L 鎖 C₁₀₀₀H₁₅₅₇N₂₆₇O₃₂₄S₅

トラロキヌマブは、ヒトインターロイキン-13 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。トラロキヌマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トラロキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Tralokinumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human interleukin-13. Tralokinumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tralokinumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-2-B1

JAN（日本名）：サリルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Sarilumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVIT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG
      |
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFASYCQQ ANSFPYTFGQ
      |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN R GEC
```

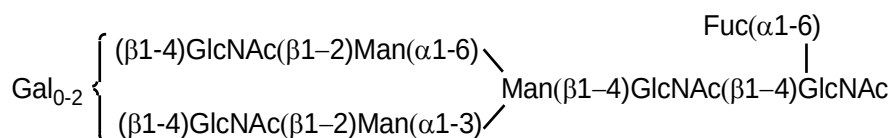
H 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASRFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG
      |
ISWNSGRIGY ADSVKGRFTI SRDNAENSLF LQMNGLRAED TALYYCAKGR
      |
DSFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
      |
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
      |
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL
      |
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
      |
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
      |
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
      |
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
```

H 鎖 N296：糖鎖結合；H 鎖 K446：部分的プロセッシング

L 鎖 C214－H 鎖 C219，H 鎖 C225－H 鎖 C225，H 鎖 C228－H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₈₈H₉₈₈₆N₁₇₁₈O₁₉₉₈S₄₄（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₁₇₂H₃₃₆₆N₅₈₆O₆₆₅S₁₆

L 鎖 C₁₀₂₂H₁₅₈₁N₂₇₃O₃₃₄S₆

サリルマブは、ヒトインターロイキン-6 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巢細胞により産生される。サリルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 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 150,000) である。

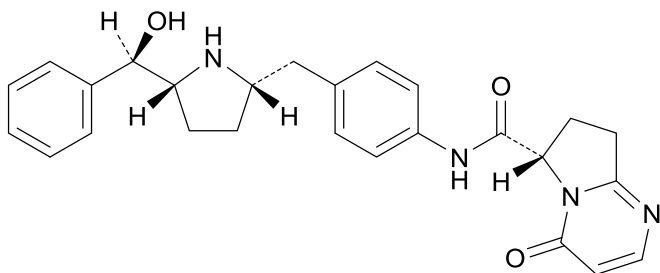
Sarilumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-6 receptor α subunit.

Sarilumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Sarilumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-3-B9

JAN（日本名）：ビベグロン

JAN（英 名）：Vibegron



C₂₆H₂₈N₄O₃

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-2-イル}メチル)フェニル]-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-6-カルボキサミド

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

登録番号 27-4-B5

JAN（日本名）：テデュグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Teduglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：

HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD

$C_{164}H_{252}N_{44}O_{55}S$

テデュグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) 類縁体であり、2 番目の Ala が Gly に置換されている。テデュグルチドは、33 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

Teduglutide is a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly. Teduglutide is a peptide consisting of 33 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 68

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 68

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 68

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

acidum deoxycholicum

deoxycholic acid

3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid

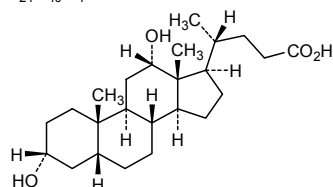
acide désoxycholique

acide 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

ácido desoxicólico

ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico

C₂₄H₄₀O₄



acidum florilglutamicum (¹⁸F)

florilglutamic acid (¹⁸F)

(4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamic acid

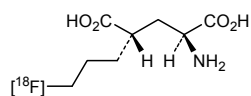
acide florilglutamique (¹⁸F)

acide (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamique

ácido florilglutámico (¹⁸F)

ácido (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropil)-L-glutámico

C₈H₁₄¹⁸FNO₄



acidum tiazoticum

tiazotic acid

[(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

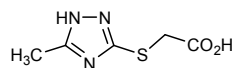
acide tiazotique

acide [(5-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acétique

ácido tiazótico

ácido [(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]acético

C₅H₇N₃O₂S



amitifadinum

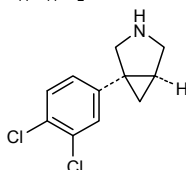
amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadina

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanoC₁₁H₁₁Cl₂N**bamosiranum**

bamosiran

siRNA inhibitor of β_2 -adrenergic receptor production;
 RNA duplex of cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du récepteur adrénergique β_2 ;

duplex ARN du brin cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine avec le brin anti-sens thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosirán

ARN interferente pequeño (siRNA) inhibidor de la producción del receptor adrenérgico β_2

ARN dúplex de la cadena citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina con la cadena antisentido timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina

C₄₀₁H₅₀₀N₁₅₀O₂₉₀P₄₀

(3'-5')CAUUGUGCAUGUGAUCCAG-dT-dT
 (5'-3')dT-dT-GUAACACGUACACUAGGUC

brexpiprazolum

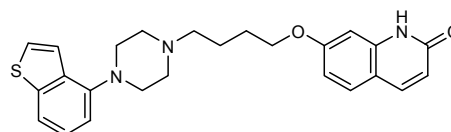
brexpiprazole

7-{4-[4-(1-benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}quinolin-2(1*H*)-one

brexpiprazole

7-{4-[4-(1-benzothiophén-4-yl)pipérazin-1-yl]butoxy}quinoléin-2(1*H*)-one

brexpiprazol

7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}quinolin-2(1*H*)-ona $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ **buparlisibum**

buparlisib

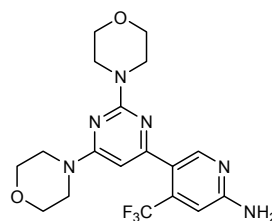
5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

 $C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$ **camicinalum**

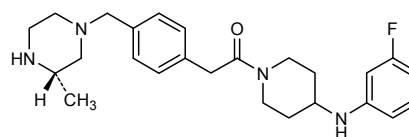
camicinal

1-{4-[(3-fluorophenyl)amino]piperidin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl]ethan-1-one

camicinal

1-{4-[(3-fluorophényl)amino]pipéridin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]phényl]éthan-1-one

camicinal

1-{4-[(3-fluorofenil)amino]piperidin-1-il}-2-{4-[[[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]etan-1-ona $C_{25}H_{33}FN_4O$ 

caplacizumabum #

caplacizumab

immunoglobulin VH-linker-VH fragment, anti-[*Homo sapiens* VWF (von Willebrand factor) A1 domain], humanized monoclonal antibody;
 VH-linker-VH chain (1-259) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -
 trialanyl linker (129-131) -[humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)]

caplacizumab

immunoglobuline fragment VH-linker-VH, anti-[*Homo sapiens* VWF (facteur de von Willebrand) domaine A1], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne VH-linker-VH (1-259) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -
 trialanyl linker (129-131) -[VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)]

caplacizumab

immunoglobulina fragmento VH-conector-VH, anti-[VWF (factor de von Willebrand) de *Homo sapiens* dominio A1], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena VH-conector-VH (1-259) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -
 trialanyl conector (129-131) -[VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)]

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRFTS YNPMGWFRQA PGKGRELVA 50
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDPAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG 100
VRAEDGRVTR LPSEYTFWQG GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR 150
LSCAASGRFT SYNPMGWFRQ APKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT 200
ISRDPAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRADGRVR TLPSEYTFW 250
QGTQVTVSS 259
  
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-chain 22-96 153-227

cerlapirdinum

cerlapirdine

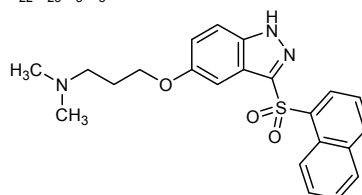
N,N-dimethyl-3-[[3-(naphthalene-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]propan-1-amine

cerlapirdine

N,N-diméthyl-3-[[3-(naphtalène-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]propan-1-amine

cerlapirdina

N,N-dimetil-3-[[3-(naftaleno-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-il]oxi]propan-1-amina

C₂₂H₂₃N₃O₃S**dexmecamylaminum**

dexmecamylamine

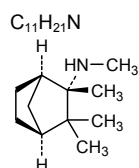
(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

dextmécamylamine

(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tétraméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

dexmecamilamina

(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tetrametilbicio[2.2.1]heptan-2-amina



drisapersenum
drisapersen

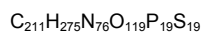
all-P-ambo-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridine

drisapersen

tout-P-ambo-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridine

drisapersén

todo-P-ambo-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridina



(3'-5')(P-thio)(Um-Cm-Am-Am-Gm-Gm-Am-Am-Gm-Am-Um-Gm-Gm-Cm-Am-Um-Um-Um-Cm-Um)

faldaprevirum
faldaprevir

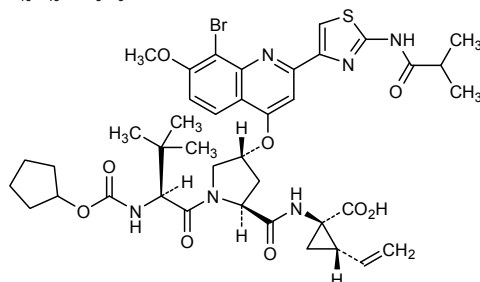
(1*R*,2*S*)-1-[[[2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-methoxy-2-[2-(2-methylpropanamido)-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl]oxy]-1-[[2*S*)-2-[[cyclopentyl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-ethenylcyclopropane-1-carboxylic acid

faldaprévir

acide (1*R*,2*S*)-1-[[[(2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-méthoxy-2-[2-(2-méthylpropanamido)-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl]oxy]-1-[(2*S*)-2-[[[(cyclopentylloxy)carbonyl]amino]-3,3-diméthylbutanoyl]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-éthénylcyclopropane-1-carboxylique

faldaprevir

ácido (1*R*,2*S*)-1-[[[(2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-methoxy-2-[2-(2-metilpropanamido)-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il]oxi]-1-[(2*S*)-2-[[[(ciclopentiloxi)carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-2-carboxamido]-2-etenilciclopropano-1-carboxílico

C₄₀H₄₉BrN₆O₉S

flanvotumabum #
flanvotumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TYRP1 (tyrosinase-related protein 1, 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase, DHICA oxidase, TRP1, melanoma antigen gp75)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

flanvotumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TYRP1 (protéine 1 apparentée à la tyrosinase, oxydase de l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique, DHICA-oxydase, TRP1, antigène gp75 du mélanome)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

flanvotumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[TYRP1 de *Homo sapiens* (proteína 1 relacionada con la tirosinasa), oxidasa del ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico, DHICA-oxidasa, TRP1, antígeno gp75 de melanoma)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

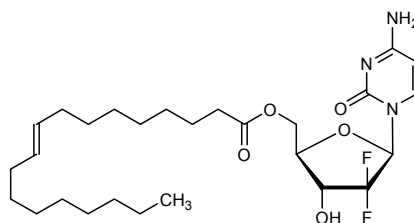
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGSE LKKPGASVKI SCKASGYTFT SYAMNWVRQA PGQGLESMGW 50 INTNTGNPTY AQGFTGRFVF SMDTSVSTAY LQISSLKAED TAIYYCAPRY 100 SSSWYLDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFFAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200 ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250 DTLMISRTPF VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS 300 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400 DSGGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD 50 ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISLEP EDFAVYYCQQ RSNWLMYTFG 100 QGKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNMF YPREAKVQWK 150 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200 GLSSPVTKSF NRGEK 215 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427" Intra-L 23'-88" 135'-195' 23'"-88'" 135'"-195'" Inter-H-L 222-215' 222"-215" Inter-H-H 228-228" 231-231" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 299, 299"
follitropinum gamma # follitropin gamma	heterodimer of human glycoprotein hormones alpha chain and follitropin subunit beta (FSH-beta), follicle stimulating hormone, glycoform gamma
follitropine gamma	hétérodimère constitué de la chaîne alpha des hormones glycoprotéiques et de la sous-unité bêta de la follitropine (FSH-bêta) humaines, hormone folliculostimulante, forme glycosylée gamma
follitropina gamma	heterodímero formado por la cadena alfa de las hormonas glicoprotéicas y la subunidad beta de la folitropina (FSH-beta) humanas, hormona estimulante del folículo, forma glicosilada gamma
	C₉₇₅H₁₄₉₃N₂₆₇O₃₀₅S₂₆ (peptide) Alpha subunit / Sous-unité alpha / Subunidad alfa APDVQDCPEC TLQENPFPSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP LRSKKTMLVQ 50 KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYH KS 92 Beta subunit / Sous-unité bêta / Subunidad beta NSCELTNITI ALEKEECRFC ISINTWCAG YCYTRDLVYK DPARPKIQKT 50' CTFKELVYET VRVPGCAHHA DSLTYTPVAT QCHCGKCDSD STDCTVRGLG 100' PSYCSFGEMK E 111' Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 7-31 10-60 28-82 32-84 59-87 3'-51' 17'-66' 20'-104' 28'-82' 32'-84' 87'-94' Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N) Asn-7' Asn-24' Asn-52 Asn-78 R6→6 R3→3-β-Gal→4-β-Gl-N→2 R4→4 R3→3-β-Gal→4-β-Gl-N→2 α-Man→6 α-Man→3 β-Man→4-β-Gl-N→4 R→6 β-Gl-N→N R = α-Fuc or H, R3 = α-Sia or H, R4 and R6 = R3→3-β-Gal→4-β-Gl-N or H

gemcitabini elaidas

gemcitabine elaidate

élaïdate de gemcitabine

elaidato de gemcitabina

2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine 5'-(9*E*)-octadec-9-enoate5'-(9*E*)-octadéc-9-énoate de 2'-déoxy-2',2'-difluorocytidine5'-(9*E*)-octadec-9-enoato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina $C_{27}H_{43}F_2N_3O_5$ **glyceroli phenylbutyras**

glycerol phenylbutyrate

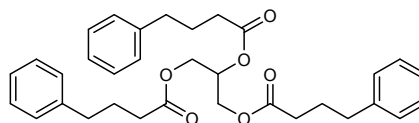
phénylbutyrate de glycérol

fenilbutirato de glicerol

propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

tris(4-phénylbutanoate) de propane-1,2,3-triyle

tris(4-fenilbutanoato) de propano-1,2,3-triilo

 $C_{33}H_{38}O_6$ **idursulfasum beta #**

idursulfase beta

idursulfase bêta

idursulfasa beta

iduronate 2-sulfatase (α -L-iduronate sulfate sulfatase), human pro-enzyme produced in CHO cells (glycoform beta)iduronate 2-sulfatase (α -L-iduronate sulfate sulfatase), proenzyme humaine produite par des cellules CHO (glycoforme bêta)iduronato 2-sulfatasa (α -L-iduronato sulfato sulfatasa), proenzima humana producida por células CHO (forma glicosilada beta)

C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃

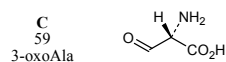
```

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSFNID QLASHSLLFQ 50
NAFAQQAVCA PSRVSF LTGR RPDTRRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE 100
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD 150
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY 200
HKPHIFFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMMDIQRED 250
VQALNISVPY GPIPVDFQRK TRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDQLQAN 300
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPC RTASLPEAGE 350
KLFPYLDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCVPF 400
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW 450
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV 500
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP 525

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
146-159 397-407

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-6 Asn-90 Asn-119 Asn-221 Asn-255 Asn-300 Asn-488 Asn-512

inlacumabum # inlacumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SELP (selectin P, CD62)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 hinge S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

inlacumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SELP (sélectine P, CD62)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 charnière S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

inlacumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[SELP de *Homo sapiens* (selectina P, CD62)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 bisagra S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada			
EVQLVESGGG	LVRPGGSLRL	SCAASGFTFS	NYDMHWVRQA
ITAAAGDIYYP	GSVKGRFTIS	RENAKNSLYL	QMNSLRAGDT
SGSGSYNDW	FDPWGGQTLV	TVSSASTKGP	SVFPLAPCSR
CLVKDYFPEP	VTVSNWSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSL
GTKTYTCNVD	HKPSNTKVDK	RVESKYGP	PCPAPPEFEG
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SQEDPEVQFN	WYVDGVEVHN
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	GLPSSIEKTI
QVYTLPPSQE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ
VLDSDGGSFFL	YSRLTVDKSR	WQEGNVFSCS	VMHEALHNHY
K			
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera			
EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSLT	LSKADYEKHK
LSSPVTKSFN	RGEC		
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro			
Intra-H	22-95	151-207	265-325
	22"-95"	151"-207"	265"-325"
Intra-L	23'-88'	134'-194'	
	23'''-88'''	134'''-194'''	
Inter-H-L	138-214'	138"-214"	
Inter-H-H	230-230"	233-233"	
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación			
301, 301"			

lucerastatum
lucerastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

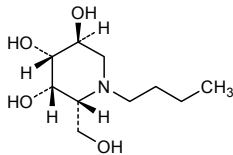
lucérastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxyméthyl)pipéridine-3,4,5-triol

lucerastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butil-2-(hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol

C₁₀H₂₁NO₄



naltalimidum
naltalimide

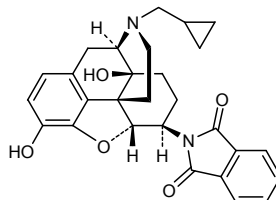
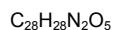
2-[17-(cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6β-yl]isoindole-1,3-dione

naltalimide

2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6β-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

naltalimida

2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6β-il]isoindol-1,3-diona



netazepidum
netazepide

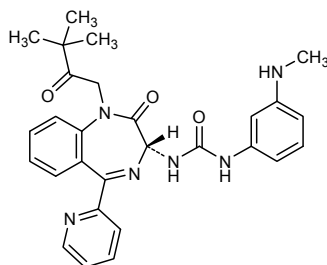
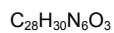
1-[(3*R*)-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-
2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl]-
3-[3-(methylamino)phenyl]urea

nétazépide

1-[(3*R*)-1-(3,3-diméthyl-2-oxobutyl)-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-
2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-3-yl]-
3-[3-(méthylamino)phényl]urée

netazepida

1-[(3*R*)-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-
1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]-3-[3-(metilamino)fenil]urea



niraparibum
niraparib

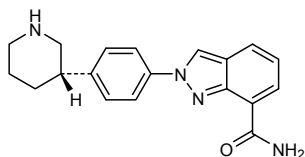
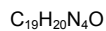
2-[4-[(3*S*)-piperidin-3-yl]phenyl]-2*H*-indazole-7-carboxamide

niraparib

2-[4-[(3*S*)-pipéridin-3-yl]phényl]-2*H*-indazole-7-carboxamide

niraparib

2-[4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil]-2*H*-indazol-7-carboxamida



ondelopranum

ondelopran

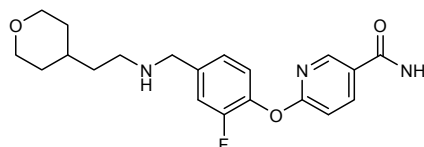
6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino}methyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide

ondélopran

6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyridine-3-carboxamide

ondeloprán

6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]piridina-3-carboxamida

 $C_{20}H_{24}FN_3O_3$ **patiomerum calcium**

patiomer calcium

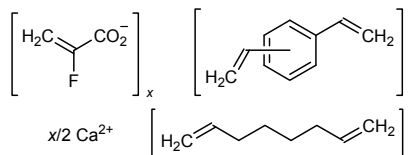
cross-linked polymer of calcium 2-fluoroprop-2-enoate with diethenylbenzene and octa-1,7-diene

patiomère calcique

polymère réticulé de 2-fluoroprop-2-énoate de calcium avec du diéthénylbencène et de l'octa-1,7-diène

patirómero cálcico

polímero reticulado de 2-fluoroprop-2-enoato de calcio con dietenilbenceno y octa-1,7-dieno

 $[[C_3H_2FO_2)_2 Ca]_9 [C_8H_{14}] [C_{10}H_{10}]]_n$ **patritumabum #**

patritumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117) -IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer

patritumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117) -IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

patritumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor de tirosina-proteína quinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117)-IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF S GYWSWIRQP PGKGLEWIGE 50
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VETSKNQFSL KLSSTADT AVYYCARDKW 100
TWYFDLWGRG TLTVTSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCPCPC APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTSKAK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDLS 400
DGSFPLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIEMTQSPDS LAVSLGERAT INCRSSQSVL YSSSNRNYLA WYQNPGQPP 50
KLLIYWASTR ESGVPRDFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYICQYYST 100
PRTFGQGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNFPYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSITYS LSSTLTLSKA DYKHKHYKAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22'-95" 144'-200" 261'-321" 367'-425"
22"-95" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
Intra-L 23'-94" 140'-200"
23"-94" 140"-200"
Inter-H-L 220'-220" 220"-220"
Inter-H-H 226'-226" 229'-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
297, 297"

plazomicinum

plazomicin

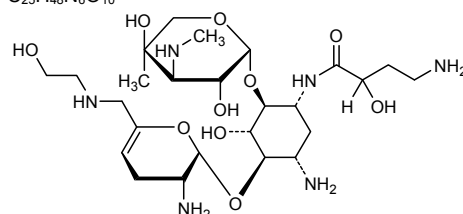
(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-[[[3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)-β-*L*-arabinopyranosyl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide

plazomicine

(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-[[[3-déoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-*L*-arabinopyranosyl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide

plazomicina

(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hidroxietyl)amino]metil]-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il]oxi]-2-[[[3-desoxi-4-*C*-metil-3-(metilamino)-β-*L*-arabinopiranosil]oxi]-3-hidroxiciclohexil]-2-hidroxiutanamida

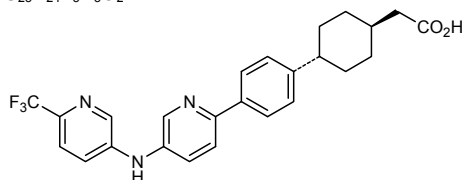
C₂₅H₄₈N₆O₁₀

pradigastatum

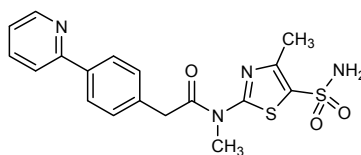
pradigastat

{{(1*r*,4*r*)-4-[4-(5-[[[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]amino]pyridin-2-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid

pradigastat	acide { <i>trans</i> -4-[4-(5-{[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-2-yl)phényl]cyclohexyl}acétique
pradigastat	ácido {(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-[4-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}piridin-2-il)fenil]ciclohexil}acético

C₂₅H₂₄F₃N₃O₂

pritelivirum pritelivir	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(4-methyl-5-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-yl)phenyl]acetamide
pritélivir	<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(4-méthyl-5-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-yl)phényl]acétamide
pritelivir	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metil-5-sulfamoil-1,3-tiazol-2-il)-2-[4-(pyridin-2-il)fenil]acetamida

C₁₈H₁₈N₄O₃S₂

quilizumabum # quilizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IGHE connecting region (CO) M1 prime (in alternatively spliced heavy chain of membrane IgE on B cells)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer
quilizumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IGHE région de connexion (CO) M1 prime (dans la chaîne lourde des IgE membranaires à la surface des lymphocytes B, épissée de manière alternative)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

quilizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE región de conexión (CO) M1 prime (en la cadena pesada de las IgE de membrana de la superficie de los linfocitos B, ensamblada de modo alternativo)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	DYGIWVRQA	PGKGLEWVAF	50
ISDLYATIIY	ADITVTRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARDN	100
WDAMDYWGQG	TLVTVSSAST	KGPSVFPPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF	150
PEPVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVVTVP	SSLGTQTYIC	200
NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	300
RVVSVLTIVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPDSIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPPVLD	400
DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVDFCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSPPGK	447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRSSQSLV	HNNANTYLNHW	YQQKPGKAPK	50
LLIYKVSINRF	SGVPSRFRSGS	GSCTDFTLTI	SSLQPEDFAT	YYCSQNTLVP	100
WTFPGQGTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNRFYFPREK	150
VQWVKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSITYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 144-200 261-321 367-425
22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"

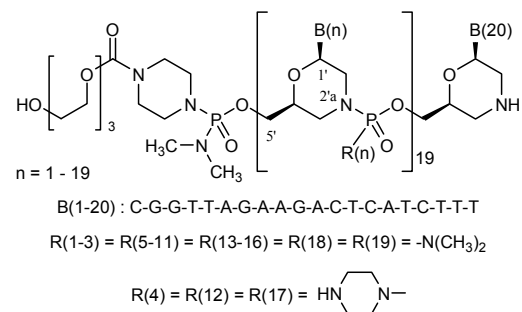
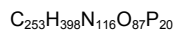
Intra-L 23'-93' 139'-199'
23'''-93''' 139'''-199'''

Inter-H-L 220-219' 220"-219"

Inter-H-H 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
297, 297" (non-fucosylated oligosaccharides)radavirsenum
radavirsen

all-P-ambo-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-5'-O-{P-[4-({2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}carbonyl)piperazin-1-yl]-N,N-dimethylphosphonamidoyl}-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidine



rafigrelidum
rafigrelide

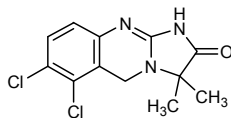
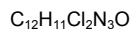
6,7-dichloro-3,3-dimethyl-5,10-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

rafigrélide

6,7-dichloro-3,3-diméthyl-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

rafigrelida

6,7-dicloro-3,3-dimetil-5,10-dihidroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ona



refametinibum
refametinib

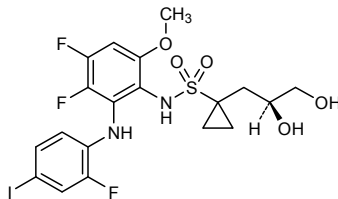
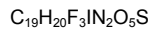
N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6-methoxyphenyl)-1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropane-1-sulfonamide

réfamétinib

N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]-6-méthoxyphényl)-1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropane-1-sulfonamide

refametinib

N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6-metoxifenil)-1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropano-1-sulfonamida



rigosertibum

rigosertib

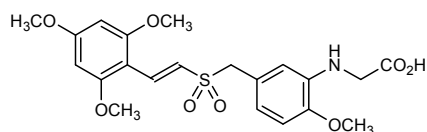
N-[2-methoxy-5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl)methyl}phenyl]glycine

rigosertib

N-[2-méthoxy-5-({[(1E)-2-(2,4,6-triméthoxyphényl)éthényl]sulfonyl)méthyl}phényl]glycine

rigosertib

N-[2-metoxi-5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etenil]sulfonyl)metil}fenil]glicina

C₂₁H₂₅NO₈S**riodipinum**

riodipine

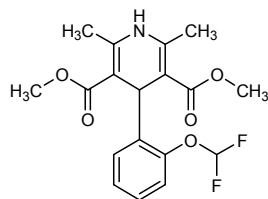
dimethyl 4-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

riodipine

4-[2-(difluorométhoxy)phényl]-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle

riodipino

4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo

C₁₈H₁₉F₂NO₅**romosozumabum #**

romosozumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclerostin)], humanized monoclonal antibody;
 gamma2 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214'))]; (225-225'':226-226'':229-229'':232-232'')-tetrakisdisulfide dimer

romosozumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclérostine)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma2 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (225-225'':226-226'':229-229'':232-232'')-tétrakisdisulfure

romosozumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[SOST (esclerostina) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma2 (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225":226-226":229-229":232-232")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE 50
INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG 100
YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFFPAVL QSSGLYSLS VVTVPSSNFG 200
TQYTCNVVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPFPPK 250
DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
TFRVSVSLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQK GKAPKLLIYY 50
TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG 100
GTRKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 150-206 263-323 369-427
22"-96" 150"-206" 263"-323" 369"-427"
Intra-L 23'-88' 134'-194'
23"-88" 134"-194"
Inter-H-L 137-214' 137"-214"
Inter-H-H 225-225" 226-226" 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

samidorphanum

samidorphan

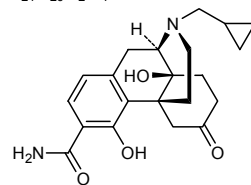
17-(cyclopropylmethyl)-4,14-dihydroxy-6-oxomorphinan-3-carboxamide

samidorphan

17-(cyclopropylméthyl)-4,14-dihydroxy-6-oxomorphinane-3-carboxamide

samidorfano

17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinan-3-carboxamida

C₂₁H₂₆N₂O₄

sapitinibum

sapitinib

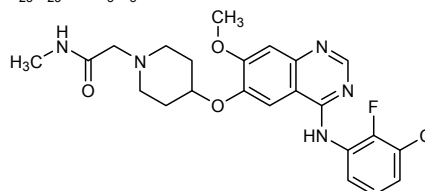
2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide

sapitinib

2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophényl)amino]-7-méthoxyquinazolin-6-yl}oxy)pipéridin-1-yl]-N-méthylacétamide

sapatinib

2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida

C₂₃H₂₅ClFN₅O₃sarilumabum #
sarilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (interleukin 6 receptor, IL-6R, CD126)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (225-225'':228-228'')-bisdisulfide dimer

sarilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (récepteur de l'interleukine 6, IL-6R, CD126)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure

sarilumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (receptor de la interleukina 6, IL-6R, CD126)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGRSRLR	SCAASRFTFD	DYAMHWVRQA	PGKLEWVSG	50
ISWNSGRIGY	ADSVKGRFTI	SRDNAENSLF	LQMNGLRAED	TALYYCAKGR	100
DSFDIWGQGT	MVTSSASTK	GPSVFPLAPS	SKSTSGGTAA	LGCLVKDYFP	150
EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	SLGTQTYICN	200
VNHKPSNTKV	DKKVEPKSCD	KHTCTPCPCA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	350
PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSPDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDSD	400
GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK	446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	VSASVGDRVT	ITCRASQGIS	SWLAWYQQKP	GKAPKLLIYG	50
ASSLESGVPS	RFGSGSGSGT	FTLTISSLQP	EDFASYQCQ	ANSFPYTFQG	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYERHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	143-199	260-320	366-424
	22"-96"	143"-199"	260"-320"	366"-424"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	219-214'	219"-214'"		
Inter-H-H	225-225"	228-228"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
296, 296"

secretinum humanum

secretin human

human peptide hormone secretin;
 L-histidyl-L-seryl-L-aspartylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-
 L-threonyl-L-seryl-L-glutamyl-L-leucyl-L-seryl-L-arginyl-L-leucyl-
 L-arginyl-L-glutamylglycyl-L-alanyl-L-arginyl-L-leucyl-L-glutamyl-
 L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamylglycyl-L-leucyl-L-valinamide

sécrétine humaine

sécrétine humaine hormone peptidique;
 L-histidyl-L-séryl-L-aspartylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanil-
 L-thréonyl-L-séryl-L-glutamyl-L-leucyl-L-séryl-L-arginyl-L-leucyl-
 L-arginyl-L-glutamylglycyl-L-alanyl-L-arginyl-L-leucyl-L-glutamyl-
 L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamylglycyl-L-leucyl-L-valinamide

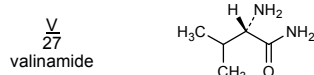
secretina humana

secretina humana, hormona peptídica;
 L-histidil-L-seril-L-aspartilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-
 L-glutamil-L-leucil-L-seril-L-arginil-L-leucil-L-arginil-L-glutamilglicil-
 L-alanil-L-arginil-L-leucil-L-glutaminil-L-arginil-L-leucil-L-leucil-
 L-glutaminilglicil-L-leucil-L-valinamida

C₁₃₀ H₂₂₀ N₄₄ O₄₀

HSDGTFTSEL SRLREGARLQ RLLQGLV 27

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado

**selisistatum**

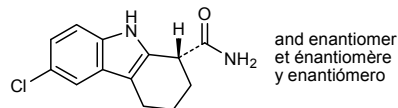
selisistat

rac-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-1-carboxamide

sélisistat

rac-6-chloro-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole-1-carboxamide

selisistat

rac-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-1-carboxamidaC₁₃H₁₃ClN₂O**setrobuvirum**

setrobuvir

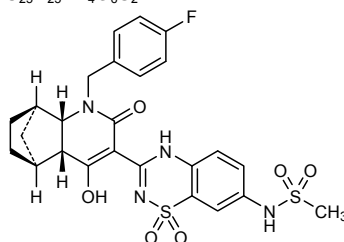
N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8-methanoquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1*λ*⁶,2,4-benzothiadiazin-7-yl)methanesulfonamide

sétrobuvir

N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorophényl)méthyl]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8-méthanoquinoléin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1*λ*⁶,2,4-benzothiadiazin-7-yl)méthanesulfonamide

setrobuvir

N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-5,8-metanoquinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1*λ*⁶,2,4-benzotiadiazin-7-il)metanosulfonamida



sevuparinum natricum
sevuparin sodium

sodium salt of a low molecular mass heparin obtained by depolymerization through periodate oxidation of heparin from porcine intestinal mucosa, followed by reduction and mild acid hydrolysis of the product; the majority of the components have a 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose derivative structure at both ends of their chain, the one at the reducing end can be substituted with threonic acid or erythronic acid; the relative average molecular mass range is approximately 7,500 daltons with about 90% ranging between 2,000 and 15,000 daltons; the degree of sulfation is 2 to 2.5 per disaccharidic unit

sévuparine sodique

sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'une oxydation périodique, d'héparine de muqueuse intestinale de porc, suivi par une réduction et par une hydrolyse douce; la majorité des composants de la sévuparine sodique possèdent une structure 2-amino-2-déoxy-D-glucopyranose aux deux extrémités, la réductrice peut être substituée par un acide thréonique ou érythronique; la masse moléculaire relative moyenne est approximativement de 7500 daltons, et celles de 90% sont comprises entre 2000 à 15000; le degré de sulfatation est de 2 à 2,5 par unité disaccharide.

sevuparina sódica

sal sódica de una heparina de baja masa molecular obtenida por despolimerización, mediante oxidación periódica, de heparina de mucosa intestinal porcina, seguida de reducción e hidrólisis con ácido débil; la mayoría de los componentes de la sevuparina sódica tienen una estructura 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa en los dos extremos, el reductor puede estar substituido con un ácido treónico o eritrónico; la masa molecular relativa media es aproximadamente de 7500 dalton, y con el 90% comprendido entre 2000 y 15000; el grado de sulfatación es de 2 a 2,5 por unidad de disacárido

solitomabum #
solitomab

immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* EPCAM (epithelial cell adhesion molecule, tumor-associated calcium signal transducer 1, TACSTD1, gastrointestinal tumor-associated protein 2, GA733-2, epithelial glycoprotein 2, EGP-2, KSA, KS1/4 antigen, M4S1, tumor antigen 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], *Mus musculus* monoclonal antibody bispecific single chain;
scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tetraglycyl-seryl linker (249-253) -scFv anti-CD3E [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer linker (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidine (497-502)

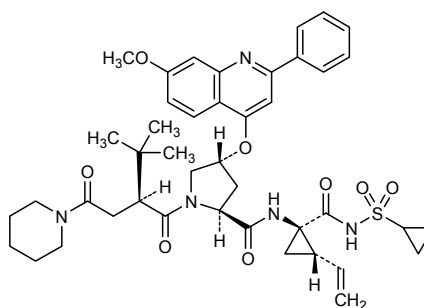
solitomab	immunoglobuline scFv-scFv, anti-[<i>Homo sapiens</i> EPCAM (molécule d'adhésion des cellules épithéliales, transducteur 1 du signal calcium associé aux tumeurs, TACSTD1, protéine 2 associée aux tumeurs gastrointestinales, GA733-2, glycoprotéine épithéliale 2, EGP-2, KSA, antigène KS1/4, M4S1, antigène tumoral 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[<i>Homo sapiens</i> CD3E (CD3 epsilon)], <i>Mus musculus</i> anticorps monoclonal bispécifique à chaîne unique; scFv anti-EPCAM [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (114-128) -<i>Mus musculus</i> VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tétraglycyl-séryl linker (249-253) -scFv anti-CD3E [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-46*01 (82.50%)-(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer linker (373-390) -V-KAPPA (<i>Mus musculus</i> IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidine (497-502)
solitomab	inmunoglobulina scFv-scFv, anti-[EPCAM de <i>Homo sapiens</i> (molécule de adhésion de células epiteliales, transductor 1 de la señal de calcio asociado a tumores, TACSTD1, proteína 2 asociada a tumores gastrointestinales, GA733-2, glicoproteína epitelial 2, EGP-2, KSA, antígeno KS1/4, M4S1, antígeno tumoral 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[<i>Homo sapiens</i> CD3E (CD3 epsilon)], anticuerpo monoclonal biespecífico monocatenario de <i>Mus musculus</i>; scFv anti-EPCAM [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (114-128) -<i>Mus musculus</i> VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tetraglicil-seril conector (249-253) -scFv anti-CD3E [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-46*01 (82.50%)-(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer conector (373-390) -V-KAPPA (<i>Mus musculus</i> IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidina (497-502)
	<pre> ELVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLN NSGNQKNYLT WYQKPGQPP 50 KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCNDYSY 100 PLTFGAGTKL EIKGGGGSGG GSGGGGGSEV QLLEQSGAEL VRPGTSVKIS 150 CKASGYAFTN YLWGWVQRQ GHGLEWIGDI FPGSGNIHYN EKFKGKATLT 200 ADKSSSTAYM QLSSTTFEDS AVYFCARLRN WDEPMDYWGQ GTTIVTVSSGG 250 GGSDDVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCASGY TFTRYTMHWV RQAPGQGLEW 300 IGYINPSRGY TNYADSVKGR FTITTDKSTS TAYMELSSLR SEDTATYYCA 350 RYYDDHYCLD YWQGQTTVTY SSGEGTSTGS GSGGGSGGAD DIVLTQSPAT 400 LSLSPGERAT LSCRASQSVS YMNWYQQKPG KAPKRWIYDT SKVASGVPAR 450 FSGSGSGTDY SLTINSLEAE DAATYYCQQW SSNPLTFGGG TKVEIKHHHH 500 HH </pre>
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-chain 23-94 151-225 275-349 413-477
	N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 305 (but Pro in 306)
soyaprevirum soyaprevir	(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-butyl-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanoyl]-<i>N</i>-{[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl]-4-[(7-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamide

sovaprévir

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(pipéridin-1-yl)butanoyl]-
N-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-
 2-éthénylcyclopropyl]-4-[(7-méthoxy-2-phénylquinoléin-
 4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamide

sovaprevir

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(pipéridin-1-il)butanoil]-
N-{[(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropanosulfonyl)carbamoil]-2-etenilciclopropil]-
 4-[(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-il)oxi]pirrolidina-2-carboxamida

C₄₃H₅₃N₅O₈S**sutezolidum**

sutezolid

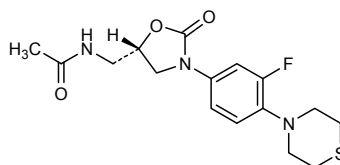
N-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(thiomorpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-
 1,3-oxazolan-5-yl)méthyl}acetamide

sutézolid

N-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(thiomorpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-
 1,3-oxazolidin-5-yl)méthyl}acétamide

sutezolid

N-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(tiomorfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolan-
 5-il)metil}acetamida

C₁₆H₂₀FN₃O₃S**tanzisertibum**

tanzisertib

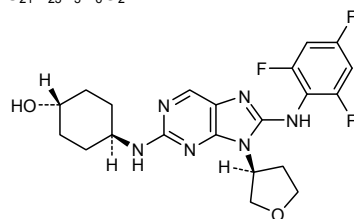
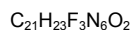
(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-yl]-8-[(2,4,6-trifluorophényl)amino]-
 9*H*-purin-2-yl}amino)cyclohexan-1-ol

tanzisertib

(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-yl]-8-[(2,4,6-trifluorophényl)amino]-
 9*H*-purin-2-yl}amino)cyclohexan-1-ol

tanzisertib

(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-il]-8-[(2,4,6-trifluorfenil)amino]-9*H*-purin-
 2-il}amino)ciclohexan-1-ol

**tavaborolum**

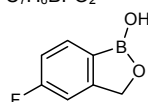
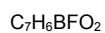
tavaborole

5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol

tavaborole

5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol

tavaborol

5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol**tedatioxetinum**

tedatioxetine

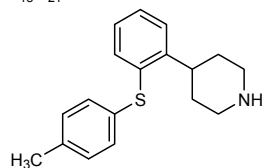
4-{2-[(4-methylphenyl)sulfanyl]phenyl}piperidine

tedatioxétine

4-{2-[(4-méthylphényl)sulfanyl]phényl}pipéridine

tedatioxetina

4-{2-[(4-metilfenil)sulfanil]fenil}piperidina

**tipiracilum**

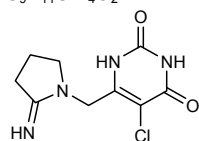
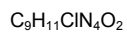
tipiracil

5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione

tipiracil

5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)méthyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione

tipiracilo

5-cloro-6-[(2-iminopirrolidin-1-il)metil]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona

tirasemtivum

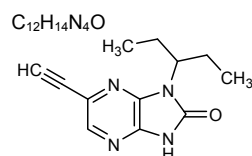
tirasemtiv

6-ethynyl-1-(pentan-3-yl)-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-one

tirasemtiv

6-éthynyl-1-(pentan-3-yl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-one

tirasemtiv

6-etinil-1-(pentan-3-il)-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona**tozadenantum**

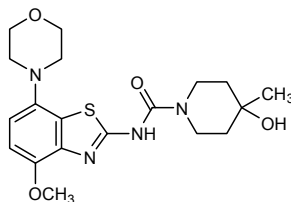
tozadenant

4-hydroxy-*N*-[4-methoxy-7-(morpholin-4-yl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-methylpiperidine-1-carboxamide

tozadénant

4-hydroxy-*N*-[4-méthoxy-7-(morpholin-4-yl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-méthylpipéridine-1-carboxamide

tozadenant

4-hidroxi-*N*-[4-metoksi-7-(morfolin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida $C_{19}H_{26}N_4O_4S$ **trebananibum #**

trebananib

immunoglobulin G1 Fc fragment fused with two synthetic polypeptides that bind the *Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensin 2); methionyl (1) -gamma1 heavy chain fragment (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 hinge (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fused, at the C-terminal end, with a synthetic polypeptide that comprises two 14-mer amino acid repeats that bind angiotensin 2 (229-287) [linker (229-235) -14-mer (236-249) -linker (250-271) -14-mer (272-285) -leucyl-glutamate]; (7-7':10-10')-bisdisulfide dimer

trébananib

immunoglobuline G1 fragment Fc fusionné à deux polypeptides synthétiques qui se lient à l'*Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensine 2); méthionyl (1) -fragment de chaîne gamma1 (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 charnière (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fusionné, à l'extrémité C-terminale, à un polypeptide synthétique qui comprend deux motifs répétés de 14 acides aminés qui se lient à l'angiotensine 2 (229-287) [linker (229-235) -14-mer (236-249) -linker (250-271) -14-mer (272-285) -leucyl-glutamate]; dimère (7-7':10-10')-bisdisulfure

trebananib

inmunoglobulina G1 fragmento Fc fusionado con dos polipéptidos sintéticos que se unen a la ANGPT2 (angiotensinogenina 2) de *Homo sapiens*;
metionil (1) -fragmento de cadena gamma1 (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 bisagra (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fusionada con el extremo C-terminal de un polipéptido sintético que comprende dos secuencias repetidas de 14 aminoácidos que se unen a la angiotensinogenina 2 (229-287) [conector (229-235) -14-mer (236-249) -conector (250-271) -14-mer (272-285) -leucil-glutamato]; dímero (7-7':10-10')-bisdisulfuro

```
MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE 50
DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY 100
KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPFSRDEL TKNQVSLTCLV 150
KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPFVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ 200
GNVFSQCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG GGGAQQEECE WDPWTCEHMG 250
SGSATGSGSGS TASSGSGSAT HQEECEWDPW TCEHMLE 287
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-chain 42'-102' 148'-206' 239'-246' 275'-282'

42'-102' 148'-206' 239'-246' 275'-282'

Inter-chains 7-7' 10-10'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

78, 78'

trelagliptinum

trelagliptin

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)methyl}-4-fluorobenzonitrile

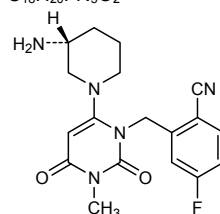
trélagliptine

2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridin-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)méthyl}-4-fluorobenzonitrile

trelagliptina

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo

C₁₈H₂₀FN₅O₂



umeclidinii bromidum

umeclidinium bromide

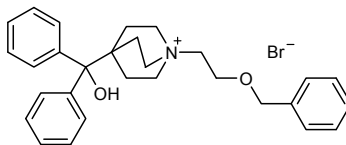
1-{2-[(benzyl)oxy]ethyl}-4-[hydroxydi(phenyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-1-ium bromide

bromure d'uméclidinium

bromure de 1-{2-[(benzyl)oxy]éthyl}-4-[hydroxydi(phényl)méthyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octanium

bromuro de umeclidinio

bromuro de 1-{2-[(bencil)oxi]etil}-4-[hidroxidi(fenil)metil]-1-azabíciclo[2.2.2]octan-1-io

$C_{29}H_{34}BrNO_2$ **vapendavirum**

vapendavir

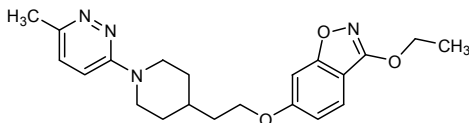
3-ethoxy-6-{2-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)piperidin-4-yl]ethoxy}-1,2-benzoxazole

vapendavir

3-éthoxy-6-{2-[1-(6-méthylpyridazin-3-yl)pipéridin-4-yl]éthoxy}-1,2-benzoxazole

vapendavir

3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzoxazol

 $C_{21}H_{26}N_4O_3$ **vonoprazanum**

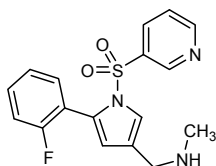
vonoprazan

1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine

vonoprazan

1-[5-(2-fluorophényl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-méthylméthanamine

vonoprazán

1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridina-3-sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-metilmetanamina $C_{17}H_{16}FN_3O_2S$ **vortioxetinum**

vortioxetine

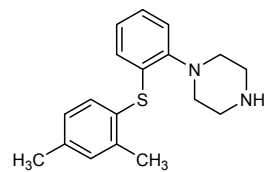
1-{2-[(2,4-dimethylphenyl)sulfonyl]phenyl}piperazine

vortioxétine

1-{2-[(2,4-diméthylphényl)sulfonyl]phényl}pipérazine

vortioxetina

1-{2-[(2,4-dimetilfenil)sulfanil]fenil}piperazina

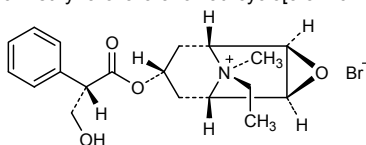
$C_{18}H_{22}N_2S$ 

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 17
(Chronicle of the WHO, 1977, Vol. 31, No. 10)

p. 7 **oxitropii bromidum**
oxitropium bromide *replace the description and the structure by the following ones*

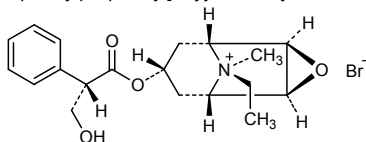
(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-ethyl-7-[[*(2S)*-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 17
(Chronique de l'OMS, Vol. 31, No. 10, 1977)

p. 7 **oxitropii bromidum**
bromure d'oxitropium *remplacer la description et la structure par les suivantes*

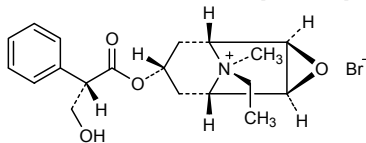
bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-éthyl-7-[[*(2S)*-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 17
(Crónica de la OMS, Vol. 31, No. 10, 1977)

p. 7 **oxitropii bromidum**
bromuro de oxitropio *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

bromuro de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-etil-7-[[*(2S)*-2-fenil-3-hidroxipropanoil]oxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 58
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 58
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 58
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007)

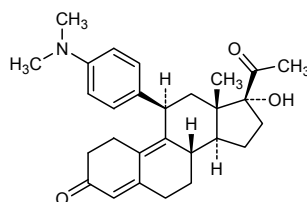
p. 260 **ulipristalum**

& 261 ulipristal

ulipristal

ulipristal

replace the structure by the following
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 60
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 60
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 60
(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 3, 2008)

p. 229 **conestatum alfa #**

conestat alfa

conestat alfa

conestat alfa

replace the structure by the following
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente

```

NPNATSSSSQ DPESLQDRGE GKVATTVISK MLFVEPILEV SSLPTTNSTT 50
NSATKITANT TDEPTTQPTT EPTTQPTIQP TQPTTQLPTD SPTQPTTGSF 100
CPGPVTLCSL LESHSTEAVL GDALVDFSLK LYHAFSAMKK VETNMAFSPF 150
SIASLLTQVL LGAGENTKTN LESILSYPKD FTCVHQALKG FTTKGVTSVS 200
QIFHSPDLAI RDTFVNASRT LYSSSPRVLS NNSDANLELI NTWVAKNTNN 250
KISRLDLSLP SDTRLVLLNA IYLSAKWKT FDKKTRMEP FHFKNVSIKV 300
PMMNSKKYPV AHFIDQTLKA KVGQLQLSHN LSLVILVPQN LKHRLEDMEQ 350
ALSPSVFKAI MEKLEMSKFP PTLTLPLRIK VTTSQDMLSI MEKLEFFDFS 400
YDLNLCGLTE DPLQVSAMQ HQTVLELTET GVEAAAAAI SVARTLLVFE 450
VQQPFLEVLW DQHKFFVFM GRVYDPRA 478

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 101-406 108-183

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
 Asn-3 Thr-26 Ser-42 Asn-47 Thr-49 Asn-59 Thr-61
 Thr-66 Thr-70 Thr-74 Asn-216 Asn-231 Asn-330

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 61
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 61
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 61
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009)

p. 67 **macitentanum**

macitentan

replace the chemical name by the following
N-[5-(4-bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}
pyrimidin-4-yl]-N-propylsulfuric diamide

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 62
Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 263 & **solanezumabum #**
 264

solanezumab *replace the description and the structure by the following ones*
 solanezumab *remplacer la description et la structure par les suivantes*
 solanezumab *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid-beta (Abeta) peptide soluble monomer], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (221-221'':224-224'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloïde-bêta (Abeta) peptide monomère soluble], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (221-221'':224-224'')-bisdisulfure

immunoglobulina G1-kappa, anti-[péptido amiloide-beta (Abeta) monomérico soluble de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (221-221'':224-224'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMSWVRQA PGKGLLELVAQ 50
 INSVGNTSTYY PDTVKGRTI SRDIAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD 100
 YWGQGTLLTVT SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT 150
 VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT QTYICNVNHK 200
 PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV 300
 LTVLHQDWLW GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR 350
 DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTT PVLDSGDSFF 400
 LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTKSLSLSP GK 442

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSLI YSDGNAYLHW FLQKPGQSPR 50
 LLIIYKVSNNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP 100
 WTEFGQGTKEV IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYYPREK 150
 VQWKKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 139-195 256-316 362-420
 22"-96" 139"-195" 256"-316" 362"-420"
 Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23'''-93''' 139'''-199'''
 Inter-H-L 215-219' 215"-219"
 Inter-H-H 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H VH CDR2-IMGT N63:
 56, 56"
 H CH2 N84.4:
 292, 292"

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 64
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 64
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 64
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 4, 2009)

p. 264 & **dalotuzumabum #**
 265

dalotuzumab
 dalotuzumab
 dalotuzumab

replace the description and the structure by the following ones
remplacer la description et la structure par les suivantes
sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R, IGF-1R, CD221), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (226-226'':229-229'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGYSIT GGYLWNWIRQ PPGKLEWIG 50
 YISYDGTNNY KPSLKDRTVI SRDTSKNQFS LKLSSTVTAAD TAVVYCARYG 100
 RVFFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC 200
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FEEQYNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPFSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLD 400
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPPLS LPVTPGEFAS ISCRSSQSIIV HSNNTYLYQW YLQKPGQSPQ 50
 LLIIYKVSRL YGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDGVV YYCFQGSHPV 100
 WFTGQGTQVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 144-200 261-321 367-425
 22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"

Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23"-93" 139"-199"

Inter-H-L 220-219' 220'-219"
 Inter-H-H 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4
 297, 297"

p. 70 lipegfilgrastimum

replace the description and the structure by the following ones

remplacer la description et la structure par les suivantes

sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

pegylated granulocyte colony stimulating factor (human short isoform); O^{3,137}-[3,5-dideoxy-5-[(N-[[ω-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl]glycyl)amino]-D-glycero-α-D-galacto-non-2-ulopyranosylonic acid]-(2→6)-2-(acetyl-amino)-2-deoxy-α-D-galactopyranosyl]-des-(37-39)-[1-methionine]human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, pluripointin)

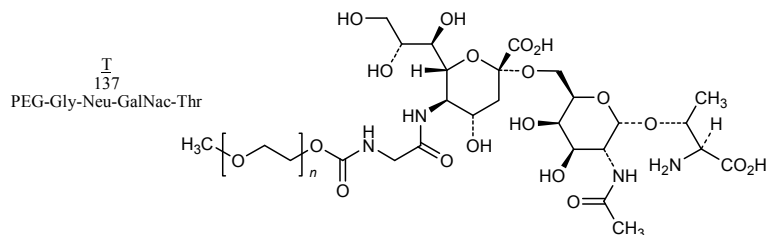
facteur de stimulation de colonie de granulocytes (isoforme court humain) pégylé; O^{3.137}-[{-[acide 3,5-didéoxy-5-[[N-{{[w-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl}glycyl}amino]-D-glycéro-α-D-galacto-non-2-ulopyransylonique]-(2→6)-2-(acétylamino)-2-déoxy-α-D-galactopyranosyl]-dès-(37-39)-[1-méthionine]facteur humain de stimulation de colonie de granulocytes (G-CSF, pluriprotéine)

factor de estimulación de colonias de granulocitos (isoformo corto humano) pegilado; $O^{3,137}$ -[ácido 3,5-didesoxi-5-[(N-[[ω-metoxipoli(oxietileno)]carbonil]glicil)amino]-D-glicero-α-D-galacto-non-2-ulopiranosil(nosilónico)-(2→6)-2-(acetilamino)-2-desoxi-α-D-galactopiranosil]-dés-(37-39)-[1-metionina]factor humano de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF, pluripoyetina)

MTPLGPASSL	QPSFLKLCLE	QVRKIQGDGA	ALQEKL---C	ATYKLCHPPEE	50
LVLLGHSIGI	PWAPLSSCCP	QALQLAGCLS	QLHSGFLFYQ	GLLQALEGIS	100
PGLPTLDTGI	QLDVADFATT	IWQQMEELAQ	APALQPTQGA	MPAFASAFQR	150
RAGGLVLVASH	LQSDVFSYR	VLRHLLQPM			178

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
40-46 68-78

Modified residues / Résidu modifié / Residuo modificado



Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>
Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>
Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロシン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 2 鎖）2 本及び 214 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 149,000）である。
構造式	別紙に記載
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
用法・用量	通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 ヶ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	イベニティ皮下注 105 mg シリンジ 1 シリンジ（1.17 mL）中にロモソズマブ（遺伝子組換え）を 105 mg 含有する
毒性	安全性薬理試験として、ラットにおいてロモソズマブを 300 mg/kg までの用量を単回静脈内投与し、中枢神経系に及ぼす影響を検討した結果、ロモソズマブ投与に関連した変化は観察されなかった。また、テレメトリー装置を埋め込んだカニクイザルにおいてロモソズマブ 300 mg/kg までの用量を単回静脈内投与し、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した結果、ロモソズマブ投与に関連した変化は観察されなかった。 反復投与毒性試験では、ラット及びカニクイザルにロモソズマブの 300 mg/kg までの用量を 14 日間又は 1 カ月間、50 mg/kg までの用量を 6 週間（ラットのみ）、100 mg/kg までの用量を 6 カ月間、週 1 回皮下投与した。この結果、投与に関連した変化は骨への直接又は間接的な薬理作用によるものであった。ラット及びサルにおける 6 カ月間反復投与試験の 100 mg/kg（両動物種での最高用量）までの全用量において骨形態計測、骨密度、骨生体力学あるいは骨バイオマーカーを含む総合的な評価を実施した。ロモソズマブは投与 4 週間で骨形成マーカーに最大の変化を起こし、海綿骨、内骨面及び骨膜面での骨形成を増加させるが、投与の継続により作用は徐々に減弱した。ラットにおいて頭蓋冠と長骨の肥厚及び硬固な骨髄が肉眼的に観察され、ラット及びサルにおいて皮質骨と海綿骨の骨量には用量に依存した増加が認められた。両動物種で休薬後に骨量への影響は部分的に回復し、特に低用量で顕著であった。サルで骨の生物力学的あるいは灰分の分析により、正常な骨質及び石灰化がロモソズマブ投与により維持されることが明らかになった。ラットでは投与期間中は骨吸収パラメータに影響はなく、休薬期間にごくわずかに増加した。ラットでは代償性の髄外造血を伴った軽度の再生性貧血、血小板容積の増加と軽度の血小板数減少及び血清リンの増加が認められ、サルでは血清カルシウム及びリンのわずかな低下がみられたが、これらは骨に対する薬理作用の二次的な影響と考えられた。これらの変化はすべて概ね可逆的で、休薬期間終了時にはラットで骨量への影響の減弱とともにわずかな骨髄の過形成がみられたのみであった。ラット及びサルの反復投与毒性試験の投与部位には、局所のわずかな炎症性細胞浸潤が認められたが、忍容性は良好であった。 ICH ガイドライン S6（R1）に従い、ロモソズマブの遺伝毒性試験は行わなかった。 生涯投与試験として、ラットにロモソズマブの 50 mg/kg までの用量を週 1 回最長 98 週間投与したところ、腫瘍発生の増加はなかった。

	胚・胎児発生毒性試験として、ラットにロモソズマブを 300 mg/kg を投与した際にみられた変化は第 6 頸椎椎弓化骨不全の頻度増加に限られた。これはヒトにはない解剖学的構造における発育の遅延である。さらに、生殖能及び胚・胎児発生併合試験において合指・多指を含む外表異常が認められたが、1 腹の同腹児のみで認められた変化であり、より曝露量の高い母動物で認められていないことから、ロモソズマブの投与とは関連がないと判断された。 ラットを用いてロモソズマブの酢酸ナトリウム及び酢酸カルシウム両製剤の局所刺激性について検討した結果、局所反応はロモソズマブの濃度に依存してみられたが、同一の濃度では製剤間で同等であった。反復投与毒性試験では酢酸ナトリウム及び酢酸カルシウムの両製剤を使用し、いずれの試験においてもロモソズマブの局所の忍容性は良好で、投与に関連してみられた変化は炎症性細胞の軽微な浸潤であった。 組織交差反応性試験として、ヒト、サル、ウサギ及びラットの正常組織切片を用いてビオチン化したロモソズマブの <i>in vitro</i> での組織反応性について検討した。認められた組織反応性は、ヒト、サル及びウサギの骨細胞及びサル 1 匹の心臓切片での大動脈と肺動脈の間質線維のみであった。
副作用	骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照国際共同第 III 相試験（20070337 試験及び 20110174 試験）で本剤の投与を受けた 3744 例中 615 例（16.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛（1.9%）、注射部位疼痛（1.3%）、注射部位紅斑（1.1%）、鼻咽頭炎（1.0%）であった。
会社	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 製剤：製造販売

別紙

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGE

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWRQA PGQGLEWMGE
 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDITSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG
 YDDIYDDWYF DVWGQGTITV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 DTLNISRTPE VTCVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 TFRVSVSLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPML
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

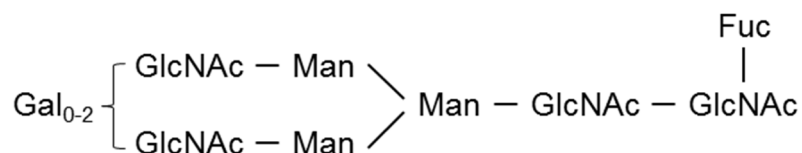
H 鎖 E1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N299: 糖鎖結合; H 鎖 K449: 部分的プロセシング

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C150 – H 鎖 C206, H 鎖 C263 – H 鎖 C323, H 鎖 C369 – H 鎖 C427: 鎖内ジスルフィド結合; L 鎖 C214 – H 鎖 C225, H 鎖 C137 – H 鎖 C226, H 鎖 C229 – H 鎖 C229, H 鎖 C232 – H 鎖 C232: 鎖間ジスルフィド結合

または

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C150 – H 鎖 C206, H 鎖 C229 – H 鎖 C232, H 鎖 C263 – H 鎖 C323, H 鎖 C369 – H 鎖 C427: 鎖内ジスルフィド結合; L 鎖 C214 – H 鎖 C225, H 鎖 C137 – H 鎖 C226: 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ロモソズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	イベニティ皮下注 105mg シリンジ
申請者：	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
効能・効果：	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
用法・用量：	通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	1) 生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日制定 厚生労働省告示第 375 号） 2) ICH Q5A 3) ICH Q5D
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －  クロマトグラフィー －  －  － ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活化工程を原薬の製造で行う。 － 低 pH ウイルス不活化

一般名：	ロモソズマブ（遺伝子組換え）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ウイルスクリアランス試験 検証した製造工程： － XXXXXXXXXX クロマトグラフィー － 低 pH ウイルス不活化 － XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX － XX － ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： xMuLV：≥ 18.29 仮性狂犬病ウイルス(PrV)：≥ 19.32 レオウイルス 3 型 (Reo-3)：≥ 11.15 マウスマイニョートウイルス (MMV)：≥ 7.88 別表 1 生産工程の総ウイルスクリアランス指数の概要 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付き、処理条件を具体的に記載）	別図 1 原薬製造方法のフローチャート 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	1. 生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日制定 厚生労働省告示第 375 号） 2. ICH Q5A 3. ICH Q5D
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 ― ☐ クロマトグラフィー ― ☐ ― ☐ ― ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活化工程を原薬の製造で行う。 ― 低 pH ウイルス不活化
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別図 1 原薬製造方法のフローチャート 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ウイルスクリアランス試験 検証した製造工程： ― ☐ クロマトグラフィー ― 低 pH ウイルス不活化 ― ☐ ― ☐ ― ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： xMuLV：≥ 18.29 仮性狂犬病ウイルス(PrV)：≥ 19.32 レオウイルス 3 型 (Reo-3)：≥ 11.15 マウスマイニュートウイルス (MMV)：≥ 7.88 別表 1 生産工程の総ウイルスクリアランス指数の概要 参照

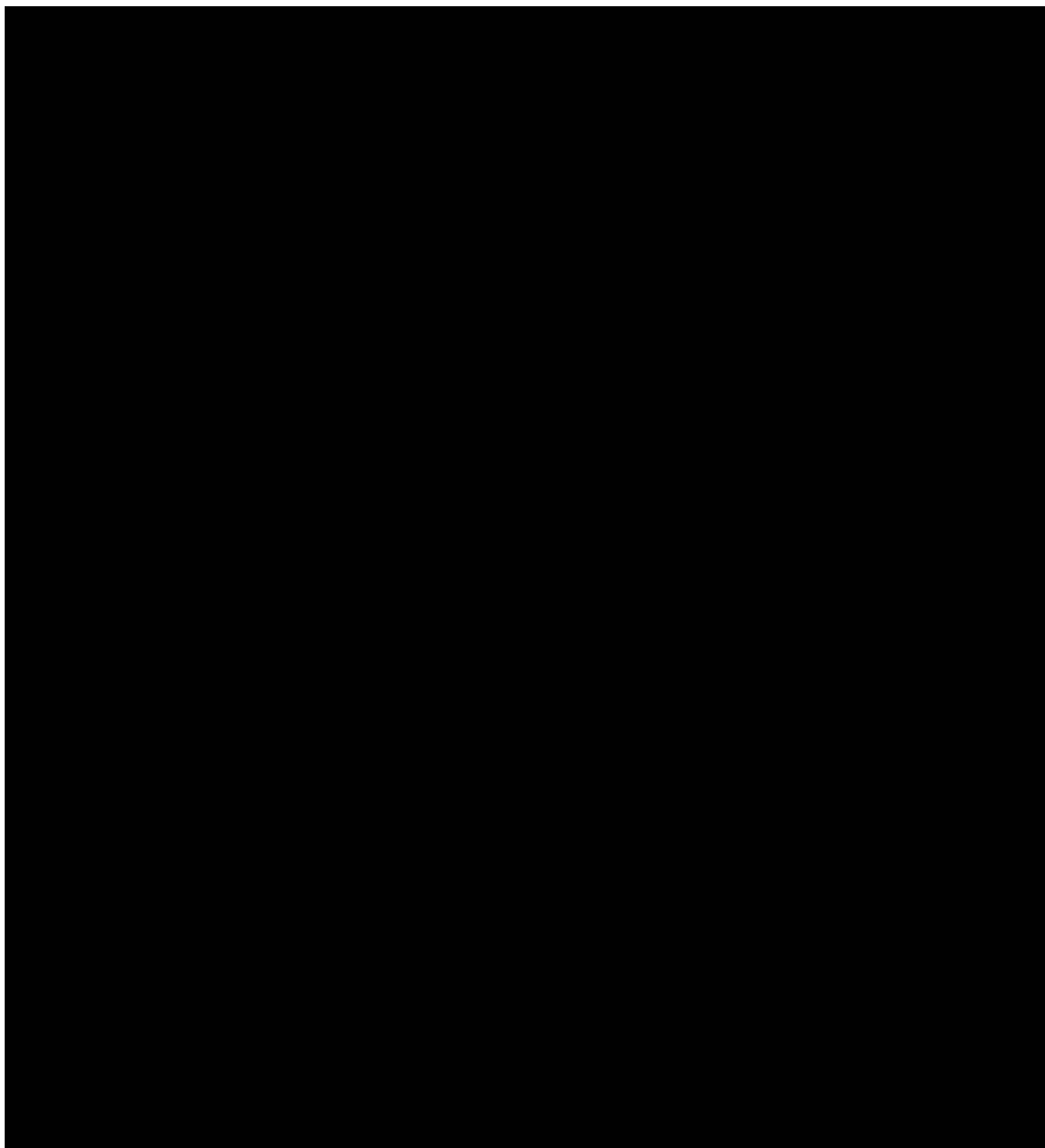
別表 1 生産工程の総ウイルスクリアランス指数の概要

単位操作	xMuLV	PrV	Reo-3	MMV
クロマトグラフィー	3.10	1.40	2.09	N/T
低 pH ウイルス不活化	≥ 6.24	≥ 6.90	N/T	N/T
	≥ 5.16	≥ 5.51	4.81	N/T
	3.79	≥ 5.51	4.25	2.73
ウイルス除去ろ過 ^a	N/T	N/T	N/T	≥ 5.15
総ウイルスクリアランス指数 ^a	≥ 18.29	≥ 19.32	≥ 11.15	≥ 7.88

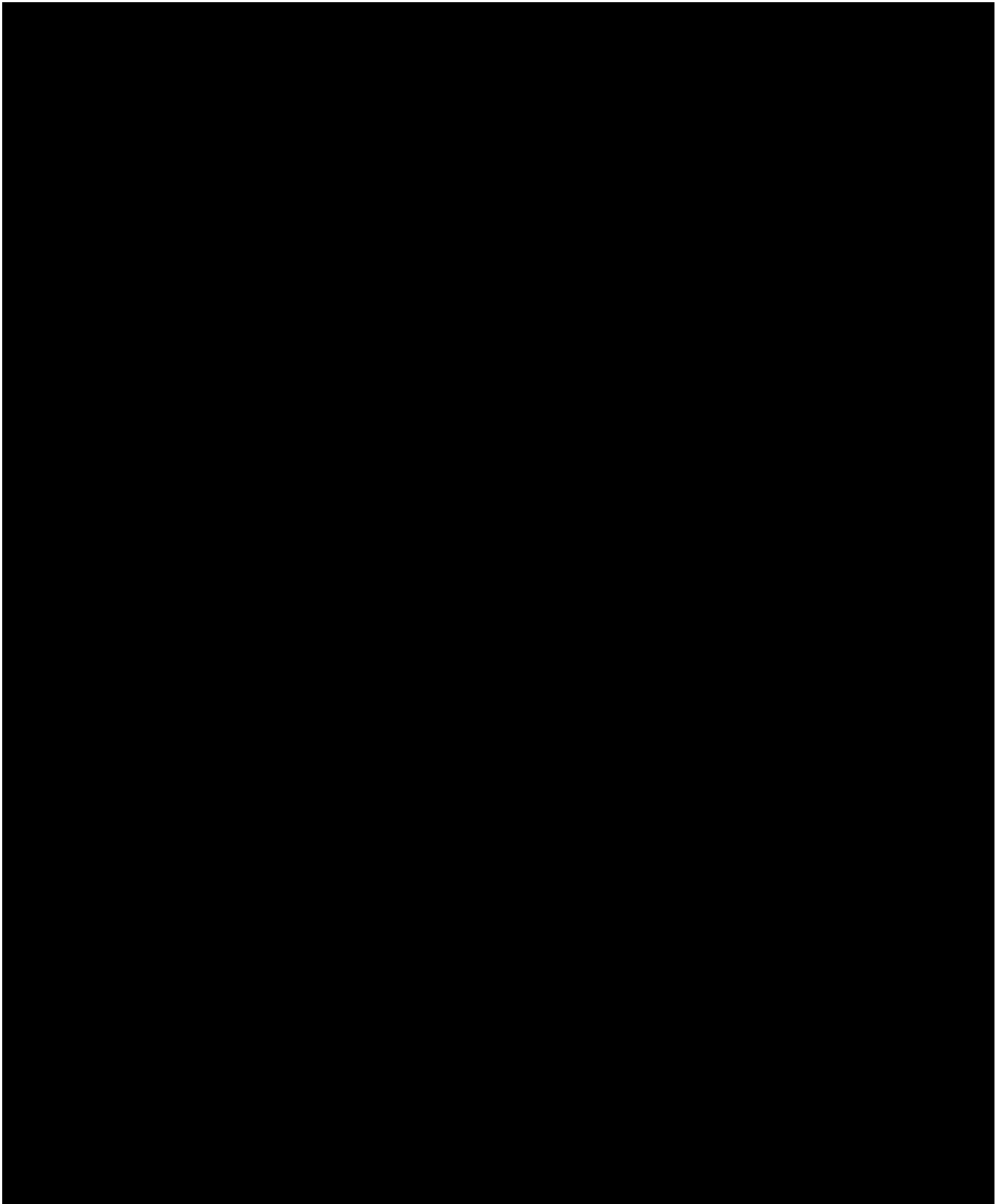
N/T = 実施せず

^a ウイルス除去ろ過工程について、xMuLV、PrV 及び Reo-3 を用いた試験は実施していないが、ワーストケースとなる MMV に対するクリアランス指数を推定値として用いた場合に総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ ≥23.44, ≥24.47 及び ≥16.30 となる。

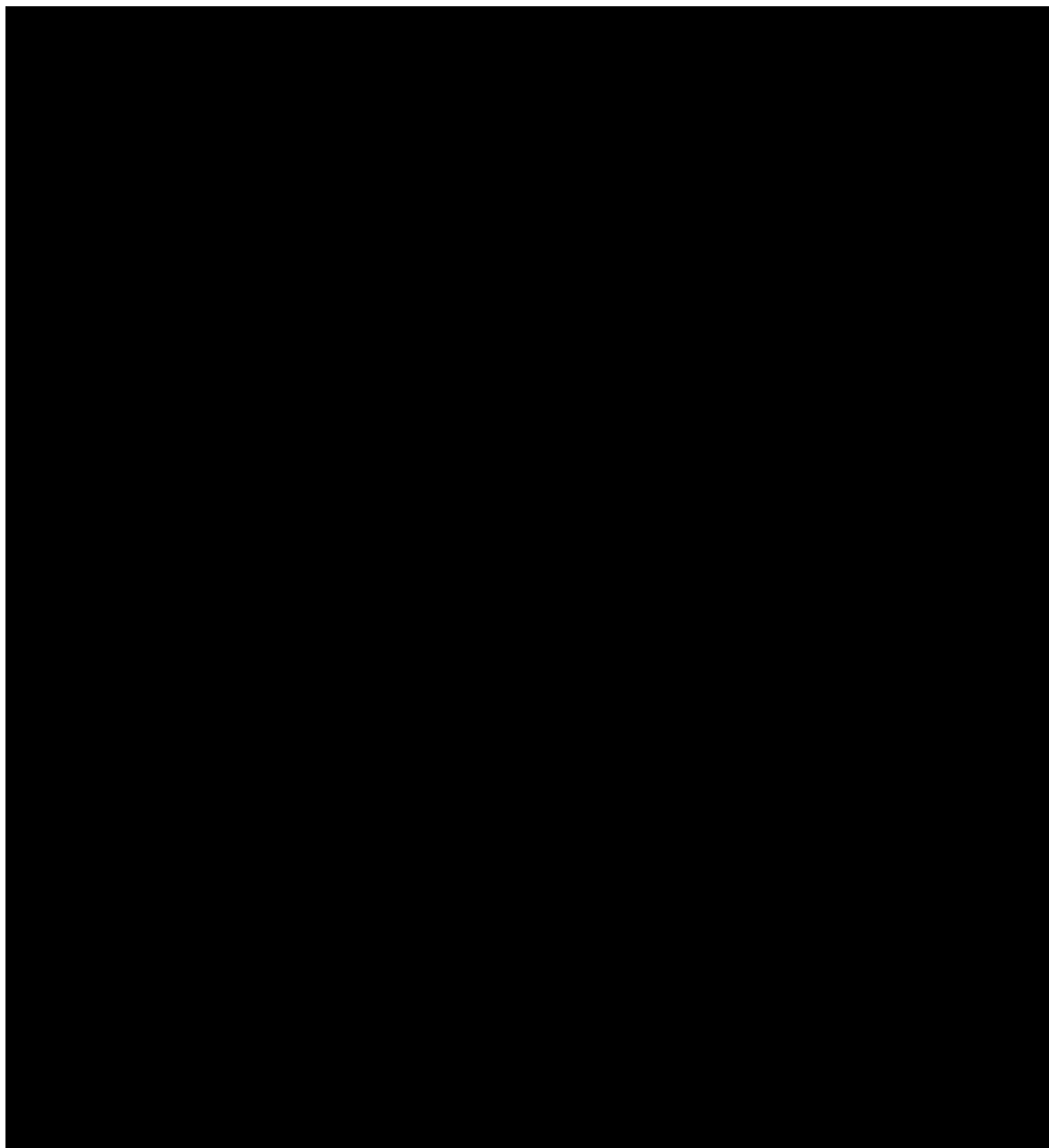
別図 1 原薬製造方法のフローチャート



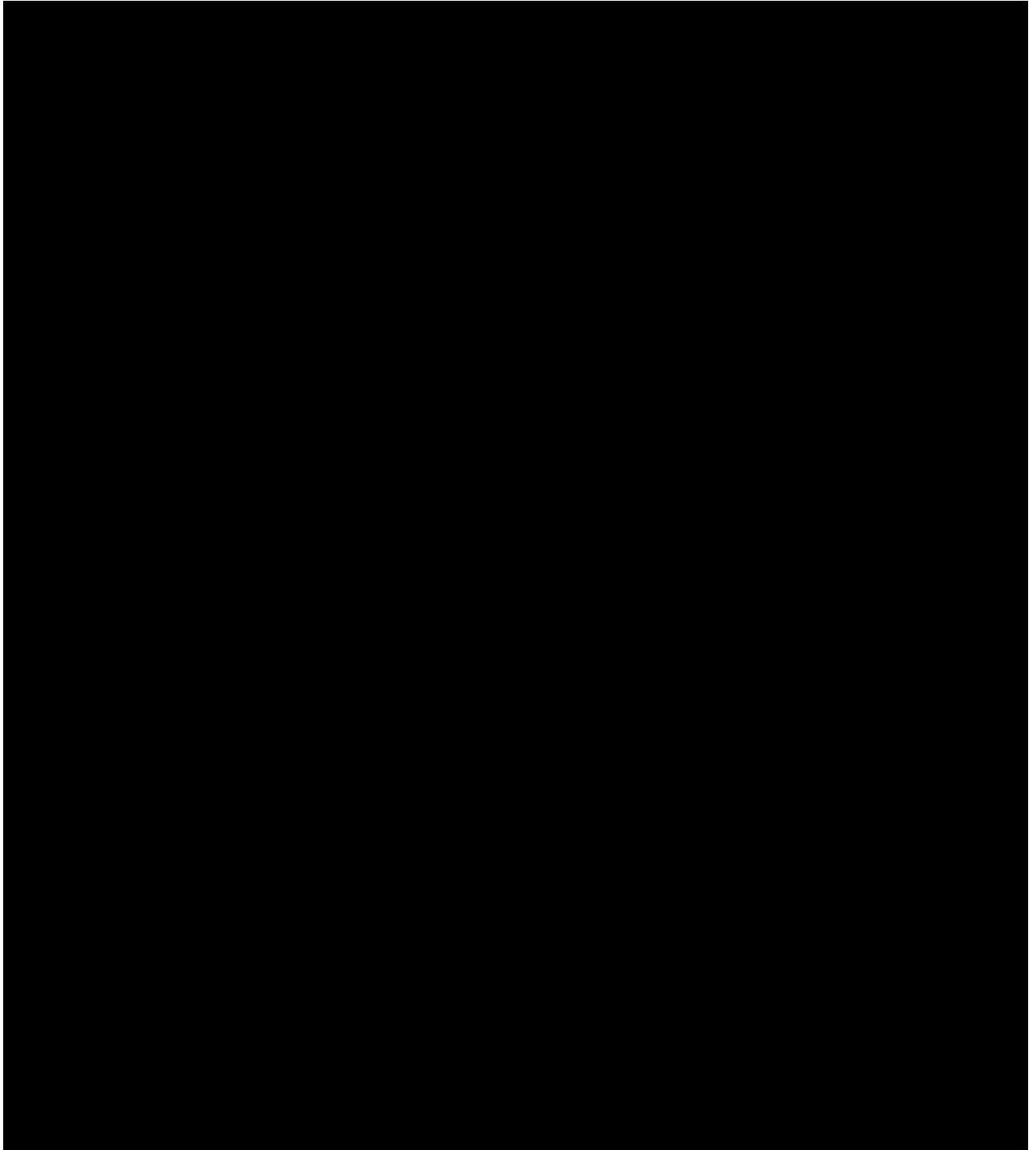
別図 1 原薬製造方法のフローチャート (2/5)



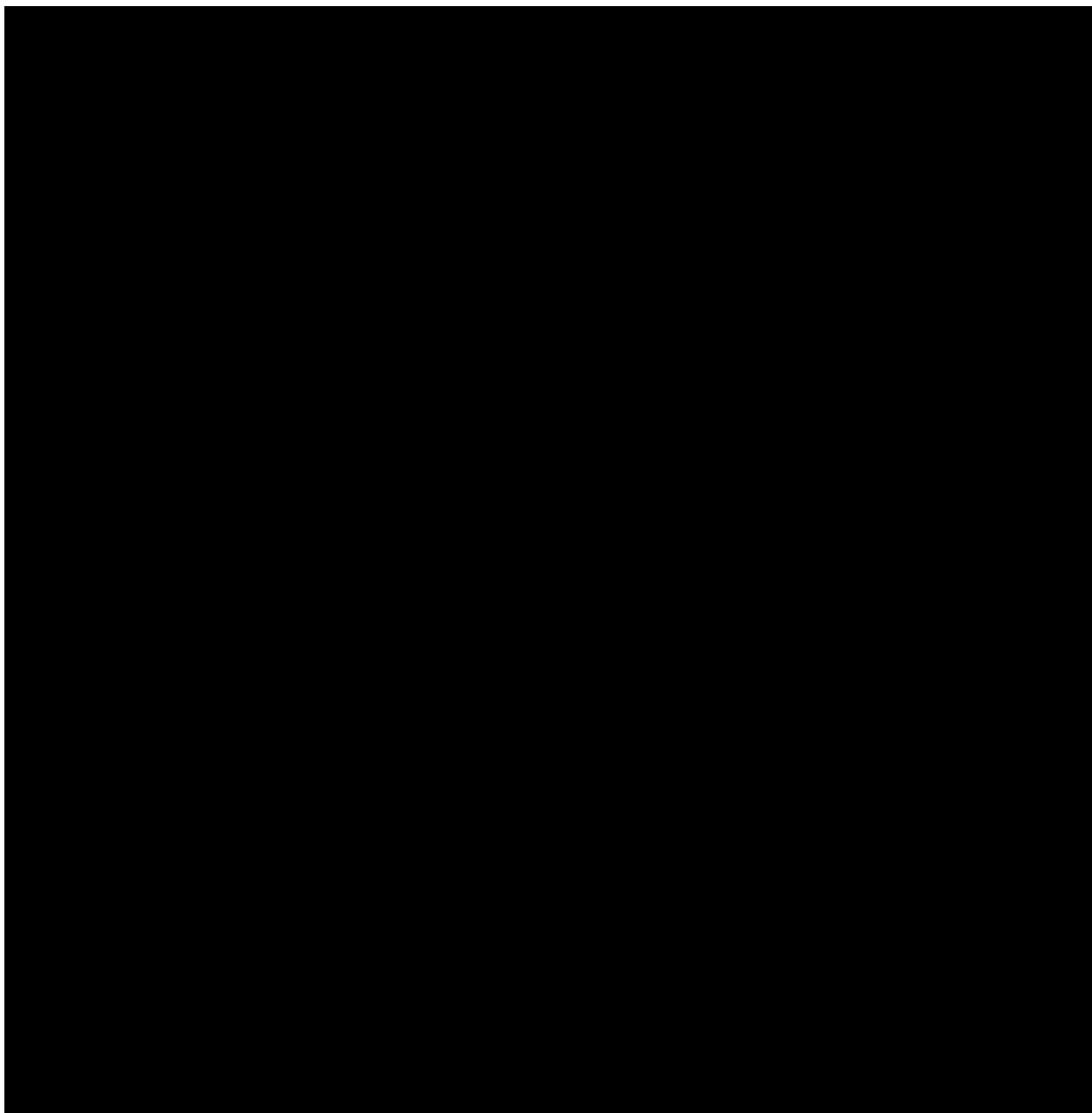
別図 1 原薬製造方法のフローチャート (3/5)



別図 原薬製造方法のフローチャート（ ）



別図 1 原薬製造方法のフローチャート (5/5)



ロモソズマブ

添付資料一覧

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

資料番号	資料表題	著者	実施期間	試験実施場所	評価・参考
3.2.S	原薬	Amgen	—	Amgen	評価

3.2.P 製剤

資料番号	資料表題	著者	実施期間	試験実施場所	評価・参考
3.2.P	製剤	Amgen	—	Amgen	評価

3.2.A その他

資料番号	資料表題	著者	実施期間	試験実施場所	評価・参考
3.2.A	その他	Amgen	—	Amgen	評価

第3部 品質に関する文書

3.3 参考文献

資料番号	著者・表題・出典
3.3-1	Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). <i>Hum Mol Genet.</i> 2001; 10:537-543.
3.3-2	Baron R, Rawadi G. Wnt signaling and the regulation of bone mass. <i>Bone Biology and Structure.</i> 2007;73-80.2007;852:250-256
3.3-3	Baron R, Kneissel M. Wnt signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. <i>Nature Medicine.</i> 2013; 19 (2):179-92.1998;87 (12):1554-1559.
3.3-4	Bianchi A, McGrew J. High-Level Expression of Full-Length Antibodies Using Trans-Complementing Expression Vectors. <i>Biotechnology Bioengineering.</i> 2003; 84: 439-444.
3.3-5	Bindon CI, Hale G, Bruggemann M, Waldmann H. Human Monoclonal IgG Isotypes Differ In Complement Activating Function at the level of c4 as well as C1q. <i>J. Exp. Med.</i> 1988;168:127-142.
3.3-6	Boshart M, Weber F, Jahn G, Dorsch-Hasler K, Fleckenstein B, Schaffner W. A Very Strong Enhancer is Located Upstream of an Immediate Early Gene of Human Cytomegalovirus. <i>Cell.</i> 1985; 41:521-530.
3.3-7	Bourhis E, Wang W, Tam C, et al. Wnt antagonists bind through a short peptide to the first beta propeller domain of LRP5/6. <i>Structure.</i> 2011; 19 (10):1433-1442.
3.3-8	Burmaster DE, Crouch EAC. Lognormal distributions for body weight as a function of age for males and females in the United States 1976 – 1980. <i>Risk Analysis.</i> 1997; 17 (4):499-505.
3.3-9	Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. <i>Cell.</i> 2006; 127:469-480.
3.3-10	Connelly S, Manley JL. A Functional mRNA Polyadenylation Signal is Required for Transcription Termination by RNA Polymerase II. <i>Genes & Development.</i> 1988; 2:440-452.
3.3-11	Dangl JL, Wensel TG, Morrison SL, Stryer L, Herzenberg LA, .Oi VT. Segmental flexibility and complement fixation of genetically engineered chimeric human, rabbit and mouse antibodies. <i>The EMBO Journal.</i> 1988; 7 (7):1989-1994.
3.3-12	Davies MV, Kaufman RJ. The Sequence Context of the Initiation Codon in the Encephalomyocarditis Virus Leader Modulates Efficiency of Internal Translation Initiation. <i>Journal of Virology.</i> 1992; 66(4):1924-1932.
3.3-13	Dillon TM, Bondarenko PV, Rehder DS, Pipes GD, Kleemann GR, Ricci MS. Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability. <i>J. Chromatogr. A.</i> 2006; 1120:112-120.
3.3-14	Dillon TM, Ricci MS, Vezina C, et al. Structural and functional characterization of disulfide isoforms of the human IgG2 subclass. <i>The Journal of Biological Chemistry.</i> 2008; 283(23):16206-16215.
3.3-15	Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> 1959; 82:70-77.
3.3-16	Frangione B, Milstein C, Pink Pink JRL. Structural Studies of Immunoglobulin G. <i>Nature.</i> 1969; 221:145-148.
3.3-17	Fuller RS, Funnell BE, Komberg A. The dnaA Protein Complex with the E. Coli Chromosomal Replication Origin (oriC) and Other DNA Sites. <i>Cell.</i> 1984; 38:889-900.
3.3-18	Gao X, Ji JA, Veeravalli K, et al. Effect of Individual Fc Methionine Oxidation on FcRn Binding: Met252 Oxidation Impairs FcRn Binding More Profoundly than Met428 Oxidation. <i>J Pharm Sci.</i> 2015; 104:368-377.
3.3-19	Garber E, Demarest SJ. A broad range of Fab stabilities within a host of therapeutic IgGs. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications.</i> 2007; 355:751-757.
3.3-20	Gefroh E, Dehghani H, McClure M, Connell-crowley L, Vedantham G. Use of MMV as a Single Worst-Case Model Virus in Viral Filter Validation Studies. <i>Technology Application.</i> 2014; 68 (3):297-311.
3.3-21	Gingeras TR, Sciaky D, Gelinas RE et al. Nucleotide sequences from the adenovirus-2 genome. <i>J Bio Chem.</i> 1982; 257 (22):13475-13491.
3.3-22	Goetze AM, Liu YD, Zhang Z, et al. High-mannose glycans on the Fc region of therapeutic IgG antibodies increase serum clearance in humans. <i>Glycobiology.</i> 2011; 21 (7): 949-959.
3.3-23	Graf LH, Chasin LA. Direct demonstration of genetic alterations at the dihydrofolate reductase locus after gamma irradiation. <i>Mol Cell Bio.</i> 1982; 2:93-96.
3.3-24	Gu S, Wen D, Weinreb PH, et al. Characterization of trisulfide modification in antibodies. <i>Anal Biochem.</i> 2010; 400:89-98.
3.3-25	Guo D, Gao A, Michels DA, et al. Mechanisms of Unintended Amino Acid Sequence Changes in Recombinant Monoclonal Antibodies Expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells. <i>Biotech and Bioeng.</i> 2010; 107 (1):163-171.
3.3-26	Holdsworth G, Slocombe P, Doyle C, et al. Characterization of the interaction of sclerostin with the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) family of Wnt co-receptors. <i>Journal of Biological Chemistry.</i> 2012; 287 (32):26464-26477.
3.3-27	Hornbeck P. Assays for antibody production. In: Coligan JE, Bierer B, Margulies DH,Shevach EM, Strober W, Coico R, et al, eds. <i>Current Protocols in Immunology.</i> New York, NY: John Wiley & Sons, Inc. 1991; 2.1.1-2.1.22.
3.3-28	Iesna RP. Lighting for hospitals and health care facilities. New York: Illuminating Engineering Society of North America. 1995; 4-6:33:54-55.
3.3-29	Itasaki N, Jones CM, Mercurio S, et al. Wise, a context-dependent activator and inhibitor of Wnt signaling. <i>Development.</i> 2003; 130:4295-4305.

資料番号	著者・表題・出典
3.3-30	Jiang Y, Narhi LO. Applying selective biophysical techniques in assessing the comparability of protien therapeutics - case studies. American Pharmaceutical Review. 2006; 9 (5):34-43.
3.3-31	Jiang X-R, Song A, Bergelson S, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. Nature Reviews Drug Discovery. 2011; 10:101-110.
3.3-32	Johnson KA, Paisley-Flango K, Tangarone BS, Porter TJ, Rouse JC. Cation exchange- HPLC and mass spectrometry reveal C-terminal amidation of an IgG1 heavy chain. Anal. Biochem. 2007; 360:75-83.
3.3-33	Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. Nature. 1986; 321 (6069):522-525.
3.3-34	Kao F, Puck TT. Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 1968; 60:1275-1281.
3.3-35	Kaufman RJ, Davies MV, Wasley LC, Michnick D. Improved Vectors for Stable Expression of Foreign Genes in Mammalian Cells by Use of the Untranslated Leader Sequence from EMC Virus. Nucleic Acids Research. 1991; 19 (16):4485-4490.
3.3-36	Kozak M. The Scanning Model for Translation: an Update. J Cell Biol. 1989; 108:229-241.
3.3-37	Krishnan V, Bryant H, MacDougald O. Regulation of bone mass by Wnt signaling. The journal of clinical investigation. 2006; 116 (5):1202-1209.
3.3-38	Lam XM, Yang JY, LC Jeffrey. Antioxidants for Prevention of Methionine Oxidation in Recombinant Monoclonal Antibody HER2. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1997;86(11):1250-1255.
3.3-39	Leupin O, Piters E, Halleux C, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. Journal of Biological Chemistry. 2011; 286(22):19489-19500.
3.3-40	Li Y, Polozaba A, Gruia F, Feng J. Characterization of the Degradation Products of a Color-Changed Monoclonal Antibody: Tryptophan-Derived Chromophores. Analytical Chemistry. 2014; 86, 6850-6857
3.3-41	Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. Am J Hum Genet. 2002; 70:11-19.
3.3-42	Liu G, Hu X, Chakrabarty S. Calcium sensing receptor down-regulates malignant cell behavior and promotes chemosensitivity in human breast cancer cells. Cell Calcium. 2009; 45:216-225.
3.3-43	Liu YD, Zhang van Enk J, Flynn GC. Human antibody Fc deamidation in Vivo. Biologicals. 2009; 37 (5):313-322.
3.3-44	Liu JZ , Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: Past, present and future. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2014; 28:373-386.
3.3-45	Lucisano Valim YM, Lachmann PJ. The effect of antibody isotype and antigenic epitope density on the complement-fixing activity of immune complexes: a systematic study using chimaeric anti-NIP antibodies with human Fc regions. Clin. exp. Immunol. 1991; 84:1-8.
3.3-46	Morris AE, Lee CC, Thomas JN. Inventors; Immunex Corporation, assignee. Expression Augmenting Sequence Elements (Ease) for Eukaryotic Expression Systems. 2001. US patent 6,312,951 B1. 06 November 2001.
3.3-47	Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. Nature. 2008; 8:34-47.
3.3-48	Paszty C, Turner CH, Robinson M K. Sclerostin: A gem from the genome leads to bone-building antibodies. J Bone Miner Res. 2010; 25:1897-1904.
3.3-49	Pristatsky P, Cohen SL, Krantz D, Acevedo J, Ionescu R, Vlasak J. Evidence for trisulfide bonds in a recombinant variant of a human IgG2 monoclonal antibody. Anal Chem. 2009; 81:6148-6155.
3.3-50	Rasmussen B, Davis R, Thomas J, Reddy P. Isolation, characterization and recombinant protein expression in veggie-CHO: a serum-free CHO host cell line. Cytotechnology. 1998; 28:31-42.
3.3-51	Stracke J, Emrich T, Rueger P, et al. A novel approach to investigate the effect of methionine oxidation on pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies. mAbs. 2014; 6:1229-1242.
3.3-52	Subramani S, Mulligan R, Berg P. Expression of the Mouse Dihydrofolate Reductase Complementary Deoxyribonucleic Acid in Simian Virus 40 Vectors. Mol Cell Biol. 1981; 1 (9):854-864.
3.3-53	Sutcliffe JG. Nucleotide Sequence of the Ampicillin Resistance Gene of Escherichia Coli Plasmid pBR322. Proc. Natl. Acad. Sci. 1978; 75 (8):3737-3741.
3.3-54	Tous GI, Wei Z, Feng J, et al. Characterization of a novel modification to monoclonal antibodies: Thioether cross-link of heavy and light chains. Anal Chem. 2005; 77 (9):2675-2682.
3.3-55	Trexler-Schmidt M, Sargis S, Chiu J, et al. Identification and Prevention of Antibody Disulfide Bond Reduction During Cell Culture Manufacturing. Biotech and Bioeng. 2010; 106 (3):452-461.
3.3-56	Urlaub G, Chasin LA. Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate reductase activity. Proc Natl Acad Sci.1980; 77:4216-4220.
3.3-57	Veverka, V, Henry, A, Slocombe, P, et al. Characterization of the Structural Features and Interactions of Sclerostin Molecular Insight into a key regulator of wnt-mediated bone formation. Journal of Biological Chemistry. 2009; 284 (16):10890-10900.
3.3-58	Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. Frontiers in Immunology. 2014; 5 (520):1-17.
3.3-59	Vienken J, Zimmermann U. An improved electrofusion technique for production of mouse hybridoma cells. FEBS Letters. 1985; 182 (2):278-280.
3.3-60	Wang W, Vlasak J, Li Y, et al. Impact of methionine oxidation in human IgG1 Fc on serum half-life of monoclonal antibodies. Molecular Immunology. 2011; 48:860-866.
3.3-61	Wypych J, Li M, Guo A, et al., Human IgG2 antibodies display disulfide-mediated structural isoforms.J. Biol. Chem. 2008; 283 (23):16194-16205.
3.3-62	Zhang W, Czupryun MJ. Free sulfhydryl in recombinant monoclonal antibodies. Biotechnol Prog. 2002; 18:509-513.

資料番号	著者・表題・出典
3.3-63	Zhang B, Harder AG, Connelly HM, Maheu LL, Cockrill SL. Determination of Fab-hinge disulfide connectivity in structural isoforms of a recombinant human immunoglobulin G2 antibody. Anal. Chem. 2010; 82:1090-1099.
3.3-64	Zhang YT, Hu J, Pace AL, Wong R, Wang YJ, Kao YH. Characterization of asparagine 330 deamidation in an Fc-fragment of IgG1 using cation exchange chromatography and peptide mapping. Journal of chromatography B. 2014; 965:65-71.

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.1.1-1	Study R2006058 - Equilibrium Binding Analysis of AMG 785 to Human Cynomolgus Monkey and Rat Sclerostin	Amgen	2011.11.1-2012.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-2	Study R20130040 - Effect of AMG 785 on the Binding of Sclerostin to the Extracellular Domains of LRP4, LRP5 and LRP6	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-3	Study R2006057 - Characterization of Sclerostin-neutralizing Activity of AMG 785 Monoclonal Antibody in an Osteoblast-lineage Cell-based Mineralization Assay	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-4	Study R2010286 - Treatment with Sclerostin Antibody Followed by an Anti-Resorptive Agent in Ovariectomized Sprague Dawley Rat Model	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-5	Study 107899 - A 12-Month Bone Quality Study to Determine the Effects of Weekly Subcutaneous Injection of AMG 785 in the Ovariectomized Sprague-Dawley Female Rat	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-6	Study 107903 - A 52 Week Bone Quality Study to Determine the Effects of Weekly Subcutaneous Injection of AMG 785 in the Aged Ovariectomized Cynomolgus Monkey	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-7	Study 118025 - AMG 785: 6 Month Subcutaneous Pharmacodynamic Study in the Aged Ovariectomized Cynomolgus Monkey	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-8	Study R2010773 - Effects of Subcutaneously Administered Ratized Sclerostin Antibody (r13C7) Alone or in Combination With Alendronate on Bone in Ovariectomized (OVX) Rats With or Without Alendronate Pretreatment	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-9	Study R201054 - Dose-dependent Effects of Subcutaneous Administration of Murine Sclerostin Antibody (m13C7 or Scl-AbII) on Bone Formation and Bone Mass in Ovariectomized Sprague-Dawley Rats	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-10	Study R2010173 - Effects of Sclerostin Antibody Retreatment on Bone in Ovariectomized (OVX) Rats	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-11	Study R2010070 - Retreatment with Scl-Ab in Combination with OPG-Fc in OVX Rats	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-12	Study 108288 - The Effects of AMG 785 in a 10-Week Bone Healing Study Following Osteotomy of the Fibula in Young Male Cynomolgus Monkeys	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks, Canada	評価
4.2.1.1-13	Study R2010071 - Effect of Romosozumab on Bone Remodeling Kinetics in the Cynomolgus Monkey	Amgen	2012.11.1-2013.11.1	Amgen Thousand Oaks	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.1.2-1	Study R2000227 - Effects of Sclerostin Antibody on Bone in Orchiectomized Rats (Male Sprague Dawley) With Established Osteopenia	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.2-2	Study R2000147 - Neutralization of Sclerostin by Ratized Sclerostin Antibody in Inflammatory Bone Loss	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks, Germany	参考
4.2.1.2-3	Study R2000239 - Use of Sclerostin Antibody to Inhibit Skeletal Deterioration Due to Reduced Mechanical Loading in Adult Female Mice	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.1.2-4	Study R2000220 - Time Course Study of Sclerostin Antibody Effects in Male Sprague-Dawley Rat Femoral Closed Fracture Model	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.2-5	Study ROA/AMG-14 - Effects of SAB Antibody (25 mg/kg, sc, 2X/Week) on 3 Week Duration Rat Meniscal Tear Induced Osteoarthritis	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.2-6	Study ROA/AMG-15 - Effects of SAB Fab Antibody (385 µg, ia, 2X/Week) on 3 Week Duration Rat Meniscal Tear Induced Osteoarthritis	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.2-7	Study 119940 - Xpressway Profile Report - SOST (Sclerostin)	Amgen	2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.1.2-8	Study 119937 - mRNA Expression Assessment of SOST	Amgen	2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.1.2-9	Study S11WR-00625 - Evaluation of Expression of DKK1, SOST and MMP13 in Selected Rat MMT Joints by Immunohistochemistry	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.2-10	Study 122002 - r13C7: Differences of Antiresorptives on Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) Initiation and Resolution	Amgen	2000-00-00 (Data of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.1.2-11	Study 150655 - Analysis of BMD-Associated SNPs at the SOST Locus for Association With Stroke and Myocardial Infarction in the UK Biobank	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Inc., Cambridge, MA	参考
4.2.1.2-12	Study 125269 - Platelet Activation Assay for AMG 785	Amgen	2000-00-00 (Data of report)	Amgen Inc. South San Francisco, CA	参考
4.2.1.2-13	Study 150483 - Study to Assess the Effects of Recombinant Human Sclerostin and AMG 785 on Isolated Healthy Human Coronary Arteries	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Inc., UK	参考
4.2.1.2-14	Study 150498 - Immunohistochemical Assessment of Sclerostin Expression in Human Atherosclerotic Plaques	Amgen	2000-00-00	Amgen Inc., The Netherlands	参考
4.2.1.2-15	Study 124609 - r13C7: Atherosclerotic and Transcriptional Changes in Aortas from High Fat Diet-fed Ovariectomized Wild Type and ApoE KO Mice Administered Scl-Ab	Amgen	2000-00-00-2000-00-00	Amgen Inc., Canada	参考

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.2.1-1	Study 107173 - METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) FOR AMG 785 IN SPRAGUE DAWLEY RAT SERUM	Amgen	20███ - 20███ 20███ - 20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-2	Study 107265 - METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) FOR AMG 785 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	Amgen	20███ - 20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-3	Study MVR-108568- VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF AMG 785 IN CYNOMOLGUS MONKYE SERUM	Amgen	20███ (Data of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-4	Study 108569 - PARTIAL METHOD VALIDATION OF AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) FOR AMG 785 IN SPRAGUE-DAWLEY RAT SERUM	Amgen	20███ - 20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-5	Study MVR-108570- VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF AMG 785 IN SPRAGUE DAWLEY RAT SERUM	Amgen	20███ (Data of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-6	Study 108574 - Method Validation for Determination of AMG 785 in Cynomolgus Monkey Serum by an ELISA	Amgen	20███ - 20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-7	Study MVR-110892- Method Validation of an ELISA for the Quantification of AMG 785 in Pregnant and Fetal Sprague-Dawley Serum	Amgen	20███ (Data of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-8	Study MVR-000170 - Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay to Detect Antibodies Against AMG 785 in Rat Serum Using the Meso Scale Discovery (MSD) Analyzer	Amgen	20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-9	Study MVR-000113 - Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay to Detect Antibodies Against AMG 785 in Cynomolgus Monkey Serum Using the Meso Scale Discovery (MSD) Analyzer	Amgen	20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-10	Study MVR-000448 - Validation of a Target Binding Method for the Detection of Neutralizing Antibodies against AMG 785 in Rat Serum	Amgen	20███	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-11	Study MVR-000082 - Validation of a Competitive Binding Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to AMG 785 in Cynomolgus Monkey Serum	Amgen	20███	Amgen Thousand Oaks	評価

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.2-1	Study 105909 - A 14-day Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 785 in the Sprague Dawley Rat	Amgen	20██.██.██-20██.██.██	██████████, ██████████	評価
4.2.3.2-2	Study 105908 - 1-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 785 in the Sprague Dawley Rat with a 10-Week Recovery Period	Amgen	20██.██.██-20██.██.██	██████████, ██████████ (██████████)	評価
4.2.3.2-3	Study 121854 - AMG 785: A 6-Week (Once Weekly) Subcutaneous Injection Toxicology Study in the Sprague Dawley Rat	Amgen	20██.██.██-20██.██.██ 20██.██.██	██████████, ██████████ ██████████	評価
4.2.3.2-4	Study 107425 - 6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of Weekly Administration of AMG 785 in the Sprague Dawley Rat with a 14-Week Treatment-free Period	Amgen	20██.██.██-20██.██.██	██████████, ██████████ (██████████)	評価
4.2.3.2-5	Study 117870 - AMG 785: 29-Day Subcutaneous Injection Exploratory Toxicokinetic and Pharmacodynamic Study in the Female New Zealand White Rabbit	Amgen	20██.██.██-20██.██.██	██████████, ██████████	評価
4.2.3.2-6	Study 105779 - 14-Day Subcutaneous or Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 785 in Cynomolgus Monkeys	Amgen	20██.██.██-20██.██.██	██████████, ██████████, USA	評価

4.2.3.2-7	Study 105776 - 1-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 785 in the Cynomolgus Monkey Followed by a 10-Week Recovery Period	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■ (■■■■)	評価
4.2.3.2-8	Study 107426 - 6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of Weekly Administration of AMG 785 in the Cynomolgus Monkey with a 14-Week Treatment-free Period	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■ (■■■■)	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.4.1-1	Study 107895 -AMG 785: 104 Week Subcutaneous Lifetime Pharmacology Study in the Sprague Dawley Rat	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■ (■■■■)	評価
4.2.3.4.1-2	Study 115707 - IgG2 Control Antibody (AMG 589): 104 week Subcutaneous Carcinogenicity Study in the Sprague Dawley Rat	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■ (■■■■)	評価

4.2.3.4.2 短期がん原性試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.4.2-1	Study 115823 - AMG 601 and AMG 589: Exploratory 28-Day Subcutaneous Toxicology Study in the Sprague Dawley Rat With a 2-Week Recovery	Amgen	20■■■■-20■■■■	Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (年/月/日)	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.5.2-1	Study 108057 - Subcutaneous Dose-Range Finding Development Study of AMG 785 in Rats	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■	評価
4.2.3.5.2-2	Study 108059 - Subcutaneous Developmental Toxicity Study of AMG 785 in Rats	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■	評価
4.2.3.5.2-3	Study 108061 - AMG 785: Fertility and Embryo-Fetal Development Study in the Rat	Amgen	20■■■■-20■■■■	■■■■	評価

第4部 非臨床試験報告書

4.3 参考文献

資料番号	著者・表題・出典
4.3-1	Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 2010;68:959-963.
4.3-2	Amgen Study 103981.
4.3-3	Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. <i>Nat Rev Cancer</i> . 2013;13:11-26.
4.3-4	Anastasilakis A, Goulis DG, Koukoulis G, et al. Acute and chronic effect of teriparatide on glucose metabolism in women with established osteoporosis. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> . 2007;115:108-111.
4.3-5	Anastasilakis AD, Efstathiadou Z, Plevraki E, et al. Effect of exogenous intermittent recombinant human PTH 1-34 administration and chronic endogenous parathyroid hormone excess on glucose homeostasis and insulin sensitivity. <i>Horm Metab Res</i> . 2008;40:702-707.
4.3-6	Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27:2429-2437.
4.3-7	Andrews NA. Skeletal regulation of glucose metabolism: challenges in translation from mouse to man. <i>IBMS Bonekey</i> . 2013;10.
4.3-8	Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009;60:3257-3262.
4.3-9	Arai F, Hirao A, Ohmura M, et al. Tie2/Angiopoietin-1 Signaling Regulates Hematopoietic Stem Cell Quiescence in the Bone Marrow Niche. <i>Cell</i> . 2004;118:149-161.
4.3-10	Aspenberg P, Agholme F, Magnusson P, Fahlgren A. Targeting RANKL for reduction of bone loss around unstable implants: OPG-Fc compared to alendronate in a model for mechanically induced loosening. <i>Bone</i> . 2011;48:225-230.
4.3-11	Attisano L, Wrana JL. Signal integration in TGF-beta, WNT, and Hippo pathways. <i>F1000Prime Rep</i> . 2013;5:17.
4.3-12	Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. <i>Science</i> . 2002;296:1646-1647.
4.3-13	Aury-Landas J, Marcelli C, Leclercq S, Boumédiène K, Baugé C. Genetic Determinism of Primary Early-Onset Osteoarthritis. <i>Trends Mol Med</i> . 2016;22:38-52.
4.3-14	Baarsma HA, Konigshoff M, Gosens R. The WNT signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets. <i>Pharmacol Ther</i> . 2013;138:66-83.
4.3-15	Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. <i>J Clin Oncol</i> . 2006;24:945-952.
4.3-16	Bae CH, Kim TH, Ko SO, et al. Wntless regulates dentin apposition and root elongation in the mandibular molar. <i>J Dent Res</i> . 2015;94:439-445.
4.3-17	Bae CH, Lee JY, Kim TH, et al. Excessive Wnt/beta-catenin signaling disturbs tooth-root formation. <i>J Periodontol Res</i> . 2013;48:405-410.
4.3-18	Baek K, Hwang HR, Park HJ, et al. TNF-alpha upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high-fat diet. <i>J Cell Physiol</i> . 2014;229:640-650.
4.3-19	Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. <i>Biorheology</i> . 2004;41:349-358.
4.3-20	Bakeman RJ, Abdelsayed RA, Sutley SH, Newhouse RF. Osteopetrosis: a review of the literature and report of a case complicated by osteomyelitis of the mandible. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 1998;56:1209-1213.
4.3-21	Baker EK, Taylor S, Gupte A, et al. Wnt inhibitory factor 1 (WIF1) is a marker of osteoblastic differentiation stage and is not silenced by DNA methylation in osteosarcoma. <i>Bone</i> . 2015;73:223-232.
4.3-22	Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). <i>Hum Mol Genet</i> . 2001;10:537-543.
4.3-23	Balemans W, Patel N, Ebeling M, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. <i>J Med Genet</i> . 2002;39:91-97.
4.3-24	Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. <i>J Dent Res</i> . 2011;90:439-444.
4.3-25	Barnard AH, Hamersma H, Kretzmar JH, Beighton P. Sclerosteosis in old age. <i>S Afr Med J</i> . 1980;58:401-403.
4.3-26	Baron R, Hesse E. Update on Bone Anabolics in Osteoporosis Treatment: Rationale, Current Status, and Perspectives. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2012;97:311-325.
4.3-27	Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. <i>Nat Med</i> . 2013;19:179-192.
4.3-28	Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. <i>Endocrinology</i> . 2007;148:2635-2643.
4.3-29	Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2008;52:1139-1150.
4.3-30	Baur DA, Altay MA, Teich S, Schmitt Oswald M, Quereshty FA. Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: a case report. <i>Quintessence Int</i> . 2015;46:423-428.

4.3-31	Beighton P, Barnard A, Hamersma H, van der Wouden A. The syndromic status of sclerosteosis and van Buchem disease. <i>Clin Genet</i> . 1984;25:175-181.
4.3-32	Beighton P, Durr L, Hamersma H. The clinical features of sclerosteosis. A review of the manifestations in twenty-five affected individuals. <i>Ann Intern Med</i> . 1976;84:393-397.
4.3-33	Beighton P, Osteoarthritis in sclerosteosis, written communication, 31 Aug 2011a.
4.3-34	Beighton P, Osteoarthritis in van Buchem disease, written communication, 31 Aug 2011b.
4.3-35	Beighton P, Vascular calcification in sclerosteosis, written communication, 7 Oct 2011d.
4.3-36	Beighton P, Vascular calcification in van Buchem disease, written communication, 7 Oct 2011c.
4.3-37	Beighton P. Sclerosteosis. <i>J Med Genet</i> . 1988;25:200-203.
4.3-38	Beighton PH, Hamersma H, Brunkow ME. SOST-Related Sclerosing Bone Dysplasias. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiva A, Bean LJK, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJK, Stephens K, eds. <i>GeneReviews®</i> [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2013 Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1228/
4.3-39	Berman SD, Yuan TL, Miller ES, et al. The retinoblastoma protein tumor suppressor is important for appropriate osteoblast differentiation and bone development. <i>Mol Cancer Res</i> . 2008;6:1440-1451
4.3-40	Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2002;46:3178-3184.
4.3-41	Bindon CI, Hale G, Bruggemann M, Waldmann H. Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. <i>J Exp Med</i> . 1988;168:127-142
4.3-42	Bingham CO, 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006;54:3494-3507.
4.3-43	Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. <i>Lancet</i> . 1996;348:1535-1541
4.3-44	Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. <i>N Engl J Med</i> . 2007;356:1809-1822.
4.3-45	Black EP, Huang E, Dressman H, et al. Distinct Gene Expression Phenotypes of Cells Lacking Rb and Rb Family Members. <i>Cancer Res</i> . 2003;63:3716-3723.
4.3-46	Blaney Davidson EN, Remst DF, Vitters EL, et al. Increase in ALK1/ALK5 ratio as a cause for elevated MMP-13 expression in osteoarthritis in humans and mice. <i>J Immunol</i> . 2009;182:7937-7945.
4.3-47	Bleil J, Sieper J, Maier R, et al. Cartilage in facet joints of patients with ankylosing spondylitis (AS) shows signs of cartilage degeneration rather than chondrocyte hypertrophy: implications for joint remodeling in AS. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2015;17:170.
4.3-48	Blin-Wakkach C, Wakkach A, Sexton PM, Rochet N, Carle GF. Hematological defects in the oc/oc mouse, a model of infantile malignant osteopetrosis. <i>Leukemia</i> . 2004;18:1505-1511.
4.3-49	Blom AB, Brockbank SM, van Lent PL, et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009;60:501-512.
4.3-50	Blom AB, van Lent PL, van der Kraan PM, van den Berg WB. To seek shelter from the WNT in osteoarthritis? WNT-signaling as a target for osteoarthritis therapy. <i>Curr Drug Targets</i> . 2010;11:620-629.
4.3-51	Blumenkrantz G, Lindsey CT, Dunn TC, et al. A pilot, two-year longitudinal study of the interrelationship between trabecular bone and articular cartilage in the osteoarthritic knee. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2004;12:997-1005.
4.3-52	Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. <i>Bone</i> . 2007;41:138-154.
4.3-53	Bonani M, Rodriguez D, Fehr T, et al. Sclerostin blood levels before and after kidney transplantation. <i>Kidney Blood Press Res</i> . 2014;39:230-239.
4.3-54	Bonde HV, Talman ML, Kofoed H. The area of the tidemark in osteoarthritis--a three-dimensional stereological study in 21 patients. <i>Apmis</i> . 2005;113:349-352.
4.3-55	Borsos T, Rapp HJ. Complement fixation on cell surfaces by 19S and 7S antibodies. <i>Science</i> . 1965;150:505-506.
4.3-56	Bostrom KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. <i>Circ Res</i> . 2011;109:564-577.
4.3-57	Bouaziz W, Funck-Brentano T, Lin H, et al. Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via beta-catenin-dependent and -independent Wnt pathways. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2015;17:24.
4.3-58	Boulais PE, Frenette PS. Making sense of hematopoietic stem cell niches. <i>Blood</i> . 2015;125:2621-2629.
4.3-59	Bowman, CJ, Breslin WJ, Connor AV, et al., 'Placental Transfer of Fc-Containing Biopharmaceuticals across Species, an Industry Survey Analysis', <i>Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology</i> , 98 (2013), 459-85.
4.3-60	Boyce RW, Paddock CL, Franks AF, Jankowsky ML, Eriksen EF. Effects of intermittent hPTH(1-34) alone and in combination with 1,25(OH)(2)D(3) or risedronate on endosteal bone remodeling in canine cancellous and cortical bone. <i>J Bone Miner Res</i> . 1996;11:600-613.

4.3-61	Bradbury JM, Edwards PA, Niemeyer CC, Dale TC. Wnt-4 expression induces a pregnancy-like growth pattern in reconstituted mammary glands in virgin mice. <i>Dev Biol</i> . 1995;170:553-563.
4.3-62	Brandenburg V, Kramann R, Koos R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. <i>BMC Nephrol</i> . 2013;14:219.
4.3-63	Brandenburg VM, D'Haese P, Deck A, et al. From skeletal to cardiovascular disease in 12 steps-the evolution of sclerostin as a major player in CKD-MBD. <i>Pediatr Nephrol</i> . 2016;31:195-206.
4.3-64	Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24:153-161.
4.3-65	Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. <i>Am J Hum Genet</i> . 2001;68:577-589.
4.3-66	Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. <i>Genes Dev</i> . 1998;12:1260-1268.
4.3-67	Bussiere JL, Leach MW, Price KD, Mounho BJ, Lightfoot-Dunn R. Survey results on the use of the tissue cross-reactivity immunohistochemistry assay. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> . 2011;59:493-502.
4.3-68	Cadigan KM, Peifer M. Wnt signaling from development to disease: insights from model systems. <i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i> . 2009;1:a002881.
4.3-69	Cai Y, Cai T, Chen Y. Wnt pathway in osteosarcoma, from oncogenic to therapeutic. <i>J Cell Biochem</i> . 2014;115:625-631.
4.3-70	Cai Y, Mohseny AB, Karperien M, et al. Inactive Wnt/beta-catenin pathway in conventional high-grade osteosarcoma. <i>J Pathol</i> . 2010;220:24-33.
4.3-71	Cain CJ, Rueda R, McLelland B, et al. Absence of sclerostin adversely affects B-cell survival. <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27:1451-1461.
4.3-72	Caira FC, Stock SR, Gleason TG, et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2006;47:1707-1712.
4.3-73	Canalis E. Update in New Anabolic Therapies for Osteoporosis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2010;95:1496-1504.
4.3-74	Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2011;26:3429-3436.
4.3-75	Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. <i>J Am Dent Assoc</i> . 2008;139:23-30.
4.3-76	Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014;99:248-255.
4.3-77	Chan BY, Fuller ES, Russell AK, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2011;19:874-885.
4.3-78	Chan GM. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. <i>J Bone Miner Res</i> . 1992;7:369-374.
4.3-79	Chapurlat RD. Odanacatib: a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis</i> . 2015;7:103-109.
4.3-80	Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters'. <i>Trends Mol Med</i> . 2014;20:449-459.
4.3-81	Chateauvert JM, Grynepas MD, Kessler MJ, Pritzker KP. Spontaneous osteoarthritis in rhesus macaques. II. Characterization of disease and morphometric studies. <i>J Rheumatol</i> . 1990;17:73-83.
4.3-82	Chen H, Xu X, Liu M, et al. Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis. <i>Bone</i> . 2015;76:141-148.
4.3-83	Chen J, Lan Y, Baek JA, Gao Y, Jiang R. Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. <i>Dev Biol</i> . 2009;334:174-185.
4.3-84	Chen XX, Baum W, Dwyer D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;72:1732-1736.
4.3-85	Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. <i>Am J Med</i> . 2000;109:267-276.
4.3-86	Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2004;19:1241-1249.
4.3-87	Chitteti BR, Cheng Y-H, Kacena MA, Srour EF. Hierarchical organization of osteoblasts reveals the significant role of CD166 in hematopoietic stem cell maintenance and function. <i>Bone</i> . 2013;54:58-67.
4.3-88	Chun JS, Oh H, Yang S, Park M. Wnt signaling in cartilage development and degeneration. <i>BMB Rep</i> . 2008;41:485-494.
4.3-89	Claes KJ, Viaene L, Heye S, et al. Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor? <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2013;98:3221-3228.
4.3-90	Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. <i>Cell</i> . 2012;149:1192-1205.
4.3-91	Coats AM, Zioupos P, Aspden RM. Material properties of subchondral bone from patients with osteoporosis or osteoarthritis by microindentation testing and electron probe microanalysis. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2003;73:66-71.
4.3-92	Collette NM, Yee CS, Muruges D, et al. Sost and its paralog Sostdc1 coordinate digit number in a Gli3-dependent manner. <i>Dev Biol</i> . 2013;383:90-105.
4.3-93	Corr M. Wnt-beta-catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis. <i>Nat Clin Pract Rheumatol</i> . 2008;4:550-556.
4.3-94	Corral DA, Amling M, Priemel M, et al. Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1998;95:13835-13840.

4.3-95	Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. <i>JAMA</i> . 1998;280:2077-2082.
4.3-96	Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. <i>N Engl J Med</i> . 2009;361:756-765.
4.3-97	Dallas SL, Veno PA, Rosser JL, et al. Time lapse imaging techniques for comparison of mineralization dynamics in primary murine osteoblasts and the late osteoblast/early osteocyte-like cell line MLO-A5. <i>Cells Tissues Organs</i> . 2009;189:6-11.
4.3-98	Dalvai M, Mondesert O, Bourdon JC, Ducommun B, Dozier C. Cdc25B is negatively regulated by p53 through Sp1 and NF-Y transcription factors. <i>Oncogene</i> . 2011;30:2282-2288.
4.3-99	D'Amelio P, Sassi F, Buondonno I, et al. Effect of intermittent PTH treatment on plasma glucose in osteoporosis: A randomized trial. <i>Bone</i> . 2015;76:177-184.
4.3-100	Dancis J, Lind J, Oratz M, Smolens J, Vara P. Placental transfer of proteins in human gestation. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 1961;82:167-171.
4.3-101	Dangl JL, Wensel TG, Morrison SL, et al. Segmental flexibility and complement fixation of genetically engineered chimeric human, rabbit and mouse antibodies. <i>EMBO J</i> . 1988;7:1989-1994.
4.3-102	Daniele G, Winnier D, Mari A, et al. Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. <i>Diabetes Care</i> . 2015;38:1509-1517.
4.3-103	Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. <i>Cell Signal</i> . 2009;21:1245-1254.
4.3-104	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharm Res</i> . 1993;10:1093-1095.
4.3-105	Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. <i>Dev Cell</i> . 2005;8:739-750.
4.3-106	Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, et al. Clinical and biological determinants of sclerostin plasma concentration in hemodialysis patients. <i>Nephron Clin Pract</i> . 2014;128:127-134.
4.3-107	Dell'accio F, De Bari C, Eltawil NM, Vanhummelen P, Pitzalis C. Identification of the molecular response of articular cartilage to injury, by microarray screening: Wnt-16 expression and signaling after injury and in osteoarthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008;58:1410-1421.
4.3-108	Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. <i>Aging Clin Exp Res</i> . 2003;15:426-439.
4.3-109	DeSesso JM., Williams AL., Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. <i>Critical Reviews in Toxicology</i> , 42 (2012), 185-210 .
4.3-110	Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2001;21:1998-2003.
4.3-111	Diarrar D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. <i>Nat Med</i> . 2007;13:156-163.
4.3-112	Didangelos A, Yin X, Mandal K, et al. Proteomics characterization of extracellular space components in the human aorta. <i>Mol Cell Proteomics</i> . 2010;9:2048-2062.
4.3-113	Diebolder CA, Beurskens FJ, de Jong RN, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface. <i>Science</i> . 2014;343:1260-1263.
4.3-114	Ding L, Morrison SJ. Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches. <i>Nature</i> . 2013;495:231-235.
4.3-115	Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. <i>J Am Dent Assoc</i> . 2012;143:981-984.
4.3-116	Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. <i>Endocrinology</i> . 1995;136:3632-3638.
4.3-117	Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ, et al. Quantitative prediction of human pharmacokinetics for monoclonal antibodies: retrospective analysis of monkey as a single species for first-in-human prediction. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2011;50:131-142.
4.3-118	Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, et al. Effects of Parathyroid Hormone Treatment on Circulating Sclerostin Levels in Postmenopausal Women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2010;95:5056-5062.
4.3-119	Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, et al. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2015;30:288-293.
4.3-120	Drueke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2008;3:1583-1584.
4.3-121	Eddleston A, Marenzana M, Moore AR, et al. A short treatment with an antibody to sclerostin can inhibit bone loss in an ongoing model of colitis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24:1662-1671.
4.3-122	EMA 2012 Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf
4.3-123	Ettenberg SA, Charlat O, Daley MP, et al. Inhibition of tumorigenesis driven by different Wnt proteins requires blockade of distinct ligand-binding regions by LRP6 antibodies. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2010;107:15473-15478.
4.3-124	Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. <i>JAMA</i> . 1999;282:637-645.

4.3-125	European Economic Community (EEC). Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31975L0318:EN:HTML . Accessed 24 May 2016.
4.3-126	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Effective 31 May 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf . Accessed 17 March 2016.
4.3-127	European. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Effective 24 September 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf . Accessed 22 April 2016. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2009.
4.3-128	Evenepoel P, Goffin E, Meijers B, et al. Sclerostin Serum Levels and Vascular Calcification Progression in Prevalent Renal Transplant Recipients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015;100:4669-4676.
4.3-129	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome p450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2013;41:1598-1609.
4.3-130	Evrard S, Delanaye P, Kamel S, et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2015;438:401-414.
4.3-131	Faienza MF, Luce V, Ventura A, et al. Skeleton and glucose metabolism: a bone-pancreas loop. <i>Int J Endocrinol</i> . 2015;2015:758148.
4.3-132	Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2014;25:1760-1773.
4.3-133	FDA 2014 Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf
4.3-134	Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. <i>Cell</i> . 2010;142:296-308.
4.3-135	Flick LM, Weaver JM, Ulrich-Vinther M, et al. Effects of receptor activator of NFkappaB (RANK) signaling blockade on fracture healing. <i>J Orthop Res</i> . 2003;21:676-684.
4.3-136	Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. <i>J Bone Miner Res</i> . 1996;11:1688-1693.
4.3-137	Fox J, Miller MA, Newman MK, et al. Daily treatment of aged ovariectomized rats with human parathyroid hormone (1-84) for 12 months reverses bone loss and enhances trabecular and cortical bone strength. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2006;79:262-272.
4.3-138	Foy BD, Blake J. Diffusion of paramagnetically labeled proteins in cartilage: enhancement of the 1-D NMR imaging technique. <i>J Magn Reson</i> . 2001;148:126-134.
4.3-139	Frank RT, Aboody KS, Najbauer J. Strategies for enhancing antibody delivery to the brain. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2011;1816:191-198.
4.3-140	Franzoso G, Carlson L, Xing L, et al. Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. <i>Genes Dev</i> . 1997;11:3482-3496.
4.3-141	Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. <i>Cell</i> . 2010;142:309-319.
4.3-142	Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2005;90:6392-6395.
4.3-143	Garnero P, Aronstein WS, Cohen SB, et al. Relationships between biochemical markers of bone and cartilage degradation with radiological progression in patients with knee osteoarthritis receiving risedronate: the Knee Osteoarthritis Structural Arthritis randomized clinical trial. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2008;16:660-666.
4.3-144	Gelse K, Ekici AB, Cipa F, et al. Molecular differentiation between osteophytic and articular cartilage--clues for a transient and permanent chondrocyte phenotype. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2012;20:162-171.
4.3-145	Gesty-Palmer D, Yuan L, Martin B, et al. beta-arrestin-selective G protein-coupled receptor agonists engender unique biological efficacy in vivo. <i>Mol Endocrinol</i> . 2013;27:296-314.
4.3-146	Gonçalves F, Elias R, dos Reis L, et al. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. <i>BMC Nephrology</i> . 2014;15:1-7
4.3-147	Greenbaum A, Hsu Y-MS, Day RB, et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. <i>Nature</i> . 2013;495:227-230.
4.3-148	Guanabens N, Ruiz-Gaspa S, Gifre L, et al. Sclerostin Expression in Bile Ducts of Patients with Chronic Cholestasis May Influence the Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2016.
4.3-149	Guo X, Day TF, Jiang X, et al. Wnt/beta-catenin signaling is sufficient and necessary for synovial joint formation. <i>Genes Dev</i> . 2004;18:2404-2417.
4.3-150	Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, et al. J Immunol Methods. 2007 Apr 10;321(1-2):1-18. Epub 2007 Jan 12.
4.3-151	Gupta S, Devanarayan V, Finco D, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. <i>J Pharm Biomed Anal</i> . 2011;55:878-888.
4.3-152	Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. <i>Cancer</i> . 1995;75:2186-2195.
4.3-153	Hall AP, Escott KJ, Sanganee H, Hickling KC. Preclinical toxicity of AZD7969: Effects of GSK3beta inhibition in adult stem cells. <i>Toxicol Pathol</i> . 2015;43:384-399.
4.3-154	Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. <i>Clin Genet</i> . 2003;63:192-197
4.3-155	Hampson G, Edwards S, Conroy S, et al. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1 (DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. <i>Bone</i> . 2013;56:42-47

4.3-156	Han P, Ivanovski S, Crawford R, Xiao Y. Activation of the Canonical Wnt Signaling Pathway Induces Cementum Regeneration. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015;30:1160-1174.
4.3-157	Hansen T, Kunkel M, Springer E, et al. Actinomycosis of the jaws—histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. <i>Virchows Archiv</i> . 2007;451:1009-1017.
4.3-158	Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. <i>JAMA</i> . 1999;282:1344-1352.
4.3-159	Hassler N, Roschger A, Gamsjaeger S, et al. Sclerostin deficiency is linked to altered bone composition. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29:2144-2151.
4.3-160	Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004;50:1193-1206.
4.3-161	Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. <i>Bone</i> . 2006;38:234-243.
4.3-162	Haynes K, Tseng H-W, Kneissel M, et al. Treatment of a mouse model of ankylosing spondylitis with exogenous sclerostin has no effect on disease progression. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> . 2015;16:1-8
4.3-163	Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012;71:572-574.
4.3-164	Hens JR, Wilson KM, Dann P, et al. TOPGAL mice show that the canonical Wnt signaling pathway is active during bone development and growth and is activated by mechanical loading in vitro. <i>J Bone Miner Res</i> . 2005;20:1103-1113.
4.3-165	Hernandez P, Whitty C, John Wardale R, Henson FM. New insights into the location and form of sclerostin. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2014;446:1108-1113.
4.3-166	Hernández-Godínez B, Ibáñez-Contreras A, Perdigón-Castañeda G, et al. Radiographic Incidence of Spinal Osteopathologies in Captive Rhesus Monkeys (Macaca mulatta). <i>Comp Med</i> . 2010;60:396-399.
4.3-167	Hiram-Bab S, Liron T, Deshet-Unger N, et al. Erythropoietin directly stimulates osteoclast precursors and induces bone loss. <i>FASEB J</i> . 2015;29:1890-1900.
4.3-168	Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. <i>Endocr Rev</i> . 2005;26:688-703.
4.3-169	Hodsman AB, Kiesel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. <i>Bone</i> . 2000;27:311-318.
4.3-170	Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt Signaling as a Therapeutic Target for Bone Diseases. <i>Expert Opin Ther Targets</i> . 2009;13:485-496.
4.3-171	Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. <i>J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)</i> . 2006;24(18S):8528.
4.3-172	Hong S-h, Koo J-w, Hwang JK, et al. Changes in Serum Osteocalcin are Not Associated with Changes in Glucose or Insulin for Osteoporotic Patients Treated with Bisphosphonate. <i>J Bone Metab</i> . 2013;20:37-41.
4.3-173	Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2010;87:497-503.
4.3-174	Hudson BD, Hum NR, Thomas CB, et al. SOST Inhibits Prostate Cancer Invasion. <i>PLoS One</i> . 2015;10:e0142058.
4.3-175	Huebner JL, Hanes MA, Beekman B, TeKoppele JM, Kraus VB. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2002;10:758-767.
4.3-176	Hunter DJ, Bardet C, Mouraret S, et al. Wnt Acts as a Prosurvival Signal to Enhance Dentin Regeneration. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015;30:1150-1159.
4.3-177	Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 2010;68:2232-2240.
4.3-178	Hwang Y-C, Jeong I-K, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced β -cell function in middle-aged male subjects. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> . 2009;25:768-772.
4.3-179	International Conference on Harmonisation. Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products: Addendum on Toxicity to Male Fertility S5(R2), 1996
4.3-180	International Conference on Harmonisation. Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2), 2010.
4.3-181	International Conference on Harmonisation. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1), 2012
4.3-182	International Conference on Harmonisation. Proposed Change to Rodent Carcinogenicity Testing of Pharmaceuticals - Regulatory Notice Document. S1, 2015.
4.3-183	International Conference on Harmonisation. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. S7A, 2000.
4.3-184	Irie K, Ejiri S, Sakakura Y, Shibui T, Yajima T. Matrix mineralization as a trigger for osteocyte maturation. <i>J Histochem Cytochem</i> . 2008;56:561-567
4.3-185	Ishitani T, Kishida S, Hyodo-Miura J, et al. The TAK1-NLK mitogen-activated protein kinase cascade functions in the Wnt-5a/Ca(2+) pathway to antagonize Wnt/beta-catenin signaling. <i>Mol Cell Biol</i> . 2003;23:131-139.

4.3-186	Itasaki N, Jones CM, Mercurio S, et al. Wise, a context-dependent activator and inhibitor of Wnt signalling. <i>Development</i> . 2003;130:4295-4305.
4.3-187	Jacobsen FW, Padaki R, Morris AE, et al. Molecular and functional characterization of cynomolgus monkey IgG subclasses. <i>J Immunol</i> . 2011;186:341-349.
4.3-188	Jager A, Gotz W, Lossdorfer S, Rath-Deschner B. Localization of SOST/sclerostin in cementocytes in vivo and in mineralizing periodontal ligament cells in vitro. <i>J Periodontal Res</i> . 2010;45:246-254.
4.3-189	Jauniaux E, Jurkovic D, Gulbis B, et al. Materno-fetal immunoglobulin transfer and passive immunity during the first trimester of human pregnancy. <i>Hum Reprod</i> . 1995;10:3297-3300.
4.3-190	Jiang X-R, Song A, Bergelson S, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2011;10:101-110
4.3-191	Jiang Y, Dai J, Zhang H, et al. Activation of the Wnt pathway through AR79, a GSK3beta inhibitor, promotes prostate cancer growth in soft tissue and bone. <i>Mol Cancer Res</i> . 2013;11:1597-1610.
4.3-192	Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. <i>J Bone Miner Res</i> . 2003;18:1932-1941.
4.3-193	Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. <i>J Clin Invest</i> . 1999;104:439-446.
4.3-194	Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. <i>Bone</i> . 2007;40:1434-1446
4.3-195	Joiner DM, Less KD, Van Wieren EM, Hess D, Williams BO. Heterozygosity for an inactivating mutation in low-density lipoprotein-related receptor 6 (Lrp6) increases osteoarthritis severity in mice after ligament and meniscus injury. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2013;21:1576-1585.
4.3-196	Jolette J, Varela A, Attalla B, Smith SY, Hattersley G. Comparing the Incidence of Bone Tumors in Rats Chronically Exposed to Abaloparatide (BA058) or PTH. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; 15 September 2014; Houston, TX. 2014
4.3-197	Jolette J, Wilker CE, Smith SY, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. <i>Toxicol Pathol</i> . 2006;34:929-940.
4.3-198	Jones AR, Shusta EV. Antibodies and the blood-brain barrier. In: An Z, ed. <i>Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic</i> . Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2009;483-502.
4.3-199	Jones EA, Waldmann TA. The mechanism of intestinal uptake and transcellular transport of IgG in the neonatal rat. <i>J Clin Invest</i> . 1972;51:2916-2927.
4.3-200	Jones KB. Osteosarcomagenesis: modeling cancer initiation in the mouse. <i>Sarcoma</i> . 2011;2011:694136.
4.3-201	Jung Y, Wang J, Schneider A, et al. Regulation of SDF-1 (CXCL12) production by osteoblasts; a possible mechanism for stem cell homing. <i>Bone</i> . 2006;38:497-508.
4.3-202	Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1996;93:5512-5516.
4.3-203	Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. <i>J Mol Cell Cardiol</i> . 2004;36:57-66.
4.3-204	Kamioka H, Honjo T, Takano-Yamamoto T. A three-dimensional distribution of osteocyte processes revealed by the combination of confocal laser scanning microscopy and differential interference contrast microscopy. <i>Bone</i> . 2001;28:145-149.
4.3-205	Kanbay M, Siritopol D, Saglam M, et al. Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014;99:E1854-1861.
4.3-206	Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, Thomas DM. Translational biology of osteosarcoma. <i>Nat Rev Cancer</i> . 2014;14:722-735.
4.3-207	Kansara M, Tsang M, Kodjabachian L, et al. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. <i>J Clin Invest</i> . 2009;119:837-851.
4.3-208	Karlsson C, Dehne T, Lindahl A, et al. Genome-wide expression profiling reveals new candidate genes associated with osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2010;18:581-592.
4.3-209	Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Lories RJ, et al. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014;73:336-348.
4.3-210	Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. <i>J Cell Biol</i> . 2002;157:303-314.
4.3-211	Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. <i>Endocr Rev</i> . 2012;33:747-783.
4.3-212	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2010;49:493-507.
4.3-213	Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. <i>Bone</i> . 2005;37:148-158.
4.3-214	Kenny JR, Liu MM, Chow AT, et al. Therapeutic protein drug-drug interactions: navigating the knowledge gaps-highlights from the 2012 AAPS NBC Roundtable and IQ Consortium/FDA workshop. <i>AAPS J</i> . 2013;15:933-940.
4.3-215	Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015;30:3-23.
4.3-216	Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. <i>Nat Med</i> . 2013;19:358-363.

4.3-217	Kim BJ, Bae SJ, Lee SY, et al. TNF- α mediates the stimulation of sclerostin expression in an estrogen-deficient condition. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2012;424:170-175. (2012b)
4.3-218	Kim JA, Kang YJ, Park G, et al. Identification of a stroma-mediated Wnt/ β -catenin signal promoting self-renewal of hematopoietic stem cells in the stem cell niche. <i>Stem Cells</i> . 2009;27:1318-1329.
4.3-219	Kim K-I, Park KU, Chun EJ, et al. A Novel Biomarker of Coronary Atherosclerosis: Serum DKK1 Concentration Correlates with Coronary Artery Calcification and Atherosclerotic Plaques. <i>J Korean Med Sci</i> . 2011;26:1178-1184. (2011a)
4.3-220	Kim NH, Kim HS, Kim NG, et al. p53 and microRNA-34 are suppressors of canonical Wnt signaling. <i>Sci Signal</i> . 2011;4:ra71. (2011c)
4.3-221	Kim SW, Pajevic PD, Selig M, et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27:2075-2084. (2012a)
4.3-222	Kim TH, Bae CH, Jang EH, et al. Col1a1-cre mediated activation of β -catenin leads to aberrant dento-alveolar complex formation. <i>Anat Cell Biol</i> . 2012;45:193-202. (2012c)
4.3-223	Kim TH, Lee JY, Baek JA, et al. Constitutive stabilization of β -catenin in the dental mesenchyme leads to excessive dentin and cementum formation. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2011;412:549-555. (2011b)
4.3-224	King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. <i>Pharmacotherapy</i> . 2008;28:667-677.
4.3-225	Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating beta-catenin mutation in osteoblasts. <i>Nature</i> . 2014;506:240-244.
4.3-226	Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. <i>Nature</i> . 1999;397:315-323.
4.3-227	Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study. <i>J Heart Valve Dis</i> . 2013;22:317-325.
4.3-228	Kramann R, Kunter U, Brandenburg VM, et al. Osteogenesis of heterotopically transplanted mesenchymal stromal cells in rat models of chronic kidney disease. <i>J Bone Miner Res</i> . 2013;28:2523-2534.
4.3-229	Kramer I, Keller H, Leupin O, Kneissel M. Does osteocytic SOST suppression mediate PTH bone anabolism? <i>Trends Endocrinol Metab</i> . 2010;21:237-244.
4.3-230	Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M. Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. <i>J Bone Miner Res</i> . 2010;25:178-189.
4.3-231	Kraus VB, Feng S, Wang S, et al. Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009;60:3711-3722.
4.3-232	Krause A, Speacht T, Govey P, et al. Sarcopenia and Increased Body Fat in Sclerostin Deficient Mice [ASBMR abstract]. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29 (Suppl 1):S8.
4.3-233	Kuchler U, Schwarze UY, Dobsak T, et al. Dental and periodontal phenotype in sclerostin knockout mice. <i>Int J Oral Sci</i> . 2014;6:70-76.
4.3-234	Kuipers AL, Miljkovic I, Carr JJ, et al. Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men. <i>Atherosclerosis</i> . 2015;239:218-223.
4.3-235	Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. <i>J Biol Chem</i> . 2003;278:24113-24117.
4.3-236	Lane NE, Nevitt MC, Lui LY, de Leon P, Corr M. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007;56:3319-3325.
4.3-237	Lane TF, Leder P. Wnt-10b directs hypermorphic development and transformation in mammary glands of male and female mice. <i>Oncogene</i> . 1997;15:2133-2144.
4.3-238	Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27:2251-2258.
4.3-239	Lasco A, Morabito N, Basile G, et al. Denosumab Inhibition of RANKL and Insulin Resistance in Postmenopausal Women with Osteoporosis. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2016;98:123-128.
4.3-240	Lawal RA, Calvi LM. The niche as a target for hematopoietic manipulation and regeneration. <i>Tissue Eng Part B Rev</i> . 2011;17:415-422.
4.3-241	Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, et al. Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology, and future directions. <i>Toxicol Pathol</i> . 2010;38:1138-1166.
4.3-242	Lee MS, Kim HS, Yeon JT, et al. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway. <i>J Immunol</i> . 2009;183:3390-3399.
4.3-243	Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. <i>Cell</i> . 2007;130:456-469.
4.3-244	Lehnen SD, Gotz W, Baxmann M, Jager A. Immunohistochemical evidence for sclerostin during cementogenesis in mice. <i>Ann Anat</i> . 2012;194:415-421.
4.3-245	Leijten JC, Bos SD, Landman EB, et al. GREM1, FRZB and DKK1 mRNA levels correlate with osteoarthritis and are regulated by osteoarthritis-associated factors. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2013;15:R126.
4.3-246	Lengner CJ, Steinman HA, Gagnon J, et al. Osteoblast differentiation and skeletal development are regulated by Mdm2-p53 signaling. <i>J Cell Biol</i> . 2006;172:909-921.
4.3-247	Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? <i>Bone</i> . 2009;45:843-852.
4.3-248	Leucht P, Minear S, Ten Berge D, Nusse R, Helms JA. Translating insights from development into regenerative medicine: the function of Wnts in bone biology. <i>Semin Cell Dev Biol</i> . 2008;19:434-443.
4.3-249	Leupin O, Kramer I, Collette NM, et al. Control of the SOST bone enhancer by PTH using MEF2 transcription factors. <i>J Bone Miner Res</i> . 2007;22:1957-1967.
4.3-250	Leupin O, Piters E, Halleux C, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. <i>J Biol Chem</i> . 2011;286:19489-19500.

4.3-251	Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis</i> . 2014;6:48-57.
4.3-252	Li J, Ballim D, Rodriguez M, et al. The anti-proliferative function of the TGF-beta1 signaling pathway involves the repression of the oncogenic TBX2 by its homologue TBX3. <i>J Biol Chem</i> . 2014;289:35633-35643.
4.3-253	Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. <i>J Bone Miner Res</i> . 1999;14:969-979.
4.3-254	Li JY, Walker LD, Tyagi AM, et al. The sclerostin-independent bone anabolic activity of intermittent PTH treatment is mediated by T-cell-produced Wnt10b. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29:43-54.
4.3-255	Li X, Liu H, Qin L, et al. Determination of dual effects of parathyroid hormone on skeletal gene expression in vivo by microarray and network analysis. <i>J Biol Chem</i> . 2007;282:33086-33097.
4.3-256	Li X, Niu QT, Warmington KS, et al. Progressive increases in bone mass and bone strength in an ovariectomized rat model of osteoporosis after 26 weeks of treatment with a sclerostin antibody. <i>Endocrinology</i> . 2014;155:4785-4797.
4.3-257	Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. <i>J Bone Miner Res</i> . 2008;23:860-869.
4.3-258	Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24:578-588.
4.3-259	Lim WH, Liu B, Cheng D, et al. Wnt signaling regulates pulp volume and dentin thickness. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29:892-901.
4.3-260	Lin C, Jiang X, Dai Z, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24:1651-1661.
4.3-261	Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. <i>J Bone Miner Res</i> . 2006;21:366-373.
4.3-262	Liu C, Weng Y, Yuan T, et al. CXCL12/CXCR4 signal axis plays an important role in mediating bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. <i>Int J Med Sci</i> . 2013;10:1181-1192.
4.3-263	Liu H, Li B. p53 control of bone remodeling. <i>J Cell Biochem</i> . 2010;111:529-534.
4.3-264	Liu Y, Strecker S, Wang L, et al. Osterix-cre labeled progenitor cells contribute to the formation and maintenance of the bone marrow stroma. <i>PLoS One</i> . 2013;8:e71318.
4.3-265	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. <i>J Pharm Sci</i> . 2004;93:2645-2668.
4.3-266	Lodewyckx L, Cailotto F, Thysen S, Luyten FP, Lories RJ. Tight regulation of wingless-type signaling in the articular cartilage - subchondral bone biomechanical unit: transcriptomics in Frzb-knockout mice. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2012;14:R16-R16.
4.3-267	Lodewyckx L, Luyten FP, Lories RJ. Genetic deletion of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 increases cartilage degradation in instability-induced osteoarthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012;51:1973-1978.
4.3-268	Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. <i>Annu Rev Cell Dev Biol</i> . 2004;20:781-810.
4.3-269	Loots GG, Kneissel M, Keller H, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. <i>Genome Res</i> . 2005;15:928-935.
4.3-270	Lories RJ, Peeters J, Bakker A, et al. Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007;56:4095-4103.
4.3-271	Lories RJ, Schett G. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis. <i>Rheum Dis Clin North Am</i> . 2012;38:555-567.
4.3-272	Lotinun S, Sibonga JD, Turner RT. Evidence that the cells responsible for marrow fibrosis in a rat model for hyperparathyroidism are preosteoblasts. <i>Endocrinology</i> . 2005;146:4074-4081.
4.3-273	Loughlin J, Dowling B, Chapman K, et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2004;101:9757-9762.
4.3-274	Lucisano Valim YM, Lachmann PJ. The effect of antibody isotype and antigenic epitope density on the complement-fixing activity of immune complexes: a systematic study using chimaeric anti-NIP antibodies with human Fc regions. <i>Clin Exp Immunol</i> . 1991;84:1-8.
4.3-275	Lui JC, Nilsson O, Baron J. Recent Insights into the Regulation of the Growth Plate. <i>J Mol Endocrinol</i> . 2014;53:T1-T9.
4.3-276	Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. <i>Nature</i> . 1997;386:78-81.
4.3-277	Ma B, Landman EB, Miclea RL, et al. WNT signaling and cartilage: of mice and men. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2013;92:399-411.
4.3-278	Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2006;21:855-864.
4.3-279	Mackie EJ, Tatarczuch L, Mirams M. The skeleton: a multi-functional complex organ: the growth plate chondrocyte and endochondral ossification. <i>J Endocrinol</i> . 2011;211:109-121.
4.3-280	Madden SL, Galella EA, Riley D, Bertelsen AH, Beaudry GA. Induction of cell growth regulatory genes by p53. <i>Cancer Res</i> . 1996;56:5384-5390.
4.3-281	Mahjoub Z, Jean S, Leclerc JT, et al. Incidence and Characteristics of Atypical Femoral Fractures: Clinical and Geometrical Data. <i>J Bone Miner Res</i> . 2016;31:767-776.

4.3-282	Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. <i>Am J Reprod Immunol</i> . 1996;36:248-255.
4.3-283	Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. <i>Science</i> . 2007;315:1278-1282.
4.3-284	Manilay JO, Zouali M. Tight relationships between B lymphocytes and the skeletal system. <i>Trends Mol Med</i> . 2014;20:405-412.
4.3-285	Mansour A, Anginot A, Mancini SJ, et al. Osteoclast activity modulates B-cell development in the bone marrow. <i>Cell Res</i> . 2011;21:1102-1115.
4.3-286	Mao W, Wordinger RJ, Clark AF. Functional analysis of disease-associated polymorphism LRP5.Q89R. <i>Mol Vis</i> . 2011;17:894-902.
4.3-287	Maran A, Riester S, Shogren K, Evans G, Yaszemski M. Increased Sclerostin Levels in Osteosarcoma. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; 15 October 2012; Minneapolis, MN. 2012.
4.3-288	Marenzana M, Vugler A, Moore A, Robinson M. Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2013;15:R125.
4.3-289	Mariani E, Pulsatelli L, Facchini A. Signaling pathways in cartilage repair. <i>Int J Mol Sci</i> . 2014;15:8667-8698.
4.3-290	Martel-Pelletier J, Pelletier JP. New insights into the major pathophysiological processes responsible for the development of osteoarthritis. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2005;34:6-8.
4.3-291	Martin JW, Squire JA, Zielenska M. The Genetics of Osteosarcoma. <i>Sarcoma</i> . 2012;2012:11.
4.3-292	Marulanda J, Gao C, Roman H, Henderson JE, Murshed M. Prevention of arterial calcification corrects the low bone mass phenotype in MGP-deficient mice. <i>Bone</i> . 2013;57:499-508.
4.3-293	McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. <i>N Engl J Med</i> . 2001;344:333-340.
4.3-294	McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. <i>N Engl J Med</i> . 2014;370:412-420.
4.3-295	McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, et al. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. <i>Bone</i> . 2008;43:653-662.
4.3-296	Meling T, Nawab A, Harboe K, Fosse L. Atypical femoral fractures in elderly women: a fracture registry-based cohort study. <i>Bone Joint J</i> . 2014;96-B:1035-1040.
4.3-297	Mendelson A, Frenette PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. <i>Nat Med</i> . 2014;20:833-846.
4.3-298	Mendoza-Villanueva D, Zeef L, Shore P. Metastatic breast cancer cells inhibit osteoblast differentiation through the Runx2/CBFBeta-dependent expression of the Wnt antagonist, sclerostin. <i>Breast Cancer Res</i> . 2011;13:R106.
4.3-299	Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. <i>Cardiovasc Res</i> . 2013;100:472-480.
4.3-300	MHLW/FSA Notification No. 0308/3, dated 8 March 2013.
4.3-301	Min JL, Meulenbelt I, Riyazi N, et al. Association of the Frizzled-related protein gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005;52:1077-1080.
4.3-302	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. <i>J Immunol Methods</i> . 2004 Jun;289(1-2):1-16.
4.3-303	Modder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. <i>J Bone Miner Res</i> . 2011;26:373-379.
4.3-304	Moe SM, Chen NX, Newman CL, et al. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodystrophy. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015;30:499-509.
4.3-305	Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Martín A, et al. Atherosclerotic Disease in Type 2 Diabetes Is Associated With an Increase in Sclerostin Levels. <i>Diabetes Care</i> . 2013;36:1667-1674.
4.3-306	Morena M, Jaussent I, Dupuy AM, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2015;30:1345-1356.
4.3-307	Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. <i>Nature</i> . 2014;505:327-334.
4.3-308	Moyses RM, Jamal SA, Gracioli FG, dos Reis LM, Elias RM. Can we compare serum sclerostin results obtained with different assays in hemodialysis patients? <i>Int Urol Nephrol</i> . 2015;47:847-850.
4.3-309	Naka T, Yokose S. Spatiotemporal expression of sclerostin in odontoblasts during embryonic mouse tooth morphogenesis. <i>J Endod</i> . 2011;37:340-345.
4.3-310	Nemeth MJ, Mak KK, Yang Y, Bodine DM. beta-Catenin expression in the bone marrow microenvironment is required for long-term maintenance of primitive hematopoietic cells. <i>Stem Cells</i> . 2009;27:1109-1119.
4.3-311	NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. <i>JAMA</i> . 2001;285:6:785-795.
4.3-312	Nioi P, Taylor S, Hu R, et al. Transcriptional Profiling of Laser Capture Microdissected Subpopulations of the Osteoblast Lineage Provides Insight Into the Early Response to Sclerostin Antibody in Rats. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015.
4.3-313	Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. <i>Cell</i> . 1982;31:99-109.
4.3-314	Ogawa T, Yamagiwa H, Hayami T, et al. Human PTH (1-34) induces longitudinal bone growth in rats. <i>J Bone Miner Metab</i> . 2002;20:83-90.

4.3-315	Oh H, Chun CH, Chun JS. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. <i>Arthritis Rheum</i> . 2012;64:2568-2578.
4.3-316	Oh IH, Humphries RK. Concise review: Multidimensional regulation of the hematopoietic stem cell state. <i>Stem Cells</i> . 2012;30:82-88.
4.3-317	Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H, et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. <i>Immunity</i> . 2010;33:387-399.
4.3-318	Ominsky MS, Brown DL, Van G, et al. Differential temporal effects of sclerostin antibody and parathyroid hormone on cancellous and cortical bone and quantitative differences in effects on the osteoblast lineage in young intact rats. <i>Bone</i> . 2015;81:380-391.
4.3-319	Ominsky MS, Niu QT, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29:1424-1430.
4.3-320	Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. <i>J Bone Miner Res</i> . 2011;26:19-26.
4.3-321	Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, et al. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2009;20:528-535.
4.3-322	Panaroni C, Wu JY. Interactions Between B Lymphocytes and the Osteoblast Lineage in Bone Marrow. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2013;93:261-268.
4.3-323	Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27:694-701.
4.3-324	Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. <i>Osteoporos Int</i> . 2015;26:2773-2783.
4.3-325	Papapoulos S, Makras P. Selection of antiresorptive or anabolic treatments for postmenopausal osteoporosis. <i>Nat Clin Pract Endocrinol Metab</i> . 2008;4:514-523.
4.3-326	Paszy C, Turner CH, Robinson MK. Sclerostin: A gem from the genome leads to bone-building antibodies. <i>J Bone Miner Res</i> . 2010;25:1897-1904.
4.3-327	Pelletier S, Confavreux CB, Haesebaert J, et al. Serum sclerostin: the missing link in the bone-vessel cross-talk in hemodialysis patients? <i>Osteoporos Int</i> . 2015;26:2165-2174.
4.3-328	Pelletier S, Dubourg L, Carlier M-C, Hadj-Aissa A, Fouque D. The Relation between Renal Function and Serum Sclerostin in Adult Patients with CKD. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2013;8:819-823.
4.3-329	Pentšuk N and van der Laan JW, An Interspecies Comparison of Placental Antibody Transfer: New Insights into Developmental Toxicity Testing of Monoclonal Antibodies. <i>Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology</i> , 86 (2009), 328-44.
4.3-330	Pi M, Wu Y, Quarles LD. GPRC6A mediates responses to osteocalcin in beta-cells in vitro and pancreas in vivo. <i>J Bone Miner Res</i> . 2011;26:1680-1683.
4.3-331	Piec I, Washbourne C, Tang J, et al. How Accurate is Your Sclerostin Measurement? Comparison Between Three Commercially Available Sclerostin ELISA Kits. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2016;98:546-555.
4.3-332	Pikilidou M, Yavropoulou M, Antoniou M, Yovos J. The Contribution of Osteoprogenitor Cells to Arterial Stiffness and Hypertension. <i>J Vasc Res</i> . 2015;52:32-40.
4.3-333	Pitsillides AA, Beier F. Cartilage biology in osteoarthritis--lessons from developmental biology. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2011;7:654-663.
4.3-334	Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2009;94:827-832.
4.3-335	Poduslo JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1994;91:5705-5709.
4.3-336	Polakis P. The many ways of Wnt in cancer. <i>Curr Opin Genet Dev</i> . 2007;17:45-51.
4.3-337	Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. <i>FASEB J</i> . 2005;19:1842-1844.
4.3-338	Pottenger LA, Phillips FM, Draganich LF. The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees. <i>Arthritis Rheum</i> . 1990;33:853-858.
4.3-339	Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2000;85:2197-2202.
4.3-340	Prideaux M, Loveridge N, Pitsillides AA, Farquharson C. Extracellular matrix mineralization promotes E11/gp38 glycoprotein expression and drives osteocytic differentiation. <i>PLoS One</i> . 2012;7:e36786.
4.3-341	Qian H, Buza-Vidas N, Hyland CD, et al. Critical role of thrombopoietin in maintaining adult quiescent hematopoietic stem cells. <i>Cell Stem Cell</i> . 2007;1:671-684.
4.3-342	Qin L, Li X, Ko JK, Partridge NC. Parathyroid hormone uses multiple mechanisms to arrest the cell cycle progression of osteoblastic cells from G1 to S phase. <i>J Biol Chem</i> . 2005;280:3104-3111.
4.3-343	Qureshi AR, Olason H, Witasp A, et al. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. <i>Kidney Int</i> . 2015.
4.3-344	Rankin EB, Wu C, Khatri R, et al. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. <i>Cell</i> . 2012;149:63-74.
4.3-345	Rauch F, Adachi R. Sclerostin: More than a bone formation brake. <i>Sci Transl Med</i> . 2016;8:330fs337.
4.3-346	Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008;67:683-688.
4.3-347	Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. <i>J Bone Miner Res</i> . 2004;19:1628-1633.

4.3-348	Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, et al. An evaluation of chronic 6- and 12-month rat toxicology studies as predictors of 2-year tumor outcome. <i>Vet Pathol</i> . 2010;47:614-629.
4.3-349	Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2012;11:234-250.
4.3-350	Reichsman F, Smith L, Cumberledge S. Glycosaminoglycans can modulate extracellular localization of the wingless protein and promote signal transduction. <i>J Cell Biol</i> . 1996;135:819-827.
4.3-351	Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. <i>J Bone Miner Res</i> . 2010;25:2256-2265.
4.3-352	Ren B, Cam H, Takahashi Y, et al. E2F integrates cell cycle progression with DNA repair, replication, and G(2)/M checkpoints. <i>Genes Dev</i> . 2002;16:245-256.
4.3-353	Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. <i>J Biol Chem</i> . 2008;283:5866-5875.
4.3-354	Roelink H, Wagenaar E, Lopes da Silva S, Nusse R. Wnt-3, a gene activated by proviral insertion in mouse mammary tumors, is homologous to int-1/Wnt-1 and is normally expressed in mouse embryos and adult brain. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1990;87:4519-4523.
4.3-355	Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, et al. High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression. <i>Bone</i> . 2010;46:121-128.
4.3-356	Ross RD, Edwards LH, Acerbo AS, et al. Bone matrix quality following sclerostin antibody treatment. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29:1597-1607.
4.3-357	Roudier M, Li X, Niu QT, et al. Sclerostin is expressed in articular cartilage but loss or inhibition does not affect cartilage remodeling during aging or following mechanical injury. <i>Arthritis Rheum</i> . 2013;65:721-731.
4.3-358	Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 2009;67:2-12.
4.3-359	Ryan ZC, Ketha H, McNulty MS, et al. Sclerostin alters serum vitamin D metabolite and fibroblast growth factor 23 concentrations and the urinary excretion of calcium. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2013;110:6199-6204.
4.3-360	Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27:1757-1772.
4.3-361	Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> . 2015;6:185-193.
4.3-362	Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB. Osteoarthritis: a tale of three tissues. <i>Bull NYU Hosp Jt Dis</i> . 2008;66:244-250.
4.3-363	Sato AY, Cregor M, Delgado-Calle J, et al. Protection from Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Anti-Catabolic Signaling in the Absence of Sost/Sclerostin. <i>J Bone Miner Res</i> . 2016.
4.3-364	Savage SA, Mirabello L, Wang Z, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for osteosarcoma. <i>Nat Genet</i> . 2013;45:799-803.
4.3-365	Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. <i>Bone</i> . 2012;51:249-257.
4.3-366	Schett G, Bozec A. Removing the bone brake. <i>Cell Metab</i> . 2014;20:394-395.
4.3-367	Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> . 2010;24:363-371.
4.3-368	Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaelsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. <i>Acta Orthop</i> . 2015;86:100-107.
4.3-369	Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaelsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. <i>N Engl J Med</i> . 2014;371:974-976.
4.3-370	Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. <i>J Bone Miner Res</i> . 2013;28:1348-1354.
4.3-371	Scimeca JC, Franchi A, Trojani C, et al. The gene encoding the mouse homologue of the human osteoclast-specific 116-kDa V-ATPase subunit bears a deletion in osteosclerotic (oc/oc) mutants. <i>Bone</i> . 2000;26:207-213.
4.3-372	Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2008;47 Suppl 4:iv2-8.
4.3-373	Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. <i>Int J Womens Health</i> . 2015;7:565-580.
4.3-374	Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. <i>J Bone Miner Res</i> . 2014;29:1-24.
4.3-375	Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. <i>J Bone Miner Res</i> . 2010;25:2267-2294.
4.3-376	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products J Pharm Biomed Anal Vol 48:5:1267-81 (2008)
4.3-377	Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, et al. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. <i>J Clin Invest</i> . 2005;115:1210-1220.
4.3-378	Sharma AR, Jagga S, Lee S-S, Nam J-S. Interplay between Cartilage and Subchondral Bone Contributing to Pathogenesis of Osteoarthritis. <i>Int J Mol Sci</i> . 2013;14:19805-19830.

4.3-379	Shemesh J, Motro M, Morag-Koren N, et al. Coronary artery calcification predicts long-term mortality in hypertensive adults. <i>Am J Hypertens</i> . 2011;24:681-686.
4.3-380	Shen J, Li S, Chen D. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis. <i>Bone Research</i> . 2014;2:14002.
4.3-381	Shimizu T, Ishikawa T, Sugihara E, et al. c-MYC overexpression with loss of Ink4a/Arf transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma accompanied by loss of adipogenesis. <i>Oncogene</i> . 2010;29:5687-5699.
4.3-382	Shin Y, Huh YH, Kim K, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 governs Wnt-mediated osteoarthritic cartilage destruction. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2014;16:R37.
4.3-383	Sims NA. Bone: Does anti-sclerostin therapy promote inflammation in rheumatoid arthritis? <i>Nat Rev Endocrinol</i> . 2016;12:314-316.
4.3-384	Sinder BP, Salemi JD, Ominsky MS, et al. Rapidly growing Brl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta improves bone mass and strength with sclerostin antibody treatment. <i>Bone</i> . 2015;71:115-123.
4.3-385	Sistare FD, Morton D, Alden C, et al. An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. <i>Toxicol Pathol</i> . 2011;39:716-744.
4.3-386	Song JL, Nigam P, Tektas SS, Selva E. microRNA regulation of Wnt signaling pathways in development and disease. <i>Cell Signal</i> . 2015;27:1380-1391.
4.3-387	Spatz JM, Ellman R, Cloutier AM, et al. Sclerostin antibody inhibits skeletal deterioration due to reduced mechanical loading. <i>J Bone Miner Res</i> . 2013;28:865-874.
4.3-388	Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2005;7:R625-633.
4.3-389	Staehling-Hampton K, Proll S, Paepers BW, et al. A 52-kb deletion in the SOST-MEOX1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population. <i>Am J Med Genet</i> . 2002;110:144-152.
4.3-390	Staines KA, Madi K, Mirczuk SM, et al. Endochondral Growth Defect and Deployment of Transient Chondrocyte Behaviors Underlie Osteoarthritis Onset in a Natural Murine Model. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016;68:880-891.
4.3-391	Steiniche T, Eriksen EF, Kudsk H, Mosekilde L, Melsen F. Reconstruction of the formative site in trabecular bone by a new, quick, and easy method. <i>Bone</i> . 1992;13:147-152.
4.3-392	Stephen LX, Hamersma H, Gardner J, Beighton P. Dental and oral manifestations of sclerosteosis. <i>Int Dent J</i> . 2001;51:287-290.
4.3-393	Stier S, Ko Y, Forkert R, et al. Osteopontin is a hematopoietic stem cell niche component that negatively regulates stem cell pool size. <i>J Exp Med</i> . 2005;201:1781-1791.
4.3-394	Stok KS, Pelled G, Zilberman Y, et al. Revealing the interplay of bone and cartilage in osteoarthritis through multimodal imaging of murine joints. <i>Bone</i> . 2009;45:414-422.
4.3-395	Suen PK, He YX, Chow DH, et al. Sclerostin monoclonal antibody enhanced bone fracture healing in an open osteotomy model in rats. <i>J Orthop Res</i> . 2014;32:997-1005.
4.3-396	Szule P, Bertholon C, Borel O, Marchand F, Chapurlat R. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis from the MINOS study. <i>J Bone Miner Res</i> . 2013;28:855-864.
4.3-397	Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M, Miki T, Fujita T. A pilot case-control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. <i>Osteoporos Int</i> . 2010;21:815-825.
4.3-398	Takamatsu A, Ohkawara B, Ito M, et al. Verapamil protects against cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/beta-catenin signaling. <i>PLoS One</i> . 2014;9:e92699.
4.3-399	Tamamura Y, Otani T, Kanatani N, et al. Developmental regulation of Wnt/beta-catenin signals is required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification. <i>J Biol Chem</i> . 2005;280:19185-19195.
4.3-400	Tamminen IS, Yli-Kyyny T, Isaksson H, et al. Incidence and bone biopsy findings of atypical femoral fractures. <i>J Bone Miner Metab</i> . 2013;31:585-594.
4.3-401	Tamura M, Nemoto E, Sato MM, Nakashima A, Shimauchi H. Role of the Wnt signaling pathway in bone and tooth. <i>Front Biosci (Elite Ed)</i> . 2010;2:1405-1413.
4.3-402	Tamura M, Sato MM, Nashimoto M. Regulation of CXCL12 expression by canonical Wnt signaling in bone marrow stromal cells. <i>Int J Biochem Cell Biol</i> . 2011;43:760-767.
4.3-403	Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. <i>Br J Oral Maxillofac Surg</i> . 2010;48:221-223.
4.3-404	Taylor S, Ominsky MS, Hu R, et al. Time-dependent cellular and transcriptional changes in the osteoblast lineage associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. <i>Bone</i> . 2016;84:148-159.
4.3-405	Teichtahl AJ, Wluka AE, Wijethilake P, et al. Wolff's law in action: a mechanism for early knee osteoarthritis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2015;17:207.
4.3-406	Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. <i>Nat Rev Endocrinol</i> . 2012;8:529-543.
4.3-407	Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, et al. Multilineage potential of cells from the artery wall. <i>Circulation</i> . 2003;108:2505-2510.
4.3-408	Tokoyoda K, Egawa T, Sugiyama T, Choi BI, Nagasawa T. Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. <i>Immunity</i> . 2004;20:707-718.
4.3-409	Toolan BC, Shea M, Myers ER, et al. Effects of 4-amino-1-hydroxybutylidene bisphosphonate on bone biomechanics in rats. <i>J Bone Miner Res</i> . 1992;7:1399-1406.

4.3-410	Toulis KA, Nirantharakumar K, Ryan R, Marshall T, Hemming K. Bisphosphonates and glucose homeostasis: a population-based, retrospective cohort study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015;100:1933-1940.
4.3-411	Triguero D, Buciak JB, Yang J, Partridge WM. Blood-brain barrier transport of cationized immunoglobulin G: enhanced delivery compared to native protein. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1989;86:4761-4765.
4.3-412	Tu X, Delgado-Calle J, Condon KW, et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/ β -catenin signaling in bone. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2015;112:E478-E486.
4.3-413	Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010;69:592-597.
4.3-414	Ueland T, Otterdal K, Lekva T, et al. Dickkopf-1 Enhances Inflammatory Interaction Between Platelets and Endothelial Cells and Shows Increased Expression in Atherosclerosis. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2009;29:1228-1234.
4.3-415	Ulrich-Vinther M, Andreassen T.T, Osteoprotegerin Treatment Impairs Remodeling and Apparent Material Properties of Callus Tissue without Influencing Structural Fracture Strength, <i>Calcif Tissue Int.</i> , 2005; 76: 280-286.
4.3-416	Urano T, Shiraki M, Narusawa K, et al. Q89R polymorphism in the LDL receptor-related protein 5 gene is associated with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> . 2007;32:25-29.
4.3-417	Urech DM, Feige U, Ewert S, et al. Anti-inflammatory and cartilage-protecting effects of an intra-articularly injected anti-TNF {alpha} single-chain Fv antibody (ESBA105) designed for local therapeutic use. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010;69:443-449.
4.3-418	US Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: Statistical Aspects of the Design, Analysis and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079272.pdf . Accessed 17 March 2016.
4.3-419	US Food and Drug Administration. Forteo [teriparatide (rDNA origin)] Injection Drug Approval Package. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-318_Forteo.cfm . Accessed 24 May 2016.
4.3-420	US Food and Drug Administration. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM153182.pdf . Accessed 24 May 2016.
4.3-421	Vahle JL, Long GG, Sandusky G, et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. <i>Toxicol Pathol</i> . 2004;32:426-438.
4.3-422	Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. <i>Toxicol Pathol</i> . 2002;30:312-321.
4.3-423	Valdes AM, Lories RJ, van Meurs JB, et al. Variation at the ANP32A gene is associated with risk of hip osteoarthritis in women. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009;60:2046-2054.
4.3-424	Valdes AM, Loughlin J, Timms KM, et al. Genome-wide association scan identifies a prostaglandin-endoperoxide synthase 2 variant involved in risk of knee osteoarthritis. <i>Am J Hum Genet</i> . 2008;82:1231-1240.
4.3-425	van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. <i>Development</i> . 2009;136:3205-3214.
4.3-426	van Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA, et al. Sclerostin in mineralized matrices and van Buchem disease. <i>J Dent Res</i> . 2009;88:569-574.
4.3-427	van Bezooijen RL, Deruiter MC, Vilain N, et al. SOST expression is restricted to the great arteries during embryonic and neonatal cardiovascular development. <i>Dev Dyn</i> . 2007;236:606-612.
4.3-428	van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. <i>J Exp Med</i> . 2004;199:805-814.
4.3-429	Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Scintigraphic evaluation of mandibular bone turnover in patients with solid tumors receiving zoledronic acid. <i>Oral Oncol</i> . 2010;46:214-218.
4.3-430	van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2007;15:237-244.
4.3-431	van Dinther M, Zhang J, Weidauer SE, et al. Anti-Sclerostin antibody inhibits internalization of Sclerostin and Sclerostin-mediated antagonism of Wnt/LRP6 signaling. <i>PLoS One</i> . 2013;8:e62295.
4.3-432	Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. <i>Am J Hum Genet</i> . 1998;62:391-399.
4.3-433	van Lent PL, van den Berg WB, Schalkwijk J, van de Putte LB, van den Bersselaar L. The impact of protein size and charge on its retention in articular cartilage. <i>J Rheumatol</i> . 1987;14:798-805.
4.3-434	van Lent PL, van den Bersselaar L, Grutters GJ, van den Berg WB. Fate of antigen after intravenous and intraarticular injection into mice. Role of molecular weight and charge. <i>J Rheumatol</i> . 1989;16:1295-1303.
4.3-435	van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. <i>J Bone Miner Res</i> . 2011;26:2804-2811.
4.3-436	van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, et al. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. <i>J Bone Miner Res</i> . 2013;28:848-854.
4.3-437	van Tienen FH, Laeremans H, van der Kallen CJ, Smeets HJ. Wnt5b stimulates adipogenesis by activating PPARgamma, and inhibiting the beta-catenin dependent Wnt signaling pathway together with Wnt5a. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2009;387:207-211.
4.3-438	Vanhoenacker FM, Balemans W, Tan GJ, et al. Van Buchem disease: lifetime evolution of radioclinical features. <i>Skeletal Radiol</i> . 2003;32:708-718.
4.3-439	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. <i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> . 2008;58:72-76.
4.3-440	Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, et al. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. <i>J Biol Chem</i> . 2009;284:10890-10900.

4.3-441	Viaene L, Behets GJ, Claes K, et al. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2013;28:3024-3030.
4.3-442	Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. <i>Front Immunol</i> . 2014;5:520.
4.3-443	Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNFalpha induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24:1434-1449.
4.3-444	Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2007;92:771-778.
4.3-445	Waldman T, Kinzler KW, Vogelstein B. p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. <i>Cancer Res</i> . 1995;55:5187-5190.
4.3-446	Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. <i>Prog Allergy</i> . 1969;13:1-110.
4.3-447	Walker RA, Bedford ME, Lovejoy CO, Yee WD. Bones of the Postcranial Skeleton: The Vertebral Column. In: Walker RA, Yee WD, Lovejoy CO, eds. <i>Skeletal and Developmental Anatomy for Students of Chiropractic</i> . Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2002; 90-91.
4.3-448	Walkley CR, Qudsi R, Sankaran VG, et al. Conditional mouse osteosarcoma, dependent on p53 loss and potentiated by loss of Rb, mimics the human disease. <i>Genes Dev</i> . 2008;22:1662-1676.
4.3-449	Wan M, Yang C, Li J, et al. Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related protein 6. <i>Genes Dev</i> . 2008;22:2968-2979.
4.3-450	Wang M, Shen J, Jin H, et al. Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2011;1240:61-69.
4.3-451	Wang X, Kua HY, Hu Y, et al. p53 functions as a negative regulator of osteoblastogenesis, osteoblast-dependent osteoclastogenesis, and bone remodeling. <i>J Cell Biol</i> . 2006;172:115-125.
4.3-452	Warncke M, Calzascia T, Coulot M, et al. Different adaptations of IgG effector function in human and nonhuman primates and implications for therapeutic antibody treatment. <i>J Immunol</i> . 2012;188:4405-4411.
4.3-453	Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, et al. Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)). <i>J Toxicol Sci</i> . 2012;37:617-629.
4.3-454	Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. <i>Sci Transl Med</i> . 2016;8:330ra335.
4.3-455	Weng LH, Wang CJ, Ko JY, et al. Inflammation induction of Dickkopf-1 mediates chondrocyte apoptosis in osteoarthritic joint. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2009;17:933-943.
4.3-456	Weng LH, Wang CJ, Ko JY, Sun YC, Wang FS. Control of Dkk-1 ameliorates chondrocyte apoptosis, cartilage destruction, and subchondral bone deterioration in osteoarthritic knees. <i>Arthritis Rheum</i> . 2010;62:1393-1402.
4.3-457	Willert K, Brown JD, Danenberg E, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. <i>Nature</i> . 2003;423:448-452.
4.3-458	Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2008;7:491-512.
4.3-459	Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. <i>EMBO J</i> . 2003;22:6267-6276.
4.3-460	Witte F, Bernatik O, Kirchner K, et al. Negative regulation of Wnt signaling mediated by CK1-phosphorylated Dishevelled via Ror2. <i>FASEB J</i> . 2010;24:2417-2426.
4.3-461	Wronski TJ, Yen CF, Qi H, Dann LM. Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. <i>Endocrinology</i> . 1993;132:823-831.
4.3-462	Yang CY, Chang ZF, Chau YP, et al. Circulating Wnt/beta-catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2015;30:1356-1363.
4.3-463	Yorgan TA, Peters S, Jeschke A, et al. The Anti-Osteoanabolic Function of Sclerostin Is Blunted in Mice Carrying a High Bone Mass Mutation of Lrp5. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015;30:1175-1183.
4.3-464	Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. <i>Cell Stem Cell</i> . 2007;1:685-697.
4.3-465	Yoshioka Y, Ono M, Maeda A, et al. CCN4/WISP-1 positively regulates chondrogenesis by controlling TGF-beta3 function. <i>Bone</i> . 2016;83:162-170.
4.3-466	Yu DG, Yu B, Mao YQ, et al. Efficacy of zoledronic acid in treatment of teoarthritis is dependent on the disease progression stage in rat medial meniscal tear model. <i>Acta Pharmacol Sin</i> . 2012;33:924-934.
4.3-467	Yu VW, Lymperi S, Ferraro F, Scadden DT. Transcriptome comparison of distinct osteolineage subsets in the hematopoietic stem cell niche using a triple fluorescent transgenic mouse model. <i>Genom Data</i> . 2015;5:318-319.
4.3-468	Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. <i>Neurotherapeutics</i> . 2013;10:459-472.
4.3-469	Yuen HF, Chan YP, Cheung WL, et al. The prognostic significance of BMP-6 signaling in prostate cancer. <i>Mod Pathol</i> . 2008;21:1436-1443.
4.3-470	Yuen HF, McCrudden CM, Grills C, et al. Combinatorial use of bone morphogenetic protein 6, noggin and SOST significantly predicts cancer progression. <i>Cancer Sci</i> . 2012;103:1145-1154.
4.3-471	Zhang Y, Sheu TJ, Hoak D, et al. CCN1 Regulates Chondrocyte Maturation and Cartilage Development. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015.
4.3-472	Zhao L, Shang EY, Sahajwalla CG. Application of pharmacokinetics-pharmacodynamics/clinical response modeling and simulation for biologics drug development. <i>J Pharm Sci</i> . 2012;101:4367-4382.
4.3-473	Zhou H, Davis HM. Risk-based strategy for the assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions for therapeutic monoclonal antibodies. <i>Drug Discov Today</i> . 2009;14:891-898.

4.3-474	Zhu D, Mackenzie NC, Millan JL, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. <i>PLoS One</i> . 2011;6:e19595.
4.3-475	Zhu J, Garrett R, Jung Y, et al. Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells. <i>Blood</i> . 2007;109:3706-3712.
4.3-476	Zhu M, Chen M, Zuscik M, et al. Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008;58:2053-2064.
4.3-477	Zhu M, Tang D, Wu Q, et al. Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24:12-21.
4.3-478	Zhu S, Chen K, Lan Y, et al. Alendronate protects against articular cartilage erosion by inhibiting subchondral bone loss in ovariectomized rats. <i>Bone</i> . 2013;53:340-349.
4.3-479	Rockel JS, Yu C, et al. Hedgehog inhibits β -catenin activity in synovial joint development and osteoarthritis. <i>The Journal of Clinical Investigation</i> 2016;126(5):1649–1663.
4.3-480	Ominsky MS, Boyce RW, Li X, et al. Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis. <i>Bone</i> 2017; 96: 63-75

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR)	試験実施場所	評価・参考
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.1.2-1 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 2010277 - An Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel Group Study to Assess the Bioequivalence of Romosozumab (AMG 785) Following Subcutaneous Administration of 90 mg/mL Concentration Versus 70 mg/mL Concentration in Healthy Subjects	Amgen	2010/2010/2010	USA	参考
5.3.1.2-2 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 2010197 - An Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel Group Study to Assess the Bioequivalence of Romosozumab (AMG 785) 210 mg Subcutaneous Dose Using Drug Substance Produced at Amgen Thousand Oaks versus at Amgen Rhode Island in Healthy Subjects	Amgen	2010/2010/2010	等	評価
5.3.1.2-3 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 2011180 - An Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel Group Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of AMG 785 Following Subcutaneous Administration of 120 mg/mL Concentration Versus 70 mg/mL Concentration	Amgen	2010/2010/2010	USA	参考
5.3.1.2-4 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 2010418 - An Open-label, Randomized, Single-dose, Parallel Group Study to Assess the Bioequivalence of 90 mg/mL Romosozumab (AMG 785) When Delivered Subcutaneously Using a Prefilled Syringe Versus an Autoinjector in Healthy Subjects	Amgen	2010/2010/2010	等	参考
5.3.1.2-5	Study 2010274 - An Open-label, Randomized, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 785 Administered as a Single 3-mL (70 mg/mL) Subcutaneous Infusion or Three 1-mL Pre-filled Syringe Injections (70 mg/mL) in Healthy Subjects and to Characterize the Inline Pressure of a 3-mL Subcutaneous Infusion of AMG 785 in Older Women	Amgen	2010/2010/2010	USA 等	参考

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.1.4-1	Study 108298 - METHOD VALIDATION FOR DETERMINATION OF AMG 785 IN HUMAN SERUM	■. ■■■■	■/■/20■■ (Date of report)	Amgen Inc., Thousand Oaks, CA	参考
5.3.1.4-2	Study 108763 - VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF AMG 785 IN HUMAN SERUM	■. ■■■■	■/■/20■■ - ■/■/20■■	■■, ■■■■, ■■■■	参考
5.3.1.4-3	Study 117101 - Quantification of AMG 785 in Human Serum by ELISA	■. ■■■■	■/■/20■■ - ■/■/20■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, India	参考

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.3.1-1	Study 20060220 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Ascending Single-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 785 in Healthy Men and Postmenopausal Women	Amgen	12/13/2006-07/06/2007	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	評価
5.3.3.1-2	Study 20090378 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 785 in Healthy Postmenopausal Japanese Women	Amgen	05/03/2010-11/17/2010	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ 等	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.3.2-1	Study 20060221 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 785 in Healthy Men and Postmenopausal Women With Low Bone Mass	Amgen	11/14/2007-12/02/2008	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ 等	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.3.3-1	Study 20110227 - A Phase 1, Open-label, Single-dose Study of Romosozumab (AMG 785) Administered Subcutaneously to Healthy Subjects and Subjects with Stage 4 Renal Impairment or Stage 5 Renal Impairment Requiring Hemodialysis	Amgen	04/22/2013-02/19/2014	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, ■■■■, ■■■■, USA 等	参考

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.3.5-1	Study 119384A - POPULATION PHARMACOKINETICS REPORT: Population Pharmacokinetic Analysis for Romosozumab in Healthy Volunteers and Postmenopausal Women	Amgen	■/■/20■ (Date of report)	—	参考
5.3.3.5-2	Study 119384B - DOSE-BMD MODELING REPORT: Effect of Romosozumab Dose Regimens on the Time Course of Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Amgen	■/■/20■ (Date of report)	—	参考
5.3.3.5-3	Study 119384C - Effect of Romosozumab Concentrations on the Time Course of Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women with Osteoporosis	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■	■/■/20■ (Date of report)	—	参考

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.4.2-1	Study 2010223 - A Randomized Study to Evaluate Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Transitioning From Alendronate to a Single Subcutaneous Dose of AMG 785 in Postmenopausal Women with Low Bone Mass	Amgen	11/1/2011-11/1/2011	USA, Japan 等	評価
5.3.4.2-2	Study 20090153 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effect of AMG 785 on Parameters of Bone Quality of the Forearm Using pQCT in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density	Amgen	08/18/2009-08/19/2010	USA, Japan, Korea	参考
5.3.4.2-3	Study 20110253 - An Open-label, Randomized Study to Estimate the Percent Change From Baseline in Lumbar Spine Bone Mineral Density After 3 Months of AMG 785 Administration in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density Previously Treated With Alendronate	Amgen	03/30/2012-11/21/2012	USA, Japan, Korea, USA 等	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.5.1-1 Primary analysis Final analysis	Study 20070337 - A Multicenter, International, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Amgen	03/15/2012-12/14/2015	██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Argentina 等	評価

5.3.5.1-2 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 20060326 - A Randomized, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AMG 785 in the Treatment of Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density	Amgen	06/03/2009-03/21/2016	[REDACTED], [REDACTED], USA 等	評価
5.3.5.1-3 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 20101291 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Romosozumab in the Treatment of Japanese Women With Postmenopausal Osteoporosis	Amgen	10/12/2012-06/17/2015	[REDACTED] 等	評価
5.3.5.1-4	Study 20120156 - A Multicenter, Randomized, Multiple dose Phase 3 Study to Evaluate the Noninferiority of Romosozumab at a 90 mg/mL Concentration Compared With a 70 mg/mL Concentration in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Amgen	12/03/2013-12/08/2014	[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Czech Republic 等	評価
5.3.5.1-5	Study 20080289- An Open-label, Randomized, Teriparatide-controlled Study to Evaluate the Effect of Treatment With Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Bisphosphonate Therapy	Amgen	01/31/2013-04/23/2015	[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Argentina 等	評価
5.3.5.1-6 Complete full CSR Supplemental CSR	Study 20110174 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Romosozumab With Placebo in Men With Osteoporosis	Amgen	06/16/2014-04/20/2016	[REDACTED], [REDACTED] 等	評価
5.3.5.1-7 Primary Analysis Final report	Study 20110142 - A Multicenter, International, Randomized, Double-blind, Alendronate-controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Romosozumab in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis	Amgen	05/04/2012-06/29/2017	[REDACTED], [REDACTED], USA 等	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号		著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy	—	—	—	—
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy - Japan	—	—	—	—
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety	—	—	—	—
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Safety - Japan	—	—	—	—
5.3.5.3-5	Romosozumab Integrated Immunogenicity Report Biologic License Application	Amgen	■/■/20■ (Date of report)	—	—
5.3.5.3-6	Romosozumab Integrated Immunogenicity Report Biologic License Application (Japan)	Amgen	■/■/20■ (Date of report)	—	—
5.3.5.3-7	Statistical Analysis Plan for Japan	—	—	—	—

5.3.5.3-8	Comprehensive Cardiovascular report	Amgen	—	—	—
-----------	-------------------------------------	-------	---	---	---

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.5.4	Bioresearch Monitoring Reviewe Guide	—	—	—	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) (月/日/年)	試験実施場所	評価・参考
5.3.1.2-1 Complete full CSR Supplemental CSR	患者データ一覧表 (Study 20000277) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	01/2000-01/2000	USA	参考
5.3.7.1	患者データ一覧表 (Study 20000197) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	01/2000-01/2000	USA 等	評価
5.3.1.2-3	患者データ一覧表 (Study 20001180) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	01/2000 - 01/2000	USA	参考
5.3.7.2	患者データ一覧表 (Study 20000418) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	01/2000-01/2000	等	参考
5.3.1.2-5	患者データ一覧表 (Study 20000274) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	01/2000-01/2000	USA 等	参考
5.3.3.1-1	患者データ一覧表 (Study 20060220) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	12/13/2006-07/06/2007		評価
5.3.3.1-2	患者データ一覧表 (Study 20090378) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	05/03/2010-11/17/2010	等	評価
5.3.3.2-1	患者データ一覧表 (Study 20060221) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	11/14/2007-12/02/2008	等	評価
5.3.3.3-1	患者データ一覧表 (Study 20110227) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	04/22/2013-02/19/2014	USA 等	参考

5.3.4.2-1	患者データ一覧表 (Study 20110223) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	2011/2011/2011	等	評価
5.3.4.2-2	患者データ一覧表 (Study 20090153) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	08/18/2009-08/19/2010		参考
5.3.4.2-3	患者データ一覧表 (Study 20110253) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	03/30/2012-11/21/2012	USA 等	参考
5.3.5.1-7	患者データ一覧表 (Study 20110142) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	05/04/2012-0629/2017	USA 等	参考
5.3.7.3	患者データ一覧表 (Study 20070337) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	03/15/2012-12/14/2015	Argentina 等	評価
5.3.7.4	患者データ一覧表 (Study 20060326) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	06/03/2009-03/21/2016	USA 等	評価
5.3.7.5	患者データ一覧表 (Study 20101291) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	10/12/2012-06/17/2015	等	評価
5.3.7.6	患者データ一覧表 (Study 20120156) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	12/03/2013-12/08/2014	Czech Republic 等	評価
5.3.7.7	患者データ一覧表 (Study 20080289) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	01/31/2013-04/23/2015	Argentina 等	評価
5.3.7.8	患者データ一覧表 (Study 20110174) 患者背景、有効性、安全性 (有害事象、死亡、重篤な有害事象)	Amgen	06/16/2014-04/20/2016	等	評価

第5部 臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Austin M, Yang, YC, Vittinghoff E, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. <i>J Bone Miner Res.</i> 2012;27(3):687-693.
5.4-2	Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). <i>Hum Mol Genet.</i> 2001;10:537-543.
5.4-3	Baun L, Russell TM. Overview of the Management of Osteoporosis in Women. <i>US Pharm.</i> 2011;36(9):30-36.
5.4-4	Beaupre LA, Cinats JG, Jones CA, et al. Does functional recovery in elderly hip fracture patients differ between patients admitted from long-term care and the community? <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci.</i> 2007;62:1127-1133.
5.4-5	Beighton P. Sclerosteosis. <i>J Med Genet.</i> 1988;25:200-203.
5.4-6	Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. <i>N Engl J Med.</i> 2005;353(6):555-565.
5.4-7	Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the fracture intervention trial. <i>Osteoporos Int.</i> 1993;3 Suppl 3:S29-39.
5.4-8	Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. <i>JAMA.</i> 2006;296:2927-2938.
5.4-9	Black DM, Vittinghoff E, Eastell R, et al. Hip BMD by DXA Can Reliably Estimate Reduction in Hip Risk in Osteoporosis Trials: A Meta-Regression. <i>ASMBR Abstract</i> 2015.
5.4-10	Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. <i>Bone.</i> 2007;41:138-154.
5.4-11	Bonafede MM, Shi N, Bower AG, et al. Teriparatide treatment patterns in osteoporosis and subsequent fracture events: a US claims analysis. <i>Osteoporos Int.</i> 2015;26:1203-1212.
5.4-12	Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. <i>BMC Nephrol.</i> 2013;14:219.
5.4-13	Brenneman S, Barrett-Connor E, Sajjan, et al. Impact of Recent Fracture on Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women. <i>J Bone Miner Res.</i> 2006;21:809-816.
5.4-14	Breslin WJ, Hilbish KG, Page TJ, et al. Assessment of fetal exposure risk following seminal excretion of a therapeutic IgG4 (T-IgG4) monoclonal antibody using a rabbit model. <i>Reprod Toxicol.</i> 2014;48:124-131.
5.4-15	Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. <i>J Bone Miner Res.</i> 2011;26:2737-2744.
5.4-16	Brunkow M, Gardner J, Van Ness J, Paepers B, et al. Bone Dysplasia Sclerosteosis Results from Loss of the SOST Gene Product, a Novel Cystine Knot-Containing Protein. <i>American Journal of Human Genetics</i> 2001;68(3):577-589.
5.4-17	Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. <i>J Bone Miner Res.</i> 2007;22:465-475.
5.4-18	Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. Renal Elimination of Sclerostin Increases With Declining Kidney Function. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014;99(1):248-255.
5.4-19	Chan GM. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. <i>J Bone Miner Res.</i> 1992;7:369-374.
5.4-20	Chen H, Xu X, Liu M, et al. Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis. <i>Bone.</i> 2015;76:141-148.
5.4-21	Chen XX, Baum W, Dwyer D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;72:1732-1736.
5.4-22	Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. <i>Osteoporos Int.</i> 2003;14:879-883.
5.4-23	Cooper C. The Crippling Consequences of Fractures and Their Impact on Quality of Life. <i>The American Journal of Medicine</i> 1997;103:12S-19S.
5.4-24	Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approaches. <i>Current Osteoporosis Report</i> 2014;12(4):385-395.
5.4-25	Crans G, Silverman S, Genant H, et al. Association of Severe Vertebral Fractures With Reduced Quality of Life. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 50, No. 12, 2004;50(12):4028-4034.
5.4-26	Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. <i>N Eng J Med.</i> 2009;361:756-765.
5.4-27	de Oliveira RB, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Disturbances of Wnt/ β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2013;28:2510-2517.

5.4-28	Deng R, Meng YG, Hoyte K, et al. Subcutaneous bioavailability of therapeutic antibodies as a function of FcRn binding affinity in mice. <i>MAbs</i> . 2012;4(1):101-109.
5.4-29	Drueke TB and Lafage-Proust M-H. Sclerostin: Just One More Player in Renal Bone Disease? <i>Clin J Am Soc Neph</i> . 2011;6:700-703.
5.4-30	Ebeling PR. Osteoporosis in men. <i>N Engl J Med</i> . 2008;358:1474-1482.
5.4-31	Eddleston A, Marenzana M, Moore AR, et al. A short treatment with an antibody to sclerostin can inhibit bone loss in an ongoing model of colitis. <i>J Bone Miner Res</i> . 2009;24(10):1662-1671.
5.4-32	Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. <i>J Bone Miner Res</i> . 2004;19:745-751.
5.4-33	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al. Critical Review of Preclinical Approaches to Investigate Cytochrome P450-Mediated Therapeutic Protein Drug-Drug Interactions and Recommendations for Best Practices: A White Paper. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2013;41:1598-1609.
5.4-34	Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, et al. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. <i>Osteoporos Int</i> . 2005;16:2175-2179.
5.4-35	Field SK, Fisher D, Cowie RL. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. <i>Chest</i> . 2004;126:566-581.
5.4-36	Flick LM, Weaver JM, Ulrich-Vinther M, et al. Effects of receptor activator of NFkappaB (RANK) signaling blockade on fracture healing. <i>J Orthop Res</i> . 2003;21:676-684.
5.4-37	Frey N, Grange S, Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2010;50(7):754-766.
5.4-38	Galindo-Ciocon D, Ciocon JO, Galindo D. Functional impairment among elderly women with osteoporotic vertebral fractures. <i>Rehabil Nurs</i> . 1995;20:79-83.
5.4-39	Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2005;90:6392-6395.
5.4-40	Genant H, Boonen H, Bolognese S, et al. Romosozumab Administration Is Associated With Significant Improvements In Lumbar Spine and Hip Volumetric Bone Mineral Density and Content Compared With Teriparatide 2013 <i>Arthritis and Rheumatism</i> 65: Abstract.
5.4-41	Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. <i>Osteoporos Int</i> . 1999;9:508-515.
5.4-42	Hallberg I, Bachrach-Lindstrom M, Hammerby S, Toss G, Ek AC. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> . 2009;10:135.
5.4-43	Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, et al. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int</i> . 2004;15:834-841.
5.4-44	Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. <i>Clin Genet</i> . 2003;63:192-197.
5.4-45	Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis – a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 1999;282:1344-1352.
5.4-46	Harsløf T and Langdahl B. New horizons in osteoporosis therapies <i>Curr Opin Pharmacol</i> . 2016;28:38-42.
5.4-47	Heikkinen J, Vaheri R, Haapalahti J, Timonen U. A 10-year follow-up of the effect of continuous-combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women. <i>Menopause International</i> . 2008;14:70-77.
5.4-48	Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). <i>Arch Osteoporos</i> . 2013;8:136
5.4-49	Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. <i>Drugs Aging</i> . 2007;24(12):1017-29.
5.4-50	Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, et al. Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2010;87(4): 497-503.
5.4-51	International CONFERENCE for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance for Industry: Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. November 2004.
5.4-52	International Conference on Harmonisation. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). International Conference on Harmonisation. 2011:1-19.
5.4-53	Jacques R, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) <i>J Bone Miner Res</i> . 2012;27(8):1627-1634.
5.4-54	Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR). Diagnostic Criteria for Primary Osteoporosis. 2012. In Japanese.
5.4-55	Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. <i>J Bone Miner Res</i> . 2005;20:1185-1194.
5.4-56	Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int</i> . 2006;17:1726-1733.

5.4-57	Kagan L. Pharmacokinetic modeling of the subcutaneous absorption of therapeutic proteins. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2014;42(11):1890-1905.
5.4-58	Keaveny T, Crittenden D, Bolognese M, et al. Romosozumab Improves Strength at the Lumbar Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass Compared With Teriparatide [abstract] ASBMR 2015. ABSTRACT NUMBER: 3175.
5.4-59	Kenny JR, Liu MM, Chow AT, et al. Therapeutic Protein Drug-Drug Interactions: Navigating the Knowledge Gaps – Highlights from the 2012 AAPS NBC Roundtable and IQ Consortium/FDA Workshop. <i>The AAPS J.</i> 2013;15(4):933-940.
5.4-60	Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. <i>Endocr Rev.</i> 2008;29:441-464.
5.4-61	Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. <i>J Bone Miner Res.</i> 2012;27:2251-2258.
5.4-62	Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;94:2915-2921.
5.4-63	Lems WF. Clinical relevance of vertebral fractures. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007; 66(1):2-4.
5.4-64	Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. <i>J Bone Miner Res.</i> 1999;14:969-979.
5.4-65	Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. <i>JAMA.</i> 2001;285(3):320-323.
5.4-66	Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. <i>N Engl J Med.</i> 2007;357.
5.4-67	Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Perez Ruxio JJ. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014;99(10):3746-3755.
5.4-68	Marenzana M, Vugler A, Moore A, et al. Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2013;15:R125.
5.4-69	Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. <i>Arch Intern Med.</i> 2002;162:1140-1143.
5.4-70	Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, et al. A new active vitamin D ₃ analog, eldcalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures – a randomized, active comparator, double-blind study. <i>Bone.</i> 2011;49:605-12.
5.4-71	McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. <i>N Engl J Med.</i> 2014;370(5):412-420.
5.4-72	McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, et al. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. <i>Bone.</i> 2008;43:653-662.
5.4-73	Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008;93(10):3785-3793.
5.4-74	Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. <i>Bone.</i> 2010;47:493-502.
5.4-75	Moffat GJ, Davies R, Kwon G, et al. Investigation of maternal and fetal exposure to an IgG2 monoclonal antibody following biweekly intravaginal administration to cynomolgus monkeys throughout pregnancy. <i>Reprod Toxicol.</i> 2014;48:132-137.
5.4-76	Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2012;97:3097-3106.
5.4-77	National Osteoporosis Foundation (NOF) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2014.
5.4-78	Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. <i>Nat Rev Rheumatol.</i> 2012;8(7):379-389.
5.4-79	Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. <i>N Engl J Med.</i> 2001 May 10;344(19):1434-1441.
5.4-80	NOF. National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2014;25:2359-2381.
5.4-81	Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. <i>J Bone Miner Res.</i> 2008 Oct;23(10):1591-1600.
5.4-82	Office of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC, 2004.

5.4-83	Olsen KM. Pharmacologic agents associated with QT interval prolongation. <i>J Fam Pract.</i> 2005;Suppl:S8-S14.
5.4-84	Ominsky MS, Niu Q, Li C et al. Tissue level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. <i>J Bone Miner Res.</i> 2014;29(6):1424-1430
5.4-85	Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis - executive summary. <i>Arch Osteoporos.</i> 2012;7:3-20.
5.4-86	Orimo H. Giving priority to public education on osteoporosis. <i>Nihon Rinsho.</i> 2004;62(Suppl 2):1-6.
5.4-87	Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. <i>J Bone Miner Res.</i> 2011;26(1):19-26.
5.4-88	Pelletier S, Dubourg L, Carlier M-C, et al. The Relation between Renal Function and Serum Sclerostin in Adult Patients with CKD. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2013;8:819-823.
5.4-89	Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. <i>FASEB J.</i> 2005;19:1842-1844.
5.4-90	Poór G, Atkinson EJ, Lewallen DG, et al. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. <i>Osteoporos Int.</i> 1995;5:419-426.
5.4-91	Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. <i>N Engl J Med.</i> 1989;321:863-868.
5.4-92	Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained Nonvertebral Fragility Fracture Risk Reduction After Discontinuation of Teriparatide Treatment. <i>J Bone Miner Res.</i> 2005;20(9):1507-1513.
5.4-93	Prolia® (denosumab) United States Package Insert (USPI), Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2015.
5.4-94	Roudier M, Li X, Niu QT, et al. Sclerostin is expressed in articular cartilage but loss or inhibition does not affect cartilage remodeling during aging or following mechanical injury. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:721-731.
5.4-95	Roux C, Wyman A, Hooven FH, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). <i>Osteoporos Int.</i> 2012;23:2863-2871.
5.4-96	Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. <i>Bone.</i> 2004;34:195-202.
5.4-97	Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. <i>Osteoporos Int.</i> 2012;23:1361-1369
5.4-98	Simons F, Arduzzo L, Bilo M, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. <i>Curr Opin AllergyClin Immunol.</i> 2012;12:389-399.
5.4-99	Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. <i>J Bone Miner Metab.</i> 2013;31:247-257.
5.4-100	Sohn W, Lee E, Kankam MK, et al. An open-label study in healthy men to evaluate the risk of seminal fluid transmission of denosumab to pregnant partners. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2015;81:362-369.
5.4-101	Struempfer H, Chen C, Cai W. Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with systemic lupus erythematosus. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2013;53(7):711-720.
5.4-102	Suen PK, He YX, Chow DH, et al. Sclerostin monoclonal antibody enhanced bone fracture healing in an open osteotomy model in rats. <i>J Orthop Res.</i> 2014;32:997-1005.
5.4-103	Taylor S, Ominsky MS, Hu R, et al. Time-dependent cellular and transcriptional changes in the osteoblast lineage associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. <i>Bone.</i> 2016;84:148-59.
5.4-104	Ulrich-Vinther M, Andreassen TT. Osteoprotegerin treatment impairs remodeling and apparent material properties of callus tissue without influencing structural fracture strength. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2005;76:280-286.
5.4-105	United States Food and Drug Administration (FDA, 2001). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf .
5.4-106	van Bezooijen RL, Roelen BAJ, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. <i>J Exp Med.</i> 2004;199:805-814.
5.4-107	van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009;68:99-102.
5.4-108	van Helden S, Cals J, Kessels F, et al. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. <i>Osteoporos Int</i> 2006;17:348-354.
5.4-109	van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. <i>J Bone Miner Res.</i> 2011;26:2804-2811.
5.4-110	van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, et al. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. <i>J Bone Miner Res.</i> 2013;28:848-854.
5.4-111	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. <i>J Pharmacol Toxicol Methods.</i> 2008;58(2):72-76.
5.4-112	Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS. Sex- and age-specific incidence of non-traumatic fractures in selected industrialized countries. <i>Arch Osteoporos.</i> 2012;7:219-227.

5.4-113	Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. <i>Arch Osteoporos</i> . 2014;9:182.
5.4-114	Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. <i>Sci Transl Med</i> . 2016;8:330ra35.
5.4-115	Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. <i>EMBO Journal</i> . 2003;22:6267-6276.
5.4-116	World Health Organization. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level (Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004). Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
5.4-117	Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. <i>J Bone Miner Res</i> 2014;29:2520-6.
5.4-118	Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. <i>J Bone Miner Metab</i> . 2009;27:620-628.
5.4-119	Zhou H and Mascelli MA. Mechanisms of Monoclonal Antibody-Drug Interactions. <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol</i> . 2011;51:359-372.
5.4-120	Zhu Y, Hu C, Lu M, et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2009;49(2):162-175.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.R 各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

4.2.2.3 分布

4.2.2.4 代謝

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書