

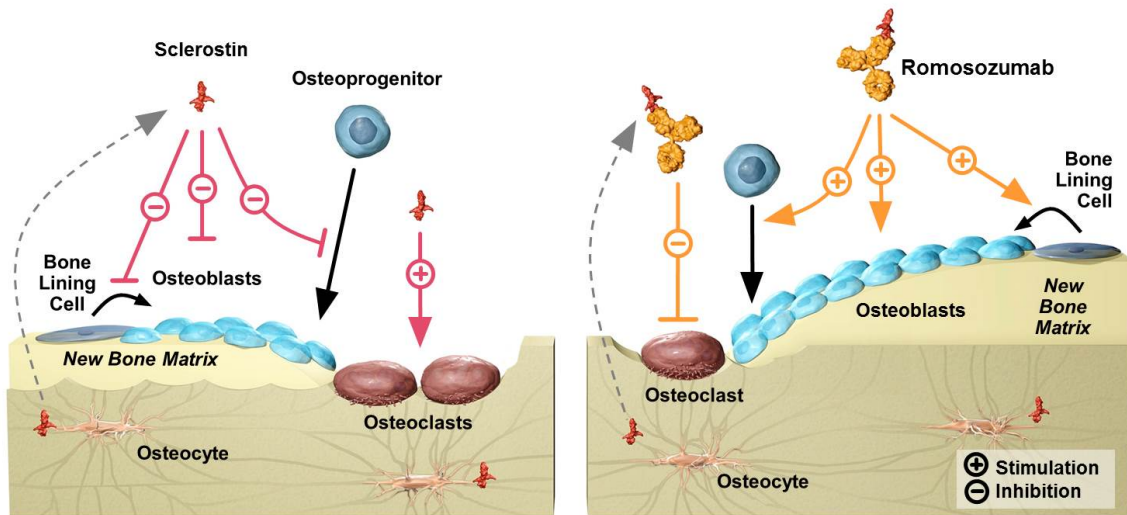
1. 薬理学的分類

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免疫グロブリン G2（IgG2）モノクローナル抗体である。

2. 作用機序

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）。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、骨構造及び骨強度が向上して骨折リスクが低下する。

図 1 ロモソズマブの作用機序



3. 予定している臨床での適応症

骨粗鬆症は 50 歳以上の女性の 15～38%が罹患している重大な公衆衛生上の問題の一つである（Wade et al, 2014; Wright et al, 2014; Hernlund et al, 2013）。骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折は主に閉経後女性における重要な問題となっているが、男性で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。骨粗鬆症性骨折は患者にとって大きな障害となり、社会にとっても大きな経済的負担となる。（NOF, 2014; WHO, 2007; OSG, 2004）。本製造販売承認申請には、ロモソズマブの申請効能効果である、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を支持するデータを示した。

骨粗鬆症をロモソズマブで治療することを支持するエビデンスには、2006～2016 年に実施した 18 の治験で得られたキーとなるデータが含まれる。健康被験者及び骨粗鬆症又は低 BMD の閉経後骨粗鬆症女性を対象に実施した 17 の治験では 9269 例の被験者を組み入れ、ロモソズマブ（n=5478）又はプラセボ（n=3791）を 1 回以上投与した。さらに、61 例にアレンドロネート、268 例にテリパラチド、6328 例にデノスマブを投与した。1 つの治験は骨粗鬆症男性を対象に実施した（20110174 試

験)。本治験では、244例にロモソズマブ (n=163) 又はプラセボ (n=81) を1回以上投与した。日本人被験者のデータには、4つのロモソズマブ臨床試験 (20070337、20101291、20090378 及び 20110174 試験) でロモソズマブ (n=470) 又はプラセボ (n=322) が1回以上投与された792例が含まれている。

主要な第III相骨折試験 (20070337 試験) と男性の骨粗鬆症患者を対象とした第III相試験 (20110174 試験) の有効性、安全性の結果は臨床薬理試験結果とともにロモソズマブの申請用法・用量である、210mgを1ヵ月に1回、12回皮下投与を裏付けている。

市販製剤は、90 mg/mL 溶液を1.17 mL 含む単回使用プラスチック [REDACTED] 樹脂製プレフィルドシリンジ (PFS) として提供する予定である。したがって、210 mg の用量を投与するには2本必要である。

本製造承認申請はICH M4 ガイドラインに基づき eCTD にて申請する。

4. 論文

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). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136

National Osteoporosis Foundation (NOF) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2014.

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.

Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos.* 2014;9:182.

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. *J Bone Miner Res* 2014;29:2520-6.

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.