

目次

1.	製品開発の根拠.....	5
1.1	骨粗鬆症	5
1.1.1	現行の治療法.....	6
1.1.2	アンメット・メディカルニーズ	7
1.2	ロモソズマブ	8
1.2.1	スクレロスチン	8
1.2.2	ロモソズマブ	9
1.3	臨床開発プログラム	9
1.4	主な規制当局のガイダンス	13
2.	生物薬剤学に関する概括評価	14
3.	臨床薬理に関する概括評価	14
3.1	薬物動態学的評価	15
3.1.1	健康被験者における薬物動態	15
3.1.2	患者における薬物動態	15
3.1.3	腎機能障害患者における薬物動態	15
3.1.4	肝機能障害患者における薬物動態	16
3.1.5	母集団薬物動態	16
3.2	薬力学的評価	17
3.3	日本人集団とグローバル集団との用量-反応の類似性	17
3.4	ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する性別の影響	18
3.5	免疫原性	18
3.5.1	閉経後骨粗鬆症女性	18
3.5.2	骨粗鬆症男性	19
3.6	結論	19
4.	有効性の概括評価	19
4.1	デザインの主な特徴	20
4.1.1	治験デザイン	20
4.1.2	有効性評価項目の妥当性	24
4.1.3	統計手法	26
4.1.4	サブグループ解析	26
4.2	人口統計学的及びベースライン特性	26
4.2.1	閉経後女性	26
4.2.2	骨粗鬆症男性	27
4.3	有効性の結果	28
4.3.1	骨折	28
4.3.2	BMD の評価項目	35
4.3.2.1	閉経後女性	35
4.3.2.2	骨粗鬆症男性	38
4.3.2.3	すべての試験における DXA による BMD の要約	39
4.3.2.4	閉経後女性を対象としたすべての治験における QCT による BMD の要約	40
4.3.2.5	骨強度及び骨質の評価項目	40
4.3.3	骨代謝の評価項目	40
4.3.3.1	閉経後女性	40
4.3.3.2	骨粗鬆症男性	42
4.3.4	サブグループ解析の要約	42
4.3.4.1	被験者集団全体	42
4.3.4.2	日本人被験者集団	43
4.3.4.3	日本人被験者集団と被験者集団全体の一貫性	44
4.3.4.4	JSBMR の記載に基づく骨折の危険性の高い集団に対する有効性	44

4.3.5	ロモソズマブ投与期間における有効性.....	45
4.3.5.1	投与期間中のロモソズマブの有効性.....	45
4.3.5.2	継続治療中のロモソズマブの有効性.....	45
4.3.5.3	休薬期間中のロモソズマブの有効性.....	46
4.3.5.4	再投与期間中のロモソズマブの有効性.....	46
5.	安全性の概括評価.....	47
5.1	ロモソズマブ曝露.....	47
5.2	安全性の評価.....	47
5.3	安全性の結果.....	48
5.3.1	全有害事象及び比較的によく見られる有害事象.....	48
5.3.2	死亡.....	50
5.3.3	重篤な有害事象.....	51
5.3.4	その他の重要な有害事象.....	52
5.3.4.1	過敏症.....	52
5.3.4.2	注射部位反応.....	53
5.3.4.3	低カルシウム血症.....	54
5.3.4.4	顎骨壊死（ONJ）と判定された事象.....	56
5.3.4.5	非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象.....	57
5.3.4.6	過骨症.....	57
5.3.4.7	変形性関節症.....	58
5.3.4.8	悪性腫瘍（悪性又は詳細不明腫瘍）.....	59
5.3.4.9	治験薬投与中止に至った有害事象.....	59
5.3.5	心血管事象と判定された事象.....	60
5.3.6	医療機器関連の有害事象.....	61
5.3.7	臨床検査による評価及びバイタルサイン.....	61
5.4	特別な患者集団及び状況における安全性.....	62
5.4.1	すべての閉経後骨粗鬆症集団.....	62
5.4.2	ハイリスク集団.....	63
5.4.3	日本人の閉経後骨粗鬆症集団.....	63
5.4.4	性別.....	63
5.4.5	日本人被験者集団と被験者集団全体の一貫性.....	64
5.5	ロモソズマブの長期曝露及び再投与.....	64
5.6	長期追跡調査.....	64
5.7	世界における市販後使用経験.....	64
5.8	有害反応.....	64
5.9	医薬品安全性監視及びリスク軽減.....	64
6.	ベネフィットとリスクに関する結論.....	65
6.1	治療について.....	65
6.2	ベネフィット.....	65
6.3	リスク.....	68
6.4	ベネフィット - リスク評価.....	69
7.	参考文献.....	71
8.	付録.....	74

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ADA	antiromosozumab antibodies (antidrug antibodies) (抗ロモソズマブ抗体 [抗薬物抗体])
AFF	atypical femoral fractures (非定型大腿骨骨折)
AMG 785	Romosozumab (ロモソズマブ)
ARI	Amgen Rhode Island (アムジェン社ロードアイランド)
ATO	Amgen Thousand Oaks (アムジェン社サウザンドオークス)
AUC	area under the curve (曲線下面積)
AUC _{inf}	area under the curve from time 0 to infinity (時間 0 から無限大時間までの曲線下面積)
AUC _{tau}	area under the curve over the dosing interval (1 投与間隔の曲線下面積)
BLA	Biologics License Application (生物製剤承認申請)
BMC	bone mineral content (骨塩量)
BMD	bone mineral density (骨密度)
BMI	body mass index (体格指数)
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase (骨型アルカリフォスファターゼ)
BTM	bone turnover marker (骨代謝マーカー)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (欧州医薬品委員会)
CKD	chronic kidney disease (慢性腎臓病)
CL	linear clearance (線形クリアランス)
CL/F	apparent clearance (見かけのクリアランス)
clinical fracture	nonvertebral fractures and symptomatic vertebral fractures (非椎体骨折及び症候性椎体骨折)
C _{max}	maximum serum concentration (最高血清中濃度)
C _{trough}	trough concentration (トラフ濃度)
CPMP/EWP	Committee for Proprietary Medicinal Products/Efficacy Working Party (ヒト用医薬品委員会／効果作業部会)
CSR	clinical study report (治験総括報告書)
CTA	clinical trial application (治験申請)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
CYP	cytochrome P450 (チトクロム P450)
■	■
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収測定法)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体ろ過量)
■	■ ■ ■
EPPV	early postmarketing phase vigilance (市販直後調査)
EU	European Union (欧州連合)
FA	Final analysis (最終解析)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FEA	finite element analysis (有限要素解析法)
FRAX	Fracture Risk Assessment tool (骨折リスク評価ツール)
HCP	health care provider (医療提供者)
HR-pQCT	high resolution peripheral quantitative computed tomography (高解像度末梢骨用定量的コンピューター断層撮影)
ICH	International Conference for Harmonisation (医薬品規制調和国際会議)
IgG2	immunoglobulin G2 (免疫グロブリン G2)
iPTH	intact parathyroid hormone (インタクト副甲状腺ホルモン)
ISE	Integrated Summary of Efficacy (併合有効性概要)
ISS	Integrated Summary of Safety (併合安全性概要)
IV	intravenous (静脈内)
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)

略語又は用語	定義／説明
	Agency (医薬品規制当局)
NOF	National Osteoporosis Foundation (米国骨粗鬆症財団)
OC	osteocalcin (オステオカルシン)
OH	hydroxy (ヒドロキシ)
ONJ	osteonecrosis of the jaw (顎骨壊死)
OSG	Office of the Surgeon General (米国公衆衛生総監)
PINP	procollagen type 1 N-terminal propeptide (I型プロコラーゲン-N末端プロペプチド)
PA	Primary analysis (主要解析)
PD	pharmacodynamics (薬力学)
PFS	prefilled syringe (プレフィルドシリンジ)
PK	pharmacokinetic (薬物動態)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
PMO	postmenopausal osteoporosis (閉経後骨粗鬆症)
PMSB/ELD	Evaluating and Licensing Division of the Pharmaceutical and Medical Safety Bureau (医薬局審査管理課)
PTH	parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
Q3M	every 3 months (3カ月に1回)
Q4W	every 4 weeks (4週間に1回)
Q6M	every 6 months (6カ月に1回)
QCT	quantitative computed tomography (定量的コンピュータ断層撮影)
QM	once monthly (月1回)
SAWP	Scientific Advice Working Party
SC	subcutaneous (皮下)
(s)CTX	(serum) type 1 collagen C-telopeptide (〔血清〕I型コラーゲンC-テロペプチド)
SMQ	standardized MedDRA query (MedDRA標準検索式)
SOST	sclerostin gene (スクレロスチン遺伝子)
$t_{1/2}$	half-life (半減期)
TNF	tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)
TRAP 5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b (酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b)
US	United States (米国)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)
Wnt	Wingless-related integration site

1. 製品開発の根拠

1.1 骨粗鬆症

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）。WHO は骨密度（BMD）が若年成人平均値の-2.5 標準偏差以下を骨粗鬆症と定義している。50 歳以上の女性の場合、骨粗鬆症関連の骨折の生涯リスクは 40～50% である（National Osteoporosis Foundation [NOF], 2014）。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）。米国、欧州、カナダ、オーストラリア及び日本では 50 歳以上の女性の 4400 万人が閉経後骨粗鬆症（PMO）と推定されており、年間約 450 万人が骨粗鬆症性骨折を起こしている（Wade et al, 2014; Wright et al, 2014; Hernlund et al, 2013; Wade et al, 2012; Burge et al, 2007）。

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。全人口の高齢化及び男性の寿命の延長に伴い、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）。

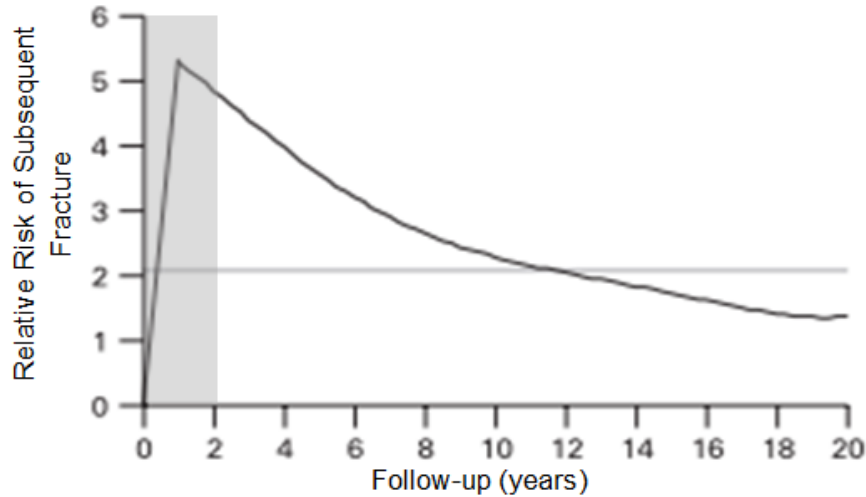
骨粗鬆症性骨折は患者にとって大きな障害となり、社会にとっても大きな経済的負担となる。（NOF, 2014; WHO, 2007; OSG, 2004）。大腿骨近位部骨折患者のうち約 20% は 1 年以内に死亡し、約 20% は長期介護施設での介護を必要とする。介護を必要としない骨折前のレベルに完全に返ることができるのは約 40% にすぎない。椎体骨折、そのうち症状を伴うもの（すなわち臨床椎体骨折）は疼痛、障害、変形及び死亡に繋がる可能性がある。椎体骨折は日本において脆弱性骨折の多くを占めており、椎体骨折の推定罹患率は年齢と共に上昇し 70 歳代前半では 25%、80 歳以上では 43% に認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

骨折リスクの増加と関連する因子には低 BMD、骨粗鬆症性骨折の既往、グルココルチコイドの長期投与、年齢などがある（NOF, 2014; WHO, 2007; OSG, 2004）。骨折の既往はその部位に関わらず再骨折の最も強力なリスク因子の一つである。大腿骨近位部骨折後の再骨折のリスクは 2.5 倍に増加し、椎体骨折後には椎体再骨折のリスクが 5 倍、その他の部位の骨折のリスクが 2～3 倍増加する（NOF, 2014; van Helden et al, 2006; Colón-Emeric et al, 2003）。椎体骨折後 1 年間における新規椎体骨折の発現率は約 19% である（Lindsay et al, 2001）。Van Geel らは地域住民の閉経後女性 4140 例を対象とした研究で、臨床骨折（非椎体骨折及び症候性椎体骨折を含む）を再発現するリスクは最初の骨折リスクの約 2 倍であることを明らかにした（図 1; van Geel et al, 2009）。すべての再骨折のうち、23% が最初の骨折後 1 年以内、54% が 5 年以内に発現した。

男性を対象とした大規模前向き治験では、大腿骨近位部骨折の発現率は 1000 例当たり 3.0 例と推定されている（Schuit et al, 2004）。別の治験では、大腿骨近位部骨折のほぼ 3 分の 1 は男性で発現したことが報告されている（Ebeling, 2008）。男性における大腿骨近位部骨折は死亡リスクを増加させ、また 75 歳以降の大腿骨近位部骨折による死亡リスクは男性（20.7%）の方が女性（7.5%）よ

りも有意に高い (Poór et al, 1995)。したがって、男性も骨粗鬆症の治療によるベネフィットが得られると考える。

図 1 臨床骨折を起こした 50～80 歳の女性における再骨折の相対リスク



Horizontal gray line = the risk of subsequent fracture at any time relative to the risk of a first fracture (ie, the risk of subsequent fracture is about double the risk of an initial fracture)

Black line = the risk of subsequent fracture relative to the risk of a first fracture by year of follow-up (ie, the risk of subsequent fracture is highest in the first 1 to 2 years after an initial fracture and remains elevated for several years after the first fracture)

Source: adapted from van Geel et al, 2009

1.1.1 現行の治療法

日本で骨粗鬆症は疾患として広く認識されている。しかし、800万人～1200万人と推定される骨粗鬆症患者のうち、治療を受けているのは約20%にすぎない (Orimo, 2004)。骨粗鬆症の高齢患者（男性患者を含む）では、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（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 製剤による治療などがある（表 1）。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、ビスホスホネートは骨粗鬆症に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）では、骨粗鬆症の罹患率は女性よりも男性の方が低い、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)。

表 1 骨粗鬆症の薬物療法

Category	Drug ^a	Route and Frequency of Administration
Bone forming therapies		
PTH analogs	teriparatide (Forteo [®])	subcutaneous injection, daily
	teriparatide acetate (Teribone [®])	subcutaneous injection, weekly
Antiresorptive therapies		
Bisphosphonates	alendronate (Fosamax [®] , Bonalon [®])	oral, daily or weekly, IV every 4 weeks
	minodronic acid (Recalbon [®] , Bonoteo [®])	oral, daily or every 4 weeks
	ibandronate (Bonviva [®])	oral, daily or monthly; IV, every 3 months
	risedronate (Actonel [®] , Benet [®])	oral, daily, weekly, or monthly
	etidronate (Didronel [®])	oral, daily
SERM	raloxifene (Evista [®])	oral, daily
	bazedoxifene (Viviant [®])	oral, daily
RANKL inhibitor	denosumab (Pralia [®])	SC injection, every 6 months
Active Vitamin D ₃	alfacalcidol (Onealfa [®] /Alfarol [®])	oral, daily
	eldecalcitol (Edirol [®])	oral, daily
	calcitriol (various)	oral, daily
Miscellaneous	calcitonin (salmon) (Calcitran Injection [®] , Salmostone [®])	IM injection, twice weekly
	elcatonin (various)	IM injection, twice weekly
	estradiol (various)	oral, daily
	estriol (various)	oral, daily
Vitamin K ₂ derivative	menatetrenone (various)	oral, daily
Other supplements	ipriflavone (Osten [®])	oral, daily

IM = intramuscular; IV = intravenous; PTH = parathyroid hormone; RANKL = Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; SC = subcutaneous; SERM = selective estrogen receptor modulator

^a Not all therapies listed are available in every region

Source: adapted from Baun and Russell, 2011 and Orimo et al, 2012

1.1.2 アンメット・メディカルニーズ

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の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 (ミノドロロン酸) ~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、この系統の薬剤を経口投与する際は、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、また投与後少なくとも 30 分間はその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、平均で 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おらず、大腿骨近位部の BMD 増加率が比較的小さいことも指摘されている（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で 3.67% [Miyachi et al, 2010]）。ある治験では、テリパラチドの使用開始後に同薬剤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満たされていない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に満たされていない。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の選択肢となる。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。

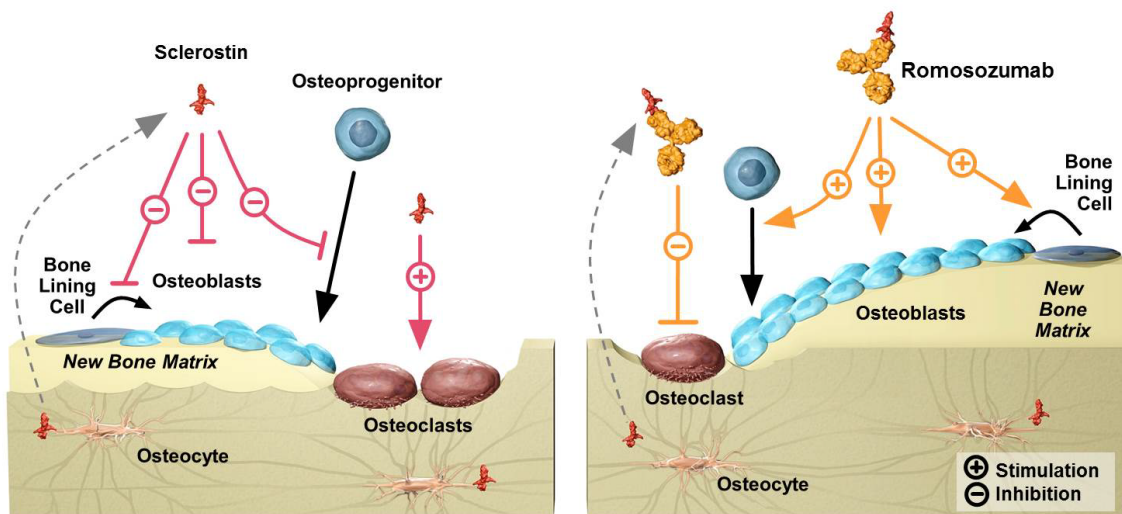
1.2 ロモソズマブ

1.2.1 スクレロスチン

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 2; 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遺伝子 [SOST] の変異と SOST 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 変異の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。

図 2 ロモソズマブの作用機序



1.2.2 ロモソズマブ

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 2）。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。

1.3 臨床開発プログラム

2010～2019年に実施した 19 試験（図 3）のデータから、骨粗鬆症の治療においてロモソズマブが有用であることを裏付けるエビデンスが得られた。このうち 18 試験では、健康被験者及び骨粗鬆症又は低 BMD の閉経後女性被験者、11309 例を組み入れ、ロモソズマブ（n=7518）又はプラセボ（n=3791）を 1 回以上投与した。さらに、3804 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 試験（20110174）では骨粗鬆症男性を対象として実施し、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。

日本人被験者は、ロモソズマブの臨床試験 4 試験（20070337、20101291、20090378 及び 20110174）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

れる。日本人被験者 792 例には、骨粗鬆症の男性被験者 27 例が含まれており、プラセボ対照試験（20110174）でロモソズマブ（n=18）又はプラセボ（n=9）が 1 回以上投与された。

閉経後女性の骨粗鬆症治療におけるロモソズマブの有効性及び安全性を示す主なエビデンスは、欧州、中米／ラテンアメリカ、日本を含むアジア、北米及びオーストラリア／ニュージーランドの 222 の医療機関で実施した主要な二重盲検、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験（20070337）の 24 カ月間の主要解析である。20070337 試験は、閉経後女性の骨粗鬆症に対してロモソズマブ 210 mg の QM 12 カ月間皮下投与がプラセボと比較して安全かつ有効であることを示す目的でデザインされた。20070337 試験の主要目的は以下のとおりであった。

- 12 カ月間の二重盲検プラセボ対照治験期間：新規椎体骨折の発現率を指標として、ロモソズマブの 12 カ月間投与後の有効性をプラセボと比較評価する。
- 24 カ月間の治験期間：新規椎体骨折の発現率を指標として、ロモソズマブの 12 カ月間投与後にデノスマブ（60 mg を 6 カ月に 1 回 [Q6M]）の 12 カ月間投与と、プラセボ 12 カ月間投与後にデノスマブの 12 カ月間投与を比較することによりロモソズマブの有効性を評価する。

本製造販売承認申請には、20070337 試験で評価した 24 カ月間の主要解析期間（すなわち、ロモソズマブ又はプラセボの 12 カ月間二重盲検投与と、その後のデノスマブの 12 カ月間非盲検投与）の結果が含まれている。本治験は 36 カ月まで有効性が維持されるかどうかを検討するためにデノスマブ非盲検投与期間を 36 カ月（ロモソズマブ又はプラセボから骨吸収抑制薬による治療へ切り替えた後 24 カ月間）まで継続して延長し、現在も継続中である。本承認申請に含まれるその他すべての治験については最終解析が完了している。

閉経後女性の骨粗鬆症の治療におけるロモソズマブの有効性及び安全性の評価には、主要試験（20070337）に加え、以下の 4 試験が含まれる。

- 低 BMD の閉経後女性を対象とした第 IIa 相用量範囲探索試験（20060326）
- 閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象とした第 IIb 相用量範囲探索試験（20101291）
- ロモソズマブ 210 mg の固定用量について、90 mg/mL 濃度製剤（2 回皮下投与）の 70 mg/mL 濃度製剤（3 回皮下投与）に対する非劣性を検証する、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（20120156）
- ビスホスホネート経口投与からロモソズマブ又はテリパラチドに切り替える、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第 IIIb 相テリパラチド対照試験（20080289）

20060326 試験では 12 カ月間のロモソズマブ再投与期後に、24 カ月間の無治療又はゾレドロン酸投与を行う追跡期も含まれた。第 II 相及び第 III 相試験の主な治験デザインの特徴の要約は、第 4 項の表 2 を参照のこと。20070337 試験では評価項目として骨折を評価した。また、すべての第 II 相及び第 III 相試験では評価項目として腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を評価した。

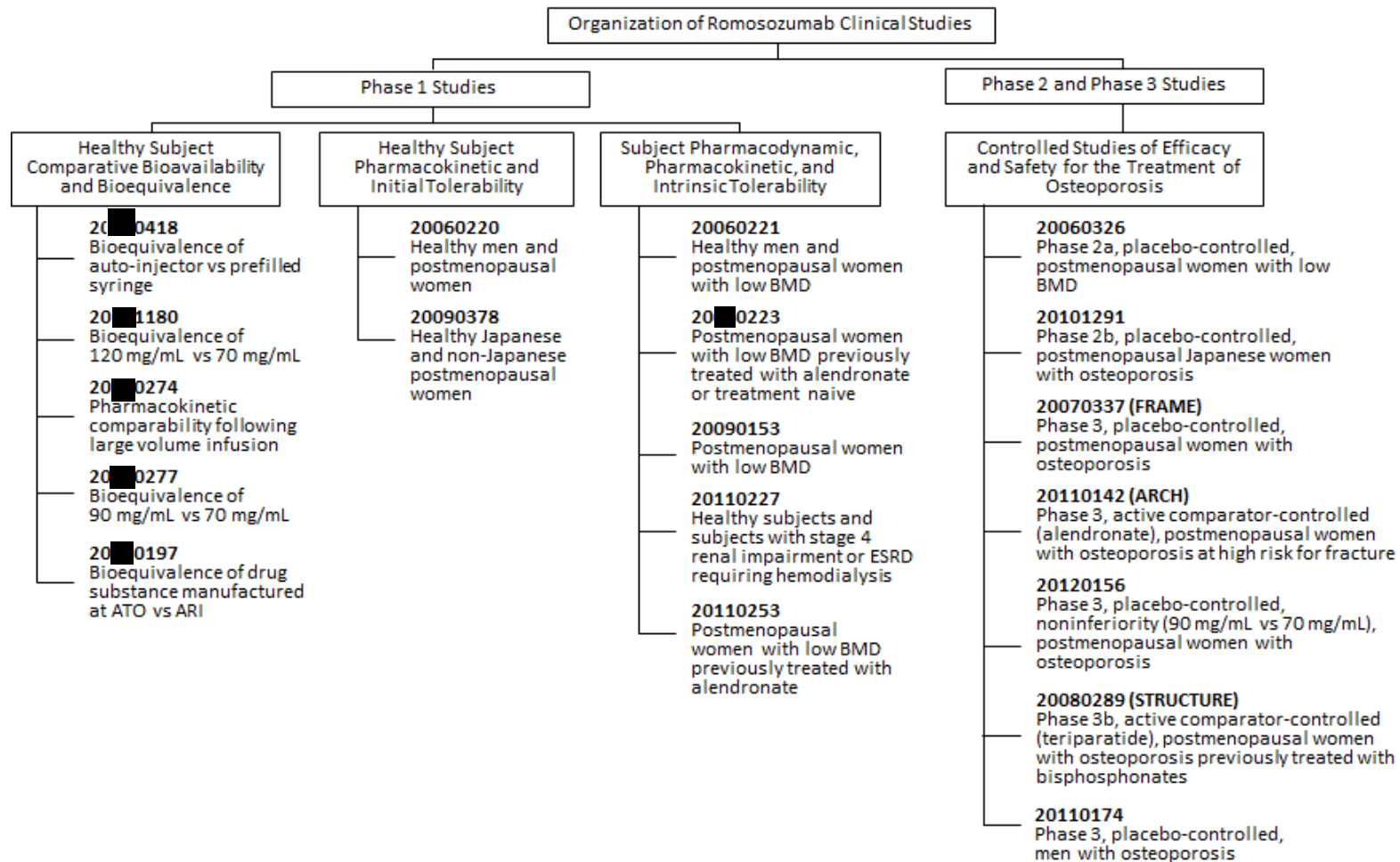
男性の骨粗鬆症治療におけるロモソズマブの有効性及び安全性を示す主なエビデンスは、欧州、ラテンアメリカ、日本及び北米の 31 の医療機関で実施した二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験（20110174）の 12 カ月間の主要解析結果である。20110174 試験は、骨粗鬆症男性を対象に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部での二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）による BMD のベースラインからの変化率について、12 カ月間のロモソズマブ 210 mg QM 皮下投与の有効性をプラセボと比較評価する目的でデザインされた。本治験から、ロモソズマブは BMD を増加させ、かつ骨粗鬆症

男性被験者の安全性プロファイルは閉経後骨粗鬆症女性被験者と同様であることが示されたことから、20070337 試験で認められた女性被験者での骨折に関する効果を骨粗鬆症の男性被験者へ外挿することを支持する結果であると考えた。さらにロモソズマブの PK 及び PD が男女間で類似していることも、この外挿を支持している。本承認申請には、その他の治験と比較するために、男性患者を対象とした 12 カ月間の主要解析期間のデータを含めている。15 カ月間の最終解析で得られた追跡調査データは治験総括報告書（CSR）の最終解析（FA）に含まれている（FA CSR [clinical study report] 20110174 試験）。

ロモソズマブの初期安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び曝露-反応特性を明らかにするために、健康被験者、閉経後女性、低 BMD の閉経後女性（アレンドロネートによる治療歴あり又は未治療）及びステージ 4 の慢性腎臓病（CKD）患者又は血液透析が必要なステージ 5 の CKD 患者を対象に第 I 相臨床薬理試験（20060220、20090378、20060221、20060223、20090153、20110227、20110253）を 7 試験実施した。また、母集団 PK/PD 解析も以下を含めて実施した：母集団 PK モデル（119384A）、用量-反応モデル（用量と腰椎及び大腿骨近位部の BMD 増加との関連性を示す）（119384B）及び濃度-反応モデル（ロモソズマブ濃度と骨代謝マーカー [BTM] である I 型プロコラーゲン-N 末端プロペプチド [PINP] 及び血清 I 型コラーゲン C-テロペプチド [sCTX] 並びに腰椎の BMD 増加との関連性を示す）（119384C）。製造工程、製造施設、製剤又は剤形の変更が製剤の品質に影響を及ぼさないことを確認するために、健康被験者を対象とした第 I 相生物薬剤学比較バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験（20060418、200601180、20060274、20060277、20060197）を 5 試験実施した。

当初、ロモソズマブの 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は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は本モジュールに含めることとした。20110142 試験は骨粗鬆症の閉経後女性を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検、アレンドロネート対照試験である。最初の 12 カ月間にロモソズマブ 210 mg を QM 皮下投与又はアレンドロネート 70 mg を週 1 回経口投与した後、アレンドロネートを非盲検下で投与する（最初の 12 カ月間の投与については盲検化を保つ）。臨床骨折イベントが 330 例以上の被験者で確認された時点（ただし、個々の被験者において 24 カ月時点以降）で主要解析を実施する。

図3 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の治療におけるロモソズマブの製造販売承認申請に含めた試験



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

本邦での臨床開発プログラム

以下の試験を本承認申請の評価資料とした。

- 第Ⅰ相：20000197、20060220、20090378、20060221、20000223
- 第Ⅱ相：20060326、20101291
- 第Ⅲ相：20070337、20080289、20120156、20110174

以下の試験を参考資料とした。

- 第Ⅰ相：20001180、20000277、20000418、20000274、20110227、20090153、20110253
- 第Ⅲ相：20110142

1.4 主な規制当局のガイダンス

ロモソズマブ臨床開発プログラムは骨粗鬆症治療におけるロモソズマブの安全性及び有効性プロファイルの評価を行い易くするために、治験デザイン、評価項目の選択及び統計的原則に関して適用される医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインを考慮してデザインされた。治験はヘルシンキ宣言の原則を遵守し、ICH E6 に示された医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH、1996）、並びに各国や地域の規制及びガイダンスに従って実施した。なお、可能な場合は各治験実施国の規制当局との本剤に特化した協議を通じてガイダンスを乞うた。骨粗鬆症薬の開発に関する規制当局による正規のガイダンスには、原発性骨粗鬆症の治療薬の評価に関する欧州医薬品委員会（CHMP）2006 ガイドライン（EU: CPMP/EWP/552/95 rev. 2）及び骨粗鬆症薬の臨床評価方法に関するガイドライン（PMSB/ELD no. 742 1999）などがある。

開発プログラムは [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議を参考にして作られた。規制当局との主な協議結果を付録 1 に示し、以下に要約する。

主要試験である [redacted] 試験のデザインは、2000 年に行われた [redacted] 相談時（[redacted] meeting）の [redacted] からの助言のほか、その後のやりとり及び協議（付録 1）を経て合意が得られた。これらの協議では、[redacted] 及び [redacted] の主な点について合意に至った。

[redacted] との協議では、[redacted] 及び [redacted] 試験の [redacted] について主な同意が得られた。[redacted] からのフィードバックは、ロモソズマブと [redacted] の安全性及び有効性を比較評価する [redacted] への関心を示すものであった。これらのデータは [redacted] の [redacted] 試験から得られる（[redacted] には [redacted]）。

本邦の規制当局である PMDA との協議では、[redacted] を対象とした [redacted] 試験（[redacted]）の実施と [redacted] 主要な [redacted] 試験に [redacted] が [redacted] ことへの合意が得られた。PMDA は [redacted] 試験におけるロモソズマブ [redacted] において [redacted] が [redacted] ことを前提とすれば、[redacted] の骨粗鬆症の評価を目的として [redacted] 試験の実施は [redacted] であるとした。PMDA は [redacted] 試験で [redacted] における [redacted] の [redacted] と [redacted] の [redacted] が [redacted] されるのであれば、[redacted] 試験の [redacted] を [redacted] の [redacted] とすること

に合意した。申請者（アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社）は [] 試験に [] 以上の [] を [] ことに合意した。

[] からは、20 [] 年 [] 月 [] 日に実施した [] [] において、申請する [] [] を確認した旨のフィードバックを得た。ロモズマブの [] 及び [] から、[] は [] の [] 試験の実施が望ましいと述べた。この [] 試験は完了しており、モジュール [] に含まれている。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

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 [] [] [] 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。市販製剤の原薬は、工程 2（ARI）という実生産を反映した工程により Amgen Rhode Island（ARI）で製造される。

ロモズマブ原薬は当初、Amgen Thousand Oaks（ATO）で工程 1（ATO）という製造工程により製造された。ロモズマブ臨床生物薬剤学プログラムの結果は、工程 1（ATO）、工程 2（ATO）（主要な第 III 相試験 20070337 及び 20110174 で用いられた工程）及び工程 2（ARI）（市販製剤の製造に用いられる工程）で製造されたロモズマブ原薬の同等／同質性を裏付けている（モジュール 2.7.1 第 1.1.1 項）。

初期の治験のため開発されたロモズマブ製剤は 70 mg/mL のロモズマブを含む [] バイアルで供給された（工程 1 [ATO] の原薬を含む）。PMO を対象とした第 III 相試験（20070337 及び 20080289）及び骨粗鬆症男性を対象とした第 III 相試験（20110174）では 70 mg/mL [] PFS を用いた（工程 2 [ATO] の原薬を含む）。予定されている市販製剤は、工程 2（ARI）の原薬による 90 mg/mL のロモズマブを含む [] [] PFS である。現在のところ、バイアル及び [] PFS の市販化は予定していない（モジュール 2.7.1 第 1.1.2 項）。

製造工程、製造施設、製剤及び剤形（バイアルから PFS へ、[] PFS から [] [] PFS へ）の変更が製剤の品質に影響を及ぼさないことを確認するために、同等／同質性の評価をいくつか実施した（モジュール 2.7.1 図 1）。臨床生物薬剤学プログラムの結果から、市販用に予定されたロモズマブ原薬及び製剤は第 III 相主要試験で使用されたそれらと生物学的に同等であることが確認された。臨床開発プログラムで使用した製剤に関する他の情報はモジュール 2.7.1 に要約する。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ロモズマブの臨床薬理プログラムのデータから、ロモズマブの PK 及び PD 特性が十分に明らかにされており、PK 特性は IgG モノクローナル抗体として予測されたとおりだった。また、ロモズマブの PK 及び PD 特性はロモズマブの申請用法・用量である 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与を裏付けている。

3.1 薬物動態学的評価

3.1.1 健康被験者における薬物動態

健康被験者にロモソズマブ 0.1～10 mg/kg を単回皮下投与後、ロモソズマブは非線形な薬物動態を示した（モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項）。低用量では、見かけのクリアランス（CL/F）の平均値が 0.1 mg/kg で 3 mg/kg の約 4 倍高かった。高用量では、クリアランス、用量で補正した最高血清中濃度（ C_{max} ）及び時間 0 から無限大時間までの曲線下面積（ AUC_{inf} ）が比較的類似していることから、3～10 mg/kg の用量範囲で PK は線形であった。概して、 C_{max} は投与後最初の 1 週間以内に認められた。皮下投与の高用量（3、5 及び 10 mg/kg）で血清中ロモソズマブ濃度の平均半減期（ $t_{1/2}$ ）は、 β （plateau）相では約 11～18 日、 γ （terminal）相では 6～7 日であった。ロモソズマブ 1～5 mg/kg を皮下投与後のバイオアベイラビリティは 50～70%と推定された。

3.1.2 患者における薬物動態

3 mg/kg を 4 週 1 回（Q4W）3 カ月間皮下投与したとき、3 回投与後の平均 C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく蓄積は初回投与後の曝露量の約 20～36%の増加であった。3 mg/kg を 3 回投与後の平均有効半減期は 12.8 日であった。2 mg/kg あるいは 3 mg/kg を 4 週 1 回投与後に C_{max} 及び AUC を比較したところ、PK はほぼ線形であった。骨粗鬆症又は低 BMD の閉経後女性にロモソズマブ 70、140 又は 210 mg を月 1 回反復皮下投与後、概して Month 3 までに定常状態に達し、蓄積量はわずか（2 倍未満）であった。トラフ濃度は 140～210 mg ではおおむね用量に比例して増加したが、70～140 mg では用量比以上に増加した。

3.1.3 腎機能障害患者における薬物動態

ロモソズマブは高分子のため、ロモソズマブの総クリアランスに腎クリアランスは寄与しないと考えられた。ただし、CKD は Wnt 経路の抑制に関連し、CKD 患者では血清中スクレロスチン濃度の増加が報告されている。第 I 相試験（20110227）は、腎機能障害患者におけるロモソズマブの PK、PD 及び安全性を検討するために、健康被験者及びステージ 4 の CKD 患者又は血液透析が必要なステージ 5 の CKD 患者を対象に実施した（モジュール 2.7.2 第 2.3.1 項）。20110227 試験の結果から、ステージ 4 の CKD 患者では腎機能正常被験者と比較してロモソズマブ曝露量が 44%増加することが示された。平均ロモソズマブ曝露量は、血液透析が必要なステージ 5 の CKD 患者と健康被験者との間で同程度であった。

母集団 PK 解析からはロモソズマブの AUC は腎機能障害が重症なほど増加することが示され、ステージ 5 の CKD 患者では AUC の中央値が約 50%増加すると推定された（ロモソズマブ投与中に血液透析を行わないと仮定した場合）。AUC の上限（95%）は、治験で忍容性が確認された 10 mg/kg 投与時の最大曝露量よりも約 50%低いと推定された。ロモソズマブ投与の忍容性は良好であり、死亡又は治験の中止に至った有害事象は認められなかった。したがって、腎機能障害患者に対する用量調整は不要である（モジュール 2.7.2 第 3.3 項）。

3.1.4 肝機能障害患者における薬物動態

ロモソズマブはモノクローナル抗体であり、肝臓での代謝機序（チトクロム P450 [CYP] 酵素など）によって消失しないことから、肝障害及び薬物相互作用試験（CYP 阻害剤との治験）は不要と考えられ、実施していない。

3.1.5 母集団薬物動態

非線形混合効果モデル法を用いて、健康被験者及び低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性を対象とした母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施し、ロモソズマブの吸収、分布及び消失の特徴を明らかにした（モジュール 2.7.2 第 3.6 項）。母集団 PK 解析で得られた主要な所見を以下に示す。

- ロモソズマブ 210 mg を皮下投与後のバイオアベイラビリティは高く（81%）、約 14 日で完全に吸収された。吸収速度は検討した用量範囲で同程度であった。
- ロモソズマブは肝細網内皮系を介した緩徐な非特異的消失経路（線形クリアランス [CL] ）、及び末梢コンパートメントにおけるロモソズマブ-スクレロスチン複合体の分解を介した迅速で飽和性の消失経路（標的を介した非線形クリアランス）により消失するため、ロモソズマブのクリアランスは濃度依存的となる。
- 210 mg を月 1 回皮下投与の全投与期間で、スクレロスチンの 95%超がロモソズマブと結合し、標的との結合が完全に達成されている。
- ロモソズマブの PK に健康被験者と低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性との間で差は認められなかった。アレンドロネート又は PMO の治療歴、抗ロモソズマブ抗体の存在（抗薬物抗体 [ADA] ）及びベースライン時のスクレロスチンは、PK に影響しなかった。
- 体重、年齢、性別、人種（日本人、非日本人）及び推算糸球体ろ過量（eGFR）は PK に影響することが示された。体重の影響（対クリアランス及び容積の双方）及び eGFR の影響（対クリアランス）が最も大きく、体重又は eGFR が低いほどロモソズマブの曝露量が増加した。一方、PK/PD モデルからは、体重及び eGFR は 12 カ月後の BMD の増加にほとんど影響せず、体重 43～86 kg 又は様々なステージの腎機能障害の場合、BMD の増加は典型的な被験者と同程度（±15%）であった。また、解析に含まれた最低体重（43 kg 未満）の被験者又は末期腎不全患者（eGFR が 15 mL/min 未満）では、210 mg を月 1 回投与後の推定曝露量（95%上限）が、治験で忍容性が確認された 10 mg/kg 投与後の曝露量よりもそれぞれ約 60%及び 50%低かった。したがって、これらの共変量に基づく用量調整は不要である。

本邦での申請後に、骨粗鬆症男性を対象とした第 III 相 20110174 試験及び骨粗鬆症の閉経後女性を対象としたアレンドロネート対照第 III 相 20110142 試験を加えて母集団 PK 解析を実施し、以下に示す主要な所見が得られた。

- 末梢コンパートメントにおける標的分子との結合及び標的分子を介する消失過程を組み込んだ 3 コンパートメント（標的介在性薬物動態）モデルにより、すべての用量、試験及び被験者集団でロモソズマブの PK を適切に説明できた。
- 既に特定されていたクリアランスへの共変量（ベースラインの体重、eGFR 値、日本人 [人種] 、性別及び製造工程の変更）及び中心コンパートメントの分布容積への共変量（ベースラ

インの体重、年齢及び性別) の効果は、統合したデータセットで更新したモデルにおいても同程度であった。

- 主要な PK パラメータの個体間差 (%CV 値は中央コンパートメントの分布容積で 29.1%、クリアランスで 31.4%、吸収速度で 43.6%) は、これまでのロモソズマブの PK データと整合していた。

3.2 薬力学的評価

用量-BMD 反応モデルは、PMO 患者を対象としたロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与を含むすべてのデータにおいて、腰椎及び大腿骨近位部の BMD がロモソズマブ用量に依存して増加することを十分に説明した (モジュール 2.7.2 図 39)。観察されたデータと一致して、用量-BMD モデルからロモソズマブ用量と腰椎及び大腿骨近位部の BMD の増加との明らかな関係が示された。一定用量のとき、3 カ月 1 回 (Q3M) の投与と比較して月 1 回投与により腰椎及び大腿骨近位部の BMD は顕著に増加したが、同一の累積用量の月 1 回及び 3 カ月 1 回投与 (例えば、70 mg を月 1 回と 210 mg を 3 カ月 1 回) では BMD の増加は同程度であった (モジュール 2.7.2 図 40)。月 1 回投与のモデルで予測した経時推移から、210 mg は 12 カ月間の投与期間に最も急速かつ強力に BMD を増加させることが示唆された。用量-BMD 反応モデル及び結果については、モジュール 2.7.2 第 3.6.2 項に詳述する。BMD 評価項目の結果は第 4.3.2 項に示す。

濃度-反応モデルはロモソズマブ濃度、BTM (P1NP、sCTX) 及び腰椎の BMD 増加との関係を適切に記述した。検討した用法・用量の中で、210 mg を月 1 回皮下投与により 12 カ月後の BMD が最も増加した。210 mg を月 1 回皮下投与により骨形成マーカーである P1NP が最も増加し、ベースラインよりも P1NP が増加した期間も最長となった。濃度-反応モデル及び結果はモジュール 2.7.2 第 3.6.3 項に詳述する。BTM 評価項目の結果は第 4.3.3 項に示す。

3.3 日本人集団とグローバル集団との用量-反応の類似性

日本人集団とグローバル集団を比較した第 I 相試験 (20090378) において、ロモソズマブ 3 mg/kg を投与したときのロモソズマブの PK 及び PD (P1NP 及び sCTX の変化による評価) は閉経後の健康日本人女性と非日本人女性で同程度であることが示された。また、20090378 試験で日本人女性にロモソズマブ 1、3 及び 5 mg/kg を投与したときの PK は、同用量を米国の非日本人被験者に投与した 20060220 試験で認められた PK と同程度であった。第 II 相試験 (20060326 及び 20101291) でロモソズマブ 70、140 及び 210 mg を投与したとき、ロモソズマブの PK 及び PD の用量-反応プロファイルは閉経後の日本人女性とグローバル女性で同程度であることが示された。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類似していることから、グローバル開発プログラムにおける PK 及び PD の種々比較及び解析結果を日本人被験者にも適用することができる。さらに、この類似性により、生物学的同等性試験を日本人集団へ適用することができ、骨折を対象とした第 III 相主要試験 (20070337) におけるグローバル集団と日本人集団との一貫性を強く支持している (第 4.3.4.3 項で検討)。

3.4 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する性別の影響

男女（2011180、2010277、20070337、20101291 及び 20110174 試験の健康被験者又は骨粗鬆症患者）間の PK 及び PD データの詳細な比較から、グローバル集団及び日本人集団のいずれでもロモソズマブの PK 及び PD は男女間で類似していることが示された。したがって、女性における有効性、特に閉経後女性で統計学的に確認された骨折の発生に対する抑制効果（4.3.1 項）は骨粗鬆症男性においても期待することができる。また、日本人女性とグローバル女性集団、並びに男女間の PK 及び PD の類似性は、20110174 試験におけるグローバル集団との日本人集団との一貫性を強く支持している。

3.5 免疫原性

3.5.1 閉経後骨粗鬆症女性

閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、検討したすべての用量で ADA の発現率は 19.9%（4289 例中 852 例）であった。抗体反応は被験者の 9.7%（4289 例中 414 例）では一過性であった（すなわち、最終測定時点までに陰性となった）。中和抗体は被験者の 1.1%（4289 例中 46 例）で発現し、0.3%（4289 例中 11 例）は一過性であった（モジュール 5.3.5.3、Integrated Immunogenicity Report）。210 mg を月 1 回投与した女性の ADA 及び中和 ADA の発現率は治験全体と同程度であり、それぞれ 19.1%（3959 例中 758 例）及び 0.8%（3959 例中 31 例）であった。ADA が認められる場合は、一部の被験者で Month 3、6 及び 9 にロモソズマブの曝露量が最大 25%低下した。曝露量は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で Month 12 に同程度（平均曝露量の差は約 10%）になり、ADA 陽性被験者で観察されたロモソズマブ濃度は ADA 陰性被験者の範囲内であった。また、母集団 PK 解析から、ADA の存在はロモソズマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

中和 ADA 陽性の閉経後女性には中和 ADA 陰性の閉経後女性よりも曝露量が低かった。ただし、Month 3、6、9 及び 12 での中和 ADA 陽性被験者のロモソズマブ濃度はいずれも中和 ADA 陰性被験者で観察された濃度範囲内であった。また、ロモソズマブの有効性は ADA 及び中和 ADA の影響を受けず、過敏症、注射部位反応又は自己免疫障害と ADA との関連性を示す所見も認められなかった（モジュール 2.7.4 表 62）。したがって、ADA が発現しても、ADA はロモソズマブの有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

日本人女性における抗体及び中和抗体の発現率は全発現率と同程度であった。ベースライン後の結果がある被験者では、ロモソズマブ群の 20.2%（302 例中 61 例）に抗ロモソズマブ抗体が発現した。この集団に中和抗体陽性被験者はいなかった。閉経後骨粗鬆症女性の被験者集団全体で認められたように、曝露量は ADA 陽性日本人被験者の一部で低下した（モジュール 2.7.2 第 4.1 項）。ただし、骨粗鬆症の閉経後日本人女性におけるロモソズマブの有効性及び安全性に ADA が影響を及ぼすことを示すエビデンスはなかった（モジュール 5.3.5.3、Integrated Immunogenicity Report）。

本邦での申請後に得られた 20110142 試験の結果を含めたデータセットに基づく、閉経後骨粗鬆症女性を対象にした第 II 及び第 III 相試験の被験者の 18.7%（1166/6244 例）において、1 回以上のロモソズマブ投与後に結合 ADA が発現した。中和抗体は、PMO の女性を対象にした第 II 及び第 III

相 PMO 試験では全被験者の 1.0% (65/6244 例) に検出された。210 mg を月 1 回投与された閉経後骨粗鬆症女性の結合 ADA 及び中和抗体の発現率は治験全体と同程度であり、それぞれ 18.1% (5914 例中 1072 例) 及び 0.8% (5914 例中 50 例) であった (モジュール 2.7.4 第 3.8 項)。

3.5.2 骨粗鬆症男性

骨粗鬆症男性を対象とした第 III 相 20110174 試験における 15 カ月までの抗ロモソズマブ抗体の発現率は、結合抗体 17.3% (162 例中 28 例)、中和抗体 0.6% (162 例中 1 例) であった。抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの有効性、PK 又は安全性に影響を及ぼさなかった。20110174 試験に組み入れられた日本人男性の数は限られていたが、日本人男性における抗ロモソズマブ抗体の発現率 (16.7%; 18 例中 3 例) は全発現率と同程度であった (モジュール 2.7.3 第 2.1.2 項)。いずれの時点でも中和抗体が発現した日本人男性はいなかった。

3.6 結論

母集団 PK 及び PD 解析を含む臨床薬理プログラムの結果は、申請する 210 mg を月 1 回皮下投与の用法・用量を裏付けている。体重、年齢、人種、性別、地域、疾患の状態又は腎機能に基づく用量調整は不要である。PK 及び PD は、グローバル集団と日本人被験者集団、並びに男女間で同様である。曝露量-反応解析も 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与の用法・用量の選択を裏付けており、これはその他の用法・用量と比較して、BMD のベースラインからの平均変化率を 12 カ月時点で最大にし、骨形成マーカーである P1NP を最も増加させ、ベースラインよりも P1NP が増加した期間も最長とさせる最大全身曝露量が 210 mg を月 1 回により得られたからである。申請推奨用量である 210 mg を月 1 回皮下投与は第 II 相試験 (20060326 及び 20101291) の有効性及び安全性データからも担保されている。ロモソズマブには、第 III 相臨床開発プログラムで検討した 210 mg を月 1 回投与の用法・用量を裏付ける頑健な用量-曝露-反応関係が示されている。

4. 有効性の概括評価

閉経後女性の骨粗鬆症治療におけるロモソズマブの有効性は、評価項目を骨折とした主要な第 III 相プラセボ対照試験 (20070337) 及びアレンドロネート対照試験 (20110142) のほか、プラセボ対照試験 (20060326、20101291、20120156) 及びテリパラチド対照試験 (20080289) から示されている。また、骨粗鬆症男性におけるロモソズマブの有効性は、主要な第 III 相プラセボ対照試験 (20110174) でも示されている。これらの治験は十分な検出力を有し、本剤の対象患者集団を適切に反映したデザインであった。ロモソズマブの主な臨床的ベネフィットは、独自のデュアル・エフェクトに基づいた急速で顕著な BMD の増加、並びに椎体及び臨床骨折 (非椎体骨折及び症候性椎体骨折を含む) のリスクの低下である。

4.1 デザインの主な特徴

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について第1.3項に簡潔に、モジュール2.7.3第2項に詳細に記述する。主な治験デザインの特徴は表2で比較し示す。

4.1.1 治験デザイン

被験者の選択基準は、臨床現場で治療の対象となる患者集団を反映しており、被験者は歩行可能な55～90歳の閉経後女性（20070337、20080289、20110142及び20120156）、55～85歳の閉経後女性（用量範囲探索試験：20060326及び20101291）又は55～90歳の骨折リスクの高い男性（20110174）で、L1～L4領域に評価可能な椎骨が2つ以上あり、かつ評価可能な大腿骨近位部が1つあることとした。BMD（Tスコア）及び骨折歴に関する選択／除外基準は試験ごとに異なった。20080289を除く治験では骨代謝に影響を及ぼす薬剤の使用は禁止とし、無作為化前に休薬期間を設定した。20080289試験ではビスホスホネート治療例を対象として実施した。すべての治験に適用した一般的な除外基準は、代謝性疾患又は骨疾患の既往（骨粗鬆症を除く）、ビタミンD欠乏症、顕著な臨床検査値異常、臓器又は骨髄移植、過去5年以内の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌、子宮頸上皮内癌又は非浸潤性乳管癌を除く）、骨代謝に影響を及ぼす薬剤に対する過敏性又は不耐性、並びに他の臨床試験への参加などであった。すべての治験でロモソズマブを皮下投与した。濃度、用量及び投与期間を表2に要約する。

表 2 第 II 相及び第 III 相試験の主な治験デザインの特徴

Pivotal Study 20070337 (phase 3)	Pivotal Study 20110142 (phase 3)	Pivotal Study 20110174 (phase 3)	Placebo-controlled Supportive Studies			Active-comparator Supportive Study 20080289 (phase 3b)
			Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	
Study design and population						
Randomized, placebo-controlled in postmenopausal women with osteoporosis	Randomized, alendronate-controlled in postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture	Randomized, placebo-controlled in men with osteoporosis	Dose-ranging, randomized placebo- and active-controlled in postmenopausal women with low BMD	Dose-ranging, randomized placebo-controlled in postmenopausal Japanese women with osteoporosis	Placebo-controlled study of noninferiority of romosozumab 90 vs 70 mg/mL in postmenopausal women with osteoporosis	Open-label, randomized, teriparatide-controlled in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from bisphosphonate therapy
Number of randomized subjects						
7180 (3589 romosozumab; 3591 placebo)	4093 (2046 romosozumab; 2047 alendronate)	245 (163 romosozumab; 82 placebo)	419 (51 to 54 in each of 5 romosozumab groups; 52 placebo; 55 teriparatide; 51 alendronate)	252 (63 in each romosozumab group; 63 placebo)	294 (118 in 70 mg/mL, 123 in 90 mg/mL romosozumab groups; 53 placebo)	436 (218 romosozumab; 218 teriparatide)
Duration of Romosozumab Treatment						
12 months	12 months	12 months	24 months	12 months	6 months	12 months
Maximum Total Study Duration Including Follow-up						
36 months ^a	Event-driven ^b	15 months ^{c,e}	72 months ^c	15 months ^{c,e}	9 months ^d	12 months ^e

表 2 第 II 相及び第 III 相試験の主な治験デザインの特徴（続き）

Pivotal Study 20070337 (phase 3)	Pivotal Study 20110142 (phase 3)	Pivotal Study 20110174 (phase 3)	Placebo-controlled Supportive Studies			Active-comparator Supportive Study 20080289 (phase 3b)
			Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	
Romosozumab SC doses, treatment duration, and control						
Up to month 12: Placebo or romosozumab 210 mg SC QM Months 12-36: Open-label denosumab 60 mg SC Q6M	Up to month 12: alendronate 70 mg PO QW and placebo for romosozumab or romosozumab 210 mg SC QM and placebo for alendronate Month 12 to End of Study: Open-label alendronate 70 mg PO QW	For 12 months: Placebo or romosozumab 210 mg SC QM	Months 1 to 24: Romosozumab: 70 mg, 140 mg, or 210 mg SC QM or 140 mg or 210 mg SC Q3M (24 months) Control: placebo (24 months) or teriparatide 20 µg SC QD (12 months) or alendronate 70 mg PO QW (12 months) followed by romosozumab 140 mg SC QM (12 months) Months 24 to 36: placebo or denosumab 60 mg SC Q6M Months 36-48 (retreatment phase): romosozumab: 210 mg SC QM Months 48-72: zoledronic acid 5 mg IV or no intervention	For 12 months: Placebo or romosozumab 70, 140, or 210 mg SC QM	For 6 months: Placebo or romosozumab 210 mg SC QM (90 mg/mL or 70 mg/mL)	For 12 months: Teriparatide 20 µg SC QD (control) or romosozumab 210 mg SC QM

表 2 第 II 相及び第 III 相試験の主な治験デザインの特徴 (続き)

Pivotal Study 20070337 (phase 3)	Pivotal Study 20110142 (phase 3)	Pivotal Study 20110174 (phase 3)	Placebo-controlled Supportive Studies			Active-comparator Supportive Study 20080289 (phase 3b)
			Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	
Fracture history and BMD T-score enrollment criteria ^f						
BMD T-score must be ≤ -2.50 at the total hip or femoral neck (lower limit of -3.5 at total hip or femoral neck)	Total hip/femoral neck BMD T-score ≤ -2.50 and history of vertebral fracture (≥ 1 moderate or severe or ≥ 2 mild); OR ≤ -2.00 and history of ≥ 2 moderate or severe vertebral fractures or a recent hip fracture (no lower limit to BMD T-score)	BMD T-score must be ≤ -1.50 with a history of fragility nonvertebral fracture or vertebral fracture (lower limit of -3.5 at the total hip or femoral neck)	BMD T-score must be ≤ -2.0 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (lower limit of -3.5)	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (lower limit of -3.5 [-4.0 at lumbar spine])	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (lower limit of -3.5 at total hip or femoral neck)	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (no lower limit)
no history of hip fracture or severe vertebral or more than 2 moderate vertebral fractures		no history of hip fracture; BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck	no history of vertebral fracture or fragility fracture of the wrist, humerus, hip or pelvis after age 50	no history of vertebral fracture or hip fracture	fragility fracture or ≥ 2 clinical risk factors for fracture	history of nonvertebral fracture after age 50 or vertebral fracture at any time
Concentration / Device						
70 mg/mL / PFS	70 mg/mL / PFS	70 mg/mL / PFS	70 mg/mL / vial PFS for retreatment phase	70 mg/mL / PFS	70 mg/mL or 90 mg/mL / PFS	70 mg/mL / PFS
Randomization type						
double-blind, stratified by age (< 75 years, ≥ 75 years) and prevalent vertebral fracture (yes, no)	double-blind, stratified by age (< 75 years, ≥ 75 years)	double-blind, stratified by geographic region (Europe, Latin America, Japan, and US)	double-blind (open-label alendronate or teriparatide), no stratification	double-blind, no stratification	double-blind, no stratification	open-label

Page 3 of 3

BMD = bone mineral density; IV = intravenous; PFS = prefilled syringe; PO = orally; QD = every day; Q6M = every 6 months; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = weekly; SC = subcutaneous; US = United States

^a The 24-month primary analysis period (12 months of double-blind romosozumab or placebo followed by 12 months of open-label denosumab) was followed by a 12-month open-label extension period through month 36 in which subjects continued to receive denosumab 60 mg Q6M. The primary analysis occurred at month 24 (co-primary endpoints at months 12 and 24), and the final analysis occurred at month 36. The primary analysis is included in this marketing application.

^b The primary analysis was event-driven based on the number of clinical fractures and occurred after a median follow-up time of 2.7 years. At the time of the primary analysis, 464 subjects had experienced a clinical fracture. The primary analysis of Study 20110142 is complete and is reported herein. The overall study is concluding due to the positive result for the primary endpoints in the primary analysis.

^c Primary analysis at month 12

^d Primary analysis at month 6

^e Subjects who tested positive for neutralizing antibodies to romosozumab at month 12 (romosozumab treatment group only) were asked to return for additional follow-up testing for up to 1 year (± 4 weeks) post-administration of romosozumab.

^f Other enrollment criteria included: ≥ 2 evaluable vertebrae in the L1 to L4 region and 1 evaluable hip; postmenopausal women with osteoporosis (except Study 20060326, which included postmenopausal women with low BMD, and Study 20110174, which enrolled men with osteoporosis); no recent treatment for osteoporosis (except Study 20080289 which required receiving bisphosphonate treatment for last 3 years with last year being alendronate). The age cutoff for eligibility criteria varied by study and was changed by protocol amendments, see Table 2 of Module 2.7.3 for details.

4.1.2 有効性評価項目の妥当性

主な有効性評価項目を表3に要約する。閉経後骨粗鬆症女性を対象とした主要試験（20070337）では評価項目として骨折を評価した。有効性の主要評価項目は12カ月及び24カ月までの椎体骨折の新規発現とした。骨折の副次評価項目は12カ月及び24カ月までの臨床骨折、非椎体骨折、主要な非椎体骨折、椎体骨折の新規発現又は悪化、大腿骨近位部骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、及び椎体骨折の複数の新規発現又は悪化とした。骨折の探索的評価項目は6カ月までの椎体骨折の新規発現及び12カ月及び24カ月までの臨床椎体骨折とした。閉経後女性を対象としたすべての治験で主要又は副次評価項目として腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDを評価した。骨代謝マーカーは20070337試験のサブスタディの一環として評価し、他の試験においても評価項目として解析した。20110174試験（骨粗鬆症男性を対象とした主要試験）の主要評価項目は、12カ月時点の腰椎BMDのベースラインからの変化率とした。副次評価項目は複数の投与後測定時点及び解剖学的部位でのBMDのベースラインからの変化率とした。本試験でBTMは探索的評価項目として検討した。

第1.1項及びモジュール2.7.3第1.3.13項に示したように、骨折は顕著な障害及び死亡に関連していることから、骨折リスクから患者を迅速に保護することは閉経後女性及び男性の骨粗鬆症に長期的に大きな影響を及ぼす可能性がある。すべての症候性骨折（非椎体骨折及び有痛性椎体骨折すべて）を含む臨床骨折は、主な骨粗鬆症臨床試験の多くで主要又は主な副次評価項目として用いられている重要な評価項目であり（Black et al, 1993; Lyles et al, 2007）、臨床骨折は障害、死亡及び骨粗鬆症に伴う経済的負担の主な原因となっている。20070337試験では、12カ月及び24カ月時点の骨折を主要評価項目と設定し、ロモソズマブの投与及びロモソズマブ投与後にデノスマブを継続投与することにより、骨折リスクを急速かつ顕著に減少させて、かつその効果を維持することが可能かどうかを検討した。

低BMDは骨折の主なリスク因子として広く知られており、BMDの低下に伴い骨折のリスクが増大することが前向き治験から示されている。また、BMDを指標として個人ごとの骨折リスクの評価及び治療に対する反応をモニタリングすることができる。BMDの増加は骨折リスクの低下と相関があり、観察された骨折リスクの低下の多くはBMDの増加により説明可能であるため、BMDは骨折リスクの低下を評価するための指標になり得る。

血清中の骨代謝マーカーと骨形成率及び骨吸収率の相関性がそれぞれ示唆されている。BTMは骨芽細胞及び破骨細胞活性のサロゲートマーカーであり、骨粗鬆症に対する骨形成及び骨吸収抑制治療に速やかに反応することから、BTMを測定することで患者の治療反応性に関するPDの情報が得られる。治療に伴うBTMの変化は、BMDの変化よりも急速かつ顕著である（Naylor and Eastell, 2012）。したがって、すべての治験でBTMの変化を評価項目として評価した。

表 3 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における主な有効性評価項目

Endpoint	Pivotal Studies			Supportive Studies			
	Study 20070337	Study 20110142	Study 20110174	Study 20060326	Study 20101291	Study 20120156	Study 20080289
New vertebral fracture	Copri primary (12 and 24 months)	Primary (24 months)	-	-	-	-	-
Other fractures (clinical, nonvertebral, new or worsening vertebral, hip, and others) ^a	Secondary	Primary (clinical) Secondary (other fractures)	-	-	-	-	-
Percent change in BMD at the lumbar spine	Secondary	Secondary	Primary	Primary*	Primary	Primary	Secondary
Percent change in BMD at the total hip	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Primary
Percent change in BMD at the femoral neck	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary
Percent change in BMD at the distal 1/3 radius	Substudy	Substudy	-	Secondary	-	-	-
BTMs (various including one or more of the following markers; P1NP, sCTX, OC, BSAP)	Substudy	Substudy	Exploratory	Secondary	Secondary	Secondary	Exploratory
QCT determinations of BMD (at lumbar spine or hip) and/or BMC	Substudy ^d	Substudy ^d	-	Exploratory	-	-	Secondary ^c
QCT or HR-pQCT determinations of bone strength (FEA at distal tibia, distal radius, or total hip)	Substudy ^b	Substudy ^b	-	-	-	-	Secondary ^b

*Note: Certain endpoints in the table are both primary and secondary, primary, secondary, and exploratory or both secondary and exploratory for the study listed, eg, BMD at the lumbar spine in Study 20060326 can be primary, secondary, or exploratory depending on the time point and comparator. In each case only the highest level endpoint is listed. BMC= bone mineral content;

BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover marker; sCTX = serum type 1 collagen C-telopeptide; FEA = finite element analysis; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; QCT = quantitative computed tomography

^a Other fracture endpoints not listed include major nonvertebral fracture (pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs proximal humerus, forearm, and hip), major osteoporotic fracture (hip, wrist, humerus, and clinical vertebral)

^b FEA by HR-pQCT was at distal tibia and distal radius in Study 20070337, at lumbar spine in Study 20110142, and at total hip in Study 20080289.

^c QCT determination of BMD in Study 20080289 was at the total hip only

^d QCT determination of BMC was not performed in Study 20070337 or Study 20110142

Source: Table 4 of Module 2.7.3

4.1.3 統計手法

個々の治験のほとんどでは、多重性を調節し、familywise error rate を両側 5% に保った。主要評価項目及び骨折の副次評価項目を解析するために 20070337 試験で用いた統計手法を 20070337 試験の CSR 表 8-13 に要約する。すべての治験では、DXA による BMD のベースラインからの変化率を主要又は副次評価項目とした。20080289 試験では、副次評価項目に定量的コンピューター断層撮影 (QCT) によるボリュメトリック BMD、骨塩量 (BMC) 及び有限要素解析法 (FEA) による推定骨強度の評価も含めた。BMD の評価項目の解析に用いた統計手法をモジュール 2.7.3 表 6 (DXA BMD) 及び付録の表 56 (QCT BMD) に、BTM 評価項目の解析に用いた統計手法をモジュール 2.7.3 付録の表 55 に要約する。併合データの有効性解析はモジュール 5.3.5.3 (併合有効性概要 [ISE] のための統計解析計画書：■■■■申請用及び日本申請用) に示す。

4.1.4 サブグループ解析

日本人患者へのロモソズマブの投与を支持することを目的として、20070337 試験の日本人被験者集団 (モジュール 5.3.5.3-7 の 20070337 試験の統計解析計画書補遺) 及び 20110174 試験の日本人被験者集団 (20110174 試験 CSR 第 16.1.9 項の統計解析計画書) を対象とした解析を実施した。

骨折の危険性の高い (ハイリスク) 患者の骨粗鬆症治療におけるロモソズマブの適用を裏付けるために、20070337 試験では骨折のハイリスク被験者のサブグループを日本のガイドラインである日本骨代謝学会 (JSBMR) による原発性骨粗鬆症の診断基準 (Soen et al, 2013) 中の記載に基づいて定義した。本ガイドラインには骨折のハイリスクに関する基準は記載されていないが、過去の試験を引用して、以下のリスク因子が骨折リスクの高いことを予測する独立したリスク因子であると言及している。

- ベースライン時の腰椎 BMD が -3.3 未満 SD である
- 2 個以上の既存椎体骨折がある
- 半定量評価法による Grade 3 (重度) の既存椎体骨折がある

20070337 試験では、上記に基づいて 3 つの基準のうち 1 つ以上に該当する被験者を「ハイリスク被験者」とし、ハイリスク被験者と被験者集団全体の骨折及び BMD の双方の結果について比較した。さらに日本人のハイリスク被験者と日本人被験者集団全体の BMD を比較した。

4.2 人口統計学的及びベースライン特性

4.2.1 閉経後女性

選択基準で規定したとおり各治験に組み入れられた女性被験者はすべて閉経後女性であった。ロモソズマブ臨床開発プログラムには複数国の多様な重症度でかつ広範な骨粗鬆症患者を含めた。各国で治験に組み入れられた被験者数は様々であったが、全体として本臨床開発プログラムには本剤の対象となる患者集団を反映した被験者を組み入れた (モジュール 2.7.3 第 3.1.3 項)。

20070337 試験では、被験者の半数以上 (57.3%) が白人であり、39.6% がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者の平均年齢は 70.9 歳 (範囲: 55~90 歳) であり、被験者の 31.2% が組入れ時に 75 歳以上であった (モジュール 2.7.3 表 11)。主要試験 (20070337) を除く 4 試験の人口統計学

的特性は年齢及び民族性／地域を除き、20070337 試験と同様であった（モジュール 2.7.3 表 13）。主要試験以外のプラセボ対照試験の対象患者（平均年齢：68 歳）は 20070337 試験よりもやや年齢が低く、各国の組入れ被験者数の違いにより、主要試験を除く 4 試験ではヒスパニック系又はラテン系被験者の割合（0～11.5%）が主要試験よりも少なかった。20080289 試験の平均年齢は 71.5 歳（範囲：56～90 歳）であり、主要試験を除く他の 3 試験よりも年齢が高かったが、20070337 試験と同様であった。全体として、第 II 相及び第 III 相試験における人口統計学的特性は群間で均一であった。

20070337 試験の被験者集団は一般的な骨粗鬆症の患者集団を反映していた。脊椎 X 線検査で 18.3%の被験者にベースライン時に 1 か所以上の椎体骨折があり、21.7%の被験者には 45 歳以降に非椎体骨折歴があることが示された。ベースライン時の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアの平均値はそれぞれ-2.72、2.47 及び-2.75 であった。WHO 骨折リスク評価ツール

（FRAX）による主要な骨粗鬆症性骨折の 10 年発現確率の算出に関連するベースライン特性は、2 群間（ロモソズマブ群及びプラセボ群）で同様であった。ベースライン時の心血管リスク因子（年齢、喫煙歴、及び高コレステロール血症、高血圧、糖尿病又は心血管疾患の既往）も 2 群間で同様であった。少数の被験者（6.8%）が治験組入れ前に骨粗鬆症治療薬を使用していた。

全体として、患者のベースライン時の特性は各地域で類似していた。各国におけるビタミン D 及びカルシウムの栄養的な差、並びに診療方針又は骨粗鬆症治療を受ける機会の差は、選択基準又は治験前と治験期間中のビタミン D 及びカルシウムの補充によって最小限に抑えられた。ベースライン時の特性のうち、地域差についてはモジュール 2.7.3 第 3.3.5.1 項に詳細に示す。

主要試験以外のプラセボ対照試験におけるベースライン時の特性（身体組成及び閉経までの平均期間を含む）は主要試験のベースライン時の特性とおおむね一致していた。骨折の既往歴のある被験者割合は、主要試験（プラセボ群 35.0%、ロモソズマブ群 35.4%）と比較して、主要試験を除くプラセボ対照試験（プラセボ群 39.3%、ロモソズマブ群 42.4%）で高かった（モジュール 2.7.3 表 14 及び表 16）。

20080289 試験（実薬対照試験）では、組入れ被験者のベースライン時の疾患特性及び既往歴は 2 群間（ロモソズマブ群及びテリパラチド群）で同様であった。実薬両群のほぼすべての被験者（>99%）に骨折の既往歴があり、直近の骨折後の平均期間は 64.6 カ月であった。ベースライン時におけるカルシウム及びビタミン D の使用は全被験者の 97.5%で報告された。全被験者がスクリーニング直前の 3 年間にビスホスホネートの経口投与を受けており、ビスホスホネートの平均使用期間は 6.2 年であった（範囲：3～27 年）。

ベースライン時の血清中 25（OH）ビタミン D、カルシウム、リン、インタクト PTH（iPTH）、sCTX 及び PINP の値は、群間及びこれらを測定したすべての試験間でおおむね一致していた（ISE 表 14-2.5）。ビスホスホネートの使用歴から予想されたとおり、20080289 試験ではベースライン時の sCTX 及び PINP 値は他のすべての試験よりも低かった。

4.2.2 骨粗鬆症男性

20110174 試験では、計 497 例の被験者をスクリーニングし、このうち 245 例をロモソズマブ群（163 例）又はプラセボ群（82 例）に無作為に割り付けた。245 例中 231 例（94.3%）の被験者が本

治験の最初の 12 カ月間を完了した。その内訳はロモソズマブ群 152 例（93.3%）、プラセボ群 79 例（96.3%）であった（モジュール 2.7.3 表 9）。ベースラインの人口統計学的特性は 2 群間でおおむね均一であった（モジュール 2.7.3 表 12）。被験者はすべて男性であった。大半（73.5%）の被験者は白人であり、アジア人が 11.0%、その他の人種が 14.7%であった。本治験の被験者の地域分布は、欧州が 66.1%、ラテンアメリカが 14.3%、日本が 11.0%及び北米が 8.6%であった。被験者の平均年齢は 72.1 歳（範囲：55～89 歳）であり、被験者の 40.4%は組入れ時に 75 歳以上であった。

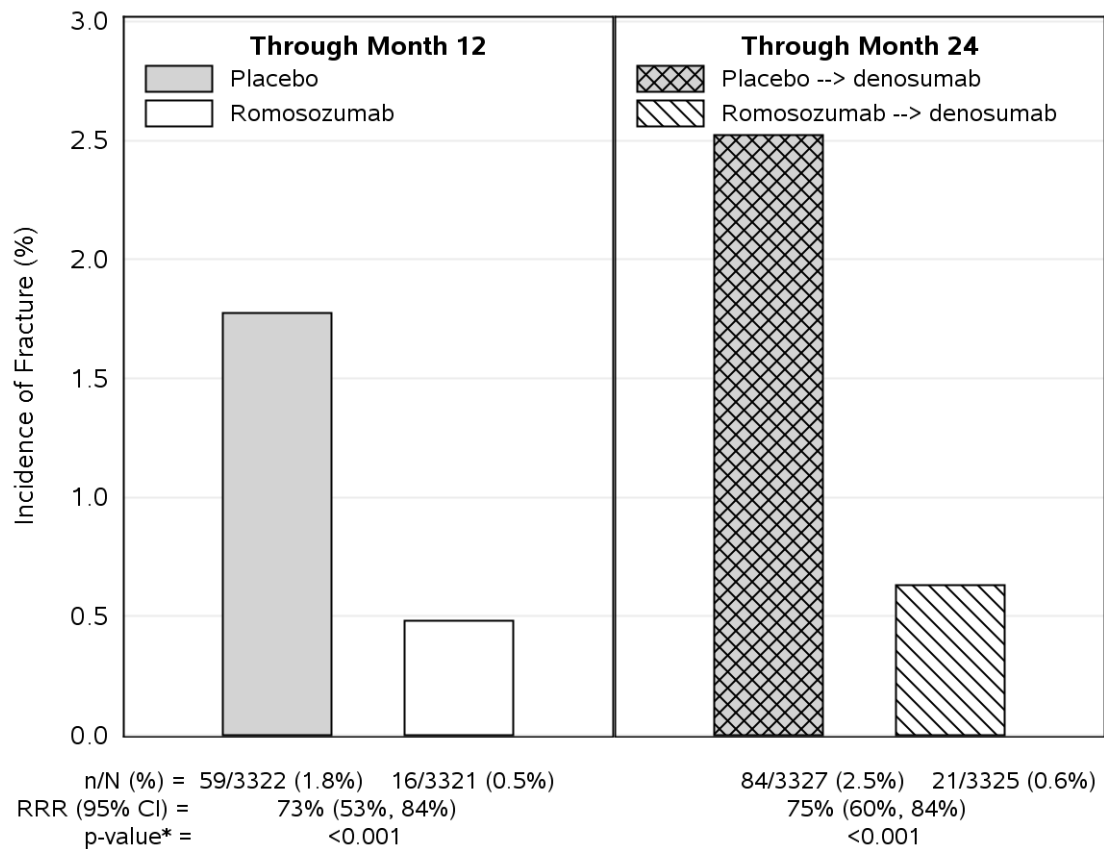
被験者の身体組成（身長、体重及び体格指数 [BMI]）は 2 群間で同様であった（モジュール 2.7.3 表 12）。ほとんど（各投与群の 90%超）の被験者は本治験の組入れ前に骨粗鬆症治療薬を使用していなかった。被験者の 53.9%に骨折の既往歴があり、その内訳はロモソズマブ群 52.8%、プラセボ群 56.1%であった。ベースライン時の BMD T スコアの平均は腰椎で約-2.26、大腿骨近位部で約-1.92 及び大腿骨頸部で約-2.33 であり、2 群間で概して均一であった（モジュール 2.7.3 表 15）。

4.3 有効性の結果

4.3.1 骨折

主要な第 III 相試験（20070337）で、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月までの椎体骨折の新規発現を有意に低下させた（ $P<0.001$ 、相対リスク低下率 73%、95%CI：53%, 84%）（図 4；表 4）。また、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（ $P<0.001$ ）、24 カ月時点における骨折の相対リスク低下率は 75%（95%CI：60%, 84%）であった（20070337 試験の第 10.1.1 項）。いずれの群でも 2 年目にはデノスマブを継続投与したが、継続治療期間にロモソズマブ／デノスマブ群でみられた椎体骨折の新規発現数は、プラセボ／デノスマブ群と比較して少なかった（2 年目の骨折件数；ロモソズマブ／デノスマブ群：5 件、プラセボ／デノスマブ群：25 件）。

図4 20070337試験の12カ月及び24カ月までの椎体骨折の新規発現に対するロモソズマブの有効性



n = number of subjects experiencing a fracture; N = number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures; RRR = relative risk reduction is based on the Mantel-Haenszel method adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

* p-values are based on separate logistic regression models adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

Source: Program: [REDACTED]

Output: [REDACTED] (Date Generated: [REDACTED])

Source Data: [REDACTED]

表 4 20070337 試験の 12 カ月及び 24 カ月までの椎体及び臨床骨折の新規発現リスクに対するロモソズマブの有効性

Time Point Fracture Category	Proportion of Subjects with Fracture (n/N1 [%]) ^a		Absolute Risk Reduction (%), (95% CI) ^b	Relative Risk Reduction (%), (95% CI) ^{c,d}	Nominal p-value	Adjusted p-value ^e
	Placebo	Romozosumab				
Through Month 12						
New Vertebral	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	1.30 (0.79, 1.80)	73 (53, 84)	< 0.001	< 0.001
Clinical	90/3591 (2.5)	58/3589 (1.6)	1.2 (0.4, 1.9)	36 (11, 54)	0.008	0.008
	Placebo/ denosumab	Romozosumab/ denosumab				
Through Month 24						
New Vertebral	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)	1.89 (1.30, 2.49)	75 (60, 84)	< 0.001	< 0.001
Clinical	147/3591 (4.1)	99/3589 (2.8)	1.4 (0.5, 2.4)	33 (13, 48)	0.002	0.096

n = number of subjects experiencing a fracture; N1 = number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures and number of subjects randomized for clinical fractures

^a Values represent percentage of subjects with fracture in the romozosumab group and the placebo group through month 12, and in the romozosumab/denosumab group and the placebo/denosumab group through month 24.

^b Absolute risk reduction is based on the Mantel-Haenszel method for vertebral fracture endpoints and inverse weighted method for clinical fracture endpoints adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

^c For vertebral fracture endpoints: Relative risk reduction is calculated from the risk ratio as $100 * (1 - \text{risk ratio})$ and is based on Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. Nominal p-values for vertebral fracture endpoints were based on a logistic regression model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

^d For clinical fracture endpoints: Clinical fractures include nonvertebral and clinical (symptomatic) vertebral fractures. Relative risk reduction is calculated from the hazard ratio as $100 * (1 - \text{hazard ratio})$. Hazard ratio and nominal p-values for clinical fracture endpoints were based on Cox proportional hazards model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

^e Based on a combination of fixed sequential and Hochberg testing procedures which includes the co-primary and select secondary endpoint comparisons and are to be compared with a significance level of 0.05

Source: Table 10-1 and Table 10-2 of Study 20070337

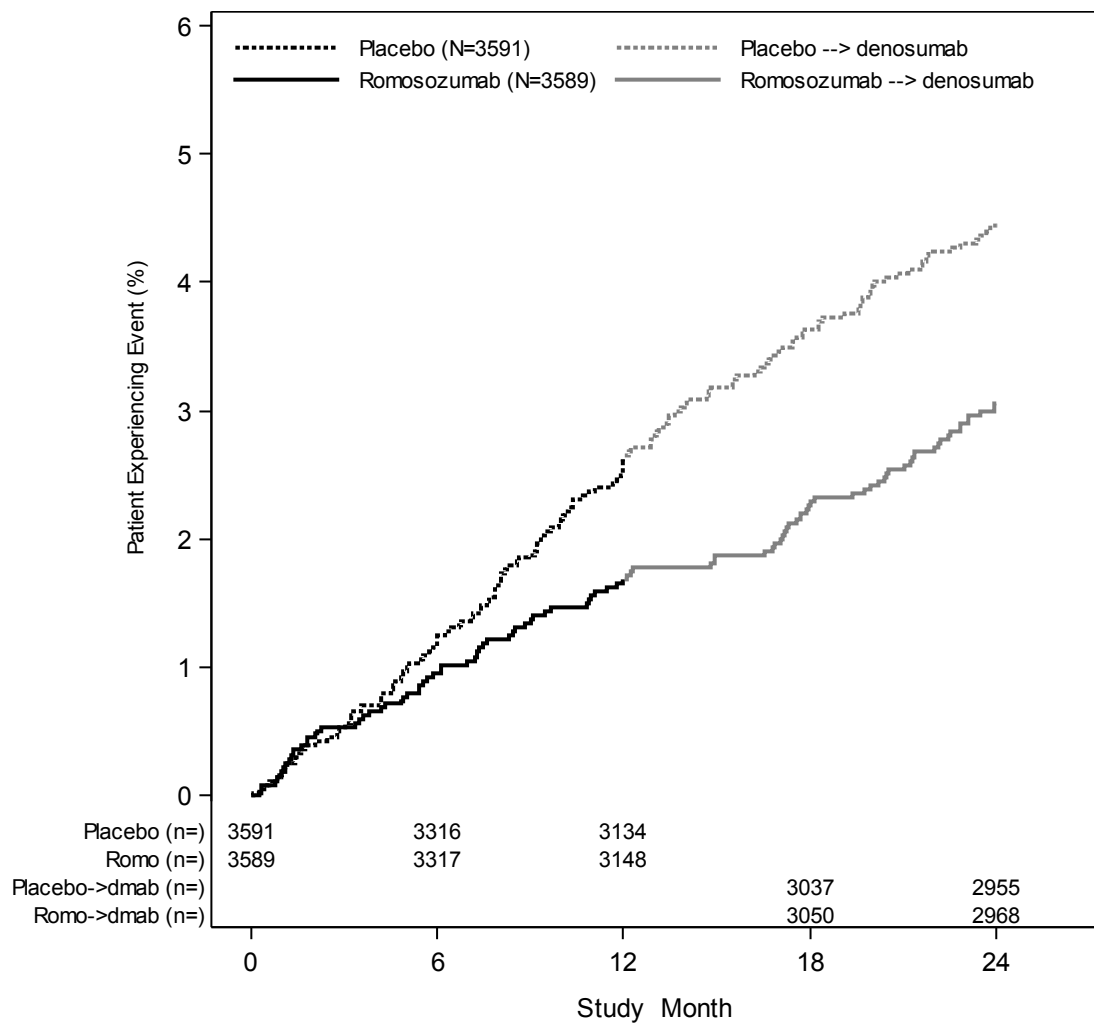
ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月までの臨床骨折の発現率を 36%低下させた (95% CI : 11%, 54%) (P=0.008 ; 表 4) 。すべての被験者がデノスマブに移行し、ロモソズマブ群では持続的な効果が 24 カ月まで確認された (図 5) 。

副次評価項目であるその他の骨折の発現率、骨折リスクの低下、並びに名目上の P 値及び補正済み P 値 (該当する場合) を表 5 に示す。12 カ月までの非椎体骨折のロモソズマブによる相対リスク低下率 (25% [95% CI : -5%, 47%]) は統計学的に有意ではなかった (P=0.096) 。非椎体骨折のロモソズマブによる 24 カ月までの相対リスク低下率 (25% [95% CI : 3%, 43%]) の名目上の P 値は 0.029 で有意であったが、多重比較の補正後は統計学的に有意ではなかった (P=0.057) 。

12 カ月時点の非椎体骨折及び臨床骨折の評価項目について治療と地域間の顕著な交互作用が認められ、認められた地域差は治験全体の非椎体骨折の転帰に影響を及ぼすことが確認された。この交互作用について第 4.3.4 項及びモジュール 2.7.3 第 3.3.3 項で考察する。

日本人被験者の骨折結果は第 4.3.4.2 項で考察する。

図 5 20070337 試験における 24 カ月までの臨床骨折の累積発現率



N = number of subjects randomized

n = number of subjects at risk for event at time point of interest

Source: Program: [REDACTED]

Output: [REDACTED] (Date Generated: [REDACTED])

Source Data: [REDACTED]

表 5 20070337 試験における 12 カ月及び 24 カ月までのその他の骨折タイプ／骨折グループのリスクに対するロモソズマブの有効性

Time Point Fracture Category	Proportion of Subjects with Fracture (n/N1 [%]) ^a		Absolute Risk Reduction (%) (95% CI)	Relative Risk Reduction, % (95% CI)	Nominal p-value ^{b,c}	Adjusted p-value ^d
	Placebo	Romosozumab				
Through month 12						
Nonvertebral ^c	75/3591 (2.1)	56/3589 (1.6)	0.8 (0.1, 1.4)	25 (−5, 47)	0.096	0.096
Major nonvertebral ^c	55/3591 (1.5)	37/3589 (1.0)	0.6 (0.1, 1.2)	33 (−2, 56)	0.060	0.096
New or worsening vertebral ^b	59/3322 (1.8)	17/3321 (0.5)	1.26 (0.76, 1.77)	71 (51, 83)	< 0.001	0.096
Hip ^c	13/3591 (0.4)	7/3589 (0.2)	0.3 (0.0, 0.6)	46 (−35, 78)	0.18	0.18
Major osteoporotic ^c	63/3591 (1.8)	38/3589 (1.1)	0.9 (0.3, 1.5)	40 (10, 60)	0.012	NA ^e
Multiple new/ worsening vertebral ^b	9/3322 (0.3)	1/3321 (<0.1)	0.24 (0.05, 0.43)	89 (13, 99)	0.011	NA ^e
	Placebo/ denosumab	Romosozumab/ denosumab				
Through month 24						
Nonvertebral ^c	129/3591 (3.6)	96/3589 (2.7)	1.0 (0.2, 1.9)	25 (3, 43)	0.029	0.057
Major nonvertebral ^c	101/3591 (2.8)	67/3589 (1.9)	1.1 (0.3, 1.8)	33 (9, 51)	0.009	0.096
New or worsening vertebral ^b	84/3327 (2.5)	22/3325 (0.7)	1.86 (1.27, 2.46)	74 (58, 84)	< 0.001	0.096
Hip ^c	22/3591 (0.6)	11/3589 (0.3)	0.4 (0.0, 0.7)	50 (−4, 76)	0.059	0.12
Major osteoporotic ^c	110/3591 (3.1)	68/3589 (1.9)	1.2 (0.5, 2.0)	38 (16, 54)	0.002	NA ^e
Multiple new/ worsening vertebral ^b	17/3327 (0.5)	1/3325 (<0.1)	0.48 (0.23, 0.73)	94 (56, 99)	< 0.001	NA ^e

n = number of subjects experiencing a fracture; N1 = number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures and number of subjects randomized for other fracture endpoints; NA = not applicable

Major nonvertebral fracture includes fractures of the pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm and hip. Major osteoporotic fractures include clinical vertebral fractures and fractures of the hip, forearm and humerus. Except for except major osteoporotic fractures, fractures associated with severe trauma or pathologic fractures are excluded.

^a Values represent percentage of subjects with fracture in the romosozumab group and the placebo group through month 12, and in the romosozumab/denosumab group and the placebo/denosumab group through month 24.

^b Relative risk reduction is calculated from the risk ratio as $100 * (1 - \text{risk ratio})$ and is based on Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. Nominal p-values for vertebral fracture endpoints are based on a logistic regression model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

^c Relative risk reduction is calculated from the hazard ratio as $100 * (1 - \text{hazard ratio})$. Relative risk ratio and nominal p-values are based on Cox proportional hazards model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

^d Based on a combination of fixed sequential and Hochberg testing procedures which includes the co-primary and select secondary endpoint comparisons and are to be compared with a significance level of 0.05

^e Endpoint was not part of sequential testing strategy; therefore, p-value adjustment is not applicable.

Source: Table 10-2 of Study 20070337

20110142 試験において有効性の主要評価項目は、24 カ月までの椎体骨折の新規発現及び主要解析期間の臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）の発現とした（20110142 試験 第 8.8.4.1 項）。

Hochberg 法に基づく多重性を考慮し、主要評価項目を 0.05 の有意水準（両側）で検定した（20110142 試験 第 8.8.6.1 項）。

24 カ月までの新規椎体骨折

ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート 70 mg QW 12 カ月間投与は、アレンドロネート単独と比較して新規椎体骨折リスクを有意に 50%低下させた（相対リスク = 0.50、オッズ比 = 0.48、調整後 P 値 < 0.001、表 6）。

表 6 有効性の主要評価項目：24 カ月までの新規椎体骨折の発現率
（椎体骨折の主要解析対象集団、LOCF による補完）
（20110142 主要解析）

Statistic	Alendronate 70 mg QW/ Alendronate 70 mg QW (N = 2047)	Romosozumab 210 mg QM/ Alendronate 70 mg QW (N = 2046)
Incidence, n/N1 (%)	147/1834 (8.0)	74/1825 (4.1)
Risk Comparison Estimates		
Absolute risk reduction (%) ^a		
Point est (SE); (95% CI)	4.03 (0.78); (2.50, 5.57)	
Risk ratio ^a		
Point est (SE) ^b ; (95% CI)	0.50 (0.14); (0.38, 0.66)	
RRR (95% CI) ^c	50% (34%, 62%)	
Odds ratio ^d		
Point est (SE) ^e ; (95% CI)	0.48 (0.15); (0.36, 0.64)	
Nominal p-value	< 0.001	
Adjusted p-value	< 0.001	

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures; Point est = point estimate; QM = every month; QW = weekly; RRR = relative risk reduction
Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio and odds ratio favor romosozumab.

^a Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age strata, baseline total hip BMD T-score (≤ -2.5 , > -2.5), and presence of severe vertebral fracture at baseline

^b SE represents the standard error of log (risk ratio).

^c Calculated from risk ratio as $100 \times (1 - \text{risk ratio})$

^d Based on logistic regression model adjusted for age strata, baseline total hip BMD T-score), and presence of severe vertebral fracture at baseline; p-value based on score test

^e SE represents the standard error of log (odds ratio).

Source: Table 14-4.1.1 and Table 14-4.1

感度解析から、24 カ月までの新規椎体骨折の発現率に一貫して強固な結果が示された。確認した層別変数（20110142 試験の表 14-4.1.2）、最大の解析対象集団（20110142 試験の表 14-4.1.3）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（20110142 試験の表 14-4.1.5）に基づく感度解析でも、同様の治療効果の推定値が得られた。主要解析モデルでベースライン時の共変量（20110142 試験の SAP 4.6 項及び 16.1.9 項に定義）を個々に又は同時に補正後、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート 12 カ月間投与は、アレンドロネート単独 24 カ月投与と比較して継続的な治療効果を示した（20110142 試験の表 14-4.1.8）。検討したサブグループ（20110142 試験 第 8.8.3.9 項）において、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート 12 カ月間投与は一貫した治療効果を示し、評価したベースライン特性（年齢、ベースライン時の重度椎体骨折の有無、ベースライン時の既存椎体骨折数、人種、地域、ベースライン時の腰椎の BMD T スコア、ベースライン時の大腿骨近位部/大腿骨頸部の BMD T スコア、ベースライン時の BMI、FRAX スコ

ア、55歳以上の非椎体骨折歴、中央／ラテンアメリカ対中央／ラテンアメリカ以外のその他すべての地域)のすべてのサブグループで、ロモソズマブ／アレンドロネート群の方がアレンドロネート／アレンドロネート群よりも優れていることがオッズ比から示された。サブグループと治療間の交互作用を検定した場合のP値は、ベースライン時の大腿骨近位部／大腿骨頸部のBMD Tスコア別のサブグループ（このサブグループではGail and Simon検定で質的交互作用は認められなかった；20110142試験の表14-4.1.27）を除き、すべてのサブグループで0.05未満であった（20110142試験の表14-4.1.21、表14-4.1.23～表14-4.1.31及び表14-4.1.34）。

臨床骨折

主要解析までに、臨床骨折を発現した被験者464例に基づき、ロモソズマブ210 mg QM 12カ月間投与とそれに続くアレンドロネート70 mg QW 12カ月間投与は、アレンドロネート単独と比較して臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）リスクを有意に27%低下させた（調整後P値<0.001、表7）。

表7 有効性の主要評価項目：主要解析までの臨床骨折の発現率
（最大の解析対象集団、20110142 主要解析）

	Alendronate 70 mg QW/ Alendronate 70 mg QW (N = 2047)	Romosozumab 210 mg QM/ Alendronate 70 mg QW (N = 2046)	Romosozumab 210 mg QM/ Alendronate 70 mg QW vs. Alendronate 70 mg QW/ Alendronate 70 mg QW
Clinical fracture through primary analysis			
Subject status			
Number of subjects	2047	2046	-
With fractures - n (%)	266 (13.0)	198 (9.7)	-
Hazard ratio ^a	-	-	0.73
SE	-	-	0.09
(95% CI)	-	-	(0.61, 0.88)
Nominal p-value	-	-	<0.001
Adjusted p-value	-	-	< 0.001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; N = Number of subjects randomized; QM = every month; QW = weekly; SE = standard error

Hazard ratio < 1 favors romosozumab; SE represents the standard error of log (hazard ratio)

^a The hazard ratio estimate is based on Cox proportional hazards model adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score, and presence of severe vertebral fracture at baseline.

Missing values for clinical vertebral fractures are imputed by carrying forward the last nonmissing postbaseline value prior to the missing value.

Source: [Table 14-4.2.1](#) and [Table 14-4.1](#)

感度解析から、主要解析までの臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）の発現率に一貫して強固な結果が示された。主要解析時点における臨床骨折リスクの27%低下は、治験実施計画書に適合した解析及び共変量解析を含む感度解析で一致しており、これらの解析で共変量を個々に又は同時に補正した場合のハザード比は0.72～0.74の範囲で、ロモソズマブの方が優れていた（20110142試験の表14-4.2.3、表14-4.2.5）。検討したサブグループ（20110142試験 第8.8.3.9項）において、ロモソズマブ12カ月間投与とそれに続くアレンドロネート投与は主要解析まで一貫した治療効果を示

し、評価したベースライン特性のサブグループの主要解析時点で、ロモソズマブ／アレンドロネート群の方がアレンドロネート／アレンドロネート群よりも概して優れていることが95%ハザード比から示された。交互作用に関するP値はすべて0.05を上回っていた（20110142試験の表14-4.3.19～表14-4.3.29及び表14-4.3.32）。

4.3.2 BMDの評価項目

4.3.2.1 閉経後女性

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、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDを顕著に増加させた（表8）。12カ月間のロモソズマブ投与により腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部でのBMDのベースラインからの改善は、それぞれ98.9%、94.1%及び90.0%の被験者にみられたのに対し、プラセボ群では53.0%、52.5%及び51.9%の被験者にみられた

（20070337試験の表14-4.4.501、表14-4.4.502及び表14-4.4.503）。腰椎では、ロモソズマブ投与被験者の92.4%（プラセボ群では9.3%）で12カ月までにBMDがベースラインから少なくとも5%増加し、被験者の68.4%（プラセボ群では0.9%）では少なくとも10%増加した。

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。24カ月時点におけるBMDのベースラインからの変化率は、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顕著に大きかった（表8）。

ベースライン時の年齢、BMD及び地域にかかわらず、腰椎及び大腿骨近位部でのBMDのベースラインからの変化率に一貫した改善が認められた。

表8 20070337試験の12カ月及び24カ月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDに対するロモソズマブの有効性

	Least Squares Mean (95% CI) for BMD Percent Change from Baseline by DXA		
	Placebo/ denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romozumab 210 mg QM/ denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Difference
At month 12			
Lumbar spine	0.4 (0.2, 0.5)	13.1 (12.8, 13.3)	12.7 (12.4, 12.9)
Total hip	0.3 (0.1, 0.4)	6.0 (5.9, 6.2)	5.8 (5.6, 6.0)
Femoral neck	0.3 (0.1, 0.5)	5.5 (5.2, 5.7)	5.2 (4.9, 5.4)
At month 24			
Lumbar spine	5.5 (5.3, 5.7)	16.6 (16.3, 16.8)	11.1 (10.8, 11.4)
Total hip	3.2 (3.1, 3.3)	8.5 (8.3, 8.7)	5.3 (5.1, 5.5)
Femoral neck	2.3 (2.1, 2.6)	7.3 (7.0, 7.5)	4.9 (4.7, 5.2)

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; N = number of randomized subjects; Q6M = every 6 months; QM = every month

^a p-value < 0.001 for all comparisons; Based on ANCOVA model adjusting for treatment, age and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction, without adjustment for multiplicity

Source: Table 10-3 Study 20070337

BMDの経時的推移を評価するために事前に規定したサブスタディの一環として、6カ月及び18カ月時点におけるDXAによるBMDのベースラインからの変化率を評価した。ベースライン及びQ6MにBMDを評価した被験者では、ロモソズマブは6カ月時点及びそれ以降のいずれの時点でも腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDをプラセボと比較して顕著に増加させ、ロモソズマブ投与期間及びその後のデノスマブ継続治療期間にもBMDの増加が認められた(図6)。6カ月時点のBMDにみられたプラセボとの治療差は腰椎では9.4%、大腿骨近位部では4.3%、大腿骨頸部では3.6%であった。12カ月時点のプラセボとの治療差は腰椎では13.3%、大腿骨近位部では6.9%、大腿骨頸部では5.9%であった。ロモソズマブからデノスマブに切り替えた被験者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たときのBMDの増分は24カ月時点でも維持され、プラセボとの差は腰椎では12.6%、大腿骨近位部では6.0%、大腿骨頸部では6.0%であった。

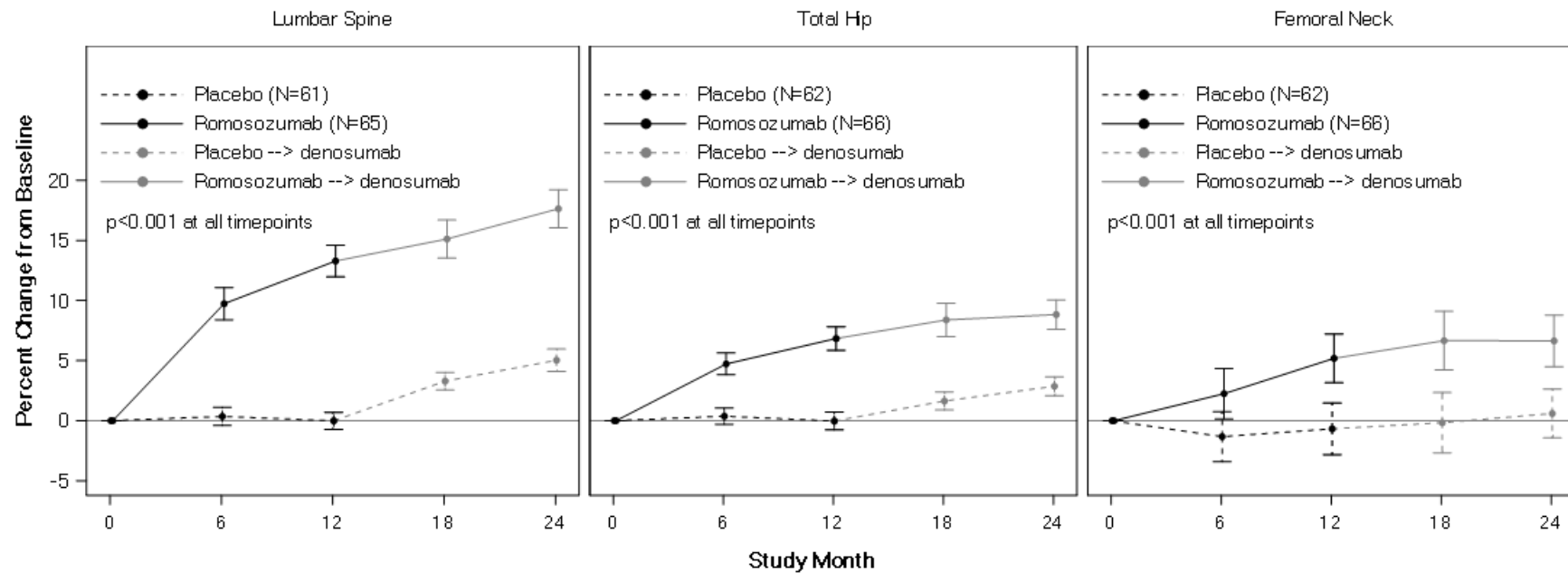
閉経後女性を対象とした主要試験を除くプラセボ対照試験(20060326、20101291及び20120156)では、ロモソズマブ投与は6カ月及び12カ月時点で腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDをプラセボと比較して統計学的に有意に増加させ(モジュール2.7.3表22、表23、表24)、20060326試験では3カ月時点でBMD増加が認められた。12カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDのベースラインからの変化率におけるプラセボとロモソズマブの平均差は、プラセボ対照試験の有効性の解析対象集団(20060326、20101291及び20120156)ではそれぞれ13.4%、4.6%及び4.4%であったのに対し、20070337試験ではそれぞれ12.7%、5.8%及び5.2%であった(モジュール2.7.3第3.2.2.10項)。用量範囲探索試験(20060326及び20101291)では、BMDの増加は時間及び用量依存的であり、12カ月時点で最も高い増加を示したのはいずれの解剖学的部位でもロモソズマブ210mg群であった(モジュール2.7.3表25及び表26)。なお、20060326試験ではベースライン時のBMDが広範な女性患者を組み入れたが、組み入れられた患者のほぼ50%が骨粗鬆症であった。このように20060326試験ではベースライン時の特性に差があったにもかかわらず、全部位のBMDのベースラインからの変化率及びプラセボと比較したBTMの変化は、20060326試験と骨粗鬆症女性のみを組み入れた複数の治験で同程度であることが示された(モジュール2.7.3第3.2.5項)。

ビスホスホネート投与から切り替えた被験者を組み入れた20080289試験でも、ロモソズマブは12カ月間の投与期間にわたりBMDを増加させた(表9)。この増加は他のプラセボ対照試験に組み入れられたビスホスホネートの使用歴のない被験者よりもやや低かった。治療歴のある被験者にみられたBMDの反応性の違いは、ビスホスホネート投与後に骨形成治療を開始した被験者では未治療被験者と比較してBMDの増加が少なかったこれまでの研究と一致している

(Ettinger et al, 2004; Miller et al, 2008; Obermayer-Pietsch et al, 2008)。DXAによるBMDにみられたロモソズマブとテリパラチドの差は、測定したすべての部位で一貫して統計学的に有意であり、ロモソズマブの方が優れていた($P<0.0001$) (表9)。

日本人被験者のBMDは第4.3.4.2項で考察する。

図 6 腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の 24 カ月間におけるベースラインからの変化率の推移 (20070337 試験)



BMD = bone mineral density; Dmab = denosumab; N = Number of randomized subjects enrolled in the lumbar spine and proximal femur DXA substudy with values at baseline and at least 1 post-baseline visit; QM = every month; Q6M = every 6 months; Romo = romosozumab

Point estimates, 95% confidence intervals, and p-values are based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, machine type, and baseline-by-machine type interaction. P-value is for difference in treatment effect.

Missing values are imputed by carrying forward the last non-missing post-baseline value prior to the missing value and within the study period.

Source: [REDACTED]

Output: [REDACTED] (Date Generated: [REDACTED])

表 9 20080289 試験の大腿骨近位部の BMD（12 カ月まで）及び大腿骨近位部、大腿骨頸部及び腰椎の BMD（6 カ月及び 12 カ月時点）のベースラインからの変化率

Percent Change From Baseline	Teriparatide (20 µg SC QD) (N = 209) LS mean (95% CI)	Romosozumab 210 mg QM (N = 206) LS mean (95% CI)	Difference from Teriparatide	p-value
Primary endpoint				
Total hip BMD by DXA through month 12	-0.6 (-1.0, -0.2)	2.6 (2.2, 3.0)	3.2 (2.7, 3.8)	<0.0001
Secondary DXA endpoints				
Total hip BMD by DXA at month 6	-0.8 (-1.2, -0.4)	2.3 (1.9, 2.7)	3.1 (2.5, 3.7)	<0.0001
Femoral neck BMD by DXA at month 6	-1.1 (-1.6, -0.5)	2.1 (1.6, 2.7)	3.2 (2.5, 3.9)	<0.0001
Total hip BMD by DXA at month 12	-0.5 (-0.9, -0.0)	2.9 (2.5, 3.4)	3.4 (2.8, 4.0)	<0.0001
Femoral neck BMD by DXA at month 12	-0.2 (-0.8, 0.4)	3.2 (2.6, 3.8)	3.4 (2.6, 4.2)	<0.0001
Lumbar spine BMD by DXA at month 6	3.5 (2.9, 4.0)	7.2 (6.6, 7.8)	3.8 (2.9, 4.6)	<0.0001
Lumbar spine BMD by DXA at month 12	5.4 (4.7, 6.1)	9.8 (9.0, 10.5)	4.4 (3.4, 5.4)	<0.0001

BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; QD = daily; QM = every month
Source: Table 28 of Module 2.7.3

4.3.2.2 骨粗鬆症男性

骨粗鬆症男性を対象とした 20110174 試験では、ロモソズマブは 12 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD をプラセボと比較して有意に増加させた（表 10）。ロモソズマブによるプラセボと比較した BMD の統計学的に有意な増加は、6 カ月時点でも認められた。6 カ月時点での治療差は腰椎では 8.7%（ $P<0.0001$ ）、大腿骨近位部では 1.4%（ $P<0.0001$ ）、大腿骨頸部では 1.3%（ $P=0.0033$ ）であった（20110174 試験の CSR 主要解析 [PA] の表 10-4 及び表 10-5）。

骨粗鬆症の日本人男性の BMD は第 4.3.4.2 項で考察する。

表 10 12 カ月時点における BMD のベースラインからの変化率 (ANCOVA)
(有効性の主要解析対象集団、LOCF)
(20110174 試験の 12 カ月時主要解析)

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	Difference from Placebo ^a
Lumbar spine BMD percent change from baseline at month 12			
n	79	157	
LS Mean (SE)	1.2 (0.5)	12.1 (0.5)	10.9 (0.6)
(95% CI)	(0.2, 2.2)	(11.2, 13.0)	(9.6, 12.2)
p-value			<0.0001
Total hip BMD percent change from baseline at month 12			
n	79	158	
LS Mean (SE)	-0.5 (0.3)	2.5 (0.2)	3.0 (0.4)
(95% CI)	(-1.1, 0.1)	(2.1, 2.9)	(2.3, 3.7)
p-value			<0.0001
Femoral neck BMD percent change from baseline at month 12			
n	79	158	
LS Mean (SE)	-0.2 (0.4)	2.2 (0.4)	2.4 (0.5)
(95% CI)	(-1.0, 0.6)	(1.5, 2.9)	(1.5, 3.3)
p-value			<0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with values at the time point of interest; QM = every month; SC = subcutaneous(ly)

^a Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type, machine type-by-baseline DXA BMD value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups.

Source: Table 20 of Module 2.7.3

4.3.2.3 すべての試験における DXA による BMD の要約

DXA による BMD の評価は、閉経後骨粗鬆症の女性及び骨粗鬆症の男性被験者を対象とした複数の試験で腰椎及び大腿骨近位部を対象に行われた。結論として、BMD は各試験で投与 6 カ月時点で増加しており、その増加は 12 カ月まで継続した。BMD の増加は顕著で急速であり、認められた増加はプラセボ（ビスホスホネートの使用歴のない男性及び女性被験者で評価）及びテリパラチド（ビスホスホネートの使用歴のある女性被験者で評価）と比較して統計学的に有意であった。継続治療を行う試験では、BMD の増加は骨吸収抑制薬による治療に切り替えた後も 24 カ月まで認められた。ロモソズマブ再投与又は中止後の BMD の変化については、それぞれ第 4.3.5.4 項及び第 4.3.5.3 項に記述する。

BMD のベースラインからの変化率は、ベースライン時の BMD が女性被験者（20070337 試験の表 14-4.5.40～表 14-4.5.42）の方が男性被験者（20110174 試験の表 14-4.1.1）よりも低かったことを反映し、20070337 試験でロモソズマブを投与した女性被験者の方が 20110174 試験の男性被験者よりも大きかった。ただし、両試験における BMD のベースラインからの変化量は同様であり、かつプラセボ群とロモソズマブ群の BMD のベースラインからの変化量の差はすべての解剖学的部位で統計学的に有意であった（モジュール 2.7.3 第 3.2.2.6 項）。したがって、ベースライン時の BMD には性差がみられたが、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は同程度であった。

4.3.2.4 閉経後女性を対象としたすべての治験における QCT による BMD の要約

20060326 及び 20080289 試験で評価した腰椎及び大腿骨近位部の QCT による BMD は、DXA による BMD の結果と一致しており、プラセボ又は実薬対照群と比較してロモソズマブ群の海綿骨及び皮質骨部の BMD は統計学的に有意に増加した（モジュール 2.7.3 第 3.2.2.11 項）。20070337 試験では、橈骨又は脛骨遠位部の海綿骨領域の QCT による BMD をロモソズマブとプラセボで比較したところ有意差は認められなかったが、脛骨遠位部の全骨 BMD 及び皮質骨 BMD の顕著な増加（12 カ月時点）に加え、皮質厚（6 カ月及び 12 カ月時点）の顕著な増加がプラセボ群と比べてロモソズマブ群で認められた。

4.3.2.5 骨強度及び骨質の評価項目

骨強度の評価は、QCT 又は HR-pQCT による画像に基づく FEA を用いた。20080289 試験では大腿骨近位部の評価を 6 カ月及び 12 カ月時点で副次評価項目として、20060326 試験では大腿骨近位部及び腰椎の評価を 12 カ月時点の post hoc 解析として、並びに 20070337 試験では脛骨遠位部及び橈骨遠位部の評価を 6 カ月、12 カ月、18 カ月及び 24 カ月時点でサブスタディの一環として測定した。QCT を用いた FEA に基づく推定骨強度のベースラインからの変化率は、腰椎（プラセボと比較）、及び大腿骨近位部（テリパラチド及びプラセボと比較）の皮質骨及び海綿骨領域の双方でロモソズマブ群で有意に優れており、ロモソズマブによる推定骨強度の顕著な増加が示唆された。末梢骨格部位では推定骨強度の顕著な増加は認められなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.4.1 項）。

新たな骨形成及び骨質を評価する骨組織学検査のサブスタディは 20070337、20060326、20080289 及び 20110174 試験にも含まれていた。閉経後骨粗鬆症の女性及び骨粗鬆症の男性被験者の双方において、ロモソズマブを投与した被験者の定性的な組織学検査から、いずれの時点でも骨構造及び骨質は正常であることが認められた。ロモソズマブによる綿状骨、骨石灰化障害又は骨髄線維症を示す所見は認められなかった。これらの結果についてはモジュール 2.7.3 第 3.2.4.2 項に記述する。

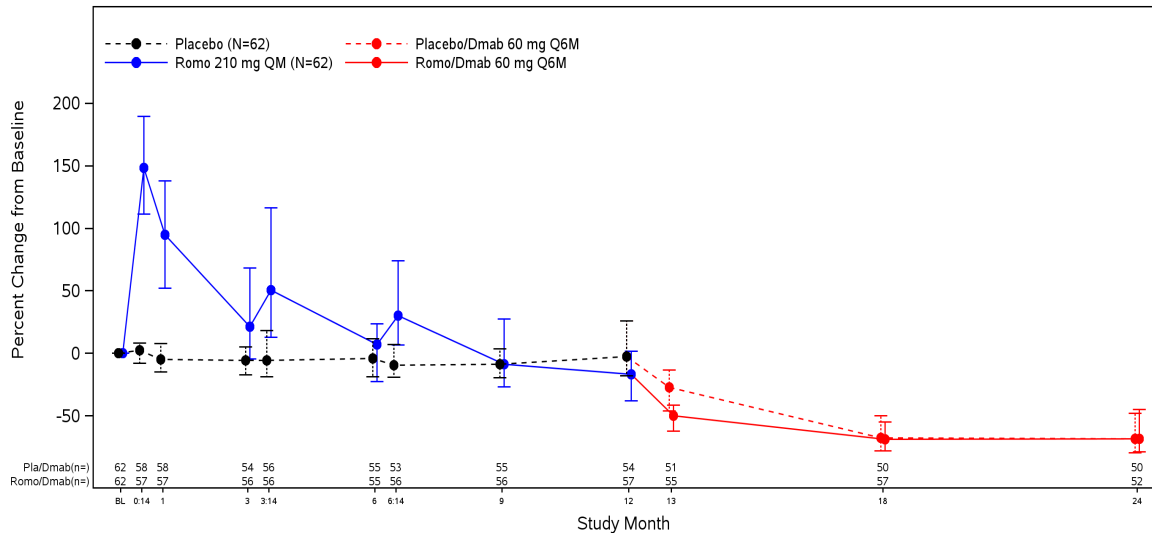
4.3.3 骨代謝の評価項目

4.3.3.1 閉経後女性

ロモソズマブは骨に対してデュアル・エフェクトを示し、ロモソズマブ単回又は反復投与後に骨形成マーカー（PINP、オステオカルシン [OC]、骨型アルカリフォスファターゼ [BSAP]）が増加する一方で骨吸収マーカー（sCTX 及び酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b [TRACP 5b]）は低下し、PINP の最大の増加及び最長の期間にわたる継続が 210 mg QM コホートで認められた（図 7）。20060326、20070337 及び 20080289 試験では対照群（プラセボ又は実薬）に比べロモソズマブ群で速やかで一過性の、かつ用量依存性のある骨形成マーカーの増加が認められた。20070337 試験でみられた骨形成マーカーの増加は、14 日目までに最高値に達し、その後ベースラインに向けて低下した。12 カ月時点のロモソズマブ群の骨形成マーカー値はプラセボ群と比べて低値であった。骨形成マーカーは 12 カ月間の投与期間にわたりロモソズマブ投与に反応を示し、投与期間全般にわたる骨形成作用を裏付けるものであった。20070337 試験では、すべての被験者がデノスマブに切り替え

られた 13 カ月より後の非盲検の継続治療期間では、P1NP のベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群で同程度であった（モジュール 2.7.3 第 3.2.3.1 項）。

図 7 来院ごとの P1NP のベースラインからの変化率の推移、中央値及び四分位範囲
(BTM 及びバイオマーカーのサブスタディの有効性の解析対象集団)
(20070337 試験の 24 カ月間の主要解析期間)



BTM = bone turnover marker; Dmab = denosumab; P1NP = procollagen Type 1 N-terminal propeptide;
Pla/Dmab = placebo/denosumab; QM = monthly; Q6M = every 6 months; Romo = romosozumab; Romo/Dmab =
romosozumab/denosumab

N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and Biomarker substudy with a baseline and at least 1 postbaseline reported result for the parameter of interest

n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest

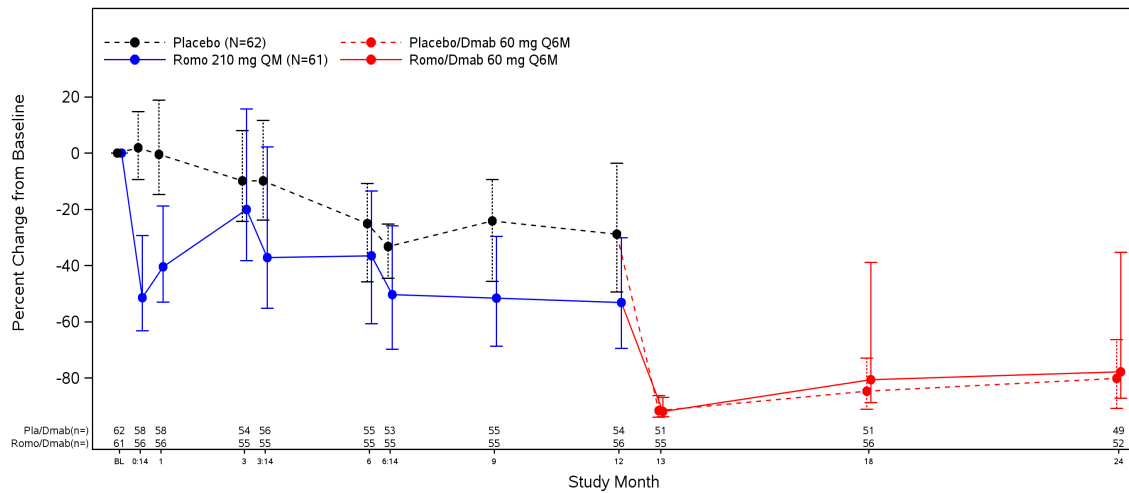
Source: Figure 10-3 of Study 20070337

骨形成マーカーが増加する一方で骨吸収マーカーである sCTX は低下し、ロモソズマブのデュアル・エフェクトを反映した推移がみられた。20070337 試験のロモソズマブ群における sCTX の最大の低下の中央値は投与早期（最短で 14 日時点）に認められ、12 カ月時点ではプラセボ群よりも低値を維持していた（図 8）。投与前の sCTX は最初の 1 カ月間に最も減少し、3 カ月時点でほぼベースラインまで戻った後に 6 カ月まで再度減少し、12 カ月時点ではベースラインよりも低値が維持されていた。

閉経後女性を対象とした用量範囲探索試験（20060326 及び 20101291）では、骨形成マーカー（P1NP、BSAP、OC）の最大の増加及び AUC（20101291）は用量依存的であったが、骨吸収マーカーである sCTX の用量依存性は低かった（モジュール 2.7.2 第 3.1.4 項）。すなわち、ロモソズマブ 210 mg QM 投与は 140 mg QM と比較して骨形成の促進により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。

閉経後女性を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の長期投与期間における BTM の反応に関する詳細な結果をモジュール 2.7.3 第 5.1.1 項に示す。再投与及び実薬の休業期間における BTM はそれぞれ第 4.3.5.4 項及び第 4.3.5.3 項に示す。

図 8 来院ごとの sCTX のベースラインからの変化率の推移、中央値及び四分位範囲
(BTM 及びバイオマーカーのサブスタディの有効性の解析対象集団)
(20070337 試験の 24 カ月間の主要解析期間)



BTM = bone turnover marker; Dmab = denosumab; Pla/Dmab = placebo/denosumab; QM = monthly; Q6M = every 6 months; Romo = romosozumab; Romo/Dmab = romosozumab/denosumab; sCTX = serum type 1 collagen C-telopeptide.

N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and Biomarker substudy with a baseline and at least 1 postbaseline reported result for the parameter of interest

n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest

Source: Figure 10-4 of Study 20070337

4.3.3.2 骨粗鬆症男性

20110174 試験では、骨形成マーカーである P1NP はロモソズマブ群で速やかに増加し、1 カ月時点で最高値に達した後、6 カ月時点までにほぼベースライン値まで戻った（モジュール 2.7.3 図 13）。1 カ月時点及び 3 カ月時点における P1NP のベースラインからの変化率（中央値）は、両時点でロモソズマブ群の方がプラセボ群よりも有意に大きかった（ $P < 0.0001$ ）。12 カ月時点における P1NP のベースラインからの変化率（中央値）は、ロモソズマブ群（-19.7%）の方がプラセボ群（-6.2%）よりも有意に小さかった（ $P = 0.0032$ ）。骨吸収マーカーである sCTX は、ロモソズマブ群で投与早期に低下し、1 カ月時点で最低値に達し、その後 12 カ月時点までプラセボ群よりも低値を維持した（モジュール 2.7.3 図 14）。12 カ月時点における sCTX のベースラインからの変化率（中央値）はロモソズマブ群で -27.8%、プラセボ群で 0.7% であった。1 カ月時点（ $P < 0.0001$ ）、6 カ月時点（ $P = 0.0001$ ）及び 12 カ月時点（ $P < 0.0001$ ）における sCTX のベースラインからの変化率（中央値）はロモソズマブ群の方がプラセボ群よりも有意に低かった（モジュール 2.7.3 第 3.2.3.2 項）。

4.3.4 サブグループ解析の要約

4.3.4.1 被験者集団全体

主要評価項目である閉経後骨粗鬆症女性（20070337）における 12 カ月及び 24 カ月までの新規椎体骨折の発現率に関するサブグループ解析では、ロモソズマブの有効性は検討したベースライン特性（年齢、既存椎体骨折の有無、人種、地域、ベースライン時の腰椎の BMD T スコア、ベースライン時の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコア、ベースライン時の BMI、FRAX スコア、

55 歳以上の非椎体骨折歴、脆弱性骨折歴）にかかわらず一貫していた。同様に、腰椎及び大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率に関するサブグループ解析から、ベースライン時の BMD T スコア、年齢及び地域にかかわらず、ロモソズマブは一貫して BMD を増加させることが示された。これらのサブグループにおけるロモソズマブの有効性は、ロモソズマブが閉経後骨粗鬆症女性の広範な患者集団における BMD の増加及び椎体骨折の発現に抑制効果がある可能性を示している。地域別の解析では、腰椎及び大腿骨近位部の BMD の変化率は北米とその他すべての地域で同様であり、ロモソズマブはいずれの地域でも統計学的に有意に BMD を増加させた（モジュール 2.7.3 第 3.3.5 項）。副次評価項目の非椎体骨折については、20070337 試験で評価した全骨折発現率は予測率よりも低く（1 年目では、プラセボ群 2.1% に対し予測率 3.5%）、サブグループ解析により投与群と地域間の顕著な交互作用が認められた。中米／ラテンアメリカ（20070337 試験の無作為化集団の 43.0% を占める）では、最初の 12 カ月間にプラセボ群で認められた非椎体骨折率が低く（1.2%）、ロモソズマブ投与（1.5%）による非椎体骨折率の低下は認められなかった。なお、中米／ラテンアメリカで FRAX による今後 10 年以内に発現する主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折の確率は低かった。これは、低い BMD T スコアにもかかわらず、中米／ラテンアメリカの対照集団の骨折リスクが予測よりも低いことを反映していた（20070337 試験第 10.1.2 項）。非椎体骨折の発現率がより高かった（プラセボ群で 2.7%）その他の地域（中米／ラテンアメリカ以外）の集団では相対リスク低下率が 42%（95% CI : 11, 63、名目上の P0.012、post hoc 解析）であったことから、閉経後骨粗鬆症女性ではロモソズマブにより非椎体骨折が減少したことが示唆された。

20070337 試験の有効性評価項目の地域差についてはモジュール 2.7.3 第 3.3.5.2 項でさらに検討する。

骨粗鬆症男性（20110174 試験）の主要評価項目（12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率）のサブグループ解析を、以下のサブグループ因子について実施した：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、年齢（75 歳未満、75 歳以上）、地域（欧州、ラテンアメリカ、日本、北米）、骨折の既往歴（あり、なし）及びベースライン時の腰椎 BMD T スコア（-3 以下、-3 超-2.5 以下、-2.5 超）。ロモソズマブの有効性は、検討したベースライン時の特性の中で一貫していた。また、主要評価項目について検討したすべてのサブグループで、ロモソズマブ 210 mg QM 皮下投与はプラセボと比較して 12 カ月時点の腰椎 BMD を統計学的に有意に改善した。

BMD に対する効果は、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男性でも得られると合理的に考えられる。

4.3.4.2 日本人被験者集団

骨粗鬆症の閉経後日本人被験者（20070337 試験）における新規椎体骨折の発現率は、12 カ月時点ではロモソズマブ群で 1.7%（237 例中 4 例）、プラセボ群で 3.7%（243 例中 9 例）（相対リスク低下 55%）、24 カ月時点のロモソズマブ／デノスマブ群で 1.7%、プラセボ／デノスマブ群で 4.5%（相対リスク低下 63%）であった（モジュール 2.7.3 表 38 及び表 39）。この結果と同様に、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対照群（プラセボ群又はプラセボ／デノスマブ群）の日本人被験者よりも発現率は低かった（モジュール 2.7.3 表 40）。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%）での 12 カ月時点の BMD をプラセボと比較して有意に増加させた（ $P<0.001$ ）。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（モジュール 2.7.3 表 41）、この結果は被験者集団全体の結果と一貫していた。

20110174 試験の骨粗鬆症の日本人男性被験者（ $n=27$ ）では、ロモソズマブは 12 カ月時点の腰椎 BMD をプラセボと比較して有意に増加させた（治療差＝11.8%； $P<0.0001$ ）。同様にロモソズマブは 12 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD をプラセボと比較して増加させたが、同試験の日本人男性被験者でこれらの評価項目の統計学的な有意性を評価する十分な検出力がなかったことから、統計学的に有意な増加はみられなかった（モジュール 2.7.3 第 3.3.7.2 項）。

4.3.4.3 日本人被験者集団と被験者集団全体の一貫性

20070337 試験の日本人被験者の解析から、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 カ月時点）で、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 カ月時点）で低下したことが示された（モジュール 2.7.3 表 38、表 39 及び表 40）。また、ロモソズマブを投与された日本人被験者では腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD がプラセボと比較して有意に増加したことも示された（モジュール 2.7.3 表 41）。したがって、20070337 試験で認められた骨折に対する効果は、閉経後骨粗鬆症の日本人女性でも得られると合理的に考えられる。さらに 20110174 試験の日本人男性被験者は少なかった（ $n=27$ ）が、日本人男性被験者にみられた有効性の結果は被験者集団全体の結果と概して一貫していた（モジュール 2.7.3 第 3.3.7.2 項）。

4.3.4.4 JSBMR の記載に基づく骨折の危険性の高い集団に対する有効性

第 4.1.4 項に示したように、骨折の危険性の高い（ハイリスク）骨粗鬆症患者でのロモソズマブの有効性を検討するため、骨折のハイリスクの基準を暫定的に定義し解析した。20070337 試験のハイリスク被験者における新規椎体骨折の発現率は、12 カ月目までのロモソズマブ群で 0.6%（1083 例中 7 例）、プラセボ群で 3.4%（1070 例中 36 例）（相対リスク低下率 81%）、24 カ月目までのロモソズマブ／デノスマブ群で 0.8%（1085 例中 9 例）、プラセボ群で 4.7%（1072 例中 50 例）（相対リスク低下 82%）であった。この結果と同様に、ハイリスク被験者での臨床骨折及び非椎体骨折の発現率はロモソズマブ群（12 カ月時点）及びロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月時点）の方が対照群（プラセボ群及びプラセボ／デノスマブ群）と比較して低かった（モジュール 2.7.3 表 51）。同試験でハイリスク被験者の占める割合は被験者集団全体の約 3 分の 1 であったが、この結果は被験者集団全体と一貫していた。

20070337 試験のハイリスク被験者では、ロモソズマブは 12 カ月時点の腰椎（治療差＝14.9%）、大腿骨近位部（治療差＝6.9%）及び大腿骨頸部（治療差＝6.1%）の BMD をプラセボと比較して有意に増加させ（ $P<0.001$ ）、BMD の増加はすべてのハイリスク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た ($P<0.001$) (モジュール 2.7.3 表 52)。日本人のハイリスク被験者でみられた 12 カ月及び 24 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD 増加は日本人被験者集団全体で認められた増加と同程度であることが示された (モジュール 2.7.3 表 53)。したがって、20070337 試験のハイリスク被験者で認められた骨折に対する効果は、骨折の危険性の高い日本人の閉経後女性でも得られると合理的に考えられる。

4.3.5 ロモソズマブ投与期間における有効性

4.3.5.1 投与期間中のロモソズマブの有効性

臨床開発プログラムに示すとおり、ロモソズマブはすべての解剖学的部位の BMD を増加させ、BTM の推移からみられるように骨形成を促進し骨吸収を抑制する。その結果、骨強度を増加させ骨折リスクを顕著に低下させる。これらの結果は閉経後骨粗鬆症女性、骨粗鬆症男性、BMD が低値の被験者、ビスホスホネート治療歴を有する被験者又は骨折の既往を有する女性被験者を対象としたいずれの治験においても一貫している。こうした改善は早期に認められており、BMD が 3 カ月時点で顕著に改善されたほか、骨折リスクの低下が 12 カ月時点で認められ、骨吸収抑制薬による治療に切り替えた後も持続した。

すべての治験では骨形成マーカーが増加する一方で骨吸収マーカーは低下し、本剤によるデュアル・エフェクトを示していた。BTM は自己制御を示したものの、BMD の継続的な増加とその結果生じた骨折リスクの低下を示すデータは 12 カ月間の投与期間を通じてロモソズマブの有効性が継続することを裏付けている。

ロモソズマブ投与期間における有効性についてはモジュール 2.7.3 第 5.1.1 項で詳細に検討する。

4.3.5.2 継続治療中のロモソズマブの有効性

20070337 試験では、2 年目に両群（ロモソズマブ群及びプラセボ群）でデノスマブを投与したにもかかわらず、1 年目にロモソズマブを投与した被験者では継続治療期間中の椎体骨折の新規発現数がプラセボを投与した被験者と比較して少なかった（2 年目の骨折発現数はロモソズマブ／デノスマブ群：5 件、プラセボ／デノスマブ群：25 件）。

ロモソズマブ投与後のデノスマブの継続投与により腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の増加は 24 カ月まで継続した (モジュール 2.7.3 表 19)。同様に 20060326 試験でロモソズマブの再投与後にゾレドロン酸が投与された追跡期では、ゾレドロン酸 5 mg の単回投与により BMD は全体的に維持され、ロモソズマブ投与後に骨吸収抑制薬を継続投与することによるロモソズマブの継続的なベネフィットが同試験でも認められた。ロモソズマブの有効性の継続に関する詳細についてはモジュール 2.7.3 第 5.1.2 項を参照のこと。このように 12 カ月間のロモソズマブ投与により基礎的な骨折リスクが低下し BMD が増加することで、デノスマブによる骨折リスクの低下が引き続き得られるための基礎ができることを示唆している。

4.3.5.3 休薬期間中のロモソズマブの有効性

ロモソズマブを中止して骨吸収抑制薬による継続治療を行わない場合、BMD 及び BTM に対するロモソズマブの有効性は可逆性であると考える。これはホルモン補充療法 (Heikkinen et al, 2008)、テリパラチド (Leder et al, 2009)、オダナカチブ (Langdahl et al, 2012) 及びデノスマブ (Brown et al, 2011) の中止により認められる休薬の影響など、骨と結合しない薬剤の結果と一致している。一方で、骨基質に取り込まれることで効果が持続するビスホスホネートとは対照的である (Black et al, 2006)。実薬休薬時の有効性評価項目をモジュール 2.7.3 第 5.2 項に要約する。

4.3.5.4 再投与期間中のロモソズマブの有効性

20060326 試験で 12 カ月間のプラセボ投与後にロモソズマブを再投与 (ロモソズマブ/プラセボ/ロモソズマブ又はプラセボ/プラセボ/ロモソズマブの順序) したところ、最初のロモソズマブ投与に対する反応と同様の腰椎 BMD の増加が認められた。12 カ月間のデノスマブ投与後では、36~48 カ月間のロモソズマブ再投与に反応して腰椎 BMD が増加したが、その増加はわずかであり、初回投与がプラセボ又はロモソズマブのいずれの場合でも (ロモソズマブ/デノスマブ/ロモソズマブ又はプラセボ/デノスマブ/ロモソズマブの順序) 腰椎 BMD の増加が認められた。ロモソズマブ再投与期間中 (36~48 カ月) の腰椎 BMD の増加はプラセボから切り替えた被験者で最も高かったが、BMD のベースラインからの全体的な増加は最初の 48 カ月間に実薬を投与した被験者の方が高かった (表 11)。BMD の同様な変化の推移は再投与期間中に大腿骨近位部及び大腿骨頸部でも認められた (20060326 試験図 10-15 及び図 10-16)。

表 11 ロモソズマブ再投与における腰椎 BMD の増加

Treatment Group	Mean Percent Increase in Lumbar Spine BMD During Months 36-48	Total Percent Increase in Lumbar Spine BMD from Baseline
Subjects transitioning from placebo		
all romosozumab/placebo/romosozumab	13.1	15.9
romosozumab 210 mg QM/placebo/romosozumab	12.7	17.6
Subjects transitioning from denosumab		
all romosozumab/denosumab/romosozumab	2.9	17.3
romosozumab 210 mg QM/denosumab/romosozumab	2.8	22.1

BMD = bone mineral density; QM = every month

Source: Modified from Table 10-10, Study 20060326 CSR

いずれの群でもロモソズマブ再投与 (36~48 カ月) に反応して骨形成マーカーが増加した。プラセボ群から再投与期間に移行した被験者では、急速に P1NP が増加する一方で sCTX は低下し、再投与期間中もロモソズマブの初回投与時と同様の特性が継続して認められた。デノスマブ投与後に再投与期間に移行した被験者では、デノスマブ投与期間に P1NP 及び sCTX は既に減少していたが、再投与期間中に P1NP 及び sCTX はいずれも徐々に増加し、42 カ月までにベースライン値に達した。これらの被験者では P1NP が 48 カ月 (再投与期間完了時) までベースラインを上回って継続

して増加し、sCTXは48カ月時点にはベースライン値を維持していたか、又はベースライン値より多少高値であった。

要約すると、12カ月間のプラセボ投与に続くロモソズマブ再投与後に認められたBTMの変化及びBMDの増加は、1年目のロモソズマブ投与後と同程度であった。デノスマブ投与からロモソズマブ再投与に切り替えた群の再投与期間中のBMD増加率はプラセボからロモソズマブ再投与に切り替えた場合よりも低かったが、4年終了時（すなわち再投与期終了時）の最終的なBMDは、デノスマブ投与後のロモソズマブ再投与でみられたBMD値の方がプラセボ投与後のロモソズマブ再投与の値よりも高かった。

5. 安全性の概括評価

5.1 ロモソズマブ曝露

本承認申請では、ロモソズマブの18試験全体においてロモソズマブ（n=7518）又はプラセボ（n=3791）を少なくとも1回投与された健康被験者及び骨粗鬆症又は低BMDの閉経後女性11309例、並びに1試験においてロモソズマブ（n=163）又はプラセボ（n=81）を少なくとも1回投与された骨粗鬆症男性244例を含む大規模な安全性データベースのデータを対象として評価した。本承認申請は、主に第II相及び第III相試験におけるロモソズマブまたはプラセボを投与された閉経後女性10314例、並びに第III相20110174試験の骨粗鬆症男性244例のデータに絞った安全性評価を示したものである。閉経後女性10314例の内訳は閉経後女性を対象とした主要試験

（20070337）における骨粗鬆症被験者7157例、アレンドロネート対照試験での骨粗鬆症患者2040例（20110142試験）、ビスホスホネート療法から移行した骨粗鬆症被験者218例（20080289試験）、低骨量の被験者353例（20060326試験）、日本のみで行われた治験における骨粗鬆症日本人被験者252例（20101291試験）及び非劣性試験に組み入れた骨粗鬆症被験者294例（20120156試験）が含まれた。

日本人被験者に対する曝露には20070337試験の閉経後骨粗鬆症女性489例（ロモソズマブ群245例、プラセボ群244例）、20101291試験の閉経後骨粗鬆症女性252例（ロモソズマブ群189例、プラセボ群63例）、第I相20090378試験の健康な閉経後女性24例（ロモソズマブ群18例、プラセボ群6例）及び20110174試験の骨粗鬆症男性27例（ロモソズマブ群18例、プラセボ群9例）が含まれた。曝露に関する追加情報をモジュール2.7.4第1.2項に記載する。

5.2 安全性の評価

ロモソズマブの作用機序及び薬理学的プロファイル、骨形成促進薬の潜在的なクラス効果、非臨床及び臨床開発プログラム時での観察結果並びに規制当局のフィードバック（付録1）に基づき、有害事象及び臨床検査データの標準的な解析以外の安全性の評価も実施した。追加の有害事象評価において、可能な限り既定のICH医薬品規制用語集（MedDRA）標準検索式（SMQs）を使用した。SMQが利用できない場合は、アムジェン社のMedDRA検索法を使用した。実施した追加解析に関する追加情報をモジュール2.7.4第1.1.4.3項に記載する。主要解析結果を本モジュールに記載する。

閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブの安全性プロファイルは、主に骨折を評価した主要なプラセボ対照第 III 相試験（20070337）及び他の 4 試験のデータを以下のとおり併合した安全性解析対象集団を用いて評価した。

- **12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団**：閉経後女性を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（20060326、20101291 及び 20070337）の 3 試験において、無作為に割り付けられ、ロモソズマブ 210 mg QM 又はプラセボを少なくとも 1 回投与された被験者。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、20080289 及び 20120156 試験は異なる患者集団、対照薬又は治験期間（それぞれビスホスホネート前投与及びテリパラチド対照薬又は治験期間が 6 カ月間のみ）を用いているため併合しない。しかし、これらの治験は、PMO 安全性解析対象集団（下記）に含める。
- **PMO 安全性解析対象集団**：閉経後女性を対象とした第 II 相又は第 III 相試験（20060326、20101291、20120156、20080289 及び 20070337）の 5 試験のいずれかにおいて無作為に割り付けられ、ロモソズマブ（用量及び頻度は問わない）又はプラセボを少なくとも 1 回投与された被験者。閉経後女性を対象とした第 II 相及び第 III 相のすべての治験、長期投与データ並びに全用量のロモソズマブを含めることにより、このデータセットからロモソズマブの最大曝露が得られる。

骨粗鬆症男性におけるロモソズマブの安全性プロファイルは、以下の解析対象集団の定義に従い、主要なプラセボ対照第 III 相試験（20110174）のデータに基づいている。

- **男性骨粗鬆症集団**：20110174 試験において無作為に割り付けられ、ロモソズマブ 210 mg QM 又はプラセボを少なくとも 1 回投与された被験者。

日本人被験者集団には日本人被験者に基づく同様の解析対象集団（日本人被験者を組み入れた試験に基づく）があり、日本人被験者の安全性プロファイルを骨粗鬆症の閉経後女性及び男性の全体的な安全性プロファイルと比較できるように、これらの解析対象集団について主要安全性解析を繰り返し実施した。また、骨折の危険性の高い（ハイリスク）骨粗鬆症患者に対する適応を支持するために、20070337 試験の全安全性解析対象集団のうちハイリスク被験者についても、主要安全性解析を繰り返し実施した。

安全性評価のための解析対象集団の定義に関する追加情報をモジュール 2.7.4 第 1.1.4.2 項に記載する。

5.3 安全性の結果

5.3.1 全有害事象及び比較的良好に見られる有害事象

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（n=7384）において、ロモソズマブ群の被験者の 78.4%及びプラセボ群の 79.6%に有害事象が認められた。重篤な有害事象、治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象並びに死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（モジュール 2.7.4 表 23）。

ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で 10%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 13.2%、プラセボ群 12.3%、以下同順）、関節痛（12.7%、11.8%）及び背部痛（10.3%、

10.5%)であった。概して、有害事象の頻度は投与群間で同程度であった。プラセボ群と比較してロモソズマブ群で発現率が2%以上高かった有害事象はなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.1.1 項）。

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 16.3%、プラセボ群 13.6%であった。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で 1.0%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、関節痛（ロモソズマブ群 1.9%、プラセボ群 1.7%、以下同順）、四肢痛（1.5%、1.0%）、筋肉痛（1.2%、0.9%）、注射部位疼痛（1.2%、0.9%）、注射部位紅斑（1.0%、0.1%）及び鼻咽頭炎（1.0%、0.9%）であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.1.1 項）。

PMO 安全性解析対象集団（n=8226）では、曝露期間にて補正した有害事象の発現率について、用量に関連する傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.1.2 項）。投与法の選択についての考察を第 3 項に、詳細をモジュール 2.7.2 に記載する。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者（n=615）では、ロモソズマブ群の 80.2%、プラセボ群の 75.9%に有害事象が認められた。重篤な有害事象、治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象並びに死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（モジュール 2.7.4 表 24）。

ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で 5.0%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 29.9%、プラセボ群 23.1%、以下同順）、背部痛（9.4%、6.8%）、便秘（6.8%、6.5%）、挫傷（6.5%、6.2%）、変形性関節症（5.8%、4.9%）及び転倒（5.2%、5.9%）であった（モジュール 2.7.4 表 28）。概して、有害事象の頻度は投与群間で同程度であった。ただし、鼻咽頭炎及び背部痛はプラセボ群と比較してロモソズマブ群で発現率が 2%以上高かった（ISS 表 14j-6.2.1）。

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群全体 6.5%、プラセボ群 5.9%であった。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で 1.0%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、浮動性めまい（ロモソズマブ群 1.0% [3 例]、プラセボ群 0.0%、以下同順）、注射部位紅斑（1.0% [3 例]、0.0%）及び注射部位疼痛（各群 1.0% [3 例]）であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.1.3 項）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験（n=244）では、12 カ月間の投与期間にロモソズマブ群の 75.5%、プラセボ群の 80.2%に有害事象が認められた。重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び死に至った有害事象の発現率は、概してロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった（モジュール 2.7.4 表 25）。

ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で 5.0%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 21.5%、プラセボ群 27.2%、以下同順）、背部痛（7.4%、4.9%）、高血圧（7.4%、6.2%）、頭痛（6.1%、7.4%）、便秘（5.5%、1.2%）、関節痛（4.9%、8.6%）、処置による疼痛（4.9%、7.4%）、筋肉痛（1.8%、6.2%）及び筋痙縮（1.8%、6.2%）であった（モジュール 2.7.4 表 29）。プラセボ群と比較してロモソズマブ群で発現率が 2%以上高かった有害事象（基本語）を以下に示す。

- 背部痛（ロモソズマブ群 7.4%、プラセボ群 4.9%、以下同順）
- 便秘（5.5%、1.2%）

- 変形性関節炎 (4.9%、1.2%)
- 良性前立腺肥大症 (3.1%、0.0%)
- インフルエンザ様疾患 (3.1%、0.0%)
- 肺炎 (3.1%、0.0%)
- 筋骨格痛 (3.1%、0.0%)
- 注射部位疼痛 (2.5%、0.0%) (モジュール 2.7.4 第 2.1.1.4 項)

20110174 試験の日本人被験者 (n=27) では、12 カ月間の投与期間中の有害事象の全発現率は、ロモソズマブ群 77.8%、プラセボ群 88.9%であった。日本人被験者における重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群でも 11.1%であり、治験薬投与中止に至った有害事象又は死に至った有害事象が発現した日本人被験者はいなかった (モジュール 2.7.4 表 25)。いずれかの投与群で 2 例以上で報告された有害事象は、鼻咽頭炎 (ロモソズマブ群 38.9%、プラセボ群 22.2%、以下同順)、便秘 (16.7%、11.1%)、咽頭炎 (11.1%、0.0%)、細菌性上気道感染 (5.6%、22.2%) 及び扁桃炎 (0.0%、22.2%) であった。各投与群の被験者数が少なかった (ロモソズマブ群 n=18、プラセボ群 n=9) ことから、日本人被験者について有害事象の発現率を投与群間で比較することは困難である。日本人被験者では治験薬と関連ありと判断された有害事象は報告されなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.1.4 項)。

5.3.2 死亡

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における被験者 7384 例のうち死亡は 53 例 (0.7%) であった。ロモソズマブ投与を受けた被験者において、死亡は 29 例 (0.8%) であった。ロモソズマブ群の 2 例以上に認められた死に至った有害事象には、肺の悪性新生物 (4 例)、心筋梗塞 (2 例) 及び他の特定されない死亡 (5 例) があつた。死に至った肺の悪性新生物が認められた被験者 4 例は、いずれも喫煙者又は喫煙歴があつた。1 例は基底細胞癌の既往歴を有し、1 例は詳細不明癌の家族歴を報告した (これらの被験者についてはモジュール 2.7.4 第 2.1.4.4 項で詳細に検討する)。プラセボ投与患者では、死亡は 24 例 (0.7%) であった。2 例以上に発現した死に至った有害事象には、心筋梗塞、狭心症、脳血管発作 (各 2 例) 及び他の特定されない死亡 (5 例) があつた。治験薬と関連のある死に至った有害事象は各投与群 1 例であつた (ロモソズマブ群の深部静脈血栓症、プラセボ群の突然死 [原因不明])。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で報告されたすべての死に至った有害事象を ISS 表 14-6.2.9 に記載する。死因は、これらの治験に組み入れられた被験者集団について予想される死因と一致していた。死亡に関するその他の詳細をモジュール 2.7.4 第 2.1.2 項に記載する。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者 615 例のうち、20070337 試験でロモソズマブ 210 mg QM を皮下投与された 6 歳の日本人被験者で 1 件の死に至った有害事象 (うっ血性心筋症) が発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された (モジュール 2.7.4 第 2.1.2 項)。

男性骨粗鬆症集団

男性骨粗鬆症集団の被験者 244 例のうち、死に至った有害事象は 3 例で報告され、内訳はロモソズマブ群 2 例 (1.2%)、プラセボ群 1 例 (1.2%) であり、すべて本治験の最初の 12 カ月間に発現した。治験薬と関連ありと判断された事象はなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.2 項)。

20110174 試験では、死に至った有害事象が認められた日本人被験者はいなかった。

5.3.3 重篤な有害事象

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団 (n=7384) では、ロモソズマブ群の被験者の 9.5%及びプラセボ群の 8.8%に重篤な有害事象が報告された。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で被験者の 0.5%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.3%) のみであった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.4%、プラセボ群 0.4%であった。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で、2 例以上報告された重篤な有害事象は慢性腎臓病 (ロモソズマブ群 0.0%、プラセボ群 0.1%未満) のみであった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3.1 項)。

PMO 安全性解析対象集団 (n=8226) における曝露期間にて補正した重篤な有害事象の発現率 (100 人年あたり) は、ロモソズマブ群 10.0 人、プラセボ群 9.7 人であった。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で、100 人年あたり 0.5 人以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (ロモソズマブ群 0.5 人、プラセボ群 0.3 人) のみであった。治験薬と関連のあるすべての重篤な有害事象の曝露期間にて補正した発現率 (100 人年あたり) は、ロモソズマブ群とプラセボ群全体のいずれにおいても 0.1 人未満であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3.2 項)。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者 (n=615) では、ロモソズマブ群全体の 17 例 (5.5%)、プラセボ群の 20 例 (6.5%) において、少なくとも 1 件の重篤な有害事象が報告された。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体で、2 例以上で報告された重篤な有害事象は白内障 (ロモソズマブ群 2 例 [0.6%]、プラセボ群 4 例 [1.3%]) 及び変形性関節症 (ロモソズマブ群 0 例 [0.0%]、プラセボ群 2 例 [0.7%]) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.0%、プラセボ群 0.3% (1 例) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3.3 項)。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験全体 (n=244) では、12 カ月までの重篤な有害事象はロモソズマブ群 21 例 (12.9%)、プラセボ群 10 例 (12.3%) であった。いずれかの投与群で 2 例以上で報告された有害事象は心筋虚血及び肺炎で、それぞれロモソズマブ群 2 例 (1.2%)、プラセボ群 0 例 (0.0%) であった。いずれの投与群でも、12 カ月まで治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3.4 項)。

20110174 試験の日本人被験者 (n=27) では、12 カ月までの重篤な有害事象はロモソズマブ群 2 例 (11.1%) (ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群及び胆嚢炎)、プラセボ群 1 例 (11.1%) (心臓弁膜疾患) であった。

5.3.4 その他の重要な有害事象

あらかじめ決めたカテゴリーにおける有害事象及び重篤な有害事象の要約をモジュール 2.7.4 表 35（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）、モジュール 2.7.4 表 36（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者）及びモジュール 2.7.4 表 37（男性骨粗鬆症集団）に記載する。以下の有害事象カテゴリーの要約をモジュール 2.7.4 第 2.1.4 項に記載し、選択したカテゴリーを本モジュールにおいて記述する。

- 特定の基本語に一致する有害事象を、スクレロスチン阻害と因果関係のある有害事象（低カルシウム血症）、スクレロスチン阻害と関連すると考えられる有害事象（過骨症）又は理論的にスクレロスチン阻害と関連している有害事象（変形性関節症、悪性疾患）、注射可能なモノクローナル抗体関連の有害事象（過敏症事象、注射部位反応）並びに骨吸収抑制薬関連の有害事象（顎骨壊死 [ONJ] 及び非定型大腿骨骨折 [AFF]）として示した。
- 腫瘍壊死因子- α (TNF- α) を介する炎症性疾患の既往歴を有する又は有さない被験者において TNF- α と関連すると考えられる有害事象（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.7 項に記載）
- 心血管事象と判定された事象（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2.2 項に記載）

5.3.4.1 過敏症

他のモノクローナル抗体同様、ロモソズマブは、アナフィラキシー性事象を含む過敏症反応と関連している可能性がある。併合安全性データの医学的レビューに基づけば、過敏症はロモソズマブについて重要な特定されたリスクと考えられる。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（n=7384）において、過敏症に関連のある有害事象がロモソズマブ群で 6.7%、プラセボ群で 6.9%において報告された。重篤な有害事象は、それぞれ 0.2%（いずれも 20070337 試験、下記参照）及び 0.1%未満であった（モジュール 2.7.4 表 35）。いずれかの投与群において 1.0%以上発現した事象は発疹のみであった（ロモソズマブ群 1.1%、プラセボ群 0.9%）。過敏症に関連のある再発性の有害事象の発現率は、それぞれ 0.6%及び 0.5%であった。治験薬投与の中止に至った、過敏症に関連のある有害事象の発現率は、それぞれ 0.3%及び 0.2%であった。治験の中止に至った過敏症に関連のある有害事象の発現率は、両群とも 0.1%未満であった。治験薬投与後 2 日以内に発現した過敏症に関連のある有害事象は被験者の 1.3%（ロモソズマブ群）及び 0.9%（プラセボ群）で発現し、投与後 2～7 日では、それぞれ 1.5%及び 1.0%であった。

PMO 安全性解析対象集団における結果は、概して 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）と同程度であった。

20070337 試験では、皮膚炎を含む重篤な有害事象である過敏症の発現率（ロモソズマブ群 7 例 [0.2%]；プラセボ群 0 例 [0.0%]）においてロモソズマブ群とプラセボ群で不均衡が認められ、非重篤な有害事象である発疹（全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹）でも不均衡が認められた。蕁麻疹及び血管浮腫も報告された。蕁麻疹は両群で均衡がとれており、血管浮腫はプラセボ群の方が多かったが、症例レベルの詳細により、他に交絡因子がないことからロモソズマブとの因果関係が

示唆された。Day 247（8 カ月時点の投与 1 日後）にロモソズマブ群において非重篤な多形紅斑が 1 件報告された。ロモソズマブ投与に関連するアナフィラキシーはなかった。

過敏症に関連のある有害事象は、ADA 又は中和 ADA の有無を問わずロモソズマブ群とプラセボ群で概して同程度であった（モジュール 2.7.4 表 62）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者（n=615）では、過敏症に関連のある有害事象はロモソズマブ群 9.4%、プラセボ群 12.4%で報告された。そのうち重篤な有害事象はロモソズマブ群の 1 例（0.3%）（治験薬と関連なしと判断された、温室栽培が原因と考えられるアレルギー性胞隔炎）で報告された（モジュール 2.7.4 表 36 及び CSR 20070337 表 12-8）。ロモソズマブ群又はプラセボ群全体のいずれかにおいて、日本人被験者の 1.0%以上で報告された過敏症に関連のある基本語をモジュール 2.7.4 表 39 に要約する。ロモソズマブ群の方がプラセボ群よりも発現率が高かった過敏症に関連のある有害事象は発疹（1.9%、0.3%）、アレルギー性胞隔炎（0.3%、0.0%）、アレルギー性眼瞼炎（0.3%、0.0%）、顔面浮腫（0.3%、0.0%）及び歯肉腫脹（0.3%、0.0%）であった。有害事象の接触性皮膚炎（1.6%、2.0%）、アレルギー性皮膚炎（1.0%、1.0%）及び蕁麻疹（1.0%、2.0%）の発現率は概して投与群間で同程度であったか、又はプラセボ群の方がやや高かった。有害事象の再発率はロモソズマブ群 0.6%、プラセボ群 0.3%であった。治験薬投与中止に至った過敏症に関連のある有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%、0.7%であった。治験の中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.3%、0.7%であった。治験薬投与後 2 日以内に発現した過敏症に関連のある有害事象の発現率はそれぞれ 1.6%、2.6%であり、治験薬投与後 3～7 日以内ではそれぞれ 2.3%、1.6%であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。

過敏症に関連のある治験薬と関連のある有害事象は、ロモソズマブ群では報告されなかった。プラセボ群では治験薬と関連のある事象として、3 件の事象（薬疹、湿疹及び膿疱性皮疹）が各 1 例（0.3%）に報告された（すべて 20070337 試験）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験（n=244）では、12 カ月までの過敏症に関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群及びプラセボ群で 4.9%であった。過敏症に関連のある重篤な有害事象は報告されなかった（モジュール 2.7.4 表 37）。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された事象は湿疹のみであり、ロモソズマブ群 0 例（0.0%）、プラセボ群 2 例（2.5%）であった（モジュール 2.7.4 表 40）。2 件の過敏症に関連のある有害事象（アレルギー性皮膚炎及び注射部位過敏反応）は治験薬と関連ありと判断され、それぞれロモソズマブ群の 1 例（0.6%）で報告された（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。

20110174 試験の日本人被験者（n=27）では、過敏症に関連のある有害事象はロモソズマブ群 2 例（11.1%）、プラセボ群 1 例（11.1%）で報告された。治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

5.3.4.2 注射部位反応

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（n=7384）では、有害事象の注射部位反応は、ロモソズマブ群 5.2%、プラセボ群の 2.9%であった。注射部位反応での重篤な有害事象はなか

った（モジュール 2.7.4 表 35）。いずれかの投与群で 1%以上の有害事象は注射部位疼痛（ロモソズマブ群 1.7%、プラセボ群 1.2%、以下同順）及び注射部位紅斑（1.4%、0.2%）であった。注射部位反応での有害事象はほとんどが軽度であった。重度の事象は注射部位疼痛のみであった（ロモソズマブ群及びプラセボ群各 1 例）。治験薬投与中止に至った有害事象である注射部位反応の発現率は、それぞれ 0.1%及び 0.1%未満であった。最初に注射部位反応が発現するまでの時間の中央値は、ロモソズマブで 91.0 日、プラセボ群で 62.0 日であった。注射部位反応の持続期間の中央値は、ロモソズマブで 3.0 日間、プラセボで 6.0 日間であった。

PMO 安全性解析対象集団における結果は、概して 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と同程度であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。

有害事象である注射部位反応は、ADA の状態にかかわらず、プラセボ群よりもロモソズマブ群において高頻度に報告された（モジュール 2.7.4 表 62）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 集団の日本人被験者（n=615）では、有害事象の注射部位反応は、ロモソズマブ群 3.2%、プラセボ群 1.3%であった。重篤と判断されたものはなかった（モジュール 2.7.4 表 36）。いずれかの投与群で 1%以上の有害事象は、注射部位紅斑（ロモソズマブ群 1.3%、プラセボ群 0.0%、以下同順）、注射部位内出血（1.0%、0.0%）、注射部位疼痛（1.0%、1.0%）及び注射部位そう痒感（1.0%、0.0%）であった（モジュール 2.7.4 表 41）。注射部位反応はすべて軽度又は中等度であった。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象である注射部位反応はなかった。最初に注射部位反応が発現するまでの時間の中央値は、ロモソズマブ群で 77.0 日（範囲：1.0～117.0 日）、プラセボ群で 15.0 日（範囲：1.0～42.5 日）であった。注射部位反応の持続期間の中央値は、ロモソズマブで 6.0 日、プラセボで 3.5 日であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月までの注射部位反応は、ロモソズマブ群 9 例（5.5%）、プラセボ群 3 例（3.7%）であった（モジュール 2.7.4 表 37）。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した注射部位反応（基本語）は、注射部位疼痛（ロモソズマブ群 2.5%、プラセボ群 0.0%、以下同順）、注射部位紅斑（1.8%、1.2%）及び注射部位そう痒感（0.6%、2.5%）であった（モジュール 2.7.4 表 42）。注射部位反応はすべて軽度又は中等度であり、重篤と判断されたものはなかった。注射部位反応が発現した被験者では、最初に事象が発現するまでの時間の中央値は、ロモソズマブ群の 9 例で 29.0 日（範囲：1～290 日）、プラセボ群の 3 例で 2.0 日（範囲：2～8 日）であった。注射部位反応の持続期間の中央値は、ロモソズマブ群で 3.5 日（範囲：1～124 日）、プラセボ群で 12.0 日（範囲：6～15 日）であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。

20110174 試験の日本人被験者では、12 カ月まで又は追跡期中（12 カ月～15 カ月）に、有害事象である注射部位反応は認められなかった。

5.3.4.3 低カルシウム血症

ロモソズマブの作用機序により、骨形成促進及び基質石灰化のためのカルシウムの需要増加の結果として、ロモソズマブ投与は血清カルシウム値の低下と関連していることが示唆される。治験データに基づけば、低カルシウム血症は重要な特定されたリスクと考えられる。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

閉経後女性を対象とした第 II 相及び第 III 相試験全体では、ロモソズマブ群において投与 1 カ月後までに、アルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの最低の中央値に達した（モジュール 2.7.4 第 3.2 項）。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団において、有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 以上（7.0 mg/dL 未満）のアルブミン補正血清カルシウム値の低下が認められたのは、プラセボ群 1 例（0.1%未満）、ロモソズマブ群 0 例であった。アルブミン補正血清カルシウム値の最大低下が CTCAE で Grade 1 以上の被験者の発現率は、ロモソズマブ群 0.4%、プラセボ群 0.1%であった。ロモソズマブ群ではアルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者はいなかった。血清カルシウム値の CTCAE Grade 2 の低下を示した被験者の発現率は、ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満であった。ロモソズマブ群では、血清カルシウム値が Grade 3 又は 4 に低下した被験者は認められず、プラセボ群では血清カルシウム値が Grade 4 に低下した被験者が 1 例認められた。臨床検査で低カルシウム血症が認められた被験者で、重度の症候性低カルシウム血症を発現した被験者はいなかった。第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験における投与被験者 7384 例のうち、有害事象である低カルシウム血症が認められた被験者は、ロモソズマブ群で 1 例（0.1%未満）、プラセボ群では 0 例であった。本事象は非重篤であった。

PMO 安全性解析対象集団における結果は、概して 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の結果（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項）とほぼ同じであった。

20080289 試験において、被験者 1 例が Day 48 に Grade 1 の低カルシウム血症を発現し、便秘及び無力症の有害事象と共に非重篤な有害事象として「症候性低カルシウム血症」（基本語：低カルシウム血症、Day 48～57）として報告された。20070337 試験では、高血圧の既往歴、喫煙歴、及び心筋梗塞の家族歴を有するプラセボ投与被験者 1 例に、穿孔性胃潰瘍による入院中に低カルシウム血症及び心房細動が認められた。低カルシウム血症は回復し、これらの事象は、治験薬と関連なしと判断された。

20070337 試験には、カルシウム及びビタミン D の連日補充と共にロモソズマブ 210 mg 初回投与した際の低カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値 7.5 mg/dL 未満と定義）の発現率の特徴を明らかにするためのカルシウムサブスタディを含めた。Day 14 に、両投与群のいずれの被験者においても血中カルシウム低値は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 3.2 項）。

第 I 相 20110227 試験において、健康被験者 8 例及びステージ 4 の CKD 被験者又はステージ 5 の血液透析を要する CKD 被験者各 8 例に対し、ロモソズマブ 210 mg が単回投与された。血清カルシウム値は腎機能障害（ステージ 4 の CKD 又はステージ 5 の血液透析を要する CKD）被験者でより大きく低下した。高頻度に報告された有害事象は、主にステージ 5 の CKD 被験者における低カルシウム血症であった（モジュール 2.7.4 第 5.1.6 項）。低カルシウム血症は無症候性であった。PTH の代償性の生理的増加も認められた。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、アルブミン補正カルシウム値が 1 及び 3 カ月時点で低下し（ロモソズマブ群では 1 カ月時点で最低値に到達）、その後、9 カ月までにほぼベースライン値に回復した。アルブミン補正カルシウム値が CTCAE Grade 2 以上であった被験者は、ロモソズマブ群 0 例、プラセボ群 1 例（0.3%）であり、いずれの投与群にもベ

ースラインからの2グレード以上の変化は認められなかった。アルブミン補正カルシウムがベースラインから最大で1グレード以上低下した被験者の発現率は、ロモソズマブ群 0.3% (1例; Grade 1)、プラセボ群 0.0%であった (モジュール 2.7.4 第 3.2 項)。

12 カ月間のプラセボ対照試験では、閉経後骨粗鬆症の日本人女性で、有害事象である低カルシウム血症は認められなかった (モジュール 2.7.4 表 36)。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験 (被験者集団全体及び日本人被験者) では、アルブミン補正血清カルシウム値が1 カ月時点でわずかに低下し、12 カ月までにほぼベースライン値に回復した。ロモソズマブ群の1 例 (非日本人) では、スクリーニング時に CTCAE Grade 0 であったアルブミン補正カルシウム値が、最終来院時 (Day 181) には Grade 3 に低下した (PA CSR 20110174 第 12.7.2 項及びモジュール 2.7.4 第 3.2 項)。

20110174 試験では、12 カ月まで (モジュール 2.7.4 表 37) 又は追跡期中 (12 カ月～15 カ月) に、いずれの被験者にも、有害事象として低カルシウム血症は認められなかった。

5.3.4.4 顎骨壊死 (ONJ) と判定された事象

骨吸収抑制薬の使用に伴い、顎骨壊死が認められている。ロモソズマブは、骨吸収抑制活性 (BTM プロファイル及び骨生検から得られた組織学的形態計測データにより示された) を含むデュアル・エフェクトを有するため、ONJ はロモソズマブの重要な潜在的リスクと考えられる。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団 (事象が判定の対象でなかった 20101291 試験は除外) では、明確に判定された ONJ 症例がロモソズマブ群で1 例に認められ、プラセボ群では0 例であった (モジュール 2.7.4 表 35)。本症例は、骨粗鬆症を有する 61 歳のスイス人白人女性であり、歯茎の治癒が遅れていたが、これは合わない義歯の持続使用が影響していた。他には 20070337 試験の非盲検デノスマブ投与期間中にロモソズマブ/デノスマブ群において、ONJ 症例が判定された。本症例は、骨粗鬆症、糖尿病及び義歯を有する 61 歳の日本人女性であり、1 年間のロモソズマブ投与を終了していた。デノスマブ 1 回投与 (Day 435) 後、ONJ を発症したが、患者は以前より非重篤な歯周炎を呈していた (20070337 試験第 12.6.3 項)。日本での本承認申請の前に生物製剤承認申請 (BLA) が作成されてから、継続中のすべての治験において、ONJ と判定された症例はさらに3 例あり、いずれも盲検化された 20110142 試験で認められた。このうち二人の被験者の ONJ は、アレンドロネート投与の非盲検期間中、22 カ月及び 28 カ月時点で発現し、もう 1 例はアレンドロネートの非盲検期間中にアレンドロネートの投与を中止した症例で、中止約 2 年後にデノスマブ投与を開始した後に ONJ が発現した。これら以外に ONJ と判定された事象は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.9 項)。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、ONJ と判定された症例は認められなかった (モジュール 2.7.4 表 36)。前述のように、20070337 試験のロモソズマブ群の日本人被験者では、二重盲検期間後 (デノスマブ投与期間中) に、ONJ 症例 1 例が判定された (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.9 項)。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、いずれの被験者にも、ONJ と判定された事象は認められなかった（モジュール 2.7.4 表 37）。

5.3.4.5 非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象

骨吸収抑制薬の使用に伴い、非定型大腿骨骨折が認められることが知られている。ロモソズマブは、骨吸収抑制活性（BTM プロファイル及び骨生検から得られた組織学的形態計測データにより示される）を含むデュアル・エフェクトを有するため、AFF はロモソズマブの重要な潜在的リスクと考えられる。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（事象の判定が行われなかった 20101291 試験は除外 [20101291 試験では有害事象である大腿骨骨折の報告なし]）では、AFF と判定された症例がロモソズマブ群で 1 例に認められ、プラセボ群では 0 例であった（モジュール 2.7.4 表 35）。この AFF は、ロモソズマブ 3.5 カ月間投与後に発症したこと、及び治験開始前に骨折部位に前駆痛の既往歴があったことから、スクリーニング時にビタミン D が低値だったこの被験者では特発性事象である可能性が高かった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.8 項）。日本での本承認申請の前に BLA が作成されてから、継続中のすべての治験において、AFF と判定された症例はさらに 7 例あり、これらは継続中の盲検化された 20110142 試験で認められた。7 例中 1 例を除きいずれも盲検化アレンドロネート比較対照 20110142 試験の非盲検アレンドロネート継続投与期間中に認められ、発現までの時間は二重盲検治験薬開始後 502～1360 日であった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

20070337 試験では、いずれの日本人被験者にも、AFF と判定された事象は認められなかった（モジュール 2.7.4 表 36）。また、20101291 試験（事象の判定が行われなかった）では、有害事象である大腿骨骨折の報告はなかった。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、いずれの被験者にも、AFF と判定された事象は認められなかった（モジュール 2.7.4 表 37）。

5.3.4.6 過骨症

ロモソズマブで狙う薬理学的効果は BMD 及び骨強度の増大であるが、ロモソズマブ投与には過骨症（過剰な骨成長）の潜在的リスクがあると考えられる。有害な神経障害を伴う過骨症は、硬結性骨化症及び Van Buchem 病の特徴であるが突然変異のヘテロ接合体の個体に必ずしも特徴的にみられるわけではない（Gardner et al, 2005 ; Beighton, 1988）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（n=7384）では、過骨症に関連する有害事象は、ロモソズマブ群で 0.5%、プラセボ群で 0.8%であった。このカテゴリーにおける重篤な有害事象は、それぞれ 0.1%未満及び 0.1%であった（モジュール 2.7.4 表 35）。過骨症の有害事象 PT は投

与群間でほぼ同じであり、高位語である脊髄及び神経根障害、脳神経障害及び聴覚障害に含まれる事象についても両群でほぼ同じであった。

PMO 安全性解析対象集団における結果は、概して 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の結果とほぼ同じであった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項）。

過骨症によって引き起こされうる症状としては神経圧迫があり、顔面下垂、しびれ感又は聴覚あるいは視覚の変化などが含まれると考えられる。20070337 試験には、被験者 498 例を対象とする聴覚サブスタディを含めた。ベースライン時の難聴の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であり、平均純音聴力のベースラインからの平均変化により評価したところ、12 カ月時点の聴力の閾値の平均変化についてロモソズマブ群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 4.2 項）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者（n=615）では、有害事象として過骨症は、ロモソズマブ群 3.2%、プラセボ群 2.6%で認められた（モジュール 2.7.4 表 36）。このカテゴリーにおける重篤な有害事象は認められず、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。過骨症の有害事象 PT 発現率は、投与群間で同程度であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月まで（モジュール 2.7.4 表 37）又は追跡期中（12 カ月～15 カ月）に、過骨症の事象は認められなかった。

5.3.4.7 変形性関節症

最近の文献によれば、古典的 Wnt シグナル伝達関節軟骨の維持に役割を果たしており、この経路の調節異常は軟骨の健康に悪影響を及ぼすおそれがあることが裏付けられている。スクレロスチンは関節軟骨に発現しているが、関節の健康維持における役割は不明である。変形性関節症のげっ歯類モデルにおいて、Scl-Ab（抗スクレロスチン抗体）は、臨床用量 210 mg QM の 7 倍の用量（mg/kg 換算）まで予想通りに骨量を増加させたが、軟骨の厚さや面積には影響を及ぼさなかった（Roudier et al, 2013）（モジュール 2.6.2 第 3.4.3 項に考察）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（n=7384）では、用いた探索方法で認められた有害事象の変形性関節症は、ロモソズマブ群 7.9%、プラセボ群 8.7%で、両群の被験者の割合は同程度であった。重篤な有害事象は、それぞれ 0.2%及び 0.5%であった（モジュール 2.7.4 表 35）。20070337 試験の変形性関節症サブスタディでは、有害事象の変形性関節症は、ロモソズマブ群 7.7%、プラセボ群 12.0%であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.6 項）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者（n=615）では、有害事象の変形性関節症は、ロモソズマブ群 11.4%、プラセボ群 8.1%であった。重篤な有害事象は、それぞれ 0.0%及び 0.7%であった（モジュール 2.7.4 表 36）。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団に含まれている、日本人女性を対象とした第 II 相用量範囲探索試験の 20101291 試験（n=252）では、有害事象の変形性関節症の発現率は、プラセボ群（0.0%）と比較してロモソズマブ群

(6.9%)で高く、高用量群ほど多く発現した(70 mg 群 1.6%、140 mg 群 3.2%、210 mg 群 15.9%)。しかし、20070337 試験の日本人被験者(n=489)では、変形性関節症の発現率は、ロモソズマブ群 5.7%、プラセボ群 6.1%であり、両群で同程度であった(モジュール 2.7.4 第 2.1.4.6 項)。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月までの有害事象の変形性関節症は、両投与群で 4.9%であった。これらの被験者の中に日本人はいなかった(モジュール 2.7.4 第 2.1.4.6 項)。

5.3.4.8 悪性腫瘍(悪性又は詳細不明腫瘍)

少数の軟部組織及び骨腫瘍でスクレロスチンの発現が報告されているが、現在のところ、スクレロスチンの有無と悪性度との関連性を示すエビデンスはない。また、硬結性骨化症又は van Buchem 病患者での癌発現率の増加は報告されていない。悪性又は詳細不明腫瘍に関連する有害事象の評価では、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の閉経後女性集団全体、20110174 試験の男性骨粗鬆症集団、及び日本人被験者で、臨床的に意味のある所見は認められなかった(モジュール 2.7.4 第 2.1.4.4 項)。

5.3.4.9 治験薬投与中止に至った有害事象

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団(n=7384)では、治験薬投与中止に至った有害事象が、ロモソズマブ群の被験者の 2.9%、プラセボ群の 2.6%において報告された。ロモソズマブ群全体で、治験薬投与中止に至った高頻度の有害事象は四肢痛(ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満、以下同順)、関節痛(0.1%、0.1%)及び悪心(0.1%、0.0%)であった。治験薬と関連ありと判断され、かついずれかの投与群の 0.2%以上に発現した、治験薬投与中止に至った有害事象は、四肢痛(ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満、以下同順)及び筋骨格痛(0.1%未満、0.2%)のみであった。

PMO 安全性解析対象集団(n=8226)では、治験薬投与中止に至った有害事象の曝露期間にて補正した発現率(100 人年当たり)は、ロモソズマブ群で 3.0 人、プラセボ群で 2.8 人であった。ロモソズマブ群全体において曝露期間にて補正した発現率が 100 人年当たり 0.2 人以上であった基本語は、唯一、四肢痛であった(ロモソズマブ群で 0.2 人、プラセボ群で 0.1 人未満)。これらの四肢痛は治験薬と関連ありと判断された(モジュール 2.7.4 第 2.1.4.10 項)。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者(n=615)では、治験薬投与中止に至った有害事象が、ロモソズマブ群の 2.6%、プラセボ群の 3.9%で報告された。ロモソズマブ群全体又はプラセボ群全体で 2 例以上の治験薬投与中止に至った有害事象は、背部痛(ロモソズマブ群 1 例[0.3%]、プラセボ群 3 例[1.0%])のみであった(モジュール 2.7.4 第 2.1.4.10 項)。治験薬と関連ありと判断された、治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群 2 例

(0.6%)、プラセボ群 4 例(1.3%)で認められた。治験薬と関連ありと判断され、かつ、2 例以上

の治験薬投与中止に至った有害事象は、背部痛（ロモソズマブ群 1 例 [0.3%]、プラセボ群 2 例 [0.7%]）のみであった。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、治験薬投与中止に至った有害事象が、ロモソズマブ群の 5 例（3.1%）、プラセボ群の 1 例（1.2%）で報告された（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.10 項）。

20110174 試験で有害事象のために治験薬投与を中止した日本人被験者はいなかった。

5.3.5 心血管事象と判定された事象

20070337 試験

20070337 試験（n=7157）では、心血管死と判定された事象及び重篤な有害事象の心血管事象と判定された事象の発現率は、二重盲検期間中のロモソズマブ群とプラセボ群で同程度（死亡：ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.4% [以下同順]；重篤な有害事象：1.2%、1.1%）であり、24 カ月までのロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群でも同程度（死亡：ロモソズマブ群 0.9%、プラセボ群 0.8% [以下同順]；重篤な有害事象：2.3%、2.2%）であった。

20070337 試験の日本人被験者では、心血管死と判定された事象の発現率は、二重盲検期間中及び 24 カ月までの各投与群で 1.0%未満であった。重篤な有害事象の心血管事象と判定された事象は、二重盲検期間中はロモソズマブ群 2 例（0.8%）、プラセボ群 1 例（0.4%）、24 カ月まではロモソズマブ／デノスマブ群 3 例（1.2%）、プラセボ群 1 例（0.4%）で認められ、その発現率はいずれの時期も両群で同程度であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2.2 項）。

20110174 試験

20110174 試験（n=244）では、心血管死と判定された事象は、ロモソズマブ群 1 例（0.6%）、プラセボ群 1 例（1.2%）で認められ、その発現率は投与群間で同程度であった。重篤な有害事象の心血管事象と判定された事象は、ロモソズマブ群 8 例（4.9%）、プラセボ群 2 例（2.5%）で認められた。この事象の偏りには、心血管疾患歴を有する被験者の頻度及び心疾患予防薬の差が影響している可能性がある。各事象が認められた被験者数が少なかったため、これらの解析の解釈には限界があった。

20110174 試験の日本人被験者（n=27）では、重篤な有害事象の心血管事象又は心血管死と判定された事象は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2.2 項）。

20110142 試験

20110142 試験（n=4054）では、12 カ月間の二重盲検期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ群 2.5%、アレンドロネート群 1.9%であった。以下の重篤な有害事象（発現率）が報告された。心虚血事象（ロモソズマブ群：0.8%、アレンドロネート群：0.3%、以下同順）、脳血管事象（0.8%、0.3%）、心不全（0.2%、0.4%）、非冠動脈血行再建術（0.1%、0.2%）、血行再建術を要さない末梢血管虚血事象（0.0%、0.1%未満）。二重盲検期間に、心血管死と判定された事象の発現率は、投与群間で同程度であった（ロモソズマブ群：0.8%、アレンドロネート群：0.6%）。

主要解析期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の総発現率は、ロモソズマブ／アレンドロネート群 7.1%、アレンドロネート／アレンドロネート群 6.8%であり、心血管死と判定され

た事象は、ロモソズマブ／アレンドロネート群では3.3%、アレンドロネート／アレンドロネート群では3.4%で報告された。

第III相試験（20110142、20070337、20110174）における主要な心血管系有害事象（MACE；Major Adverse Cardiac Events）複合評価項目（死亡、重篤な心筋梗塞又は脳卒中に至る心血管系有害事象と判定された有害事象）における追加解析では12カ月までのMACEの発現率はロモソズマブ群及び対照（プラセボ又はアレンドロネート）群でそれぞれ1.3%、0.9%であった。各試験において心筋梗塞と判定された事象の発現率は20070337試験でロモソズマブ群0.3%、プラセボ群0.2%、20110142試験でロモソズマブ群0.8%、アレンドロネート群0.2%、20110174試験でロモソズマブ群0.6%、プラセボ群0%であり、脳卒中と判定された事象の発現率は、20070337試験でロモソズマブ群0.2%、プラセボ群0.3%、20110142試験でロモソズマブ群0.6%、アレンドロネート群0.3%、20110174試験でロモソズマブ群1.8%、プラセボ群1.2%であった。（モジュール2.7.4第2.1.5.2.2項）。

5.3.6 医療機器関連の有害事象

有害事象とPFSデバイスとの関係を5件の第I相試験（20■0197、20■0274、20■0418、20■0277、20110227）で収集した。医療機器関連の有害事象で重篤はなく、治験薬の中止に至った症例はなく、死亡例もなかった。デバイス関連の有害事象のほとんどは、Grade 1の注射部位反応であった（モジュール2.7.4第2.1.11項）。

5.3.7 臨床検査による評価及びバイタルサイン

すべての閉経後骨粗鬆症集団

概して、臨床検査による評価（例：血清生化学検査、血液学的検査）によると、臨床的に重要なロモソズマブの影響は認められなかった（モジュール2.7.4第3項）。個々の治験におけるバイタルサイン解析（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温、体重及びBMI）並びに心電図検査ではロモソズマブには臨床的に重要な作用がないことが示された（モジュール2.7.4第4項）。以下の評価の要約をモジュール2.7.4第3項及び第4項に示し、一部の 카테고리 についてのみ本モジュールに示す。

- ベースラインからの血清カルシウムの変化、並びにカルシウム及びビタミンDサプリメントの連日補充と共にロモソズマブ210 mg 初回投与した際の低カルシウム血症の発現率の特徴を明らかにするためのカルシウムサブスタディ（第5.3.4.3項に記載）
- iPTH 及び尿中カルシウムサブスタディ
- リン
- マグネシウム
- Hy's Law に合致すると考えられる症例
- 免疫原性（ADAs の発現）

- プラセボと比べて 12 カ月間のロモソズマブ投与が難聴の発現率に及ぼす影響を評価する聴覚サブスタディ（第 5.3.4.6 項に記載）
- BMD が過剰に増大する可能性を評価する BMD の解析
- 変形性関節症サブスタディ（第 5.3.4.7 項に記載）
- ベースラインからの除脂肪体重の変化

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者における臨床検査結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団全体における結果と同様であった。臨床的に重要な傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 3.1 項、第 3.2 項）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、アルブミン補正カルシウム値の軽度かつ一過性の低下並びに iPTH 及びアルカリフォスファターゼの増加がロモソズマブの投与開始後に認められた。ロモソズマブ群では、リンの軽度な減少も認められ、12 カ月時点でもベースラインより低値を保っていた。その他の血清生化学検査項目及び血液学的検査項目には、明らかな傾向は認められなかった。バイタルサインには、投与群間に顕著な差は認められなかった（PA CSR 20110174 第 12.7 項）。

20110174 試験の日本人被験者の臨床検査プロファイル（例：カルシウム、iPTH、リン）は、被験者集団全体のプロファイルと同様であった（モジュール 2.7.4 第 3.2 項、第 3.3 項、第 3.4 項）。

5.4 特別な患者集団及び状況における安全性

5.4.1 すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いた年齢（65 歳未満、65 歳以上；75 歳未満、75 歳以上）に関するサブグループ解析により、有害事象が年齢群間で同程度であることが示された（モジュール 2.7.4 第 5.1.3 項）。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いた人種（白人、非白人）に関するサブグループ解析により、有害事象が人種群間で同様であることが示された（モジュール 2.7.4 第 5.1.4 項）。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いた BMI 三分位（22.5 kg/m² 以下、22.5 超 26 kg/m² 以下、又は 26 kg/m² 超）サブグループ解析により、有害事象の発現率は、BMI サブグループ間及びロモソズマブ群とプラセボ間で同程度であった（モジュール 2.7.4 第 5.1.5 項）。第 I 相試験（20110227）が健康被験者 8 例及びステージ 4 の CKD 又はステージ 5 の血液透析を要する CKD 被験者各 8 例を対象として行われ、腎機能障害被験者におけるロモソズマブの PK、PD 及び安全性について検討した。ステージ 4 の CKD 又は血液透析を要するステージ 5 の CKD 被験者では、ロモソズマブ投与により、健康被験者よりも血清カルシウム値が大きく低下し、iPTH の代償性の生理的増加がより大きかった。これらの変化のほとんどは一過性であり、治験終了までにベースライン値に戻った。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いた地域によるサブグループ解析では、ロモソズマブに対し地域間の数値上の差に一貫したパターンは明らかにならなかった（モジュール 2.7.4 第 5.2.1 項）。20080289 試験において、ビスホスホネート療法から移行した被験者における有害事象の頻度は、概して未治療被験者と同程度であった（モジュール 2.7.4 第 5.2.2 項）。ロモソズマブ過量投与の影響及び過量投与に対する解毒剤については知見がない（モジュール 2.7.4 第 5.5 項）。終了した第 I 相試験から得られたデータによ

り、試験で使用した最高用量（10 mg/kg 皮下投与及び 5 mg/kg 静脈投与までの用量）まで、ロモソズマブの安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

5.4.2 ハイリスク集団

20070337 試験における、骨折の危険性が高い被験者（ハイリスク被験者）を第 4.1.4 項の記載のとおりに特定した。有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率に基づく 20070337 試験のハイリスク被験者の全体的な安全性結果では、ハイリスクサブグループでロモソズマブの安全性プロファイルに変化は認められなかった（モジュール 2.7.4 表 70）。同サブグループの有害事象の発現率は被験者集団全体の発現率と同程度であり（モジュール 2.7.4 表 23）、ロモソズマブ群とプラセボ群でも同程度であった。

5.4.3 日本人の閉経後骨粗鬆症集団

年齢（65 歳未満、65 歳以上；75 歳未満、75 歳以上）に関するサブグループ解析の結果では、日本人被験者で、年齢に関連した有害事象の発現率の傾向や、ロモソズマブの安全性プロファイルの年齢によるサブグループごとの変化は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1.3 項）。BMI 三分位（19.8 kg/m² 以下、19.8 超 22.3 kg/m² 以下、又は 22.3 kg/m² 超）による有害事象のサブグループ解析を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者を用いて実施した。有害事象の発現率は、BMI 19.8 超 22.3 kg/m² 以下の被験者（ロモソズマブ群 88.2%、プラセボ群 77.0%、以下同順）及び 22.3 kg/m² 超の被験者（81.6%、83.2%）と比較して、BMI 19.8 kg/m² 以下の被験者で最も低かった（72.3%、67.7%）。便秘（ロモソズマブ群）及び白内障（両投与群）は、BMI が高い被験者でより高頻度に認められた（便秘：BMI 19.8 kg/m² 以下でロモソズマブ群 4.5%、プラセボ群 5.1% [以下同順]、BMI 19.8 超 22.3 kg/m² 以下で 5.4%、8.0%、BMI 22.3 kg/m² 超で 10.7%、6.3%；白内障：BMI 19.8 kg/m² 以下で 3.6%、0.0%、BMI 19.8 超 22.3 kg/m² 以下で 1.1%、1.8%、BMI 22.3 kg/m² 超で 6.8%、6.3%）。その他の有害事象の発現率には BMI に関連した傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1.5 項）。

5.4.4 性別

有害事象を性別ごとに評価した場合、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の女性における有害事象の発現率（ロモソズマブ群 78.4%、プラセボ群 79.6%、以下同順）は、20110174 試験の骨粗鬆症の男性における発現率（75.5%、80.2%）と同程度であった。重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び死に至った有害事象の発現率も、各性別のロモソズマブ群及びプラセボ群で同程度であった。男女共に最も高頻度に認められた有害事象は鼻咽頭炎（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団でロモソズマブ群 13.2%、プラセボ群 12.3% [以下同順]、20110174 試験の骨粗鬆症の男性で 21.5%、27.2%）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、女性を対象とした 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 試験の両投与群の被験者の方が、20110174 試験の骨粗鬆症の男性より高かった（モジュール 2.7.4 第 5.1.1 項）。

5.4.5 日本人被験者集団と被験者集団全体の一貫性

日本人被験者集団での有害事象の発現率及び有害事象の種類は、被験者集団全体で認められたものと同様であった。日本人被験者集団におけるロモソズマブの安全性プロファイルは、被験者集団全体におけるプロファイルと概して一致しており、日本人被験者集団で新たに認められた安全性の問題はなかった。

5.5 ロモソズマブの長期曝露及び再投与

20060326 試験の 12 カ月間ロモソズマブ再投与期間（36～48 カ月）において、未投与群と比べてロモソズマブ再曝露群における有害事象の発現率は、概して同程度であった。再投与期における有害事象の発現率は、ロモソズマブ群で 84.3%、全投与群で 85.0%であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.7 項）。

5.6 長期追跡調査

20060326 試験の 24 カ月間の追跡期（48～72 カ月）において、有害事象及び重篤な有害事象は、無治療群に割り付けられた被験者のそれぞれ 72.5%及び 15.7%、ゾレドロン酸投与被験者の 83.9%及び 13.8%において報告された。有害事象により治験薬投与中止及び治験を中止した被験者はいなかった。治験薬と関連のある死に至った事象はゾレドロン酸群と無治療群のいずれにも認められなかった。ロモソズマブ群全体では、有害事象の発現率において用量依存的な傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.8 項）。

5.7 世界における市販後使用経験

現在、いずれの企業も臨床使用のためにロモソズマブを販売していない。

5.8 有害反応

ロモソズマブの有害反応は、ロモソズマブ群全体で 2%以上の発現率で、かつ、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団においてプラセボ群よりもロモソズマブ群の方が高頻度で発現した有害事象を評価することによって明らかにした（モジュール 2.7.4 表 30）。これらの事象のほとんどは軽度～中等度であり、治験の中止に至らず、一般にこの集団に予想されるものである。ロモソズマブ群全体の日本人女性において 2%以上の発現率で発現した有害事象の要約をモジュール 2.7.4 表 31 に示す。骨粗鬆症の男性を対象としたプラセボ対照 20110174 試験で 12 カ月までに高頻度（いずれかの投与群で 4 例以上）に認められた有害事象を、被験者集団全体及び日本人被験者集団についてモジュール 2.7.4 表 29 に示す。

5.9 医薬品安全性監視及びリスク軽減

本邦におけるロモソズマブの安全性リスクを管理することを目的として、申請者は、ロモソズマブの市販後の安全性をモニタリングするための堅牢な医薬品安全性監視計画を有している。安全対

策は、副作用情報、コンビネーション製品/医療機器のインシデントや不具合報告、医学的/科学的な文献情報及び安全性に関する海外での措置情報の収集、確認及び分析に基づき検討、実施される。通常のリスクコミュニケーションとして添付文書にロモソズマブの重要なリスクは記載される。追加の医薬品安全性監視活動には市販直後調査や使用成績調査が含まれる。これらの医薬品安全性監視活動により検出されたされる新たな特定されたリスク安全性シグナルは評価され、必要と認められた場合は新たな安全対策が検討される。評価内容は安全性定期報告によって報告される。より詳しい医薬品安全性監視計画については医薬品リスク管理計画書（モジュール 1.11）に記載する。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療について

第 1.1 項及び詳細をモジュール 2.7.3 の第 1.3.13 項に記述したとおり、短期間に骨量及び骨強度を急速に増加させ、骨折に対する効果をもたらす治療法に対するニーズは満たされておらず、これは特に骨折後の、又は骨折リスクの高い患者にとって重要である。ロモソズマブは、スクレロスチンを阻害することによって、骨形成の促進及び骨吸収の抑制（第 4.3.3 項）という骨に対するデュアル・エフェクトを示し、その結果、BMD を迅速にかつ大きく増加させ（6 カ月以内に有意）、脊椎及び大腿骨近位部において FEA による推定骨強度を改善する（第 4.3.2.5 項）。さらにロモソズマブにより海綿骨及び皮質骨の骨量が増加し、骨構造及び骨強度が改善され、効果的に骨折リスクが低減される。ロモソズマブは新規作用機序を有した骨粗鬆症治療薬であり、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こと、及び現時点では使用後の長期間の経験が限られていることを考慮し、申請者はロモソズマブを骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に投与することが最適であるとする。本承認申請では、20070337 試験で認められた有効性及び安全性が、骨折の危険性の高い被験者（日本のガイドライン [Soen et al, 2013] 中の記載に基づいて定義）においても得られると合理的に考えられる。

6.2 ベネフィット

ロモソズマブに特有な作用機序に由来する本剤の主な臨床ベネフィットは、顕著かつ急速な BMD の増加及びそれに基づく椎体骨折及び臨床骨折（非椎体骨折及び症候性の椎体骨折を含む）のリスクの減少、並びに投与頻度（月 1 回）が低い点である。骨粗鬆症の治療におけるロモソズマブのベネフィットは、適切な患者集団を対象にデザインされ、十分な検出力のあるプラセボ対照試験及び実薬対照比較試験のすべてを含む臨床データパッケージで示された。本臨床開発プログラムにおける第 II 相及び第 III 相試験のデータは一貫しており、標的患者集団である骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性及び骨粗鬆症男性患者に一般化することができる。データは、ロモソズマブのベネフィットに関する以下の主な結論を裏付けている。

骨折リスクの減少（20070337 試験）

- 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、骨折リスクの減少は 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。両群ともに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）。

- 既存の骨吸収抑制薬及び骨形成促進薬と比べて、ロモソズマブはより大きな新規椎体骨折の相対リスク減少率を示し、投与 1 年以内に急激に骨折リスクを低減させることにより、既存の製品を上回るメリットをもたらすと考える（第 4.3.1 項）。
- 新規椎体骨折に関しては、年齢、人種、地域、広範なベースライン BMD T スコア並びに椎体骨折、非椎体骨折又は脆弱性骨折の既往歴を有する被験者など、検討したベースライン特性のすべてのサブグループにおいて、治療効果は一貫していた（相対リスク減少率は、プラセボよりもロモソズマブ、プラセボ／デノスマブよりもロモソズマブ／デノスマブで大きかった）。
- ロモソズマブは 12 カ月までに、臨床（症候性）骨折リスクを顕著に低減（36%）した。両投与群がデノスマブに移行後、24 カ月までの臨床骨折の相対リスク減少率は 33%であった。
- 12 カ月目までのロモソズマブによる非椎体骨折のリスク減少率は統計的に有意ではなく、この結果は、試験全体で非椎体骨折率が低く、特にこれは被験者数の多い地域（中米／ラテンアメリカ）で特に非椎体骨折率が低かったことに影響されたと考えられる。骨折リスクがより高かったその他の地域（中米／ラテンアメリカ以外）のサブグループにおける非椎体骨折の分析では、非椎体骨折率は症例数設定時に予測した値に近く、相対リスク減少率は 42%であった（名目上の P 値は 0.012、post hoc）（第 4.3.4 項）。
- 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（プラセボ群及びプラセボ／デノスマブ群）と比較して低かった。
- 骨折のハイリスク被験者の 12 カ月及び 24 カ月目までの骨折発現率は、ロモソズマブ群（12 カ月）及びロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月）の方が対照群（プラセボ群及びプラセボ／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 カ月目までの骨折の全評価項目の発現率は、ロモソズマブ群（12 カ月）及びロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月）の方が対照群と比較して一貫して低かった。したがって、20070337 試験の被験者集団全体に認められた骨折に対する効果は、閉経後骨粗鬆症の日本人女性でも得られると合理的に考えられる。

骨折リスクの減少（20110142 試験）

- 主要評価項目

- アレンドロネート単独群と比較して、ロモソズマブの 12 カ月間投与後にアレンドロネートの 12 カ月間投与を行った群では、24 カ月までの新規椎体骨折の発現率が 50%、有意に低下した（相対リスク = 0.50、オッズ比 = 0.48、補正済み $p < 0.001$ 、表 6）。

- 464 例の臨床骨折患者に基づくと、アレンドロネート単独群と比較して、ロモソズマブの 12 カ月間投与後にアレンドロネートを投与した群では、主要解析までの臨床骨折（臨床椎体及び非椎体）の発現率が 27%、有意に低下した（補正済み $p < 0.001$ ）。

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）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での 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 カ月目）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 増加は維持されたか、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の BMD を一貫して増加させた。地域別に解析した場合、腰椎及び大腿骨近位部の 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全体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 部位すべてで 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。
- ビスホスホネートの使用歴のある閉経後女性では、6 カ月及び 12 カ月時点の大腿骨近位部での BMD 増加及び FEA に基づく推定骨強度は、テリパラチドよりもロモソズマブ 210 mg QM で有意に増大した。
- 12 カ月間の実薬休薬期間後のロモソズマブ再投与が BMD に及ぼす効果は、ロモソズマブの初回投与後に認められた効果と同程度であることが示され、再投与が初回投与と同程度有効であることが示された。
- ロモソズマブは骨基質に取り込まれないため、BMD に及ぼす効果は可逆的であり、ロモソズマブの投与中止後に BMD の減少が見られた。
- 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。

月 1 回投与

- 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 種類の濃度を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量・用法であり、利便性が良い。

6.3 リスク

複数の地域で行われた安全性評価は、ロモソズマブの 18 試験の健康被験者及び閉経後女性 11309 例並びに 20110174 試験の骨粗鬆症の男性 244 例を対象とした。閉経後女性における安全性の比較は、プラセボ対照試験（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団；20060326、20101291 及び 20070337）の 3 試験並びに用量反応を評価した第 II 相及び第 III 相試験（20060326、20101291、20120156、20080289 及び 20070337）の 5 試験を含む PMO 安全性解析対象集団から得られたロモソズマブ 210 mg QM 及びプラセボの 12 カ月間のデータに基づくものである。男性における安全性の比較は、20110174 試験（男性骨粗鬆症集団）の 12 カ月間のデータに基づくものである。安全性データの評価及び解析により、以下の結論が裏付けられた。

- 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、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団において、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（第 5.3.4 項に記載）。
- 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。
- ビスホスホネートを投与された被験者を組み入れた 20080289 試験では、有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、概してロモソズマブ群とテリパラチド群で同程度であった。報告された事象の種類は、検討した集団で予想されるものであった。注射部位反応は、テリパラチドと比べてロモソズマブにおいてより高頻度に認められ（それぞれ、2.8%及び 7.8%）、ロモソズマブ群の被験者 1 例では治験薬が中止された。注射部位反応関連の有害事象のほとんどは軽度であり、重篤な事象はなかった。
- 骨粗鬆症の男性における全体的な安全性プロファイル（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投与中止に至った有害事象の発現率に基づく）は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO（閉経後骨粗鬆症）安全性解析対象集団で認められたものと同様であった。

以下はロモソズマブの主なリスク（好ましくない作用）と考えられる。

- **過敏症：**他のモノクローナル抗体同様、ロモソズマブと過敏症反応との関連性が考えられる。併合安全性データの医学的レビューに基づけば、過敏症はロモソズマブについて重要な特定されたリスクと考える。ロモソズマブ群では、血管浮腫、多形紅斑及び蕁麻疹など、臨床的に重要な過敏症反応が認められた（第 5.3.4.1 項に記載）。
- **低カルシウム血症：**ロモソズマブによるスクレロスチン阻害により、投与初期に急激に骨量が増加し、カルシウムなどの骨形成に関与する基質に対する需要が大きくなる。治験データに基づけば、低カルシウム血症は特定された重要なリスクと考える。ロモソズマブ開始後にアルブミン補正カルシウムの軽度かつ一過性の減少及び iPTH の代償性の増加が認められた（第 5.3.4.3 項に記載）。データ全体からみて低カルシウム血症リスクは、ステージ 4 又はステージ 5 の CKD 患者に推奨される適切なモニタリングにより管理可能である。
- **ONJ 及び AFF：**BTM プロファイル及び骨生検から得られた骨組織形態計測データにより示されているとおり、ロモソズマブは骨吸収抑制作用を有しているため、ONJ 及び AFF はロモソズ

マブの重要な潜在的リスクと考えられる。顎骨壊死は、自然発症することもあるが、概して抜歯及び／又は治癒遅延を伴う局所感染と関連しており、ロモズマブ投与患者においても報告されている（第 5.3.4.4 項に記載）。ロモズマブ投与患者において、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（第 5.3.4.5 項に記載）。これまで確認されている ONJ 及び AFF の症例数は少なく、いずれも交絡因子が認められた。これらの骨折は、骨粗鬆症治療薬による治療が行われていない骨粗鬆症患者にも発現しているため、因果関係は確立されていない。

- **重篤な心血管系有害事象（心筋梗塞、脳卒中）**：20110142 試験（n=4054）では、二重盲検期間に主要解析対象集団で重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率に、ロモズマブ群（50 例、2.5%）とアレンドロネート群（38 例、1.9%）で不均衡が認められた。この全体としての不均衡は心筋梗塞（ロモズマブ群：0.8%、アレンドロネート群 0.2%）及び脳卒中（ロモズマブ群：0.6%、アレンドロネート群 0.3%）に起因するもので、ロモズマブ群の方がアレンドロネート群よりも発現率が高かった。心血管死と判定された事象の発現率は両群で同程度であった（ロモズマブ群：0.8%、アレンドロネート群：0.6%）。また、主要なプラセボ対照試験（20070337 試験、n=7157）では、12 カ月間の二重盲検期間に重篤な心血管系有害事象として判定された事象はロモズマブ群では 46 例（1.3%）、プラセボ群では 46 例（1.3%）で同程度であり、心筋梗塞と判定された事象の発現率（ロモズマブ群：0.3%、プラセボ群：0.2%）、脳卒中と判定された事象の発現率（ロモズマブ群：0.2%、プラセボ群：0.3%）及び心血管死（ロモズマブ群：0.5%、プラセボ群：0.4%）と判定された事象の発現率も、投与群間で同程度であった。利用可能なデータ全体に基づくと、ロモ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かったものの、心血管系有害事象は潜在的なリスクとして情報提供すべきと考えられる。
- **過骨症**：ロモズマブの狙う薬理効果は、BMD 及び骨強度の増加であるが、ロモズマブ投与により過骨症（過剰な骨成長）の潜在的リスクがあると考えられる。20070337 試験の聴覚サブスタディを含め現在得られているデータは、ロモズマブの投与に伴う過骨症の安全性リスクを裏付けるものではない。しかし、ロモズマブの作用機序を考慮すると潜在的リスクと考えられる（第 5.3.4.6 項に記載）。

6.4 ベネフィット - リスク評価

ロモズマブはスクレロスチンに結合し、これを阻害するヒト化モノクローナル抗体（IgG2）であり、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の治療において、好ましいベネフィット - リスクプロファイルを示した。ロモズマブは、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（骨形成促進及び骨吸収抑制）を示し、月 1 回（QM）投与で速やかに効果が得られることから、未だ満たされていないアンメット・メディカルニーズに対応している。ロモズマブについて特定された主なベネフィット及びリスク（付録 2）は、現在の骨粗鬆症の状況を反映するように計画された大規模開発プログラムにおいて、十分に特徴付けられている。閉経後女性を対象とした主要な試験（20070337 試験）において、ロモズマブ 210 mg QM は、12 カ月間の投与期間内に、プラセボと比べてより優れた骨折リスクの減少効果を示し、全被験者がデノスマブの継続投与に移行後

も、24 カ月時点まで骨折リスクの減少が持続した。骨折リスクの低下は、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部での BMD の速やか（3～6 カ月以内）で継続的な増加によるものであり、BMD の増加は骨吸収抑制薬への移行後も持続する。また、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。20110174 試験で男性被験者にみられた BMD の速やかで、かつ有意な増加は、20070337 試験で認められた骨折に関する効果が骨粗鬆症の男性患者でも同様に予測されることを示唆している。また、治療歴のない被験者及びビスホスホネート又はロモソズマブの使用歴のあるいずれの被験者でも、ロモソズマブは BMD を有意に増加し、テリパラチドとの直接比較では、ロモソズマブは BMD をより有意に増加させた。さらに月 1 回（QM）投与により、骨形成促進薬の治療選択肢の幅が広がる。ロモソズマブ投与による主なリスクとして特定された有害事象は過敏症（血管浮腫、多形紅斑及び蕁麻疹）及び低カルシウム血症であり、潜在的なリスクは ONJ、AFF、過骨症及び重篤な心血管系有害事象（心筋梗塞、脳卒中）である。これまで確認されている ONJ 及び AFF の症例数は少なく、いずれも交絡因子が認められた。これらの事象は、継続中の治験において引き続きモニタリングする。利用可能なデータの評価では過骨症のリスクは裏付けられなかった。ロモソズマブ投与後に観察された血清カルシウム値の低下について、臨床的に重要な影響は見られなかった。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。

包括的医薬品安全性監視プログラムは、特定されたリスク及び潜在的なリスクを含む、市販後の安全性をモニタリングするのに十分である。これらのリスクを予防、軽減及び管理するため、添付文書では詳細なガイダンスを提供する。

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。また、20110142 試験の有効性データから、ロモソズマブのベネフィットがさらに明らかになり、標準治療（頻繁に処方されるビスホスホネート薬であるアレンドロネート）と比較して、ロモソズマブにより BMD の有意な増加と骨折リスクの有意な低下が認められた。骨折リスクの高い患者においてロモソズマブは骨形成促進及び骨吸収抑制の両方の作用を示し、速やかに効果が得られることから、優れた骨形成薬へのアンメット・メディカルニーズに対応している。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が

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る。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。

7. 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.
- Baun L, Russell TM. Overview of the Management of Osteoporosis in Women. *US Pharm.* 2011;36(9):30-36.
- Beighton P. Sclerosteosis. *J Med Genet.* 1988;25:200-203.
- Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the fracture intervention trial. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S29-39.
- 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. *JAMA.* 2006;296:2927-2938.
- 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.
- Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2737-2744.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22:465-475.
- Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int.* 2003;14:879-883.
- 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.
- Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2008;358:1474-1482.
- 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.
- Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6392-6395.
- 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.
- 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. *Menopause International.* 2008;14:70-77.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergard 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

- 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.
- 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. *J Bone Miner Res*. 2012;27:2251-2258.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2915-2921.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-323.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357.
- 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.
- Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(7):379-389.
- 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.

- Poór G, Atkinson EJ, Lewallen DG, et al. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporos Int*. 1995;5:419-426.
- 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. *Arthritis Rheum*. 2013;65:721-731.
- 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. *Bone*. 2004;34:195-202.
- Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. *J Bone Miner Metab*. 2013;31:247-257.
- 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. *J Exp Med*. 2004;199:805-814.
- van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:99-102.
- van Helden S, Cals J, Kessels F, et al. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:348-354.
- 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.
- Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos*. 2014;9:182.
- Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS. Sex- and age-specific incidence of non-traumatic fractures in selected industrialized countries. *Arch Osteoporos*. 2012;7:219-227.
- Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO Journal*. 2003;22:6267-6276.
- 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.
- 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.
- 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.

8. 付録

付録 1 保健当局との協議の要約

イベント及び日付	提供されたガイダンスの重要点
■との協議 ■、20■年■月■日（20■年■月■日、参照 ID：■）及び助言、20■年■月■日（■：■）	■は、■試験の許容可能な治験集団として、■又は■が■以下の■歳の■患者を意図した患者集団とすることに同意した。 ■は、■の■及び■な基準が明確かつ詳細に定義されることを前提として、AMG 785 の■の投与期間は許容可能であると同意した。 ■は、少なくとも■の■に対する有効性データを要請した。また■は、特に■の評価において、■の安全性データでは懸念されると述べた。アムジェン社は、■及び■の主要評価項目を用いた■の■試験に同意した。結果を成功とみなすためには、■が必要となる。 ■試験で実施される安全性評価に関する■の懸念から、■の適切な判定を実施し、■を含めることとなった。
■（■）に最終報告、20■年■月■日（■：■）	■の■試験の■を確認するために受けた■勧告及び結論
■相談、20■年■月■日（■：■）	■は■を対象とするロモソズマブの■に、裏付けとなるデータとして■試験の■として提示することは妥当であり、■について判断することに同意した。 ■は、■について、■によって裏付けられなければならないと述べた（モジュール■）。
■及び■相談、20■年■月■日（20■年■月■日、■）	■は■及び■試験、又は■試験の■の■を含めないというアムジェン社の提案に同意した。さらに、当局は、■試験（場合によっては■試験）について以下を確認したい旨を示した。 アムジェン社が■試験で使った■についての包括的な議論（モジュール■）。 ■に起きること（モジュール■） ■に起きること（モジュール■）
■相談 20■年■月■日	■試験は、■の■として■を裏付けるのに役立つと考えられる。 ■は、■試験のデータが意図した■及び■に適用可能である理由について、詳細な根拠設定を行う。

付録 1 保健当局との協議の要約（続き）

イベント及び日付	提供されたガイダンスの重要点
医薬品規制当局（ ）、 年 月 日	臨床： は、 について、主要試験のデザイン（ 試験）が 骨粗鬆症ガイドラインに準拠することに同意した。 は、アムジェン社が との を検討することを提案した。 非臨床：登録には の 及び 並びに 試験で十分である に同意した。
との協議及び／又は公式の の 助言 助言（ ） 20 年 月 日	臨床： 試験について、 は、 が の を除外するとの観点から、患者集団の適切性について懸念を示した（ [] 準拠に関する懸念）。治験の評価項目を に合わせることで合意した。 対照試験 試験（ はこの に含めない）について、 は、 された に同意し、又、 である については、ロモソズマブと閉経後骨粗鬆症に対し いる のベネフィット：リスクプロファイルを考慮する点に同意した。 は、 ロモソズマブ投与後、さらに の 薬（例： ）を投与する、 （ の要件に準拠）の治験実施を提案した。 による を確認し、さらに し、その後の への 後の を確認するための の は許容可能であると考えられた。 は、 に関連して、 について指摘されたことから、 の重要性及び のさらなる の必要性に言及したが、 の投与期間について の製品への の問題も指摘された。 は、申請されている 及び 試験内での 評価を承認した。 内での の の評価は必須であると考えられた。 臨床薬理： は、 が であると考えられるため、 は であると考えられることに同意した。 非臨床： は、非臨床 試験により について検討すべきであると考えている。 は、 について包括的な評価を行い、 が すべての における について検討すべきであると要請した。特に した、 を用いた 試験について合意に達した。
日本の PMDA の協議	、20 年 月 日（会議 ID： ） PMDA は、 の を対象とした 試験（ 試験）と て、 の を対象とした 試験の ことを承認した。 相談、20 年 月 日（会議 ID： ） PMDA は、 を対象とした 試験に基づいてロモソズマブ を を前提とすれば、 の の治療薬としてのロモソズマブの裏付けとして 試験を実施することを合意した。また、PMDA は、 試験でロモソズマブによる が示され、 の の関係について十分説明できるのであれば、 の の を の の ことを承認した。PMDA は、 へのより の の よう助言し、申請者は、 であっても、 の を ことに合意した。

付録 1 保健当局との協議の要約（続き）

イベント及び日付	提供されたガイダンスの重要点
	との協議
相 談 20 年 月 日	の、 、計画されている第 相 及び 試験の について合意に達した の実施により、ロモソズマブの を評価すること について合意に達した（モジュール）

3/3 ページ

申請者 = アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社；AMG 785 = ロモソズマブ；BLA = 生物製剤承認申請；BMD = 骨密度；CAC = がん原性評価委員会；
 ；CTA = 治験申請；
 ；iPTH = インタクト副甲状腺ホルモン；PMDA = 医薬品医療機器総合機構；

付録 2 骨粗鬆症治療のためのロモソズマブの効果表

Effect		Short Description	Unit	Placebo	Romozosumab	Uncertainties/Strength of Evidence	Reference
Favorable	Fracture Risk Reduction	Rapid onset of action to reduce new vertebral fractures: month 12 ($p < 0.001$)	n/N (%)	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	- Additional analyses support month 12 results - Positive results for subject incidence of new/worsening and multiple new/worsening vertebral fractures - Lower fracture incidence for romo vs placebo in high risk^f and Japanese	Study 20070337 CSR; SCE
		Reduction apparent at month 6 ($p = 0.056$)		26/3262 (0.8)	14/3265 (0.4)		
		Persistence of effect ^a : New vertebral fracture: month 24 ($p < 0.001$)	n/N (%)	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)	Additional analyses support month 24 results	Study 20070337 CSR
		Risk reduction for other fracture types:	n/N (%)			- Nonvertebral fracture result was potentially influenced by low nonvertebral fracture rates in a high-enrolling region (Central/Latin America). - Posthoc subgroup analysis showed positive results for nonvertebral fracture in rest-of-world where placebo nonvertebral fracture rate was closer to assumed rate for sample size calculations.	Study 20070337 CSR
		Clinical (month 12, adjusted $p = 0.008$)		90/3591 (2.5)	58/3589 (1.6)		
		Clinical (month 24, adjusted $p = 0.096$; nominal $p = 0.002$) ^a		147/3591 (4.1)	99/3589 (2.8)		
		Nonvertebral (month 12, adjusted and nominal $p = 0.096$)		75/3591 (2.1)	56/3589 (1.6)		
		Nonvertebral (month 24, nominal $p = 0.029$) ^a		129/3591 (3.6)	96/3589 (2.7)		
		Major nonvertebral (month 12, nominal $p = 0.060$)		55/3591 (1.5)	37/3589 (1.0)		
		Major nonvertebral (month 24, nominal $p = 0.009$) ^a		101/3591 (2.8)	67/3589 (1.9)		
		Hip (month 12, nominal $p = 0.18$)		13/3591 (0.4)	7/3589 (0.2)		
		Hip (month 24, $p = 0.059$) ^a		22/3591 (0.6)	11/3589 (0.3)		
		Major osteoporotic (month 12, nominal $p = 0.012$)		63/3591 (1.8)	38/3589 (1.1)		
		Major osteoporotic (month 24, nominal $p = 0.002$) ^a		110/3591 (3.1)	68/3589 (1.9)		

付録2 骨粗鬆症治療のためのロモソズマブの効果表（続き）

Effect		Short Description	Unit	Placebo	Romosozumab	Uncertainties/Strength of Evidence	Reference
Favorable (continued)	Improve- ment in BMD	Rapid onset of action: Significant BMD gains at month 6 and month 12 (p < 0.001 at each site)	LS mean % improvement from baseline (location)	Month 6: 0.4 (LBS) 0.4 (TH) −1.3 (FN) Month 12: 0.4 (LBS) 0.3 (TH) 0.3 (FN)	Month 6: 9.7 (LBS) 4.7 (TH) 2.3 (FN) Month 12: 13.1 (LBS) 6.0 (TH) 5.5 (FN)	- Consistent results for BMD in supportive placebo-controlled PMO studies - Significant BMD gains as early as month 3 in Study 20060326 - Consistent increases in BMD at month 12 regardless of baseline BMD T-scores, age, and geographic region - Significant BMD gains in high risk^f and Japanese	Lumbar spine and proximal femur substudy in Study 20070337 CSR; SCE
		Persistence of effect ^a : Significant BMD gains at month 24 (p < 0.001 at each site)	LS mean % improvement from baseline (location)	Month 24: 5.5 (LBS) 3.2 (TH) 2.3 (FN)	Month 24: 16.6 (LBS) 8.5 (TH) 7.3 (FN)	Consistent results for BMD in supportive placebo-controlled PMO studies	Study 20070337 CSR; SCE
		BMD gains comparable to initial treatment after 12 months of retreatment ^b	Mean % improvement months 36 to 48 (location)	NA	13.1 (LBS) 5.2 (TH) 5.4 (FN)	Greatest overall BMD gains seen with continued active treatment (romosozumab/ denosumab/romosozumab)	Study 20060326 CSR
		Significant BMD gains in subjects previously treated with bisphosphonate against active comparator (teriparatide) (p < 0.0001 at each time point)	LS mean % improvement from baseline (total hip)	Teriparatide: M6: −0.8 M12: −0.5	Romosozumab: M6: 2.3 M12: 2.9	-	Study 20080289 CSR
		Significant BMD gains in men with osteoporosis (p < 0.0001 at each site)	LS mean % improvement from baseline (location)	Month 12: 1.2 (LBS) −0.5 (TH) −0.2 (FN)	Month 12: 12.1 (LBS) 2.5 (TH) 2.2 (FN)	Significant BMD gains at month 6 (earliest time point evaluated) at each site	Study 20110174 CSR

付録2 骨粗鬆症治療のためのロモソズマブの効果表（続き）

Effect		Short Description	Unit	Placebo ^c	Romosozumab ^c	Uncertainties/Strength of Evidence	Reference
Unfavorable	Hyper-sensitivity ^d	Incidence of adverse events potentially related to hypersensitivity during 12-month double-blind period (Study 20070337)	n (%)	<u>All:</u> 245 (6.9) <u>Serious:</u> 0 (0.0)	<u>All:</u> 242 (6.8) <u>Serious:</u> 7 (0.2)	In 12-month placebo-controlled PMO safety analysis set: · incidence comparable between groups (placebo, 6.9%; romosozumab, 6.7%) · rash only adverse event in ≥ 1% of subjects (placebo, 0.9%; romosozumab, 1.1%) · similar incidence of recurrent events (placebo, 0.5%; romosozumab, 0.6%) In Japanese 12-month placebo-controlled PMO safety analysis set: · incidence higher in placebo group (placebo, 12.4%; romosozumab, 9.4%) · rash was the only adverse event in ≥ 1% of subjects and higher than placebo (placebo, 0.3%; romosozumab, 1.9%) · Incidence of potential hypersensitivity events in men with osteoporosis was 4.9% in each group.	Study 20070337 CSR; SCS, Study 20110174 CSR
		Exposure-adjusted incidence of adverse events potentially related to hypersensitivity (PMO safety analysis set)	Rate per 100 patient years	All: 7.6 Serious: < 0.1	All: 7.7 Serious: 0.2		
		Incidence of potential hypersensitivity events reported ≤ 2 days after any dose of IP (12-month placebo-controlled PMO safety analysis set)	n (%)	32 (0.9)	48 (1.3)		
		Incidence of potential hypersensitivity events reported > 2 and ≤ 7 days after any dose of IP (12-month placebo-controlled PMO safety analysis set)	n (%)	38 (1.0)	54 (1.5)		
	Hypo-calcemia	Albumin-corrected serum calcium after initiation of romosozumab (12-month placebo-controlled PMO safety analysis set)	Median % change at month 1	0.0	−2.2	· No decreases grade ≥ 3 in romosozumab group in the 12-month placebo-controlled PMO safety analysis set; grade 3 decrease in 1 man with osteoporosis · No values < 7.5 mg/dL at day 14 in > 1600 subjects (Study 20070337) · Subject with a low calcium (grade 1) on day 48, had a nonserious adverse event of symptomatic hypocalcemia (study days 48 to 57) (Study 20080289)	SCS; Study 20070337 CSR; Study 20110174 CSR; Study 20080289 CSR
		Subject incidence of maximum postbaseline decrease in calcium of CTCAE grade ≥ 1 (ie, below LLN)	n (%)	5 (0.1)	14 (0.4)		
		Subject incidence of CTCAE grade ≥ 2 decrease in calcium	n (%)	2 (< 0.1)	7 (0.2)		
		Romosozumab administration in stage 5 CKD (requiring hemodialysis) poses a greater risk of developing hypocalcemia.	NA	NA	NA	· Contraindication for subjects with uncorrected hypocalcemia · Recommend calcium monitoring for subjects with stage 4 and stage 5 CKD · Administration of calcium and vitamin D	Study 20110227 CSR; CDS

付録 2 骨粗鬆症治療のためのロモソズマブの効果表（続き）

Effect		Short Description	Unit	Placebo ^c	Romosozumab ^c	Uncertainties/Strength of evidence	Reference
Unfavorable (continued)	ONJ	Incidence of positively adjudicated ONJ (Study 20070337)	n (%)	0 (0.0)	2 (<0.1)	Cases of ONJ or AFF had confounding factors; Evaluation in ongoing studies continues	Study 20070337 CSR SCS
	AFF	Incidence of positively adjudicated AFF (Study 20070337)	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 cases of positively adjudicated ONJ in ongoing blinded Study 20110142 (during the open-label ALN phase), occurring at month 22 and month 28, respectively 4 cases of positively adjudicated AFF in ongoing blinded Study 20110142 (during the open-label ALN phase) with time to onset of 502 to 1020 days after initiation of IP	
	Hyper-ostosis	Macroscopic findings of thickened bone were observed in rats dosed ≥ 10 mg/kg for 6 months and ≥ 3 mg/kg for up to 98 weeks	NA	NA	NA	No bone thickening observed in monkeys dosed for 6 months at exposures 93-fold clinical or dosed for 12 months at exposures 22-fold clinical Clinical observations, macroscopic and microscopic examination of brain, spinal cord, optic nerves, and sciatic nerve did not reveal any adverse consequences of increased bone mass in the rat lifetime pharmacology study.	CDS; Nonclinical overview
		Incidence of adverse events potentially related to hyperostosis (based on sequelae seen in sclerosteosis and van Buchem disease ^e) (12-month placebo-controlled PMO safety analysis set)	n (%)	<u>All:</u> 29 (0.8) <u>Serious:</u> 5 (0.1)	<u>All:</u> 19 (0.5) <u>Serious:</u> 1 (<0.1)	Adverse event preferred terms for hyperostosis were similar between treatment groups, as were events under the high level group terms of spinal cord and nerve root disorders, cranial nerve disorders, and hearing disorders in the 12-month placebo-controlled PMO safety analysis set. In the audiology substudy of Study 20070337, no significant difference in average change in hearing was observed between treatment groups at month 12. In the Japanese 12-month placebo-controlled PMO safety analysis set, the incidence of adverse events potentially related to hyperostosis was 2.6% in the placebo group and 3.2% in the romosozumab group. No events of hyperostosis were reported through month 12 for men in Study 20110174.	SCS; Study 20070337 CSR; Study 20110174 CSR

Footnotes and abbreviations:

AFF = atypical femoral fractures; ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CDS = Core Data Sheet; CKD = chronic kidney disease; CSR = clinical study report; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FN = femoral neck; IP = investigational product; LLN = lower limit of normal; LBS = lumbar spine; LS = least squares; M = month; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = not applicable; ONJ = osteonecrosis of the jaw; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = once monthly; romo = romosozumab; SCE = Summary of Clinical Efficacy; SCS = Summary of Clinical Safety; TH = total hip

The 12-month placebo-controlled studies included subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of romosozumab 210 mg QM (N = 3695) or placebo (N = 3689) in the phase 2 and phase 3 studies 20070337, 20060326, and 20101291. Studies 20080289 and 20120156 were not included in this pooling because they involved a different patient population or duration (alendronate pretreatment in Study 20080289 and only 6 months duration in Study 20120156). These studies were, however, included in the PMO population.

The PMO population included subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of romosozumab (any dose or frequency; N = 4485) or placebo (N = 3741) in 1 of the phase 2 and phase 3 studies (20070337, 20060326, 20101291, 20120156, and 20080289). For this analysis set, the 6-month data from 20120156, 12-month data from 20101291, all data from 20080289, 12-month data from 20070337, and 24-month data from 20060326 were used to summarize selected safety endpoints. This dataset provides the maximum romosozumab exposure by including all phase 2 and 3 studies, longer-duration treatment data, and all doses of romosozumab.

^a In Study 20070337, subjects received romosozumab or placebo in a double-blind manner for 12 months. At the month 12 visit, all subjects transitioned to open-label denosumab for an additional 12 months. Therefore, month 24 results reflect treatment with either romosozumab/denosumab or placebo/denosumab.

^b Subjects received romosozumab from baseline to month 24, placebo from month 24 to month 36, and romosozumab 210 mg QM from month 36 to month 48.

^c Incidences pertain to the first 12 months of double-blind treatment period, unless stated otherwise.

^d Treatment-emergent adverse events potentially related to hypersensitivity were identified using a narrow search/scope in standardized MedDRA queries.

^e Hyperostosis is considered a potential risk with administration of romosozumab because hyperostosis is a sequela of sclerosteosis (genetic absence of sclerostin) and van Buchem disease (reduced expression of sclerostin). Negative effects of the disorder(s) include facial palsy, hearing impairment, and syndactyly. Heterozygous carriers of sclerosteosis have high BMD without clinical sequelae (van Lierop et al, 2013; van Lierop et al, 2011, Gardner et al, 2005).

^f High risk refers to subjects in Study 20070337 who were identified as being at high risk for fracture by meeting 1 or more of the criteria outlined in Section 4.1.4.