# 目次

1. まとめ ....4
2. 分析方法 ....6
2.1 血清中ロモソズマブ濃度測定 ....6
2.1.1 血清中ロモソズマブ濃度測定：ラット血清での探索的方法 ....9
2.1.2 血清中ロモソズマブ濃度測定：カニクイザル血清での探索的方法 ....9
2.1.3 血清中ロモソズマブ濃度測定：バリデートされた方法 ....9
2.1.4 血清中ロモソズマブ濃度測定：ウサギ血清での探索的方法 ....10
2.1.5 血清中 r13C7 又は m13C7 濃度測定：ラット血清での探索的方法 ....10
2.2 抗ロモソズマブ抗体の検出 ....11
2.2.1 抗ロモソズマブ結合抗体検出のための免疫測定法 ....11
2.2.2 抗ロモソズマブ中和抗体検出のための競合的標的結合アッセイ ....12
3. 薬物動態成績の要約 ....13
3.1 単回投与薬物動態 ....13
3.1.1 SD ラットの単回静脈内又は皮下投与後の抗体 A（m42F4）及び抗体 B（m13C7）の薬物動態及び薬力学（105144 試験） ....14
3.1.2 AMG 785 の雌性 SD ラット単回皮下及び静脈内投与部位反応試験（観察期間 7 日間）（106718 試験） ....15
3.1.3 r13C7：老齢卵巣摘出 SD ラットの単回皮下投与探索毒性試験（115877 試験） ....16
3.1.4 カニクイザルの 8 週間被験物質用量設定及び薬物動態試験（105876 試験） ....16
3.2 反復投与トキシコキネティクス ....17
3.2.1 ラットのトキシコキネティクス ....17
3.2.2 カニクイザルのトキシコキネティクス ....18
3.3 生殖発生毒性試験のトキシコキネティクス ....19
3.4 その他の毒性試験のトキシコキネティクス ....20
3.5 薬物動態及びトキシコキネティクス曝露に対する免疫原性の影響 ....20
4. 吸収 ....31
5. 分布 ....32
6. 代謝（消失） ....32
7. 排泄 ....32
8. 薬物動態学的薬物相互作用 ....32
9. その他の薬物動態試験 ....33
9.1 サル及びラットの用量設定試験における薬物動態及び薬力学 ....33
9.1.1 カニクイザルの 8 週間被験物質用量設定及び薬物動態試験（105876 試験） ....33
9.1.2 卵巣摘出 SD ラットの骨形成及び骨量に対するマウス抗スクレロスチン抗体（m13C7 又は Scl-AbII）皮下投与の用量依存的な影響（R20[redacted]054 試験） ....34
9.2 生物薬剤評価試験 ....35
9.2.1 FIH プロセス及び CPD プロセスで製造された AMG 785 のナイーブ雄性カニクイザルにおける単回皮下投与薬物動態試験（113155 試験） ....35
9.3 ラット PK モデル及び曝露予測 ....35
9.3.1 正常ラットの PK 曝露シミュレーション（PKMEM01 試験） ....35
10. 考察及び結論 ....35
11. 参考文献 ....37

## 略語一覧

| 略語又は用語 | 定義/説明 |
|---|---|
| Ab | antibodies（抗体） |
| AUC | area under concentration-time curve（濃度 - 時間曲線下面積） |
| $AUC_{inf}$ | area under concentration-time curve from time 0 to infinity（0 から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積） |
| $AUC_{0\text{-}168}$ | area unde concentration-time curve from time 0 to 168 hours（0 から 168 時間までの濃度 - 時間曲線下面積） |
| $AUC_{0\text{-}672}$ | area under concentration-time curve from time 0 to 672 hours（0 から 672 時間までの濃度 - 時間曲線下面積） |
| ADA | anti-drug antibodies（抗薬物抗体） |
| AMG 785 | romosozumab（ロモソズマブ） |
| $C_0$ | estimated initial concentration after IV administration（IV 投与後の推定初期濃度） |
| CL | clearance after IV administration（IV 投与後のクリアランス） |
| CL/F | apparent clearance after SC administration（SC 投与後の全身クリアランス） |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration after SC administration（SC 投与後の最高血中濃度） |
| CPD | commercial drug product（市販用薬剤） |
| CTX | carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド） |
| CYP450 | cytochrome P450（チトクローム P450） |
| EFD | embryo-fetal development（胚・胎児発生） |
| ECL | electrochemiluminescence（電気化学発光） |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定法） |
| F | bioavailability （バイオアベイラビリティ） |
| FcRn | neonatal Fc receptor（新生児型 Fc 受容体） |
| FIH | first in human（ヒト初回投与試験） |
| GLP | Good Laboratory Practice（安全性に関する非臨床試験の実施の基準） |
| $H_2O_2$ | hydrogen peroxide（過酸化水素） |
| HRP | horseradish peroxidase（ホースラディッシュペルオキシダーゼ） |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use （医薬品規制調和国際会議） |
| IgG | immunoglobulin（免疫グロブリン） |
| IL-1 | interleukin-1（インターロイキン-1） |
| IL-6 | interleukin-6（インターロイキン-6） |
| IV | intravenous(ly)（静脈内） |
| LLOQ | lower limit of quantification（定量下限） |
| MSD | Meso Scale Discovery（メソスケールディスカバリー） |
| n | number（数） |
| NA | not applicable（該当なし） |
| NaCl | sodium chloride（塩化ナトリウム） |
| NC | not calculated（算出せず） |
| no. | number（番号） |
| NOAEL | no observable adverse effect level（無毒性量） |
| OCN | osteocalcin（オステオカルシン） |
| OD | optical density（吸光度） |
| OVX | ovariectomized（卵巣摘出） |
| P1NP | pro-collagen type 1 N-terminal propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド） |
| PBS | phosphate buffered saline（リン酸緩衝生理食塩水） |
| PD | pharmacodynamics（薬力学） |

## 略語一覧（続き）

| 略語又は用語 | 定義/説明 |
|---|---|
| PK | pharmacokinetics（薬物動態） |
| S/N | signal-to-noise（S/N 比） |
| SC | subcutaneous(ly)（皮下） |
| Scl-Ab | anti-sclerostin antibody (sclerostin-neutralizing antibody)（抗スクレロスチン抗体［スクレロスチン中和抗体］） |
| SD | standard deviation（標準偏差） |
| SD | Sprague-Dawley |
| STDs | standards（検量線用標準） |
| $t_{1/2,z}$ | terminal half-life（終末消失相における半減期） |
| TK | toxicokinetics（トキシコキネティクス） |
| $t_{max}$ | time at which $C_{max}$ occurs（最高血中濃度到達時間） |
| TMB | tetramethylbenzidine（テトラメチルベンジジン） |
| TNF | tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子） |
| TRACP 5b | tartrate-resistant acid phosphatase 5b (also TRAP 5b)（酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b） |
| ULOQ | upper limit of quantification（定量上限） |
| $V_{ss}$ | volume of distribution at steady state（定常状態分布容積） |

## 1. まとめ

ロモソズマブ（AMG 785）の静脈内（IV）又は皮下（SC）投与後の薬物動態（PK）をラット及びカニクイザルで評価した。ラット及びサルはヒト以外の動物種として薬理学的に適切であり、ロモソズマブの非臨床薬理及び安全性評価に使用した（モジュール 2.6.2 及び 2.6.6）。ロモソズマブはスクレロスチンに対して高い親和性を有し、また、ラット、サル及びヒトの間でスクレロスチンへの親和性は比較的類似している。これら動物種のスクレロスチンのアミノ酸配列は 90%以上の相同性がある。げっ歯類では、ロモソズマブ投与により抗薬物抗体（ADA）が産生されるため、げっ歯類の薬理及び PK 試験にはラット 13C7（r13C7）及びマウス 13C7（m13C7）を含むげっ歯類型モノクローナル抗体を用いた。試験デザイン及び臨床用法用量が異なるため直接比較はできないが、m13C7 とロモソズマブとの間で曝露量の明らかな相違はみられなかった。r13C7 の曝露量は、ロモソズマブの毒性試験で観察されたものと同等であった。ロモソズマブの単回投与 PK 評価はサルで、m13C7 及び r13C7 並びにロモソズマブの単回投与 PK 評価はラットで実施した。ロモソズマブの反復投与 PK 又はトキシコキネティクス（TK）は、ラットで 2 年間、サルで 1 年間、週 1 回投与で実施された毒性試験及び薬理試験で評価した。PK 及び薬力学的（PD）反応は、ラット及びサルの用量設定試験で評価した。用量設定試験だけではなく、ラット及びサルの単回投与及び反復投与試験を含めたこのまとめで示した試験では、初回ヒト用（プロセス 1）及び市販用（プロセス 2）に製造された 2 製剤を使用した。この 2 製剤の詳細はモジュール 2.7.1 に記載した。これら 2 製剤の間でのロモソズマブ PK の同等性／同質性を評価するために、サルにおける生物薬剤学試験を実施した。

ロモソズマブは、ラット及びサルに静脈内又は皮下投与した場合、0.1～300 mg/kg の用量範囲で、低用量（10 mg/kg 未満）では曝露量は用量比を超えて増加し非線形の PK を示す一方、高用量（10 mg/kg 以上）では曝露量は用量比で増加した。この PK 挙動は、他の IgG 分子について報告されている標的介在性の薬物消失のパターンと矛盾せず、予想されるものであった（Dong et al, 2011; Lobo et al, 2004; Zhao et al, 2012）。単回静脈内投与後のクリアランス値は、0.1 mg/kg の用量では 10 mg/kg 用量より約 8 倍高かった。対応する半減期は 6～28 時間の範囲にあり、静脈内投与の用量の増加に伴って延長した。ラットに 1 又は 35 mg/kg を単回皮下投与した際、投与後 24～48 時間で $C_{max}$ に達した。同じ用量の静脈内投与と比較した時、皮下投与でのバイオアベイラビリティは 1 mg/kg では 100%であったが、35 mg/kg では約 50%に減少した。サルにロモソズマブ 3～30 mg/kg を単回皮下投与後、$t_{max}$ の中央値は 45 時間であり、終末消失相における半減期は 41～71 時間であった。サルに 300 mg/kg を皮下投与した後のバイオアベイラビリティは、同用量の静脈内投与と比較してほぼ 100%であった。

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

胚・胎児発生、出生前及び出生後発生試験では、ロモソズマブ 10～300 mg/kg を雌性ラットに皮下投与した。ロモソズマブの胎児の平均血清中濃度は、母動物血清中濃度の 36～89%であった。週 1 回、300 mg/kg の反復投与により分娩後 21 日における、母動物の血清中濃度に対する出生児血清

中濃度の割合は、母動物の 12 回目の投与後 1〜2 日では 51%、母動物の 13 回目の投与後 5〜7 日では 192%であった。

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

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

初回ヒト用及び市販用のプロセスで製造された原薬をサルの単回投与 PK 試験で評価した結果より、両原薬の同一性が示された。

ラット及びサルでのロモソズマブの PK 及び TK の特徴：

- ラット及びサルにおける PK は、10 mg/kg より低い用量では用量比以上に曝露量が増加する標的介在性の薬物消失パターンと一致して非線形であり、10 mg/kg 以上の用量では線形であった。
- ラットでは 1〜35 mg/kg を皮下投与後のバイオアベイラビリティは 50〜100%であった。
- 毒性試験休薬期間の消失半減期は、ラットで 60〜84 時間、サルで 74〜116 時間であった。
- ラット及びサルの反復投与後のロモソズマブ PK に性差、想定外の蓄積又は時間依存的変化を示唆する所見は確認されていない。
- 胎盤関門を通過した薬物のラット胎児への曝露が認められた。
- ADA は多くのラット及びサルの毒性試験で認められ、それらの動物においては低曝露となった。

単回投与 PK/TK 及び PK/PD 試験は表 1 に、反復投与 TK 試験の概要一覧はモジュール 2.6.5 に記載している。

表 1　非臨床 PK/TK 試験一覧

| Report No. | Study Title | Species | Dose/Route of Administration | GLP |
|---|---|---|---|---|
| Single Dose PK/TK Study | | | | |
| 105144 | Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibodies A (m42F4) and B (m13C7) Following Single Intravenous or Subcutaneous Administrations in Male Sprague-Dawley Rats | Sprague-Dawley Rat | 0.1, 1, 10 mg/kg IV<br>1 mg/kg SC | No |
| 106718 | 7-Day Subcutaneous and Intravenous Single Injection Site Reaction Study of AMG 785 in Female Sprague-Dawley Rats | Sprague-Dawley Rat | 0, 5, 35 mg/kg SC | No |
| 115877 | r13C7: Exploratory Single Dose Subcutaneous Toxicology Study in the Aged Ovariecomized Female Sprague-Dawley Rat | Sprague-Dawley Rats | 0, 100 mg/kg SC | No |
| PK/PD Dose Ranging Study | | | | |
| R20[redacted]054 | Dose-dependent Effects of Subcutaneous Administration of Murine Sclerostin Antibody (m13C7 or Scl-AbII) on Bone Formation and Bone Mass in Ovariectomized Sprague-Dawley Rats | Sprague-Dawley Rat | 0, 1, 2.5, 5, 10, 25 mg/kg SC | No |
| 105876 | An 8-Week Compound Selection Dose Range-Finding and Pharmacokinetic Study in the Cynomolgus Monkey | Cynomolgus Monkey | 0, 3, 10, 30 mg/kg SC | No |
| Other PK Study | | | | |
| 113155 | A Single Subcutaneous Dose Pharmacokinetic Study of AMG 785 Manufactured by the FIH Process and CPD Process in Naïve Male Cynomolgus Monkeys | Cynomolgus Monkey | 3 mg/kg SC FIH Formulation<br>3 mg/kg SC CPD Formulation | No |
| PKMEM01 | AMG 785 PK Exposure Simulation in Normal Rats | Sprague-Dawley Rat | 1 mg/kg SC | No |

GLP = Good laboratory practices

## 2.　分析方法

### 2.1　血清中ロモソズマブ濃度測定

ラット、ウサギ及びサルの血清中ロモソズマブを酵素免疫吸着測定法（ELISA）で定量するために、それぞれの動物種について特異的分析方法を開発した。異なる検体（マトリックス）中の m13C7、r13C7 及びロモソズマブのバイオアナリシスの方法は、すべて Amgen 社（Thousand Oaks, CA）で開発した。抗イディオタイプ抗体の利用を含め、種々の試験が進行するとともに分析性能は徐々に改良されていった。これらの分析方法のアッセイ範囲（定量下限［LLOQ］及び定量上限［ULOQ］を含む）、使用試薬及び非臨床試験のために実施された関連する分析方法のバリデーションを表 2 にまとめた。さらに一度バリデートされた分析方法であっても、長期試験をサポートするために分析性能向上の改良が行われた。これら改良された方法はバリデートされ、また同じ捕捉

試薬及び検出試薬を使用しているため、試験間の結果の解釈に対する影響はわずかであった。この結果、一貫した特異性が得られた。

表 2　非臨床試験に用いられるバイオアナリシス法

| Studies Supported | Amgen Method Validation Study No. (CRO Study and Site) | Method & Version (Site[a]) | Species | Assay Range[b] (ng/mL) | Method Validated | Capture Antibody | Secondary Antibody |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105144 | NA | NA | Sprague-Dawley Rat | 4.88/9.77-1250 | No | Biotinylated human Sclerostin | HRP-labeled human Sclerostin |
| 105779<br>105876 | NA | NA | Cynomolgus Monkeys | 10-1500<br>9.78-1252 | No | Biotinylated human Sclerostin | HRP-labeled human Sclerostin |
| 106718 | NA | NA | Sprague-Dawley Rat | 5-830 | No | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| 105909 | NA | NA | Sprague-Dawley Rat | 10-1500 | No | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| 105908 | 107173 | PK0605AMG785RtSe (Amgen) | Sprague-Dawley Rat | 99.2-1785 | Yes | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| 107425<br>107895<br>107899<br>108057<br>108059<br>108061<br>108062 | 108569<br><br>108570<br>(PMR2, [redacted])<br><br>110892<br>(FFT2, [redacted]) | MET-000024 (Amgen)<br><br>ICD 295.2 ([redacted])<br>or<br>ICD 295.3 ([redacted]) | Sprague-Dawley Rat | 100-2000<br><br>(150-2000 for Fetal) | Yes | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| 105776 | 107265 (Amgen) | PK0606AMG785CySe (Amgen) | Cynomolgus Monkeys | 875-25,000 | Yes | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| 113155<br>107426<br>107903 | 108574<br><br>108568<br>(OMR2, [redacted]) | MET-000018 (Amgen)<br><br>ICD 295.1 ([redacted]) | Cynomolgus Monkeys | 50-2500 | Yes | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| 117870 | NA | NA | New Zealand white Rabbit | 100-2000 | No | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |
| R20[redacted]054<br>115877 | NA | NA | Sprague-Dawley Rat | 99.14-1785<br>100-2000 | No | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.59 | Mouse anti human-AMG 785, antibody, clone 2.5 |

CRO: Contract Research Organization; NA: Not Applicable; [a]Site where partial or full method validations was conducted [b]Assay range indicates LLOQ and ULOQ

### 2.1.1 血清中ロモソズマブ濃度測定：ラット血清での探索的方法

ラット血清中ロモソズマブ濃度測定法はサポート調査試験 105144 に用いた。アッセイ試薬及び分析方法の性能については、Watson LIMS に記録されている。

ロモソズマブを捕捉するためにストレプトアビジン固定化マイクロプレートのウェルにビオチン化組換えヒトスクレロスチンを加え、インキュベーションした。検量線用標準試料（STDs）及び精度管理試料（QCs）は、100%ラット血清にロモソズマブを加えて調製した。マイクロプレートに STDs、QCs 及び被験試料をウェル内に添加し、別途ブランクウェルを準備した。インキュベーション中に、STDs、QCs 及び被験試料中のロモソズマブは固相化されたビオチン化組換えヒトスクレロスチンにより捕捉された。未結合物質はウェルを洗浄して除去した。捕捉されたロモソズマブを検出するために、ホースラディッシュペルオキダーゼ（HRP）標識組換えヒトスクレロスチンを添加した。再度洗浄した後、Luminol Pico 液を加えた。化学発光基質液はペルオキシドと反応し、先のステップで捕捉試薬に結合したロモソズマブ量に比例して化学発光シグナルを発した。被験試料及び精度管理試料の化学発光シグナルの濃度への変換は、コンピュータソフトウェアを介して同じプレート内の STDs より作成した標準曲線を用いて行った。標準曲線は検証された [redacted] を用いて 1/Y の重み付け係数の 5 パラメータロジスティック回帰モデルに準じて作成した。

### 2.1.2 血清中ロモソズマブ濃度測定：カニクイザル血清での探索的方法

サル血清中ロモソズマブ濃度測定法はサポート調査試験 105779 及び 105876 に用いた。アッセイの詳細及び分析方法の性能については、それぞれの試験報告書に記録されている。

ロモソズマブを捕捉するためにストレプトアビジン固定化マイクロプレートのウェルにビオチン化組換えヒトスクレロスチンを加え、インキュベーションした。STDs 及び QCs は、100%カニクイザル血清にロモソズマブを加えて調製した。STDs、QCs、被験試料及びブランクは、I-Block 緩衝液で 1/100（105779 試験）又は 1/20（105876 試験）に前処理した後、ウェル内に添加した。STDs、QCs 及び被験試料中のロモソズマブを、固相化したビオチン化組み換えヒトスクレロスチンにより捕捉した。未結合物質はウェルを洗浄して除去した。捕捉したロモソズマブを検出するために、HRP 標識組み換えヒトスクレロスチンを添加した。再度洗浄した後、$H_2O_2$ 含有テトラメチルベンジジン（TMB）-ペルオキシダーゼ基質液を加えた。基質液中の TMB はペルオキシドと反応し、先のステップで捕捉試薬に結合したロモソズマブ量に比例して HRP 存在下で比色分析シグナルを呈した。発色を止め、450～650 nm での発色の強さ（吸光度、OD）を測定した。STDs 及び QCs の OD 値の濃度への変換はコンピュータソフトウェアを用い同じプレート内の STDs より作成した標準曲線を用いて行った。標準曲線は検証された [redacted] を用いて 1 の重み付け係数のロジスティック（自動推測）回帰モデルに従い作成した。

### 2.1.3 血清中ロモソズマブ濃度測定：バリデートされた方法

非臨床試験に用いられる動物種（ラット又はカニクイザル）の血清中ロモソズマブ濃度のバイオアナリシス法を開発し、バリデートした（PK0605AMG785RtSe 又は MET-000024：Sprague-Dawley

（SD）ラット血清、及び PK0606AMG785CySe 又は MET-000018：カニクイザル血清）。その分析方法（MET-000018 及び MET-000024）は、その後 [redacted] 社に移管され、各方法のパーシャルバリデーションが行われた。対応するバイオアナリシス法として、ラット血清には ICD295.2、カニクイザル血清には ICD295.1 を [redacted] 社での血清中ロモソズマブの測定に使用した。バイオアナリシス法の ICD295.3 は、正常ラット、妊娠ラット及びラット胎児血清を対象とした。

マイクロプレートのウェルには、ロモソズマブを捕捉するためにマウスモノクローナル抗ロモソズマブ抗体（Clone 2.59）を固定化した。STDs 及び QCs は、各動物種の 100%血清にロモソズマブを加えて調製した。STDs、QCs、被験試料及びブランクは、I-block 緩衝液（PK0605AMG785RtSe）で 1/500、I-block 緩衝液（PK0606AMG785CySe）で 1/5000 又は 1M NaCl 及び 0.5% Tween 20 を加えた 1×PBS（MET-000018 及び MET-000024 の両方又はいずれか）で 1/50 に前処理した後、ウェル内に添加した。STDs、QCs 及び被験試料中のロモソズマブを固相化したマウスモノクローナル抗ロモソズマブ抗体により捕捉した。未結合物質はウェルを洗浄して除去した。捕捉したロモソズマブを検出するために、HRP 標識マウスモノクローナル抗ロモソズマブ抗体（Clone 2.5）をウェルに添加した。再度洗浄した後、$H_2O_2$ 含有 TMB-ペルオキシダーゼ基質液を加えた。基質液中の TMB はペルオキシドと反応し、先のステップで捕捉試薬に結合したロモソズマブ量に比例して比色分析シグナルを HRP 存在下で呈した。

発色を停止させて 450～650 nm の吸光度（OD）を測定した。被験試料及び精度管理試料の OD 値の濃度への変換はコンピュータソフトウェアを介して同じプレート内の STDs より作成した標準曲線を用いて行った。標準曲線は、Amgen 社でバイオアナリシスを実施する際にはバリデートされた [redacted] を用いて $1/Y^2$（PK0606AMG785CySe 又は PK0605AMG785RtSe）又は 1（MET-000018 又は MET-000024）の重み付け係数のロジスティック（自動推測）回帰モデルに従って値を求めた。[redacted] 社でバイオアナリシスを行う際には、変換はコンピュータソフトウェアを介して同じプレート内の STDs より作成した標準曲線を用いて行った。標準曲線はバリデートされた [redacted] を用いて 1（ICD295.1、ICD295.2 又は ICD295.3）の重み付け係数のロジスティック（自動推測）回帰モデルを介して作成した。

### 2.1.4　血清中ロモソズマブ濃度測定：ウサギ血清での探索的方法

このバイオアナリシス法は New Zealand White ウサギの血清中ロモソズマブ濃度を測定する方法で、上述の分析方法 MET-000024 を改変して探索的 TK 及び薬力学的試験 117870 のサポートに使用した。この試験では、STDs 及び QCs は 100%ウサギ血清にロモソズマブを添加して調製した。STDs、QCs、被験試料及びブランクは 1M NaCl 及び 0.5% Tween 20 を加えた 1×PBS で 1/50 に前処理した後、ウェルに添加した。その他の手順については、回帰モデル及び重み付け係数を含めて分析方法 MET-000024 と同じである。

### 2.1.5　血清中 r13C7 又は m13C7 濃度測定：ラット血清での探索的方法

ラット血清中 r13C7 又は m13C7 濃度のバイオアナリシス法は、上述のバリデートされた分析手順 MET-000024 又は PK0605AMG785RtSe をそれぞれ改変して確立した。STDs 及び QCs は 100%卵巣摘

出（OVX）ラット血清に r13C7（動物に r13C7 を投与した場合）又は m13C7（動物に m13C7 を投与した場合）を添加して調製した。STDs、QCs 及び被験試料は、I-Block 緩衝液で 1/50（r13C7）又は 1/500（m13C7）に前処理した後、ウェルに添加した。その他の手順については、回帰モデル及び重み付け係数を含めて分析方法 MET-000024 又は PK0605AMG785RtSe と同じである。

## 2.2 抗ロモソズマブ抗体の検出

ロモソズマブ免疫原性評価の試験戦略及びその方法は、近年発行されたホワイトペーパー及び規制ガイダンス（EMEA, 2012; FDA, 2014; Gupta et al, 2007, Gupta et al, 2011; Shankar et al, 2008; Mire-Sluis et al, 2004）で示された推奨に従って確立された。二つのバリデートされた分析方法を抗ロモソズマブ抗体の検出に用いた。最初にロモソズマブと結合できる抗体を検出するために、試料を電気化学発光（ECL）を基礎とした架橋免疫測定法で検査した（結合抗体アッセイ）。すべての非ヒト霊長類での試験及びラットの 1 試験で結合抗体が陽性であることを確認した試料に対して、引き続きロモソズマブに対する中和活性を検出するために非細胞アッセイ（中和抗体アッセイ）で検査した。結合抗体が陽性で中和活性が確認された場合、その試料は中和抗体陽性と判定した。

### 2.2.1 抗ロモソズマブ結合抗体検出のための免疫測定法

ECL を基盤としたホモジニアス架橋免疫測定法（ECL-based homogenous bridging immunoassay）は、2 価抗体の結合特性に基づいており、Meso Scale Discovery（MSD）プラットフォームを利用している。本試験はスクリーニングアッセイ及び特異性アッセイからなる 2 段階のアッセイアプローチに従って立案された。スクリーニングアッセイはロモソズマブに対する結合抗体検出のために実施した。次にカットポイントより大きい S/N 比をもつ試料は、反応の特異性を確認するために検査した。特異性アッセイにおいて、過剰な可溶性薬物存在下で S/N 比の著しい減少を示す被験薬物投与試料は、抗ロモソズマブ抗体陽性として記録された。

抗体複合体を解離させるために、分析前に酢酸で処理した。次に試料をビオチン化ロモソズマブ：ルテニル化ロモソズマブ（50：50）、トリス pH9.5 及び可溶性薬物（特異性アッセイのみ）からなるコンジュゲーション/中和混合液とインキュベートした。一晩のインキュベーションで、抗ロモソズマブ抗体の二つの抗原結合部位は標識ロモソズマブ分子間で架橋を形成することができる。ビオチン化ロモソズマブ分子はウェルのストレプトアビジン固定化表面と結合して、架橋複合体が固定化する。プレートを洗浄した後に MSD プレートリーダーで捕捉複合体からのルテニウムとトリプロピルアミンを含む電気誘発酸化還元反応からの発光シグナルを読み取った。ECL シグナルは光ダイオードで測定し、ECL 価として定量化した。

異なる動物種の血清でのアッセイ感度及び薬物抵抗性については、表 3 に示す。

表 3　抗ロモソズマブ結合抗体検出に対するロモソズマブアッセイ感度及び薬物抵抗性

| Species | Assay Sensitivity (ng/mL) | Drug Tolerance | |
|---|---|---|---|
| | | Anti-romosozumab Ab Conc. (µg/mL) | romosozumab Conc. (µg/mL) |
| Sprague-Dawley Rat | 3.9 | 0.0078 | 50 |
| | | 0.5 | 200 |
| Cynomolgus Monkey | 1.95 | 0.0078 | 10 |
| | | 0.5 | 100 |

上述の架橋 ECL フォーマットを用いて SD ラットの血清中抗ロモソズマブ抗体を検出するアッセイ法を開発し、バリデーションを行った（分析方法：MET-002011；バリデーション報告書：MVR-000170）。この方法を用いてロモソズマブの毒性試験 107895、105908、107425、107899、115776、108057、108059、108061 及び 108062 における抗体産生性について評価した。

上述の架橋 ECL フォーマットを用いてカニクイザル血清中抗ロモソズマブ抗体を検出するアッセイ法を開発し、バリデーションを行った（分析方法：MET-002012；バリデーション報告書：MVR-000113）。この方法を用いてロモソズマブの毒性試験 105776、107426、107903 及び 118025 における抗体産生性について評価した。

上述の架橋 ECL フォーマットを用いて New Zealand white ウサギ血清中の抗ロモソズマブ抗体を検出するアッセイ法を開発し、実用化した。この方法を用いてロモソズマブの毒性試験 117870 における抗体産生性について評価した。

### 2.2.2　抗ロモソズマブ中和抗体検出のための競合的標的結合アッセイ

血清試料中のロモソズマブとスクレロスチンの結合を阻害する抗体を検出するために、ECL を基盤とした競合的標的結合アッセイを開発した。このアッセイは MSD プラットフォームを利用しており、スクリーニングアッセイと確認アッセイから成る 2 段階アッセイアプローチである。スクリーニングアッセイの目的は、血清試料中のロモソズマブとスクレロスチンの結合を阻害する抗体を検出することである。スクリーニングアッセイで観察されたロモソズマブとスクレロスチンとの結合阻害が抗ロモソズマブ中和抗体によるものと判定された試料について確認アッセイを実施した。試料のロモソズマブに対する中和抗体の有無の判定にはスクリーニングアッセイと確認アッセイの双方の結果を用いた。

抗ロモソズマブ抗体の検出方法には、ルテニル化ロモソズマブ及びビオチン化スクレロスチンを使用した。このアッセイでは、試料中の抗ロモソズマブ抗体をルテニル化ロモソズマブ及びビオチン化スクレロスチンとともにインキュベーションし、結合複合体を形成させた。結合複合体はアビジン固定化 MSD プレート上で捕捉される。次にプレートを洗浄して MSD プレートリーダーで捕捉複合物からのルテニウムとトリプロピルアミンを含む一連の電気誘発酸化還元反応からの発光性シグナルを読み取った。励起された ECL シグナルを光ダイオードで測定し、ECL 価として定量化する。もし、試料中に抗ロモソズマブ中和抗体が存在すれば、それはビオチン化スクレロスチンと競合しながらルテニル化ロモソズマブと結合するため、プレート上で捕捉される結合複合体量が減少し、結果的にアッセイでは ECL シグナルの減少となる。試料が抗ロモソズマブ特異的中和抗体を含むことを確認するために、過剰量のロモソズマブを試料に加える。過剰量のロモソズマブは抗ロモソズ

マブ抗体と結合し、ルテニル化ロモソズマブと結合できる抗ロモソズマブ抗体量を減らす、その結果アッセイでは ECL シグナルが増加する。

異なる動物種の血清でのアッセイ感度及び薬物抵抗性については、表 4 に示す。

**表 4　抗ロモソズマブ中和抗体検出に対するロモソズマブアッセイ感度及び薬物抵抗性**

| Species | Assay Sensitivity (µg/mL) | Drug Tolerance | |
|---|---|---|---|
| | | Anti-romosozumab Ab Conc. (µg/mL) | romosozumab Conc. (µg/mL) |
| Cynomolgus Monkey | 0.75 | 0.75 | 0.06 |
| | | 2.5 | 0.25 |
| | | 5 | 0.5 |
| | | 10 | 1 |
| Sprague-Dawley Rat | 0.75 | 0.75 | 0.12 |

上述の標的結合フォーマットを用いて SD ラット血清中の抗ロモソズマブ中和抗体を検出するアッセイ法を開発し、バリデーションを行った（分析方法：MET-003200；バリデーション報告書：MVR-000448）。この方法を用いてロモソズマブの TK 試験 107895 での中和抗体に関する評価を行った。

上述の標的結合フォーマットを用いてカニクイザル血清中抗ロモソズマブ抗体を検出するアッセイ法を開発し、バリデーションを行った（分析方法：MET-001939；バリデーション報告書：MVR-000082）。この方法を用いてロモソズマブの TK 試験 105776、107426、107903 及び 118025 での中和抗体に関する評価を行った。

## 3.　薬物動態成績の要約

### 3.1　単回投与薬物動態

ロモソズマブの免疫原性のため、ラットの薬理及び PK/PD 試験にはラット 13C7（r13C7）及びマウス 13C7（m13C7）を含むげっ歯類モノクローナル抗体を用いた。m13C7、r13C7 及びロモソズマブの単回投与 PK は、それぞれ、105144、115877 及び 106718 試験でラットを用いて評価した。サルのロモソズマブ単回投与 PK は 105876 及び 113155 試験で評価した。試験デザイン及び臨床用法用量が異なるため、m13C7 とロモソズマブとの間で直接的な比較はできなかったが、試験間で曝露に明らかな相違はみられなかった。ラットでの r13C7 100 mg/kg の曝露量は、1 及び 6 カ月毒性試験のロモソズマブ 100 mg/kg で認められた曝露と類似していた（表 8）。半減期は単回投与及び反復投与 TK 試験で最終投与後の休薬期間中に評価した。ロモソズマブは非線形 PK 特性を示すため、半減期の結果の解釈には注意を要する。

サルの単回投与 PK に関しては反復投与試験（105876）の中で検討された。6 カ月の毒性試験（107426）からサルの平均半減期は 74～116 時間であったため、ロモソズマブの投与間隔（1 カ月）は初回投与後のさらなる特性を評価するのには十分（5 半減期以上）であった。

上記試験の試験デザインについては、モジュール 2.6.5 に記載した。

### 3.1.1 SD ラットの単回静脈内又は皮下投与後の抗体 A（m42F4）及び抗体 B（m13C7）の薬物動態及び薬力学（105144 試験）

雄性 SD ラット 16 匹（4 匹/用量群）に m13C7 を 0.1、1 又は 10 mg/kg で静脈内投与、また 1 mg/kg で皮下投与した。0.1～10 mg/kg の用量範囲では、単回静脈内投与後、m13C7 の曝露には非線形で用量比を上回る増加がみられた。100 倍の用量増加（0.1～10 mg/kg）は、110 倍の $C_0$ の増加及び 779 倍の $AUC_{inf}$ の増加をもたらした。平均 CL は静脈内投与用量に伴って減少し、最高用量で 0.558 mL/hr/kg、最低用量で 4.4 mL/hr/kg の範囲にあり、7.9 倍の差が認められた。半減期は約 6～28 時間の範囲で、用量とともに延長した（表 5）。PK 濃度－時間プロファイルを図 1 に示す。

ラットに皮下投与後、$t_{max}$ の中央値は投与 24 時間で、24～72 時間の範囲にあった。見かけのバイオアベイラビリティは 1 mg/kg の静脈内及び皮下投与後に観察された同様の平均 $AUC_{inf}$ 値を基に求めるとおよそ 100%であった（表 5）。

**図 1　SD ラットの m13C7 単回静脈内又は皮下投与後の平均（SD）濃度－時間プロファイル（105144 試験）**

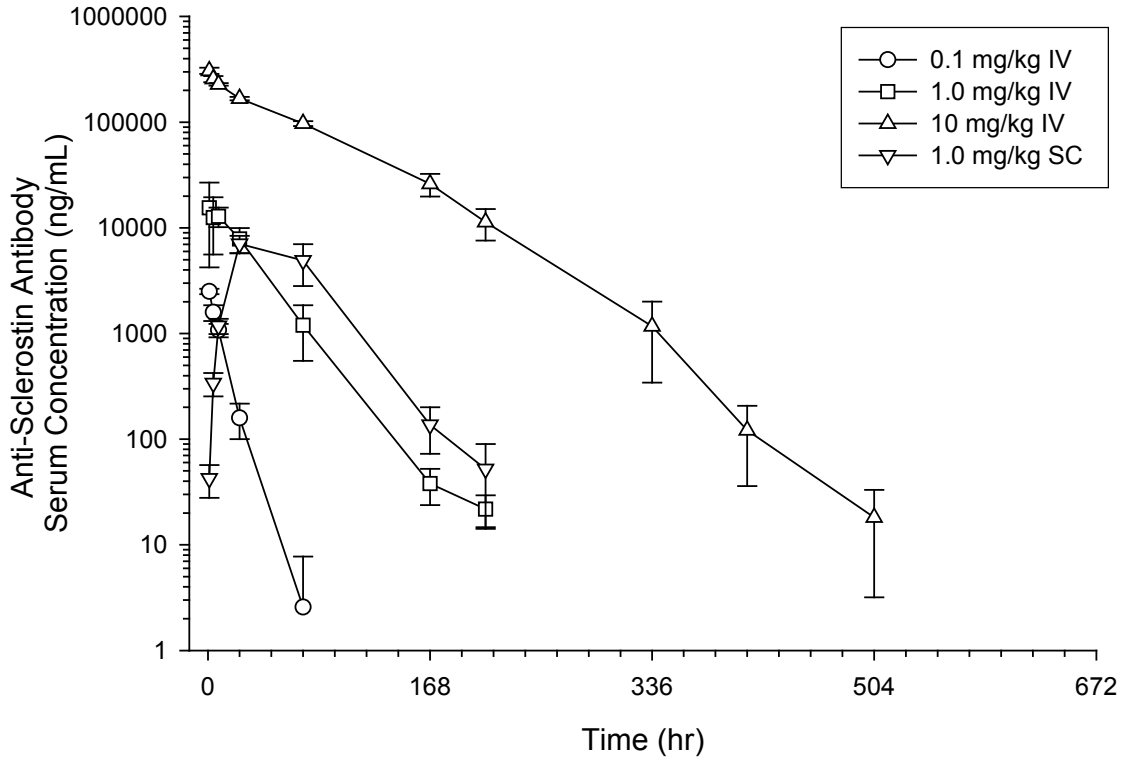


表 5　雄性 SD ラットへの m13C7 単回静脈内又は皮下投与後の平均（SD）ノンコンパートメント薬物動態パラメータ（105144 試験）

| Dose(mg/kg), Route (n) | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{inf}$ (µg·hr/mL) | CL or CL/F (mL/hr/kg) | $t_{1/2,z}$ (hr) | $V_{ss}$ (mL/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.1, IV (4) | NA | 2.94 (0.28) | 23.1 (3.3) | 4.4 (0.6) | 5.93 (0.85) | 36.8 (2.6) |
| 1, IV (4) | 24 (0 – 24) | 19.9 (9.9) | 472 (22) | 2.12 (0.01) | 18.8 (0.9) | 58.7 (12.8) |
| 10, IV (4) | NA | 326 (23) | 18000 (1260) | 0.558 (0.037) | 28.2 (2.8) | 37.1 (1.9) |
| 1, SC (4) | 24 (24 – 72) | 7.24 (1.11) | 481 (109) | 2.16 (0.50) | 20.1 (1.4) | NA |

$AUC_{inf}$ = Area under serum concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_0$ = Estimated initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum observed concentration after SC administration; CL = serum clearance after IV administration; CL/F = apparent serum clearance after SC administration; NA = not applicable; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; $t_{max}$ = time of $C_{max}$; $V_{ss}$ = Volume of distribution

### 3.1.2　AMG 785 の雌性 SD ラット単回皮下及び静脈内投与部位反応試験（観察期間 7 日間）（106718 試験）

雌性 SD ラット 76 匹を 2 製剤（10 又は 70 mg/mL）の 0、5 又は 35 mg/kg 用量を投与する 5 群（皮下投与群：16 匹/群、静脈内投与群：12 匹/群）に分けた。ロモソズマブを単回皮下投与したところ、曝露量は 5～35 mg/kg の用量範囲で用量比を超えて増加した。濃度 10 又は 70 mg/mL の 2 製剤を用いて 35 mg/kg を皮下投与を行ったところ、曝露量は同様であった（表 6）。ラットにおけるロモソズマブの吸収は、全投与群で同様で $t_{max}$ は 48 時間であった。5 mg/kg の皮下投与群の平均 CL/F 値は 2.42 mL/hr/kg であった。

ロモソズマブ 35 mg/kg の単回静脈内投与後の曝露は、同用量の単回皮下投与後の曝露より 2 倍高かった（表 6）。これらの結果は、バイオアベイラビリティが約 50%であったことを示唆している。

表 6　雌性 SD ラットへのロモソズマブ単回皮下又は静脈内投与後の平均薬物動態パラメータ（106718 試験）

| Dose, Route (n, Formulation) | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (µg·hr/mL) | CL or CL/F (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 mg/kg, SC (16, 10 mg/mL) | 48 | 24.0 | 2070 | 2170 | 2.42 |
| 35 mg/kg, SC (16, 10 mg/mL) | 48 | 193 | 25800 | NC | NC |
| 35 mg/kg, SC (16, 70 mg/mL) | 48 | 184 | 22700 | NC | NC |
| 35 mg/kg, IV (12, 70 mg/mL) | NA | 612 | 45100 | NC | NC |

$AUC_{0\text{-}168}$: Area under the serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = Area under serum concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_0$ = Estimated initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum observed concentration after SC administration; CL = serum clearance after IV administration; CL/F = apparent serum clearance after SC administration; NC = not calculated;

$t_{max}$ = time of $C_{max}$

### 3.1.3　r13C7：老齢卵巣摘出 SD ラットの単回皮下投与探索毒性試験（115877 試験）

老齢 OVX SD ラット 43 匹を無作為に 8 群、すなわち 0 mg/kg を投与する 4 群（5 匹/群）及び r13C7 100 mg/kg を投与する 4 群（5～8 匹/群）に分けた。OVX ラットに 100 mg/kg を単回皮下投与した後の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}672}$ は、それぞれ 403 µg/mL 及び 112000 µg·hr/mL であり、$t_{max}$ は投与後 96 時間であった。r13C7 の曝露量は、1 及び 6 カ月毒性試験におけるロモソズマブ 100 mg/kg の曝露量と類似していた（表 8）。

### 3.1.4　カニクイザルの 8 週間被験物質用量設定及び薬物動態試験（105876 試験）

雌性カニクイザル 13 匹を 0、3、10 及び 30 mg/kg の用量で月 1 回、2 カ月間ロモソズマブを皮下投与する 4 群（3～4 匹/群）に分けた。ロモソズマブの単回皮下投与後の曝露量は、3、10 及び 30 mg/kg 群で用量の増加に伴って非線形に増加した。10 倍の用量増加によって $C_{max}$ が約 12 倍に、$AUC_{inf}$ が約 21 倍に増加した。3～30 mg/kg の用量範囲では $t_{max}$ 45～93 時間で吸収がみられた。平均 CL/F 値は 3 及び 30 mg/kg の投与群間での差が 2.1 倍で、用量増加に伴って減少した。平均半減期は用量の増量に伴って延長し、41～71 時間であった（表 7）。PK 濃度 - 時間プロファイルを図 2 に示す。

**図 2　カニクイザルのロモソズマブ 3、10 及び 30 mg/kg の月 1 回で 2 回の皮下投与後の平均（SD）濃度 - 時間プロファイル（105876 試験）**

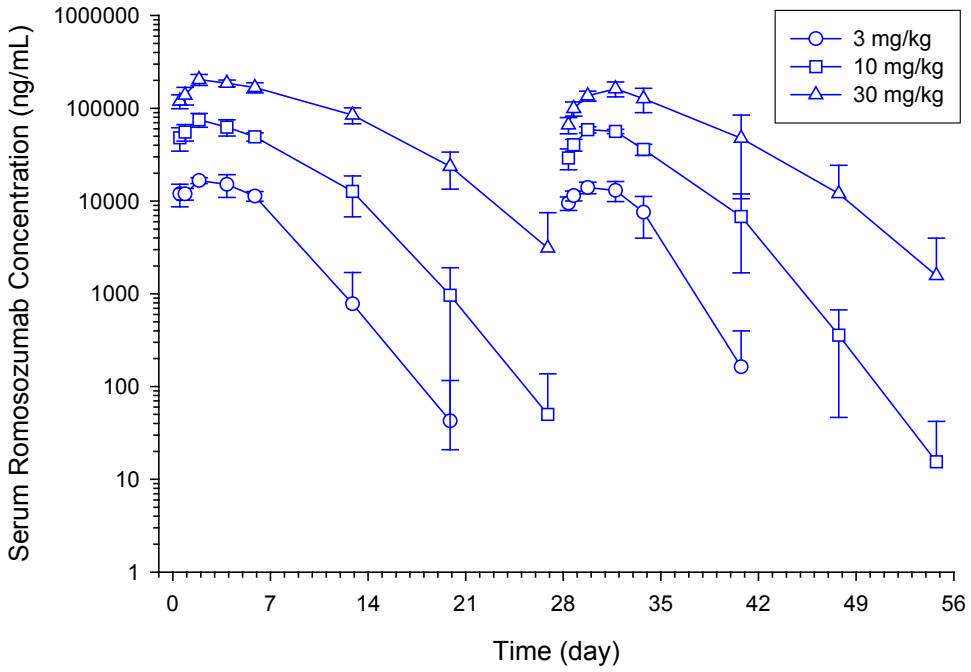


**表 7　雌性カニクイザルへのロモソズマブ単回皮下投与後の平均（SD）薬物動態パラメータ（105876 試験）**

| Dose, Route (n) | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{inf}$ (μg·hr/mL) | CL/F (mL/hr/kg) | $t_{1/2,z}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 mg/kg, SC | 45 | 17.7 | 2570 | 1.19 | 40.7 |
| (3) | (45-93) | (0.6) | (440) | (0.20) | (12.6) |
| 10 mg/kg, SC | 45 | 79.9 | 13600 | 0.739 | 51.1 |
| (3) | (45-93) | (6.3) | (1400) | (0.074) | (6.6) |
| 30 mg/kg, SC | 45 | 210 | 54300 | 0.559 | 71.4 |
| (3) | (45-93) | (18) | (6600) | (0.071) | (21.0) |

Values are presented as mean (SD) with the exception of $t_{max}$, which is presented as median (range).

$AUC_{inf}$ = Area under serum concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum observed concentration after SC administration; CL/F = apparent serum clearance after SC administration; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; $t_{max}$ = time of $C_{max}$

## 3.2　反復投与トキシコキネティクス

ロモソズマブの反復投与 TK は、ラット及びサルにおける週 1 回投与の 1 及び 6 カ月毒性試験、ラットの胚・胎児発生毒性試験、ラット及びサルの 12 カ月骨質試験及びラットの 2 年間生涯投与試験を含む GLP 試験で評価した。また反復投与 TK は非 GLP のウサギ 1 カ月探索試験、ラット及びカニクイザルの 14 日間試験においても評価した。

試験目的、デザイン及び成績の詳細はモジュール 2.6.5 に記載した。

### 3.2.1　ラットのトキシコキネティクス

ロモソズマブの TK は、ラットの 3～300 mg/kg 用量で週 1 回投与による 14 日間（105909 試験）、1 カ月（105908 試験）、6 カ月（107425 試験）、12 カ月（107899 試験）及び 2 年間の試験（107895 試験）で評価した。ラット 1 カ月及び 6 カ月試験について、初回及び最終投与後の雌雄合算 TK パラメータを表 8 に要約した。長期試験（107899 及び 107895）のロモソズマブトラフ濃度の結果は、モジュール 2.6.5 にまとめた。

これらの試験の TK 分析結果から、ロモソズマブの単回又は反復皮下投与後、$C_{max}$ 及び AUC は 10～300 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。また用量比を超える曝露量の増加が 3 及び 10 mg/kg の用量で認められた。最高濃度には投与後 48～96 時間で到達した。消失半減期は 1 カ月及び 6 カ月試験の休薬期間に算出した。平均半減期は、10～300 mg/kg、週 1 回、1 カ月間投与では 62～81 時間であり、6 カ月試験の週 1 回、10～100 mg/kg の投与では 60～84 時間であった。ラットにおける雌雄の曝露量の差は、概して 2 倍以下であった。3～300 mg/kg の週 1 回投与後の蓄積は、4 週目の平均蓄積率が 2.22 倍である 100 mg/kg を除いて小さく、1 及び 6 カ月試験でも 2 倍以下であった。ロモソズマブ 300 mg/kg の単回静脈内ボーラス投与後 1 及び 8 日目の TK は 105909 試験で検討した。平均 AUC 値は、同じ用量での皮下投与後の AUC 値より 2.4～2.8 倍高かった。

トラフ濃度測定試料は、12 カ月及び 2 年間の試験において 3、10 及び 50 mg/kg の反復投与後に採取した。トラフ濃度レベルは他の試験でみられたレベルと同様で、投与期間にかかわらず一定であった。

**表 8　SD ラットの 14 日、1 及び 6 カ月、週 1 回皮下投与後のロモソズマブトキシコキネティクスパラメータの要約**

| Study | Dose in mg/kg (route) | First Dose | | | Last Dose | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0\text{-}168}$ (μg·hr/mL) | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0\text{-}168}$ (μg·hr/mL) | AR | $t_{1/2,z}$ (hr) |
| 105909 (14-day) | 30 (SC) | 72 | 204 | 24400 | 72 | 315 | 41700 | 1.71 | NC |
| | 100 (SC) | 72 | 504 | 68400 | 72 | 855 | 107000 | 1.56 | NC |
| | 300 (SC) | 48 | 1150 | 158000 | 48 | 2090 | 254000 | 1.60 | NC |
| | 300 (IV) | NA | 6760 | 437000 | NA | 7990 | 608000 | 1.39 | NC |
| 105908 (1-mon) | 10 (SC) | 72 | 46.4 | 5400 | 72 | 55.7 | 5960 | 1.10 | 61.6 |
| | 100 (SC) | 96 | 519 | 66400 | 48 | 1190 | 147000 | 2.22 | 75.5 |
| | 300 (SC) | 96 | 1160 | 157000 | 48 | 1540 | 176000 | 1.12 | 81.0 |
| 107425* (6-mon) | 3 (SC) | 72 | 15.8 | 1420 | 72 | 15.9 | 931 | 0.654 | NC |
| | 10 (SC) | 72 | 64.9 | 6930 | 48 | 92.4 | 10700 | 1.54 | 59.5 |
| | 100 (SC) | 72 | 684 | 80500 | 96 | 776 | 94400 | 1.17 | 84.0 |

*TK parameter data from anti-drug antibody positive animals were excluded from analyses.

Values are presented as mean with the exception of $t_{max}$, which is presented as median.

$C_0$ = Estimated initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum observed concentration after SC administration; $AUC_{0\text{-}168}$ = Area under serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours; $t_{max}$ = time of $C_{max}$; AR = accumulation ratio calculated as $AUC_{0\text{-}168,\ last\ dose}$ /$AUC_{0\text{-}168,\ first\ dose}$; NC = not calculated

## 3.2.2　カニクイザルのトキシコキネティクス

ロモソズマブの TK は、カニクイザルの 3～300 mg/kg を週 1 回皮下投与による 14 日間（105779）、1 カ月（105776）、6 カ月（107426）及び 12 カ月（107903）の試験で評価した。サルの初回及び最終投与後の雌雄合算 TK パラメータは表 9 に示した。

ロモソズマブの単回又は反復皮下投与後の $C_{max}$ 及び AUC に示されるように、曝露量は 10～300 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。また用量比を超える曝露量の増加が、6 及び 12 カ月で用量 3 及び 10 mg/kg、又は 3 及び 30 mg/kg の間で認められた。最高濃度には投与後 24～72 時間で到達した。終末消失半減期は 1 及び 6 カ月試験の休薬期間において算出した。平均半減期は、10～300 mg/kg を週 1 回、1 カ月間の投与後では 100～149 時間であり、6 カ月試験の 3～100 mg/kg の用量では 74～116 時間であった。サルのロモソズマブ TK に性差はなかった。10、30 及び 300 mg/kg を週 1 回、4 週間投与した後の蓄積率は、それぞれ 3.06、2.05 及び 2.17 倍であった。その割合は長期の 6 及び 12 カ月試験で 2 倍以下であり、範囲は 1.12～1.85 であった。ロモソズマブ 300 mg/kg の単回静脈内ボーラス投与後の TK は、14 日間及び 1 カ月試験で検討した。単回及び反復静脈内投与後の推定 $C_0$ 値は、同用量での皮下投与後の $C_{max}$ 値より 1.5～2.4 倍高かった。1 カ月試験では、静脈内投与後 22 日目の平均 AUC 値は 300 mg/kg 皮下投与後の値と類似しており、バイオアベイラビリティはおよそ 100%であった。

**表 9　カニクイザルの 14 日、1 カ月、6 カ月及び 12 カ月、週 1 回皮下投与後のロモソズマブトキシコキネティクスパラメータの要約**

| Study | Dose in mg/kg, Route (n, sex) | First Dose | | | Last Dose | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-168}$ (μg·hr/mL) | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-168}$ (μg·hr/mL) | AR | $t_{1/2,z}$ (hr) |
| 105779 (14-day) | 30, SC (3F) | 72 | 221 | 29600 | 72 | 353 | 43400 | 1.47 | NC |
| | 100, SC (3F) | 48 | 979 | 121000 | 48 | 1270 | 140000 | 1.44 | NC |
| | 300, SC (3F) | 48 | 2400 | 295000 | 48 | 3800 | 487000 | 1.65 | NC |
| | 300, IV (3F) | NA | 5180 | 413000 | NA | 7290 | 597000 | 1.30 | NC |
| 105776 (1-mon) | 10, SC (5M/5F) | 48 | 67.5 | 8270 | 24 | 205 | 23800 | 3.06 | 100 |
| | 30, SC (5M/5F) | 48 | 289 | 37800 | 24 | 569 | 77200 | 2.05 | 114 |
| | 300 , SC (5M/5F) | 48 | 2500 | 304000 | 48 | 5180 | 645000 | 2.17 | 144 |
| | 300, IV (5M/5F) | NA | 5910 | 407000 | NA | 7630 | 588000 | 1.43 | 149 |
| 107426[a] (6-mon) | 3, SC (4M, 4F) | 48 | 29.5 | 3060 | 48 | 30.6 | 3490 | 1.12 | 90.7 |
| | 10, SC (4M, 4F) | 48 | 107 | 13100 | 48 | 139 | 17100 | 1.28 | 73.7 |
| | 100, SC (4M, 4F) | 48 | 1590 | 178000 | 24 | 2280 | 301000 | 1.74 | 116 |
| 107903[a] (12-mon) | 3, SC (6F) | 48 | 23.0 | 122 | 24 | 32.3 | 172 | 1.42 | NC |
| | 30, SC (15F) | 48 | 295 | 1620 | 24 | 538 | 2950 | 1.85 | NC |

[a] TK parameter data from 3 anti-drug antibody positive animals during the treatment phase were excluded from analysis.

Values are presented as mean with the exception of $t_{max}$, which is presented as median.

$AUC_{0-168}$ = Area under serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours; AR = accumulation ratio calculated as $AUC_{0-168, \text{ last dose}}/AUC_{0-168, \text{ first dose}}$; $C_0$ = estimated initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum observed concentration after SC administration; Mon = month; NC = not calculated; $t_{max}$ = time of $C_{max}$

## 3.3　生殖発生毒性試験のトキシコキネティクス

ラットの胚・胎児発生（EFD）用量設定予備試験及び本試験（108057、108059）、生殖能及び EFD 複合試験（108061）及び出生前及び出生後発生試験（108062）でロモソズマブの TK を検討した。30、100 及び 300 mg/kg の皮下投与（108057 試験）、10、60 及び 300 mg/kg の皮下投与（108061 試験）において妊娠 6 及び 13 日に試料を採取した。認められた平均 $C_{max}$ 及び AUC 値は、先に実施された毒性試験（105908、105909）における値と類似していた。母動物及び胎児血清試料は、108057 試験で 2 回の投与後、及び 108061 試験で 9 回の投与後に採取した。ロモソズマブの平均胎児血清中濃度は、妊娠 19 又は 20 日で 10～300 mg/kg 投与の母動物血清中濃度の 36～89%であり、ロモソズマブが胎盤関門を通過したことを示している。胎盤通過については、種々の動物種で免疫グロブリンが胎盤を通過するという文献報告と一致した（Bowman et al, 2013; DeSesso et al, 2012; Pentsuk et al, 2009）。10、60 及び 300 mg/kg の用量で、分娩後 21 日まで週 1 回、12～13 回の投与を行う出生前及び出生後発生試験で、母動物血清中濃度に対する出生児血清中濃度の割合は、平均して母動物の 12 回目の投与後 1～2 日では 0.8～51%、母動物の 13 回目の投与後 5～7 日では 20～192%であった。雌雄の出生児で曝露量に差は認められなかった。母動物にロモソズマブを週 1 回継続投与した時、出生後 21 日及び離乳前の出生児で明らかなロモソズマブ曝露が認められた。

## 3.4 その他の毒性試験のトキシコキネティクス

探索的 TK 及び PD 試験（117870 試験）は New Zealand white ウサギで実施し、ロモソズマブを 10、30、100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回、4 回の反復皮下投与した。曝露量は 10～300 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。ロモソズマブは迅速に吸収され、$t_{max}$ の中央値は 2.5～5.5 時間の範囲にあった。ロモソズマブの反復皮下投与後、大半の動物において抗ロモソズマブ抗体が産生されたため、ほとんどの投与群で曝露量は減少した。

## 3.5 薬物動態及びトキシコキネティクス曝露に対する免疫原性の影響

結合 ADA の産生及びその TK への影響について、ラット及びカニクイザルの 1、6、12 カ月、2 年及びすべての生殖発生毒性試験又は薬理試験で評価した。サルの 1、6 及び 12 カ月試験、並びにラットの 2 年間生涯投与試験（107895）において中和 ADA を測定した。

免疫応答は通常投与後 3～4 週間を要するので、単回投与試験又は短期（1 カ月以下）試験の PK 評価では、ADA 産生による影響は想定しなかった。6 カ月又はそれ以上の長期試験では、ADA 陽性動物を TK 解析から除外しているので、ADA 産生は PK 又は TK 評価には影響を及ぼしていないと考えられる。

毒性試験の投与期間及び回復期間におけるロモソズマブ投与動物での結合 ADA 及び中和 ADA の出現率をモジュール 5.3.5.3 にまとめた。これらの試験での結合 ADA 及び中和 ADA の存在は、両動物種で全身曝露の減少をもたらした。トラフ濃度試料を採取したラットの 12 カ月骨質試験及びがん原性を評価する生涯投与試験では、ADA 陰性動物では長期間投与を継続しても曝露量に変化が生じることはなかった。

ADA の測定、評価及び抗ロモソズマブ結合又は中和抗体測定法開発にかかわる試験を表 10 に示した（CTD 5.3.5.3、Integrated Immunogenicity Report）。ADA 産生状況毎のトキシコキネティクス（TK）パラメータまたは濃度値については、それぞれの試験の最終報告書で示されている値から計算又は抽出して本回答に示す表にまとめた。105908、107425 及び 108057 試験については、ラットの TK パラメータの算出にコンポジットサンプリング法を用いたため TK プロファイルを動物毎に算出することができず、ADA 陽性動物のみの TK パラメータを算出することができなかった。これらのケースにおいては、ADA の影響を評価するために、試験後期の濃度値を ADA 産生状況毎に示した。6 カ月以上の期間の試験では、ADA 陽性動物は TK 解析及び評価から除外した。

表 10　ラット及びサルを用いた非臨床試験において実施した ADA に関する評価

| Binding antibodies evaluation (using immunoassay) | |
|---|---|
| Species | Study Number |
| Sprague Dawley Rat | 107895, 105908, 107425, 107899, 115776, 108057, 108059, 108061, 108062, 121854 |
| Cynomolgus Monkey | 105776 and 107426<br>107903 and 118025 |
| Neutralizing antibodies evaluation (using bioassay) | |
| Species | Study Number |
| Sprague Dawley Rat | 107895 |
| Cynomolgus Monkey | 105776 and 107426<br>107903 and 118025 |

105908 試験では、TK パラメーターを算出した投与 1 及び 22 日に結合 ADA 陽性と判定された動物はいなかったため，投与 30 日についてのみ、結合 ADA 陽性例，陰性例別の平均血清濃度を表 11 に要約した。

表 11　投与 30 日の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（105908 試験）

| Dose | Sex | Statistic | Day 30 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ADA Negative | ADA Positive |
| 10 mg/kg | Male | N<br>Mean<br>SD | 8<br>34900<br>13900 | 2<br>7380<br>NC |
| | Female | N<br>Mean<br>SD | 7<br>18200<br>6500 | 2<br>14100<br>NC |
| | Combined | N<br>Mean<br>SD | 15<br>27100<br>13700 | 4<br>10700<br>9020 |
| 100 mg/kg | Male | N<br>Mean<br>SD | 10<br>674000<br>245000 | 0 |
| | Female | N<br>Mean<br>SD | 10<br>840000<br>250000 | 0 |
| | Combined | N<br>Mean<br>SD | 20<br>757000<br>255000 | 0 |
| 300 mg/kg | Male | N<br>Mean<br>SD | 5<br>1360000<br>605000 | 4<br>359000<br>712000 |
| | Female | N<br>Mean<br>SD | 9<br>1260000<br>628000 | 1<br>701 |
| | Combined | N<br>Mean<br>SD | 14<br>1290000<br>598000 | 5<br>287000<br>637000 |

NC: Standard deviation was not calculated for N=2

107425 試験では、投与 27 週における結合 ADA 陽性例，陰性例別の平均血清濃度を表 12 に要約した。ADA 陽性動物は TK 解析及び評価から除外した。詳細は最終報告書に記載されている。

表 12　投与 27 週の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（107425 試験）

| Dose | Sex | Statistic | Week 27 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ADA Negative | ADA Positive |
| 3 mg/kg | Male | N | 3 | 3 |
| | | Mean | 8750 | 11200 |
| | | SD | 1460 | 2570 |
| | Female | N | 6 | 1 |
| | | Mean | 4060 | 1980 |
| | | SD | 1440 | |
| | Combined | N | 9 | 4 |
| | | Mean | 5620 | 8920 |
| | | SD | 2710 | 5080 |
| 10 mg/kg | Male | N | 4 | 4 |
| | | Mean | 46200 | 29600 |
| | | SD | 19300 | 16900 |
| | Female | N | 10 | 0 |
| | | Mean | 37400 | - |
| | | SD | 16000 | - |
| | Combined | N | 14 | 4 |
| | | Mean | 39900 | 29600 |
| | | SD | 16700 | 16900 |
| 100 mg/kg | Male | N | 7 | 1 |
| | | Mean | 491000 | 28300 |
| | | SD | 129000 | |
| | Female | N | 7 | 1 |
| | | Mean | 1020000 | 17900 |
| | | SD | 304000 | |
| | Combined | N | 14 | 2 |
| | | Mean | 757000 | 23100 |
| | | SD | 356000 | NC |

NC: Standard deviation was not calculated for N=2

107899 試験では、3、10 及び 50 mg/kg の週 1 回皮下投与を受けた全ての動物における投与 1 から 52 週までの結合 ADA 陽性例，陰性例別平均血清濃度を表 13 に要約した。動物は ADA 産生状況及び曝露量に基づいて TK 解析及び評価から除外した。詳細は最終報告書に記載されている。

表 13　投与 1 から 52 週までの全動物の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（107899 試験）

| | Overall_ADA_Status | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Negative | | | | | Positive | | | |
| Dose (mg/kg) | Time_ Week (wk) | N | Mean (ng/ml) | SD (ng/ml) | CV% | N | Mean (ng/ml) | SD (ng/ml) | CV% |
| 3 | 1 | 4 | BQL | NC | NC | 14 | BQL | NC | NC |
| | 9 | 4 | 27400 | 8790 | 32.1 | 14 | 17100 | 12300 | 71.8 |
| | 17 | 4 | 31400 | 10600 | 33.8 | 14 | 24200 | 18400 | 76.1 |
| | 25 | 4 | 35800 | 9840 | 27.5 | 13 | 36300 | 23400 | 64.4 |
| | 33 | 4 | 34300 | 20100 | 58.7 | 14 | 40100 | 23100 | 57.6 |
| | 41 | 3 | 40600 | 21300 | 52.6 | 14 | 39500 | 24000 | 60.7 |
| | 49 | 3 | 30500 | 11100 | 36.5 | 14 | 38100 | 27200 | 71.5 |
| | 52 | 3 | 35900 | 11600 | 32.5 | 14 | 41800 | 22500 | 54.0 |
| 10 | 1 | 15 | BQL | NC | NC | 3 | BQL | NC | NC |
| | 9 | 15 | 169000 | 58400 | 34.5 | 3 | 66100 | 67600 | 102.4 |
| | 17 | 15 | 178000 | 71700 | 40.3 | 3 | 84100 | 97400 | 115.7 |
| | 25 | 15 | 209000 | 94800 | 45.3 | 3 | 100000 | 90000 | 89.6 |
| | 33 | 14 | 248000 | 101000 | 40.6 | 3 | 119000 | 67300 | 56.5 |
| | 39 | 1 | 42400 | NC | NC | NA | NC | NC | NC |
| | 41 | 13 | 187000 | 84300 | 45.1 | 2 | 86500 | NC | NC |
| | 49 | 13 | 185000 | 83000 | 44.8 | 2 | 49000 | NC | NC |
| | 51 | 1 | 199000 | NC | NC | NA | NC | NC | NC |
| | 52 | 12 | 158000 | 67200 | 42.5 | 1 | 95400 | NC | NC |
| 50 | 1 | 17 | BQL | NC | NC | 3 | BQL | NC | NC |
| | 9 | 17 | 747000 | 338000 | 45.3 | 3 | 694000 | 279000 | 40.2 |
| | 17 | 17 | 1010000 | 191000 | 18.9 | 3 | 922000 | 93600 | 10.2 |
| | 25 | 17 | 1030000 | 210000 | 20.4 | 3 | 975000 | 23100 | 2.37 |
| | 33 | 17 | 1180000 | 270000 | 22.9 | 3 | 1060000 | 30000 | 2.83 |
| | 41 | 17 | 992000 | 359000 | 36.2 | 3 | 594000 | 306000 | 51.5 |
| | 49 | 17 | 940000 | 211000 | 22.5 | 3 | 502000 | 320000 | 63.8 |
| | 52 | 17 | 868000 | 211000 | 24.3 | 3 | 522000 | 379000 | 72.7 |

BQL: Below quantification limit
NA: Not applicable
NC: Not Calculated

107895 試験では、3、10 及び 50 mg/kg の週 1 回皮下投与を受けた全ての動物における投与 13 週の結合及び中和 ADA 陽性、陰性例それぞれの平均血清濃度を表 14 に要約した。

表 14　投与 13 週の全動物の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（107895 試験）

| | | Sex | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Female (All) | | | | Male (All) | | |
| | | Anti-drug_Antibody_Result | | | | | | |
| | | Negative | Positive | | | Negative | Positive | |
| | | Nab_Result | Nab_Result | | | Nab_Result | Nab_Result | |
| Group/Dose | | NA | NA[1] | Negative | Positive | NA | Negative | Positive |
| 2/ 3 mg/kg | N | 99 | 47 | NA[1] | | 44 | 55 | 50 |
| | Mean (ng/mL) | 4960 | 2950 | | | 10200 | 9180 | 96.2 |
| | SD (ng/mL) | 1730 | 2790 | | | 2860 | 2680 | 628 |
| | CV% | 34.9 | 94.5 | | | 28.1 | 29.2 | 652.5 |
| 3/10 mg/kg | N | 65 | 15 | | | 57 | 12 | 10 |
| | Mean (ng/mL) | 75000 | 23100 | | | 80400 | 46200 | <BQL |
| | SD (ng/mL) | 23800 | 32500 | | | 18100 | 29700 | <BQL |
| | CV% | 31.7 | 140.6 | | | 22.6 | 64.2 | NC |
| 4/ 50 mg/kg | N | 59 | NA | 8 | 12 | 46 | 10 | 24 |
| | Mean (ng/mL) | 845000 | NA | 116000 | 11.2 | 658000 | 310000 | 67.5 |
| | SD (ng/mL) | 204000 | NA | 111000 | 38.7 | 166000 | 289000 | 331 |
| | CV% | 24.1 | NA | 95.8 | 346.4 | 25.2 | 93.2 | 489.9 |

BQL-Below quantification limit; N-Number; SD- Standard deviation; NA[1] -Not tested in Nab assay; NC-Not Calculated

115776 試験では、3 及び 50 mg/kg の皮下投与を受けた動物における投与 29、85 及び 183 日の結合 ADA 陽性例，陰性例別平均血清濃度を表 15 に示した。ADA 陽性動物は試験から除外され、データ解析及び評価からも除外された。詳細は最終報告書に記載されている。

表 15　投与 29、85 及び 183 日の平均血清中ロモソズマブ濃度（µg/mL）（115776 試験）

| Dose | Sex | Statistic | Day 29 | | Day 85 | | Day 183 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Antibody Negative | Antibody Positive | Antibody Negative | Antibody Positive | Antibody Negative | Antibody Positive |
| 3 mg/kg | Male | N | 15 | 5 | 34 | 16 | 12 | - |
| | | Mean | 3.70 | 2.84 | 8.42 | 2.92 | 12.0 | - |
| | | Median | 3.76 | 3.07 | 8.40 | 0.0750 | 11.2 | - |
| | | SD | 0.637 | 1.80 | 1.75 | 3.63 | 2.82 | - |
| | | %CV | 17.2 | 63.5 | 20.7 | 124.4 | 23.5 | - |
| 3 mg/kg | Female | N | 18 | 2 | 39 | 11 | 11 | 1 |
| | | Mean | 1.26 | 1.96 | 2.29 | 1.50 | 3.85 | 7.36 |
| | | Median | 1.23 | NC | 2.32 | 0.591 | 3.73 | NC |
| | | SD | 0.395 | NC | 1.02 | 1.80 | 1.42 | NC |
| | | %CV | 31.4 | NC | 44.5 | 120 | 36.9 | NC |
| 50 mg/kg | Male | N | 13 | 5 | 17 | 3 | 12 | - |
| | | Mean | 393 | 172 | 496 | 111 | 362 | - |
| | | Median | 397 | 158 | 509 | BQL | 347 | - |
| | | SD | 47.7 | 130 | 135 | 192 | 70.00 | - |
| | | %CV | 12.1 | 75.5 | 27.3 | 173.2 | 19.3 | - |
| 50 mg/kg | Female | N | 12 | 6 | 15 | 5 | 10 | 2 |
| | | Mean | 423 | 177 | 588 | 581 | 359 | 401 |
| | | Median | 421 | 194 | 604 | 591 | 418 | NC |
| | | SD | 71.9 | 134 | 211 | 183 | 113 | NC |
| | | %CV | 17.0 | 75.9 | 35.9 | 31.4 | 31.6 | NC |

BQL = below the quantification limit

Concentration values are in µg/mL

NC = Median and standard calculation were not calculated for N=1 or N=2.

108057 試験では、妊娠 19 及び 21 日に 11 例のラットが結合 ADA 陽性と判定された（対照群 1 匹、30 mg/kg 投与群 2 匹、100 mg/kg 投与群 2 匹、300 mg/kg 投与群 6 匹）。これら ADA 陽性判定は試験終了時でのみ得られており、他方薬物動態パラメータは ADA 判定が陽性となる前の妊娠 6 及び 13 日について算出されているため、本試験の ADA 陽性例、陰性例別の曝露量概略表は作成できなかった。

108059 試験では、ロモソズマブのトラフ濃度を評価するため、妊娠 19 日の血清試料を採取した。表 16 に結合 ADA 陽性例、陰性例別の血清中濃度を要約した。

**表 16　妊娠 19 日の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（108509 試験）**

| 30 mg/kg | | |
|---|---|---|
| | ADA negative | ADA positive |
| N | 18 | 6 |
| mean | 49517 | 6790 |
| SD | 69787 | 3441 |
| 100 mg/kg | | |
| | ADA negative | ADA positive |
| N | 20 | 5 |
| mean | 90920 | 19910 |
| SD | 190167 | 10568 |
| 300 mg/kg | | |
| | ADA negative | ADA positive |
| N | 9 | 16 |
| mean | 225511 | 64791 |
| SD | 259611 | 30275 |

108061 試験では、10、60 及び 300 mg/kg の皮下投与を受けた全てのラットにおける投与 22 日の結合 ADA 陽性例、陰性例別の平均血清濃度を表 17 に示した。ADA 陽性動物は TK 解析及び評価から除外した。

**表 17　投与 22 日の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（108061 試験）**

| Dose (mg/kg) | Sex | Statistic | Day 22 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ADA Negative | ADA Positive |
| 10 | Male | N | 40 | 20 |
| | | Mean | 30475 | 14134 |
| | | SD | 8583 | 11716 |
| 10 | Female | N | 49 | 10 |
| | | Mean | 21767 | 7556 |
| | | SD | 6680 | 9600 |
| 60 | Male | N | 31 | 29 |
| | | Mean | 366806 | 67669 |
| | | SD | 71264 | 104635 |
| 60 | Female | N | 36 | 22 |
| | | Mean | 453694 | 83120 |
| | | SD | 102834 | 160490 |
| 300 | Male | N | 12 | 46 |
| | | Mean | 1118583 | 241899 |
| | | SD | 188060 | 280320 |
| 300 | Female | N | 26 | 33 |
| | | Mean | 1278423 | 355494 |
| | | SD | 378482 | 385123 |

108062 試験では、10、60 及び 300 mg/kg の皮下投与を受けた全てのラットにおける投与 36 日の結合 ADA 陽性例、陰性例別の平均血清濃度を表 18 に示した。ADA 陽性動物は TK 解析及び評価から除外した。詳細は最終報告書に記載されている。

表 18　投与 36 日の平均血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（108062 試験）

| Statistic | Day 36 Serum Concentration | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10 mg/kg | | 60 mg/kg | | 300 mg/kg | |
| | Antibody Negative | Antibody Positive | Antibody Negative | Antibody Positive | Antibody Negative | Antibody Positive |
| N | 41 | 9 | 35 | 15 | 22 | 27 |
| Mean | 32390 | 16474 | 658914 | 293617 | 1891636 | 473446 |
| SD | 10162 | 16350 | 162772 | 229782 | 558979 | 556468 |

105776 試験では、30mg/kg 投与群の雌 1 例が投与 30 日に結合 ADA 陽性と判定された。他に、雄 2 例及び雌 3 例が休薬期間中である 71 及び 99 日に結合 ADA 陽性と判定された。これら 5 例のうち、2 例（30mg/kg 投与群及び 300mg/kg 投与群それぞれの 1 例ずつ）が中和 ADA を産生していた。従って，これらの動物の PK パラメータを表 19 に要約した。結合及び中和 ADA 陽性例、陰性例の個別値を表 20 に示した。

表 19　週 1 回皮下又は静脈内に 1 カ月間ロモソズマブの投与を受け、休薬期間中に結合 ADA 陽性と判定されたカニクイザルにおける平均 TK パラメータの要約（105776 試験）

| | Parameter (Unit) | n | $t_{1/2,z}$ (hr) | $AUC_{0\text{-inf}}$ (mg•hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 10 mg/kg SC | Ab+ | 0 | NA | NA |
| | Ab- | 4 | 100 | 38.6 |
| 30 mg/kg SC | Ab+ | 1 | 90.8 | 130 |
| | Ab- | 3 | 122 | 185 |
| 300 mg/kg SC | Ab+ | 2 | 150 | 1150 |
| | Ab- | 2 | 138 | 1190 |
| 300 mg/kg IV | Ab+ | 2 | 137 | 905 |
| | Ab- | 2 | 162 | 1460 |

NA = Not applicable

表 20　週 1 回皮下又は静脈内に 1 カ月間ロモソズマブの投与を受け、休薬期間中に結合 ADA 陽性あるいは陰性と判定されたカニクイザルにおける TK パラメータの個別値（105776 試験）

| Animal ID | Gender | $t_{1/2,z}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (mg•hr/mL) | $AUC_{extrap}$ (%) |
|---|---|---|---|---|
| Group 2 (10 mg/kg SC) | | | | |
| 204 | M | 104 | 34.7 | 3.84 |
| 205 | M | 75.4 | 33.5 | 5.13 |
| 254 | F | 139 | 57.4 | 8.45 |
| 255 | F | 83.6 | 29.0 | 1.82 |
| | n | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 100 | 38.6 | 4.81 |
| | SD | 28 | 12.7 | 2.78 |
| Group 3 (30 mg/kg SC) | | | | |
| 354[a] | F | 90.8 | 130 | 2.73 |
| 304 | M | 147 | 205 | 2.19 |
| 305 | M | 119 | 188 | 0.153 |
| 355 | F | 101 | 162 | 0.399 |
| | n | 3 | 3 | 3 |
| | Mean | 122 | 185 | 0.915 |
| | n | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 114 | 171 | 1.37 |
| | SD | 24 | 33 | 1.29 |
| Group 4 (300 mg/kg SC) | | | | |
| 404[a] | M | 189 | 1260 | 0.373 |
| 454[a] | F | 112 | 1040 | 0.658 |
| | n | 2 | 2 | 2 |
| | Mean | 150 | 1150 | 0.515 |
| 405 | M | 122 | 1130 | 0.155 |
| 455 | F | 154 | 1250 | 0.527 |
| | n | 2 | 2 | 2 |
| | Mean | 138 | 1190 | 0.341 |
| | n | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 144 | 1170 | 0.428 |
| | SD | 35 | 107 | 0.216 |
| Group 5 (300 mg/kg IV) | | | | |
| 504[a] | M | 127 | 989 | 1.08 |
| 554[a] | F | 146 | 821 | 1.73 |
| | n | 2 | 2 | 2 |
| | Mean | 137 | 905 | 1.40 |
| 505 | M | 167 | 1580 | 0.209 |
| 555 | F | 158 | 1340 | 0.142 |
| | n | 2 | 2 | 2 |
| | Mean | 162 | 1460 | 0.175 |
| | n | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 149 | 1180 | 0.789 |
| | SD | 17 | 343 | 0.758 |

a: Binding ADA positive animal
Note: Animal 354 in Group 3 and Animal 454 in Group 4 are neutralizing ADA positive.

107426 試験では、3 及び 10 mg/kg 投与群のそれぞれ 2 及び 3 例が投与 176 日に結合 ADA 陽性と判定された。このうち、3 mg/kg 投与群の 1 例及び 10 mg/kg 投与群の 2 例が中和 ADA を産生していた。ADA 産生状況別の TK パラメータを表 21 に要約した。結合 ADA あるいは中和 ADA 陽性例は、データ解析及び評価から除外した。

表 21　週 1 回皮下に 6 カ月間ロモソズマブの投与を受けたカニクイザルにおける TK パラメータの要約（107426 試験）

| Dose | Day | Statistic | Antibody Negative | | Binding Antibody Positive, Neutralizing Negative | | Binding Antibody Positive, Neutralizing Positive | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) |
| 3 mg/kg | Day 1 | n<br>mean<br>SD | 12<br>29500<br>5040 | 12<br>3060000<br>261000 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 mg/kg | Day 176 | n<br>mean<br>SD | 10<br>30600<br>5360 | 10<br>3490000<br>722000 | 1<br>15300 | 1<br>1380000 | 1<br>NC | 1<br>NC |
| 10 mg/kg | Day 1 | n<br>mean<br>SD | 12<br>107000<br>16600 | 12<br>13100000<br>1980000 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 mg/kg | Day 176 | n<br>mean<br>SD | 9<br>139000<br>27000 | 9<br>17100000<br>1920000 | 1<br>33200 | 1<br>3210000 | 2<br>1200[a] | 2<br>53500[a] |
| 100 mg/kg | Day 1 | n<br>mean<br>SD | 12<br>1590000<br>346000 | 12<br>178000000<br>30500000 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 100 mg/kg | Day 176 | n<br>mean<br>SD | 12<br>2280000<br>249000 | 12<br>301000000<br>45700000 | 0 | 0 | 0 | 0 |

NC = Not able to calculate.　a: from only one animal when PK parameter for the other animal could not be calculated.

107903 試験では、3 mg/kg 投与群の 10 例及び 30 mg/kg 投与群 3 例（Group 4 の 1 例及び Group 5 の 2 例）が結合もしくは中和 ADA 陽性と判定された。ADA 産生状況別の TK パラメータを表 22 に要約した。結合 ADA あるいは中和 ADA 陽性例は、データ解析及び評価から除外した。

表 22　週 1 回皮下に 52 週間ロモソズマブの投与を受けたカニクイザルにおける TK パラメータの要約（107903 試験）

| Group 3 | | Binding ADA negative, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA Positive | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | W1 | | W1 | | W1 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 10 | 10 |
| | mean | 23 | 2880 | 23 | 2968 | 21 | 2621 |
| | SD | 1 | 127 | 2 | 351 | 4 | 494 |
| | | W10 | | W10 | | W10 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 10 | 10 |
| | mean | 31 | 4456 | 28 | 3616 | 13 | 1406 |
| | SD | 6 | 936 | 4 | 809 | 6 | 862 |
| | | W26 | | W26 | | W26 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 5 | 5 |
| | mean | 31 | 3864 | 29 | 3501 | 5 | 4512 |
| | SD | 5 | 793 | 12 | 1723 | 7 | 672 |
| | | W52 | | W52 | | W52 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 |
| | mean | 37 | 4736 | 28 | 3504 | 1 | 27 |
| | SD | 11 | 1727 | 8 | 1289 | | |
| Group 4 | | Binding ADA negative, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA Positive | |
| | | W1 | | W1 | | W1 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 6 | 6 | 9 | 9 | 1 | 1 |
| | mean | 290 | 38160 | 299 | 39280 | 236 | 35040 |
| | SD | 29 | 3908 | 40 | 4327 | | |
| | | W10 | | W10 | | W10 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 6 | 6 | 9 | 9 | 1 | 1 |
| | mean | 507 | 68400 | 529 | 71867 | 508 | 69120 |
| | SD | 28 | 6181 | 77 | 10202 | | |
| | | W26 | | W26 | | W26 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 6 | 6 | 9 | 9 | 1 | 1 |
| | mean | 451 | 59280 | 448 | 61947 | 131 | 11952 |
| | SD | 40 | 6756 | 94 | 16015 | | |
| | | W52 | | W52 | | W52 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 6 | 6 | 9 | 9 | 1 | 1 |
| | mean | 560 | 74000 | 524 | 68773 | 26 | 996 |
| | SD | 74 | 9958 | 115 | 15719 | | |
| Group 5 | | Binding ADA negative, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA Positive | |
| | | W1 | | W1 | | W1 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 10 | 10 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| | mean | 293 | 37512 | 298 | 39120 | 313 | 40680 |
| | SD | 46 | 5036 | 41 | 6125 | NC | NC |

| Group 5 | | Binding ADA negative, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA negative | | Binding ADA positive, Neutralizing ADA Positive | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | W10 | | W10 | | W10 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 10 | 10 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| | mean | 495 | 67296 | 520 | 71100 | 167 | 17664 |
| | SD | 77 | 12804 | 123 | 17894 | NC | NC |
| | | W26 | | W26 | | W26 | |
| | | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | AUC (μg·hr/mL) |
| | N | 10 | 10 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| | mean | 459 | 59035 | 580 | 70800 | 3 | 93 |
| | SD | 159 | 22564 | 136 | 11565 | | |

NC: Standard deviation was not calculated for N=2.

118025 試験では、週 1 回 3mg/kg の皮下投与を受けた卵巣摘出老齢カニクイザルにおいて、投与 12 及び 26 週の薬物動態評価のために血清サンプルを採取した。表 23 に結合 ADA 陽性例、陰性例の個体別濃度データを要約した。結合 ADA あるいは中和 ADA 陽性例は、データ解析及び評価から除外した。詳細は最終報告書に記載されている。

表 23　3mg/kg の皮下投与を受けたカニクイザルにおける個体別血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）（118025 試験）

| Animal Number | Study Week | | |
|---|---|---|---|
| | -1 | 12 | 26 |
| 2501[a] | <50.0 | 155 | NA |
| 2502 | <50.0 | 12500 | 14000 |
| 2506 | <50.0 | 10200 | 13400 |
| 2510[a] | <50.0 | 120 | NA |
| 2511[b] | <50.0 | 15300 | 13200 |
| 2512 | <50.0 | 36000 | 39000 |
| 2513 | <50.0 | 10700 | 9740 |
| 2514 | <50.0 | 13500 | 16200 |
| 2515 | <50.0 | 9750 | 10400 |
| 2516[a] | <50.0 | <50.0 | NA |
| 2517[a] | 122 | 899 | NA |
| 2518 | <50.0 | 11700 | 6170 |
| 2519[a] | <50.0 | <50.0 | NA |
| 2520 | <50.0 | 13100 | 242 |
| 2521 | <50.0 | 16300 | 10300 |
| 2522 | <50.0 | 27500 | 29600 |
| 2525[c] | <50.0 | 12800 | <50.0 |
| 2526[a] | <50.0 | <50.0 | NA |
| 2529 | <50.0 | 10700 | 11100 |
| 2532 | <50.0 | 12300 | 10200 |
| 2535 | <50.0 | 21100 | 24200 |
| 2536[c] | <50.0 | 3370 | <50.0 |
| 2537 | <50.0 | 10600 | 11200 |
| 2538[a] | <50.0 | 110 | NA |
| 2539 | <50.0 | 7600 | 9470 |
| 2540 | <50.0 | 16500 | 4230 |
| 2541 | <50.0 | 9250 | 8760 |
| 2542 | <50.0 | 12800 | 13700 |
| 2543[a] | <50.0 | 710 | NA |
| 2544[d] | <50.0 | 16700 | 18900 |
| 2545 | <50.0 | 14200 | 12500 |
| 2546[a] | <50.0 | <50.0 | NA |
| N | 19 | 19 | 19 |
| Mean | 0 | 14500 | 13400 |
| Median | 0 | 12500 | 11100 |
| SD | 0 | 6930 | 8950 |
| CV% | NA | 47.7 | 66.9 |

Page 1 of 1

a Animal excluded from the study due to study week 12 ADA and PK results.
b Animal excluded due to confirmed presence of ectopic ovarian tissue.
c Animal excluded from the study due to study week 26 ADA and PK results.
d Animal excluded due to suspected presence of ectopic ovarian tissue.
Note: The LLOQ for individual concentration values was <50.0 ng/mL. Values below the lower limit of quantification were treated as zero for descriptive statistics.

## 4.　吸収

m13C7 又はロモソズマブの静脈内又は皮下投与後の PK をラットで評価した（105144、106718 試験）。皮下投与後の $t_{max}$ は投与後 24～72 時間の範囲にあり、その中央値は 24 時間であった。皮下投与のバイオアベイラビリティは 1 mg/kg で約 100%であったが、35 mg/kg では約 50%に減少した。毒性試験 105909 のロモソズマブ 300 mg/kg の皮下投与では、同用量の静脈内投与と比較したバイオアベイラビリティは 50%以下であった。サルの 300 mg/kg 皮下投与では、バイオアベイラビリティはおよそ 100%であった。血清中濃度は 3～300 mg/kg の投与後、24～96 時間でピークに達した（105776、107426、107903 試験）。

## 5. 分布

非臨床組織分布試験は実施しなかった。ロモソズマブの定常状態の分布容積（$V_{ss}$）はラットの静脈内投与で評価した（105144 試験）。平均 $V_{ss}$ 値は 37～59 mL/kg で、文献で報告されている血漿容積と同様であった（30 mL/kg; Davies and Morris, 1993）。

ラットの胚・胎児発生試験では、ロモソズマブの胎児濃度は母動物血清中濃度の 36～89%の間であり、ロモソズマブが胎盤を通過することを示していた。

## 6. 代謝（消失）

ロモソズマブについては、通常行われる代謝試験は行わなかった。モノクローナル抗体製品については、小さなペプチド及びアミノ酸への異化分解が予想される代謝経路であるため、通常行われる代謝試験は適切とは考えられず、低分子医薬品で実施される標準的な生体内変化に関する試験は、現在の ICH S6 (R1)ガイドラインでも求められていない。ロモソズマブのクリアランスには、標的への特異的結合及び消失に加えて他の免疫グロブリンのように細網内皮系による新生児型 Fc 受容体を介した典型的な IgG の除去が関与するかもしれない（Waldmann and Strober, 1969; Junghans and Anderson, 1996）。

## 7. 排泄

分子の大きさから考えてロモソズマブ原体の尿中への排泄は予想されない（Keizer et al, 2010）。そのため、尿中へのロモソズマブ排泄を測定するための試験は、実施していない。

## 8. 薬物動態学的薬物相互作用

ロモソズマブは、チトクローム P450（CYP450）及び他の薬物代謝酵素又はトランスポーターに対して直接影響すること、さらに CYP450 活性に間接的な影響を与えうるサイトカインレベルに変化を及ぼすことは予想されない。そのため、薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

治療用タンパク質と低分子との薬物・薬物相互作用（DDI）は、稀にしか観察されない。薬物疾患相互作用は、主に炎症性サイトカイン（例えば、IL-1、IL-6、TNF 及びインターフェロン）を調節するモノクローナル抗体で問題となりうる（Huang et al, 2010; Zhou and Davis, 2009; Kenny et al, 2013; Evers et al, 2013）。これらの相互作用は、肝臓 CYP450 に変化を及ぼしうる内在性炎症性疾患への薬剤投与の影響を介して起こりうる。ロモソズマブは免疫調節作用を誘導しないため（モジュール 2.6.6 第 2.7.2 項）、CYP450 により消失する薬物との併用でロモソズマブのもたらす DDI のリスクは無視できる。

# 9. その他の薬物動態試験

## 9.1 サル及びラットの用量設定試験における薬物動態及び薬力学

サル（105876）及びラット（R20[redacted]054）の用量設定試験で、骨形成マーカーの P1NP 又は OCN、骨吸収マーカーの I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）又は TRACP 5b 等の PD マーカーを測定した。サルで 10 及び 30 mg/kg 投与後 1～3 週の間に投与に関連した P1NP 及び OCN の上昇が認められた。ラットではロモソズマブを 1、2.5、5、10 及び 25 mg/kg の用量で週 2 回投与した後、1 及び 3 週目に溶媒投与ラットと比較して血清中 OCN 濃度の上昇が認められた。血清中 TRACP 5b 濃度は、設定した最低用量である 1 mg/kg より投与後 3 週の時点においてベースラインより 20%以上減少した。一方、溶媒投与動物では減少は見られなかった。以上より、ラットの最小薬理学的作用量は PD 作用を基に 1 mg/kg と判断した。

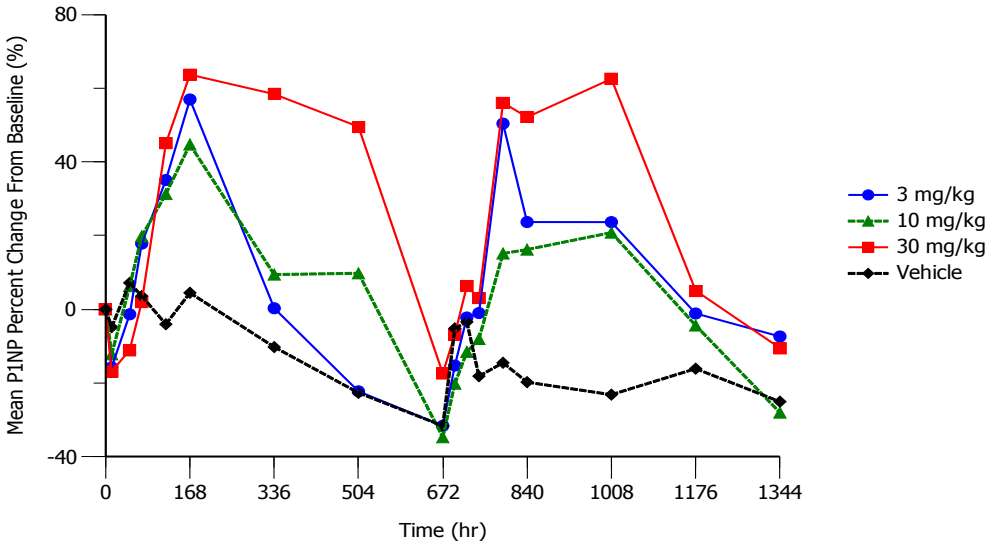
### 9.1.1 カニクイザルの 8 週間被験物質用量設定及び薬物動態試験（105876 試験）

雌性カニクイザル 13 匹を 4 群（3～4 匹/群）に分け、月 1 回で 2 カ月間ロモソズマブを 0、3、10 及び 30 mg/kg の用量で皮下投与した。月 1 回の皮下投与毎に 2 回 PK 評価を行った。PK プロファイル及びパラメータの要約は、単回投与 PK 第 3.1.4 項に示す。本試験で血清中 OCN、P1NP 及び CTX の評価を行った。

ロモソズマブの単回投与後、血清中 OCN 濃度は 3 mg/kg 投与群では溶媒投与群と同等であったが、10 及び 30 mg/kg 投与群では用量の増加に伴って濃度の上昇がみられた。血清中 OCN 濃度は 21 日目に最高値に達した。

P1NP レベルは 3、10 及び 30 mg/kg 投与群でベースラインよりも上昇し、初回投与後 7 日でピークに達した。また、2 回目の投与後も同様の推移を示した。3、10 及び 30 mg/kg 投与群の最高血清中ロモソズマブ濃度はそれぞれ 17.7、79.9 及び 210 µg/mL であった。対応する AUC 値はそれぞれ 2570、13600 及び 54300 µg·hr/mL であった。P1NP のベースラインからの変化率を図 3 に示す。初回投与後、CTX は 30 mg/kg で上昇し、21 日目まで漸次上昇した。

図 3 雌性カニクイザルにおける P1NP のベースラインからの平均変化率（105876 試験）



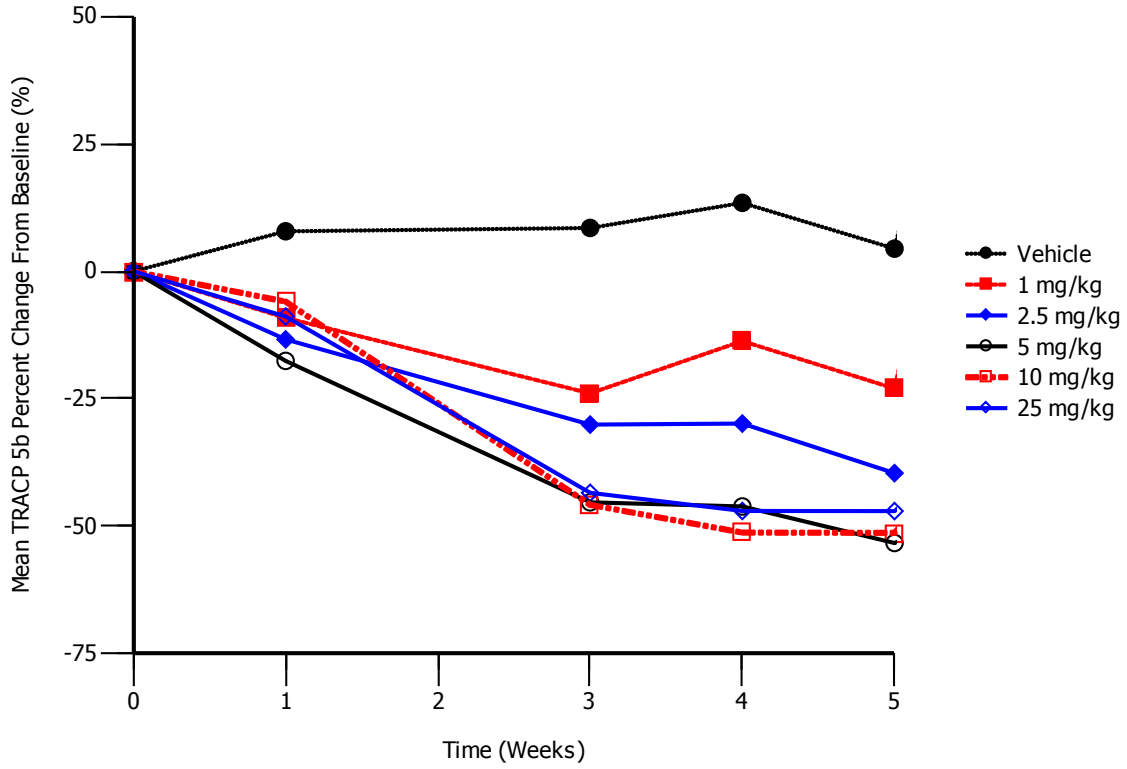
### 9.1.2　卵巣摘出 SD ラットの骨形成及び骨量に対するマウス抗スクレロスチン抗体（m13C7 又は Scl-AbII）皮下投与の用量依存的な影響（R20[redacted]054 試験）

この試験の目的は、雌性ラットに週 2 回 5 週間投与した後の骨形成及び骨量に対する m13C7 の用量依存的な影響について検討することである。本試験では血清中 m13C7、OCN、TRACP 5b 及び CTX について評価した。

ラットへの m13C7 の反復投与後、1、3、4 及び 5 週目に 1～25 mg/kg の範囲で用量の増加に伴って m13C7 のトラフ濃度が上昇した。同様に血清中 OCN レベルも同じ用量範囲で用量に依存して上昇した。

血清中 OCN 濃度はロモソズマブを 1、2.5、5、10 及び 25 mg/kg の用量で週 2 回投与後 1 週目及び 3 週目に溶媒投与ラットに比べ上昇した。血清中 TRACP 5b 濃度は 1 週目で減少し始め、3 週目で最大の減少となり、その程度は 3 から 5 週まで維持された（図 4）。1、2.5、5、10 及び 25 mg/kg の用量では、TRACP 5b は 3 週目で投与前に比べておよそ 24、30、45、46 及び 43%減少した。対応する m13C7 の平均トラフ濃度はそれぞれ 4、41、112、456 及び 636 µg/mL であった。溶媒投与ラットでは減少はみられなかった。以上より、最小薬理学的作用量は 1 mg/kg と判断した。血清中 CTX 濃度に投与に関連した変化はなかった。

図 4　ラットにおける TRACP 5b のベースラインからの平均変化率（R20[redacted]054 試験）



## 9.2 生物薬剤評価試験

### 9.2.1 FIH プロセス及び CPD プロセスで製造された AMG 785 のナイーブ雄性カニクイザルにおける単回皮下投与薬物動態試験（113155 試験）

本非 GLP 薬物動態試験の目的は、ロモソズマブの異なる 2 製剤（FIH プロセス 1 又は CPD プロセス 2）をカニクイザルに単回皮下投与して薬物動態を評価、比較することである。試験デザイン及び薬物動態パラメータの要約の詳細は、モジュール 2.6.5 に記載した。

ロモソズマブの FIH 又は CPD 製剤の曝露は、カニクイザルにおいて投与量標準化平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ で評価したところ同等であった。投与量標準化 CPD/FIH 比は $C_{max}$ が 0.98 及び $AUC_{inf}$ が 0.91 であり、$t_{max}$ 中央値（範囲）は CPD 製剤で 24（8.0～48）時間、FIH 製剤で 48（24～72）時間であった。

## 9.3 ラット PK モデル及び曝露予測

### 9.3.1 正常ラットの PK 曝露シミュレーション（PKMEM01 試験）

本分析の目的は、ラット生涯投与（がん原性）試験の用量設定の妥当性を担保することである。非線形混合効果モデルアプローチを用いて最小薬理学的作用量の 1 mg/kg を週 1 回、4 週間皮下投与した時の定常状態でのロモソズマブ曝露を予測した。

このラットで得られたデータの解析には、1 次吸収過程及び非線形薬物消失を組み合せた 1-コーパントメントモデルを選択した。つまり標的介在性の薬物消失を想定している。ロモソズマブ 1 mg/kg の週 1 回投与のシミュレーションで、4 回目の投与後の $C_{max}$ は約 4.73 mg/kg であり、$AUC_{0\text{-}168}$ は約 456 hr•µg/mL であった。シミュレーションした平均濃度は 2.72 µg/mL で、推定ロモソズマブトラフ濃度は 1.52 µg/mL であった。

## 10. 考察及び結論

ラット及びサルでロモソズマブの PK 特性を評価するために、数種の単回投与 PK 試験及び反復投与 TK 試験を実施した。両動物種において、用量比を超える曝露量の増加を伴う非線形 PK が、10 mg/kg より低い用量で認められた。PK は 10 mg/kg 以上の用量では線形であった。用量依存性 PK は他の IgG 分子に関する標的介在性薬物消失と一致している。ロモソズマブの皮下投与後のバイオアベイラビリティは比較的優れている。消失半減期は 2.5～4.8 日で、週 1 回の投与における蓄積は限定的であった。

ほとんどの反復投与毒性試験で ADA が検出され、低曝露となった。毒性試験でのロモソズマブ曝露量は、第 III 相臨床試験で月 1 回、210 mg を投与した後のヒト曝露量を大きく上回っていた（モジュール 2.7.2）。ラット及びサル 6 カ月毒性試験の NOAEL 100 mg/kg での曝露（定常状態 AUC）は、ヒトの月 1 回、210 mg 投与で認められた曝露量のそれぞれ 38 及び 93 倍であった。ヒトの月 1 回、210 mg 投与後の曝露量に相当する用量は、サルで 3 mg/kg、ラットでは 3～10 mg/kg であった。血清中骨形成マーカー（P1NP 及び OCN）及び骨吸収マーカー（TRACP 5b）の薬理学的変化が、ラットで設定した最低用量である 1 mg/kg よりみられた。加えて、サルを用いた生物薬剤同等

性試験は、市販用製造プロセスにより製造される製剤が臨床試験でも使用可能であることの担保となった。

## 11. 参考文献

Bowman, CJ, Breslin WJ, Connor AV, et al., 'Placental Transfer of Fc-Containing Biopharmaceuticals across Species, an Industry Survey Analysis', *Birth Defects Research Part B:* Developmental *and Reproductive Toxicology,* 98 (2013), 459-85.

Davies B and Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 10(7):1093-5 (1993)

DeSesso JM., Williams AL., Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. Critical Reviews in Toxicology, 42 (2012), 185-210.

Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ, et al. Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies: Analysis of Monkey as a Single Species for First-in-Human Prediction. *Clinical Pharmacokinetics* 50(2): 131-142, 2011

EMEA 2012 Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf

Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome p450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. Drug Metab Dispos. 2013;41:1598-1609.

FDA 2014 Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf

Gupta S, Devanarayan V, Finco D, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics.J Pharm Biomed Anal. 2011;55:878-888.

Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, et al.J Immunol Methods. 2007 Apr 10;321(1-2):1-18. Epub 2007 Jan 12.

Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:497-503.

Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the $\beta_2$-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5512-6.

Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507.

Kenny JR, Liu MM, Chow AT, et al. Therapeutic protein drug-drug interactions: navigating the knowledge gaps-highlights from the 2012 AAPS NBC Roundtable and IQ Consortium/FDA workshop. Aaps j. 2013;15:933-940.

Lobo ED, Hansen RJ, and Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Pharm Sci 93(11):2645-2668 (2004)

Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. J Immunol Methods. 2004 Jun;289(1-2):1-16.

Pentšuk N and van der Laan JW, An Interspecies Comparison of Placental Antibody Transfer: New Insights into Developmental Toxicity Testing of Monoclonal Antibodies. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology,* 86 (2009), 328-44.

Shankar G,Devanarayan V, Amaravadi L, et al.Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products J Pharm Biomed Anal Vol 48:5:1267-81 (2008)

Waldmann TA and Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969;13:1-110

Zhao L, Shang EY, and Sahajwalla CG. Application of Pharmacokinetics-Pharmacodynamics/Clinical Response Modeling and Simulation for Biologics Drug Development. J. Pharm Sci, 101 (12):4367-4382 (2012)

Zhou H, Davis HM. Risk-based strategy for the assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions for therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2009;14:891-898.

ロモソズマブ（AMG 785）、m13C7 又は r13C7 について実施した非臨床薬物動態試験の要約は、以下の表に示されている。

これらの試験のロモソズマブの PK 又は TK パラメータの概要表は表 14 に示されている。

## 略語一覧

| Abbreviation or Term | Definition/Explanation |
|---|---|
| Ab | antibodies |
| AUC | area under serum concentration-time curve |
| $AUC_{inf}$ | area under serum concentration-time curve from time 0 to infinity |
| $AUC_{0\text{-}144}$ | area under serum concentration-time curve from time 0 to 144 hours |
| $AUC_{0\text{-}168}$ | area under serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours |
| $AUC_{0\text{-}672}$ | area under serum concentration-time curve from time 0 to 672 hours |
| ADA | anti-drug antibody |
| AMG 785 | Romosozumab |
| AR | accumulation ratio |
| $C_0$ | estimated initial concentration after IV administration |
| CL | clearance after IV administration |
| CL/F | apparent clearance after SC administration |
| $C_{min}$ | minimum observed concentration |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration after SC administration |
| CPD | commercial drug product |
| DG | day of gestation |
| DN | dose normalized |
| ECL | Electrochemiluminescence |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay |
| F | bioavailability |
| FIH | first in human |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| IV | intravenous(ly) |
| LLOQ | lower limit of quantification |
| n | Number |
| NA | not applicable |
| NC | not calculated |
| OVX | ovariectomized |
| PD | pharmacodynamics |
| PK | pharmacokinetics |
| SC | subcutaneous(ly) |
| SD | standard deviation |
| $t_{1/2,z}$ | terminal half-life |
| TK | Toxicokinetics |
| $t_{max}$ | time at which $C_{max}$ occurs |
| $V_{ss}$ | volume of distribution at steady state |

## 薬物動態試験概要表: 概要

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Analytical Methods and Validation Reports** | | | | | |
| Method validation of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for AMG 785 in Sprague Dawley rat serum | Sprague-Dawley Rat Serum | NA | Amgen | 107173 | 4.2.2.1 |
| Method validation of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for AMG 785 in Sprague Dawley rat serum | Sprague-Dawley Rat Serum | NA | Amgen | 108569 | 4.2.2.1 |
| Validation of an ELISA method for the quantification of AMG 785 in Sprague Dawley rat serum | Sprague-Dawley Rat Serum | NA | [redacted] | 108570 | 4.2.2.1 |
| Method validation of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for AMG 785 in Cynomolgus monkey serum | Cynomolgus Monkey Serum | NA | Amgen | 107265 | 4.2.2.1 |
| Method validation for determination of AMG 785 in cynomolgus monkey serum by an ELISA | Cynomolgus Monkey Serum | NA | Amgen | 108574 | 4.2.2.1 |
| Validation of an ELISA method for the quantification of AMG 785 in Cynomolgus monkey serum | Cynomolgus Monkey Serum | NA | [redacted] | 108568 | 4.2.2.1 |
| Method Validation of an ELISA for the Quantification of AMG 785 in Pregnant and Fetal Rat Sprague-Dawley Serum | Pregnant and Fetal Sprague-Dawley Rat Serum | NA | [redacted] | 110892 | 4.2.2.1 |
| **Absorption** | | | | | |
| Single Dose Pharmacokinetics of m13C7 | Sprague-Dawley Rat | IV, SC | -- | 105144 | 4.2.2.2 |
| Single Dose Toxicokinetics of Romosozumab | Sprague-Dawley Rat | IV, SC | -- | 106718 | 4.2.3.6 |
| Single Dose Toxicology of r13C7 | OVX Sprague-Dawley Rat | SC | -- | 115877 | 4.2.3.7 |
| Single Dose Pharmacokinetics of Romosozumab | Cynomolgus Monkey | SC | -- | 105876 | 4.2.2.2 |
| Multiple Dose Toxicity of Romosozumab | Cynomolgus Monkey | IV, SC | -- | 105779 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicity of Romosozumab | Sprague Dawley Rat | IV, SC | -- | 105909 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicity of Romosozumab | Cynomolgus Monkey | IV, SC | -- | 105776 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicity of Romosozumab | Sprague Dawley Rat | SC | -- | 105908 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicity of Romosozumab | Cynomolgus Monkey | SC | -- | 107426 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicity of Romosozumab | Sprague Dawley Rat | SC | -- | 107425 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicokinetics of Romosozumab | OVX Cynomolgus Monkey | SC | -- | 107903 | 4.2.1.1 |
| Multiple Dose Pharmacokinetics of Romosozumab | OVX Sprague Dawley Rat | SC | -- | 107899 | 4.2.1.1 |
| Multiple Dose Pharmacology of Romosozumab | Sprague Dawley Rat | SC | -- | 107895 | 4.2.3.4 |

**薬物動態試験概要表: 概要（続き）**

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| Multiple Dose Toxicokinetics of Romosozumab | New Zealand White Rabbit | SC | -- | 117870 | 4.2.3.2 |
| Multiple Dose Toxicology of Romosozumab | Sprague Dawley Rat | SC | -- | 115776 | 4.2.3.7 |
| **Embryo Fetal and Prenatal and Postnatal Development Toxicity Studies** | | | | | |
| Multiple Dose Dose-Range Finding Toxicokinetics of Romoaozumab | Crl:CD(SD) Rats | SC | -- | 108057 | 4.2.3.5 |
| Multiple Dose Developmental Toxicity of Romoaozumab | Crl:CD(SD) Rats | SC | -- | 108059 | 4.2.3.5 |
| Multiple Dose Fertility and Embryo-Fetal Toxicity of Romoaozumab | Sprague Dawley Rats | SC | -- | 108061 | 4.2.3.5 |
| Multiple Dose Pre- and Postnatal Toxicity of Romosozumab | Crl:CD(SD) Rats | SC | -- | 108062 | 4.2.3.5 |
| **Other Pharmacokinetic Studies** | | | | | |
| Comparability Study for Formulations | Cynomolgus Monkey | SC | -- | 113155 | 4.2.2.7 |

**表 1　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ代替抗体**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 105144 – Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibodies A (m42F4) and B (m13C7) Following Single Intravenous or Subcutaneous Administrations in Male Sprague-Dawley Rats | Single Dose / Non-GLP | Sprague Dawley Rat | To characterize the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of antibodies A (m42F4) and B (m13C7) in male Sprague-Dawley rats following intravenous (IV) or subcutaneous (SC) administrations | SC, IV bolus<br>Antibodies A and B:<br>0.1, 1, 10 mg/kg IV<br>1 mg/kg SC<br><br>hPTH 1-34:<br>0.1 mg/kg SC<br>Serum samples from 16 male animals (4 animals/group) were collected to determine m13C7 concentrations. Samples for the measurement of serum m13C7 were collected prior to dosing and at approximately 1, 4, 8, 24, 72, 168, 210, 336, 408, 504, 672, 840, and 1008 hours postdose.<br>Serum m13C7 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | The pharmacokinetics of monoclonal antibody A (m42F4) and B (m13C7, the parent form of romosozumab) were examined, and only the results for m13C7 are summarized here.<br>The PK of m13C7 in rats was non-linear overall in the IV dose range of 0.1 to 10 mg/kg, with a mean CL value at the lowest dose approximately 8-fold higher than that observed at the highest dose. While mean $C_0$ values increased approximately dose-proportionally (approximately 110-fold for a 100-fold increase in dose), mean $AUC_{inf}$ values increased by approximately 779-fold. Half-life values increased with dose, ranging from approximately 6 to 28 hours. Mean $V_{ss}$ values were similar to plasma volume (31 mL/kg), indicating limited extravascular distribution.<br>Following SC administration in rats, $C_{max}$ was attained at a median time of 24 hours and ranged from 24 to 72 hours postdose. Apparent bioavailability appeared to be approximately 100% based on comparable mean $AUC_{inf}$ values following SC and IV dosing of 1 mg/kg.<br>The development of anti-m13C7 antibodies was not assessed in this study; therefore, the impact of anti-m13C7 antibodies on exposure was not evaluated. |

**表 1　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 106718 –<br>7-Day Subcutaneous and Intravenous Single Injection Site Reaction Study of AMG 785 in Female Sprague Dawley Rats | Single Dose / Non-GLP | Sprague Dawley Rat | To evaluate the toxicokinetics (TK) of romosozumab when administered as different formulations of a single SC or IV injection to female Sprague Dawley rats | SC, IV bolus<br>0 mg/kg SC<br>5 mg/kg (10 mg/mL) SC<br>35 mg/kg (10 mg/mL) SC<br>35 mg/kg (70 mg/mL) SC<br>35 mg/kg (70 mg/mL) IV<br><br>Serum samples from 76 female animals (16 animals/group for SC; 12 animals/group for IV) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples were collected using a composite sampling approach (4 animals/timepoint/ group) predose and at approximately 2, 4, 8, 24, 48, 72, 120, and 168 hours postdose. Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods using a composite sampling approach. | After a single dose administration of romosozumab in Sprague Dawley rats, exposure increased 8 to 12.5-fold for a 7-fold increase in dose (from 5 to 35 mg/kg in the 10 mg/mL formulation) and was therefore considered greater than dose-proportional. Romosozumab was absorbed with $t_{max}$ values observed at 48 hours for all dose groups.<br>Exposure differed by <14% between the 10 and 70 mg/mL formulations after the same dose (35 mg/kg) and route of administration (SC) were administered.<br>After IV dosing, there was an approximate 2-fold higher exposure ($AUC_{0\text{-}168}$) when compared to SC dosing, suggesting that the bioavailability of romosozumab in rats after single dose SC administration is approximately 50%.<br>The development of anti-romosozumab antibodies was not assessed in this study; therefore, the impact of anti-romosozumab antibodies on exposure was not evaluated. |

**表 1　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ代替抗体（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 115877 – r13C7: Exploratory Single Dose Subcutaneous Toxicology Study in the Aged Ovarietomized Female Sprague Dawley Rat | Single Dose / Non-GLP | Ovarietomized Sprague Dawley Rat | To evaluate the acute transcriptional changes resulting from inhibition of sclerostin in enriched populations of bone cells isolated by laser capture microdissection following a single dose of anti-sclerostin antibody r13C7, a rat surrogate antibody for romosozumab, to aged ovariectomized (OVX) rats | SC bolus<br>0 mg/kg SC<br>100 mg/kg SC<br>Serum samples from 43 female animals randomized into 8 treatment groups (5-8 animals/group) were collected to determine r13C7 concentrations. Serum samples were collected for toxicokinetic (TK) assessment at predose and approximately 6, 24, 72, 96, 168, 336, and 672 hours postdose. TK time points were not drawn in all dose groups but rather were specifically assigned; therefore, the data from all treated groups were combined for the purposes of TK parameter assessment. Mean serum r13C7 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods using a composite sampling approach. | Serum r13C7 concentrations were not quantifiable in samples collected from the control article-treated animals.<br>Following single SC administration of 100 mg/kg r13C7 in female ovarietomized (OVX) rats, mean exposure (as assessed by $AUC_{0\text{-}672}$ and $C_{max}$) was 112000 µg•hr/mL and 403 µg/mL, respectively. The $t_{max}$ occurred at 96 hours post dose.<br>The development of anti-r13C7 antibodies was not assessed in this study; therefore, the impact of anti-romosozumab antibodies on exposure was not evaluated. |

**表 1　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 105876 –<br>An 8 Week Compound Selection Dose Range-Finding and Pharmacokinetic Study in the Cynomolgus Monkey | Multiple Dose / Non-GLP | Cynomolgus Monkey | To select a compound and dose levels for use in future testing based on evaluations of biochemical markers of bone turnover, bone densitometry and measurements of bone strength in young adult female monkeys.<br>To determine the pharmacokinetic (PK) properties of each compound following SC administration to cynomolgus monkeys. | SC bolus<br>0 mg/kg Control SC<br>3, 10, 30 mg/kg Antibody A SC<br>3, 10, 30 mg/kg Antibody B SC<br>3, 10, 30 mg/kg Antibody C SC<br>10 µg/kg PTH SC<br>Serum samples from 13 female animals (2-4 animals/ group, with 3 animals in the Antibody B group) were collected to determine romosozumab concentrations. The pharmacokinetic dataset was comprised of serum samples collected from animals predose on day 1 and on days 1 and 29 at approximately 12, 21, 45, 93, 141, 309, 447, and 645 hours postdose to allow for assessment of terminal phase parameters after both the first and second dose.<br>Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | The pharmacokinetics of Antibody A (h362), B (romosozumab) and C (h42F4) were assessed following two monthly SC administrations to female cynomolgus monkeys. Only the results for romosozumab are summarized here.<br>PK of romosozumab in cynomolgus monkeys after the first dose was nonlinear, with exposure (as assessed by $AUC_{inf}$) increasing greater than dose proportionally. In general, CL/F decreased and MRT increased as dose increased. Terminal half-life ranged between 41 and 71 hours over the dose range of 3 and 30 mg/kg and increased with increasing dose. Median $t_{max}$ was approximately 45 hours for all dose groups.<br>Romosozumab PK following the second dose in cynomolgus monkeys was similar to the first, although lower $C_{max}$ and AUC values were generally observed. Development of antibodies to the test articles was not assessed, thus a potential relationship between exposure and antibody formation was not evaluated. |

**表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 105779 – 14-Day Subcutaneous or Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 785 in Cynomolgus Monkeys | Multiple Dose / Non-GLP | Cynomolgus Monkey | To evaluate the toxicity and to determine the toxicokinetics (TK) of romosozumab when administered weekly via SC or IV injection to cynomolgus monkeys for 2 doses over 14 days.<br>To determine the TK properties of romosozumab following SC and IV administration to cynomolgus monkeys. | SC, IV bolus<br>0, 30, 100, 300 mg/kg SC<br>300 mg/kg IV<br>Serum samples from 15 female animals (3 animals/group) were collected to determine romosozumab concentrations.<br>Serum samples were collected from animals on days 1 and 8 at predose and at approximately 2, 8, 24, 48, 72, 96, and 168 hours postdose for estimation of TK parameters.<br>Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | There was no evidence of exposure in control animals.<br>After SC administration of romosozumab, exposure based on $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}168}$ values increased dose proportionally over the dose range of 30 to 300 mg/kg for both the first and second doses, with an approximately 10-fold increase in exposure for a 10-fold increase in dose.<br>After a single or multiple dose administration of 300 mg/kg romosozumab IV, exposure based on $C_0$ and $AUC_{0\text{-}168}$ values was approximately 1.2- to 2.2-fold higher than for the comparator SC dose.<br>For all dose groups, less than 2-fold (1.3- to 1.7-fold) accumulation was observed by the second dose.<br>Given the limited duration of this study, anti-romosozumab antibody data were not collected. Therefore, the impact of anti-romosozumab antibodies on exposure was not assessed. |

**表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 105909 –<br>A 14-Day Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 785 in the Sprague Dawley Rat | Multiple Dose / non-GLP | Sprague Dawley Rat | To investigate the potential toxicity and toxicokinetics of romosozumab during weekly SC injection (Groups 1 to 4) and IV bolus injection (Group 5) in the Sprague Dawley rat for 2 doses over 14 days. | SC, IV bolus<br>0, 30, 100, 300 mg/kg SC<br>300 mg/kg IV<br>Serum samples from 122 male and female animals (4-8 animals/sex/group) were collected to determine romosozumab concentrations.<br>Serum samples for TK analyses were collected from animals in romosozumab treatment groups on study days 1 and 8 at predose and at approximately 8, 24, 48, 72, 96, and 168 hours postdose using a composite sampling approach.<br>Mean serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods using composite sampling. | There was no exposure in the control animals, as all samples were below the limit of quantification.<br>Romosozumab exposures were generally similar in males compared with females in all groups, with exceptions seen in two groups. In the 300 mg/kg IV dose group, males had a 39 to 42% higher $AUC_{0\text{-}168}$ values following the first and second dose, respectively, and in the 100 mg/kg SC dose group, females had a 25% higher $AUC_{0\text{-}168}$ following the first dose.<br>Over the dose range of 30 to 300 mg/kg SC, exposure based on $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}168}$ increased slightly less than dose proportionally (5.6- to 6.6-fold over a 10-fold increase in dose and 2.3- to 2.8-fold over a 3.0- and 3.3-fold increase in dose).<br>After administration of 300 mg/kg IV, exposure based on $AUC_{0\text{-}168}$ was approximately 2.8- and 2.4-fold higher than the comparator SC dose on day 1 and day 15, respectively.<br>There was <2-fold accumulation observed after the second dose for all dose groups.<br>Anti-romosozumab antibody data were not collected in this study. Therefore, the impact of anti-romosozumab antibodies on romosozumab exposure was not assessed. |

表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 105776 – 1-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of Romosozumab in the Cynomolgus Monkey Followed by a 10-Week Recovery Period | Multiple Dose / GLP | Cynomolgus Monkey | To investigate the potential toxicity and toxicokinetics (TK) of romosozumab during weekly SC injection (Groups 1 to 4) and IV bolus injection (Group 5) in the Cynomolgus monkey for a minimum of 4 weeks followed by a 10-week recovery period to assess the reversibility, persistence, or delayed occurrence of any effects. | SC, IV bolus<br>0, 10, 30, 300 mg/kg SC<br>300 mg/kg IV<br>Serum samples in 50 male and female animals (5 animals/ sex/group) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples for TK analyses were collected from animals on days 1 and 22 at predose and at approximately 2, 8, 24, 48, 72, 96, and 168 hours postdose.<br>Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | There was no evidence of serum romosozumab exposure in the control group, as concentrations in all samples from this group were BQL.<br>After single SC dose of romosozumab on day 1, exposure (as assessed by $C_{max}$ and AUC) appeared to increase approximately dose-proportionally over the dose range of 10 to 300 mg/kg, with a 37-fold increase in $C_{max}$ and $AUC_{0-168}$ for a 30-fold increase in dose. Dose proportionality over the same dose range was also observed after multiple SC dosing on day 22, with an approximately 25- and 27-fold increase in $C_{max}$ and AUC, respectively.<br>After single and multiple IV administrations of 300 mg/kg, mean $AUC_{inf}$ values were generally comparable to the 300 mg/kg SC dose group, and $t_{1/2,z}$ estimates ranged from 100 to 149 hours.<br>TK parameters were generally consistent between male and female animals. Accumulation ratios ranged from 2.05 to 3.06 after multiple SC administrations and was 1.43 after multiple IV administrations of romosozumab.<br>In general, anti-romosozumab antibody positive animals displayed approximately lower exposure (as assessed by $AUC_{inf}$) than antibody negative animals for the 30 mg/kg SC and 300 mg/kg IV groups. Mean TK parameter estimates were similar between anti-romosozumab antibody positive and negative animals for the 300 mg/kg SC group. No animals in the 10 mg/kg SC group were found to be anti-romosozumab antibody positive, so impact of anti-romosozumab antibodies at this dose level was not assessed. |

表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 105908 – 1-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 785 in the Sprague Dawley Rat with a 10-Week Recovery Period | Multiple Dose / GLP | Sprague Dawley Rat | To investigate the potential toxicity and toxicokinetics (TK) of romosozumab during weekly SC injections (Groups 1 to 4) in the Sprague Dawley Rat for a minimum of 4 weeks followed by a 10-week recovery period to assess the reversibility, persistence, or delayed occurrence of any effects. | SC bolus<br>0, 10, 100, 300 mg/kg<br>Serum samples from 96 male and female animals (12 animals/ sex/group; 3 animals/ sex/group/ timepoint) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples for TK analyses were collected from animals on days 1 and 22 at predose and at approximately 24, 48, 72, 96, and 168 hours postdose. Samples were also collected from 5 animals/sex/group during the 10-week recovery phase of the study at study days 43, 57, 71, 85, and 99. Mean serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods using a composite sampling approach. | There was no evidence of exposure in the control animals, as concentrations in all samples from these animals were below the quantification limit.<br>Romosozumab was absorbed with $t_{max}$ occurring between 48 and 96 hours postdose for the first and fourth doses. In general, exposure based on $C_{max}$ and $AUC_{0-168}$ was comparable (<2-fold) between males and females, except in the 300 mg/kg group. Exposures were generally <2-fold different between males and females. As such, TK parameters for males and females were combined for the overall TK assessment.<br>After the first dose of romosozumab, exposure based on $C_{max}$ and $AUC_{0-168}$ increased approximately dose proportionally across the 10, 100, and 300 mg/kg dose groups, with 11- to 12-fold and 2.2- to 2.4-fold increases in exposure for the 10- and 3-fold increases in dose, respectively.<br>After the fourth dose, exposure based on $C_{max}$ and $AUC_{0-168}$ increased greater than dose proportionally (21- to 25-fold) between the 10 and 100 mg/kg dose groups, but less than dose proportionally (1.2- to 1.3-fold) between the 100 and 300 mg/kg dose groups. Minimal (< 2-fold) accumulation was observed except for the 100 mg/kg group. Mean terminal half-life values estimated utilizing samples collected during the 10 week recovery phase were similar across the dose range of 10 to 300 mg/kg (61.6 to 81.0 hours).<br>In general, the presence of anti-romosozumab binding antibodies was associated with lower serum romosozumab exposure. |

**表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 107426 – 6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of Weekly Administration of AMG 785 in the Cynomolgus Monkey with a 14-Week Treatment-Free Period | Multiple Dose / GLP | Cynomolgus Monkey | To investigate the potential toxicity and toxicokinetics (TK) of romosozumab during weekly SC injection in the cynomolgus monkey for a minimum of 6 months followed by a 14-week treatment-free (recovery) period to assess the reversibility, persistence, or delayed occurrence of any effects.<br>To determine the toxicokinetic properties of romosozumab following a single dose and multiple doses. | SC bolus<br>0, 3, 10, 100 mg/kg SC<br>Serum samples from 48 male and female animals (4/sex/group) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples were collected at predose and approximately 2, 8, 24, 48, 72, 96, and 168 hours postdose on study days 1 and 176 (week 1 and 25, respectively) for TK analysis. Samples were also collected prior to dosing on study days 29, 57, 85, 113, 141, and 169 for trough romosozumab concentration assessment. In addition, serum samples were collected during the treatment-free phase of the study at 336, 504, 672, 1008, 1344, 1680, 2016, and 2352 hours following the last dose of romosozumab administered on week 25. Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | There was no evidence of serum romosozumab exposure in the control group, as serum romosozumab concentrations in all samples from this group were below the limit of quantification.<br>Exposure based on mean $AUC_{0\text{-}168}$ values was similar in male and female animals, differing by less than 20% at all doses. Mean $AUC_{0\text{-}168}$ values (males and females combined) increased greater than dose-proportionally over the dose range (58- to 86-fold for the 33-fold increase in dose). No appreciable (>2-fold) accumulation was observed over the 26-week period.<br>After multiple dosing on day 176, animals that tested positive for anti-romosozumab antibodies appeared to correspond to lower serum romosozumab exposure. |

**表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 107425 –<br>A 6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of Weekly Administration of Romosozumab in the Sprague Dawley Rat with a 14 Week Treatment-Free Period | Multiple Dose / GLP | Sprague Dawley Rat | To investigate the potential toxicity and toxicokinetics (TK) of romosozumab during weekly subcutaneous injections in the rat for a minimum of 6-months followed by a 14-week treatment-free (recovery) period to assess the reversibility, persistence, or delayed occurrence of any effects | SC bolus<br>0, 3, 10, 100 mg/kg SC<br>Serum samples from 80 male and female animals (10 animals/sex group in the TK substudy; 2 animals/sex/group/timepoint) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples were also collected from animals in the main portion of the study on week 27 prior to necropsy. In addition, serum samples were collected from recovery animals during the treatment-free phase of the study every two weeks following the last dose on week 26 (study days 28, 30, 32, 34, 36, 38, and 40). Mean serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods using a composite sampling approach. | Serum romosozumab concentrations were quantifiable in 4 animals from the control (vehicle-treated) group, the reasons for which are not known.<br>Exposure based on $C_{max}$ and $AUC_{0-168}$ was comparable (<2-fold) between males and females across all dose groups.<br>Mean $AUC_{0-168}$ values (males and females combined) increased greater than dose-proportionally over the dose range with 57-, 207-, and 101-fold increases for a 33-fold increase in dose, at weeks 1, 12 and 26, respectively.<br>Terminal half-life estimated utilizing samples collected during the 14-week recovery phase was similar for the 10 and 100 mg/kg SC dose groups, with mean estimates of 60 and 84 hours, respectively.<br>No marked (> 2-fold) accumulation was observed over the 26-week period.<br>The presence of anti-romosozumab antibodies appeared to correspond to lower serum romosozumab exposure in these animals. These animals were not included in the overall analysis. |

表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 107903 –<br>A 52 Week Bone Quality Study to Determine the Effects of Weekly Subcutaneous Injection of AMG 785 in the Aged Ovariectomized Cynomolgus Monkey | Multiple Dose / GLP | Cynomolgus Monkey | To determine the efficacy of two dose levels of weekly SC injections of romosozumab after 52 weeks of treatment on the preservation of cortical and cancellous bone mass as and on strength and to evaluate mechanisms by which romosozumab affects bone in aged ovariectomized (OVX) cynomolgus monkeys following weekly SC administration for up to 52 weeks | SC bolus<br>0 mg/kg (Sham)<br>0 mg/kg (OVX)<br>3, 30 (two groups) mg/kg SC<br>Serum samples from 80 female animals (16 animals/group) were collected to determine romosozumab concentrations. The two groups of 30 mg/kg SC were differentiated by the duration of treatment, with romosozumab administered weekly for 26 or 52 weeks. Intensive serum samples were collected for toxicokinetic (TK) parameter assessment predose and at approximately 2, 8, 24, 48, 72, 96, and 168 hours postdose on weeks 1, 10, and 26 for all dose groups and on week 52 for all dose groups except the 30 mg/kg group treated for 26 weeks. Trough serum samples were also collected for romosozumab concentration assessment prior to dosing on weeks -1, 5, 13, 15, 19, 29, 33, 37, 41, and 45 for all dose groups and at week 52 for the dose group administering 30 mg/kg romosozumab for 52 weeks. Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | Serum romosozumab concentrations were not quantifiable in samples collected from the control article-treated animals.<br>After a single dose of romosozumab to female OVX monkeys, romosozumab exposure on week 1 appeared to increase dose-proportionally, with an approximately 13-fold increase in $C_{max}$ and $AUC_{last}$ for a 10-fold increase in dose.<br>After multiple dosing on weeks 10, 26, and 52, romosozumab exposure appeared to increase slightly greater-than-dose-proportionally, with an approximately 17-fold increase in $C_{max}$ and $AUC_{last}$ for a 10-fold increase in dose. Median $t_{max}$ values were 48 hours for all dose groups after single dose administration and ranged from 24 to 60 hours after multiple dose administration.<br>TK parameters at 26 weeks in both 30 mg/kg dose groups were comparable.<br>Animals in the 3 mg/kg and 30 mg/kg dose levels that tested positive for anti-romosozumab binding and/or neutralizing antibodies and were associated with decreased exposure during the treatment phase. These animals were not included in the overall analysis. |

表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 107899 –<br>A 12-Month Bone Quality Study to Determine the Effects of Weekly Subcutaneous Injection of AMG 785 in the Ovariectomized Sprague Dawley Female Rat | Multiple Dose / GLP | Sprague Dawley Rat | To determine the efficacy of three dose levels of weekly SC injections of romosozumab after 12 months of treatment on the preservation of cortical and cancellous bone mass and on strength, and to evaluate mechanisms by which romosozumab affects bone in skeletally mature, bone depleted, ovariectomized (OVX) Sprague-Dawley rats following weekly SC administration for 12 months | SC bolus<br>0 mg/kg (Sham)<br>0 mg/kg (OVX)<br>3, 10, 50 mg/kg SC<br>Serum samples from 180 female animals (18-20 animals/group) were collected to determine romosozumab trough concentrations. Trough serum samples were collected for romosozumab concentration assessment prior to dosing on weeks 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, and 52. | Serum romosozumab concentrations were not quantifiable in samples collected from the control vehicle-treated animals except for three samples collected from two vehicle treated groups.<br>Following once weekly subcutaneous administration of romosozumab to all rats at 3, 10, and 50 mg/kg for 12 months, the mean (SD) romosozumab concentrations on week 52 were 40.7 (20.9), 153 (66.6) and 816 (262) µg/mL in the 3, 10, and 50 mg/kg dose groups, respectively.<br>Mean serum concentrations in anti-romosozumab antibody positive rats were lower compared to concentrations in negative rats.<br>The mean (SD) serum romoszumab concentration in remaining rats considered suitable for bone quality assessment ranged from 21.4 (11.5) to 44.3 (18.8) µg/mL, 169 (66.9) to 242(100) µg/mL, and 793 (30.6) to 1190 (213) µg/mL between weeks 9 to 52 in the 3, 10, and 50 mg/kg dose groups, respectively.<br>There were minimal differences (< 1.5-fold) in mean romosozumab serum concentrations between anti-romosozumab antibody positive and negative rats from week 1 to 52 in rats considered suitable for bone quality assessment. |

**表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 107895 –<br>AMG 785: 104 week Subcutaneous Lifetime Pharmacology Study in the Sprague Dawley Rat | Multiple Dose / GLP | Sprague Dawley Rat | To investigate the effects romosozumab when administered weekly via SC injection in the Sprague Dawley rat for a minimum of 90 weeks for males and 98 weeks for females | SC bolus<br>0, 3, 10, 50 mg/kg SC<br>Serum samples from 760 animals (380 male and 380 female at 55-60 animals/ sex/group) were collected to determine romosozumab trough concentrations. Trough serum samples were collected for romosozumab concentration assessment from dosed animals prior to dosing on week 13. | Serum romosozumab concentrations were not quantifiable in samples collected from the vehicle control animals except for 1 sample collected from 1 animal at week 13.<br>The mean (SD) serum romosozumab concentration in retained animals in the 3, 10, and 50 mg/kg dose groups were 4.91 (1.79), 74.6 (23.8), and 836 (215) µg/mL in female rats and 9.66 (2.86), 79.5 (18.7), and 589 (234) µg/mL in male rats, respectively. These results indicate that trough concentrations were generally similar in male and female animals at all romosozumab dose levels tested.<br>There were minimal differences in mean romosozumab serum concentrations among retained animals that tested positive and negative for anti-romosozumab binding antibodies. Neutralizing positive rats were not retained in this study. |

**表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ（続き）**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 117870 – AMG-785: 29-Day Subcutaneous Injection Exploratory Toxicokinetic and Pharmacodynamic Study in the Female New Zealand White Rabbit | Multiple Dose / Non-GLP | New Zealand White Rabbit | To determine the toxicokinetics and pharmacodynamics of romosozumab when administered by SC injection for 29 days (by once-weekly subcutaneous injection) to the female New Zealand white rabbit | SC bolus<br>0, 10, 30, 100, 300 mg/kg SC<br>Serum samples from 20 female animals (4 animals/group) were collected to determine romosozumab concentrations.<br>Samples were collected for serum romosozumab concentration assessment prior to dosing and at 24, 48, 72, 120, 144, and 168 hours postdose on days 1 and 22, and prior to dosing on day 15.<br>Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | Serum romosozumab concentrations were not quantifiable in serum samples collected from the control group.<br>After a single SC administration of romosozumab, exposure (as assessed by $C_{max}$ and $AUC_{0-168}$) increased approximately dose-proportionally; an approximately 24-fold increase in exposure was observed for a 30-fold increase in dose over the 10 to 300 mg/kg dose range.<br>Romosozumab was rapidly absorbed with median $t_{max}$ ranging from 2.5 to 5.5 hours.<br>After multiple SC administrations of romosozumab to rabbits, mean accumulation ratios were 0.4, 0.1, 1.4, and 0.1 after the fourth dose at 10, 30, 100, and 300 mg/kg groups, respectively. Median $t_{max}$ values after multiple dosing ranged from 1 to 2.5 hours post dose.<br>Due to the high number of antibody incidence, the impact of antibodies on romosozumab exposure is difficult to assess, though it is anticipated that low mean accumulation ratios are associated with a decrease in exposure due to anti-romosozumab antibodies. |

表 2　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収　被験物質：ロモソズマブ及び代替抗体（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 115776 – AMG 785 and hPTH (1-34): Exploratory 26-Week Subcutaneous Toxicology Study in the Sprague Dawley Rat | Multiple Dose / Non-GLP | Sprague Dawley Rat | To compare and contrast the effects of romosozumab and human parathyroid hormone 1-34 [hPTH (1-34)] on cortical and cancellous bone when administered to male and female rats by subcutaneous injection for up to 26 consecutive weeks | SC bolus<br>0, 3, 50 mg/kg romosozumab SC<br>0.075 mg/kg hPTH(1-34) SC<br>Serum samples from 296 animals comprised of 148 males and 148 females (10-50/sex/ group) were collected to determine romosozumab trough concentrations. Serum samples were collected for romosozumab concentration assessment post dose on day 29 (4 week subgroup only), prior to dosing on day 85, and post dose on day 183 (26 week subgroup only). | Following once weekly subcutaneous administration of control article for 183 days, serum romosozumab concentrations were not quantifiable in samples collected.<br>After once weekly administration of 3 or 50 mg/kg romosozumab to rats, mean romosozumab trough concentrations increased greater-than-dose-proportionally across the dose range of 3 and 50 mg/kg at all time points (day 29, 85, and 183).<br>There was approximately a 3-fold difference in concentration between male and female rats at the 3 mg/kg dose level which was not observed in the 50 mg/kg dose level.<br>All retained rats in this study tested negative for anti romosozumab antibodies, therefore the impact of anti romosozumab antibodies on romosozumab toxicokinetics was not assessed. |

**表 3　薬物動態試験概要表：組織分布　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

**表 4　薬物動態試験概要表：血漿タンパク結合　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

**表 5　薬物動態試験概要表：妊娠又は授乳動物における試験　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 108057 – Subcutaneous Dose-Range Finding Development Study of AMG 785 in Rats | Multiple Dose / GLP | Crl:CD(SD) Rat | To provide information for the selection of doses to be used in the developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of romosozumab administered subcutaneously to Crl:CD(SD) presumed-pregnant female rats. | SC bolus<br>0, 30, 100, 300 mg/kg SC<br>Serum samples from 64 animals (8 animals/ group; 4 animals/ timepoint) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples were collected at predose and approximately 24, 72, and 144 hours postdose on gestation day 6 and 13. Fetal and maternal serum samples were also collected on gestation day 19.<br>Mean serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods using a composite sampling approach. | After single SC dose of romosozumab to presumed-pregnant rats on gestation day 6, mean $AUC_{0\text{-}168}$ values increased slightly less-than-dose-proportionally over the dose range of 3 to 300 mg/kg, with a 6.8-fold increase in $AUC_{0\text{-}168}$ for a 10-fold increase in dose, respectively.<br>After the second dose on gestation day 13, less-than-dose proportionality was similarly observed, with a 6.5-fold increase in $AUC_{0\text{-}144}$ observed for the same 10-fold increase in dose.<br>Mean fetal serum romosozumab concentrations on gestation day 19 were approximately 80%, 53%, and 36% of those in maternal serum for the 30, 100, and 300 mg/kg dose groups, respectively, indicating that romosozumab crosses the placental barrier in pregnant rats.<br>Anti romosozumab antibodies did not appear to affect the exposure of romosozumab in the affected animals. |

表 5　薬物動態試験概要表：妊娠又は授乳動物における試験　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 108059 – Subcutaneous Developmental Toxicity Study of AMG 785 in Rats | Multiple Dose / GLP | Crl:CD(SD) Rat | To detect potential adverse effects of romosozumab on Crl:CD(SD) presumed-pregnant female rats and development of the embryo and fetus consequent to exposure of the dam from implantation to closure of the hard palate.<br>To evaluate ICH Harmonised Tripartite Guideline stages C and D of the reproductive process. | SC bolus<br>0, 30, 100, 300 mg/kg SC<br>Serum samples from 100 female animals (25 animals/group) were collected to determine romosozumab concentrations.<br>Serum samples were collected for the purposes of trough romosozumab concentration assessment on gestation day 21. | There was no measurable concentration of romosozumab in samples collected in the control group.<br>Following once weekly subcutaneous administration of romosozumab on gestation day 6 and gestation day 13, romosozumab was absorbed into the systemic circulation of pregnant rats.<br>Romosozumab exposure on gestation day 21 increased with increasing dose and appeared less than dose-proportional across the dose range of 30 to 300 mg/kg, with mean trough concentrations increasing 3-fold for a 10 fold increase in dose. |

表 5　薬物動態試験概要表：妊娠又は授乳動物における試験　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 108061 – AMG 785: Combined Subcutaneous Fertility and Embryo-Fetal Development Toxicity Study of AMG 785 in the Sprague Dawley Rat | Multiple Dose / GLP | Sprague Dawley Rat | To assess the possible effects of romosozumab on fertility and embryo-fetal development in which romosozumab was administered weekly by SC injection to male and female rats beginning on Study Day 1 and extending throughout the study | SC bolus<br>0, 10, 60, 300 mg/kg SC<br>Serum samples from 422 animals (211 suitable males and 211 suitable females, 31-60 animals/sex/group) were collected to determine romosozumab concentrations. Serum samples were collected from pregnant females (4/ group) assigned to the TK portion of the study to determine romosozumab concentrations. Serum samples were collected at predose and approximately 24, 72, 120, 144, and 168 hours postdose on gestation days 6 and 13 after the 8th and 9th doses of romosozumab, respectively. Serum fetal samples were also collected on gestation day 20 for romosozumab concentration analysis. In addition, trough romosozumab concentrations were collected from suitable male and female animals on day 22. Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | Serum romosozumab concentrations were not quantifiable in samples collected from the control article-treated animals.<br>After administration of romosozumab on gestation day 6, mean $AUC_{0\text{-}168}$ values increased approximately dose-proportionally over the dose range of 10 to 300 mg/kg, with a 35-fold increase in $AUC_{0\text{-}168}$ for a 30 fold increase in dose, respectively. On gestation day 13, romosozumab exposure increased dose proportionally but was significantly reduced compared to gestation day 6, with accumulation ratios of approximately 0.5 for all dose groups. Median $t_{max}$ ranged from 1 to 3 days for all dose groups.<br>After multiple administrations of 10, 60, and 300 mg/kg romosozumab, mean romosozumab trough concentrations on day 22 were similar between suitable male and female animals (30.0 vs 20.8 µg/mL, 369 vs 465 µg/mL, and 798 vs 1290 µg/mL, respectively). Mean trough concentrations in male animals at days 78, 79, and 80 were generally similar.<br>After 10, 60, or 300 mg/kg romosozumab administration to pregnant female rats, mean romosozumab concentrations in fetal serum on gestation day 20 were 89%, 79%, and 41% of the mean maternal serum for the corresponding dose level, indicating that the placenta barrier in pregnant rats was crossed.<br>Though data were limited, there was no difference in serum romosozumab concentration between antibody negative and positive animals. |

表 5　薬物動態試験概要表：妊娠又は授乳動物における試験　被験物質：ロモソズマブ（続き）

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 108062 – AMG 785: Pre- and Postnatal Development Study in the Sprague-Dawley Rat | Multiple Dose / GLP | Crl:CD(SD) Rat | To detect potential effects of romosozumab on the development of Crl:CD(SD) rat offspring consequent to exposure of the female prior to mating, and through implantation, lactation, and weaning | SC bolus<br>0, 10, 60, 300 mg/kg SC<br>Serum samples from 100 suitable female animals (25 animals/group) were collected to determine romosozumab concentrations. Samples were collected from maternal females prior to dosing on day 36 (prior to the cohabitation period) and 21 days postpartum during the lactation period. Samples were also collected from male and female pups 21 days postpartum (1 pup/sex/litter). | Serum romosozumab concentrations were not quantifiable in samples collected from animals in the control group.<br>After 12 or 13 administrations of romosozumab prior to the cohabitation period (study day 36), mean romosozumab serum concentrations in maternal rats were 30.4, 685, and 1780 µg/mL in the 10, 60, and 300 mg/kg dose groups, respectively. After birth and during the lactation period, mean romosozumab concentrations were 61.5, 396, and 1610 µg/mL at approximately 1 to 2 days postdose and 9.51, 120, and 539 µg/mL at approximately 5 to 7 days postdose for the 10, 60, and 300 mg/kg dose groups, respectively.<br>At 21 days postpartum, mean romosozumab serum concentrations in Sprague Dawley rat pups increased with increasing dose administered to maternal rats in the dose range of 10 to 300 mg/kg. Mean serum concentrations in pups in samples collected at 1 to 2 days post maternal dose were 0.449, 171, and 680 µg/mL for the 10, 60, and 300 mg/kg dose groups, and 1.61, 266, and 963 µg/mL in samples collected 5 to 7 days post maternal dose, respectively. No difference was observed in romosozumab concentrations in male and female pups.<br>Mean romosozumab pup-to-maternal serum concentration ratios were 0.00760, 0.510, and 0.425 after 1 to 2 days postdose, and 0.201, 2.34 and 1.92 after 5 to 7 days postdose for the 10, 60, and 300 mg/kg groups, respectively.<br>These results suggest that Sprague Dawley rat pups are exposed to romosozumab through 21 days postpartum after administration of romosozumab to maternal Sprague Dawley rats in the dose range of 10 to 300 mg/kg.<br>Maternal rats that tested positive for anti romosozumab antibodies were not retained, therefore the impact of antibodies on romosozumab exposure was not assessed. |

## 表 6　薬物動態試験概要表：その他の分布　被験物質：ロモソズマブ

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

## 表 7　薬物動態試験概要表：代謝 In Vivo　被験物質：ロモソズマブ

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

**表 8　薬物動態試験概要表：代謝 *In Vitro*　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

## 表 9　薬物動態試験概要表：薬物代謝酵素の誘導／阻害　被験物質：ロモソズマブ

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

**表 10　薬物動態試験概要表：排泄　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

**表 11　薬物動態試験概要表：胆汁排泄　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

**表 12　薬物動態試験概要表：その他の試験　被験物質：ロモソズマブ**

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| 113155 –<br>A Single Subcutaneous Dose Pharmacokinetic Study of AMG 785 Manufactured by the FIH Process and CPD Process in Naïve Male Cynomolgus Monkeys | Single Dose / Non-GLP | Cynomolgus Monkey | To determine the relative bioavailability of two romosozumab treatments (ie, FIH and CPD) when administered as a single subcutaneous injection to naïve male cynomolgus monkeys. The FIH and CPD treatments differ in formulation and are made using different romosozumab manufacturing processes. | SC bolus<br>3 mg/kg SC<br>Serum samples from 20 animals (10 animals/group) were collected to determine romosozumab concentrations. Samples were collected at predose and at 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 144, 192, 240, 312, 408, and 504 hours postdose from each animal.<br>Serum romosozumab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. | As a result of an error in the certificate of analysis for the CPD material, animals in the CPD treatment group received 2.75 mg/kg instead of the targeted 3 mg/kg romosozumab (~91.5% of the nominal dose). This likely contributed to lower systemic exposure after CPD treatment as compared to FIH treatment without dose normalization.<br><br>With dose normalization, mean $C_{max}$ values differed by 2.5% and AUC values differed by 9% between the FIH and CPD treatments. The dose-normalized CPD-to-FIH ratio was 0.98 for $C_{max}$ and 0.91 for $AUC_{inf}$. Median (range) $t_{max}$ after CPD treatment was 24 (8.0 - 48) hours compared to 48 (24 - 72) hours after FIH treatment, with significant overlap in individual $t_{max}$ values.<br>Exposure, as assessed by mean dose normalized $C_{max}$ and $AUC_{inf}$, was comparable in cynomolgus monkeys after administration of romosozumab using the FIH or CPD formulations. |

## 表 13　薬物動態試験概要表：薬物相互作用　被験物質：ロモソズマブ

| Type of Study / Title | Status | Test System | Objective | Methods | Summary of Results |
|---|---|---|---|---|---|
| Not applicable – no studies of this type were conducted with romosozumab. | | | | | |

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約

単回投与薬物動態

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | $V_{ss}$ (mL/kg) | CL or CL/F (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105144 (m13C7) | Rat | M | 4/group | 0.1 | IV | NA | 2.94 (0.28) | 5.93 (0.85) | -- | 23.1 (3.3) | 36.8 (2.6) | 4.4 (0.6) |
| | | | | 1 | IV | 2.0 (0-24) | 19.9[a] (9.9) | 18.8 (0.9) | -- | 472 (22) | 58.7 (12.8) | 2.12 (0.01) |
| | | | | 10 | IV | NA | 326 (23) | 28.2 (2.8) | -- | 18000 (1260) | 37.1 (1.9) | 0.558 (0.037) |
| | | | | 1 | SC | 24 (24-72) | 7.24 (1.11) | 20.1 (1.4) | -- | 481 (109) | NA | 2.16 (0.50) |
| 106718 (romosozumab) | Rat | F | 4/group/ timepoint | 5 (10 mg/mL) | SC | 48 | 24.0 | -- | 2070 | 2170 | -- | 2.42 |
| | | | | 35 (10 mg/mL) | SC | 48 | 193 | -- | 25800 | NC | -- | NC |
| | | | | 35 (70 mg/mL) | SC | 48 | 184 | -- | 22700 | NC | -- | NC |
| | | | | 35 (70 mg/mL) | IV | NA | 612 | -- | 45100 | NC | -- | NC |
| 115877 (r13C7) | OVX Rat | F | 5-8/timepoint | 100 | SC | 96 | 403 | -- | 112000[b] | -- | -- | -- |



[a] $C_0$ values could not be determined for 2 rats; $C_{max}$ values for these animals were included in the calculation of summary statistics for $C_0$ for this group

[b] AUC value is reported as $AUC_{0-672}$.

Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range). For select rat studies, parameters were calculated from the mean curve due to composite sampling.

$AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_0$ = initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL = clearance after IV administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; OVX = ovariectomized; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; $V_{ss}$ = volume of distribution at steady-state; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | CL or CL/F (mL/hr/kg) | AR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105776 (romosozumab) | Monkey | M, F | 5/sex/ group | 10 | SC | 1 | 48 (24-72) | 67.5 (22.2) | -- | 8270 (2540) | -- | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | 22 | 24 (24-48) | 205 (82) | -- | 23800 (10500) | 100 | -- | 3.06 (1.61) |
| | | | | 30 | SC | 1 | 48 (24-72) | 289 (56) | -- | 37800 (5900) | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | 22 | 24 (24-96) | 569 (125) | -- | 77200 (21800) | 114 | -- | 2.05 (0.57) |
| | | | | 300 | SC | 1 | 48 (24-72) | 2500 (660) | -- | 304000 (46000) | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | 22 | 48 (24-72) | 5180 (720) | -- | 645000 (101000) | 144 | -- | 2.17 (0.55) |
| | | | | 300 | IV | 1 | NA | 5910 (1600) | -- | 407000 (75000) | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | IV | 22 | NA | 7630 (1310) | -- | 588000 (163000) | 149 | -- | 1.43 (0.22) |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_0$ = initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL = clearance after IV administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | CL or CL/F (mL/hr/kg) | AR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105779 (romosozumab) | Monkey | F | 3/ group | 30 | SC | 1 | 72 (48-72) | 221 (6) | -- | 29600 (2100) | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | 8 | 72 (72-170) | 353 (20) | -- | 43400 (3300) | -- | -- | 1.47 (0.06) |
| | | | | 100 | SC | 1 | 48 (48-48) | 979 (NC) | -- | 121000 (NC) | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | 8 | 48 (48-72) | 1270 (140) | -- | 140000 (63000) | -- | -- | 1.44 (NA) |
| | | | | 300 | SC | 1 | 48 (48-72) | 2400 (1210) | -- | 295000 (150000) | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | 8 | 48 (24-48) | 3800 (1860) | -- | 487000 (255000) | -- | -- | 1.65 (0.14) |
| | | | | 300 | IV | 1 | NA | 5180 (480) | -- | 413000 (55000) | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | IV | 8 | NA | 7290 (1010) | -- | 597000 (NC) | -- | -- | 1.30 (NC) |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_0$ = initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL = clearance after IV administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | N | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•μg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•μg/mL) | CL/F (mL/hr/kg) | MRT (hr) | AR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105876 | Monkey | F | 3/ group | 3 | SC | 1 | 45 (45-93) | 17.7 (0.6) | 40.7 (12.6) | -- | 2570 (440) | 1.19 (0.20) | 105 (19) | -- |
| (romosozumab) | | | | 3 | SC | 29 | 45 (45-93) | 14.2 (2.3) | 36.0 (11.4) | -- | 1690 (280) | 1.80 (0.30) | 90.2 (17.2) | 0.700 (0.062) |
| | | | | 10 | SC | 1 | 45 (45-93) | 79.9 (6.3) | 51.1 (6.6) | -- | 13600 (1400) | 0.739 (0.074) | 134 (19) | -- |
| | | | | 10 | SC | 29 | 45 (45-93) | 60.0 (3.3) | 44.1 (3.3) | -- | 9890 (1330) | 1.02 (0.13) | 122 (19) | 0.726 (0.019) |
| | | | | 30 | SC | 1 | 45 (45-93) | 210 (18) | 71.4 (21.0) | -- | 54300 (6600) | 0.559 (0.071) | 190 (27) | -- |
| | | | | 30 | SC | 29 | 93 (93-93) | 163 (30) | 58.1 (20.1) | -- | 36600 (14700) | 0.949 (0.488) | 163 (49) | 0.659 (0.213) |
| 105908 | Rat | M, F | 3/sex/ time point | 10 | SC | 1 | 72 | 46.4 | -- | 5400 | -- | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 10 | SC | 22 | 72 | 55.7 | 61.6 | 5960 | 7640 | -- | -- | 1.10 |
| | | | | 100 | SC | 1 | 96 | 519 | -- | 66400 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | 22 | 48 | 1190 | 75.5 | 147000 | 363000 | -- | -- | 2.22 |
| | | | | 300 | SC | 1 | 96 | 1160 | -- | 157000 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | 22 | 48 | 1540 | 81.0 | 176000 | 360000 | -- | -- | 1.12 |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range). For select rat studies, parameters were calculated from the mean curve due to composite sampling.

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; F = female; IV = intravenous; M = male; MRT = mean residence time; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_0$ or $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•μg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•μg/mL) | CL or CL/F (mL/hr/kg) | AR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105909 | Rat | M, F | 4/sex/ group/ time point | 30 | SC | 1 | 72 | 204 | -- | 24400 | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 30 | SC | 8 | 72 | 315 | -- | 41700 | -- | -- | 1.71 |
| | | | | 100 | SC | 1 | 72 | 504 | -- | 68400 | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | 8 | 72 | 855 | -- | 107000 | -- | -- | 1.56 |
| | | | | 300 | SC | 1 | 48 | 1150 | -- | 158000 | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | 8 | 48 | 2090 | -- | 254000 | -- | -- | 1.6 |
| | | | | 300 | IV | 1 | NA | 6760 | -- | 437000 | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | IV | 8 | NA | 7990 | -- | 608000 | -- | -- | 1.39 |
| 107425 | Rat | M, F | 2/sex/ group/ time point | 3 | SC | 1 | 72 | 15.8 | -- | 1420 | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 3 | SC | 85 | 72 | 13.3 | -- | 753 | -- | -- | 0.529 |
| | | | | 3 | SC | 183 | 72 | 15.9 | NC | 931 | -- | -- | 0.654 |
| | | | | 10 | SC | 1 | 72 | 64.9 | -- | 6930 | -- | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | 85 | 48 | 88.5 | -- | 9950 | -- | -- | 1.44 |
| | | | | 10 | SC | 183 | 48 | 92.4 | 59.5 | 10700 | -- | -- | 1.54 |
| | | | | 100 | SC | 1 | 72 | 684 | -- | 80500 | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | 85 | 48 | 1110 | -- | 156000 | -- | -- | 1.94 |
| | | | | 100 | SC | 183 | 96 | 776 | 84.0 | 94400 | -- | -- | 1.17 |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range). For select rat studies, parameters were calculated from the mean curve due to composite sampling.

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_0$ = initial concentration after IV administration; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL = clearance after IV administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; F = female; IV = intravenous; M = male; NC = not calculated; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•μg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•μg/mL) | CL/F (mL/hr/kg) | AR | $C_{min}$ (μg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 107426 | Monkey | M, F | 4/sex/ group | 3 | SC | 1 | 48 (24-72) | 29.5 (5.04) | -- | 3060 (261) | -- | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 3 | SC | 176 | 48 (24-72) | 30.6 (5.36) | 90.7 (28.3) | 3490 (722) | 4700 (733) | -- | 1.12 | -- |
| | | | | 10 | SC | 1 | 48 (48-72) | 107 (16.6) | -- | 13100 (1980) | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | 176 | 48 (2-72) | 139 (27.0) | 73.7 (45.7) | 17100 (1920) | 32200 (9870) | -- | 1.28 | -- |
| | | | | 100 | SC | 1 | 48 (24-96) | 1590 (346) | -- | 178000 (30500) | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | 176 | 24 (24-48) | 2280 (249) | 116 (56.0) | 301000 (45700) | 511000 (86900) | -- | 1.74 | -- |
| 107895 | Rat | M, F | 54-60 /sex /group | 3 | SC | 92 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 7.29[a] |
| (romosozumab) | | | | 10 | SC | 92 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 77.1[a] |
| | | | | 50 | SC | 92 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 713[a] |
| 107899 | Rat | F | 10-15/ group | 3 | SC | 64 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 21.4 (11.5) |
| (romosozumab) | | | | 3 | SC | 365 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 44.3 (18.8) |
| | | | | 10 | SC | 64 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 175 (60.3) |
| | | | | 10 | SC | 365 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 169 (66.9) |
| | | | | 50 | SC | 64 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 793 (306) |
| | | | | 50 | SC | 365 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 837 (278) |



[a] The mean serum concentration value in male and female animals combined is presented.

Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range). For select rat studies, parameters were calculated from the mean curve due to composite sampling.

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; $C_{min}$ = concentration at the end of the dosing interval; F = female; IV = intravenous; M = male; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{last}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | CL/F (mL/hr/kg) | AR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 107903 | Monkey | F | 6-15/ group | 3 | SC | 1 | 48 (24-72) | 23.0 (1.26) | -- | 2930 (242) | -- | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 3 | SC | 71 | 60 (8.0-96) | 29.2 (4.80) | -- | 4030 (912) | -- | -- | -- | 1.38 (0.342) |
| | | | | 3 | SC | 183 | 60 (48-72) | 29.8 (8.56) | -- | 3670 (1210) | -- | -- | -- | 1.26 (0.417) |
| | | | | 3 | SC | 365 | 24 (8.0-96) | 32.3 (9.93) | -- | 4130 (1520) | -- | -- | -- | 1.42 (0.574) |
| | | | | 30 | SC | 1 | 48 (24-96) | 295 (34.8) | -- | 38900 (4060) | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | 71 | 24 (8.0-72) | 520 (61.7) | -- | 70600 (8740) | -- | -- | -- | 1.83 (0.301) |
| | | | | 30 | SC | 183 | 48 (24-96) | 449 (75.0) | -- | 61000 (12800) | -- | -- | -- | 1.59 (0.368) |
| | | | | 30 | SC | 365 | 24 (24-72) | 538 (99.3) | -- | 70800 (13600) | -- | -- | -- | 1.85 (0.453) |
| | | | | 30 | SC | 1 | 48 (24-48) | 295 (43.0) | -- | 37900 (5180) | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | 71 | 24 (8.0-48) | 502 (88.2) | -- | 68400 (13800) | -- | -- | -- | 1.80 (0.255) |
| | | | | 30 | SC | 183 | 24 (24-48) | 494 (158) | -- | 62400 (20400) | -- | -- | -- | 1.64 (0.485) |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{last}$ = area under the curve from time 0 to the last quantifiable timepoint; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; F = female; IV = intravenous; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | CL/F (mL/hr/kg) | AR | $C_{min}$ (µg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 115776 | Rat | M, F | 9-50/sex/ group | 3 | SC | 29 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 2.41 (1.36) |
| (romosozumab) | | | | 3 | SC | 85 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 4.39 (3.51) |
| | | | | 3 | SC | 183 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 8.07 (4.61) |
| | | | | 50 | SC | 29 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 336 (138) |
| | | | | 50 | SC | 85 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 512 (210) |
| | | | | 50 | SC | 183 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 364 (90.0) |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; $C_{min}$ = concentration at the end of the dosing interval; F = female; IV = intravenous; M = male; NC = not calculated; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

反復投与トキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | CL/F (mL/hr/kg) | AR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 117870 | Rabbit | F | 4/ group | 10 | SC | 1 | 72 (48-72) | 122 (12.2) | -- | 16500 (1460) | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 10 | SC | 22 | 36 (24-48) | 56.5 (66.3) | -- | 5860 (8930) | -- | -- | 0.4 |
| | | | | 30 | SC | 1 | 72 (48-120) | 392 (26.8) | -- | 51400 (3100) | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | 22 | 24 (24-48) | 59.0 (59.0) | -- | 4420 (5380) | -- | -- | 0.1 |
| | | | | 100 | SC | 1 | 132 (72-144) | 951 (43.5) | -- | 133000 (5620) | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | 22 | 60 (48-72) | 1430 (1510) | -- | 183000 (211000) | -- | -- | 1.4 |
| | | | | 300 | SC | 1 | 60 (48-144) | 2890 (718) | -- | 398000 (86400) | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | 22 | 48 (24-48) | 662 (694) | -- | 45600 (55900) | -- | -- | 0.1 |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; $C_{min}$ = concentration at the end of the dosing interval; F = female; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

妊娠又は授乳動物におけるトキシコキネティクス

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{0-168}$ or $AUC_{0-144}$ (hr•µg/mL) | AR | $C_{min}$ (µg/mL) | Concentration (ng/mL) | Fetal to Maternal % Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 108057 (romosozumab) | Rat | F | 4/group/ timepoint | 30 | SC | DG 6 | -- | 145 | 17000 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | DG 13 | -- | 184 | 15800 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 30 | SC | Fetal, Day 19 | -- | -- | -- | -- | -- | 16100 | 80.0 |
| | | | | 30 | SC | Maternal, Day 19 | -- | -- | -- | -- | -- | 30300 | |
| | | | | 100 | SC | DG 6 | -- | 418 | 52000 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | DG 13 | -- | 492 | 53300 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | Fetal, Day 19 | -- | -- | -- | -- | -- | 45200 | 52.7 |
| | | | | 100 | SC | Maternal, Day 19 | -- | -- | -- | -- | -- | 177000 | |
| | | | | 300 | SC | DG 6 | -- | 914 | 115000 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | DG 13 | -- | 944 | 103000 | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Fetal, Day 19 | -- | -- | -- | -- | -- | 65800 | 36.4 |
| | | | | 300 | SC | Maternal, Day 19 | -- | -- | -- | -- | -- | 214000 | |
| 108059 (romosozumab) | Rat | F | 25/group /timepoint | 30 | SC | DG 21 | -- | -- | -- | -- | 38.8 | -- | -- |
| | | | | 100 | SC | DG 21 | -- | -- | -- | -- | 76.7 | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | DG 21 | -- | -- | -- | -- | 121 | -- | -- |



For select rat studies, parameters were calculated from the mean curve due to composite sampling.

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours (on DG 6); $AUC_{0-144}$ = area under the curve from time 0 to 144 hours (on DG 13); $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; $C_{min}$ = concentration at the end of the dosing interval; F = female; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half life; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

妊娠又は授乳動物におけるトキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | AR | $C_{min}$ (µg/mL) | Concentration (ng/mL) | Fetal to Maternal % Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 108061 | Rat | M, F | 4-24/sex/ group | 10 | SC | DG 6 | 72 (72-72) | 69.2 (11.2) | 8760 (1600) | -- | -- | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 10 | SC | DG 13 | 24 (24-24) | 49.1 (13.0) | 4750 (1250) | 0.54 | -- | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Fetal, Day 20 | -- | -- | -- | -- | -- | 3390 | 89 |
| | | | | 10 | SC | Maternal, Day 20 | -- | -- | -- | -- | -- | 3800 | |
| | | | | 60 | SC | DG 6 | 72 (24-72) | 851 (89.7) | 123000 (15000) | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | DG 13 | 24 (24-24) | 616 (82.3) | 60500 (6480) | 0.49 | -- | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Fetal, Day 20 | -- | -- | -- | -- | -- | 54200 | 79 |
| | | | | 60 | SC | Maternal, Day 20 | -- | -- | -- | -- | -- | 68900 | |
| | | | | 300 | SC | DG 6 | 72 (24-72) | 2050 (285) | 302000 (35000) | -- | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | DG 13 | 24 (0.0-24) | 1570 (101) | 180000 (16400) | 0.59 | -- | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Fetal, Day 20 | -- | -- | -- | -- | -- | 114000 | 41 |
| | | | | 300 | SC | Maternal, Day 20 | -- | -- | -- | -- | -- | 277000 | |
| | | | | 10 | SC | Female, Day 22 | -- | -- | -- | -- | 20.8 (6.49) | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Male, Day 22 | -- | -- | -- | -- | 30.0 (8.26) | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Maternal, DG 21 | -- | -- | -- | -- | 17.5 (9.60) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Female, Day 22 | -- | -- | -- | -- | 465 (115) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Male, Day 22 | -- | -- | -- | -- | 369 (74.2) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Maternal, DG 21 | -- | -- | -- | -- | 108 (57.2) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Female, Day 22 | -- | -- | -- | -- | 1290 (374) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Male, Day 22 | -- | -- | -- | -- | 798 (368) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Maternal, GD 21 | -- | -- | -- | -- | 331 (223) | -- | -- |



Values presented are mean (SD) except for $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; $C_{min}$ = concentration at the end of the dosing interval; F = female; M = male; SC = subcutaneous; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

妊娠又は授乳動物におけるトキシコキネティクス（続き）

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Dose (mg/kg) | Route | Day | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{0-168}$ (hr•µg/mL) | AR | $C_{min}$ (µg/mL) | Concentration (ng/mL) | Pup to Maternal % Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 108062 | Rat | M, F | 25 maternal/ group<br>1 pup/sex/ group | 10 | SC | Maternal, Cohabitation Day 36 | -- | -- | -- | -- | 30.4 (10.7) | -- | -- |
| (romosozumab) | | | | 10 | SC | Maternal, Lactation Period Day 21, 1-2 days postdose | -- | -- | -- | -- | 61.5 (16.8) | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Maternal, Lactation Period Day 21, 5-7 days postdose | -- | -- | -- | -- | 9.51 (4.90) | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Pups, Lactation Period Day Day 21, 1-2 days postdose | -- | -- | -- | -- | 0.449 (0.398) | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Pups, Lactation Period Day Day 21, 5-7 days postdose | -- | -- | -- | -- | 1.61 (1.31) | -- | -- |
| | | | | 10 | SC | Maternal, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 39900 | |
| | | | | 10 | SC | Male Pups, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 976 | 0.0893 |
| | | | | 10 | SC | Female Pups, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 911 | 0.0908 |
| | | | | 60 | SC | Maternal, Cohabitation Day 36 | -- | -- | -- | -- | 685 (154) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Maternal, Lactation Period Day 21, 1-2 days postdose | -- | -- | -- | -- | 396 (117) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Maternal, Lactation Period Day 21, 5-7 days postdose | -- | -- | -- | -- | 120 (44.9) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Pups, Lactation Period Day 21, 1-2 days postdose | -- | -- | -- | -- | 171 (57.8) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Pups, Lactation Period Day 21, 5-7 days postdose | -- | -- | -- | -- | 266 (122) | -- | -- |
| | | | | 60 | SC | Maternal, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 219000 | |
| | | | | 60 | SC | Male Pups, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 217000 | 1.62 |
| | | | | 60 | SC | Female Pups, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 246000 | 1.74 |
| | | | | 300 | SC | Maternal, Cohabitation Day 36 | -- | -- | -- | -- | 1780 (590) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Maternal, Lactation Period Day 21, 1-2 days postdose | -- | -- | -- | -- | 1610 (252) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Maternal, Lactation Period Day 21, 5-7 days postdose | -- | -- | -- | -- | 539 (111) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Pups, Lactation Period Day 21, 1-2 days postdose | -- | -- | -- | -- | 680 (274) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Pups, Lactation Period Day 21, 5-7 days postdose | -- | -- | -- | -- | 963 (309) | -- | -- |
| | | | | 300 | SC | Maternal, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 1240000 | |
| | | | | 300 | SC | Male Pups, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 727000 | 0.855 |
| | | | | 300 | SC | Female Pups, Day 21 | -- | -- | -- | -- | -- | 813000 | 0.947 |



Values are presented as mean (SD).

AR = accumulation ratio; $AUC_{0-168}$ = area under the curve from time 0 to 168 hours; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; $C_{min}$ = concentration at the end of the dosing interval; F = female; IV = intravenous; M = male; SC = subcutaneous; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.

## 表 14　非臨床試験におけるロモソズマブ（AMG 785）の PK 又は TK パラメータの平均値（SD）の要約（続き）

その他の薬物動態試験

| Study (molecule) | Species | Sex | n | Formulation | Dose (mg/kg) | Route | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (µg/mL) | DN $C_{max}$ (µg/mL)/(mg/kg) | $AUC_{last}$ (hr•µg/mL) | DN $AUC_{last}$ (hr•µg/mL)/(mg/kg) | $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL) | DN $AUC_{inf}$ (hr•µg/mL)/(mg/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 113155 (romosozumab) | Monkey | M | 9-10/ group | FIH Formulation | 3 | SC | 48 (24-72) | 26.4 (3.9) | 8.81 (1.29) | 3330 (620) | 1110 (200) | 3330 (620) | 1110 (200) |
| | | | | CPD Formulation | 2.75 | SC | 24 (8-48) | 23.6 (3.5) | 8.59 (1.26) | 2760 (280) | 1000 (110) | 2770 (280) | 1010 (100) |



Values presented are mean (SD) with the exception of $t_{max}$, which is presented as median (range).

AR = accumulation ratio; $AUC_{last}$ = area under the curve from time 0 to the last quantifiable timepoint; $AUC_{inf}$ = area under the curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum concentration after SC administration; DN = dose normalized; M = male; SC = subcutaneous; $t_{max}$ = time of maximum concentration after SC administration; -- = not reported.