目次

1. 背景及び概観 3
1.1 ロモソズマブの原薬及び製剤 3
1.1.1 ロモソズマブ原薬の開発 4
1.1.2 ロモソズマブ製剤の開発 5
1.2 ロモソズマブの臨床生物薬剤学プログラム 5
1.3 分析法の概括評価 9
1.3.1 血清中ロモソズマブ濃度 9
1.3.2 血清中スクレロスチン濃度 9
1.3.3 薬物動態パラメータ 10
1.3.4 薬力学評価 10
1.3.5 抗ロモソズマブ抗体検出法 10
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 20[redacted]0277 試験 12
2.1.1 標題 12
2.1.2 試験の目的及びデザイン 12
2.1.3 結果 12
2.1.4 結論 16
2.2 20[redacted]0197 試験 16
2.2.1 標題 16
2.2.2 試験の目的及びデザイン 16
2.2.3 結果 17
2.2.4 結論 20
2.3 20[redacted]1180 試験 21
2.3.1 標題 21
2.3.2 試験の目的及びデザイン 21
2.3.3 結果 21
2.3.4 結論 24
2.4 20[redacted]0418 試験 24
2.4.1 標題 24
2.4.2 試験の目的及びデザイン 24
2.4.3 結果 25
2.4.4 結論 29
2.5 20[redacted]0274 試験 29
2.5.1 標題 29
2.5.2 試験の目的及びデザイン 29
2.5.3 結果 30
2.5.4 結論 32
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 33
4. 参考文献 37
5. 付録 38
5.1 試験の表 38

略語一覧

略号又は用語	定義／説明
AI	autoinjector（オートインジェクター）
AMG785	romosozumab（ロモソズマブ）
ARI	Amgen Rhode Island
ATO	Amgen Thousand Oaks
AUC	area under the serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}57days}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 57 days（0 時間から 57 日までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable sample（0 時間から定量可能最終時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
BMD	bone mineral density（骨密度）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects（有害事象共通用語規準）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
[redacted]	[redacted]
ECG	electrocardiograph（心電図）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫測定法）
EOS	end of study（試験終了時）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
P1NP	procollagen type 1 amino terminal propeptide（Ｉ型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PFS	pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ）
QM	once a month（月 1 回）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
serum CTX or sCTX	serum C-telopeptide（血清中Ｉ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
t_{max}	time to achieve maximum observed serum concentration（最高血清中濃度到達時間）

1. 背景及び概観

ロモソズマブは、男性及び閉経後女性の骨粗鬆症治療のため皮下（SC）投与剤として開発が進められている、抗スクレロスチン・ヒト化モノクローナル抗体である。ロモソズマブはスクレロスチンに結合・阻害し、それにより骨芽細胞の分化及び活性を促進して、骨形成、骨密度（BMD）及び骨強度を増加するようにデザインされている。ロモソズマブの申請用法・用量は、210 mg の月 1 回（QM）皮下投与である。ロモソズマブ 90 mg/mL を含有する単回使用プラスチック [redacted]（[redacted]）樹脂製プレフィルドシリンジ（PFS）を市販する予定である。

本概要には、臨床開発プログラム全般を支持するため健康被験者を対象に実施された、ロモソズマブの臨床生物薬剤学試験から得られた情報を示す。また、ロモソズマブとスクレロスチンの測定のための薬物動態学的分析法の概要も示す。さらに、2 種の濃度のロモソズマブ製剤（70 mg/mL PFS と 90 mg/mL PFS）の同等／同質性を示すために実施した臨床試験（20[redacted]0277 試験）の概要、並びに初期臨床試験にて使用された原薬（Amgen Thousand Oaks［ATO］にて生産）と市販予定製剤用の原薬（Amgen Rhode Island［ARI］にて生産）との間の同等／同質性を示すために実施した臨床試験（20[redacted]0197 試験）の概要も示す。さらに、2 種の異なる製造工程（工程 1 及び工程 2）で製造されたロモソズマブ原薬の臨床プロファイルも検討した（20060326 試験）。様々な原薬及び製剤に関する全ての同等／同質性試験の概要を、表 1 に示す。PFS 及びオートインジェクター（AI）の剤形の比較も行ったが、当該製造販売承認申請において、ロモソズマブの AI の承認申請は行わない。

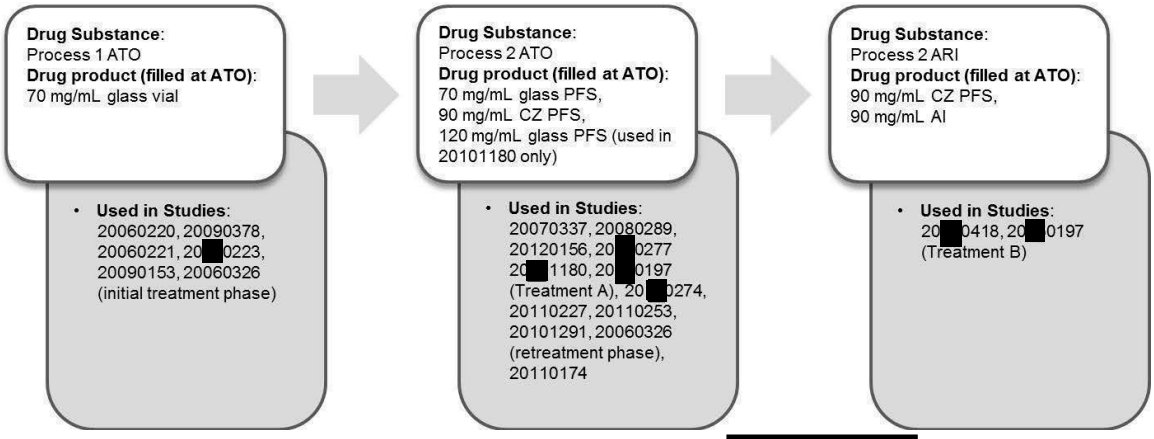
閉経後骨粗鬆症女性の腰椎 BMD のベースラインからの変化率の比較に基づく、90 mg/mL と 70 mg/mL の濃度製剤との間の非劣性を検討した臨床試験を、モジュール 2.7.3 第 2.2.3 項で考察している。

各試験で使用した免疫原性測定法（抗ロモソズマブ抗体に関する免疫学的測定法及び中和抗体に関する細胞を用いた測定法を含む）の詳細を、Integrated Immunogenicity Report（モジュール 5 第 5.3.5.3 項）に示す。

1.1 ロモソズマブの原薬及び製剤

臨床プログラムで使用されたロモソズマブ原薬及び製剤の要約を表 12 及び図 1 に示し、原薬及び製剤の全ての同等／同質性試験の概要を表 1 に示す。ロモソズマブ原薬の開発及びロモソズマブ製剤の開発を、それぞれ第 1.1.1 項及び第 1.1.2 項に示す。

図 1　臨床プログラムで使用した工程、製造施設及び剤形



AI = autoinjector; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; [redacted]; PFS = prefilled syringe.
Note: The sponsor is not seeking marketing authorization for the AI presentation of romosozumab in this marketing application.

1.1.1　ロモソズマブ原薬の開発

ロモソズマブはスクレロスチンに対する完全長の免疫グロブリンである。ロモソズマブ原薬は当初、ATO にて工程 1（ATO）と称する製造工程を用いて製造された。工程 1（ATO）に由来する原薬は、初期の第 I 相臨床試験（20060220、20090378、20060221、20[redacted]0223 及び 20090153 試験）並びに第 II 相 20060326 試験の前半の投与期間（24 カ月間）において使用された（表 12）。工程開発の一環としてロモソズマブ原薬の製造工程は改良され、工程の堅牢性及び市販時の適合性を最適化され、これを工程 2 とした。この工程間の分析的な同等／同質性が示されており、この詳細を 3.2.S.2.6（原薬の同等性–工程 1［ATO］と工程 2［ATO］）に示す。工程 2 によるロモソズマブ原薬の製造は ATO にて 2kL の臨床スケールで開発され、その原薬を第 III 相臨床試験（20070337、20080289、20110174 及び 20120156 試験）、生物学的同等性試験（20[redacted]0277、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0197 試験）、第 I 相及び第 II 相試験（20[redacted]0274、20110227、20110253、20101291 試験）、第 II 相試験（20060326 試験）の 12 カ月間再投与期間（表 12）において使用した。

市販製剤用原薬は今後、ARI において工程 2（15 kL スケール）により製造される予定であり、また分析の結果、第 III 相主要試験で使用された工程 2（ATO）原薬（2 kL スケール）と同等／同質性が確認されている。分析的な同等／同質性の詳細を、3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－工程 2［ATO］と工程 2［ARI］）に示す。工程 2（15kL スケール）を用いて ARI にて製造され、市販製剤に使用される予定の原薬を、20[redacted]0418 試験の両投与群において使用した。ATO と ARI にて製造された工程 2 原薬の薬物動態プロファイルは、生物学的同等性（20[redacted]0197）試験において同等であることが確認された（第 2.2 項）。

ロモソズマブ原薬の製造工程の開発経緯は、3.2.S.2.6（製造工程の開発の経緯）に詳述する。工程 1 原薬と工程 2 原薬の分析的な同等／同質性は、3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－概要）及び 3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－工程 1［ATO］と工程 2［ATO］）に詳述する。開発を通した同等／同質性を示すための全体的な戦略は、日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等／同質性評価（Q5E; ICH 2004）」の考察に基づいた。ロモソズマブ臨床開発プログラムに使用したロットは、3.2.P.2.3（ロットの履歴－治験用）に記載する。

1.1.2 ロモソズマブ製剤の開発

市販製剤は、ロモソズマブ 90 mg/mL を含有する単回使用 PFS の予定である。初期臨床試験用に開発されたロモソズマブ製剤は、化学的及び物理的分解の可能性を最小限に抑えるため、冷凍された液体として[redacted]バイアル入りで提供された。この冷凍された液体の構成成分は、ロモソズマブ（工程 1 原薬含有）70 mg/mL、10 mM [redacted]、[redacted]、[redacted] であった（pH[redacted]）。各滅菌済みバイアルに 1 mL 投与可能な目標容量まで充填し、単回使用とした。

第 III 相試験及び市販製剤用を想定し、2~8℃の保存条件下で安定な液剤を開発した。液体製剤（全て工程 2 原薬を含む）をロモソズマブ 70 mg/mL 又は 120 mg/mL を含有する単回使用[redacted]シリンジ、又はロモソズマブ 90 mg/mL を含有する単回使用プラスチック[redacted]樹脂製シリンジとして、様々な容量で充填した。充填容量は各濃度に対して調整し、210 mg の固定用量を 3 本の皮下投与（70 mg/mL）あるいは 2 本の皮下投与（90 mg/mL 又は 120 mg/mL）により投与できるようにした。ただし 120 mg/mL 製剤の開発は、20[redacted]1180 試験での評価により中止された。70 mg/mL PFS、90 mg/mL PFS 及び 120 mg/mL PFS は、全て 55 mM [redacted]、13 mM [redacted]、[redacted]、[redacted] で調製された（最終 pH[redacted]）。開発中に使用した製剤を、表 12 に一覧とする。

市販製剤の開発を目的として、pH、緩衝液濃度、添加剤の種類（等張化剤、粘度調整剤、非イオン性界面活性剤等）、添加剤濃度及びタンパク質濃度に応じた製品品質特性を評価する試験を行った。これらの試験は 3.2.P.2.2（製剤設計［90 mg/mL PFS］）で論じている。

様々な製造施設で生産された製剤の分析的な同等／同質性を検討し、その詳細を 3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－90 mg/mL [redacted] PFS ATO DS［ATO］と 90 mg/mL [redacted] PFS ARI DS［ARI］）及び 3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－90 mg/mL [redacted] PFS［ATO］と 90 mg/mL [redacted] PFS［Patheon］）に示す。異なる剤形の分析的な同等／同質性を検討し、その詳細を 3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－バイアル［ATO］と PFS［ATO］）及び 3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－70 mg/mL [redacted] PFS［ATO］と 90 mg/mL [redacted] PFS［ATO］）に示す。

1.2 ロモソズマブの臨床生物薬剤学プログラム

本項に要約している製造工程、製造施設、製剤及び剤形（バイアルから PFS 及び[redacted]製 PFS から[redacted]樹脂製 PFS）の変更が製品の品質に影響していないことを確認するため、Amgen 社はいくつかの同等／同質性試験を実施した（表 1）。これらの評価には、生化学及び生物物理学的検討、ラットを用いた非臨床局所刺激性試験（モジュール 2.4 第 4.6 項）、サルを用いた非臨床薬物動態試験（113155 試験。モジュール 2.4 及びモジュール 2.6.4）、臨床生物薬剤学プログラム（本概要に記載）、ならびに臨床試験からのデータに基づく母集団薬物動態モデル（共変量として原薬の製造工程を含む）（母集団薬物動態解析［119384A 試験］）が含まれた。各変更における同等／同質性試験の全般的説明及び根拠、並びに原薬及び製剤に関する分析的な同等／同質性評価を、それぞれ 3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－概要）及び 3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－概要）に示す。

表 1　本申請に含まれている同等／同質性性試験、非臨床データ及び臨床データの概要

Comparison	Comparability Assessment
A comparison of Process 1 DS manufactured at the 2 kL scale at ATO and the Process 2 DS manufactured at the 2 kL scale at ATO	Analytical comparability: 3.2.S.2.6 (Product Comparability - Process 1 [ATO] to Process 2 [ATO]) Nonclinical local tolerance Studies: モジュール 2.4 第 4.6 項 (106718, 112795, and 113324) Nonclinical PK Study 113155 Safety/Efficacy Study 20060326 Across-Phase 1 Studies Comparison (表 7) Population PK Analysis (Study 119384A)
A comparison of the [redacted] vial and [redacted] PFS drug product presentations	Analytical comparability: 3.2.P.2.3 (Product Comparability - Vial [ATO] to PFS [ATO])
A comparison of the 70-mg/mL (2 kL scale at ATO) and 90-mg/mL (2 kL scale at ATO) romosozumab concentrations in PFS	Analytical comparability: 3.2.P.2.3 (Product Comparability – 70 mg/mL [redacted] PFS [ATO] to 90 mg/mL [redacted] PFS [ATO]). Clinical Bioequivalence Study 20[redacted]0277 Clinical Noninferiority Study 20120156
A comparison of DS manufactured at the 2 kL scale at ATO using Process 2 and DS manufactured at the 15 kL scale at ARI using Process 2	Analytical comparability: 3.2.P.2.3 (Product Comparability – 90 mg/mL [redacted] PFS ATO DS [ATO] to 90 mg/mL [redacted] PFS ARI DS [ARI]) Clinical Bioequivalence Study 20[redacted]0197

ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; [redacted]; DS = drug substance; SC = subcutaneous; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic.

骨粗鬆症を対象とした第 III 相主要試験（20070337、20080289 及び 20110174 試験）では、工程 2（ATO）原薬を含む 70 mg/mL の[redacted]製 PFS 製剤を使用した。市販予定の剤形は、工程 2（ARI）原薬を含むロモソズマブ 90 mg/mL の [redacted] 樹脂製 PFS 製剤である。以下の単回投与無作為化薬物動態同等性試験 2 試験は、70 mg/mL [redacted]製 PFS 製剤（工程 2［ATO］）を使用した第 III 相試験のデータと 90 mg/mL プラスチック [redacted] 樹脂製 PFS（工程 2［ARI］）市販剤形をブリッジングするために実施した。

- 20[redacted]0277 試験：ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後の薬物動態プロファイルを、70 mg/mL 濃度（工程 2［ATO］）の 1.0 mL PFS を 3 本投与したときと、90 mg/mL 濃度（工程 2［ATO］）の 1.17 mL PFS を 2 本投与したときで比較した。この試験から、2 種の濃度製剤の薬物動態生物学的同等性が示された。
- 20[redacted]0197 試験：90 mg/mL 濃度のロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与（1.17 mL PFS を 2 本投与）したときの薬物動態プロファイルを、ATO（工程 2、2 kL スケール）で生産された原薬を用いた場合と ARI（工程 2、15 kL スケール）の場合を比較した。本試験から、2 施設で製造された原薬の薬物動態生物学的同等性が示された。

さらに、第 III 相非劣性試験（20120156 試験）において、70 mg/mL [redacted]製 PFS と 90 mg/mL [redacted] 樹脂製 PFS の剤形を比較した（いずれにも工程 2［ATO］の原薬が含まれた）。本試験の結果、閉経後骨粗鬆症女性の腰椎 BMD のベースラインからの変化率の比較に基づくと、90 mg/mL 濃度として月 1 回 6 カ月間皮下投与したロモソズマブ 210 mg の、70 mg/mL 濃度として投与したときに対する非劣性が示された。本試験の説明及び結果は、モジュール 2.7.3 第 2.2.3 項で考察している。

このほか、臨床生物薬剤学プログラムには健康被験者を対象とした無作為化単回投与並行群間生物学的同等性試験 2 試験と、健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験 1 試験が含まれた：

- 20[redacted]1180 試験：ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後の薬物動態プロファイルを、70 mg/mL 濃度の 1.0 mL PFS を 3 本投与したときと、120 mg/mL 濃度の 0.88 mL PFS を 2 本投与したときで比較した。2 種の濃度製剤は生物学的に同等ではなく、120 mg/mL 製剤の開発は中止された。
- 20[redacted]0418 試験：ロモソズマブ 210 mg を 90 mg/mL 濃度の 1.17 mL の 2 回投与として単回皮下投与した後の薬物動態プロファイルを、PFS を用いた場合と AI の場合を比較した。本試験から、2 種の剤形の薬物動態生物学的同等性が示されたが、本製造販売承認申請においては、AI の剤形の承認申請を行わない。
- 20[redacted]0274 試験：健康被験者にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後の薬物動態プロファイルを、3 mL（70 mg/mL）単回皮下投与したときと、1 mL（70 mg/mL）の PFS で 3 本投与したときで比較した。この 2 種の投与法の薬物動態プロファイルは、類似していることが示された。本試験は、生物学的同等性を検証するようデザインされていなかった。本製造販売承認申請では、70 mg/mL 製剤の承認申請を行わない。

これら試験の概要を表 2 に示す。本製造販売承認申請に示した、各臨床試験で使用した剤形を表 12 に示す。ロモソズマブ 70 mg/mL を含むバイアルは、ロモソズマブの開発初期の第 I 相及び第 II 相試験においてのみ使用した。このバイアルは現在、商品化を予定していない。

表 2　ロモソズマブの生物薬剤学試験のデザイン

Protocol No.	Study Objectives	Study Design and Type of Control	Test Products; Dosage Regimens; Route of Administration	Drug Product Presentation (Drug Substance Process and manufacturing site)	No. Subjects Enrolled (No. Subjects Exposed to Romosozumab)	Key Entry Criteria	Duration of Study
20[redacted]0277 Synopsis モジュール 2.7.6 第 2.7.6.1 項	Compare PK of romosozumab 70 mg/mL PFS to 90 mg/mL PFS	Phase 1, randomized, open-label, single dose	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, either as 3 x 1.0-mL injections of 70 mg/mL, or 2 x 1.17-mL injections of 90 mg/mL	70 mg/mL [redacted] PFS (Process 2 ATO) 90 mg/mL [redacted] resin PFS (Process 2 ATO)	172 (87 [70 mg/mL], 85 [90 mg/mL])	Healthy volunteers, 18 to 65 yrs	85 days
20[redacted]0197 Synopsis モジュール 2.7.6 第 2.7.6.2 項	Compare PK of romosozumab DS produced by Process 2 (2 kL scale) at ATO to that produced by Process 2 (15 kL scale) at ARI	Phase 1, randomized, open-label, single dose	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, as 2 x 1.17-mL injections, using 90-mg/mL concentration with DS produced at either ATO or ARI	90 mg/mL [redacted] resin PFS (Process 2 ATO and Process 2 ARI)	188 (96 [ATO], 92 [ARI])	Healthy volunteers, 18 to 65 yrs	85 days (Primary analysis 57 days)
20[redacted]1180 Synopsis モジュール 2.7.6 第 2.7.6.3 項	Compare PK of romosozumab 70 mg/mL PFS to 120 mg/mL PFS	Phase 1, randomized, open-label, single dose	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, either as 3 x 1.0-mL injections of 70 mg/mL, or 2 x 0.88-mL injections of 120 mg/mL	70 mg/mL [redacted] PFS (Process 2 ATO) 120 mg/mL [redacted] PFS (Process 2 ATO)	140 (70 [70 mg/mL], 70 [120 mg/mL[a]])	Healthy volunteers, 18 to 65 yrs	85 days
20[redacted]0418 Synopsis モジュール 2.7.6 第 2.7.6.4 項	Compare PK of romosozumab 90 mg/mL PFS to 90 mg/mL AI	Phase 1, randomized, open-label, single dose	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, as 2 x 1.17-mL injections, using either a PFS or AI	90 mg/mL [redacted] resin PFS (Process 2 ARI)	145 (71 [PFS], 74 [AI])	Healthy volunteers, 18 to 65 yrs	85 days
20[redacted]0274 Synopsis モジュール 2.7.6 第 2.7.6.5 項	Compare PK of romosozumab (70 mg/mL) single 3-mL infusion to three 1-mL PFS injections	Phase 1, randomized, open-label, single dose	Romosozumab, 210 mg SC, single dose Cohort 1: a single 3-mL infusion (750 µL/min) or three 1-mL PFS injections Cohort 2: a single 3-mL infusion (3000 µL/min)	70 mg/mL [redacted] PFS (Process 2 ATO)	62 (Cohort 1: 40 [750 µL/min] 10 [PFS] Cohort 2: 12 [3000 µL/min])	Cohort 1: Healthy volunteers, 19 to 65 yrs Cohort 2: Women 55 to 85 yrs	57 days

AI = autoinjector; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; BMD = bone mineral density; [redacted]; DS = drug substance; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

[a] Includes 1 subject who was randomized to the 70-mg/mL group but received romosozumab 120-mg/mL in error.

1.3 分析法の概括評価

1.3.1 血清中ロモソズマブ濃度

血清中ロモソズマブ濃度の測定法を Amgen 社（Thousand Oaks, CA）が開発し、バリデーションを実施した（108298 試験）。これは酵素結合免疫測定法（ELISA）をベースとした測定法で、ロモソズマブの捕捉及び検出のための高度に特異的な抗イディオタイプ抗体を利用したものである。この方法は後に [redacted]（[redacted]）及び [redacted]（旧名 [redacted]; [redacted], India）に移管され、各施設で移管のためのバリデーションが行われた。

要約すると、ロモソズマブを捕捉するためマイクロプレートのウェルをマウス α ヒトロモソズマブ抗体（Clone 2.59, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA）でコーティングした。ウェルを洗浄して未結合の抗体を除去した。西洋わさびペルオキシダーゼ標識マウス α ヒトロモソズマブ抗体（Clone 2.5, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA）を用いて、捕捉したロモソズマブを検出した。

設定上の定量範囲は 50.0 ng/mL（定量下限）から 2500 ng/mL（定量上限）であった。実試料で報告された濃度は、分析において標準試料及び品質管理試料の成績が許容できること、実試料について機器反応の精度が許容できること、実試料の逆算値がバリデートされた定量範囲内に入ること、並びに試料の分析結果が分析法バリデーションによって規定された安定性の許容範囲内に入ることから、妥当であると判断された。測定の再現性を、生物学的同等性試験 4 試験を含む臨床試験（これらの試験では試料の分析を Amgen 社、[redacted] 又は [redacted]［旧名 [redacted]］で実施した）での incurred sample reanalysis において示した。

この生物学的分析に関する報告書は、個々の治験総括報告書の付録としている。各試験に使用した定量法を表 9 に、定量法の詳細を表 10 に示す。

1.3.2 血清中スクレロスチン濃度

ヒト血清中の総スクレロスチンの定量法は、Amgen（Thousand Oaks、CA）にて開発し、バリデートした。その定量法はその後 [redacted]（[redacted]、[redacted]）に移管され、パーシャルバリデーションが行われた。

ヒトスクレロスチンに対するマウスモノクローナル抗体（Clone 60F2、Amgen Inc.）を固相化抗体としてマイクロプレートをコートした。検量線試料と QC 試料は、遺伝子組み換えヒトスクレロスチンを代替マトリクス（100 µg/mL のマウス IgG を含む I-Block 緩衝液）に添加して作成し、標準血清は正常ヒト血清によって調製するか、遺伝子組み換えヒトスクレロスチンを 100%ヒト血清に添加して調製した。検量線、QC 試料、ブランク試料、試験検体はアルカリ溶液（pH >13）で処置後、緩衝液（pH 6）で中和し、プレートに添加した。検量線、QC 試料、ブランク試料、試験検体中のスクレロスチンをヒトスクレロスチンに対する固相化モノクローナル抗体（clone 60F2）で捉えた。洗浄過程後、捕捉されたスクレロスチンを検出するため、HRP（Horseradish Peroxidase）標識マウス抗スクレロスチンモノクローナル抗体（Clone Hu42F4 aka AMG 685、Amgen Inc.）をプレートに添加した。更に洗浄後、プレートを 1 倍の洗浄緩衝液で満たした。最終洗浄後、[redacted] 基質溶液 ([redacted])をプレートに加えた。HRP 存在下の基質は、固相化抗体で捕捉されたスクレロスチンの量に比例して化学発光シグナルを生じさせた。同一プレート上の検量線試料から作成

した検量線を用いて、試験検体、ブランク試料及びQC試料の相対発光単位から濃度へコンピューターソフトウエアにより変換した。検量線は、バリデートされた「Watson data reduction package」を用いて1/Yの重みによる5-PL（Auto-Estimate）回帰モデルにより作成した。

1.3.3　薬物動態パラメータ

生物学的同等性は20[redacted]1180、20[redacted]0277、20[redacted]0418及び20[redacted]0197試験における血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中濃度（C_{max}）に基づいて評価した。このAUC及びC_{max}のパラメータは、皮下投与後のロモソズマブの総曝露量及び最高血清中濃度を表すことから、主要評価項目として選択した。またロモソズマブの半減期は11日間であることからクロスオーバーデザインは現実的でないため、生物学的同等性試験には並行デザインを選択した。さらに、ロモソズマブの前曝露は免疫原性評価に影響を及ぼす可能性があった。

第II相20060326試験において、工程1（ATO）製剤と工程2（ATO）製剤を投与した被験者におけるトラフ濃度（C_{trough}）を比較検討した。相対的バイオアベイラビリティ試験（20[redacted]0274試験）では、3 mL（70 mg/mL）単回皮下投与と、1 mL（70 mg/mL）のPFSを3本投与したロモソズマブのAUC及びC_{max}を比較検討した。

個々の血清中ロモソズマブ濃度－時間データをノンコンパートメント薬物動態解析法により解析した。全ての計算には実際の投与時間とサンプル採取時間を用いた。各試験の2群間の生物学的同等性の主要解析は、薬物動態パラメータ解析対象集団で行った。C_{max}、0時間から定量可能最終時間までのAUC（AUC_{last}）及び0時間から無限大時間までのAUC（AUC_{inf}）の対数変換値を、投与群を独立変数とする一元配置分散分析（ANOVA）を用いて解析した。対数変換データを用い、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（被験製剤／対照製剤）の90%信頼区間（CI）を算出した。「Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence（FDA, 2001）」に従い、各比のCIが標準的な生物学的同等性の許容範囲（0.80~1.25）内に完全に入っていた場合は、被験製剤と対照製剤は生物学的に同等であると判定した。

1.3.4　薬力学評価

ロモソズマブ臨床試験では薬力学評価項目として、骨形成マーカーであるI型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、骨型アルカリホスファターゼ及びオステオカルシン、並びに骨吸収マーカーである血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（sCTX）及び酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5bを含めた。これらの骨代謝マーカーは標準的な臨床検査により測定した。各試験の検査業務受託機関は、個々の治験総括報告書に記載している。

一部の試験では、血清中スクレロスチン濃度の変化を副次的な薬力学評価項目とした。バリデートされた測定法を表10に示す。

1.3.5　抗ロモソズマブ抗体検出法

非臨床試験及び臨床試験で抗ロモソズマブ抗体を高感度で選択的に検出する定量法を開発し、バリデートした。すべての臨床試験において、電気化学発光（ECL）ブリッジング免疫測定法を用い

てロモソズマブに対する結合抗体が検討された。陽性あるいは反応性が確認された検体は、引き続いて ECL 競合標的結合法を用いてロモソズマブに対する中和抗体が検討された。

結合抗体の検出；

ロモソズマブに対する結合抗体の測定は、ECL ブリッジング免疫測定法により、スクリーニング測定と特異性測定の 2 段階で行った。スクリーニング測定は、結合抗体の存在を検出するために行った。スクリーニング測定で検体のシグナルノイズ比がカットオフ値より大きい場合、その特異性を確認した。特異性測定において過剰のロモソズマブの存在下シグナルが減弱した検体は、結合抗体陽性と判断した。

検体をビオチン標識ロモソズマブ及びルテニウム標識ロモソズマブと反応させると、二つの抗原結合部位により抗ロモソズマブ抗体が両標識ロモソズマブのブリッジになった抗体複合体が形成される。ビオチン標識ロモソズマブはストレプトアビジンを固相化したウェル表面に結合することにより、抗体複合体をプレート上に固定化する。トリプロピルアミン [redacted] read 緩衝液で処理し、ルテニウムとトリプロピルアミンによる酸化還元反応からの発光シグナルを [redacted] プレートリーダーで測定する。本測定法の測定感度はヒト試料で 5 ng/mL であった（Table 1、モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report）。

中和抗体の検出；

ロモソズマブとスクレロスチンの結合を阻害する能力を有する抗体（中和抗体）の測定は、ECL 競合標的結合法により、スクリーニング測定と確認測定の 2 段階で行った。スクリーニング測定は、中和抗体の存在を検出するために行った。スクリーニング測定において阻害作用が認められた場合、確認測定に供した。確認測定において過剰のロモソズマブの存在下シグナルが増加した検体は、中和抗体陽性と判断した。

検体をビオチン標識スクレロスチンとルテニウム標識ロモソズマブと反応させることにより抗体複合体を形成させ、結合抗体と同様の手順後に発光シグナルを [redacted] プレートリーダーで測定する。中和抗体はビオチン標識スクレロスチンと競合してルテニウム標識ロモソズマブと結合し、ルテニウム標識ロモソズマブとビオチン標識スクレロスチンの複合体を減少させるため、発光シグナルが減少する（スクリーニング測定で陽性）。続いて確認測定で過剰量のロモソズマブを添加すると、過剰量のロモソズマブが抗ロモソズマブ抗体と結合し、ルテニウム標識ロモソズマブとビオチン標識スクレロスチンの複合体が増加するため、発光シグナルが増加する（確認測定で陽性）。本測定法の測定感度はヒト試料で 0.75 µg/mL であった（Table 3、モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report）。

抗ロモソズマブ抗体の検出に使用した電気化学発光免疫学的測定法及び細胞を用いない競合結合測定法の説明、並びに個々の試験の結果を、Integrated Immunogenicity Report（モジュール 5 第 5.3.5.3 項）に示す。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティを裏付ける個々の試験について概説する。各試験の主要評価項目及び副次評価項目の解析結果を示す。原薬製造工程（工程 1 及び工程 2）の同等／同質性を裏付ける 20060326 試験の結果は第 3 項で考察している（本試験全体の詳細はモジュール 2.7.3 に記載している）。

主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の結果を含む試験の全概要は、モジュール 2.7.6 に、各試験の治験総括報告書はモジュール 5 第 5.3.1.2 項に記載している。抗ロモソズマブ抗体の結果は Integrated Immunogenicity Report（モジュール 5 第 5.3.5.3 項）に記載しているため、本項ではその結果を記載あるいは考察していない。

2.1 20[redacted]0277 試験

2.1.1 標題

健康被験者を対象にロモソズマブを皮下投与したときの 90 mg/mL 濃度製剤と 70 mg/mL 濃度製剤との間の生物学的同等性を評価するための非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験

2.1.2 試験の目的及びデザイン

本試験は健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験であった。被験者を次の 2 群のいずれかに無作為に割り付け、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

- A 群：70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL の PFS を 3 本投与）
- B 群：90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL の PFS を 2 本投与）

A 群、B 群とも工程 2 の ATO 原薬を使用した。本試験には無作為化時点で 18~65 歳の健康な男女を組み入れることとした。

主要目的は、第 III 相臨床試験で使用している 70 mg/mL 濃度製剤と市販予定製剤である 90 mg/mL 濃度製剤との間の薬物動態学的同等性を、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に基づいて評価することであった。副次目的は、ロモソズマブの安全性、忍容性及び免疫原性のプロファイル、並びに骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）に基づいて薬力学プロファイルの特性を明らかにすることであった。

2.1.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

計 172 例の被験者を無作為に割り付け、治験薬を投与した。そのうち 87 例は A 群（ロモソズマブ 70 mg/mL、以下 70 mg/mL 群とする）で、85 例は B 群（ロモソズマブ 90 mg/mL、以下 90 mg/mL 群とする）であった。投与を受けた被験者集団には男性が 91 例（52.9%）、女性が 81 例（47.1%）含まれた。また、ヒスパニック系／ラテン系が 47 例（27.3%）、非ヒスパニック系／非ラテン系が 125 例（72.7%）であった。被験者の大半は白人（102 例［59.3%］）で、次に多かったのが黒人（51 例［29.7%］）であった。被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 46.3（11.7）歳であった。

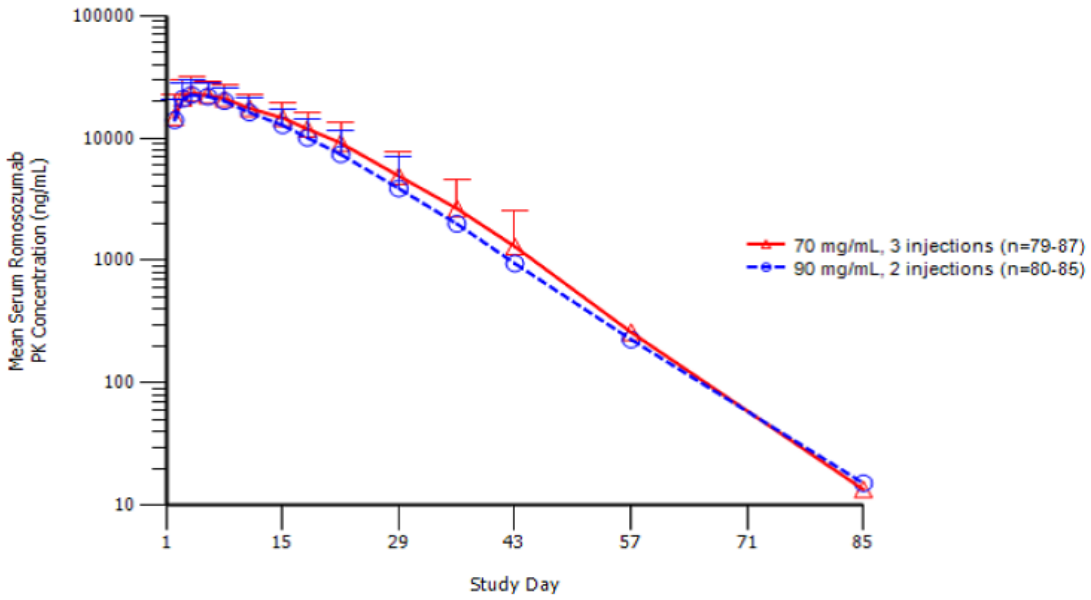
8 例（4.7%）（70 mg/mL 群 6 例［6.9%］及び 90 mg/mL 群 2 例［2.4%］）が試験を中止した。試験の中止理由で最も多かったのは同意撤回（5 例［2.9%］）であった。

薬物動態

166 例を薬物動態パラメータ解析対象集団に含め、6 例は試験を早期に中止したため本解析対象集団から除外した。2 種の濃度製剤の薬物動態パラメータを、図 2、表 3 及び表 11 に要約する。

薬物動態パラメータの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、被験製剤の 90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL PFS を 2 本投与）と対照製剤の 70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL PFS を 3 本投与）の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.99（0.91, 1.08）、0.90（0.81, 0.99）及び 0.90（0.81, 0.99）であった（表 11）。対照製剤に対する被験製剤の比の 90% CI は 3 つの薬物動態パラメータのいずれも事前に規定した 0.80~1.25 の範囲内であり、90 mg/mL 濃度製剤と 70 mg/mL 濃度製剤との間の生物学的同等性が示された。Pharmacokinetic Report を 20[redacted]0277 試験の付録 16.1.13.1 に添付している。

図 2　健康被験者に 210 mg（70 又は 90 mg/mL 濃度製剤）を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度平均値（+SD）－時間プロファイル（20[redacted]0277 試験）



PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: Figure 11-1 of Study 20[redacted]0277.

表 3　健康被験者にロモソズマブ 210 mg を 70 mg/mL 濃度製剤（1 mL PFS を 3 本投与）又は 90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL PFS を 2 本投与）で皮下投与したときの薬物動態パラメータ（20[redacted]0277 試験）

	Arithmetic Mean (SD)	
Parameter	210 mg Dose (70 mg/mL Concentration) (N = 82)	210 mg Dose (90 mg/mL Concentration) (N = 84)
t_{max}[a] (days)	3.0 (2.0 – 14)	3.0 (2.0 – 7.1)
C_{max} (ng/mL)	24200 (8260)	23600 (7080)
AUC_{last} (day•ng/mL)	434000 (155000)	391000 (160000)
AUC_{inf} (day•ng/mL)	436000 (155000)	393000 (161000)

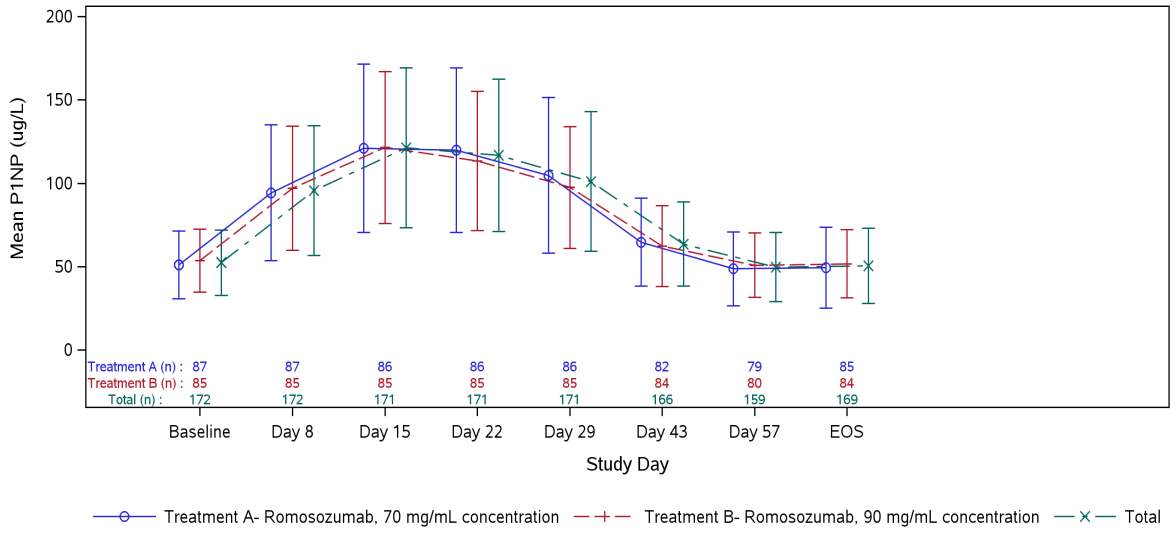
AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable sample; C_{max} = maximum observed serum concentration; PFS = pre-filled syringe; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time to achieve the maximum observed serum concentration.
[a] Time of maximum concentration reported as median and range.
Source: Table 11-1 of Study 20[redacted]0277.

薬力学

P1NP 及び sCTX の変化から、薬力学反応は各濃度製剤間で同様であることが示された。

骨形成マーカーである P1NP のベースライン平均値（SD）は、ロモソズマブ 70 mg/mL 群及び 90 mg/mL 群でそれぞれ 51.23（20.29）及び 53.78（18.89）µg/L であった。ロモソズマブ投与後、P1NP の血清中濃度は Day 43 までベースライン値に比べ上昇し、両群とも Day 15 に最高値に達した。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（SD）は、70 mg/mL 群で 144.34%（70.03%）、90 mg/mL 群で 129.30%（57.56%）であった。その後、P1NP 平均値は Day 57 までにほぼベースライン値に戻った（70 mg/mL 群及び 90 mg/mL 群の平均値［SD］はそれぞれ 48.80［22.23］及び 50.94［19.33］µg/L）（図 3）。

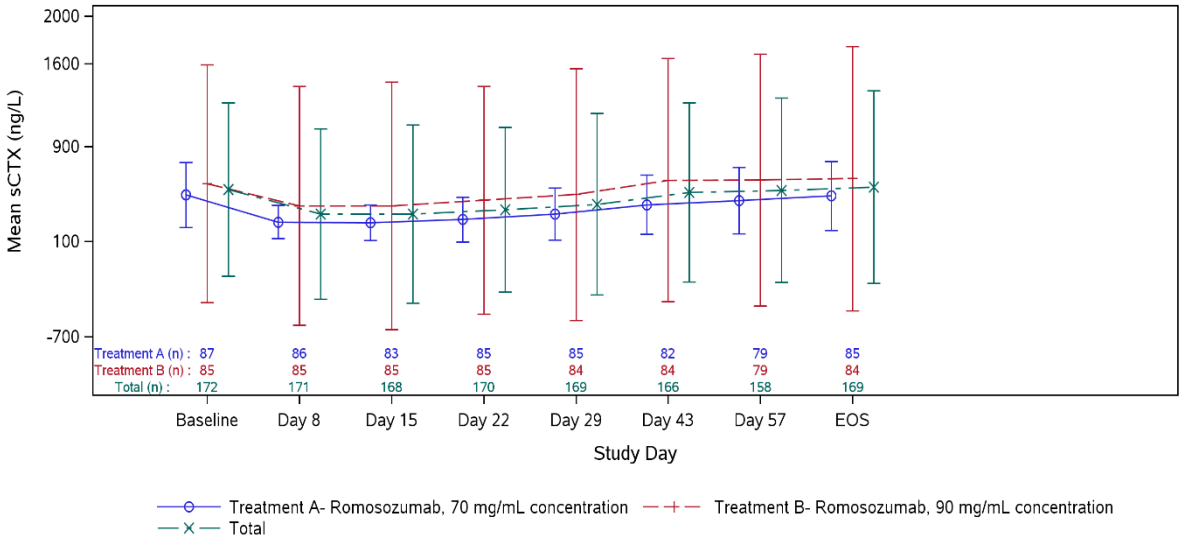
図 3　血清中 P1NP 平均値（± SD）の推移（安全性解析対象集団）（20[redacted]0277 試験）



EOS = end of study; SD = standard deviation; P1NP = procollagen type 1 amino terminal propeptide.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 11-2 of Study 20[redacted]0277.

ロモソズマブ 70 mg/mL 群及び 90 mg/mL 群の sCTX のベースライン平均値（SD）は、それぞれ 494.1（273.4）及び 587.6（1003.0）ng/L であった。ロモソズマブ投与後のベースラインから Day 8 までの平均変化率（SD）は、70 mg/mL 群で−43.4%（18.1%）、90 mg/mL 群で−37.4%（24.9%）であり、この sCTX 濃度の低下は Day 15 まで継続した。sCTX の平均濃度は治験終了（EOS）来院までにはほぼベースライン値に回復、又はそれより高値となった（図4）。

図 4　sCTX 平均値（± SD）の推移（安全性解析対象集団）（20[redacted]0277 試験）



EOS = end of study; sCTX = serum C-telopeptide; SD = standard deviation.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 11-3 of Study 20[redacted]0277.

安全性

本試験では、死亡例及び有害事象による治験薬の中止例は報告されなかった。重篤な有害事象である片麻痺性片頭痛が 1 件、90 mg/mL 群の 1 例に報告された。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

有害事象は 61 例（35.5%）の被験者に報告された。内訳は、70 mg/mL 群が 27 例（31.0%）、90 mg/mL 群が 34 例（40.0%）であった。最も高頻度に報告された有害事象（70 mg/mL 群、90 mg/mL 群）は、頭痛（6 例［6.9%］、5 例［5.9%］）、背部痛（5 例［5.7%］、1 例［1.2%］）、疲労（2 例［2.3%］、3 例［3.5%］）、四肢痛（2 例［2.3%］、3 例［3.5%］）及び上気道感染（3 例［3.4%］、2 例［2.4%］）であった。

治験薬と関連のある有害事象は 41 例（23.8%）に報告された。内訳は、70 mg/mL 群が 21 例（24.1%）、90 mg/mL 群が 20 例（23.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率に関して、両群間に明確な差は認められなかった。

注射部位反応（基本語：注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位紅斑及び注射部位発疹）が 9 例（5.2%）に報告された。内訳は、70 mg/mL 群が 2 例（2.3%）、90 mg/mL 群が 7 例（8.2%）であった。注射部位反応はすべて軽度（有害事象共通用語規準［CTCAE］で Grade 1）であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

アルブミン補正カルシウム平均値は、両群で投与後に Day 29 までベースライン値よりも低下した。ベースラインから Day 29 までの平均変化率は 70 mg/mL 群で−3.5%、90 mg/mL 群で−3.9%であった。その後、アルブミン補正カルシウム平均値は EOS 来院までにほぼベースライン値まで回復した。

血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度は、両群の被験者でベースラインから EOS まで上昇し、Day 29 に最高値に達した。血清中 iPTH 濃度平均値は Day 29 以降、EOS 来院までにベースライン値近くまで徐々に戻ったが、ベースラインの血清中 iPTH 濃度よりは高値が持続した。ベースラインから Day 29 までの平均変化率は 70 mg/mL 群で 55.0%、90 mg/mL 群で 56.1%であった。

本試験の期間中、バイタルサイン及び心電図（ECG）データの推移には臨床的に重要な傾向はみられなかった。

2.1.4 結論

本試験の結果から、C_{max} と AUC の 90% CI に関する事前に規定した基準に基づき、ロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤と 70 mg/mL 濃度製剤との間の生物学的同等性が証明された。

P1NP 及び sCTX の変化から、各濃度製剤に対する薬力学反応は同様であることが示された。

有害事象は 90 mg/mL 群の方が 70 mg/mL 群に比べて多く認められたが、報告された有害事象の種類について両群間に明らかな傾向はみられなかった。20[redacted]0277 試験では、注射部位反応の発現率は 90 mg/mL 群（8.2%）で 70 mg/mL 群（2.3%）より高かったが、70 mg/mL 群と 90 mg/mL 群の発現率はいずれも他の試験の発現率の範囲内であった。注射部位反応はすべて軽度（CTCAE Grade 1）であった。注射部位反応に関する詳細な考察をモジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項に記載している。

2.2 20[redacted]0197 試験

2.2.1 標題

健康被験者を対象にロモソズマブ 210 mg を皮下投与したときの Amgen Thousand Oaks（ATO）製造原薬と Amgen Rhode Island（ARI）製造原薬との間の生物学的同等性を評価するための非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験

2.2.2 試験の目的及びデザイン

本試験は健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験であった。被験者を次の 2 群のいずれかに無作為に割り付け、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

- A 群：ATO で製造した原薬を用いた 90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL の PFS を 2 本投与）
- B 群：ARI で製造した原薬を用いた 90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL の PFS を 2 本投与）

A 群、B 群とも工程 2 の原薬を使用した。本試験には無作為化時点で 18~65 歳の健康な男女を組み入れた。

主要目的は、健康被験者にロモソズマブの 90 mg/mL 濃度製剤で 210 mg を単回皮下投与（1.17 mL の PFS を 2 本投与）したとき、ATO 製造原薬と ARI 製造原薬との間の薬物動態学的同等性を、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に基づいて評価することであった。副次目的は、ロモソズマブの安全性、

忍容性及び免疫原性のプロファイル、並びに骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）に基づいて薬力学プロファイルの特性を明らかにすることであった。

本試験の主要解析は、全被験者が予定の全手順を Day 57 の来院まで完了した時点で行った。最終解析は、全被験者が予定の全手順を Day 85 の来院（EOS）まで完了した時点で行った。ここでは、最終解析の結果を考察する。

2.2.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

計 188 例の被験者を無作為に割り付け、治験薬を投与した。そのうち 96 例に ATO 原薬のロモソズマブ 90 mg/mL 製剤を投与し（以下 ATO 群とする）、92 例に ARI 原薬のロモソズマブ 90 mg/mL 製剤を投与した（以下 ARI 群とする）。投与を受けた被験者集団には、男性が 111 例（59.0%）、女性が 77 例（41.0%）含まれた。被験者の大半は白人（129 例［68.6%］）で、残りの被験者は黒人（29 例［15.4%］）、アジア系（19 例［10.1%］）、複数人種の混血（4 例［2.1%］）、その他（4 例［2.1%］）、白人とアジア系の混血、アメリカインディアン、アラスカ先住民（各 2 例［1.1%］）、アジア系と黒人の混血、白人と黒人の混血、ハワイ先住民、その他の太平洋諸島系住民（各 1 例［0.5%］）であった。ヒスパニック系／ラテン系が 28 例（14.9%）であり、非ヒスパニック系／非ラテン系は 160 例（85.1%）であった。本試験の被験者の平均年齢（SD）は 48.8（12.7）歳であった。ATO 群の 2 例（2.1%）及び ARI 群の 3 例（3.3%）が Day 85 を完了する前に試験を中止した（2 例が同意の撤回、3 例が追跡不能）。

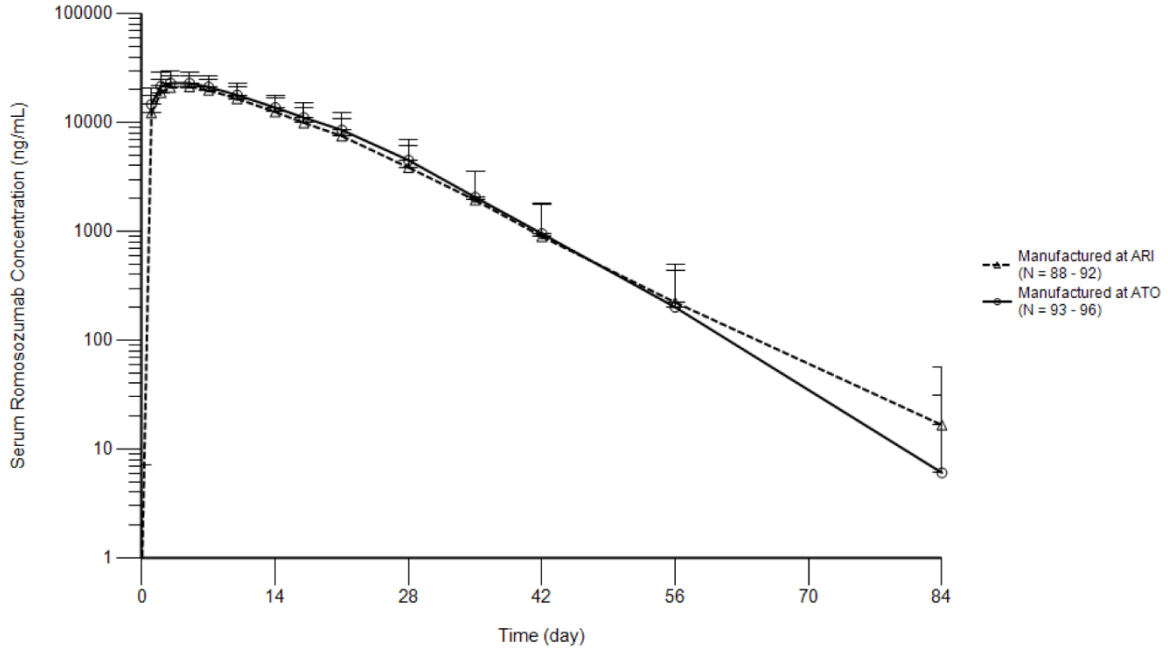
薬物動態

186 例の被験者を薬物動態パラメータ解析対象集団に含め、ARI 群の 2 例は治験早期に追跡不能となり薬物動態パラメータ解析用のデータが不足していたため本解析対象集団から除外した。

ロモソズマブの薬物動態プロファイルは ATO 原薬と ARI 原薬との間で類似していた（図 5 及び表 4）。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）も両群で同様であり、中央値（範囲）は ATO 群で 4.0（1.9~7.0）日、ARI 群で 5.0（2.0~7.0）日であった。

C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} により評価したロモソズマブの曝露量は ATO 群と ARI 群との間で生物学的に同等であった。薬物動態パラメータ C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、被験製剤の ARI 群と対照製剤の ATO 群の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.92（0.86, 0.98）、0.91（0.84, 0.99）及び 0.90（0.83, 0.98）であった（表 11）。対照製剤に対する被験製剤の比の 90% CI は 3 つの薬物動態パラメータのいずれでも標準的な生物学的同等性の基準の 0.80~1.25 の範囲内であり（表 11）、ATO 原薬と ARI 原薬との間の生物学的同等性が示された。Pharmacokinetic Report を 20[redacted]0197 試験の付録 16.1.13.1 に添付している。

図 5　健康被験者に ATO 原薬又は ARI 原薬のロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度平均値（+SD）－時間プロファイル（20[redacted]0197 試験の最終解析）



ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: Figure 7-1 of Study 20[redacted]0197 Final Analysis Report.

表 4　健康被験者に ATO 原薬又は ARI 原薬のロモソズマブ 210 mg を皮下投与したときの薬物動態パラメータ（20[redacted]0197 試験の最終解析）

	Arithmetic Mean (SD)	
Parameter	Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ATO) (N = 96)	Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ARI) (N = 90)
t_{max}[a] (days)	4.0 (1.9 – 7.0)	5.0 (2.0 – 7.0)
C_{max} (ng/mL)	24300 (6480)	22200 (5770)
AUC_{last} (day•ng/mL)	423000 (136000)	387000 (127000)
AUC_{inf} (day•ng/mL)	429000 (137000)	389000 (128000)

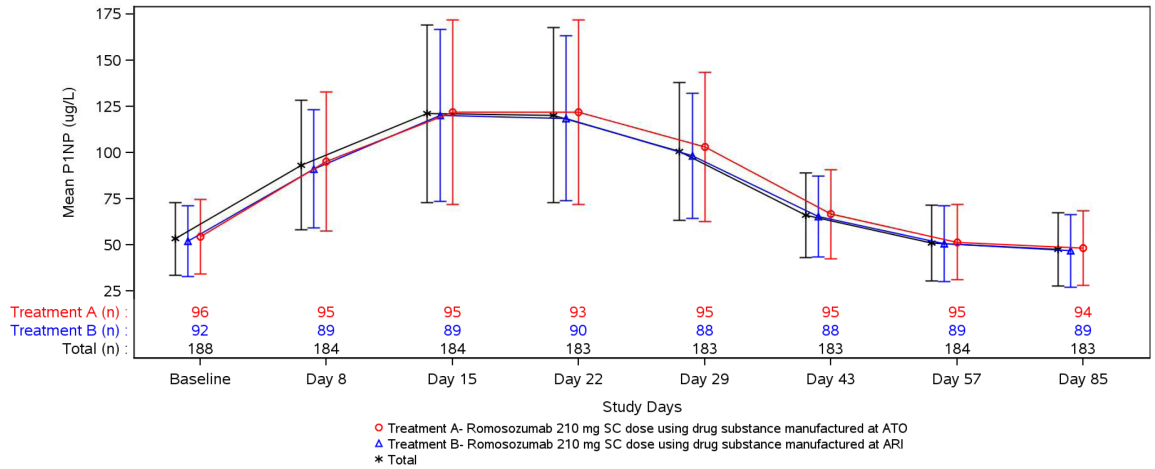
ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; C_{max} = observed maximum concentration value after SC administration; DS = drug substance; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time at which C_{max} occurred.
[a] Time of maximum concentration reported as median and range.
Source: Table 7-2 of Study 20[redacted]0197 Final Analysis Report.

薬力学

P1NP 及び sCTX の変化から、薬力学反応は ATO 群と ARI 群との間で同様であることが示された。

骨形成マーカーである P1NP のベースライン平均値（SD）は ATO 群及び ARI 群でそれぞれ 54.54（20.07）及び 52.30（19.16）µg/L であり、両群の平均値は全時点で類似していた。ロモソズマブ投与後、P1NP の血清中濃度は Day 43 までベースライン値に比べ上昇し、両群とも Day 15 に最高値に達した。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（SD）は ATO 群で 127.29%（54.14%）、ARI 群で 130.92%（50.36%）であった。その後、P1NP 平均値は Day 57 までにほぼベースライン値まで戻った（ATO 群及び ARI 群の平均値［SD］はそれぞれ 51.63［20.45］及び 50.76［20.52］µg/L）（図 6）。

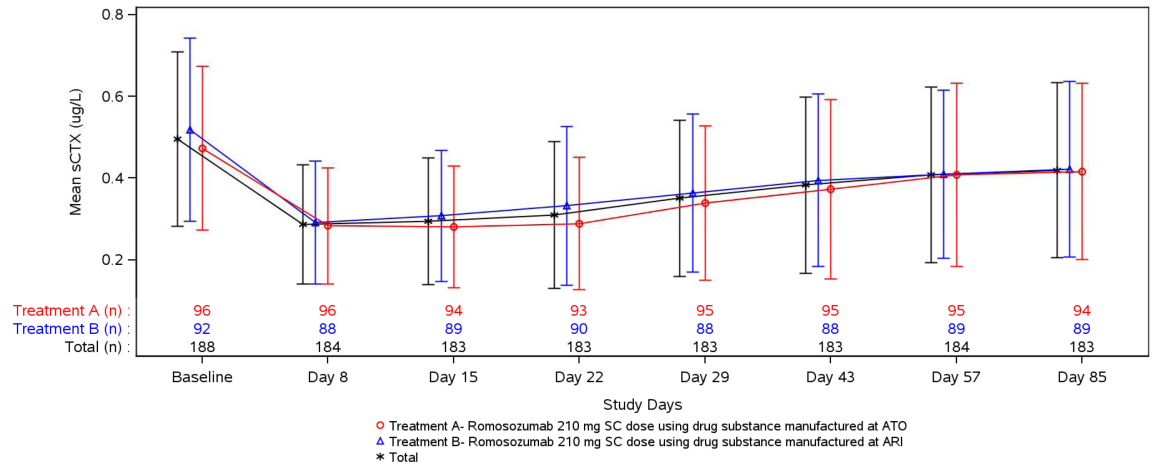
図 6　血清中 P1NP 平均値（± SD）の推移（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験の最終解析）



ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; P1NP = procollagen type 1 amino terminal propeptide.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 7-2 of Study 20[redacted]0197 Final Analysis Report.

骨吸収マーカーである sCTX のベースライン平均値（SD）は ATO 群及び ARI 群でそれぞれ 0.47（0.20）及び 0.52（0.22）μg/L であり、両群の平均値は全時点で類似していた。ロモソズマブ投与後、sCTX の血清中濃度はベースラインから Day 85 まで低下した。ATO 群では、Day 8 及び Day 15 に最低値となり、ベースラインからの平均変化率（SD）はそれぞれ−37.89%（25.08%）及び−39.43%（19.22%）であった。ARI 群では、Day 8 に最低値となり、ベースラインからの平均変化率（SD）は−42.76%（15.07%）であった。sCTX 平均値は Day 85 でもベースラインを下回っていた（ATO 群及び ARI 群の平均値［SD］はそれぞれ 0.42［0.22］及び 0.42［0.21］μg/L）（図 7）。

図 7　sCTX 平均値（± SD）の推移（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験の最終解析）



ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide; SD = standard deviation.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 7-3 of Study 20[redacted]0197 Final Analysis Report.

安全性

本試験では、死亡例及び有害事象による治験薬の中止例は報告されなかった。重篤な有害事象1件がATO群の1例に報告され（回帰性リウマチ）、治験責任医師によりロモソズマブと関連ありと判断された。

有害事象は94例（50.0%）の被験者に報告された。内訳は、ATO群が53例（55.2%）、ARI群が41例（44.6%）であった。高頻度に報告された有害事象（ATO群、ARI群）は、上気道感染（17例［17.7%］、18例［19.6%］）、注射部位疼痛（10例［10.4%］、5例［5.4%］）、注射部位紅斑（3例［3.1%］、11例［12.0%］）及びウイルス性上気道感染（5例［5.2%］、5例［5.4%］）であった。

治験薬と関連のある有害事象は35例（18.6%）に報告された。内訳は、ATO群が18例（18.8%）、ARI群が17例（18.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率に関して、両群間に明確な差は認められなかった。

注射部位反応（基本語：注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位斑、注射部位浮腫及び注射部位発疹）が28例（14.9%）に報告された。内訳はATO群が14例（14.6%）、ARI群が14例（15.2%）であった。そのうち26例（13.8%）が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。内訳は、ATO群が12例（12.5%）、ARI群が14例（15.2%）であった。ARI群の1例にCTCAE Grade 2の注射部位疼痛及び注射部位紅斑が認められた。報告された他のすべての注射部位反応はCTCAE Grade 1であった。

アルブミン補正血清カルシウム平均値は全時点で正常基準範囲内であった。ベースラインからの最大平均変化率はDay 85にATO群で−0.75%、ARI群で−1.13%であった。

血清中iPTH濃度平均値はベースラインからDay 29まで上昇し、両群ともDay 29に最高値に達した。この上昇は正常基準範囲内に収まっていた。ベースラインからDay 29までの平均変化率はATO群で23.10%、ARI群で19.57%であった。その後、血清中iPTH濃度平均値はDay 57までにほぼベースライン値まで回復した。

本試験の期間中、血液生化学的検査値、血液学的検査値及びバイタルサインのデータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.2.4 結論

C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均比（被験製剤／対照製剤）の90% CIは0.80~1.25の間に含まれた。したがって、ARIで製造したロモソズマブはATOで製造したロモソズマブと生物学的に同等であると判断される。P1NP及びsCTXの変化から、薬力学反応は両群で同様であることが示された。

有害事象の発現率はATO群よりもARI群の方で低かったが、治験薬と関連のある有害事象の発現率は両群で同程度であった。また、注射部位反応の発現率は両群で同程度であり、報告された注射部位反応の種類、重症度及び頻度はこれまでの試験での報告と同様だった。他の安全性解析の結果もこれまでのロモソズマブの試験と同様であり、新たな安全性所見は認められなかった。

最終解析の結果は主要解析の結論を裏付けている（モジュール5の20[redacted]0197試験の治験総括報告書補遺［最終解析］）。

2.3 20[redacted]1180 試験

2.3.1 標題

健康被験者を対象にロモソズマブを皮下投与したときの 120 mg/mL 濃度製剤と 70 mg/mL 濃度製剤との間の生物学的同等性を評価するための非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験

2.3.2 試験の目的及びデザイン

本試験は健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験であった。被験者を次の 2 群のいずれかに無作為に割り付け、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

- A 群：70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL の PFS を 3 本投与）
- B 群：120 mg/mL 濃度製剤（0.88 mL の PFS を 2 本投与）

A 群、B 群とも工程 2 の ATO 原薬を使用した。本試験には無作為化時点で 18~65 歳の健康な男女を組み入れた。

主要目的は、ロモソズマブの 70 mg/mL 濃度製剤と 120 mg/mL 濃度製剤との間の薬物動態学的同等性を、AUC_{inf} 及び AUC_{last} に基づいて評価することであった。副次目的は、ロモソズマブの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイル、並びに骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）に基づいて薬力学プロファイルの特性を明らかにすることであった。

2.3.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

計 140 例の被験者を無作為に割り付け、治験薬を投与した。そのうち 70 例は A 群（ロモソズマブ 70 mg/mL 製剤を投与、以下 70 mg/mL 群とする）で、69 例は B 群（ロモソズマブ 120 mg/mL 製剤を投与、以下 120 mg/mL 群とする）であった。1 例に誤って投薬を行ったため（70 mg/mL 濃度製剤を 3 本投与する群に無作為に割り付けたが、誤って 120 mg/mL 濃度製剤を 3 本投与した）、いずれの投与群にも算入しなかった。ただし、安全性解析対象集団にはこの被験者を含め、投与群を合算した集計で評価した。投与を受けた被験者集団は、男性が 51 例（36.4%）、女性が 89 例（63.6%）で、主に白人（97.1%）であり、平均年齢（SD）は 48.4（12.3）歳であった。4 例が試験を中止し、その全例が治験実施計画書からの逸脱による中止であった。残りの 136 例（97%）は試験を完了した（70 mg/mL 群 69 例［99%］、120 mg/mL 群 67 例［97%］）。

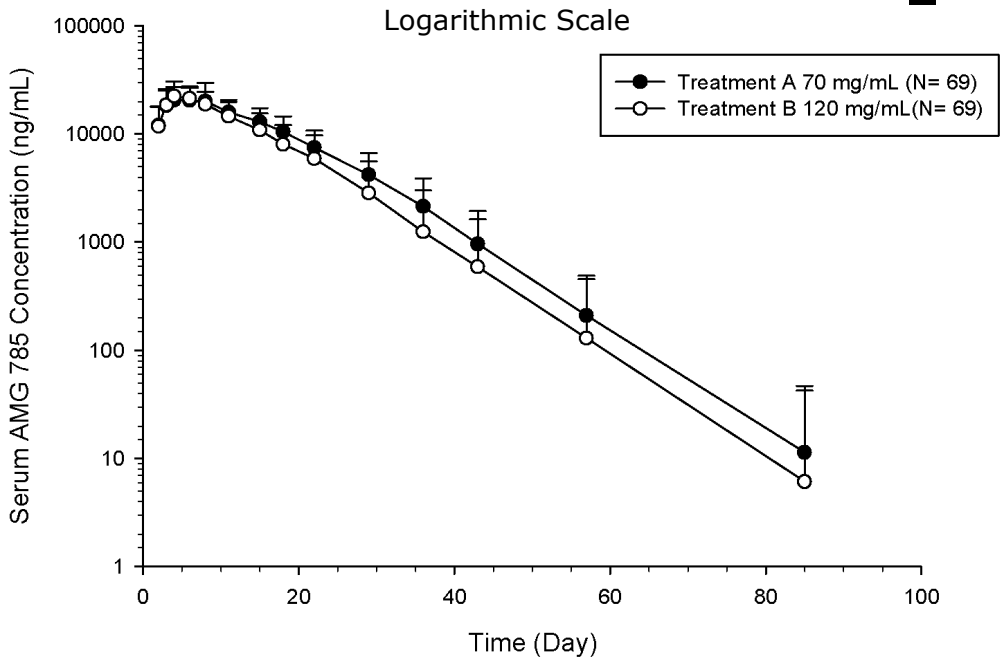
薬物動態

70 mg/mL 濃度製剤あるいは 120 mg/mL 濃度製剤を単回皮下投与した後の C_{max} は同様であり（図 8）、被験製剤の 120 mg/mL 濃度製剤と対照製剤の 70 mg/mL 濃度製剤との C_{max} の最小二乗幾何平均比は 1.03 で、その 90% CI（0.93, 1.14）は 0.80~1.25 の同等性の範囲内に収まっていた（表 11）。

しかし、AUC はロモソズマブの 120 mg/mL 濃度製剤投与後の方が 70 mg/mL 濃度製剤投与後よりも低かった。被験製剤の 120 mg/mL 濃度製剤と対照製剤の 70 mg/mL 濃度製剤の最小二乗幾何平均比は、AUC_{last}、AUC_{inf} ともに 0.85 であったが、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% CI の下限（0.76）は同等

性の範囲の下限（0.80）から外れており、これらのパラメータでは生物学的同等性は示されなかった。Pharmacokinetic Report を 20[redacted]1180 試験の付録 12 に添付している。

図 8　健康被験者にロモソズマブ210 mg を単回皮下投与したとき（70 又は 120 mg/mL 濃度製剤）の血清中ロモソズマブ濃度平均値（+SD）ー時間プロファイル（20[redacted]1180 試験）

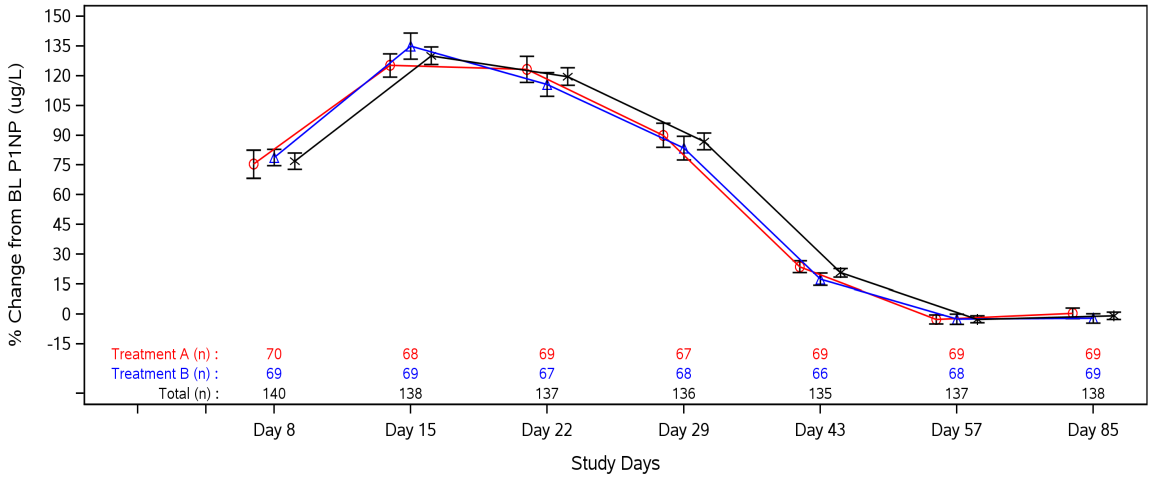


SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: Figure 10-1 of Study 20[redacted]1180.

薬力学

総じて、骨形成マーカーである P1NP の血清中濃度はロモソズマブ投与後に Day 43 までベースラインに比べ上昇し（図 9）、両群（120 mg/mL 群及び 70 mg/mL 群）とも Day 15 に最高値に達した（それぞれ 135.0%及び 125.3%）。その後、P1NP 平均値は Day 57 までにほぼベースライン値まで戻った（それぞれ−2.5%及び−2.7%）。最小二乗幾何平均比（被験製剤／対照製剤）の評価では、いずれの時点でも P1NP 濃度に 70 mg/mL 群と 120 mg/mL 群との間に有意差は認められなかった。

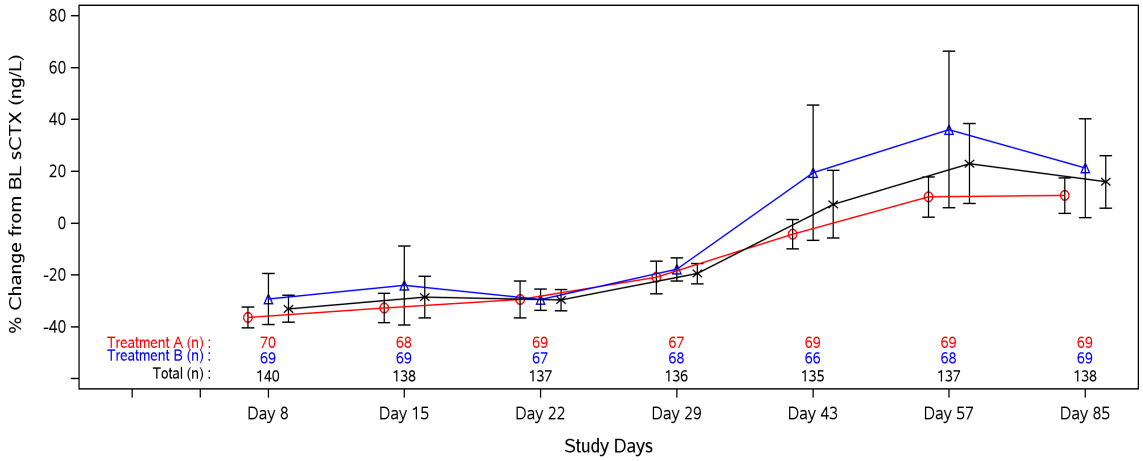
図 9　P1NP のベースラインからの平均変化率（± SE）の推移（安全性解析対象集団）
（20[redacted]1180 試験）



BL = baseline; P1NP = procollagen type 1 amino terminal propeptide.
All data points represent samples collected on days 8, 15, 22, 29, 43, 57, and 85; data points are offset in the graph to improve readability.
Source: Figure 10-2 of Study 20[redacted]1180.

sCTX 値はロモソズマブ投与後に急速に低下し、ベースラインから Day 8 までの平均変化率は 120 mg/mL 群で−29.2%、70 mg/mL 群で−36.4%であった。sCTX 値はその後もベースラインを下回り、120 mg/mL 群及び 70 mg/mL 群でそれぞれ Day 15（−24.0%、−32.8%）、Day 22（−29.5%、−29.4%）、Day 29（−17.8%、−21.0%）であった（図 10）。sCTX 平均値は Day 43 にはほぼベースライン値に回復、又はそれより高値となった（19.4%、−4.3%）。最小二乗幾何平均比（被験製剤／対照製剤）では、いずれの時点でもロモソズマブ投与群間に有意差は示されなかった。

図 10　sCTX のベースラインからの平均変化率（± SE）の推移（安全性解析対象集団）
（20[redacted]1180 試験）



BL = baseline; sCTX = serum C-telopeptide.
All data points represent samples collected on days 8, 15, 22, 29, 43, 57, and 85; data points are offset in the graph to improve readability.
Source: Figure 10-3 of Study 20[redacted]1180.

安全性

本試験では、死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった。

試験期間中、被験者 92 例（66%）に 1 件以上の有害事象が認められ、発現率は 120 mg/mL 群（61 例［88.4%］）の方が 70 mg/mL 群（30 例［42.9%］）よりも高かった。最も高頻度に報告された有害事象（120 mg/mL 群、70 mg/mL 群）は、注射部位疼痛（56.5%、8.6%）、頭痛（18.8%、11.4%）及び鼻咽頭炎（20.3%、10.0%）であった。

注射部位反応（疼痛、硬結、紅斑、腫脹等）は全体として 120 mg/mL 群（49 例［71.0%］）で 70 mg/mL 群（10 例［14.3%］）よりも高頻度に報告された。さらに、注射部位反応が複数回発現した被験者数も 120 mg/mL 群（33 例［48%］）で 70 mg/mL 群（1 例［1%］）に比べて多く、これらの反応の継続時間も 120 mg/mL 群（平均値［SD］：6.9［5.5］日）で 70 mg/mL 群（平均値［SD］：3.1［2.1］日）よりも概して長かった。すべての注射部位反応が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

血清カルシウム濃度の推移は両投与群で同様であり、試験期間中のアルブミン補正カルシウム値のベースラインからの変化率は−3.2%~−0.6%であった。試験期間中に CTCAE Grade 2 を上回る血清カルシウム濃度の低下が認められた被験者はいなかった。血清中 iPTH 濃度平均値は Day 29 に 120 mg/mL 群でベースラインから 72.7%、70 mg/mL 群で 70.6%上昇した。その後、iPTH 濃度は経時的に正常化した。

血液生化学的検査項目及び血液学的検査項目にロモソズマブの作用を示すその他の一貫した傾向は認められなかった。ロモソズマブの投与は臨床的に重要な心電図異常及び臨床的に重要なバイタルサインの変化と関連していなかった。

2.3.4 結論

120 mg/mL 濃度製剤は 70 mg/mL 濃度製剤と生物学的に同等ではなかった。C_{max} は 2 製剤で生物学的に同等であったが、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比の 90% CI は事前に規定した 0.80~1.25 の範囲外であった。

ロモソズマブの 120 mg/mL 濃度製剤を投与された被験者は、70 mg/mL 濃度製剤を投与された被験者と比較して注射部位反応の発現率が高かった（それぞれ 71.0%及び 14.3%）。

2.4 20[redacted]0418 試験

2.4.1 標題

健康被験者を対象にロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤を皮下投与したときのプレフィルドシリンジ（PFS）とオートインジェクター（AI）との間の生物学的同等性を評価するための非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験

2.4.2 試験の目的及びデザイン

本試験は健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験であった。被験者を次の 2 群のいずれかに無作為に割り付け、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

- A 群：90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL の PFS を 2 本投与）
- B 群：90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL の AI を 2 本投与）

A 群、B 群とも工程 2 の ARI 原薬を使用した。本試験には無作為化時点で 18~65 歳の健康な男女を組み入れた。

主要目的は、健康被験者にロモソズマブの 90 mg/mL 濃度製剤 210 mg を単回皮下投与したとき、1.17 mL の PFS を 2 本投与と 1.17 mL の充填済み AI を 2 本投与との間の薬物動態学的同等性を、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} に基づいて評価することであった。副次目的は、ロモソズマブの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイル、並びに骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）に基づいて薬力学プロファイルの特性を明らかにすることであった。

2.4.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

計 145 例の被験者を無作為に割り付け、治験薬を投与した。そのうち 71 例は A 群で（PFS によりロモソズマブの 90 mg/mL 製剤を投与、以下 PFS 群とする）、74 例は B 群（AI によりロモソズマブの 90 mg/mL 製剤を投与、以下 AI 群とする）であった。投与を受けた被験者集団には、男性が 78 例（53.8%）、女性が 67 例（46.2%）含まれた。被験者の大半が白人（132 例［91.0%］）で、残りの被験者は黒人（10 例［6.9%］）及びアジア系（3 例［2.1%］）であった。全体でヒスパニック系／ラテン系が 111 例（76.6%）、非ヒスパニック系／非ラテン系が 34 例（23.4%）であった。本試験の被験者の平均年齢（SD）は 46.5（10.9）歳であった。PFS 群の 3 例（4.2%）が試験を中止し、そのうち 2 例が同意撤回、1 例が追跡不能による中止であった。

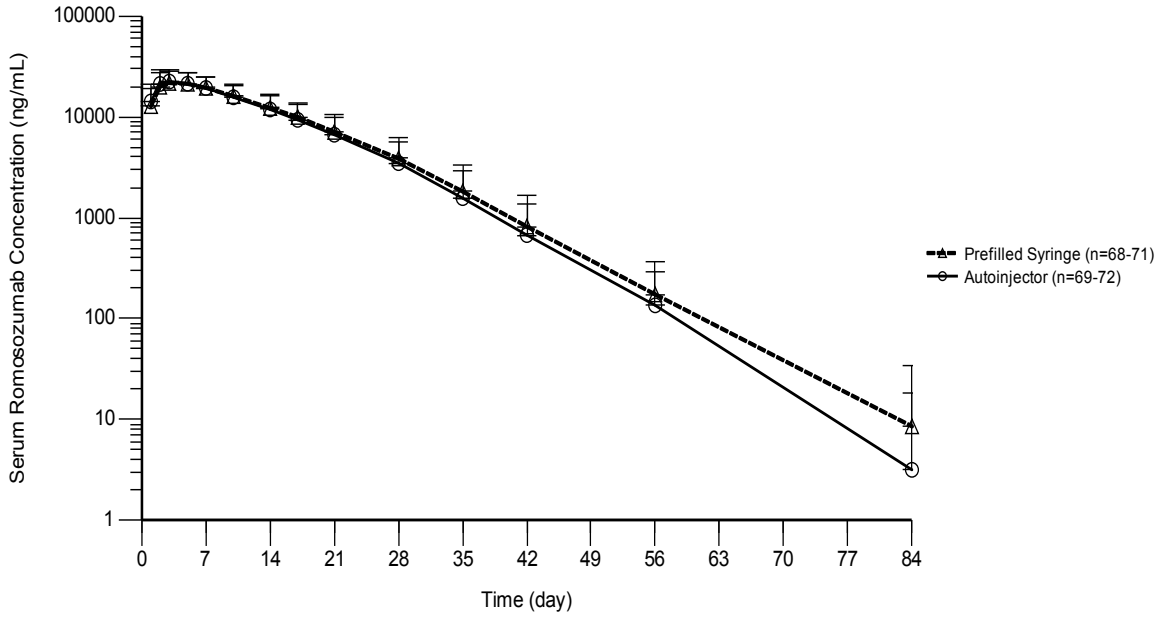
薬物動態

145 例の被験者を薬物動態パラメータ解析対象集団に含めた。

2 種の投与方法を用いたときのロモソズマブの薬物動態プロファイルは同様であった（図 11 及び表 5）。t_{max} も両群で同程度であり、PFS 又は AI を用いてロモソズマブを投与した後の中央値（範囲）はそれぞれ 3.0（2.0~10）日及び 3.0（1.0~10）日であった。

C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} により評価したロモソズマブの曝露量は PFS 群と AI 群との間で生物学的に同等であった。薬物動態パラメータ C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、被験製剤の AI 群と対照製剤の PFS 群の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.04（0.95, 1.14）、0.98（0.89, 1.09）及び 0.98（0.88, 1.09）であった（表 11）。対照製剤に対する被験製剤の比の 90% CI は 3 つの薬物動態パラメータのいずれでも標準的な生物学的同等性の基準の 0.80~1.25 の範囲内であった（表 11）。Pharmacokinetic Report を 20[redacted]0418 試験の付録 16.1.13.1 に添付している。

図 11　健康被験者にプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いてロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度平均値（+SD）ー時間プロファイル（20[redacted]0418 試験）



SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: Figure 11-1 of Study 20[redacted]0418.

表 5　健康被験者にプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いてロモソズマブ210 mg を皮下投与したときの薬物動態パラメータ（20[redacted]0418 試験）

	Arithmetic Mean (SD)	
Parameter	210 mg Dose (via Prefilled Syringe) (N = 71)	210 mg Dose (via Autoinjector) (N = 72)
t_{max}[a] (days)	3.0 (2.0 – 10)	3.0 (1.0 – 10)
C_{max} (ng/mL)	22600 (6560)	23500 (6970)
AUC_{last} (day•ng/mL)	382000 (138000)	373000 (129000)
AUC_{inf} (day•ng/mL)	385000 (139000)	375000 (129000)

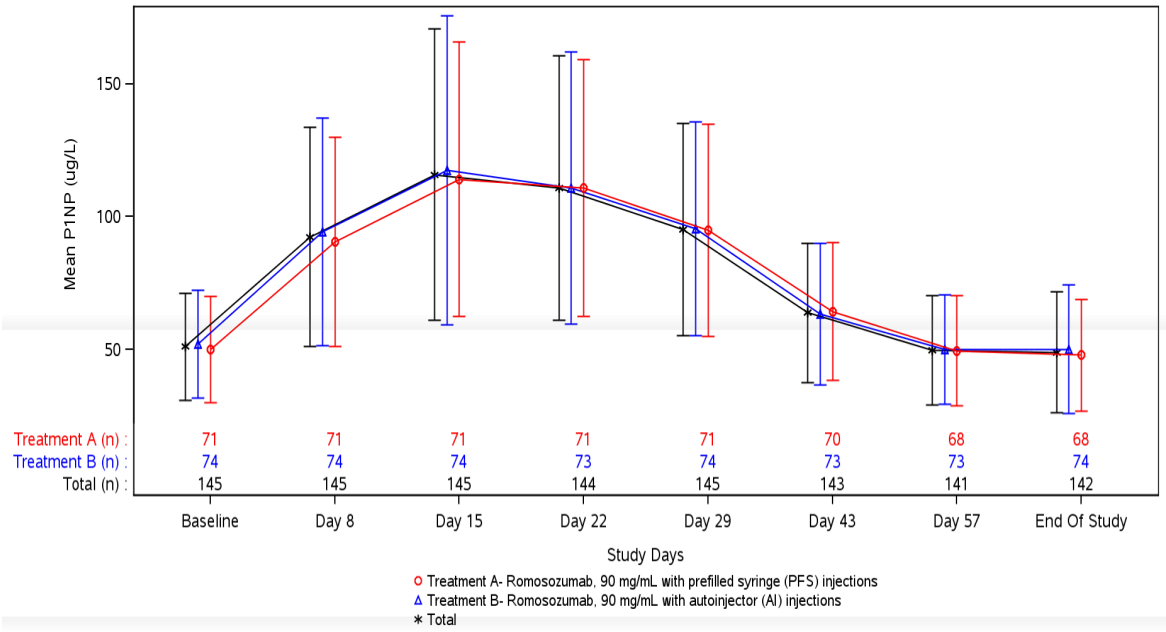
AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable sample; C_{max} = maximum observed serum concentration; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time to achieve the maximum observed serum concentration.
[a] Time of maximum concentration reported as median and range.
Source: Table 11-1 of Study 20[redacted]0418.

薬力学

P1NP 及び sCTX の変化から、薬力学反応は PFS 群と AI 群との間で同様であることが示された。

骨形成マーカーである P1NP のベースライン平均値（SD）は PFS 群及び AI 群でそれぞれ 50.08（20.06）及び 52.08（20.33）μg/L であった。ロモソズマブ投与後、P1NP の血清中濃度は Day 43 までベースライン値に比べ上昇し、両群とも Day 15 に最高値に達した。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（SD）は PFS 群で 128.33%（53.78%）、AI 群で 123.05%（52.41%）であった。その後、P1NP 平均値は Day 57 までにほぼベースライン値まで戻った（PFS 群及び AI 群の平均値［SD］はそれぞれ 49.57［20.74］及び 50.02［20.56］μg/L）（図 12）。

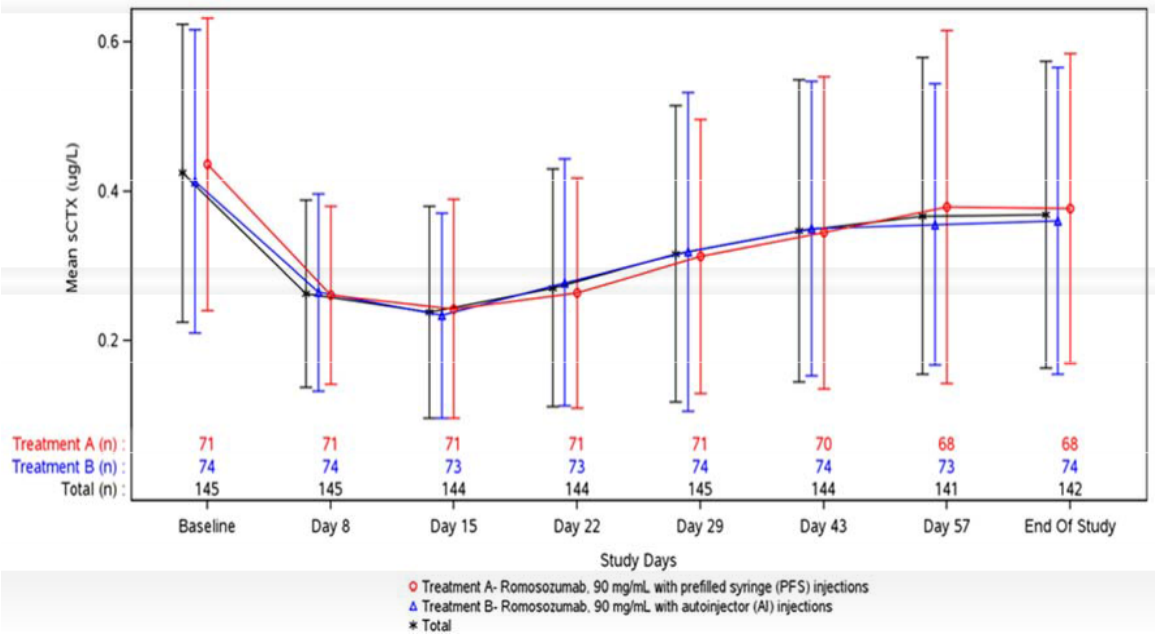
図 12　血清中 P1NP 平均値（± SD）の推移（安全性解析対象集団）（20[redacted]0418 試験）



SD = standard deviation; P1NP = procollagen type 1 amino terminal propeptide.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 11-2 of Study 20[redacted]0418.

骨吸収マーカーである sCTX のベースライン平均値（SD）は PFS 群及び AI 群でそれぞれ 0.44（0.20）及び 0.41（0.20）µg/L であった。ロモソズマブ投与後、sCTX の血清中濃度はベースラインから EOS まで低下し、両群とも Day 15 に最低値を示した。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（SD）は PFS 群で−44.37%（20.09%）、AI 群で−41.77%（20.01%）であった。その後、sCTX 平均値は EOS までにほぼベースライン値まで回復したがベースライン値よりは低値であった（PFS 群及び AI 群の平均値［SD］はそれぞれ 0.38［0.21］及び 0.36［0.21］µg/L）（図 13）。

図 13　sCTX 平均値（± SD）の推移（安全性解析対象集団）（20[redacted]0418 試験）



sCTX = serum C-telopeptide; SD = standard deviation.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 11-3 of Study 20[redacted]0418.

安全性

本試験では、死亡例及び有害事象による治験中止例は報告されなかった。重篤な有害事象 1 件が PFS 群の 1 例に報告された（椎間板突出、治験責任医師によりロモソズマブとの関連なしと判断された）。

有害事象は 86 例（59.3%）の被験者に報告された。内訳は、PFS 群が 46 例（64.8%）、AI 群が 40 例（54.1%）であった。PFS 群及び AI 群で高頻度に報告された有害事象は注射部位反応であり、60 例（41.4%）に報告された。内訳は、PFS 群が 31 例（43.7%）、AI 群が 29 例（39.2%）であった。CTCAE Grade 2 の有害事象（注射部位疼痛）が発現した AI 群の 1 例を除き、すべての注射部位反応は CTCAE Grade 1 であった。高頻度に報告されたその他の有害事象（PFS 群、AI 群）は、上気道感染（4 例［5.6%］、6 例［8.1%］）及び頭痛（2 例［2.8%］、7 例［9.5%］）であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた被験者は 60 例（41.4%）であり、そのうち 33 例（46.5%）が PFS 群、27 例（36.5%）が AI 群であった。

ロモソズマブ投与後、アルブミン補正カルシウム平均値はベースラインから EOS まで低下し、両群とも Day 29 に最低値を示した。この低下は正常基準範囲内であった。その後、アルブミン補正カルシウム平均値は EOS までにほぼベースライン値まで回復した。血清中 iPTH 濃度平均値はベースラインから EOS まで両群で上昇し、両群とも Day 29 に最高値に達した。この上昇は正常基準範囲内であり、平均値は EOS までにほぼベースライン値まで回復した。

本試験の期間中、血液生化学的検査項目、血液学的項目及びバイタルサインにはベースラインと比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.4.4 結論

健康被験者にロモソズマブ（90 mg/mL 濃度製剤）210 mg を単回皮下投与したときのロモソズマブの曝露量は、AUC 及び C_{max} に関して 1.17 mL の PFS を 2 本投与（対照製剤）と 1.17 mL の AI を 2 本投与（被験製剤）との間で生物学的に同等であった。P1NP 及び sCTX の変化から、薬力学反応は両群で同様であることが示された。

有害事象発現率は AI 群で PFS 群よりも低かった（それぞれ 54.1%及び 64.8%）。本試験の注射部位反応の発現率（41.4%）はロモソズマブの他の試験よりも高かった。報告された注射部位反応の種類及び重症度は他の試験での報告と同様であった。市販用 ARI 原薬も使用された 20[redacted]0197 試験では、被験者の 14.9%に注射部位反応が報告された（第 2.2 項）。したがって、20[redacted]0418 試験における注射部位反応の高い発現率は外れ値であると思われる。注射部位反応に関する詳細な考察をモジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項に記載している。

他の安全性解析の結果はロモソズマブの他の試験と同様であり、新たな安全性所見は認められなかった。

2.5 20[redacted]0274 試験

2.5.1 標題

健康被験者を対象に 3 mL（70 mg/mL）を単回皮下持続投与又は 1 mL プレフィルドシリンジ（70 mg/mL）を 3 本皮下投与したときのロモソズマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価し、さらに高齢女性に 3 mL のロモソズマブを皮下持続投与したときのライン内圧を検討する非盲検、無作為化単回投与試験

2.5.2 試験の目的及びデザイン

本試験は健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化単回投与試験であった。

コホート 1 では、被験者を並行して組み入れて次の 2 投与群のいずれかに無作為に割り付け（4:1）、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

- A 群（コホート 1）：70 mg/mL 濃度製剤を投与速度 750 µL/min で 4 分間かけて 3 mL を単回持続投与
- B 群（コホート 1）：70 mg/mL 濃度製剤（1 mL の PFS を 3 本投与）

A 群、B 群とも工程 2 の ATO 原薬を使用した。コホート 1 の被験者はスクリーニング時に 19~65 歳の健康な男女とした。コホート 1 の被験者のみ薬物動態の評価を行った。

忍容性に問題なく、かつ技術的に可能な最速の投与速度でのライン内圧を測定するため、コホート 2~5 ではアダプティブデザインを選択した。1 コホートあたり約 12 例として 4 コホートの中の一つに被験者を順次組み入れ、投与速度を 1~4 分の間でコホート毎に低下させてロモソズマブ 210 mg を 3 mL 単回皮下持続投与した。コホート 2 の 12 例中 8 例以上で持続投与が成功したことから、コホート 2 で組み入れを中止した。コホート 2 にはスクリーニング時に 55~85 歳の女性を組み入れた。コホート 2 の被験者のみロモソズマブ投与中にライン内圧の測定を行った。ライン内圧の測定結果は本項では考察していないが、20[redacted]0274 試験の治験総括報告書に記載されている。

主要目的はロモソズマブの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイル評価することであった。ロモソズマブの薬物動態（C_{max}、t_{max}及び$AUC_{0\text{-}57days}$［AUC_{last}］）の特性を評価することがコホート1の追加主要目的であった。副次目的は210 mgを単回皮下持続投与した被験者と1 mLのPFSを3本投与した被験者（コホート1のみ）の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを比較し、さらに、3 mL皮下持続投与を行ったときのロモソズマブのライン内圧の特性を明らかにすることであった（コホート2）。

2.5.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

本試験には62例の被験者を組み入れ、ロモソズマブを投与した。コホート1では計50例（A群40例、B群10例）を無作為に割り付け（4:1の割合）、12例をコホート2に組み入れた。

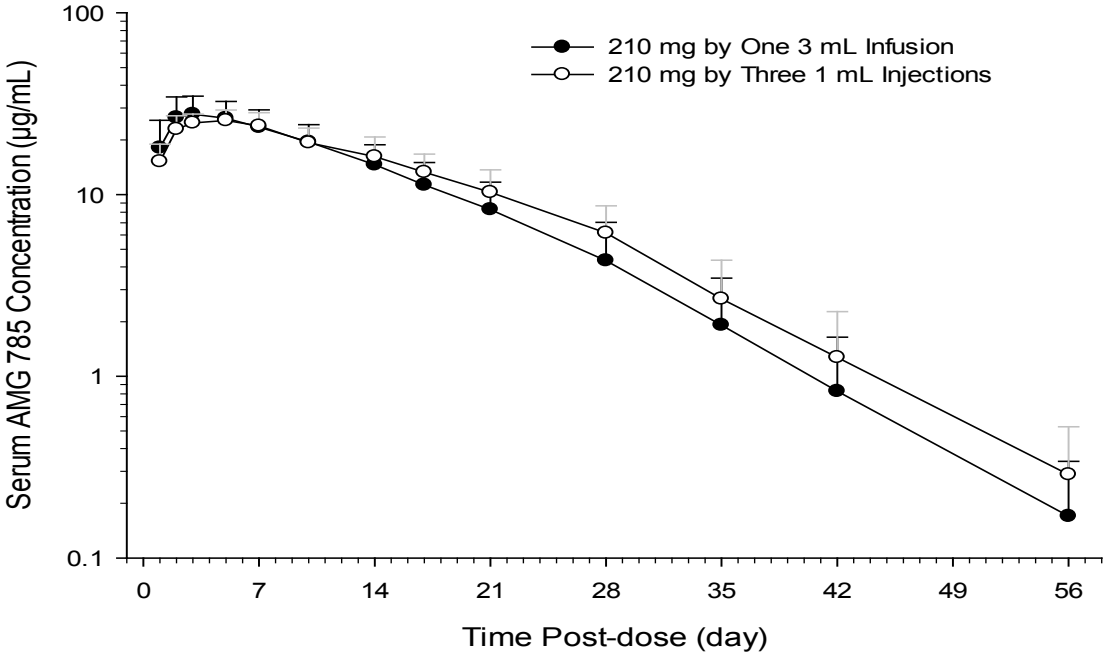
コホート1では、A群に割り付けた女性の割合（30%）が男性（70%）よりも低く、B群の割合はこの逆であった（女性70%、男性30%）。コホート2には女性12例を組み入れた。本試験の被験者の大半は白人（43例［69.4%］）で、黒人が8例（12.9%）、アジア系が8例（12.9%）、その他の人種が3例（4.8%）であった。被験者の平均年齢（SD）は、コホート1のA群で40.7（11.7）歳、B群で45.8（11.3）歳、コホート2で62.5（6.8）歳であった。全被験者が試験を完了した。

薬物動態

コホート1の被験者50例を薬物動態解析集団に含めた。

ロモソズマブの薬物動態プロファイルは両群で同様であった（図14及び表6）。t_{max}の中央値（範囲）はA群及びB群でそれぞれ3（2~10）及び5（3~7）日であった。B群に対するA群の最小二乗幾何平均比（両側90%CI）はC_{max}では1.09（0.94, 1.26），$AUC_{0\text{-}57days}$（AUC_{last}）では0.91（0.76, 1.08）であった（表11）。この結果から、これらの薬物動態パラメータは両投与群で同程度であることが示唆されている。本試験は相対バイオアベイラビリティ試験としてデザインされており、生物学的同等性を判定する検出力を備えていなかった。

図 14　健康被験者にロモソズマブ210 mg を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度平均値（+SD）ー時間プロファイル（20[redacted]0274 試験）



SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: Figure 11-2 of Study 20[redacted]0274.

表 6　健康被験者に 3 mL を 4 分間持続投与又は 1 mL の PFS を 3 本投与してロモソズマブ 210 mg を皮下投与したときの薬物動態パラメータ（20[redacted]0274 試験）

	Arithmetic Mean (SD)	
Parameter	One 3-mL Infusion (N = 39)	Three 1-mL PFS Injections (N = 10)
t_{max}[a] (days)	3 (2 – 10)	5 (3 – 7)
C_{max} (ng/mL)	29100 (7100)	26100 (3500)
$AUC_{0\text{-}57days}$ (day•ng/mL)	454166 (136250)	491667 (108333)

$AUC_{0\text{-}57days}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to 57 days; C_{max} = maximum observed serum concentration; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time to achieve the maximum observed serum concentration; PFS = pre-filled syringe.
[a] Time of maximum concentration reported as median and range.
Source: Table 11-1 of Study 20[redacted]0274.

薬力学

本試験では薬力学評価項目を評価していない。

安全性

本試験では、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による治験薬の中止例は報告されなかった。

本試験期間中に有害事象は 25 例（40.3%）の被験者に報告された。内訳は、コホート 1 の A 群が 16 例（40%）、コホート 1 の B 群が 5 例（50%）、コホート 2 が 4 例（33.3%）であった。最も高頻度に報告された有害事象（コホート 1 の A 群、コホート 1 の B 群、コホート 2）は、頭痛（6 例［15.0%］、3 例［30%］、1 例［8.3%］）、注射部位疼痛（4 例［10%］、1 例［10.0%］、0 例）、咳嗽（4 例［10.0%］、0 例、0 例）及び鼻閉（1 例［2.5%］、3 例［30%］、0 例）であった。

本試験期間中に治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された被験者は9例（14.5%）であった。そのうち5例（12.5%）がコホート1のA群、1例（10.0%）がコホート1のB群、3例（25.0%）がコホート2であった。

注射部位反応のみが注目すべき有害事象として報告され、コホート1のA群5例（12.5%）及びコホート1のB群1例（10.0%）に報告された。コホート2に注射部位反応は報告されなかった。最も多く認められた注射部位反応は、注射部位疼痛であり、コホート1のA群で4例（10.0%）、コホート1のB群で1例（10.0%）であった。報告されたすべての注射部位反応は、治験責任医師により軽度と判断された。

アルブミン補正カルシウム値のベースラインからの平均低下率は、コホート1のA群ではDay 15（−3.5%）、コホート1のB群（−4.2%）及びコホート2（−2.6%）ではDay 29に最低値を示し、全コホートでDay 57までに回復し始めた。血清iPTH濃度は全投与群で上昇し、ベースラインからDay 29のiPTHの上昇率はコホート1のA群で74%、コホート1のB群で35%、コホート2で82%であった。iPTH濃度はDay 57までには回復がみられた。

本試験期間中に認められた血液生化学的検査項目及び血液学的検査項目の変化は軽度かつ一過性であり、ロモソズマブに関連する作用を示唆する傾向はみられなかった。本試験では、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.5.4 結論

3 mLを単回持続投与又は1 mLのPFSを3本投与してロモソズマブ210 mgを単回皮下投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}57days}$は同程度であった。本試験は相対バイオアベイラビリティ試験としてデザインされており、生物学的同等性を判定する検出力を備えていなかった。

3 mLを単回持続投与又は1 mLのPFSを3本投与してロモソズマブを投与したときの有害事象プロファイルは同様であった。報告された注射部位反応の種類及び重症度は他の試験での報告と同様であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

ロモソズマブの申請用法・用量は、210 mg 月 1 回の皮下投与である。市販予定製剤は、ロモソズマブ 90 mg/mL を含有する単回使用 [redacted] 樹脂製 PFS である。臨床生物薬剤学プログラムの結果から、市販予定のロモソズマブの原薬及び製剤は第 III 相主要試験に使用された原薬及び製剤と生物学的に同等であることが示されている。

第 I 相試験 9 試験での工程 1 と工程 2 の原薬を含むロモソズマブ（70 mg/mL）の薬物動態・薬力学プロファイルの比較を表 7 に示す。薬物動態パラメータではわずかに数値的な差が認められ、薬力学プロファイル（P1NP 及び sCTX）にはばらつきと重なりが認められた。

表 7　ロモソズマブの工程 1 原薬と工程 2 原薬の薬物動態パラメータ（C_{max}及び AUC）と P1NP 及び sCTX のベースラインから Day 15 及び Day 29 までの変化率

Study No.	Population	Cohort/Treatment Group Details	Dose	No. of Subjects	Mean (SD) Body Weight [kg]	Romo C_{max} [ug/mL]	Romo AUC_{inf} [ug*hr/mL]	P1NP Day 15 [%]	P1NP Day 29 [%]	sCTX Day 15 [%]	sCTX Day 29 [%]
Process 1 ATO											
20060220	Healthy postmenopausal women	Cohort 4	3 mg/kg	6	69.4 (7.67)	21.3 (5.17)	8170 (1810)	96.1 (32.1)	79.1 (47.0)	−33.6 (12.1)	−16.2 (21.1)
20090378	Healthy postmenopausal women	Cohort 2 (Japanese women) and Cohort 3 (non-Japanese women)	3 mg/kg	10	61.0 (11.0)	17.7 (3.63)	9030 (2750)	NA	102 (52.6)	NA	−22.9 (25.2)
20060221	Postmenopausal women with low bone mass	Cohort 4	3 mg/kg	5–6	70.7 (16.0)	24.5 (6.8)	8160[a] (1750)	97.9 (25.6)	69.6 (48.6)	−36.9 (15.3)	−22.5 (24.9)
20[redacted]0223	Postmenopausal women with low bone mass	Group C, alendronate-naïve	3 mg/kg	6	69.6 (3.13)	20.1 (5.86)	9740 (2780)	159 (47.6)	122 (50.1)	−38.3 (14.7)	−22.0 (19.1)
20090153	Postmenopausal women with low BMD	Romosozumab	3 mg/kg	12	73.4 (12.8)	26.8 (6.4)	10100[a] (1800)	146 (69.3)	102 (69.2)	−33.1 (30.7)	−21.4 (48.4)
Process 2 ATO											
20[redacted]1180	Healthy Women	Treatment A (70 mg/mL)	210 mg	45	74.3 (10.9)	22.9 (11.3)	9500 (3070)	125 (45.6)	89.7 (48.5)	−33.9 (50.0)	−20.7 (56.0)
20[redacted]0274	Healthy Women	Cohort 1 Treatment B (70 mg/mL PFS)	210 mg	7	68.3 (10.6)	27.4 (2.79)	12700 (2340)	NA	NA	NA	NA
20[redacted]0277	Healthy Women	Treatment A (70 mg/mL)	210 mg	79–81	71.0 (11.5)	23.6 (8.25)	10800 (4370)	125 (55.8)	89.9 (47.1)	−36.8 (27.8)	−23.3 (40.2)
20110227	Healthy Women	Group 3 (healthy subjects; 70 mg/mL)	210 mg	7	77.5 (5.37)	19.1 (4.87)	9790 (2520)	128 (69.4)	93.2 (85.8)	−42.8 (10.8)	−24.6 (26.6)

ATO = Amgen Thousand Oaks; AUC_{0-28} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to 28 days; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; BMD = bone mineral density; C_{max} = maximum observed serum concentration; NA = not applicable; P1NP = procollagen type 1 amino terminal propeptide; PFS = pre-filled syringe; SD = standard deviation; sCTX = serum C-telopeptide.

[a] Value depicts AUC_{0-28}.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 2016\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 2016 Filing.phxproj

第 II 相 20060326 試験において、工程 1（ATO）製剤と工程 2（ATO）製剤を投与した被験者における定常状態の C_{trough} 値を比較検討した。この低 BMD の閉経後女性を対象とした国際共同、多施設共同、無作為化プラセボ対照試験には、24 カ月間の投与期（5 用量のうちいずれかの用量のロモソズマブ［工程 1〈ATO〉］、プラセボ又は実薬対照を投与）の後、再度無作為化して 12 カ月間の継続期（デノスマブ又はプラセボを投与）、さらに 12 カ月間のロモソズマブ（工程 2［ATO］）再投与期が含まれた。本試験の詳細な内容をモジュール 2.7.3 に示す。最初の 24 カ月間の投与期にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与した後、12 カ月間プラセボを投与し、その後ロモソズマブを再投与したコホートにおいて、最初の 2 年間の平均定常状態 C_{trough}（最後の 3 回の測定時点［Month 18、21、24］の平均濃度）は、再投与期の平均定常状態 C_{trough}（Month 42、45 及び 48 の平均濃度）と類似し、それぞれ 11300 ng/mL 及び 10900 ng/mL であった（表 8）。最初の 24 カ月間の投与期にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与した後、12 カ月間デノスマブを投与し、その後ロモソズマブを再投与したコホートにおいて、最初の 2 年間の投与期間の平均 C_{trough} は、再投与期の平均定常状態 C_{trough} と類似し、それぞれ 8940 ng/mL 及び 9420 ng/mL であった。さらに、最初の 1 年間（Month 6、9、12）と 4 年目（Month 42、45、48）の平均トラフ濃度の範囲は類似していた（それぞれ 6570~10400 ng/mL 及び 6670~12100 ng/mL）。従って、本試験において工程 1 原薬と工程 2 原薬との間で、定常状態の C_{trough} 値に顕著な差は認められなかった。

表 8　工程 1 原薬を含むロモソズマブ（最初の 2 年間）あるいは工程 2 原薬を含むロモソズマブ（4 年目）210 mg を月 1 回投与したときのロモソズマブの平均トラフ濃度（20060326 試験）

Cohort	Mean Romosozumab C_{trough} (ng/mL)								
	M6	M9	M12	M18	M21	M24	M42	M45	M48
	Process 1						Process 2		
Cohort[a]	*210 mg QM Romosozumab – Placebo SC Q6M – 210 mg QM Romosozumab*								
N	19	18	19	19	19	14	18	15	15
Mean	7490	9160	10400	12500	10700	10700	10500	12100	10200
SD	6020	5770	6560	8530	5260	6790	6290	7630	7390
Cohort[b]	*210 mg QM Romosozumab – 60 mg Denosumab SC Q6M – 210 mg QM Romosozumab*								
N	17	18	19	17	16	14	15	11	14
Mean	6570	6800	7630	9790	9060	7970	10700	10900	6670
SD	4220	3820	5220	6650	5800	4750	8710	7750	3400

C_{trough} = trough concentration; M = month; QM = once a month; Q6M = every 6 months; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[a] Subjects randomized to romosozumab 210 mg QM during the 24-month treatment phase, followed by placebo during the 12-month extension phase, followed by romosozumab 210 mg QM during the 12-month retreatment phase.

[b] Subjects randomized to romosozumab 210 mg QM during the 24-month treatment phase, followed by denosumab during the 12-month extension phase, followed by romosozumab 210 mg QM during the 12-month retreatment phase.

Source: Table 3-2-3 and Table 3-2-11 in Section 16.1.13.1 of Study 20060326.

2 種の工程で製造されたロモソズマブの第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験における薬物動態をさらに母集団薬物動態モデル共変量解析により評価した。類似性に関する母集団薬物動態解析には、11 の臨床試験から、工程 1 原薬を投与した 442 例と、工程 2 原薬を投与した 1017 例を含めた。工程 2 原薬を投与した被験者では工程 1 原薬を投与した被験者に比べ、ロモソズマブのクリアランスは約 10%低く（Population Pharmacokinetic Analysis［119384A 試験］）、曝露量は約 13%高かった。PK/PD モデルによると、腰椎 BMD のベースラインからの予測変化率に対し、原薬の製造工程（工

程 1 あるいは工程 2）の影響はわずかである（10%未満）ことが明らかとなった（モジュール 2.7.2 第 3.6.3 項）。この解析の詳細はモジュール 2.7.2 第 3.6 項に示す。

市販製剤に使用される予定の工程 2（ARI）のロモソズマブ原薬と、第 III 相主要試験において使用された工程 2（ATO）ロモソズマブ原薬は、無作為化、単回投与並行群間生物学的同等性試験（20[redacted]0197 試験）における直接比較により生物学的に同等であることが確認された。抗体の発現率について ARI 群と ATO 群との間に明らかな差はなく、薬力学及び安全性プロファイルは両群で類似していた。他の第 I 相試験でも、工程 2（ATO）のロモソズマブ（20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）と、工程 2（ARI）のロモソズマブ（20[redacted]0418 試験）の薬物動態及び薬力学プロファイルは類似していた（表 11）。20[redacted]0418 試験における注射部位反応の発現率は外れ値のようであったが、この試験におけるロモソズマブの臨床的安全性プロファイルは他のロモソズマブ試験と同様で、新たな安全性に関する所見は認められなかった（第 2.4 項）。20[redacted]0418 試験における抗ロモソズマブ抗体の発現率は、他の単回投与第 I 相試験の範囲内であった（Integrated Immunogenicity Report、モジュール 5 第 5.3.5.3 項）。工程 2（ATO）原薬と工程 2（ARI）原薬の分析的な同等／同質性が示された（第 1.1.1 項）。

市販予定の 90 mg/mL 濃度のロモソズマブ製剤と、第 III 相主要試験で使用した 70 mg/mL 濃度の製剤は、薬物動態学的に同等であることが無作為化、単回投与、並行群間生物学的同等性試験（20[redacted]0277 試験）において示された。また、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第 III 相 20120156 試験において、一般に有効性のサロゲートマーカーとして使用される腰椎 BMD のベースラインからの変化率を比較したところ、ロモソズマブ 210 mg を月 1 回 6 カ月間の皮下投与について、90 mg/mL 濃度を用いたときの 70 mg/mL 濃度を用いたときに対する非劣性が示された。6 カ月間投与後の腰椎 BMD の平均（95% CI）は、プラセボ群において 0.8%（−0.4%, 2.1%）、ロモソズマブ 70 mg/mL 群において 9.6%（8.8%, 10.4%）、ロモソズマブ 90 mg/mL 群において 9.2%（8.4%, 10.0%）それぞれ増加した。ロモソズマブ 90 mg/mL 群とロモソズマブ 70 mg/mL 群の平均群間差は−0.4%（−1.5%, 0.7%）であった。この結果は、モジュール 2.7.3 第 2.2.3 項で詳述している。さらに、有害事象を報告した患者の全体的な割合は、3 群間で同程度であった。また新たな安全性に関する所見は認められず、抗ロモソズマブ抗体の発現率は 70 mg/mL 群と 90 mg/mL 群との間で同程度であった（Integrated Immunogenicity Report、モジュール 5 第 5.3.5.3 項）。

以上のように、ロモソズマブの臨床生物薬剤学プログラムの結果から、ロモソズマブ原薬（工程 1［ATO］、工程 2［ATO］及び工程 2［ARI］）の同等／同質性が裏付けられた。また、市販予定の 90 mg/mL [redacted] 樹脂製 PFS の剤形は、第 III 相主要試験に使用した剤形（70 mg/mL 入り[redacted]製 PFS）と同等であることが示された。以上のデータは、本製造販売承認申請に記述している製造予定施設で生産する 90 mg/mL PFS 剤形を、製剤として市販することを支持している。

4. 参考文献

International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance for Industry: Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. November 2004.

United States Food and Drug Administration (FDA, 2001). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf.

5. 付録

5.1 試験の表

表 9 血清中ロモソズマブ及び血清中スクレロスチンの定量に関する測定法並びにバリデーション報告書

Assay Study No.	Method	Assay Validated (Site)	Assay Range (ng/mL)	Amgen Study No.
Serum Romosozumab				
108298	PK0701AMG785HuSe	Yes (Amgen)	50 – 2496	20060220
108298	MET-000054 v4.0	Yes (Amgen)	50 – 2490	20[redacted]0277
108298	MET-000054 v2.0	Yes (Amgen)	50 – 2492	20[redacted]1180
108763	ICD 295	Yes ([redacted])	50 – 2500	20060221 20[redacted]0223
108763	ICD 295 V1.03	Yes ([redacted])	50 – 2496	20[redacted]0274 20090378 20090153 20110253
117101	BAL-II/STP/002/02	Yes ([redacted])	50 – 2500	20110227
108763	ICD 295 V1.03 ICD 295 V1.04	Yes ([redacted])	50 – 2496	20070337
108763	ICD 295 V1.01 ICD 295 V1.02 ICD 295 V1.03	Yes ([redacted])	50 – 2496	20060326
117101	BAL-II/STP/002/02 BAL-II/STP/002/03 BAL-II/STP/002/04 BAL-II/STP/002/05 BAL-II/STP/002/06	Yes ([redacted])	50 – 2500	20101291
108763	ICD 295 V1.04	Yes ([redacted])	50 – 2500	20[redacted]0418 20[redacted]0197
117101	BAL-II/STP/002/05 BAL-II/STP/002/06	Yes ([redacted])	50 – 2500	20110174
Serum Sclerostin				
108745	MET-000063 v1.0 MET-000063 v2.0	Yes (Amgen)	0.177 – 75.0	20060220
109947	ICD 318	Yes ([redacted])	0.3 – 60	20060221 20[redacted]0223
113013	ICD 318 V3.00	Yes ([redacted])	0.05 – 50	20060326 20090378 20110253 20070337

No = number.

表 10　血清中ロモソズマブ及び血清中スクレロスチンの定量法の要約

Method	Summary
Serum Romosozumab	
PK0701AMG785HuSe aka MET-000054 (various versions) ICD 295 (various versions at [redacted]) BAL-II/STP/002 (various versions at [redacted])	The method for the quantification of romosozumab in human serum was developed and validated (Amgen study number 108298) at Amgen Inc., Thousand Oaks, CA. This method was subsequently transferred and partially validated at [redacted], [redacted], [redacted]; and [redacted] (formerly [redacted]), [redacted], India. Microplate wells were coated with mouse monoclonal anti-romosozumab antibody (Clone 2.59 Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) to capture romosozumab. Standards and quality controls, made by spiking romosozumab into 100% human serum, study samples and blank were loaded into the wells after pre-treating at1/50 dilution. Romosozumab in standards, quality control samples and study samples were captured by the immobilized mouse monoclonal anti-romosozumab antibody (Clone 2.59). Unbound materials were removed by washing the wells. HRP-labeled mouse monoclonal anti-romosozumab antibody (Clone 2.5 also known as 2.5.9, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) was added to the wells for the detection of the captured romosozumab. After another wash step, a TMB-peroxidase substrate solution was added. TMB in the substrate solution reacted with the peroxide and in the presence of HRP produced a colorimetric signal that was proportional to the amount of romosozumab bound by the capture reagent in the initial step. The color development was stopped by the addition of 2N sulphuric acid and the intensity of the color (OD) was measured at 450-650 nm. The conversion of OD units for the study samples and quality control samples to concentration was achieved through a computer software mediated comparison to a standard curve in the same run, which was regressed according to a Logistic (Auto Estimate) regression model with a weighting factor of 1 using validated [redacted] at Amgen and [redacted] (formerly [redacted]). At [redacted], data regression was performed using [redacted].

Note: abbreviations defined at end of table.

表 10　血清中ロモソズマブ及び血清中スクレロスチンの定量法の要約（続き）

Method	Summary
Serum Sclerostin	
MET-000063 (Amgen Inc) ICD 318 ([redacted])	The method for the quantification of total sclerostin in human serum was developed and validated at Amgen, Thousand Oaks, CA. The assay was subsequently transferred and partially validated at [redacted], [redacted], [redacted]. Microplates were coated with a mouse monoclonal antibody against human sclerostin (Clone 60F2, Amgen Inc.) as a capture reagent. Standards and quality controls were made by spiking recombinant human sclerostin into a surrogate matrix (I-Block buffer containing 100 µg/mL mouse IgG), and serum controls were prepared by normal human serum pool or spiking recombinant human sclerostin into 100% human serum pool. Standards, quality controls, serum controls and study samples were treated with an alkaline solution (pH >13) followed by a neutralization with a buffer at pH 6 prior loading onto the plate. This alkaline treatment dissociated sclerostin from binding to the drug or other protein. The sclerostin in the standards, quality controls, serum controls and samples was captured by the immobilized monoclonal antibody against human sclerostin, clone 60F2. After a washing step, a HRP conjugated mouse anti-sclerostin monoclonal antibody (Clone Hu42F4 aka AMG 685, Amgen Inc.) was added to the plate for detection of the captured sclerostin. After another washing step, the plate was soaked with 1x wash buffer. After a final wash, the [redacted] Substrate solution ([redacted]) was added to the plate. The substrate in the presence of HRP produced a chemiluminescence signal that was proportional to the amount of sclerostin bound to the capture reagent. The conversion of Relative Luminor Units for the study samples, serum controls, and quality controls to concentrations was achieved through a computer software mediated comparison to a standard curve assayed on the same plate, which was regressed according to a 5-PL (Auto-Estimate) regression model with a weighting factor of 1/Y using validated Watson data reduction package. At [redacted], data regression was performed using [redacted] (the same regression model and weighting factor).

Note: abbreviations defined at end of table.

表 10　血清中ロモソズマブ及び血清中スクレロスチンの定量法の要約（続き）

Method	Summary
Serum Sclerostin (continued)	
MET-002522 (Amgen Inc) ICD 318 V3.00 ([redacted])	The method for the quantification of sclerostin in human serum was developed and validated at Amgen Inc., Thousand Oaks, CA. This method was subsequently transferred and partially validated at [redacted], [redacted], [redacted] (Amgen Study Number 113013 for method transfer, [redacted] Project Code JBV2). Microplates were coated with a mouse monoclonal antibody against human sclerostin (Clone 60F2, Amgen Inc.) as a capture reagent. Calibration standards, dilution quality controls, and quality controls were prepared by spiking recombinant human sclerostin in surrogate matrix (I-Block buffer). Serum controls were prepared by screening normal human serum and pooling various lots to create a low level endogenous control (approximately 150 pg/mL) and by spiking 10,000 pg/mL of recombinant human sclerostin into the low level control to create a high serum control. Calibration standards, dilution quality controls (diluted prior to the pre-treatment in I-Block buffer to desired dilution as appropriate), quality controls, serum controls, blank, and study samples were diluted in detection antibody solution (I-Block buffer containing 100 µg/mL mouse gamma globulin and 500 ng/mL ruthenium-labeled monoclonal antibody against recombinant human sclerostin (Clone Hu42F4 supplied by Amgen), and added to a [redacted] standard plate that had been passively coated with a mouse monoclonal antibody against human sclerostin (Clone 60F2). After a wash step, the captured sclerostin was detected by the ruthenium-labeled mouse anti-sclerostin monoclonal antibody (Clone Hu42F4, Amgen Inc.). After the incubation and a wash step, a 1:4 diluted tripropylamine read buffer (4X [redacted] Read Buffer) was added to the plate prior to reading on the [redacted]. Ruthenium emits light at 620 nm when electrically stimulated by electrodes located on the bottom of the microplate and co-reacts with the tripropylamine buffer to enhance theECL signals. ECL signals (ECL units) were proportional to the amount of sclerostin bound to the capture mouse MAb. The conversion of ECL units for the dilution quality controls (as appropriate), quality controls, serum controls, blank, and study samples to concentrations was achieved through a computer software mediated comparison to the calibration curve assayed on the same plate, which was regressed according to a 5-parameter regression model with a weighting factor of 1/ratio2 using [redacted].

ECL = electrochemiluminescence; HRP = horseradish peroxidase; IgG = immunoglobulin G; LOD = limit of detection; OD = optical density; TMB = tetramethylbenzidine; ULOQ = upper limit of quantitation.

表 11　ロモソズマブの生物薬剤学試験の要約

Study No.	Study Design/Study Objective	No. Subjects enrolled Sex Age: Mean (Range)	Dose of Romosozumab	Treatment	PK Parameters, Geometric Mean[a]		
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (day*ng/mL)	AUC_{last} (day*ng/mL)
20[redacted]0277	Phase 1, randomized, open-label Bioequivalence between romosozumab 70-mg/mL PFS and 90-mg/mL PFS	172 81 women/ 91 men 46.3 (21–65) years	210 mg SC (70-mg/mL PFS or 90-mg/mL PFS)	70-mg/mL (N = 82) 90-mg/mL (N = 84) Ratio:[b] 90-mg/mL / 70-mg/mL	22753.65 22568.18 0.99 (0.91, 1.08)	407765.09 365269.41 0.90 (0.81, 0.99)	405790.85 363935.66 0.90 (0.81, 0.99)
20[redacted]0197	Phase 1, randomized, open-label Bioequivalence between romosozumab drug substance produced at ATO versus ARI	188 77 women/ 111 men 48.8 (18–65) years	210 mg SC (90-mg/mL; drug substance ATO or ARI)	ATO (N = 96) ARI (N = 90) Ratio:[b] ARI / ATO	23398.87 21443.74 0.92 (0.86, 0.98)	406243.05 367291.55 0.90 (0.83, 0.98)	399643.23 364019.92 0.91 (0.84, 0.99)
20[redacted]1180	Phase 1, randomized, open-label Bioequivalence between romosozumab 70-mg/mL PFS and 120-mg/mL PFS	140 89 women/ 51 men 48.4 (18–65) years	210 mg SC (70-mg/mL PFS or 120-mg/mL PFS)	70-mg/mL (N = 69) 120-mg/mL (N = 69) Ratio:[b] 120-mg/mL / 70-mg/mL	21428.50 22030.51 1.03 (0.93, 1.14)	367696.44 313059.80 0.85 (0.76, 0.95)	366206.35 311144.94 0.85 (0.76, 0.95)
20[redacted]0418	Phase 1, randomized, open-label Bioequivalence between romosozumab 90-mg/mL PFS and 90-mg/mL AI	145 67 women/ 78 men 46.5 (21–64) years	210 mg SC (90-mg/mL PFS or AI)	PFS (N = 71) AI (N = 72) Ratio:[b] AI / PFS	21471.68 22359.23 1.04 (0.95, 1.14)	358375.77 351884.47 0.98 (0.88, 1.09)	356091.35 350514.04 0.98 (0.89, 1.09)
20[redacted]0274	Phase 1, randomized, open-label Releative bioavailability between romosozumab 3-mL SC infusion (750 µL/min) or three 1-mL PFS injections	62 31 women/ 31 men 45.7 (21–74) years	210 mg SC (70-mg/mL)	3-mL infusion (N = 39) 3 PFS injections (N =10) Ratio:[b] infusion / PFS injections	28230 25870 1.09 (0.94, 1.26)	Not done Not done Not done	436132.92 479811.67 0.91 (0.76, 1.08)

AI = autoinjector; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable sample; C_{max} = maximum observed serum concentration, PFS = pre-filled syringe; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous.

[a] Geometric means are estimated by taking exponential of means of natural log scale data from the SAS PROC MIXED procedure.

[b] Ratios are point estimates and 90% CI for ratios of geometric means. The ratio and confidence limits are estimated by taking exponential of differences between means and corresponding confidence intervals based on natural log scale data.

Sources: Table 10-1 of Study 20[redacted]1180, Table 11-2 of Study 20[redacted]0277, Table 11-2 of Study 20[redacted]0418, Table 11-2 of Study 20[redacted]0197, Table 14-9.1 of Study 20[redacted]0274.

表 12　ロモソズマブ臨床プログラムの要約－各試験のロモソズマブ原薬及び製剤の剤形

Clinical Studies	Drug Substance			Drug Product[a]				
	ATO process 1	ATO process 2	ARI process 2	70 mg/mL [redacted] vial	70 mg/mL [redacted] PFS	90 mg/mL [redacted] resin PFS	90 mg/mL AI	120 mg/mL [redacted] PFS PFS
Biopharmaceutic Studies								
20[redacted]0277 Phase 1; compare romosozumab 70-mg/mL PFS vs. 90-mg/mL PFS (N=172 treated; 87 [70 mg/mL], 85 [90 mg/mL])		✓			✓	✓		
20[redacted]0197 Phase 1; compare romosozumab drug substance produced at ATO vs. ARI (N=188 treated; 96 [ATO], 92 [ARI])		✓	✓			✓		
20[redacted]1180 Phase 1; compare romosozumab 70-mg/mL PFS vs. 120-mg/mL PFS (N=140 treated[b]; 70 [70-mg/mL], 69 [120-mg/mL])		✓			✓			✓
20[redacted]0418 Phase 1; compare romosozumab 90-mg/mL PFS vs. 90-mg/mL AI (N=145 treated; 71 [PFS], 74 [AI])			✓			✓	✓	
20[redacted]0274 Phase 1; single-dose safety and PK in healthy subjects (N=62 treated)		✓			✓			
Clinical Pharmacokinetic Studies								
20060220 Phase 1 single-dose safety, PK and PD in healthy men and postmenopausal women (N=72 treated; 54 [romosozumab], 18 [placebo])	✓			✓				
20090378 Phase 1 single-dose safety, PK and PD in healthy Japanese and non-Japanese postmenopausal woman (N=30 treated; 22 [romosozumab], 8 [placebo])	✓			✓				
20060221 Phase 1 multi-dose safety, PK and PD in healthy men and postmenopausal women with low bone mass (N=48 treated; 36 [romosozumab], 12 [placebo])	✓			✓				
20110227 Phase 1 safety, PK and PD in Stage 4 renal impairment, end-stage renal disease requiring hemodialysis, and healthy subjects (N=24 treated)		✓			✓			

Note: abbreviations defined at end of table

表 12　ロモソズマブ臨床プログラムの要約－各試験のロモソズマブ原薬及び製剤の剤形（続き）

Clinical Studies	Drug Substance			Drug Product[a]				
	ATO process 1	ATO process 2	ARI process 2	70 mg/mL [redacted] vial	70 mg/mL [redacted] PFS	90 mg/mL [redacted] resin PFS	90 mg/mL AI	120 mg/mL [redacted] PFS PFS
Clinical Pharmacodynamic Studies								
20[redacted]0223 Phase 1 safety of switching from alendronate to romosozumab in postmenopausal women with low bone mass (N=40; 10 [alendrolate], 30 [romosozumab])	✓			✓				
20090153 Phase 1 multi-dose PK and PD in postmenopausal women with low bone mass (N=24 treated; 12 [placebo], 12 [romosozumab])	✓			✓				
20110253 Phase 1 multi-dose safety, PK and PD in postmenopausal women with low BMD previously treated with alendrolate (N=60 treated)		✓			✓			
Efficacy and Safety Studies in Subjects with Osteoporosis								
20070337 Phase 3 placebo-controlled (N=7157 treated; 3576 [placebo], 3581 [romosozumab])		✓			✓			
20080289 Phase 3 active-controlled (N=432; 218 [romosozumab], 214 [TPTD])		✓			✓			
20060326 Phase 2 placebo- and active-controlled (N=410 treated; 255 [romosozumab], 48 [romosozumab after alendronate], 50 [placebo], 51 [alendronate], 54 [TPTD])	✓	✓		✓	✓			
20101291 Phase 2 placebo-controlled in Japanese postmenopausal women (N=252 treated; 63 [placebo], 189 [romosozumab])		✓			✓			
20120156 Phase 3 noninferiority of 90-mg/mL and 70-mg/mL concentrations (N=294 treated; 119 [70-mg/mL], 123 [90-mg/mL], 52 [placebo])		✓			✓	✓		
20110174 Phase 3 placebo-controlled in men with osteoporosis (N=244 treated; 163 [romosozumab], 81 [placebo])		✓			✓			

AI = autoinjector/pen; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks, BMD = bone mineral density; [redacted] PD = pharmacodynamics; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetics; PMO = postmenopausal osteoporosis; TPTD = teriparatide.

[a] ATO was the drug product fill site for all drug product used in clinical studies.

[b] In 20[redacted]1180, 140 subjects were randomized and received investigational product, comprising the safety population. One subject was incorrectly dosed (randomized to receive 3 injections of the 70 mg/mL formulation but mistakenly received 3 injections of the 120 mg/mL formulation) and was not counted within either treatment group.

Source: Individual clinical study reports, and 3.2.P.2.3 (Lot History - Investigational Use).

目次

1. 背景及び概観....6
1.1 緒言....6
1.2 ヒト生体試料試験の概要....8
1.3 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学の特性を評価した臨床試験の概要....8
1.4 主な臨床薬理評価....9
1.4.1 薬物動態学的評価....9
1.4.2 薬力学評価....9
1.4.3 抗体検査....10
2. 個々の試験結果の要約....11
2.1 健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験....15
2.1.1 20060220 試験....15
2.1.1.1 治験の標題：....15
2.1.1.2 目的及び試験デザイン....15
2.1.1.3 結果....16
2.1.1.4 結論....23
2.1.2 20090378 試験....23
2.1.2.1 治験の標題：....23
2.1.2.2 目的及び試験デザイン....24
2.1.2.3 結果....24
2.1.2.4 結論....26
2.2 患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験....26
2.2.1 20060221 試験....26
2.2.1.1 治験の標題：....26
2.2.1.2 目的及び試験デザイン....26
2.2.1.3 結果....27
2.2.1.4 結論....31
2.3 内因性要因に関する試験....31
2.3.1 20110227 試験....31
2.3.1.1 治験の標題：....31
2.3.1.2 目的及び試験デザイン....31
2.3.1.3 結果....31
2.3.1.4 結論....34
2.4 患者を対象とした PD 及び PK/PD 試験....34
2.4.1 20[redacted]0223 試験....34
2.4.1.1 治験の標題：....34
2.4.1.2 目的及び試験デザイン....34
2.4.1.3 結果....35
2.4.1.4 結論....37
2.4.2 20090153 試験....37
2.4.2.1 治験の標題：....37
2.4.2.2 目的及び試験デザイン....37
2.4.2.3 結果....38
2.4.2.4 結論....39
2.4.3 20110253 試験....39
2.4.3.1 治験の標題：....39
2.4.3.2 目的及び試験デザイン....39
2.4.3.3 結果....40
2.4.3.4 結論....41
2.5 薬物動態及び薬力学データに寄与した他の試験....41

2.5.1 20070337 試験....41
2.5.2 20110174 試験....44
2.5.3 20060326 試験....46
2.5.4 20101291 試験....49
2.5.5 20080289 試験....52
2.5.6 20120156 試験....52
2.5.7 20110142 試験....53
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....56
3.1 用法・用量設定のための薬物動態及び薬力学の考察....56
3.1.1 健康被験者における単回投与後の薬物動態....56
3.1.2 反復投与後の薬物動態....58
3.1.3 固定用量あるいは体重に基づく用量投与後の薬物動態の比較....61
3.1.4 薬力学の特性（P1NP、OC、BSAP、sCTX、TRACP-5b）....61
3.1.5 用法・用量設定の根拠....63
3.2 低骨密度又は閉経後骨粗鬆症の被験者....64
3.3 腎機能障害の被験者....65
3.4 ビスホスホネート系薬剤の治療歴を有する被験者....66
3.5 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する人口統計学的共変量の影響....68
3.5.1 体重....69
3.5.2 年齢....71
3.5.3 人種....73
3.5.4 地域....74
3.6 母集団薬物動態及び薬力学解析....74
3.6.1 母集団薬物動態解析....77
3.6.1.1 目的....77
3.6.1.2 解析に含めたデータ....77
3.6.1.3 モデルの作成....77
3.6.1.4 PPK 解析の結果....78
3.6.1.5 PPK 解析の結果 2....84
3.6.2 PK/PD 解析：Dose-BMD モデリング....86
3.6.2.1 目的....86
3.6.2.2 解析に含めたデータ....87
3.6.2.3 モデルの作成....87
3.6.2.4 Dose-BMD モデリングの結果....88
3.6.3 薬物動態／薬力学解析：濃度－骨代謝マーカー－腰椎骨密度モデルの作成....91
3.6.3.1 目的....91
3.6.3.2 解析に含めたデータ....91
3.6.3.3 モデルの作成....91
3.6.3.4 濃度－骨代謝マーカー－腰椎骨密度モデルの主要な結果....92
3.7 用量－反応に関する日本人集団とグローバル集団の類似性....94
3.7.1 第 I 相試験における用量－反応の類似性（20090378 試験）....94
3.7.2 低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性におけるロモソズマブの用量－反応の類似性....100
3.7.3 第 III 相試験（20070337 及び 20110174 試験）における用量－反応の類似性....110
3.7.4 母集団薬物動態及び薬力学解析....111
3.7.5 結論....111
3.8 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する性別の影響....112
3.8.1 健康な男女における性別の影響....112
3.8.2 グローバル集団における性別の影響....113
3.8.3 日本人集団における性別の影響....118
3.8.4 母集団薬物動態及び薬力学解析....122
3.8.5 結論....122

4. 特別な試験 123
4.1 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する免疫原性の影響 123
4.2 ロモソズマブの薬物動態と、血清カルシウム及び副甲状腺ホルモンの変化との相関 126
4.3 補正 QT 間隔に対するロモソズマブの影響 128
4.4 スクレロスチンに対するロモソズマブの影響 128
4.5 ロモソズマブの薬物相互作用 128
5. 参考文献 130
6. 付録 132
6.1 全試験の表 132

略語一覧

略号又は用語	定義／説明
%CV	percent coefficient of variation（変動係数[%]）
ADA	antidrug antibody（抗薬物抗体）
AI	autoinjector（オートインジェクター）
ALN	alendronate（アレンドロネート）
AMG785	romosozumab（ロモソズマブ）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ARI	Amgen Rhode Island
ATO	Amgen Thousand Oaks
AUC	area under the curve（曲線下面積）
AUC_{0-14}	area under the concentration-time curve from time 0 to 14 days postdose（0 時間から 14 日までの濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-28}	area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days postdose（0 時間から 28 日までの濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration（0 時間から定量可能最終時間までの濃度－時間曲線下面積）
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state（定常状態における濃度－時間曲線下面積）
BMD	bone mineral density（骨密度）
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase（骨特異的アルカリホスファターゼ）
BW	body weight（体重）
CKD	chronic kidney disease（慢性腎不全）
CL	clearance（クリアランス）
CL/F	apparent clearance（見かけのクリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高濃度）
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state（定常状態における最高濃度）
CP	commercial process（市販用工程）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
CYP450	cytochrome P450（チトクロム P450）
Dmab	denosumab（デノスマブ）
DS	drug substance（原薬）
DXA	dual energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定法）
ECG	electrocardiogram（心電図）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EOS	end of study （治験終了時）
ESRD	end stage renal disease（末期腎不全）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
hERG	human ether-a-go-go related gene（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IgG2	immunoglobulin G2（免疫グロブリン G2）
IIV	interindividual variability（個体間変動）
IL-6	interleukin-6（インターロイキン 6）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
IV	intravenous（静脈内）
J	Japanese（日本人）
k_{a1}	first-order absorption rate of unbound antibody
k_{deg}	first-order presystemic degradation rate of unbound antibody
k_{int}	elimination rate of romosozumab-sclerostin complex
K_{ss}	quasi-steady-state constant
$K_{ss,FcRn}$	quasi-steady state binding constant of romosozumab to FcRn

略号又は用語	定義／説明
LRP	low-density lipoprotein receptor-related protein （低密度リポタンパク受容体関連タンパク質）
Max	maximum（最大）
Min	minimum（最小）
N/J	non-Japanese（非日本人）
OC	osteocalcin（オステオカルシン）
P1NP	procollagen type 1 N-propeptide（1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PD	pharmacodynamic（薬力学）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PI	prediction interval（予測区間）
PK	pharmacokinetic（薬物動態学）
PMO	postmenopausal osteoporosis（閉経後骨粗鬆症）
PO	orally（経口）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
pQCT	peripheral quantitative computed tomography（末梢定量的コンピュータ断層法）
Q2W	every 2 weeks（2 週 1 回）
Q_3	intercompartmental clearance between central and 1st peripheral compartment
Q3M	every 3 months（3 カ月 1 回）
Q_4	intercompartmental clearance between central and 2nd peripheral compartment
Q4W	every 4 weeks（4 週 1 回）
Q6M	every 6 months（6 カ月 1 回）
QCT	quantitative computed tomography（定量的コンピュータ断層法）
QD	every day（1 日 1 回）
QM	monthly（月 1 回）
QW	weekly（週 1 回）
RI	renal impairment（腎機能障害）
$R_{max,FcRn}$	apparent density of total FcRn in the skin
R_{max1}	apparent density of the total target in the first peripheral compartment
R_{max2}	apparent density of the total target in the second peripheral compartment
Romo	romosozumab（ロモソズマブ）
RSE	percent residual error（残留誤差［%］）
SC	subcutaneous（皮下）
sCTX	serum C-telopeptide（血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
$t_{1/2}$	half-life（半減期）
$t_{1/2}\beta$	beta (plateau) phase half-life（β 相半減期）
$t_{1/2}\gamma$	gamma (terminal) phase half-life（γ 相半減期）
t_{max}	time of maximum observed concentration（最高血中濃度到達時間）
TMDD	target-mediated drug disposition（標的介在性薬物動態）
TPTD	teriparatide（テリパラチド）
TRACP-5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b）
V_2	volume of distribution of the central compartment （中心コンパートメントの分布容積）
V_3	volume of distribution for the first peripheral compartment
V_4	volume of distribution for the second peripheral compartment
Wnt	wingless-related integration site

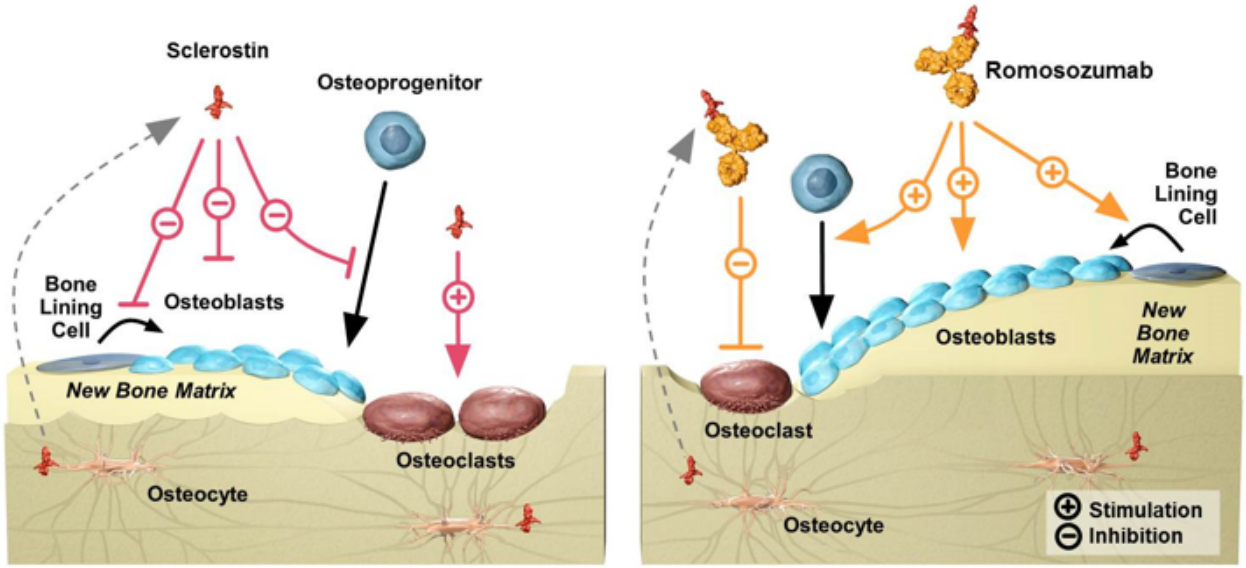
1. 背景及び概観

1.1 緒言

スクレロスチンは骨格中で骨細胞によって産生される糖タンパク質であり、骨形成及び再吸収を調節する Wingless-related integration site（Wnt）シグナル伝達経路の負の制御因子である（Poole et al, 2005; van Bezooijen et al, 2004; Winkler et al, 2003）。スクレロスチンは、シグナル伝達複合体中に存在する低密度リポタンパク受容体関連タンパク質（LRP）-5 及び LRP-6（並びに単一の Wnt シグナル促進タンパクである LRP4）の二つの Wnt シグナル共受容体に結合することにより、Wnt 結合を阻害して Wnt シグナル伝達を低下させる。

ロモソズマブはスクレロスチンに直接結合する高親和性のヒト化免疫グロブリン G2（IgG2）モノクローナル抗体で、スクレロスチンの LRP5/LRP6 への作用を阻害して骨芽細胞系における Wnt シグナルの伝達を活性化させる。スクレロスチンによって骨芽細胞系細胞の Wnt シグナル伝達が低下すると、骨芽細胞による骨形成は阻害され、破骨細胞による骨吸収が刺激される。ロモソズマブは、スクレロスチン阻害作用を介して骨ライニング細胞の活性化、骨芽細胞による骨基質産生の増加、骨前駆細胞の動員をもたらし骨形成を増大させる。また、ロモソズマブは破骨細胞メディエータの発現を変化させて骨吸収を低下させる。このような骨形成増大と骨吸収低下の二つの作用が同時に働くことで、骨量、骨構造及び骨強度の改善がもたらされる（図 1）。

図 1 ロモソズマブの作用機序



ロモソズマブ臨床薬理プログラムでは、健康被験者、低骨密度（BMD）被験者、閉経後骨粗鬆症（PMO）女性及び骨粗鬆症男性を対象にロモソズマブの薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性及び曝露－反応関係を明らかにした。

本製造販売承認申請では、以下の目的で PK 及び PD データを使用した。

- 予定適応症における第 III 相試験及び製造販売承認における用法・用量の設定を裏付ける
- 用量と曝露量、並びに曝露量と PD の相関を評価する

- 曝露量とカルシウム濃度、曝露量とインタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度の相関を評価する
- 腎機能障害がロモソズマブの PK に及ぼす影響を評価する
- 共変量（体重、人種、年齢、疾患の状態）がロモソズマブの PK 及び PD に及ぼす影響を特定する
- 抗ロモソズマブ抗体（抗薬物抗体［ADA］）がロモソズマブの PK 及び PD に及ぼす影響を評価する
- ロモソズマブの原薬及び製剤の製造に関する変更を裏付ける（モジュール 2.7.1 及びモジュール 2.7.3 に要約）
- ロモソズマブの PK 及び PD に関する用量－反応について、日本人集団とグローバル集団との間の類似性を評価する
- ロモソズマブの PK 及び PD に対する性別の影響を、日本人集団とグローバル集団において評価する

ロモソズマブの PK 及び PD の主要特性を、健康被験者を対象とした初期用量漸増第 I 相試験での検体の頻回採取、並びに低 BMD 被験者又は骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験での検体の少数回採取により評価した（表 1）。ロモソズマブ臨床薬理プログラムは世界中で実施した 18 試験からなるグローバルプログラムで、実施国には欧州、中央／ラテンアメリカ、アジア及び北米の各国、並びにオーストラリア／ニュージーランドが含まれた（表 35、表 36、表 37）。

表 1 ロモソズマブ臨床薬理試験の要約

Study[a]	Healthy Subjects	Subjects[a]	Initial PK/ Tolerability	Intrinsic Factor PK	Population PK	PD	PK Sampling
Healthy Subject Pharmacokinetics and Initial Tolerability							
20060220	●		●		●	●	Intensive
20090378	●		●		●	●	Intensive
Patient Pharmacokinetics and Initial Tolerability							
20060221		●	●		●	●	Intensive
Intrinsic Factor Pharmacokinetics							
20110227	●[b]			●	●	●	Intensive
Patient Pharmacokinetics and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics							
20[redacted]0223		●			●	●	Intensive
20090153		●				●	Intensive
20110253		●			●	●	Sparse
Other Studies Contributing Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data							
Biopharmaceutics Studies[c]							
20[redacted]1180	●				●	●	Intensive
20[redacted]0277	●				●	●	Intensive
20[redacted]0418	●					●	Intensive
20[redacted]0274	●						Intensive
20[redacted]0197	●					●	Intensive
Efficacy and Safety Studies in Osteoporosis							
20070337		●			●	●	Sparse
20110174		●			●	●	Sparse
20110142					●	●	Sparse
20060326		●			●	●	Sparse
20101291		●			●	●	Sparse
20080289		●				●	None
20120156		●				●	None

BMD = bone mineral density; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics.

[a] Subjects with low bone mass, low BMD, and/or osteoporosis, as defined by BMD T-scores.

[b] Included healthy subjects and subjects with stage 4 renal impairment and end stage renal disease requiring hemodialysis.

[c] Described in Module 2.7.1, Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods of this marketing application.

Note: Population PK analyses were conducted with data from 8 phase 1 studies, the 2 phase 2 efficacy and safety studies (20060326 and 20101291), and the 3 phase 3 studies (20070337, 20110174, and 20110142). Population PK/PD analyses were conducted with data from the 2 phase 2 efficacy and safety studies and phase 3 Study 20070337.

1.2 ヒト生体試料試験の概要

ロモソズマブはモノクローナル抗体であることから、ロモソズマブ臨床プログラムの一環としてのヒト生体試料を用いた *in vitro* 透過性試験、*in vitro* 代謝試験、*in vitro* 代謝性薬物相互作用試験は実施しなかった。

1.3 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学の特性を評価した臨床試験の概要

ロモソズマブ臨床薬理プログラムとして合計 19 の臨床試験を実施した。そのうち 7 試験は主に臨床薬理試験としてデザインされており、健康被験者の PK 及び初期忍容性、患者の PK 及び忍容

性、腎機能障害患者の PK、患者の PK 及び PK/PD をそれぞれ評価する試験が含まれた（表 1）。これらの各試験の要約は第 2 項に記載する。残りの 12 試験（生物薬剤学、有効性及び安全性の試験）からはロモソズマブの免疫原性、PK 及び PD データを含む補足データが得られた（第 2.5 項）。これらの試験にはモジュール 2.7.1 に詳述する生物薬剤学試験 5 試験、モジュール 2.7.3 に要約する有効性及び安全性試験 7 試験が含まれる。

臨床薬理試験 7 試験のデザインの特徴及び主な結果を表 35 に試験分類別に示し、残りの 12 試験の特徴を表 36（生物薬剤学試験）及び表 37（安全性及び有効性試験）に示す。

各臨床試験で用いた原薬及び製剤に関する情報はモジュール 2.7.1 表 12 に要約する。

1.4 主な臨床薬理評価

1.4.1 薬物動態学的評価

試験ごとの PK 検体の採取方針（頻回採取又は少数回採取）を表 1 に示す。血清中ロモソズマブ濃度の定量には、定量範囲 50~2492 ng/mL のバリデート済み酵素免疫測定法を用いた。血清中ロモソズマブ濃度測定方法の詳細はモジュール 2.7.1 第 1.3.1 項に記載する。

頻回採取によって得られた個々の血清中ロモソズマブ濃度－時間データは、ノンコンパートメント法を用いて解析した。主要 PK パラメータとして、血中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（t_{max}）を算出した。個々の試験の PK 解析法に関する詳細は、各試験の治験総括報告書（モジュール 5.3）に記載する。

また、健康被験者、並びに低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性を対象とした母集団薬物動態（PPK）及び PK/PD 解析は非線形混合効果モデルを用いて行った（第 3.6 項）。

1.4.2 薬力学評価

ロモソズマブ臨床プログラムで実施した PD 評価には、骨形成及び骨吸収マーカー濃度、BMD、スクレロスチン濃度、骨折リスクが含まれた。

主要 PD マーカーとして、骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び骨吸収マーカーである血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）の濃度を評価した。また、一部の臨床試験では、骨形成マーカーであるオステオカルシン（OC）や骨特異的アルカリホスファターゼ（BSAP）、骨吸収マーカーである酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b（TRACP-5b）も評価した。これらの結果は本文書の第 3.1.4 項に記載する。

臨床プログラムを通して、様々な解剖学的部位（腰椎、大腿骨近位部、橈骨遠位部等）の BMD 及び骨強度を二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）、定量的コンピュータ断層法（QCT）及び高解像度 QCT などの画像診断技術を用いて評価した。BMD の結果は以下の各項及び各試験の治験総括報告書に記載し、有効性及び安全性試験 5 試験で確認された BMD の変化についてはモジュール 2.7.3 に記載する。

遊離スクレロスチンとスクレロスチン–ロモソズマブ結合体を含めた総スクレロスチン濃度を複数の臨床試験で測定し、その結果を第 4.4 項及びモジュール 2.7.3 に記載する。

20070337 試験では、ロモソズマブとロモソズマブ投与後に骨吸収抑制薬を投与された被験者の骨折リスクの軽減を評価した。これらの解析の詳細及び結果はモジュール 2.7.3 に示す。

1.4.3 抗体検査

臨床薬理試験では、バリデート済みの電気化学発光免疫測定法（ヒト検出感度：5 ng/mL）を用いて血清検体中の抗ロモソズマブ抗体を測定した。結果が陽性であれば、バリデート済みの細胞を用いた測定（ヒト検出感度：0.75 µg/mL）により血清検体中の抗ロモソズマブ中和抗体を測定した。ロモソズマブの PK 及び PD への免疫原性の影響について第 4.1 項に簡潔に要約し、個々の試験からの免疫測定及び細胞測定による免疫原性の検査結果の詳述をモジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report に記載する。

2. 個々の試験結果の要約

PK/PD 試験のデザインの特徴及び主な結果を表 2、表 35、表 36 及び表 37 に示す。承認申請書添付資料内での重複を避けるため、試験に関する詳述は 1 回にとどめ、審査のための相互参照を付けた。臨床生物薬剤学試験（20[redacted]1180、20[redacted]0277、20[redacted]0274、20[redacted]0418 及び 20[redacted]0197 試験）に関する詳述はモジュール 2.7.1 に記載する。臨床 PK 及び PD 試験（20060220、20060221、20[redacted]0223、20090378、20090153、20110253 及び 20110227 試験）に関する詳述は本概要の第 2.1 項から第 2.4 項に記載する。有効性比較試験（20060326、20101291、20120156、20070337、20110174、20110142 及び 20080289 試験）に関する詳述はモジュール 2.7.3 に示す。また、これらの有効性比較試験の主な PK 及び PD 結果は本概要の第 2.5 項に記載する。個々の試験の免疫原性結果はそれぞれの治験総括報告書に示す（モジュール 5.3）。

各試験の概要の完全版はモジュール 2.7.6 に、各試験の治験総括報告書はモジュール 5.3 に提示する。

表 2　臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Healthy Subject Pharmacokinetics and Initial Tolerability					
20060220	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study to assess safety, tolerability, PK, and PD	Single SC dose: romosozumab (0.1, 0.3, 1, 3, 5, or 10 mg/kg) or placebo Single IV dose: romosozumab (1 or 5 mg/kg) or placebo	Healthy men and healthy postmenopausal women	72 (54 romosozumab, 18 placebo)	Romosozumab was generally well tolerated after SC administration. Romosozumab exhibits nonlinear PK, with exposure increasing greater than dose proportionally. Compared with placebo, increases P1NP, OC, and BSAP, and a decrease in sCTX were observed at higher doses (1, 3, 5, and 10 mg/kg).
20090378	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study to assess safety, tolerability, PK, PD, and antibody response	Single SC dose: romosozumab (1, 3 or 5 mg/kg), or placebo	Healthy Japanese and non-Japanese postmenopausal women	30 (22 romosozumab, 8 placebo)	Romosozumab was well tolerated. Systemic exposures of romosozumab increased greater than dose proportionally, and marked changes in P1NP and sCTX were dose-related. The PK and PD profiles were not substantially different for Japanese and non-Japanese subjects.
Patient Pharmacokinetics and Initial Tolerability					
20060221	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple dose study to assess safety, tolerability, PK and PD	Multiple SC doses: Romosozumab or placebo Q2W: 1 or 2 mg/kg (total 6 doses) Q4W:2 or 3 mg/kg (total 3 doses)	Healthy men or postmenopausal women with low BMD	48 (36 romosozumab, 12 placebo)	Romosozumab was well tolerated. Median t_{max} was 3 to 5 days after dosing across dose groups and values were similar between the first and last dose. Approximately 2-fold accumulation was observed across Q2W dose groups and no marked (≥ 2-fold) accumulation was observed across Q4W cohorts after repeated dosing. Mean systemic exposure differed by less than 28% between men and women.

AUC = area under the curve; AUC_{0-28} = area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days postdose; BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; C_{max} = maximum observed concentrations; ESRD = end stage renal disease; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; pQCT = peripheral quantitative computed tomography; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RI = renal impairment; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide; t_{max} = time of observed maximum concentration; TRACP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b.

表 2　臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Intrinsic Factor Pharmacokinetics					
20110227	Phase 1, open-label, randomized, parallel-group, single-dose study to assess safety, tolerability, PK, PD, and antibody response in subjects with stage 4 RI, ESRD, and healthy subjects	Single SC dose: romosozumab (210 mg)	Subjects with stage 4 RI, or ESRD requiring hemodialysis, and healthy subjects	Total: 24 (24) Stage 4 RI: 8 (8) ESRD: 8 (8) Healthy subjects: 8 (8)	Romosozumab was well tolerated. Mean exposure (C_{max} and AUC) in the stage 4 RI cohort was numerically greater than the healthy cohort; however, most of the subjects with stage 4 RI had values that were within the range of healthy subjects. Mean romosozumab exposure was similar between subjects with ESRD requiring hemodialysis and healthy subjects. The mean concentrations for all bone turnover markers were higher in subjects with ESRD than in subjects with stage 4 renal impairment or healthy subjects at baseline and throughout the study. Mean percent increases from baseline in P1NP and BSAP and mean percent decreases from baseline in sCTX and TRACP-5b were observed in all treatment groups and, in general, were of similar magnitudes.
Patient Pharmacodynamics and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics					
20[redacted]0223	Phase 1, randomized, open-label, single-dose study to assess PD, safety, tolerability, and PK of romosozumab in postmenopausal women following transition from alendronate	Single SC dose: romosozumab (3 mg/kg)	Postmenopausal women with low bone mass who had been receiving alendronate for ≥1 year or were treatment-naïve	Total: 40 (40) Group A [alendronate]: 10 (10) Group B [romosozumab + alendronate]: 24 (24) Group C [romosozumab+ treatment-naïve]: 6 (6)	Overall, the PK profile of romosozumab in subjects transitioning from alendronate to romosozumab (group B) was similar to that for treatment-naïve subjects receiving romosozumab (group C). Changes in bone turnover markers for the romosozumab treatment groups suggest that the PD effects of a single dose of romosozumab are not affected by prior exposure to a bisphosphonate.

AUC = area under the curve; AUC_{0-28} = area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days postdose; BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; C_{max} = maximum observed concentrations; ESRD = end stage renal disease; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; pQCT = peripheral quantitative computed tomography; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RI = renal impairment; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide; t_{max} = time of observed maximum concentration; TRACP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b.

表 2　臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20090153	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate the effect of romosozumab on parameters of bone quality of the forearm using pQCT, PK, and PD in postmenopausal women with low BMD	Multiple SC doses (Q4W): romosozumab (3 mg/kg) or placebo (total 3 doses)	Postmenopausal women with low BMD	24 (12 romosozumab, 12 placebo)	There was a small difference in systemic romosozumab exposure (≤ 17%) between the first and last dose; variability in systemic exposure values (C_{max} and AUC_{0-28}) were moderate (%CV = 18 to 36%). Romosozumab produced increases in P1NP and decreases in sCTX relative to placebo.
20110253	Phase 1, randomized, open-label, parallel-group, multiple-dose study to evaluate the PD, safety, tolerability, and PK of romosozumab in healthy postmenopausal women with low BMD previously treated with alendronate	Multiple SC doses (Q4W): romosozumab (140 mg or 210 mg) (total 3 doses)	Healthy postmenopausal women with low BMD who had been receiving alendronate for ≥ 1 year	Total: 60 (60) 140 mg: 30 (30) 210 mg: 30 (30)	Romosozumab significantly increased BMD in subjects who had been previously treated with alendronate. The transition from alendronate to romosozumab was well-tolerated.

AUC = area under the curve; AUC_{0-28} = area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days postdose; BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; C_{max} = maximum observed concentrations; ESRD = end stage renal disease; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; pQCT = peripheral quantitative computed tomography; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RI = renal impairment; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide; t_{max} = time of observed maximum concentration; TRACP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b.

2.1 健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 20060220 試験

2.1.1.1 治験の標題：

健康な男性及び閉経後女性を対象にロモソズマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験

2.1.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は、健康な男性及び閉経後女性を対象としたヒト初回投与、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験であった。

20060220 試験の主要目的は、ロモソズマブを単回皮下（SC）又は静脈内（IV）投与後の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的には、PK 並びに骨代謝マーカー（P1NP、OC、BSAP、sCTX）及び BMD に基づいて PD を明らかにすることが含まれた。

健康な閉経後女性及び健康な男性を、以下に示すように、6 コホート内でロモソズマブ又はプラセボ（IV 又は SC）を投与する群に 3:1 の比率で無作為に割り付けた。

			Dose (mg/kg)			
Cohort	Gender	Placebo (n)	SC	n	IV	n
1	Women	2	0.1	6	-	-
2	Women	2	0.3	6	-	-
3a	Women	2	1	6	-	-
3b	Men	2	1	3	1	3
3c	Women	1	-	-	1	3
4	Women	2	3	6	-	
5	Women	2	5	6	-	
6a	Women	2	10	6	-	
6b	Men	2	5	3	5	3
6c	Women	1	-	-	5	3

コホート 6a（10 mg/kg SC）の Day 6 までの安全性データをレビューした後、コホート 6b 及び 6c の全被験者において投与量を予定用量 10 mg/kg から 5 mg/kg に減量したため、10 mg/kg を静脈内投与された被験者はいなかった（詳細については「安全性結果」及び 20060220 試験を参照）。

ロモソズマブ又はマッチングさせたプラセボをそれぞれ投与し、0.1~0.3 mg/kg の被験者では 29 日間、1 mg/kg 又は 3 mg/kg の被験者では 57 日間、5 mg/kg 又は 10 mg/kg の被験者では 85 日間評価した。

2.1.1.3 結果

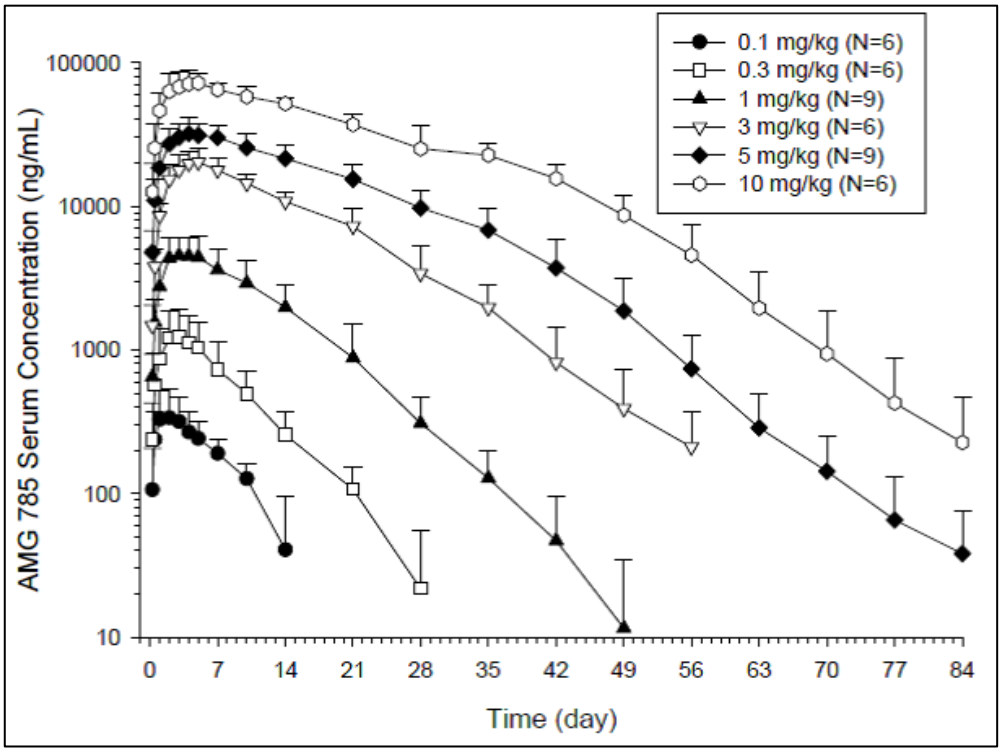
被験者の内訳及びベースライン特性

全体として 74 例の被験者を組み入れ、72 例をロモソズマブ群 54 例とプラセボ群 18 例に無作為化した。56 例（ロモソズマブ群 42 例、プラセボ群 14 例）が皮下、16 例（ロモソズマブ 12 例、プラセボ群 4 例）が静脈内の投与経路で治験薬を投与された。治験薬が投与された全被験者が治験を完了した。治験薬が投与された 72 例中 56 例（ロモソズマブ群 42 例、プラセボ群 14 例）は閉経後女性、16 例（ロモソズマブ群 12 例、プラセボ群 4 例）は男性であった。72 例中 65 例がヒスパニック又はラテン系、6 例が白人、1 例が黒人であった。平均年齢（SD）は、皮下投与コホートでロモソズマブを投与された被験者で 52.8（3.7）歳、皮下投与コホートでプラセボを投与された被験者で 52.8（4.2）歳であった。

薬物動態

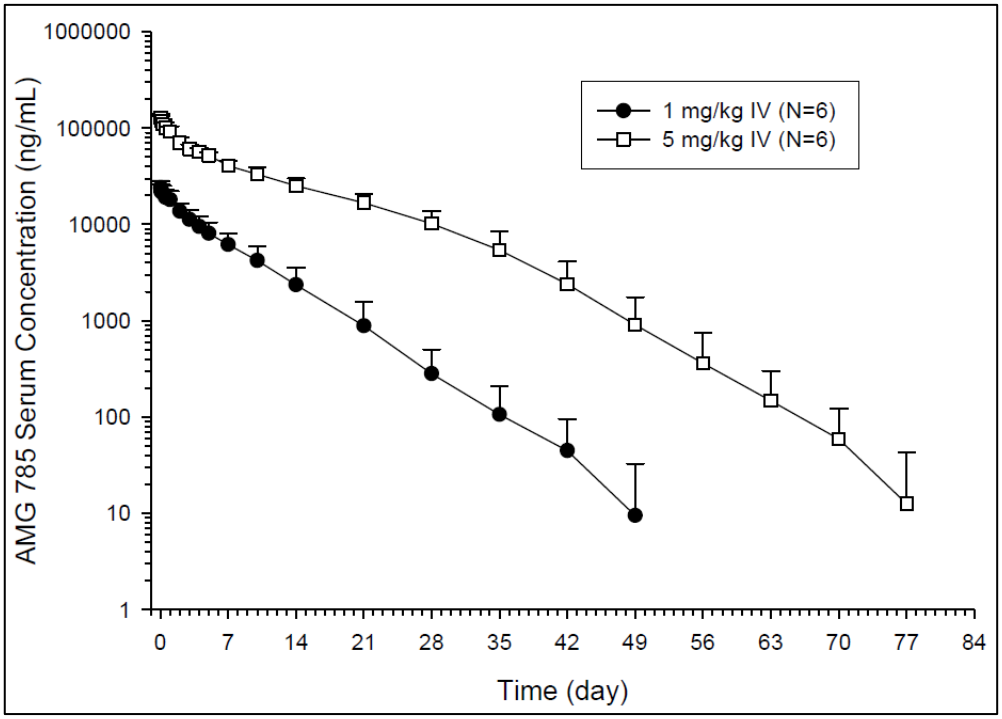
ロモソズマブはそれぞれ 0.1~10 mg/kg 皮下投与及び 1~5 mg/kg 静脈内投与で非線形な PK を示した（それぞれ図 2 及び図 3）。曝露量は用量比以上に増加し（皮下投与では 0.1 mg/kg から 10 mg/kg に 100 倍増加するのに対し、0 時間から無限大時間までの AUC［AUC_{inf}］の平均値は 550 倍増加）、全身クリアランス又は見かけのクリアランス（CL/F）は用量が増えるにつれて低下した。非線形の程度は 1~3 mg/kg の範囲で最も顕著であり、それにより 3 mg/kg 投与における PD 効果は 1 mg/kg 投与時より顕著であった。ロモソズマブを皮下投与後、C_{max} への到達時間（t_{max}）の中央値は投与後 1.5~5.0 日であった（図 2 及び表 35）。静脈内投与後の平均 AUC_{inf} は、1 mg/kg から 5 mg/kg へ 5 倍となるのに伴い 8 倍に増加した。1 mg/kg 及び 5 mg/kg の皮下投与後の平均 AUC_{inf} は、同用量を静脈内投与したときの約 50%及び 70%であった。皮下投与の高用量 3 群で血清中濃度は二相性に低下し、β（plateau）相の平均半減期（$t_{1/2}\beta$）は 11~18 日、γ（terminal）相の平均半減期（$t_{1/2}\gamma$）は 6~7 日であった。5 mg/kg 静脈内投与における β 及び γ 相半減期はそれぞれ 11 日及び 5 日であった（表 3 及び表 35）。平均曝露量の男女差は 35%未満であり、男女ともデータが利用可能な場合（1 mg/kg 及び 5 mg/kg の皮下及び静脈内投与時）にはこれらのデータを併合して解析に用いた。

図 2　健康な閉経後女性及び男性にロモソズマブを単回皮下投与後の平均（+SD）血清中濃度－時間プロファイル（20060220 試験）



AMG 785 = romosozumab.
Source: Figure 10-1 of Study 20060220.

図 3　健康な閉経後女性及び男性にロモソズマブを単回静脈内投与後の平均（+SD）血清中濃度－時間プロファイル（20060220 試験）



AMG 785 = romosozumab; IV = intravenous.
Source: Figure 10-2 of Study 20060220.

表 3　健康な閉経後女性及び男性にロモソズマブを単回皮下又は静脈内投与後のノンコンパートメントパラメータ（20060220 試験）

	Mean (SD)					
Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg*hr/mL)	CL/F (mL/hr/kg)	$t_{1/2}\beta$ (day)	$t_{1/2}\gamma$ (day)
Subcutaneous Administration						
0.1 (n = 6)	1.5 (0.5–7)	0.375 (0.182)	78.5 (22.6)	1.39 (0.489)	NA	5.20 (1.36)
0.3 (n = 6)	2.5 (2–5)	1.280 (0.653)	288 (144)	1.35 (0.841)	NA	5.13 (0.640)
1 (n = 9)	3.0 (2–14)	4.890 (1.780)	1480 (605)	0.873 (0.647)	NA	5.50 (0.322)
3 (n = 6)	5.0 (4–7)	21.300 (5.170)	8170 (1810)	0.383 (0.0901)	11.1 (3.70)	6.68 (0.961)
5 (n = 9)	5.0 (3–7)	33.500 (8.290)	16900 (4350)	0.319 (0.0998)	12.9 (3.14)	5.81 (0.874)
10 (n = 6)	4.5 (2–7)	75.200 (15.900)	43400 (8550)	0.236 (0.0370)	18.0 (3.54)	5.88 (1.60)
Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_0 (ng/mL)	AUC_{inf} (μg*hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	$t_{1/2}\beta$ (day)	$t_{1/2}\gamma$ (day)
Intravenous Administration						
1 (n = 6)	-	24900 (4670)	3020 (989)	0.362 (0.117)	NA	4.49 (0.974)
5 (n = 6)	-	132000 (13700)	24400 (4400)	0.210 (0.0361)	10.6 (1.70)	4.93 (0.639)

- = not available; AMG 785 = romosozumab; AUC_{inf} =area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_0 = Initial concentration; C_{trough} = trough concentration; CL/F = apparent clearance; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; NA = not applicable; $t_{1/2}\beta$ = beta (plateau) phase half-life; $t_{1/2}\gamma$ = gamma (terminal) phase half-life; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Reported as median and range.

Source: Table 10-1 and Table 10-2 of Study 20060220.

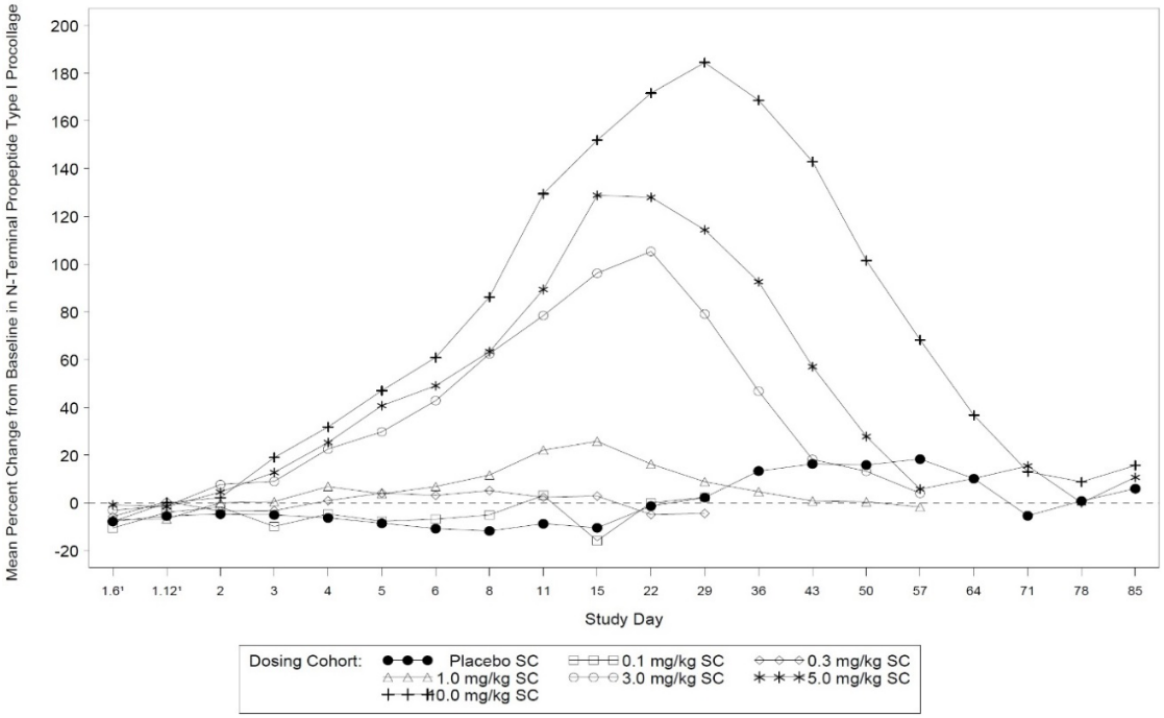
薬力学

ロモソズマブを単回皮下又は静脈内投与後、P1NP、OC 及び BSAP はベースラインからの平均変化率で見たときに増加した。ロモソズマブ 1 mg/kg 以上の皮下投与では P1NP 及び BSAP 濃度にプラセボと比べて明確な差が認められ、10 mg/kg 皮下投与におけるベースラインからの最大増加率はそれぞれ 185%及び 130%であった（図 4 及び図 5）。OC についてはロモソズマブ 3 mg/kg 以上の皮下投与でプラセボと比べて明確な差が認められ、10 mg/kg 皮下投与におけるベースラインからの最大増加率は約 175%であった（図 6）。sCTX のベースラインからの平均変化率は、単回皮下又は静脈内投与後に低下した。1 mg/kg 以上の皮下投与でプラセボと比べて明確な差が認められ、10 mg/kg 皮下投与におけるベースラインからの最大低下率は約−55%であった（図 7）。

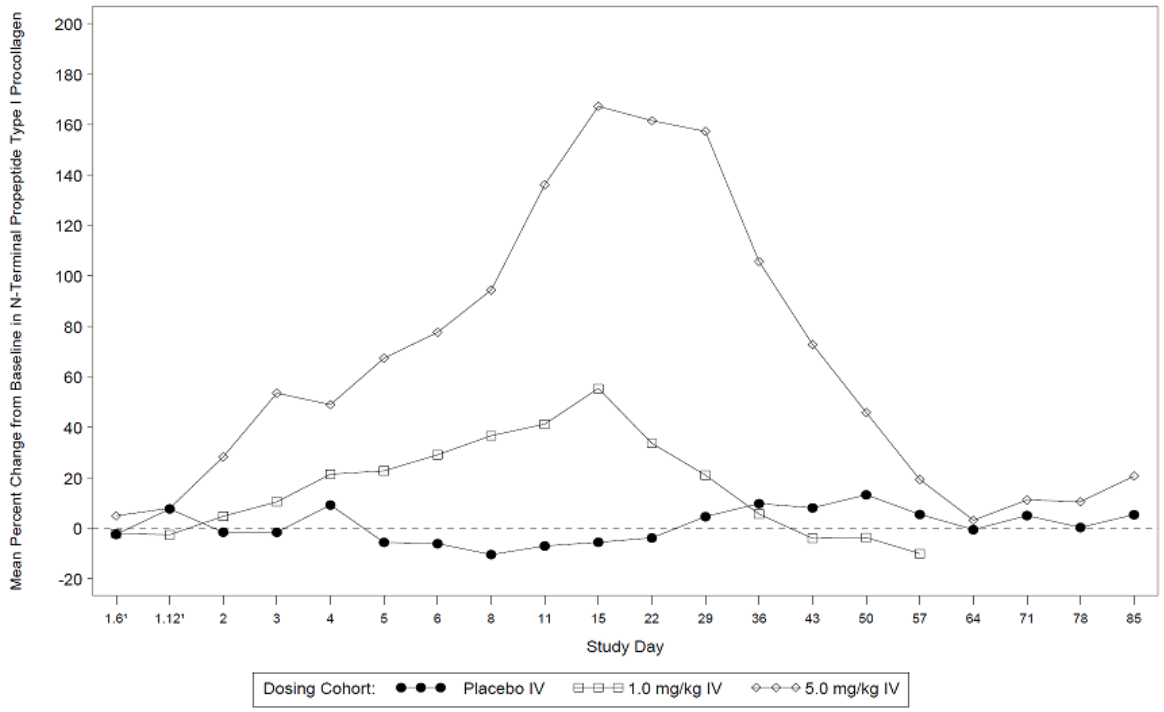
ロモソズマブ 1、3、5、10 mg/kg を単回皮下投与、又は 1 mg/kg 若しくは 5 mg/kg を単回静脈内投与後、大腿骨近位部及び腰椎の BMD 増加が Day 29 に確認され、治験終了時（EOS）まで持続した。この増加はおおむね用量依存的であった。1 mg/kg 以上の皮下投与ではプラセボと比べて明確な差が認められ、BMD の増加率の最大は腰椎で 5.3%、大腿骨近位部で 2.8%であった。最大の増加は 10 mg/kg 皮下投与時の Day 85 に腰椎及び大腿骨近位部の両部位で確認された。

図 4　P1NP のベースラインからの平均変化率（20060220 試験）

皮下投与コホート



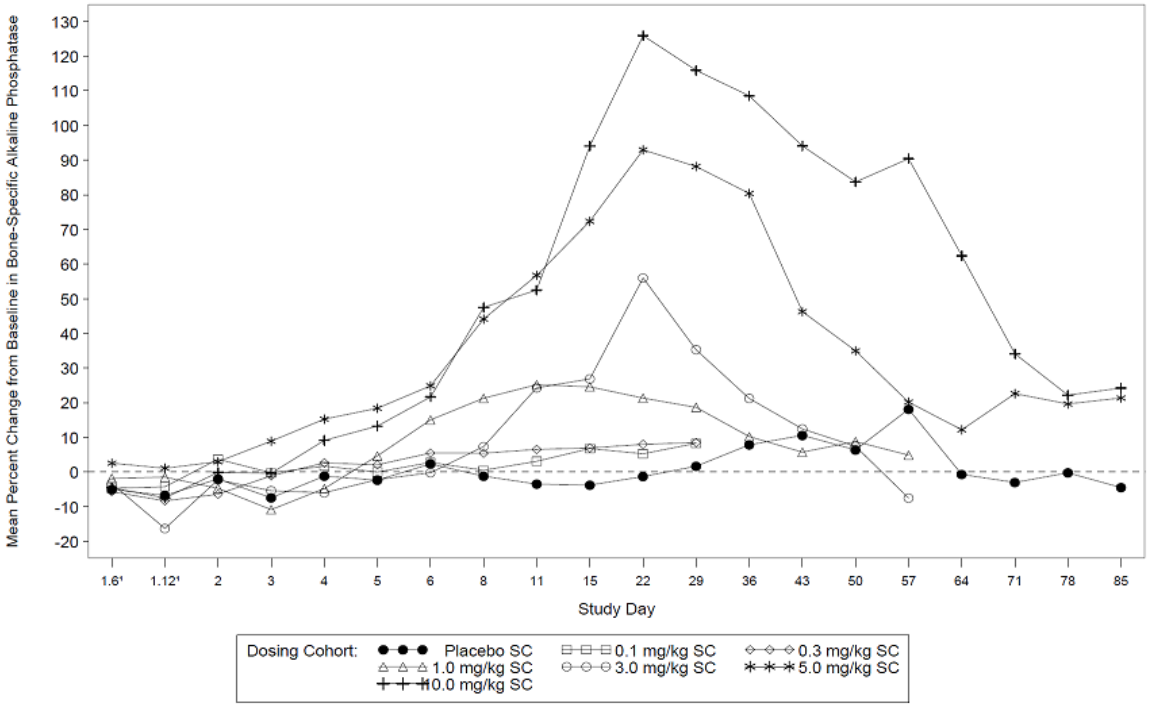
静脈内投与コホート



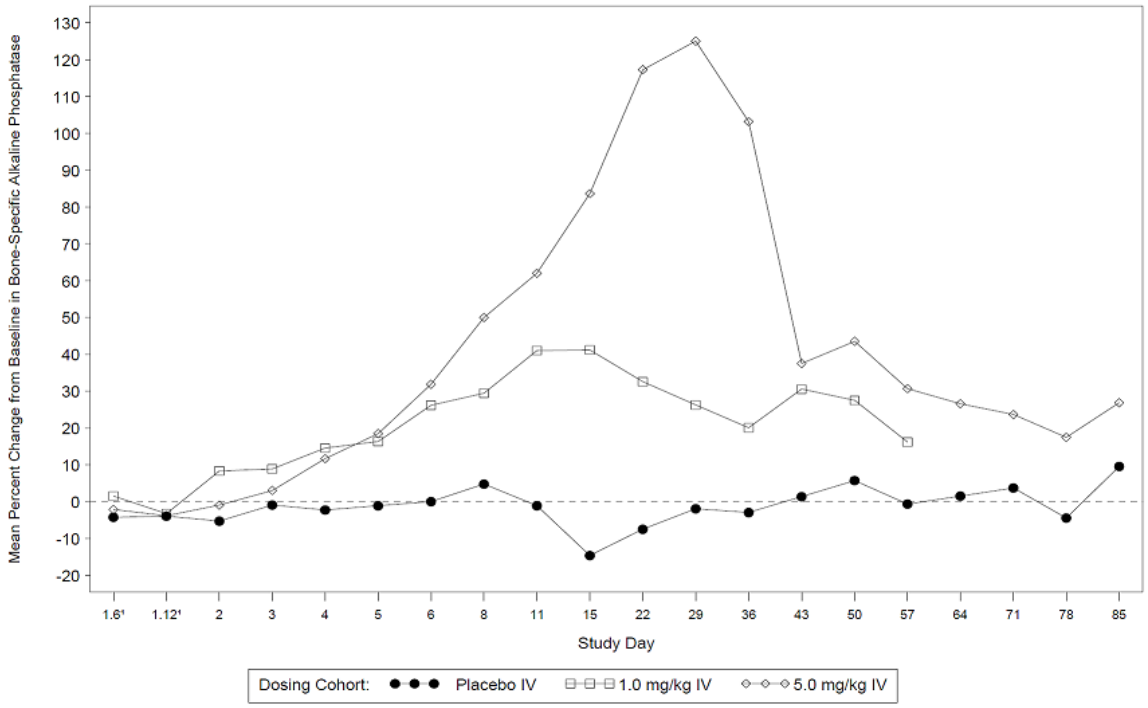
1.6 = day 1, hour 6; 1.12 = day 1, hour 12; IV = intravenous; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; SC = subcutaneous.
Source: Figure 10-4 and Figure 10-5 of Study 20060220.

図 5　BSAP のベースラインからの平均変化率（20060220 試験）

皮下投与コホート



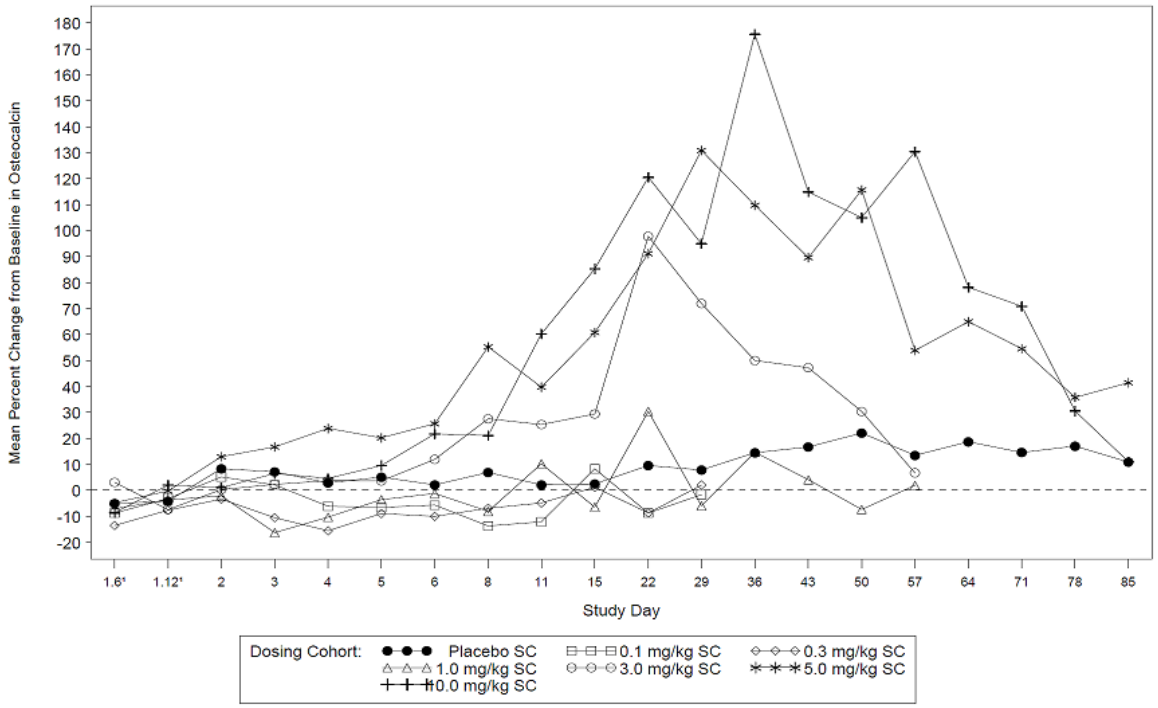
静脈内投与コホート



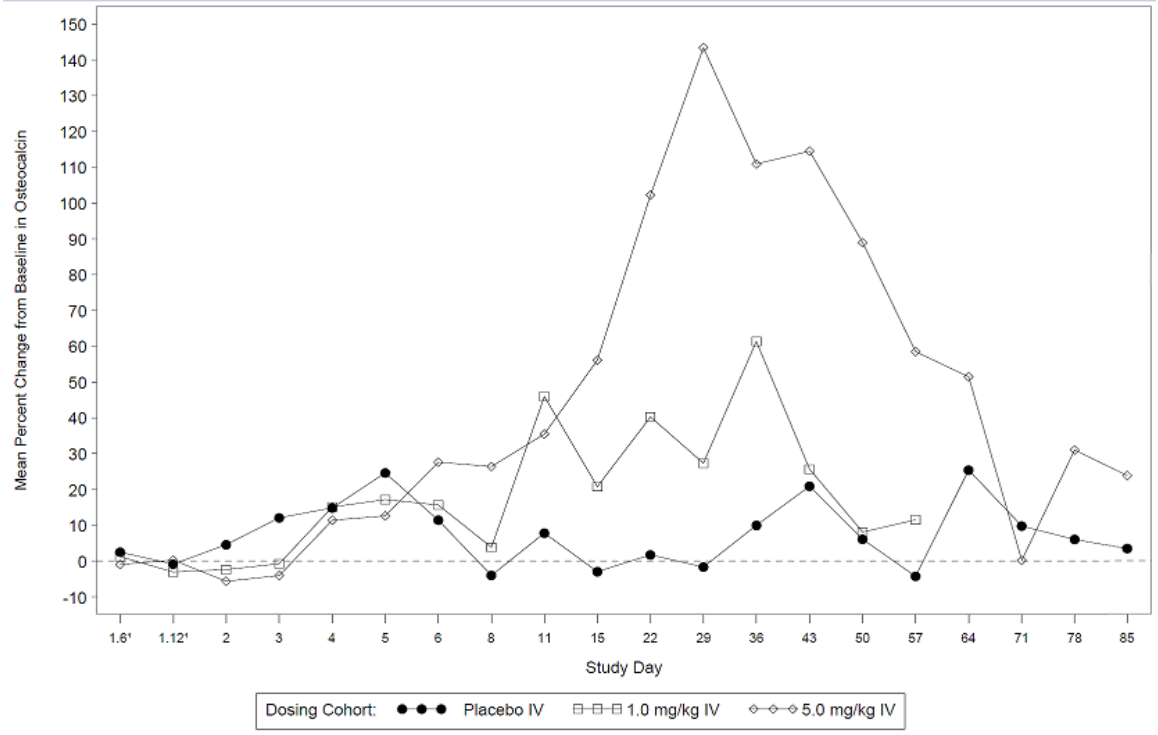
1.6 = day 1, hour 6; 1.12 = day 1, hour 12; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
Source: Figure 10-10 and Figure 10-11 of Study 20060220.

図 6　OC のベースラインからの平均変化率（20060220 試験）

皮下投与コホート



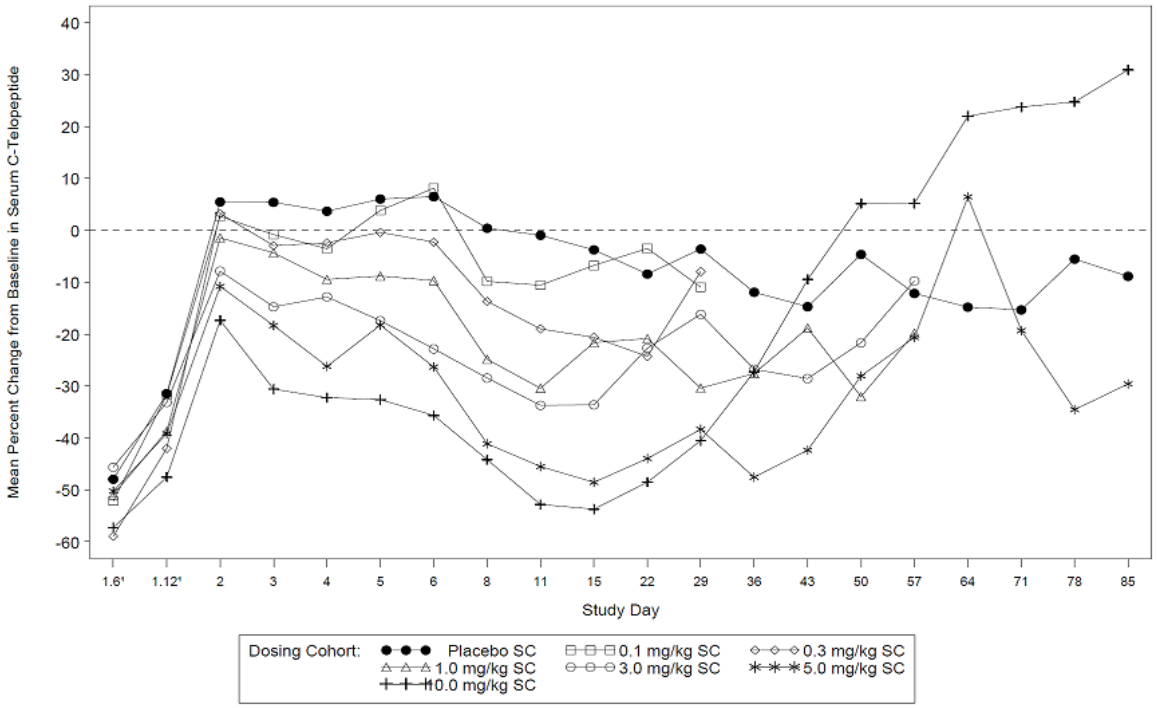
静脈内投与コホート



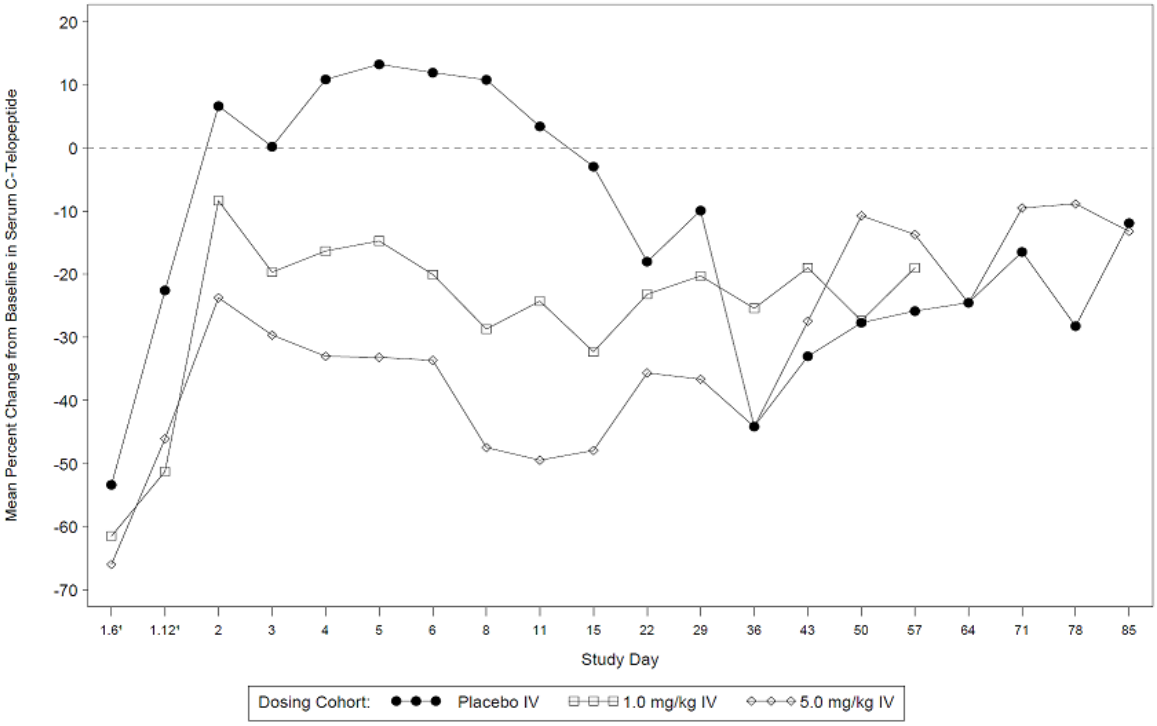
1.6 = day 1, hour 6; 1.12 = day 1, hour 12; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
Source: Figure 10-8 and Figure 10-9 of Study 20060220.

図 7　sCTX のベースラインからの平均変化率（20060220 試験）

皮下投与コホート



静脈内投与コホート



1.6 = day 1, hour 6; 1.12 = day 1, hour 12; IV = intravenous; SC = subcutaneous, sCTX = serum C-telopeptide.
Source: Figure 10-6 and Figure 10-7 of Study 20060220.

安全性

死亡や中止例は報告されなかった。ロモソズマブ投与群の 54 例中 28 例（52%）及びプラセボ群 18 例中 11 例（61%）に 1 件以上の有害事象が報告された。高頻度に報告された有害事象は注射部位紅斑で、ロモソズマブを皮下投与された 42 例中 9 例（21%）に発現した。これらの 9 例中 8 例は皮下投与の高用量 3 群（3~10 mg/kg SC）の被験者であった。ロモソズマブ 10 mg/kg 皮下投与群の 1 例に治験期間中に重篤な有害事象が発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本事象は、最初に肝機能検査値上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限のそれぞれ約 13 倍及び 6 倍の最大値、ビリルビン値は正常）として報告された重度の非特異性肝炎で、投与日の夜から悪心及び嘔吐を伴い、投与後 1 日に発現した（20060220 試験の第 11.7 項）。本事象は Day 26 に消失した。被験者の割付け群に関する盲検を解除し、安全性及び忍容性データ並びに静脈内投与の目的を検討した結果、用量漸増の中止基準に抵触していなかったが、コホート 6b 及び 6c の皮下及び静脈内投与の用量をロモソズマブ 5 mg/kg 又はプラセボに減量した。

ロモソズマブを単回皮下及び静脈内投与後、平均血清イオン化カルシウム濃度に軽度かつ一過性の低下（ベースラインからの変化率が最大で約 4%）がみられ、治験期間中又は追跡調査期間中にベースライン値まで回復した。iPTH 濃度のベースラインからの平均変化率はロモソズマブを単回皮下又は静脈内投与後に上昇し、治験終了時までにベースライン値に回復した。ロモソズマブ高用量群の被験者の一部にアルカリフォスファターゼのばらついた上昇が認められたが、おそらく BSAP の変動によると考えられた。

バイタルサイン、身体所見、心電図（ECG）又はその他の所見に臨床的に重要と考えられるパターンや傾向は認められなかった。

安全性結果の詳細は 20060220 試験の治験総括報告書に記載する。

2.1.1.4　結論

健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを最大 10 mg/kg まで単回皮下投与後の忍容性はおおむね良好であった。10 mg/kg 単回皮下投与後に 1 件の重篤な有害事象が発現したためにそれ以降の用量を 5 mg/kg に減量したが、おおむね良好な忍容性を示した。ロモソズマブは非線形な PK を示し、その曝露量は用量比以上に増加した。高用量（1 mg/kg 以上）のロモソズマブ投与後には、プラセボ群と比較して骨形成マーカーである P1NP、OC 及び BSAP の増加、並びに骨吸収マーカー sCTX の減少が認められた。

2.1.2　20090378 試験

2.1.2.1　治験の標題：

健康な日本人閉経後女性を対象にロモソズマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験

2.1.2.2 目的及び試験デザイン

本治験は、米国在住の健康な日本人及び非日本人の閉経後女性を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。

本治験の主要目的は、健康な日本人閉経後女性にロモソズマブを単回皮下投与後のロモソズマブの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価することであった。副次目的は、PK と骨代謝マーカー（P1NP、sCTX、スクレロスチン）及び BMD に基づいて PD を評価し、日本人と非日本人の間の安全性、忍容性、PK 及び PD プロファイルを比較することであった。スクレロスチン濃度については第 4.4 項で議論する。

本治験は全体として 4 コホートで構成された。コホート 1、2 及び 4 では、8 例の日本人被験者をそれぞれ 1、3 及び 5 mg/kg のロモソズマブ又はプラセボを皮下投与する群に 3:1 の比率で無作為化した。コホート 3 では、6 例の非日本人被験者を 3 mg/kg のロモソズマブ又はプラセボを皮下投与する群に 2:1 の比率で無作為化した。コホート 1、2 及び 4 には少なくとも 3 例の日系一世の組み入れを必要とした。各コホートの残りの日本人被験者には、日系一世、二世又は三世の参加を許容した。

2.1.2.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

31 例の被験者を組み入れ、30 例に治験薬を投与した。その内訳はロモソズマブ群 22 例（日本人 18 例、非日本人 4 例）、プラセボ群 8 例（日本人 6 例、非日本人 2 例）であった。治験薬が投与された全被験者が治験を完了した。

被験者はいずれも女性であった。30 例中 24 例（ロモソズマブ群 18 例、プラセボ群 6 例）が日本人で、うち 19 例（ロモソズマブ群 14 例、プラセボ群 5 例）が日系一世（祖父母 4 名、実親及び被験者が日本生まれ）、5 例（ロモソズマブ群 4 例、プラセボ群 1 例）が日系三世（祖父母 4 名が日本生まれ）であった。非日本人被験者のうち 1 例がアジア系、5 例が白人であった。ロモソズマブ投与被験者の平均年齢（SD）は日本人コホートで 60.2（5.3）歳、非日本人コホートで 55.0（4.8）歳で、プラセボ投与被験者ではそれぞれ 60.8（5.7）歳及び 57.5（3.5）歳であった。本治験の被験者の年齢範囲は 49~68 歳であった。治験薬が投与された女性の体重は 43.8~83.2 kg の範囲であった。

薬物動態

ロモソズマブの投与後、全コホートにおいて投与後 5.0 日（t_{max} 中央値）で C_{max} に達した（表 4 及び表 35）。1~5 mg/kg の用量コホートでは、ロモソズマブの全身曝露量は用量比以上（C_{max} が 8 倍及び AUC が約 13 倍）に増加した（1~3 mg/kg の間で 5.4 倍、3~5 mg/kg の間で 2.3 倍）。全コホートにおける $t_{1/2}\beta$ 平均値は 15.1~16.2 日、$t_{1/2}\gamma$ 平均値は 5.82~7.19 日の範囲であった。

ロモソズマブの 3 mg/kg 群で日本人被験者と非日本人被験者を比較した C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比はそれぞれ 0.89 及び 0.84 であった。個々の被験者の C_{max}、AUC 及び半減期は、両コホート間で重複していた。また、日本人及び非日本人コホートの平均半減期（$t_{1/2}\gamma$）はそれぞれ 6.31 日及び 6.81 日と類似していた。3 mg/kg における PK プロファイルに、健康な閉経後の日本人と非日本人女性との間で大きな差は認められなかった。

表 4　健康な日本人及び非日本人の閉経後女性にロモソズマブ（非日本人は 3 mg/kg のみ）を皮下投与後のノンコンパートメントパラメータ（20090378 試験）

	Mean (SD)						
Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*day/mL)	AUC_{inf} (µg*day/mL)	CL/F (mL/day/kg)	$t_{1/2}\beta$ (day)	$t_{1/2}\gamma$ (day)
1 mg/kg (n = 6)	5.0 (5.0–8.0)	4.06 (1.45)	64.0 (27.0)	64.7 (26.8)	18.6 (10.0)	-	5.82 (1.05)
3 mg/kg (n = 6)	5.0 (3.0–12)	17.1 (4.7)	344 (90)	347 (90)	9.27 (2.64)	15.1 (NA)	6.31 (1.14)
3 mg/kg Non-Japanese Subjects (n = 4)	5.0 (5.0–7.0)	18.6 (1.1)	412 (136)	421 (147)	7.91 (2.68)	15.3 (6.2)	6.81 (2.69)
5 mg/kg (n = 6)	5.0 (5.0–7.0)	33.8 (8.1)	804 (320)	806 (323)	6.98 (2.35)	16.2 (4.1)	7.19 (1.55)

- = not available; AMG 785 = romosozumab; AUC_{inf} =area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} =area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; NA = not applicable; $t_{1/2}\beta$ = beta (plateau) phase half-life; $t_{1/2}\gamma$ = gamma (terminal) phase half-life; t_{max} = time of maximum observed concentration

[a] Reported as median and range.

Note: where subject race is not specified, subjects were Japanese.

Source: Table 10-3 of Study 20090378.

薬力学

日本人被験者ではロモソズマブの全用量群において、ロモソズマブ投与後にプラセボ群と比べて骨形成マーカーP1NP の増加及び骨吸収マーカーsCTX の減少が認められた。ロモソズマブ 1、3 及び 5 mg/kg を投与された日本人被験者における P1NP のベースラインからの最大平均増加率はそれぞれ 59%、103%及び 196%であった。全 3 用量群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な増加（P<0.05）を示し、およそ Day 12~Day 22 に最大となり、ほぼ Day 57 までにベースライン値近くまで回復した。P1NP の増加は高用量であるほど大きく、用量に相関すると考えられた。sCTX については、ロモソズマブ 1、3 及び 5 mg/kg を投与された日本人被験者におけるベースラインからの最大平均減少率はそれぞれ 16%、36%及び 39%であった。3 及び 5 mg/kg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な sCTX の減少（P<0.05）を示し、およそ Day 8~Day 12 に最低値となった。ロモソズマブ 3 mg/kg において骨代謝マーカーへ及ぼす効果に日本人と非日本人被験者との間で大きな差は認められなかった。

ロモソズマブ投与後、全投与群で腰椎 BMD の増加が確認された。日本人と非日本人被験者との間で BMD は同程度の増加を示し、腰椎（L1~L4）全体の BMD のベースラインからの平均増加率は日本人被験者で 1.5%（1 mg/kg 投与群で Day 57 に 0.7%、3 mg/kg 投与群で Day 57 に 1.5%、5 mg/kg 投与群で Day 85 に 1.2%）、非日本人被験者で 2.6%（3 mg/kg 投与群 Day 57、P<0.1）であった。

安全性

死亡、重篤な有害事象、有害事象による早期中止例は報告されなかった。日本人被験者では、ロモソズマブ群の 72%（18 例中 13 例）及びプラセボ群の 100%（6 例中 6 例）に本治験中 1 件以上の有害事象が発現した。非日本人被験者では、ロモソズマブ群の 100%（4 例中 4 例）、プラセボ群の 100%（2 例中 2 例）に本治験中 1 件以上の有害事象が発現した。

ロモソズマブ投与群では、ロモソズマブ投与後最初の 2~3 週間に平均血清カルシウム濃度の一過性の低下が認められ（ベースラインからの変化量は日本人被験者［1、3、5 mg/kg］で最大約 2%~5%、非日本人［3 mg/kg］で 7%）、治験終了時までにベースライン値又はほぼその近くまで回復した。ロモソズマブ投与群における平均 iPTH 濃度は日本人被験者でベースライン値から最大

111%（5 mg/kg 群）、非日本人被験者で最大 71%（3 mg/kg 群）増加したが、平均濃度は全群で正常基準範囲内にとどまっており、治験終了時までにベースライン値近くまで回復した。血清カルシウム又は iPTH 濃度の変化に関連した有害事象は認められていない。

バイタルサイン、身体所見、心電図又はその他の所見に臨床的に重要と考えられるパターンや傾向は認められなかった。

安全性結果の詳細は 20090378 試験の治験総括報告書に記載する。

2.1.2.4 結論

ロモソズマブは本治験の日本人及び非日本人の閉経後女性で良好な忍容性を示した。日本人被験者にロモソズマブ 1~5 mg/kg を単回投与後、ロモソズマブ全身曝露量は用量比以上に増加した。また同じ用量範囲で用量に相関すると思われる骨代謝マーカーの変化（骨形成マーカーP1NP の増加及び骨吸収マーカーsCTX の減少）が認められた。3 mg/kg 群において、ロモソズマブの PK プロファイル及び骨代謝マーカーへの効果に日本人と非日本人の健康な閉経後女性との間で差は認められなかった。

2.2 患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

2.2.1 20060221 試験

2.2.1.1 治験の標題：

低骨量の健康男性及び閉経後女性を対象にロモソズマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験

2.2.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は、低 BMD（腰椎又は大腿骨近位部の T スコアが−2.5~−1.0）の健康男性及び健康閉経後女性を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験であった。

本治験の主要目的は、ロモソズマブを反復皮下投与後の安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。副次目的は、PK、並びに骨代謝マーカー（P1NP、OC、BSAP、sCTX）及び BMD に基づいた PD を明らかにすることであった。

48 例の被験者を 6 コホートのいずれかに組み入れた。1~4 の各コホートでは、8 例の健康な閉経後女性をロモソズマブ又はプラセボを 3 カ月間投与される群に 3:1 の比率で無作為化した（1 mg/kg を 2 週 1 回［Q2W］［計 6 回］、2 mg/kg を 4 週 1 回［Q4W］［計 3 回］、2 mg/kg を 2 週 1 回［計 6 回］、又は 3 mg/kg を 4 週 1 回［計 3 回］でそれぞれ皮下投与）。コホート 5 及び 6 では、8 例の健康男性をロモソズマブ又はプラセボを投与される群に 3:1 の比率で無作為化した（1 mg/kg を 2 週 1 回［計 6 回］あるいは 3 mg/kg を 4 週 1 回［計 3 回］でそれぞれ皮下投与）。

	Total No. Subjects Randomized	No. Subjects Received Romo/Placebo	Romo Dose Received	Total No. of Doses Received
Cohort 1	8	6/2	1 mg/kg SC Q2W	6
Cohort 2	8	6/2	2 mg/kg SC Q4W	3
Cohort 3	8	6/2	2 mg/kg SC Q2W	6
Cohort 4	8	6/2	3 mg/kg SC Q4W	3
Cohort 5	8	6/2	1 mg/kg SC Q2W	6
Cohort 6	8	6/2	3 mg/kg SC Q4W	3
Total	**48**	**36/12**		

2.2.1.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

本治験に組み入れられた 48 例（ロモソズマブ群 36 例、プラセボ群 12 例）の全被験者に治験薬を 1 回以上投与し、46 例（ロモソズマブ群 34 例、プラセボ群 12 例）はすべての投与を完了し、45 例（ロモソズマブ群 33 例、プラセボ群 12 例）が本治験を完了した。3 例がロモソズマブを投与されたが治験を完了しなかった。2 例は治験同意を撤回し、1 例は有害事象によって治験を中止した。

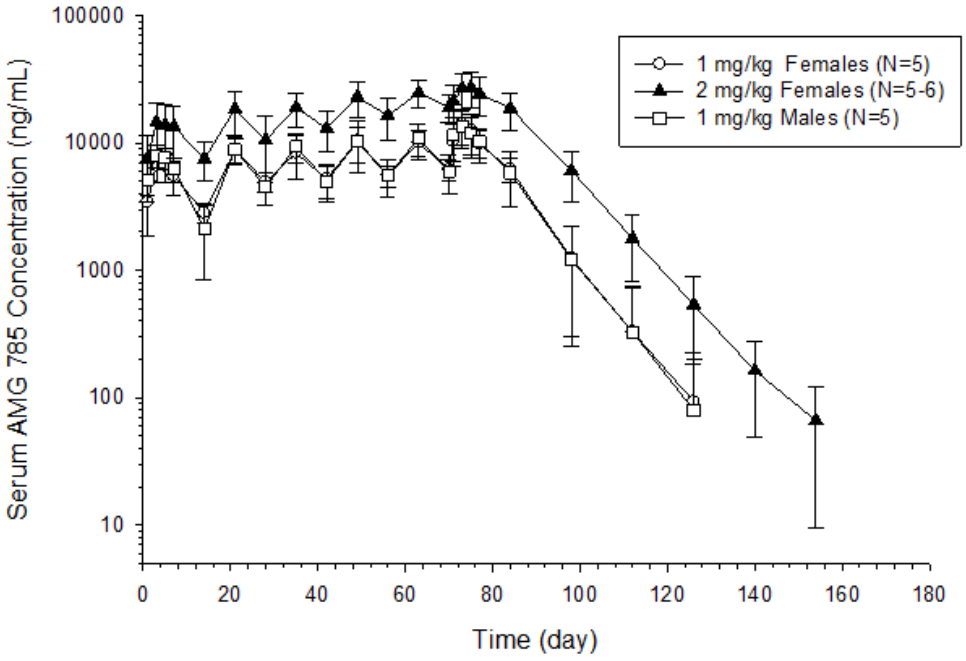
治験薬が投与された 48 例中 32 例が閉経後女性、16 例が男性であった。48 例中 29 例が白人、17 例がヒスパニック又はラテン系、1 例が黒人、1 例がアメリカインディアン又はアラスカ先住民であった。平均年齢（SD）はロモソズマブ群 58.6（8.7）歳、プラセボ群 59.1（5.6）歳で、本治験の被験者の年齢範囲は 46~78 歳であった。治験薬が投与された女性及び男性被験者の体重はそれぞれ 52.0~99.5 kg 及び 58.5~97.0 kg の範囲であった。

薬物動態

2 週 1 回投与群では、t_{max} 中央値は投与後 3.0~4.5 日で、終末相半減期の平均値はコホート間でほぼ同程度（約 7~9 日）であった（図 8 及び表 35）。1 mg/kg を 2 週 1 回投与群における C_{max} 平均値の男女差は 19%未満、0 時間から 14 日までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-14}）の平均値の男女差は 9%未満であった。C_{max} 及び AUC_{0-14} の平均値は、用量が 2 倍（1 mg/kg から 2 mg/kg）に増えるとそれぞれ 2.0~2.3 倍に増加した。単回投与時の PK から推測されていたように、全コホートとも反復投与後約 2 倍の蓄積がみられた。

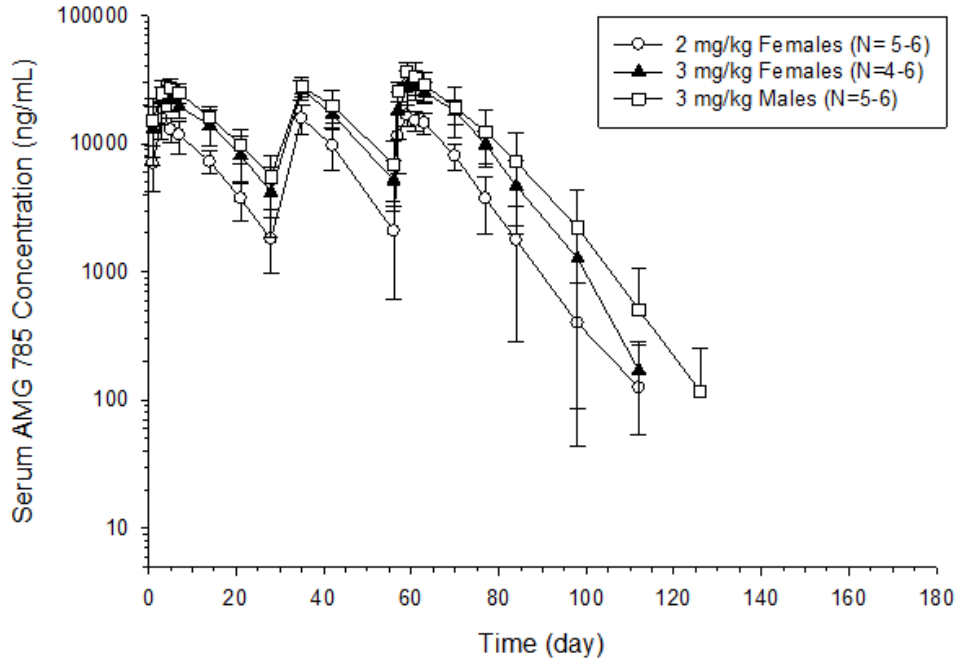
4 週 1 回投与群では、t_{max} 中央値は投与後 3.0~5.0 日で、終末相半減期の平均値はコホート間でほぼ同程度（約 6~7 日）であった（図 9 及び表 35）。3 mg/kg を 3 回投与後の有効半減期（$t_{1/2}$）平均値は 12.8 日であった。3 mg/kg を 4 週 1 回投与群における C_{max} 平均値の男女差は 26%未満、0 時間から 28 日までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-28}）の平均値の男女差は 28%未満であった。C_{max} 及び AUC_{0-28} の平均値は、用量が 1.5 倍（2 mg/kg から 3 mg/kg）に増えるとそれぞれ約 1.8~2 倍に増加した。4 週 1 回投与には著しい蓄積（2 倍以上）はみられなかった。

図 8　低骨量の健康男性及び閉経後女性にロモソズマブを 2 週 1 回で 6 回皮下投与後の平均（SD）血清中ロモソズマブ濃度－時間プロファイル（20060221 試験）



Q2W = every 2 weeks; SC = subcutaneous.
Source: Figure 10-1 of Study 20060221.

図 9　低骨量の健康男性及び閉経後女性にロモソズマブを 4 週 1 回で 3 回皮下投与後の平均（SD）血清中ロモソズマブ濃度－時間プロファイル（20060221 試験）



Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Source: Figure 10-2 of Study 20060221.

薬力学

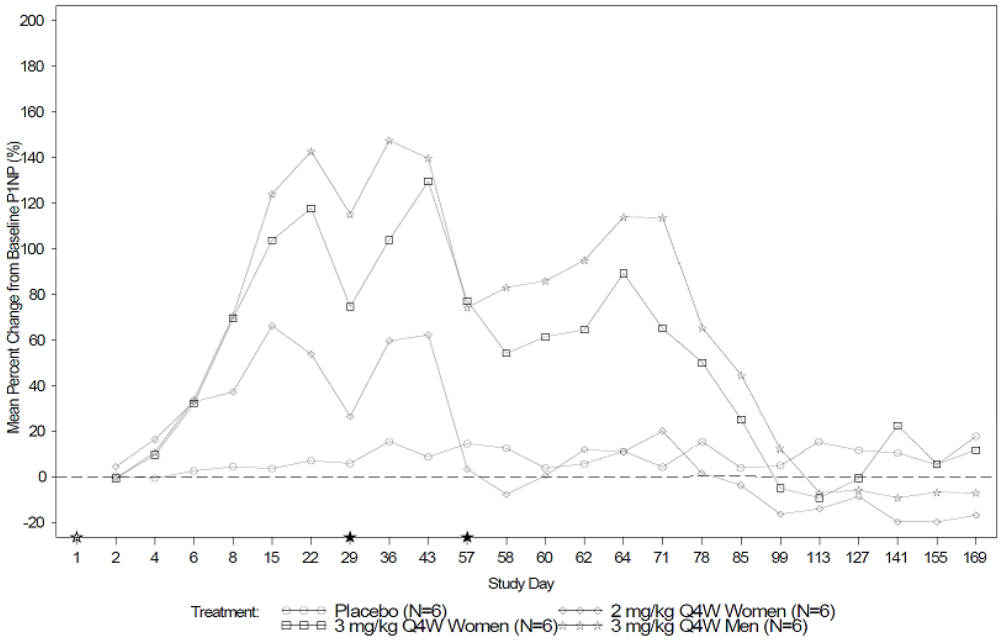
骨形成マーカーP1NP の血清中濃度は、ロモソズマブを皮下投与後にベースラインと比べて増加した（図 10）。男女被験者ともにロモソズマブ全用量群でプラセボ群と明らかな差が認められた。すべての用法・用量にわたり、最初の 2 カ月間における P1NP のベースラインからの平均増加率は Day 15~43 の間に最大値に達し、Day 64~78 の増加率はそれよりも小さかった。プラセボ群における P1NP のベースラインから 3 カ月投与終了時（Day 99 前）までの最大平均増加率が 13%であったのに対し、ロモソズマブ 1 mg/kg を 2 週 1 回、2 mg/kg を 4 週 1 回、2 mg/kg を 2 週 1 回及び 3 mg/kg を 4 週 1 回群の女性被験者における最大平均増加率はそれぞれ 83%、66%、140%及び 129%であった。また、1 mg/kg を 2 週 1 回及び 3 mg/kg を 4 週 1 回投与された男性被験者における最大平均増加率はそれぞれ 106%及び 147%であった。P1NP 濃度はロモソズマブの最終投与後 4~8 週間でベースライン値まで回復した。OC 及び BSAP についても同様の結果が確認された。

これらの骨形成マーカーの増加に加え、プラセボ群と比較すると、最低用量群（1 mg/kg を 2 週 1 回）の女性被験者における最初の 1 カ月間の減少率がプラセボ群と同程度であったことを除き、少なくとも投与開始後最初の 1~2 カ月間に骨吸収マーカーsCTX の減少が認められた。他の 2 週 1 回投与群では、sCTX 濃度はロモソズマブの最終投与後約 6~8 週間でベースライン値まで回復した。4 週 1 回投与群では、3 回目の投与（Day 57）後に更に sCTX 減少がみられたが、ロモソズマブの最終投与後 3~6 週間でベースライン値（10%以内）まで回復した（図 11）。

ロモソズマブの全投与群において、Day 29 以降のすべての時点で腰椎 BMD にプラセボと比べて統計学的に有意な増加が認められた。

図 10　P1NP のベースラインからの経時的な平均変化率（20060221 試験）

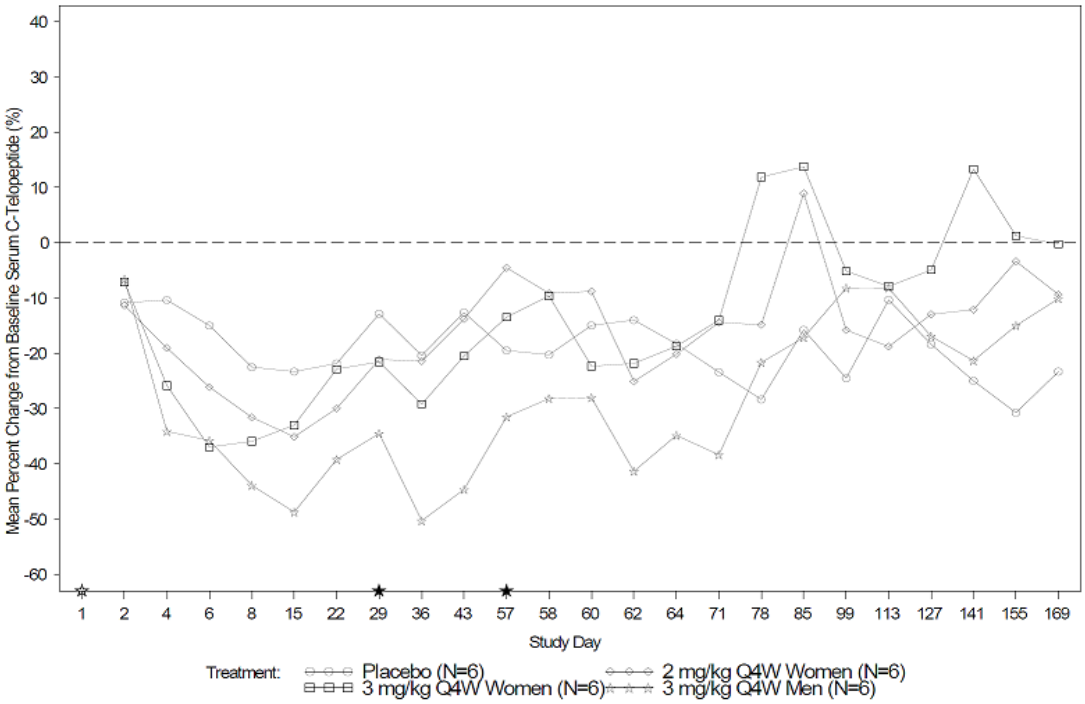
4 週 1 回投与群



P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; Q4W = every 4 weeks.
Note: Baseline was defined as the average of day -1 and day 1 predose.
Note: Study day with * indicates the time point drug was administered.
Source: Figure 10-4 of Study 20060221.

図 11　sCTX のベースラインからの経時的な平均変化率（20060221 試験）

4 週 1 回投与群



Q4W = every 4 weeks; sCTX = serum C-telopeptide.
Note: Baseline was defined as the average of day -1 and day 1 predose.
Note: Study day with * is the time point drug was administered.
Source: Figure 10-10 of Study 20060221.

安全性

死亡例は報告されなかった。プラセボ群の 12 例中 10 例（83%）及びロモソズマブ群の 36 例中 33 例（92%）に 1 件以上の有害事象が報告された。1 例は、治験薬と関連のある有害事象であるそう痒症（有害事象共通用語規準［CTCAE］grade 1）の発現により治験を中止した。当該事象はロモソズマブを 3 mg/kg 単回投与後の Day 4 に発現し、被験者が治験を中止した Day 32 時点で症状は持続していた。

3 件の重篤な有害事象が報告された（いずれも 3 mg/kg 群で、1 例が冠動脈疾患、もう 1 例が血便排泄及び出血性貧血［大腸ポリープ切除後］を発現した）。これらの 3 事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、治験中止に至っていない。

両群の一部の男性被験者並びに 1 mg/kg を 2 週 1 回及び 3 mg/kg を 4 週 1 回投与群の一部の女性被験者に、平均イオン化カルシウム濃度が 4.8 mg/dL 未満となる一過性の低下を示したが、低カルシウム血症の症状を報告した被験者はいなかった。ベースライン後の最低イオン化カルシウム濃度に用量依存性は認められず、そのレベルは男女間で類似していた。本治験でイオン化カルシウム濃度が 4.8 mg/dL を下回った被験者の割合は、プラセボ群とロモソズマブ群全体とで経時的におおむね同程度であった。

心電図やバイタルサインに注目すべき変化は認められなかった。

安全性結果の詳細は 20060221 試験の治験総括報告書に記載する。

2.2.1.4 結論

低骨量の健康男性及び閉経後女性にロモソズマブを反復皮下投与後のロモソズマブの忍容性はおおむね良好であった。全投与群を通し、投与後 3.0~5.0 日（中央値）で最高血中濃度に達し、初回投与時と最終投与時の t_{max} は類似していた。単回投与 PK 試験（20060220 及び 20090378 試験）の結果から推測されたとおり、2 週 1 回投与群では反復投与後に約 2 倍の蓄積が認められ、4 週 1 回投与群では著しい蓄積（2 倍以上）はみられなかった。3 mg/kg を 3 回反復投与後の有効 $t_{1/2}$ 平均値は 12.8 日であった。平均全身曝露量の男女差は 28%未満であった。概して、2 週 1 回投与群では 1 mg/kg から 2 mg/kg、4 週 1 回投与群では 2 mg/kg から 3 mg/kg へ曝露量が増えるのに伴い骨形成マーカー濃度が増加した。

2.3 内因性要因に関する試験

2.3.1 20110227 試験

2.3.1.1 治験の標題：

健康被験者、ステージ 4 の腎機能障害患者又は血液透析を必要とするステージ 5 の腎機能障害患者にロモソズマブを皮下投与する第 I 相、非盲検、単回投与試験

2.3.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は、健康被験者、ステージ 4 の腎機能障害患者又は血液透析を必要とするステージ 5 の腎機能障害（末期腎不全［ESRD］）患者を対象とした非盲検、単回投与、並行群間試験であった。

主要目的は、健康被験者、ステージ 4 の腎機能障害患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価することであった。副次目的は、健康被験者、ステージ 4 の腎機能障害患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後のロモソズマブの薬物動態（PK）を評価することであった。

被験者は以下の 3 コホートのいずれかに並行して組み入れられた。

- コホート 1：ステージ 4 の腎障害患者（推算糸球体濾過量［eGFR］= 15~29 mL/min/1.73 m^2）
- コホート 2：血液透析を必要とする ESRD
- コホート 3：健康被験者（eGFR≥80 mL/min/1.73 m^2）

2.3.1.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

24 例の被験者を 3 通りのコホートに組み入れた。その内訳はコホート 1 に 8 例（ステージ 4 の腎機能障害患者）、コホート 2 に 8 例（ESRD 患者）、コホート 3 に 8 例（健康被験者）であった。全被験者にロモソズマブを投与し、組み入れられた全被験者が本治験を完了した。24 例の組み入れ被験者のうち、14 例が女性で、10 例が男性であった。また、18 例が白人、5 例が黒人、1 例がアメリカインディアン又はアラスカ先住民であった。本治験の被験者の平均年齢（SD）は 64.9（7.8）歳

で、コホート間でほぼ同程度であった。全体として、14 例（58%）が 65 歳以上（うち 3 例［13%］が 75 歳以上）で、10 例（42%）が 65 歳未満であった。年齢範囲は 52~79 歳であった。治験薬が投与された被験者の体重の範囲は 55.9~100.5 kg であった。

薬物動態

ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後の t_{max} の中央値は全 3 コホートで 5.0 日であった（表 5）。C_{max} 及び AUC 値に基づいたロモソズマブの平均曝露量は、ステージ 4 の腎機能障害患者で健康被験者と比べて数値的に高かったが、ステージ 4 の腎機能障害患者の大多数の値は健康被験者の範囲内であった。ステージ 4 の腎機能障害患者、血液透析を必要とする ESRD 患者、健康被験者の C_{max} の平均（SD）値はそれぞれ 28.9（10.8）、19.8（7.3）、22.4（10.3）µg/mL であった。また、ステージ 4 の腎機能障害患者、血液透析を必要とする ESRD 患者、健康被験者の AUC_{inf} の平均（SD）値はそれぞれ 642（221）、447（154）、445（143）day*µg/mL であった。0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は、全群においてその AUC_{inf} とほぼ一致する値であった。

表 5　ステージ 4 の腎機能障害患者、血液透析を必要とする ESRD 患者、健康被験者にロモソズマブ 210 mg を皮下投与後のロモソズマブ薬物動態パラメータ

PK Parameter	Stage 4 RI (Group 1) (n = 8)	ESRD Requiring Hemodialysis (Group 2) (n = 8)	Healthy Subjects (Group 3) (n = 8)
t_{max} (day)	5.0 (3.0–7.0)	5.0 (3.0–7.0)	5.0 (3.0–7.0)
C_{max} (µg/mL)	28.9 (10.8) [14.8–51.5]	19.8 (7.3) [9.39–31.9]	22.4 (10.3) [13.5–45.2]
AUC_{last} (µg*day/mL)	637 (218) [323–983]	444 (154) [216–643]	443 (143) [264–700]
AUC_{inf} (µg*day/mL)	642 (221) [326–987]	447 (154) [218–647]	445 (143) [265–703]

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; ESRD = end-stage renal disease; PK = pharmacokinetic; RI = renal impairment; t_{max} = time of maximum observed concentration.

Note: Mean (SD) [range] are presented for all parameters except t_{max}, which reported median (range).

Source: Table 11-1 of Study 20110227.

薬力学

ロモソズマブの PD プロファイルの評価は本治験の探索的目的であった。

Day 1 にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与後、全 3 投与群で平均 P1NP 濃度が増加し、ステージ 4 の腎機能障害患者及び ESRD 患者では Day 15 までに、健康被験者では Day 22 までに最高濃度に達した。その後、平均 P1NP 濃度は減少し、ステージ 4 の腎機能低下患者及び ERSD 患者では Day 57 までに、健康被験者では EOS 来院（およそ Day 85）までにベースライン値未満になった。ベースラインからの平均変化率（%）の最大値は全群で Day 15 にみられ、ステージ 4 の腎機能障害患者、ESRD 患者及び健康被験者ではそれぞれ 110.1%、89.0%及び 125.0%であった。

全 3 コホートにおいて平均 sCTX 濃度が減少し、Day 15 までに最低値に達し、その後 EOS 来院までに ESRD 患者及び健康被験者ではほぼベースライン値に回復し、ステージ 4 の腎機能障害患者ではベースライン値を上回った。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（%）は、ステージ 4 の腎機能障害患者、ESRD 患者及び健康被験者でそれぞれ−17.0%、−30.1%及び−45.4%であった。

全 3 コホートにおいて平均 BSAP 濃度が増加し、Day 22 までに最高値に達し、その後 ESRD 患者及び健康被験者では Day 57 までに、ステージ 4 の腎機能障害患者では EOS 来院までにほぼベース

ライン値まで回復した。ベースラインから Day 22 までの平均変化率（%）は、ステージ 4 の腎機能障害患者、ESRD 患者及び健康被験者でそれぞれ 79.2%、68.6%及び 52.6%であった。

全 3 コホートにおいて平均 TRACP-5b 濃度がベースラインから減少した。平均 TRACP-5b 濃度は、ステージ 4 の腎機能障害患者では Day 15 までに、ESRD 患者では Day 22 までに、健康被験者では Day 29 までに最低値に達し、その後は EOS 来院までにほぼベースライン値まで回復した。ベースラインからの平均変化率（%）の最大値は、ステージ 4 の腎機能障害患者、ESRD 患者、健康被験者でそれぞれ−27.3%（Day 15）、−31.8%（Day 43）、−34.7%（Day 22 及び Day 29）であった。

安全性

死亡例や治験の中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象は 13 例（54.2%）の被験者に報告された。その内訳は、ステージ 4 の腎機能障害患者が 7 例（87.5%）、ESRD 患者が 6 例（75.0%）であった。健康被験者に有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は 2 例に報告された。ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例が貧血を、ESRD 患者 1 例が僧帽弁疾患を発現した。いずれの事象も治験責任医師によりロモソズマブと関連なしと判断された。高頻度に報告された有害事象は、低カルシウム血症（5 例；ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例、ESRD 患者 4 例）及び続発性副甲状腺機能亢進症（4 例；ステージ 4 の腎機能障害患者 4 例）であった。

注目すべき有害事象として、注射部位反応、低カルシウム血症、過骨症、変形性関節症、悪性腫瘍、過敏症に関連すると考えられる有害事象を規定した。本治験の期間中に発現した注目すべき有害事象は、低カルシウム血症（5 例［20.8%］；ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例、ESRD 患者 4 例）、過敏症に関連すると考えられる有害事象（2 例［8.3%］；ESRD 患者 2 例）、注射部位反応（1 例［4.2%］；ESRD 患者 1 例）であった。ESRD 患者 1 例に発現した非特異性皮疹 1 件を除くすべての注目すべき有害事象は、治験責任医師によりロモソズマブと関連ありと判断された。

アルブミン補正カルシウムのベースラインからの平均変化率（%）は、健康被験者（−1.9%）で Day 15 に、ステージ 4 の腎機能障害患者（−4.8%）及び ESRD 患者（−12.9%）で Day 22 までに最低値に達し、その後は EOS 来院までにほぼベースライン値まで回復した。本治験の期間中、全体で 6 例に CTCAE の 1 grade 以上のアルブミン補正カルシウム濃度低下がみられた（ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例が 1 grade の低下、ESRD 患者 4 例が 2 grade の低下、ESRD 患者 1 例が 3 grade の低下）。

ロモソズマブの投与後、血清 iPTH 濃度は全投与群で増加した。平均 iPTH 濃度及びベースラインからの平均増加率（%）は ESRD 患者及びステージ 4 の腎機能障害患者で健康被験者に比べて大きかった。iPTH のベースラインから Day 29 までの平均上昇率（%）はステージ 4 の腎機能障害患者で 150%、ESRD 患者で 287%、健康被験者で 94%であり、その後はほぼベースライン値まで回復した。

本治験では、低カルシウム血症の有害事象が 5 例（20.8%）に報告された（ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例［12.5%］、ESRD 患者 4 例［50.0%］）。これらの低カルシウム血症はいずれも、治験責任医師によりロモソズマブと関連ありと判断された。それぞれの低カルシウム血症の最も重症な CTCAE 毒性 grade は、ステージ 4 の腎機能障害患者 1 例及び ESRD 患者 1 例で grade 1、ESRD 患者 2 例で grade 2、ESRD 患者 1 例で grade 3 であった。

本治験の期間中、バイタルサインや心電図測定値に臨床的に重要なベースラインからの変化はみられなかった。

安全性結果の詳細は 20110227 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.4 に記載する。

2.3.1.4 結論

C_{max} 及び AUC 値に基づいたロモソズマブの平均曝露量は、ステージ 4 の腎機能障害患者で健康被験者と比べて数値的に高かったが、ステージ 4 の腎機能障害患者の大多数の値は健康被験者の範囲内であった。血液透析を必要とする ESRD 患者と健康被験者におけるロモソズマブの平均曝露量は同程度であった。詳細は第 3.3 項を参照されたい。

本治験で評価したすべての骨代謝マーカーの平均濃度は、ベースライン及び治験期間を通して ESRD 患者でステージ 4 の腎機能障害患者や健康被験者に比べて高値であった。P1NP 及び BSAP のベースラインからの上昇（%）並びに sCTX 及び TRACP-5b のベースラインからの低下（%）が全コホートで認められ、おおむね同程度であった。

ロモソズマブの投与は良好な忍容性を示し、死亡や治験の中止に至った有害事象はみられなかった。ステージ 4 の腎機能障害患者及び血液透析を必要とする ESRD 患者に低カルシウム血症が報告されたが、無症候性であった。これらのデータから、腎機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられる。詳細は第 3.3 項、モジュール 2.7.4 第 5.1.6 項を参照されたい。

2.4 患者を対象とした PD 及び PK/PD 試験

2.4.1 20[redacted]0223 試験

2.4.1.1 治験の標題：

低骨量の閉経後女性を対象にアレンドロネートからロモソズマブ単回皮下投与へ切換時の薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を評価する無作為化試験

2.4.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は、アレンドロネートを 1 年以上投与されていた低骨量の閉経後女性及び前治療歴のない（骨粗鬆症／骨喪失の治療としてアレンドロネート、他のビスホスホネート系薬剤又はその他の治療を受けたことがない）低骨量の閉経後女性を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、単回投与試験であった。アレンドロネートを 1 年以上投与されていた被験者（A 群及び B 群）はベースライン時の T スコアが−4~−1、前治療歴のない被験者（C 群）はベースライン時の T スコアが−2.5~−1 であることを要件とした。

本治験の主要目的は、閉経後女性を対象にアレンドロネートからロモソズマブ投与へ切換後のロモソズマブの PD を骨代謝マーカーにより明らかにし、さらに前治療歴のない被験者におけるロモソズマブの PD と比較することであった。副次目的は、アレンドロネートからロモソズマブ投与へ切換被験者及び前治療歴のない被験者におけるロモソズマブの安全性、忍容性及び PK を評価することであった。

被験者を、以下の非盲検 3 群のいずれかに割り付けた。アレンドロネートを 1 年以上投与されていた被験者は A 群又は B 群に無作為化し、前治療歴のない被験者は C 群に順に組み入れた。

- A 群：アレンドロネートを 1 年以上投与されており、Day 1 以降もアレンドロネートを投与し続ける（アレンドロネート 70 mg を週 1 回 12 週間、又はその等量）
- B 群：アレンドロネートを 1 年以上投与されており、アレンドロネートの投与を中止して、Day 1 にロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与される
- C 群：前治療歴のない被験者で、Day 1 にロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与される

A 群及び B 群の被験者には Day 1 の前に 2 週間のアレンドロネート導入（run-in）期間を必要とした。

2.4.1.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

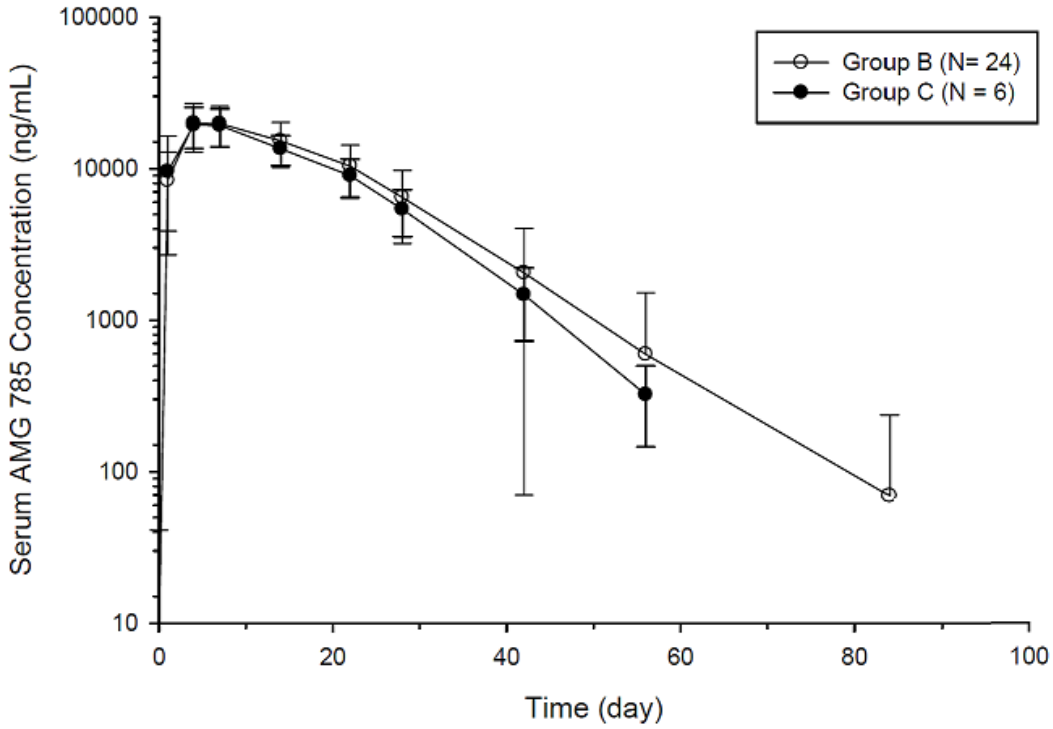
40 例の被験者を 3 群に組み入れた（A 群 10 例、B 群 24 例、C 群 6 例）。3 群に組み入れられた全被験者が治験薬を投与され、割り付けられた手順を終了し、かつ治験を完了した。いずれの被験者も白人女性であった。A 群、B 群及び C 群の平均年齢（SD）はそれぞれ 66.4（5.6）歳、67.6（7.0）歳及び 64.3（6.7）歳であった。本治験の参加被験者の年齢範囲は 53~82 歳であった。A 群、B 群及び C 群の体重はそれぞれ 44.1~86.8 kg、50.9~109.4 kg、64.7~73.6 kg の範囲であった。

薬物動態

B 群と C 群との間の平均 C_{max} の差は 4%未満で、t_{max} 中央値は類似していた（4.9 日及び 4.5 日）（図 12 及び表 35）。AUC_{last} 及び AUC_{inf} に基づいた曝露の程度もほぼ同程度（12%未満の差）で、終末相半減期の平均値は両群で約 7.5 日であった。

図 12　低骨量の閉経後女性にロモソズマブ 3 mg/kg を皮下投与後の平均（SD）血清中ロモソズマブ濃度－時間プロファイル（20[redacted]0223 試験）

片対数スケール



AMG 785 = Romosozumab; SC = subcutaneous.
Note: Subjects in group B were previously treated with alendronate, and subjects in group C were treatment-naïve.
Source: Figure 10-11 of Study 20[redacted]0223.

薬力学

P1NP、OC 及び BSAP 濃度の平均ベースライン値及び最大値は、アレンドロネート前治療群（A 群及び B 群）で未治療群（C 群）と比べて低かった。sCTX 濃度の平均ベースライン値及び最低値もアレンドロネート前治療群で未治療群より低く、ビスホスホネート系薬剤の使用による骨代謝低下を反映していた。

B 群（アレンドロネートからロモソズマブへ切換）及び C 群（ロモソズマブのみ）では平均血清中 P1NP 濃度にベースライン値から著しい経時的増加がみられたが、A 群（アレンドロネート継続投与群）ではみられなかった。平均最高濃度は B 群で C 群より低かったが（平均ベースライン濃度も低値であることと一致）、ベースラインからの平均変化率は両群間で同様であった。これらの増加はロモソズマブ投与後およそ Day 22~29 に最大値となり、ほぼ Day 57~85 までにベースライン値まで減少した。OC 及び BSAP についても同様の結果が認められた。

B 群及び C 群では平均 sCTX 濃度にベースライン値から経時的減少がみられたが、A 群ではみられなかった。sCTX 濃度の平均最低値は B 群で C 群より低かったが（平均ベースライン濃度が低値であることと一致）、ベースラインからの平均変化率は両群間で同様であった。ロモソズマブ投与後およそ Day 8~15 に最低値に達し、ほぼ Day 43 までにベースライン値に回復した。

安全性

死亡又は有害事象による早期中止例は報告されなかった。A 群（アレンドロネート継続投与群）の 10 例中 5 例（50%）、B 群の 24 例中 10 例（42%）、C 群の 6 例中 5 例（83%）に有害事象が報告された。A 群（アレンドロネート継続投与群）の 1 例から 3 件の重篤な有害事象（不安、胃排出不全、白血球減少症）が報告されたが、これらは Day 64 に発現してから Day 67 までに消失しており、アレンドロネートとは関連なしと判断された。

経時的な平均血清カルシウム濃度は全群で基準範囲内であった。B 群及び C 群では、ロモソズマブ投与後の最初の 2~3 週間に平均血清カルシウム濃度のわずかな低下が見られたが、EOS 来院（Day 85）までにベースライン値又はその近くまで回復した。B 群及び C 群における平均 iPTH 濃度はベースライン値から増加した（最大約 70%まで）が、EOS 来院までにベースライン値に回復した。カルシウムや iPTH 濃度の変化に関連した有害事象は報告されなかった。

B 群及び C 群でロモソズマブが投与された一部の被験者に、ばらつきのあるアルカリフォスファターゼの上昇がみられた（アルカリフォスファターゼの測定に含まれる BSAP が影響したと考えられる）。

本治験中、バイタルサインや心電図に注目すべき変化はみられなかった。

安全性結果の詳細は 20[redacted]0223 試験の治験総括報告書に記載する。

2.4.1.4　結論

全体として、アレンドロネートからロモソズマブへ切換被験者（B 群）におけるロモソズマブの PK プロファイルは、前治療歴のないロモソズマブ投与被験者（C 群）とほぼ同様であった。

骨代謝マーカーのベースラインからの平均変化率も両群間で類似しており、ロモソズマブ単回投与時の PD はビスホスホネート系薬剤による前治療に影響されないことが示唆された。

閉経後女性を対象としたロモソズマブの 3 mg/kg 単回皮下投与は本治験で良好な忍容性を示し、死亡例や治験中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.4.2　20090153 試験

2.4.2.1　治験の標題：

低骨密度の閉経後女性を対象に前腕の骨質パラメータに及ぼすロモソズマブの効果を pQCT により評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験

2.4.2.2　目的及び試験デザイン

本治験は、低 BMD（腰椎［L1~L4］及び／又は大腿骨頚部の T スコアが−2.5~−1.0 と定義）の閉経後女性を対象とした単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。

主要目的は、ロモソズマブを反復皮下（SC）投与後の、橈骨遠位部での断面 2 次極モーメントに対するロモソズマブの効果を末梢骨定量的コンピュータ断層法（pQCT）により評価することであった。

本治験の副次目的には、ロモソズマブの薬物動態及び薬力学（P1NP 及び sCTX）の評価が含まれていた。

被験者は、ロモソズマブ 3 mg/kg 又はプラセボを 4 週 1 回 3 カ月間皮下投与する群に 1:1 の比率で無作為に割り付けられた。3 カ月間の投与期間の後、3 カ月間の無投与追跡期間を設け、Day 169（EOS 来院）を最終日とした。

2.4.2.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

24 例の被験者を組み入れて無作為化し、全 24 例に少なくとも 1 回盲検下で治験薬を投与した。プラセボ群の 1 例は、1 回投与後に有害事象（片頭痛）が発現したため投与を中止し、その後本治験を中止した。ロモソズマブ群の 1 例は、治験実施計画書に規定された全 3 回の投与を終了後に治験同意を撤回した。残りの 22 例（92%）が本治験を完了した。被験者はいずれも白人女性であった。平均年齢（SD）はロモソズマブ群で 65.6（7.2）歳、プラセボ群で 62.3（5.6）歳であり、本治験の被験者の年齢範囲は 55~79 歳であった。治験薬が投与された被験者の体重は 50.5~92.4 kg の範囲であった。

薬物動態

t_{max} の中央値は初回投与後で 3.0 日、最終投与後で 5.0 日であった（表 35）。C_{max} 及び AUC_{0-28} の平均値について、初回投与時と 3 カ月投与後の最終投与時との間の差は 17%以下であった（C_{max} はそれぞれ 26.8 及び 32.3 µg/mL、AUC_{0-28} はそれぞれ 422 及び 501 µg*day/mL）。最終投与時の終末相消失半減期は 6.8 日であった。C_{max} 及び AUC_{0-28} の変動係数（%CV）はそれぞれ 24%~30%及び 18%~36%であった。4 週 1 回投与で著しい（2 倍以上の）蓄積は認められなかった。

薬力学

ベースライン時における橈骨遠位部での断面 2 次極モーメントの平均値は、ロモソズマブ及びプラセボの両投与群で約 1517 mm^4 であった。ベースラインから Day 57 までの減少量は両群ともに約 1.0%であったが、ロモソズマブ投与群ではこの減少傾向は Day 85 までに逆転し、ベースライン値に対して最大 1.5%の増加が認められた。

骨形成マーカーP1NP の血清中濃度はロモソズマブ投与後にベースラインと比べて増加し、平均最大増加率は 146.4%（Day 15）であった。全時点においてプラセボとの明確な差が確認されており、P1NP のベースラインからの平均変化は、Day 85 までの全時点においてロモソズマブ群でプラセボ群と比べて有意に高かった（$P<0.05$）。

平均 sCTX 濃度はロモソズマブの投与後に減少した。ロモソズマブの初回投与後、sCTX 値は速やかに減少し（ベースラインからの Day 4 までの平均変化率は−23.8%）、Day 15（−33.1%）及び Day 29（−21.4%）の両時点でベースライン値を下回ったままであった。Day 57 には平均 sCTX はほぼベースライン値（+7.3%）まで回復したが、Day 57 のロモソズマブ投与後、sCTX 濃度は再度減少し（Day 62 で−12.7%、Day 71 で−14.7%）、Day 85 にほぼベースライン値（+4.9%）に回復した。Day 4、Day 15、Day 29、Day 62 及び Day 71 における平均 sCTX 濃度は、ロモソズマブ群でプラセボ群と比べて有意に低かった（$P<0.05$）。

安全性

本治験の期間中、死亡例は認められなかった。ロモソズマブ群の 10 例（83%）及びプラセボ群の 10 例（83%）に、本治験期間中 1 件以上の有害事象が認められた。1 例（プラセボ群）は、治験薬の永続的な投与中止及び治験中止に至った有害事象（片頭痛）を発現した。治験期間中、感染性関節炎及び出血性胃腸潰瘍を発現したロモソズマブ群 1 例、並びに馬尾症候群を発現したプラセボ群 1 例の計 2 例に重篤な有害事象が発現した。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

平均血清カルシウム濃度にベースラインからの軽度な低下が両群で認められた。ロモソズマブ群の 5 例において投与期間中の平均血清カルシウム濃度がプラセボ群より低かったが、追跡調査期間中にベースライン値まで回復した。両投与群の平均血清カルシウム濃度は、すべての時点で検査施設の基準範囲内にとどまっていた。両投与群で iPTH 濃度が上昇し、ベースライン後の最大平均値はロモソズマブ群でプラセボ群に比べて高かった。カルシウムや iPTH に認められた変化に関連した有害事象は認められなかった。

心電図、バイタルサイン又は臨床検査値全体に臨床的に重要な変化は報告されなかった。

安全性結果の詳細は 20090153 試験の治験総括報告書に記載する。

2.4.2.4　結論

初回投与後と最終投与後のロモソズマブ全身曝露量は同程度であり、4 週 1 回投与で顕著な蓄積は認められなかった。全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28}$）のばらつきは中等度であった（%CV = 18~36%）。

ロモソズマブの反復皮下投与により、pQCT により測定した橈骨遠位部での断面 2 次極モーメントがプラセボに比べわずかに上昇した。ロモソズマブ投与はプラセボに比べ P1NP を上昇させ、骨吸収マーカーである sCTX を低下させた。

本治験中ロモソズマブは良好な忍容性を示し、その安全性プロファイルはプラセボ投与群とほぼ同様であった。

2.4.3　20110253 試験

2.4.3.1　治験の標題：

アレンドロネート治療歴のある低骨密度の閉経後女性を対象にロモソズマブの 3 カ月間投与後の腰椎骨密度のベースラインからの変化率を推定する非盲検無作為化試験

2.4.3.2　目的及び試験デザイン

本治験は、組み入れ時にアレンドロネート治療歴（70 mg 週 1 回又はそれに相当する治療を 1 年以上）のある低 BMD（腰椎［L1~L4］、大腿骨近位部又は大腿骨頚部の T スコアが−4.0~−2.0 と定義）の健康な閉経後女性を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験であった。

本治験の主要目的は、ロモソズマブ 140 mg 又は 210 mg を月 1 回反復投与後の腰椎 BMD のベースラインから Day 85 までの変化率（%）を評価することであった。

薬物動態及び PD（P1NP 及び sCTX の変化）の評価が、本治験の副次目的であった。

被験者は、ロモソズマブ 140 mg（70 mg/mL 製剤を用いて 70 mg を 2 回投与）又は 210 mg（70 mg/mL 製剤を用いて 70 mg を 3 回投与）のいずれかの用量を月 1 回 3 カ月間反復皮下投与する群に 1:1 の比率で無作為に割り付けられた。各群の被験者には Day 1、Day 29 及び Day 57 にロモソズマブを投与し、その後は Day 85 の EOS 来院まで評価した。

2.4.3.3 結果

被験者の内訳及びベースライン特性

60 例の被験者を組み入れて無作為化し、全 60 例に治験薬を投与した。1 例は、規定の治験薬投与 3 回のうち 2 回を行った後に追跡不能となった。残りの 59 例（98.3%）が治験を完了した（140 mg 群 29 例［96.7%］、210 mg 群 30 例［100%］）。

被験者は全員女性で、50 例（83.3%）が白人、7 例（11.7%）がアジア系、2 例（3.3%）がハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民、1 例（1.7%）が「その他」に該当する被験者であった。平均年齢（SD）はロモソズマブ 140 mg 群で 65.6（7.5）歳、210 mg 投与群で 66.7（8.3）歳であった。本治験における被験者の年齢範囲は 55~84 歳であった。140 mg 群及び 210 mg 群の平均体重はそれぞれ 50.9~89.1 kg 及び 45.0~103.5 kg であった。

薬物動態

ロモソズマブを月 1 回 3 カ月間（Day 1、Day 29 及び Day 57）皮下投与したところ、3 カ月間の投与期間にわたってトラフ濃度（Day 29、Day 57 及び Day 85）は増加した。Day 29 と Day 57 との間の平均差は Day 57 と Day 85 との間の差よりも大きかった。トラフ時点での平均血清中濃度は 210 mg 群で 140 mg 群と比べて高く、Day 29 ではそれぞれ 8200 及び 3890 ng/mL（2.1 倍）、Day 57 では 10700 及び 5490 ng/mL（2.0 倍）、Day 85/EOS では 11600 及び 5350 ng/mL（2.2 倍）であった。

薬力学

ロモソズマブ投与は、140 mg 群（ベースラインからの平均増加率 2.13%）と 210 mg 群（同 2.08%）の両群で Day 85 における腰椎 BMD をベースラインから有意に増加させた（P=0.002）。ロモソズマブ投与群間に統計学的有意差はみられなかった（P=0.96）。

いずれの用量（140 mg 及び 210 mg）のロモソズマブも投与後の全評価時点において P1NP をベースラインから有意に増加させ、Day 43 に最大の増加（それぞれ 164.2%及び 251.0%）が認められた。Day 15 から Day 85/EOS まで、P1NP の最小二乗幾何平均比はロモソズマブ 210 mg 群で 140 mg 群と比べて有意に高かった（P<0.05）。

またロモソズマブは、140 mg と 210 mg のいずれの用量群においても、Day 15 まで sCTX を有意に減少させた（P≤0.008、最大の平均変化率はそれぞれ−28.9%及び−22.3%）。その後、sCTX は両群（140 mg、210 mg）で Day 29 にはほぼベースライン値にまで回復し（+3.1%、−1.8%）、さらに残りの治験期間ではベースライン値を上回り、Day 85/EOS には最大の増加が認められた（54.1%、61.2%）。最小二乗幾何平均比はいずれの時点でもロモソズマブ投与群間で有意差はみられなかった。このことから、ロモソズマブの 210 mg 月 1 回投与は、140 mg 月 1 回投与と比べて、骨吸収をさらに抑制することなしに、より強い骨形成促進作用を呈すると考えられる。

安全性

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。有害事象の発現例は 140 mg 群（14 例［46.7%］）と 210 mg 群（15 例［50.0%］）で同程度であり、その中には軽度～中等度の注射部位反応を示した症例が各群に 2 例含まれた。いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。

臨床的に重要な低カルシウム血症は認められなかった。両群の血清カルシウム濃度はベースライン値の 1.5%以内にとどまった。治験期間中いずれかの時点でアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲外となった被験者は両群ともにみられなかった。

各来院日の平均血清中 iPTH 濃度は両群で増加しており、140 mg 群におけるベースラインからの平均変化率は 22.5%~43.1%、210 mg 群では 28.1%~49.5%であった。カルシウムや iPTH 濃度にみられた変化に関連した有害事象は報告されなかった。

臨床的に重要な心電図異常又は臨床的に重要なバイタルサインの変化はみられなかった。

安全性結果の詳細は 20110253 試験の治験総括報告書に記載する。

2.4.3.4 結論

ロモソズマブはアレンドロネート治療歴を有する被験者の BMD（腰椎、大腿骨頚部及び大腿骨近位部）を有意に増加させた。いずれの用量のロモソズマブ（140 mg 及び 210 mg）でも、P1NP を投与後の全測定時点においてベースラインから有意に増加させ、かつ sCTX を Day 15 まで有意に減少させた。さらに、210 mg の投与は 140 mg と比べて有意に大きく P1NP を増加させた（$P<0.05$）。

アレンドロネートからロモソズマブへの切換は良好な忍容性を示した。

2.5 薬物動態及び薬力学データに寄与した他の試験

他の試験分類（生物薬剤学、有効性及び安全性試験）である臨床試験 12 試験からも補足的な臨床薬理データが得られた（表 1）。これらの試験のデザインの特徴や主な結果を表 36 及び表 37 に示す。

比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（20[redacted]1180、20[redacted]0277、20[redacted]0418、20[redacted]0274、20[redacted]0197 試験）に関する簡潔な説明はモジュール 2.7.1 に記載する。

PMO 被験者及び骨粗鬆症の男性被験者を対象とした試験（20070337、20110174、20110142、20060326、20101291、20080289、20120156 試験）については、PK 及び PD 結果を含めた簡潔な説明を以下に示す。さらに、より詳細な試験概要を主な有効性及び安全性結果とともにモジュール 2.7.3 に記載する。

2.5.1 20070337 試験

本治験は、閉経後骨粗鬆症女性の患者を対象とした第 III 相、多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、ロモソズマブを 12 カ月投与したときの椎体及びその他部位の骨折発現率への効果をプラセボ投与と比較して評価した。さらにロモソズマブの 12 カ月投与に続けてデノスマブ 12 カ月投与を行ったときの椎体及びその他部位の骨折発現率への影響をプラセボ

＋デノスマブ投与と比較して評価した。本治験の目的、方法及び結果に関する詳細は 20070337 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理に関する結果は以下のとおりである。日本人被験者の PK 及び PD プロファイルに関する詳細な情報は、第 3.7 項及び第 3.8 項に記載する。

薬物動態

ロモソズマブの PK を PK サブスタディ（931 例：ロモソズマブ群 466 例、プラセボ群 465 例）にて評価し、PPK 解析に用いた（PPK Modeling Report［119384A］）。血清中ロモソズマブ濃度は Day 1、Day 14、Month 1、Month 3、Month 6、Month 9、Month 12 及び Month 13 に測定した。

閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与後の曝露量は Month 3 までに定常状態に達するようであった。Month 3、Month 6、Month 9 及び Month 12 のロモソズマブ投与前に採取した検体からの平均 C_{trough} は 8050~9780 ng/mL の範囲であった。

4 回目及び 7 回目のロモソズマブ投与から 2 週間後（それぞれ Month 3+14 日及び Month 6+14 日）にピーク濃度を評価した。平均血清中濃度は 21200~21900 ng/mL の範囲で、定常状態へ到達後は同程度であった。

サブ解析として血清中ロモソズマブ濃度の地域による層別化も行った。アジア・太平洋地域、中央及び東ヨーロッパ、中央及びラテンアメリカ、北米、西ヨーロッパ及びオーストラリア／ニュージーランドの地域間におけるロモソズマブの曝露量（C_{max} 及び C_{trough} により評価）は、すべての時点でおおむね同程度であった（表 6）。

表 6　閉経後骨粗鬆症女性の患者にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与したとき、地域により層別化した血清中ロモソズマブ濃度－時間データ

Region	Statistic	Month 6 Predose	Month 9 Predose	Month 12
Asia Pacific	N	14	13	14
	Mean	7370	9510	9370
	SD	5540	6530	7350
Central and Eastern Europe	N	50	53	56
	Mean	8670	9650	9080
	SD	6080	7080	5990
Central/Latin America	N	248	246	259
	Mean	8110	9260	9380
	SD	5890	6130	6040
North America	N	17	14	14
	Mean	9360	11800	11800
	SD	7560	9190	9540
Western Europe and Australia/New Zealand	N	37	36	38
	Mean	10500	10100	13000
	SD	7280	5680	10700

QM = once monthly; SC = subcutaneous.
Source: Table 11-4 of Study 20070337

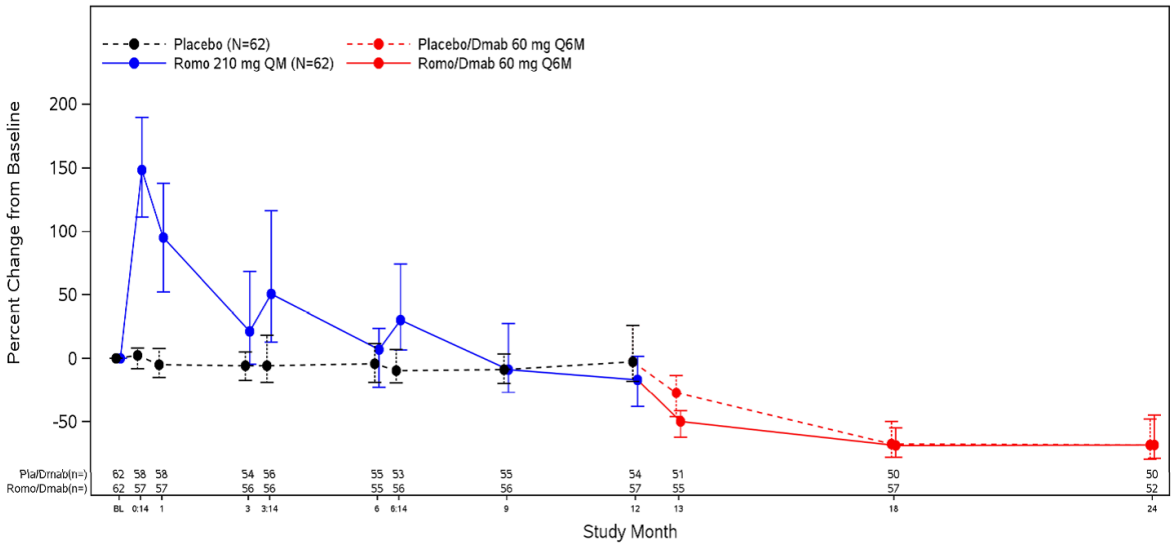
薬力学

骨代謝マーカーP1NP、BSAP、OC、sCTX 及び TRACP-5b については、実際に受けた治療にかかわらず、被験者が最初に無作為化された投与群に基づいて解析を行った。

骨形成マーカーP1NP はロモソズマブ群で増加し、Day 14 に最大値となった後 Month 9 までにベースライン値に回復した（図 13）。P1NP のベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ群でプラセボ群と比べて有意に高く、それぞれ Day 14 で 148%及び 2%（P<0.001）、Month 1 で 95%及び−5%（P<0.001）、Month 3 で 21%及び−6%（P<0.001）、Month 3+14 日で 50%及び−6%（P<0.001）、Month 6+14 日で 30%及び−10%（P<0.001）、Month 12 で−17%及び−3%（P=0.006）であった。さらに、ロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群との間における P1NP のベースラインからの変化率の中央値の差は、Month 13 で統計学的に有意であった（それぞれ−50%及び−27%、P<0.001）。BSAP 及び OC の血清中濃度も投与初期に最大値となった後は減少しつづけ、Month 12 までにベースライン値に回復した。P1NP の変化量は二重盲検期の終了後 Month 24 まで評価した。両投与群において、デノスマブは Month 12~24 にかけて同様の予測された P1NP 減少をもたらした。

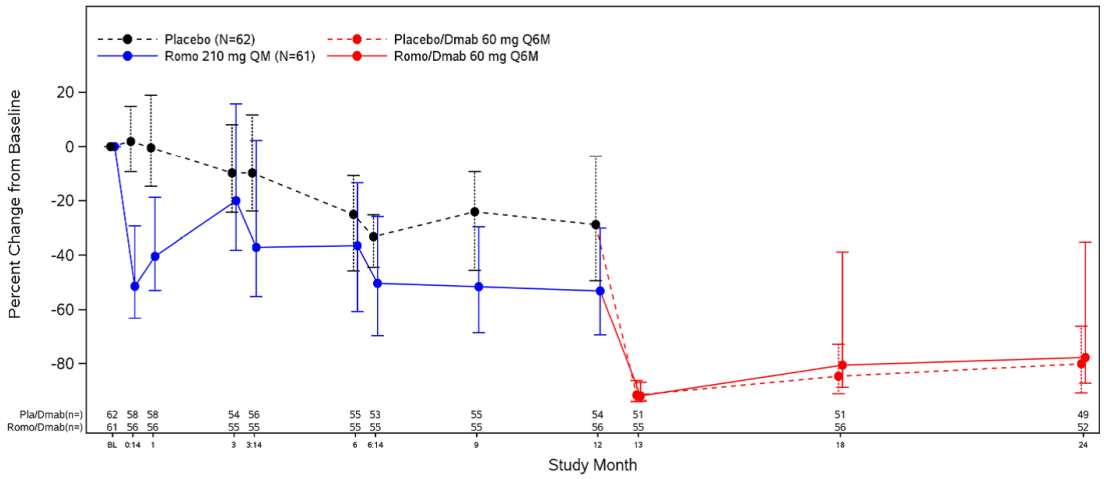
ロモソズマブの骨への二つの作用を反映するように、骨形成マーカーが増加する一方で、骨吸収マーカーsCTX の減少がロモソズマブ群の投与早期にみられ、Month 12 でもプラセボ値を下回ったままであった（図 14）。二重盲検期間中、sCTX のベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ投与群でプラセボ群と比べて有意に低く、それぞれ Day 14 で−51%及び 2%（P<0.001）、Month 1 で−41%及び 0%（P<0.001）、Month 3+14 日で−37%及び−10%（P=0.005）、Month 6+14 日で−50%及び−33%（P<0.001）、Month 9 で−52%及び−24%（P<0.001）、Month 12 で−53%及び−29%（P<0.001）であった。血清中 TRACP-5b 濃度は sCTX と同様のパターンで変化した。ロモソズマブ投与群では、TRACP-5b は Month 1 に最低値となり、Month 12 でもプラセボ値を下回ったままであった。sCTX の変化量は二重盲検期の終了後 Month 24 まで評価した。両投与群において、デノスマブは Month 24 まで同様の sCTX 減少をもたらした。

図 13　P1NP のベースラインから各来院時までの変化率の中央値（四分位範囲）（20070337 試験）



Dmab = denosumab; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; Q6M = every 6 months; QM = monthly; Romo = romosozumab.
Source: Figure 10-3 of Study 20070337.

図 14　sCTX のベースラインから各来院時までの変化率の中央値（四分位範囲）（20070337 試験）



Dmab = denosumab; Q6M = every 6 months; QM = monthly; Romo = romosozumab; sCTX = serum C-telopeptide.
Source: Figure 10-4 of Study 20070337.

2.5.2　20110174 試験

本治験は骨粗鬆症男性を対象に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部の骨密度のベースラインからの変化率（%）に対するロモソズマブ 210 mg の月 1 回 12 カ月間皮下投与の効果を、プラセボと比較して評価するようデザインされた、無作為化、二重盲検試験であった。本治験の目的、方法及び結果に関する詳細は 20110174 試験の治験総括報告書及び治験総括報告書補遺、並びにモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理の結果は以下のとおりである。

薬物動態

PK 解析対象集団には、163 例の被験者から得られた合計 787 の PK 検体が含まれた。血清中ロモソズマブ濃度は Day 1、Month 1、Month 3、Month 6 の投与前及び Month 12 に測定した。

骨粗鬆症男性に月 1 回投与した後の、トラフ時点での血清中ロモソズマブ濃度の平均値（SD）は、Month 1、Month 3、Month 6 及び Month 12 でそれぞれ 6220 (3180) ng/mL、7920 (4840) ng/mL、7950 (5170) ng/mL 及び 9030 (5510) ng/mL であった。Month 3 までに定常状態に到達したと考えられた（表 7）。

表 7　骨粗鬆症男性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の血清中ロモソズマブ濃度－時間データ

	Romosozumab 210 mg SC QM			
Statistic	Month 1 Pre	Month 3 Pre	Month 6 Pre	Month 12
N	152	142	128	124
Mean	6220	7920	7950	9030
SD	3180	4840	5170	5510
Min	611	74.7	660	497
Median	5540	6920	6800	8080
Max	15700	25700	28000	28700
CV%	51.1	61.1	65.0	61.0

CV% = percent coefficient of variation; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Note: Concentrations are presented in units of ng/mL.　Data are presented to 3 significant figures, except for CV%, which is presented to 1 decimal place, and N, which is presented as an integer.

Source = Table 7-2 from Study 20110174 Supplemental Report.

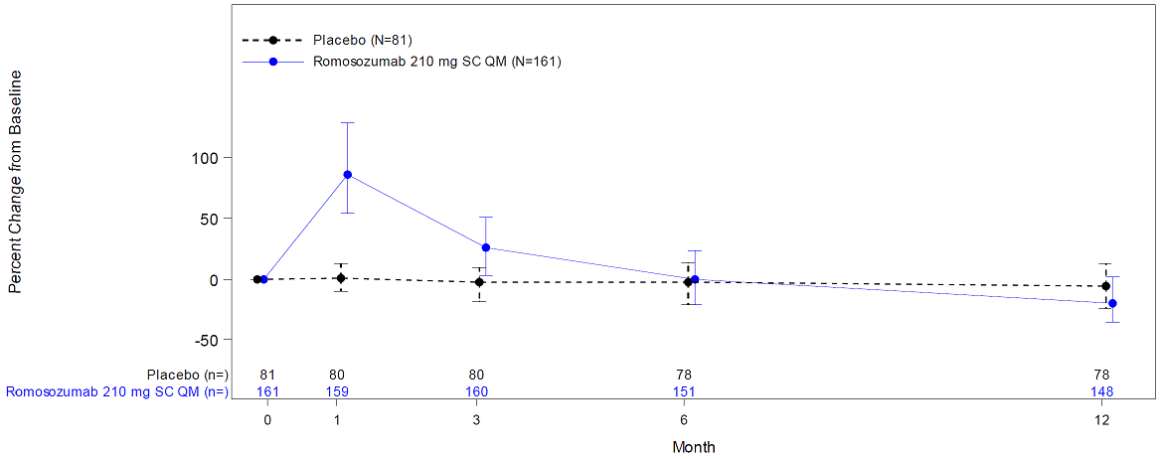
薬力学

骨代謝マーカーである P1NP 及び sCTX の測定を、実際に受けた治療にかかわらず、被験者が最初に無作為化された投与群に基づき、Month 1、Month 3、Month 6 及び Month 12 に行った。

ロモソズマブ群において骨形成マーカーP1NP は速やかに増加し、Month 1 に最高値となった後、Month 6 までにほぼベースライン値まで回復した（図 15）。Month 1 における P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群で 85.8%、プラセボ群で 1.2%であった。Month 3 における変化率の中央値はそれぞれ 25.4%及び−2.4%であった。Month 6 における変化率の中央値はそれぞれ−0.9%及び−2.5%であった。Month 1 及び Month 3 におけるロモソズマブ群の P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群と比べて有意に高かった（p<0.0001）。Month 12 におけるロモソズマブ群の P1NP のベースラインからの変化率の中央値（−19.7%）は、プラセボ群（−6.2%）と比べて有意に低かった（p=0.0032）。

ロモソズマブ投与群の骨吸収マーカーsCTX は投与早期から減少し、Month 1 に最低値に達し、Month 12 までプラセボ群を下回ったままであった（図 16）。ロモソズマブ群及びプラセボ群における Month 1 での変化率の中央値は、それぞれ−30.8%及び−1.7%であった。sCTX 値は Month 3 にベースライン近くまで回復し始め、Month 6 及び Month 12 ではロモソズマブ群においてわずかな低下が認められた。ロモソズマブ群及びプラセボ群における、Month 12 での変化率の中央値はそれぞれ−27.8%及び 0.7%であった。Month 1、6 及び 12 におけるロモソズマブ群の sCTX のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群と比べて有意に低かった（p<0.0001）。

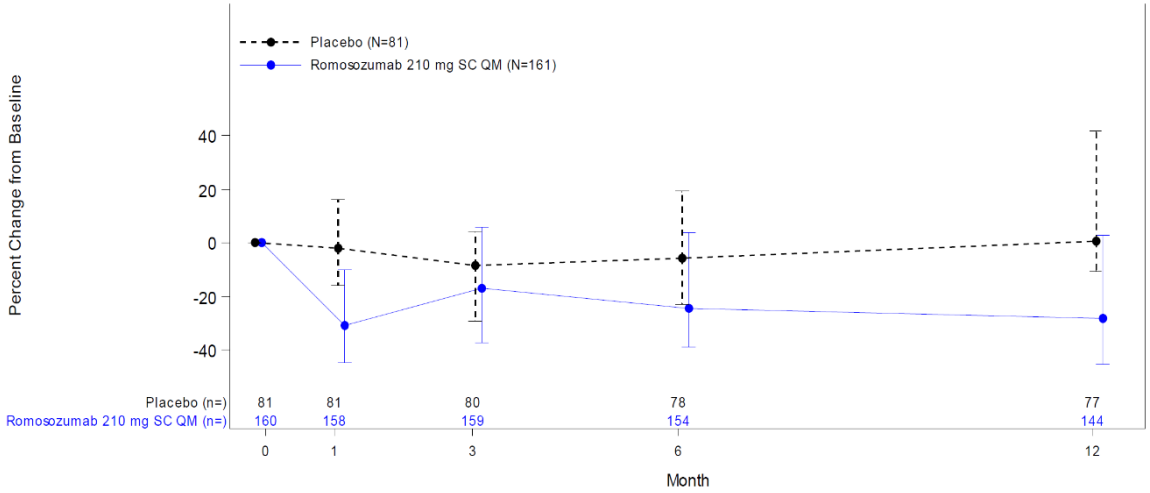
図 15　P1NP のベースラインから各来院時までの変化率の中央値（四分位範囲）（20110174 試験）



N = number of subjects in the bone turnover marker efficacy analysis set; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Source:　Figure 10-4 from Study 20110174.

図 16　sCTX のベースラインから各来院時までの変化率の中央値（四分位範囲）（20110174 試験）



N = number of subjects in the bone turnover marker efficacy analysis set; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; QM = monthly; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.

Source:　Figure 10-5 from Study 20110174.

結論

骨粗鬆症男性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後、血清中ロモソズマブ濃度は Month 3 までに定常状態に到達した。骨形成マーカーP1NP は、Month 1 までにプラセボ群に比べてロモソズマブ群においてベースラインから有意に増加し、Month 6 までにベースライン近くまで回復した。骨吸収マーカーsCTX は投与早期から減少し、Month 1 に最低値（プラセボ群と比べてロモソズマブ投与群において有意な減少）に到達後、Month 12 までプラセボ群を下回ったままであった。

2.5.3　20060326 試験

本治験は、低 BMD の閉経後女性を対象にロモソズマブの腰椎 BMD への効果をプラセボと比較して評価する第 II 相、多施設国際共同、無作為化、プラセボ対照試験であった。本治験の 24 カ月の投与期間では、ロモソズマブ（419 例の被験者を 70 mg、140 mg 又は 210 mg 群に無作為化）、プラセボ、又は実対照薬を投与した。最初の投与期を終了後、デノスマブ又はプラセボを投与する 12 カ月間の継続期に被験者を再度無作為化し、その後、ロモソズマブによる 12 カ月間の再投与期、さらにゾレドロン酸投与又は介入投与を行わない 24 カ月間の追跡期を設けた。本治験の目的、方法及び結果に関する詳細は 20060326 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理に関する結果は以下のとおりである。

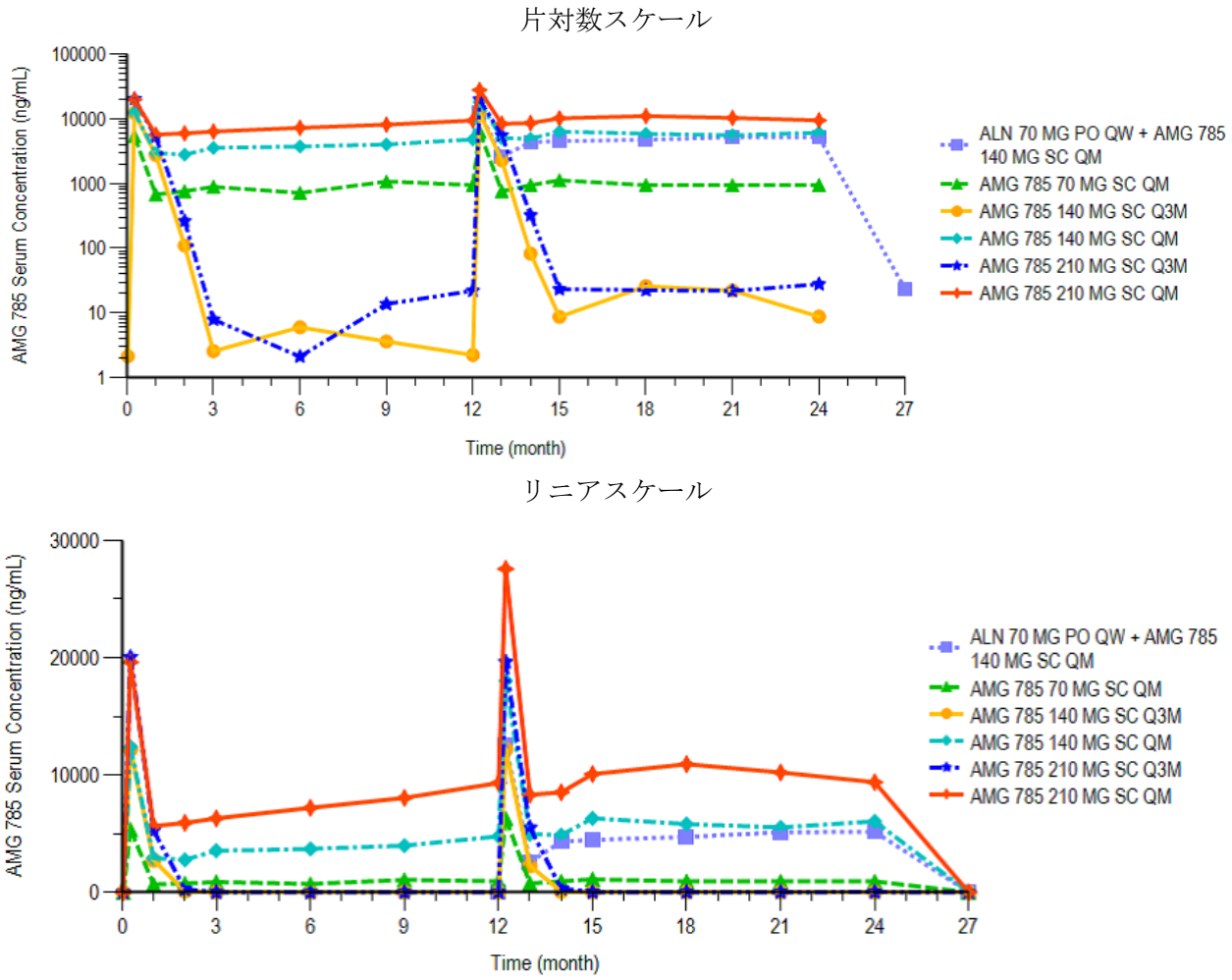
薬物動態

24 カ月間のロモソズマブ投与期（Day 1~Month 24）

薬物動態解析は本治験の探索的目的であった。24 カ月間のロモソズマブ投与期間中、被験者には異なる 6 コホートで投与された：ロモソズマブ 70 mg を月 1 回、140 mg を月 1 回、210 mg を月 1 回、140 mg を 3 カ月 1 回、210 mg を 3 カ月 1 回皮下投与、又はアレンドロネート 70 mg を週 1 回経口（PO）投与を最初の 12 カ月間行った後に Month 12 から Month 24 までロモソズマブ 140 mg を月 1 回皮下投与。

最初の 24 カ月ロモソズマブ投与期間中、初回投与後及び 12 回目の投与後の血清中ロモソズマブピーク濃度は用量に比例して増加した（70 mg から 210 mg に用量が 3 倍に増量する間）（図 17）。トラフ濃度（C_{trough}）の増加は用量比以上であった。Month 12 及び Month 24 における 210 mg を月 1 回投与群の平均 C_{trough} 濃度はともに 70 mg を月 1 回投与群の 10 倍大きかった。3 カ月 1 回投与を行ったコホートではトラフ時点の濃度が定量限界値（50 ng/mL）を下回っており、ほとんど蓄積しないことが示唆された。初年度にアレンドロネート投与されたコホートのロモソズマブ（140 mg を月 1 回）初回投与後の平均ピーク濃度と、24 カ月間にわたってロモソズマブ 140 mg を月 1 回投与されたコホートのロモソズマブ初回投与後の平均ピーク濃度はほぼ同様であった。両群においてロモソズマブ 140 mg を 12 回投与後の平均 C_{trough} も同じ範囲内であった。

図 17　24 カ月間のロモソズマブ投与期における平均（+SD）血清中ロモソズマブ濃度－時間プロファイル（20060326 試験）



AMG 785 = romosozumab; PO = orally; QM = monthly; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneous.
Source: Figure 11-1 of Study 20060326.

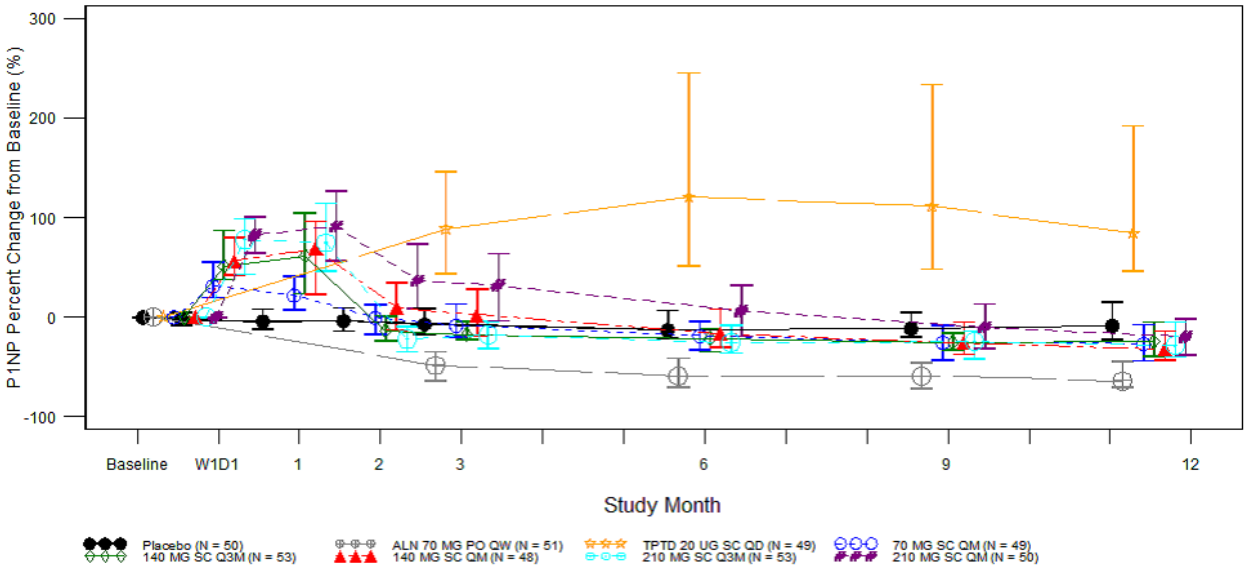
12 カ月間のロモソズマブ再投与期（Month 36~Month 48）

デノスマブ又はプラセボが投与された 12 カ月間のデノスマブ継続期を終了後、全被験者にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したところ、ロモソズマブ再投与期間中のロモソズマブ曝露量は過去 36 カ月間の用法にかかわらず同様の結果を示した。最初の 24 カ月（最初の投与期）と再投与期（Month 36~Month 48）にロモソズマブ 210 mg が月 1 回投与された被験者の定常状態における平均 C_{trough} は、継続期中の用法（デノスマブ／プラセボ）にかかわらず最初の投与期と再投与期で同程度であった。

薬力学

骨代謝マーカーP1NP、OC 及び BSAP はプラセボ群で増加しなかったのに対し、ロモソズマブ投与群では Month 1 に用量依存的な増加を示した。各投与後の P1NP 増加の程度は Month 9~Month 12 までに減少し、投与を継続しても増加の程度はそのままであった（図 18）。4 年目に 210 mg を投与した時の P1NP 濃度の増加の程度及び期間は、投与初年度と同様であった。OC 及び BSAP についても同様の結果が得られた。sCTX 濃度は中等度の持続的な減少を示した（図 19）。ベースラインからの最初の減少（Month 1 に最大）を示した後、ロモソズマブ月 1 回投与群（70 mg を月 1 回、140 mg を月 1 回、210 mg を月 1 回）では Month 12 時点でベースライン値を下回ったままであった。4 年目にロモソズマブ 210 mg を再投与した時の sCTX 濃度の減少の程度及び期間は、投与初年度と同様であった。

図 18　P1NP のベースラインから各来院時までの経時的変化率、中央値及び四分位範囲（20060326 試験、12 カ月主要解析）



ALN = alendronate; D = day; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PO = orally; Q3M = every 3 months; QD = every day; QM = every month; QW = weekly; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide; W = week.

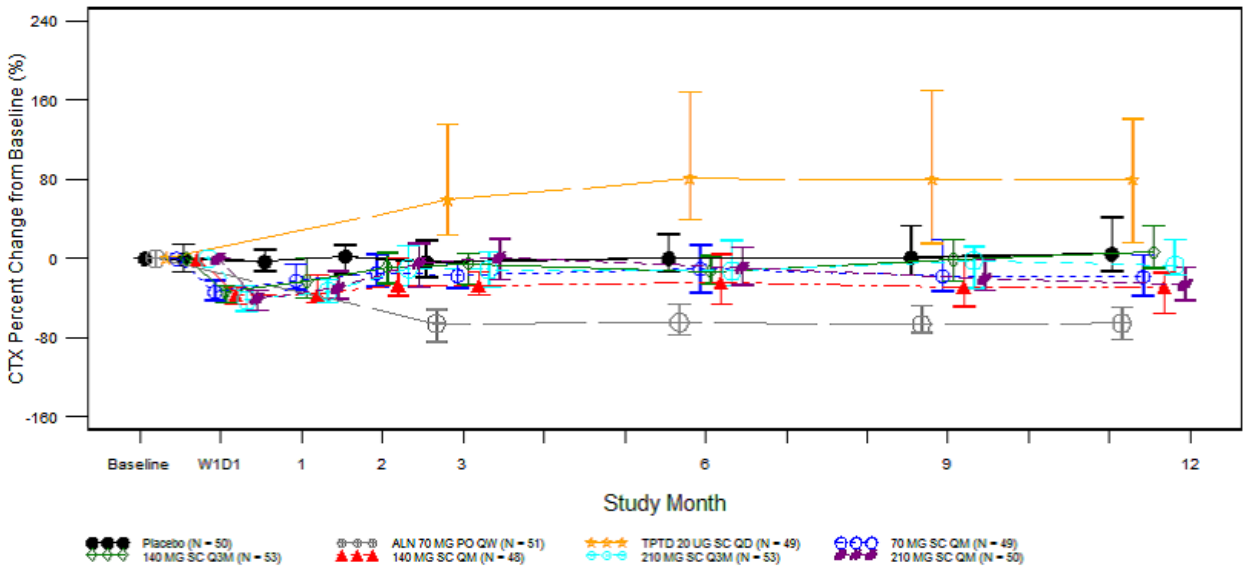
Note: Where only dosing information is mentioned, it is for romosozumab dosing groups.

Note: Vertical lines represent the interquartile range.

Note: Data after month 12 are excluded.

Source: Figure 10-4 of Study 20060326.

図 19　sCTX のベースラインから各来院時までの経時的変化率、中央値及び四分位範囲
（20060326 試験、12 カ月主要解析）



ALN = alendronate; D = day; PO = orally; Q3M = every 3 months; QD = every day; QM = every month; QW = weekly; SC = subcutaneously; sCTX = serum C-telopeptide; TPTD = teriparatide; W = week.

Note: Where only dosing information is mentioned, it is for romosozumab dosing groups.

Note: Vertical lines represent the interquartile range.

Note: Data after month 12 are excluded.

Source: Figure 10-7 of Study 20060326.

結論

24 カ月のロモソズマブ投与期間中、初回投与後及び 12 回目の投与後の血清中ロモソズマブピーク濃度は用量が 70 mg から 210 mg へ 3 倍増となるのに伴い用量に比例して増加し、C_{trough} は用量比以上に増加した。12 カ月のアレンドロネート投与後にロモソズマブ 140 mg を月 1 回 12 カ月間投与された被験者のロモソズマブ平均ピーク濃度及び平均トラフ濃度は、ロモソズマブ 140 mg を月 1 回のみの被験者と同程度であった。再投与期間中の曝露量は、再投与期間前の投与群にかかわらずコホート間で類似していた。ロモソズマブ 210 mg の月 1 回投与に関して再投与期の曝露量は、Month 24~Month 36 にデノスマブとプラセボのどちらを投与されても、最初の 24 カ月間の同用量投与時の曝露量と同程度であった。

最初の投与期及び再投与期に、骨形成マーカーは Month 1 に最大となった後 Month 9~Month 12 までにはほぼベースライン値に回復した後、投与を継続しても増加することなくそのままとなった。sCTX 濃度には中等度の持続的な減少がみられた。

24 カ月にわたる投与期間中、ロモソズマブの月 1 回投与は同用量の 3 カ月 1 回投与と比べて BMD 及び骨代謝マーカー濃度に、概して大きな増加をもたらした。

2.5.4　20101291 試験

本治験は、日本人の閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。被験者には、プラセボ又はロモソズマブ 70 mg、140 mg 又は 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与した。本治験の目的、

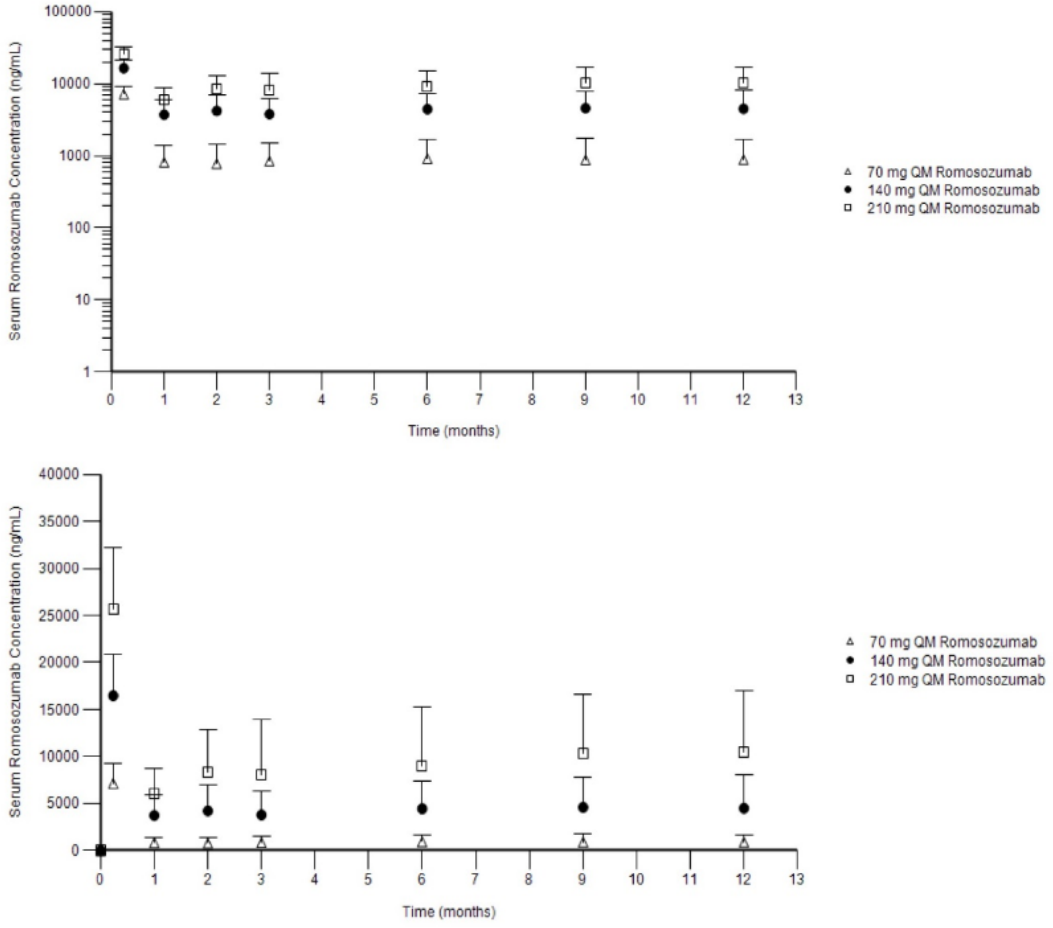
方法及び結果に関する詳細は 20101291 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理に関する結果は以下のとおりである。

薬物動態

平均ロモソズマブ濃度は 70~210 mg の用量範囲（用量が 3 倍増）で用量に比例して増加した。ロモソズマブの初回投与から 1 週間後（Day 8）の平均血清中濃度は、ロモソズマブ 70 mg、140 mg 及び 210 mg 群でそれぞれ 7150、16500 及び 25600 ng/mL であった。

ロモソズマブ反復投与後の平均血清中ロモソズマブトラフ濃度（Month 1、Month 2、Month 3、Month 6、Month 9 の投与前及び Month 12 に検体採取）は、ロモソズマブ 70 mg、140 mg 及び 210 mg 群でそれぞれ 777~911 ng/mL、3730~4590 ng/mL 及び 6060~10400 ng/mL であった（図 20）。トラフ濃度は 70~210 mg の用量漸増範囲において用量比以上に増加し、Month 12 時点では用量が 3 倍増となるのに対し濃度は 12 倍増加した。しかし、140~210 mg の用量範囲におけるトラフ濃度は 1.5 倍の用量の増加に対し 2.3 倍の増加であり、ほぼ用量に比例していた。全用量群でおおむね Month 3 までに定常状態に到達した。

図 20　日本人の閉経後骨粗鬆症患者にロモソズマブ 70、140、210 mg を月 1 回皮下投与後の平均（SD）血清中濃度－時間プロファイル
（上図：片対数スケール、下図：リニアスケール）



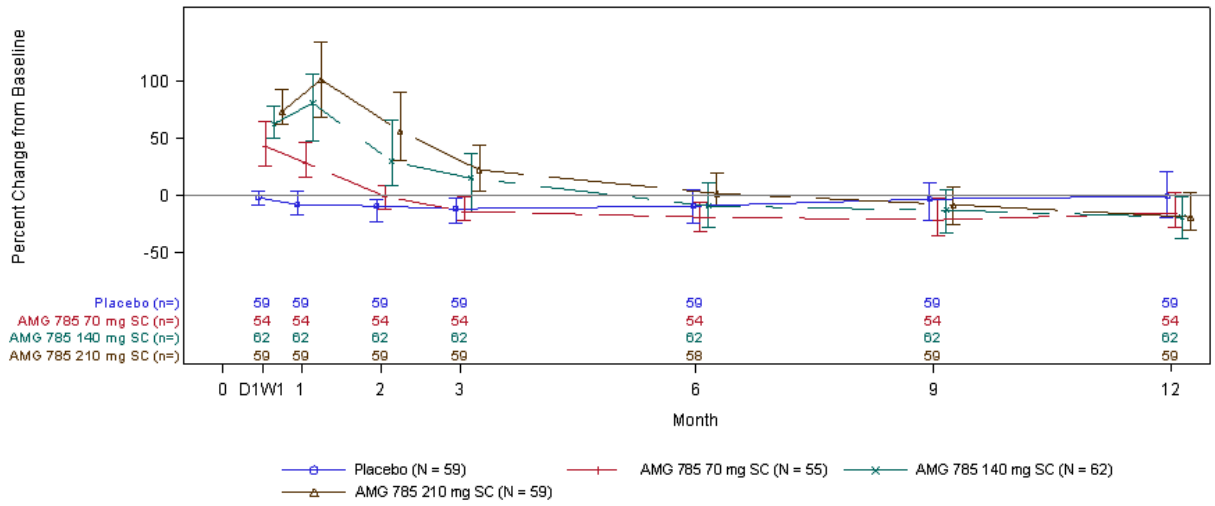
QM = monthly; SC = subcutaneous.
Source: Figure 11-1 of Study 20101291.

薬力学

ロモソズマブ投与後、P1NP 濃度はプラセボと比べて速やかな一過性の用量依存的な増加を示し、Month 1 までに最高値に達した（図 21）。その後、P1NP 濃度はほぼベースライン値まで回復し、Month 12 までにロモソズマブ群の P1NP 濃度はプラセボ群と同程度又はそれ以下となった。BSAP 及び OC 濃度についても同様であった。

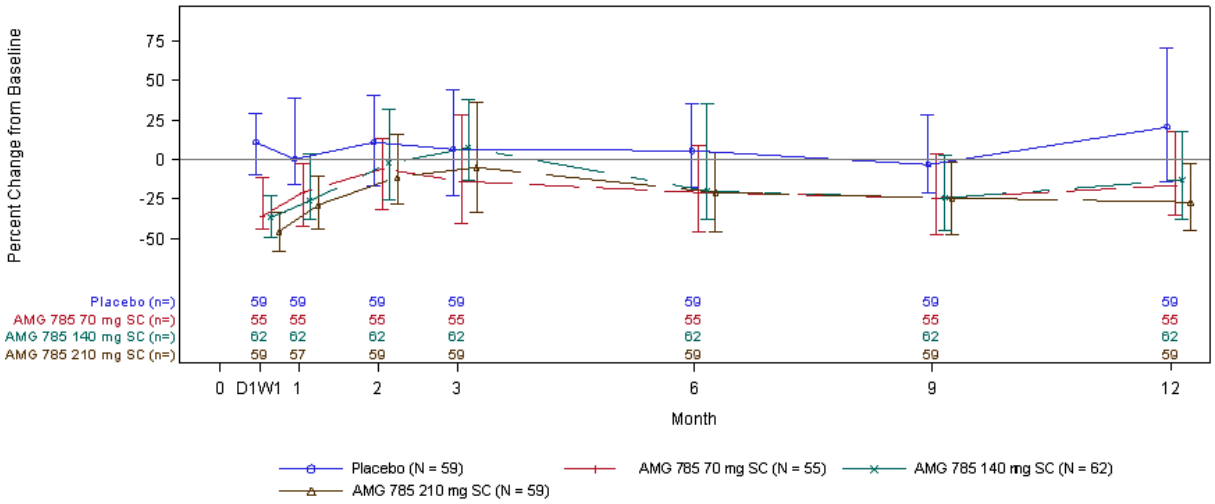
ロモソズマブ投与群の sCTX 濃度は早期（Day 1+1 週間で最大）からプラセボ群と比べて減少し、Month 12 でもプラセボ群を下回ったままであった（図 22）。

図 21　P1NP のベースラインから各来院時までの経時的変化率、中央値及び四分位範囲（20101291 試験、12 カ月主要解析）



AMG 785 = romosozumab; D1W1 = day 1 plus 1 week; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; SC = subcutaneous.
Note: Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.
Source: Figure 10-1 of Study 20101291.

図 22　sCTX のベースラインから各来院時までの経時的変化率、中央値及び四分位範囲（20101291 試験、12 カ月主要解析）



AMG 785 = romosozumab; D1W1 = day 1 plus 1 week; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.
Note: Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.
Source: Figure 10-4 of Study 20101291.

結論

ロモソズマブのピーク濃度はほぼ用量に比例して増加する一方、トラフ濃度は全体として用量比以上に増加した。全用量群でおおむね Month 3 までに定常状態に達した。

ロモソズマブ投与群の骨形成マーカー（P1NP、OC、BSAP）はプラセボ群と比べて速やかな一過性の用量依存的な増加を示し、Month 1 までに最高値に達した。その後、P1NP 濃度はほぼベースライン値まで回復し、Month 12 までにロモソズマブ群の P1NP 濃度はプラセボ群と同様又はそれ以下となった。ロモソズマブ投与群の sCTX 濃度は早期（Day 1+1 週間で最大）からプラセボ群と比べて減少し、Month 12 でもプラセボ群を下回ったままであった。

2.5.5 20080289 試験

本治験は、ビスホスホネート系薬剤による前治療歴のある閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブの治療効果を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、テリパラチド対照試験であった。被験者にはロモソズマブ 210 mg を月 1 回又はテリパラチド 20 μg を 1 日 1 回（QD）のいずれかを皮下投与した。閉経後骨粗鬆症の治療薬として経口ビスホスホネート系薬剤をスクリーニング前 3 年以上にわたって投与されており、かつ（経口ビスホスホネート系薬剤の 3 年間の治療のうち）直近 1 年間はアレンドロネートに限って投与されていた被験者を組み入れ対象とした。本治験の目的、方法及び結果の詳細は 20080289 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理学に関する結果は以下のとおりである。

薬力学

12 カ月投与後の骨代謝マーカー（P1NP、sCTX）の評価は本治験の探索的目的であった。ロモソズマブ投与によって P1NP 濃度は速やかに増加し、初回投与後 14 日に最高値となり、12 カ月の投与期間にわたってベースライン値に向かって推移する傾向を示した。sCTX 濃度は速やかに減少（初回投与後 14 日で最大の減少）した後 Month 3 までにベースライン値まで回復し、残りの投与期間にわたりベースライン値に近い濃度を維持した。テリパラチド投与群では、最初の 6 カ月間に P1NP 及び sCTX 濃度が増加し、残りの投与期間にわたってベースライン値を上回ったままであった。

結論

ロモソズマブ投与の後、P1NP 濃度は速やかに増加し初回投与後 14 日に最高値となり、12 カ月の投与期間にわたってベースライン値に向かって推移する傾向がみられた。sCTX 濃度は速やかに減少し、Day 14 に最大の減少となった後、Month 3 までにベースライン値に戻った。

2.5.6 20120156 試験

本治験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブ 90 mg/mL 製剤（市販予定）と 70 mg/mL 製剤（他の第 III 相試験で使用）を比較して非劣性を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、反復投与試験であった。被験者には、プラセボ又はロモソズマブ 210 mg を（70 mg/mL 製剤又は 90 mg/mL 製剤のいずれか一方）月 1 回皮下投与した。本治験の目的、方法及び結果の詳細は

20120156 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理に関する結果は以下のとおりである。

薬力学

6 カ月投与後の骨代謝マーカーP1NP 及び sCTX のベースラインからの変化量は、異なる濃度のロモソズマブ両製剤の間で同程度であった。ロモソズマブの両製剤群ともに、Month 1 で P1NP は最大値となり、sCTX の減少は両群とも Month 1 及び Month 6 で観察された。

結論

6 カ月投与後の骨代謝マーカーP1NP 及び sCTX のベースラインからの変化量は、ロモソズマブ両製剤の間で同程度であった。

2.5.7 20110142 試験

本治験は、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート 12 カ月間投与がアレンドロネート 24 カ月間単独投与と比較して臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）及び新規椎体骨折の発現率低下に有効であるかを評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、アレンドロネート対照比較試験であった。本治験の目的、方法及び結果に関する詳細は 20110142 試験の治験総括報告書及びモジュール 2.7.3 に記載する。臨床薬理に関する結果は以下のとおりである。

薬物動態

PK 解析対象集団には、152 例の被験者から得られた合計 805 の PK 検体が含まれた。血清中ロモソズマブ濃度は Day 1、Month 1、Month 3、Month 6 及び Month 9 の投与前及び Month 12 に測定した。

閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したときのロモソズマブの平均トラフ濃度は、1 カ月時点から 12 カ月時点の間で 7730~13400 ng/mL であり、比較的被験者間の変動が大きかった。Month 3 までにロモソズマブの平均曝露量は増大してほぼ一定となり、Month 3~Month 12 の平均曝露量は時間の経過に伴ってわずかに増加した（表 8）。

表 8 閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の血清中ロモソズマブ濃度－時間データ（ng/mL）（20110142 試験）

Statistic	Romosozumab 210 mg SC QM					
	Day 1 Pre	Month 1 Pre	Month 3 Pre	Month 6 Pre	Month 9 Pre	Month 12
N	143	121	101	110	94	104
Mean	0	7730	10200	10700	13200	13400
SD	0	4490	6480	7050	9490	8930
Min	0	428	1160	895	0	0
Median	0	7040	7980	9070	11600	11900
Max	0	22400	31200	30800	59500	43100
CV%	NR	58.1	63.3	66.1	72.1	66.6

CV% = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NR = not reported; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Note: Concentrations are presented in units of ng/mL. Data are presented to 3 significant figures, except for CV%, which is presented to 1 decimal place, and N, which is presented as an integer.

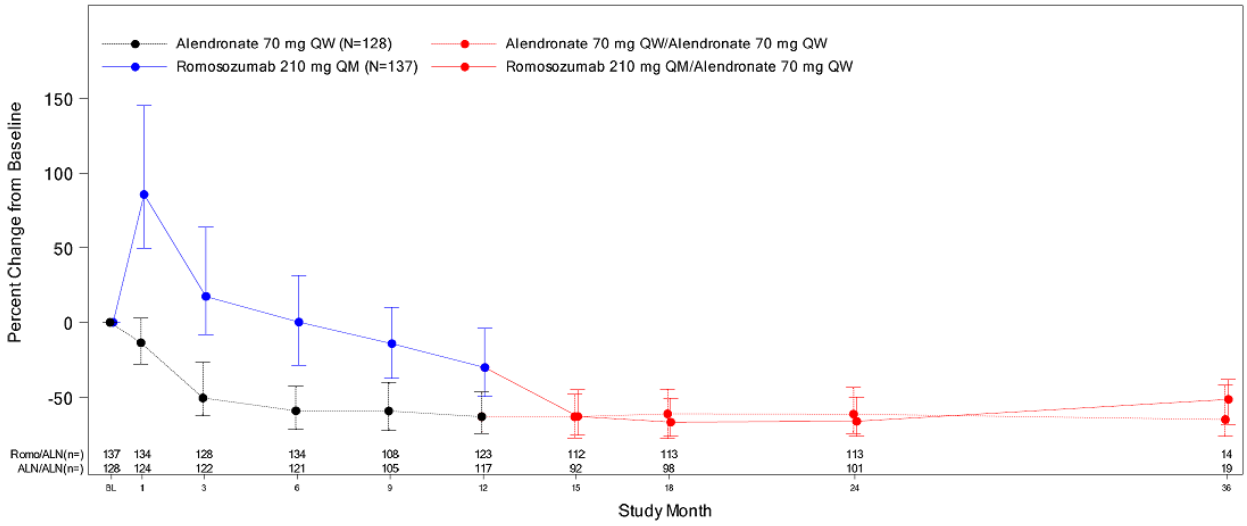
Source: Table 11-3 of Study 20110142 PA.

薬力学

ロモソズマブ群において、骨形成マーカーである P1NP は速やかに上昇し、1 カ月時点（初回評価時点）に最高値に達した後、6 カ月時点までにベースライン値に戻った（図 23）。二重盲検期間中、アレンドロネート群では予想どおり 12 カ月の投与期間にわたって P1NP は低下した。二重盲検期間中のすべての評価時点で、ロモソズマブ群における P1NP のベースラインからの変化率の中央値はアレンドロネート群より高値であり、各時点とも投与群間の差の名目上の p 値では統計学的に有意であった（1、3、6、9 及び 12 カ月時点の名目上の p 値<0.001）。12 カ月時点以降では（すべての被験者に非盲検でアレンドロネートを投与）、ロモソズマブ／アレンドロネート群における P1NP の中央値は、15 カ月時点でベースライン値未満に低下し、36 カ月時点まで低値を維持した。15、18、24 及び 36 カ月時点のアレンドロネート／アレンドロネート群における P1NP の中央値は、12 カ月時点の値から顕著に変動せず、ロモソズマブ／アレンドロネート群における P1NP の中央値と同程度であった（12 カ月時点以降ロモソズマブ／アレンドロネート群とアレンドロネート／アレンドロネート群の間で有意差なし）。

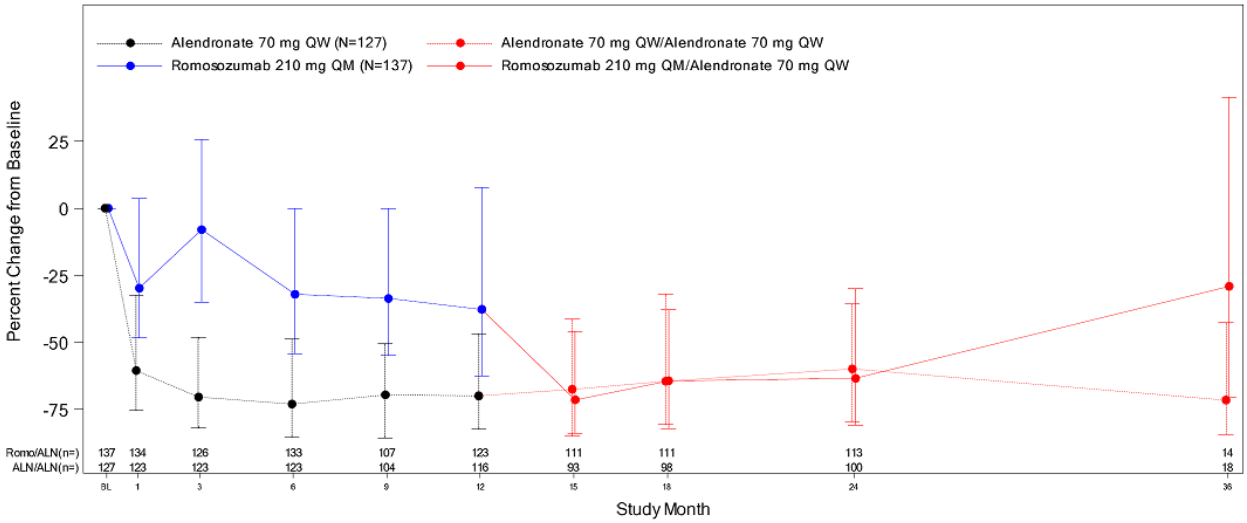
ロモソズマブ群において、骨吸収マーカーである sCTX は、1 カ月時点（初回評価時点）で低下を示し、12 カ月の投与期間にわたって低値であるもののアレンドロネート群より高値を維持した（図 24）。12 カ月時点以降では（すべての被験者に非盲検でアレンドロネートを投与）、ロモソズマブ／アレンドロネート群における sCTX の中央値は、15、18 及び 24 カ月時点でアレンドロネート／アレンドロネート群とほぼ同レベルに低下した。36 カ月時点で、ロモソズマブ／アレンドロネート群における sCTX の中央値は増加したが、ベースライン値より低値のままであった（アレンドロネート／アレンドロネート群に対する名目上の p 値=0.042）。

図 23　P1NP のベースラインから各来院時までの経時的変化率、中央値及び四分位範囲（20110142 試験）



ALN = alendronate; n = number of subjects; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; QM = monthly; QW = weekly; Romo = romosozumab.

図 24　sCTX のベースラインから各来院時までの経時的変化率、中央値及び四分位範囲（20110142 試験）



ALN = alendronate; N = number of subjects; QM = monthly; QW = weekly; Romo = romosozumab; sCTX = serum C-telopeptide.

結論

閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したとき、Month 3 までに血清中ロモソズマブの平均曝露量は増大してほぼ一定となり、Month 3~Month 12 の平均曝露量は時間の経過に伴ってわずかに増加した。

ロモソズマブ群において、骨形成マーカーである P1NP は速やかに上昇し、1 カ月時点に最高値に達した後、6 カ月時点までにベースライン値に戻った。12 カ月時点以降では（すべての被験者に非盲検でアレンドロネートを投与）、ロモソズマブ／アレンドロネート群における P1NP の中央値は、15 カ月時点でベースライン値未満に低下し、36 カ月時点まで低値を維持した。ロモソズマブ群において、骨吸収マーカーである sCTX は 1 カ月時点で低下を示し、12 カ月時点まで低値を維持したが、アレンドロネート群より高かった。12 カ月時点以降では、ロモソズマブ／アレンドロネート群における 15、18 及び 24 カ月時点の sCTX の中央値の低下は、アレンドロネート／アレンドロネート群とほぼ同様であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

以下の各項に示す考察により、ロモソズマブの PK 及び PD 特性の概要を示す。本申請における用法・用量の設定（第 3.1 項）、疾患の状態の潜在的な影響（第 3.2 項）、腎機能障害の影響（第 3.3 項）、ビスホスホネート系薬剤の使用歴の影響（第 3.4 項）、ロモソズマブの PK 及び PD プロファイルに対する人口統計学的共変量の影響（第 3.5 項）、及び PPK 及び PD 解析の結果（第 3.6 項）、用量－反応に関する日本人集団とグローバル集団の類似性（第 3.7 項）、並びに PK 及び PD の男女間の類似性（第 3.8 項）。

3.1 用法・用量設定のための薬物動態及び薬力学の考察

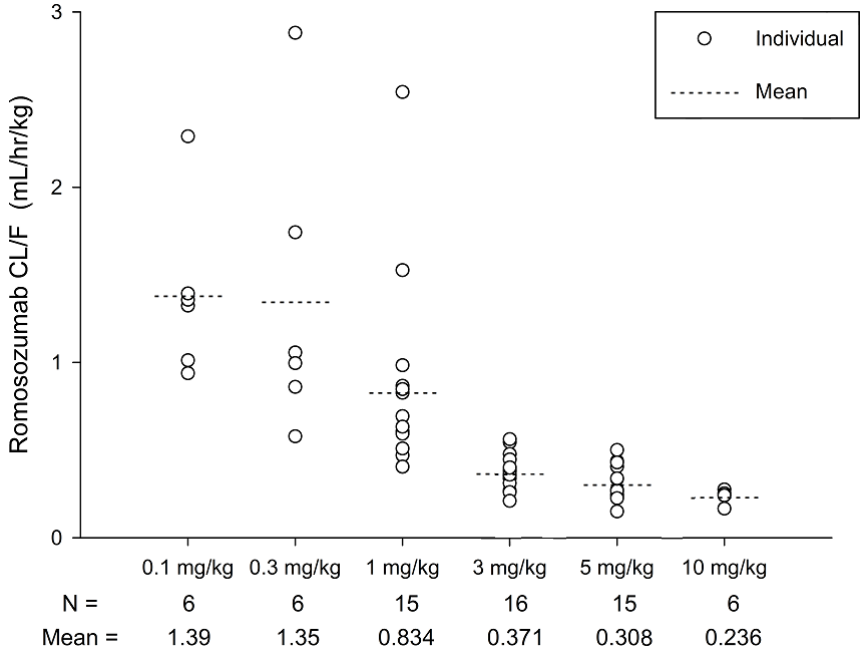
3.1.1 健康被験者における単回投与後の薬物動態

第 I 相試験（20060220 及び 20090378 試験）において、単回皮下投与後のロモソズマブの PK を健康被験者で評価した。単回皮下投与した用量は 0.1、0.3、1、3、5 及び 10 mg/kg であった。20060220 試験では 1 mg/kg 及び 5 mg/kg の静脈内投与も検討した。

健康被験者へ単回静脈内又は皮下投与後のロモソズマブの PK 特性は 20060220 及び 20090378 試験（第 2.1.1 項及び第 2.1.2 項）に要約されている。C_{max} は概して、投与後 1 週間以内に認められた。皮下投与の高用量（3、5 及び 10 mg/kg）で血清中ロモソズマブ濃度の平均半減期は、β 相では約 11~18 日間、γ 相では約 6~7 日間であった。1~5 mg/kg の皮下投与後のロモソズマブのバイオアベイラビリティは 50%~70%と推定された。

これら試験（20060220 及び 20090378 試験）を併合して得られた CL/F、用量補正 C_{max} 及び用量補正 AUC_{inf} を、それぞれ図 25、図 26 及び図 27 に要約する。単回皮下投与後のロモソズマブの PK は、幅広い用量にわたり非線形であった。低用量では、標的を介した飽和性の消失プロセス（スクレロスチンへのロモソズマブの結合及びロモソズマブースクレロスチン複合体の消失に関係する）が優位と考えられ、0.1 mg/kg 投与時の平均 CL/F は 3 mg/kg 投与時の約 4 倍であった。用量又は血清中濃度の増加に従い非飽和性の消失機序（非特異的異化作用が関与する）が優位になると考えられ、クリアランス及び用量補正 C_{max} と AUC_{inf} が比較的同程度であることから、3~10 mg/kg の用量では線形な PK が認められた。3 mg/kg 投与時（20060220 及び 20090378 試験に基づく）の平均 CL/F は 0.37 mL/hr/kg であった。

図 25　健康被験者における用量別の見かけの平均クリアランス（CL/F）
（20060220 及び 20090378 試験）

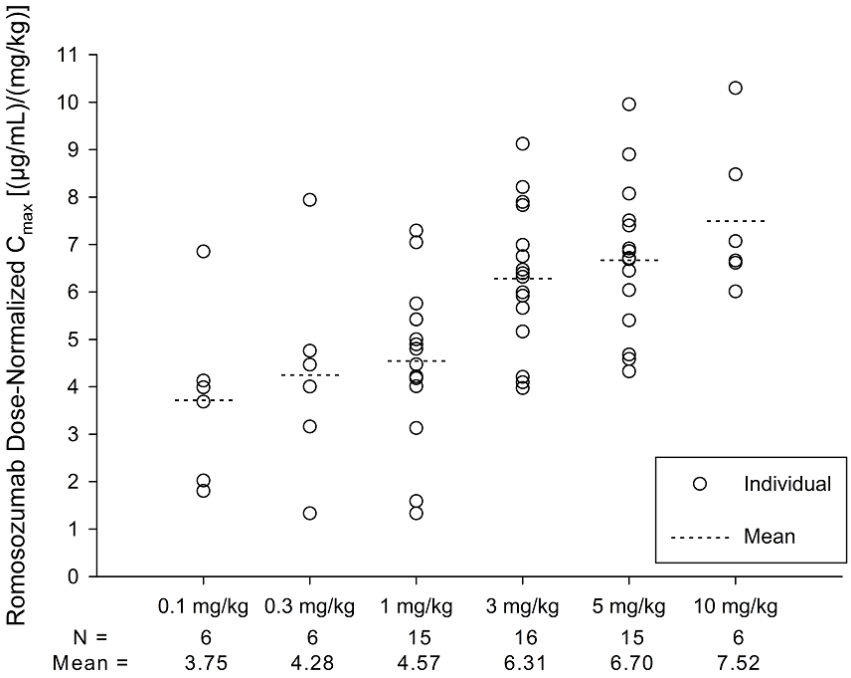


CL/F = apparent clearance after subcutaneous administration.

Note: Figure includes data from men and women and Japanese and non-Japanese subjects from Studies 20060220 and 20090378.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

図 26　健康被験者における用量別の用量補正平均 C_{max}（20060220 及び 20090378 試験）

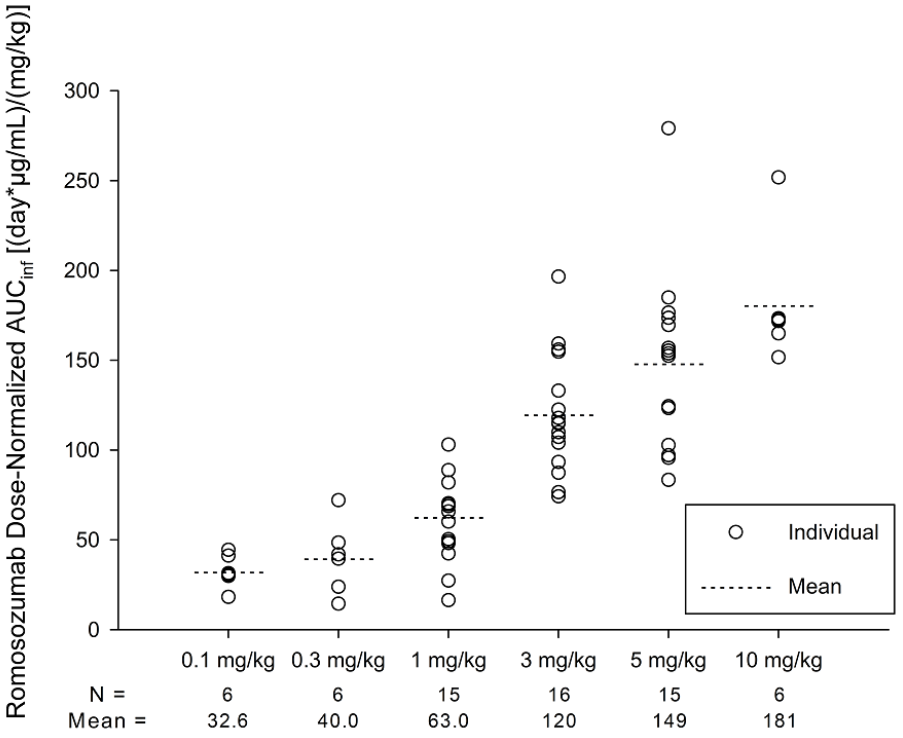


C_{max} = maximum observed concentration.

Note: Figure includes data from men and women and Japanese and non-Japanese subjects from Studies 20060220 and 20090378.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

図 27　健康被験者における用量別の用量補正平均 AUC_{inf}（20060220 及び 20090378 試験）



AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity.

Note: Figure includes data from men and women and Japanese and non-Japanese subjects from Studies 20060220 and 20090378.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

3.1.2　反復投与後の薬物動態

ロモソズマブを反復皮下投与後の PK を、2 試験の第 I 相試験（20060221 及び 20090153 試験）、有効性及び安全性に関する 2 試験の第 II 相試験（20060326 及び 20101291 試験）、並びに 2 試験の第 III 相骨折主要試験（20070337 及び 20110142 試験）において評価した。これら 5 試験からのデータを用いて、ロモソズマブの反復投与と PK 曝露量の関係を明らかにした。

20060221 試験においてロモソズマブ 1 mg/kg 及び 2 mg/kg を 2 週 1 回反復皮下投与したとき、6 回投与後の C_{max} 及び AUC の平均値は初回投与後の曝露量に比べ約 2 倍に増加した。20060221 及び 20090153 試験において 3 mg/kg を 4 週 1 回 3 カ月間皮下投与したとき、3 回投与後の C_{max} 及び AUC の平均値に基づく蓄積は、初回投与後の曝露量に比べ約 20%~36%の増加であった。20060221 試験において 3 mg/kg を 3 回投与後の有効 $t_{1/2}$ の平均値は 12.8 日であった。2 mg/kg と 3 mg/kg を 4 週 1 回投与後の C_{max} 及び AUC 値を比較したとき、ほぼ線形な PK が認められた。

20060326、20101291、20070337 及び 20110142 試験においてロモソズマブ 70 mg、140 mg 又は 210 mg を月 1 回反復皮下投与後、おおむね 3 カ月後までに定常状態に達し、3 回投与後にはわずかな蓄積（2 倍未満）がみとめられ、残りの治験期間を通して同程度のレベルで維持された。70 mg、140 mg 又は 210 mg を月 1 回反復皮下投与後の定常状態における平均 C_{trough}（20060326、20101291、20070337 及び 20110142 試験）を、表 9 及び図 28 に要約する。トラフ濃度は 140~210 mg の範囲でほぼ用量に比例したが、70~140 mg では用量比以上に増加した。

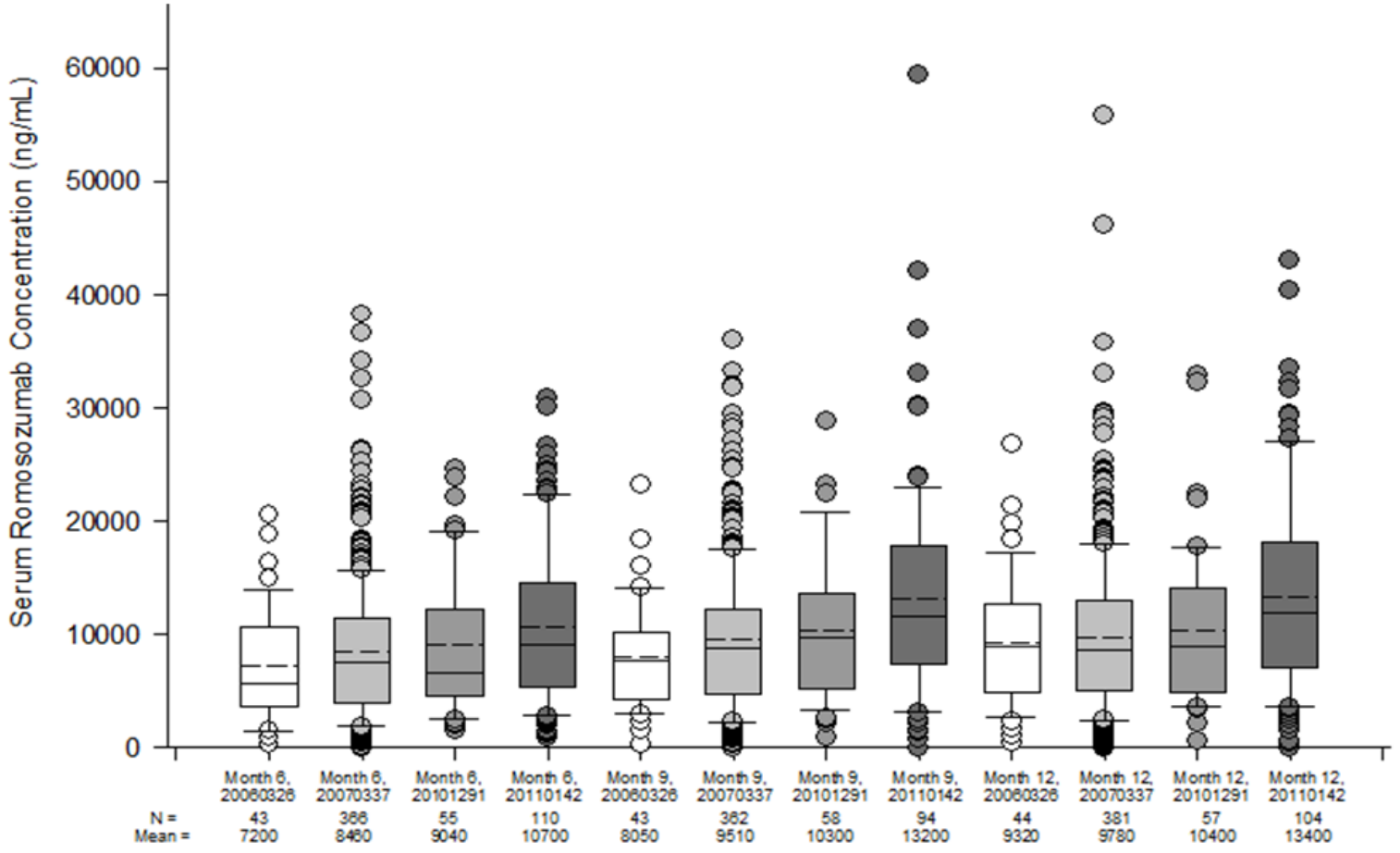
表 9　低 BMD の閉経後女性（20060326 試験）又は骨粗鬆症の閉経後女性（20101291、20070337 及び 20110142 試験）にロモソズマブ 70、140 又は 210 mg を月 1 回反復皮下投与後の定常状態におけるトラフ濃度の要約

Study	Month 1 Predose (ng/mL)			Month 3 Predose (ng/mL)			Month 6 Predose (ng/mL)			Month 9 Predose (ng/mL)			Month 12 Predose (ng/mL)		
	N	Mean (SD)	Median (Range)	N	Mean (SD)	Median (Range)	N	Mean (SD)	Median (Range)	N	Mean (SD)	Median (Range)	N	Mean (SD)	Median (Range)
70 mg SC Romosozumab QM															
20060326	48	675 (518)	536 (162–2710)	40	886 (925)	489 (64.1–4040)	37	713 (656)	446 (142–2890)	39	1070 (972)	736 (130–4250)	36	943 (784)	738 (132–3270)
20101291	62	815 (567)	599 (165–2450)	54	845 (681)	634 (0.00–3400)	54	911 (756)	739 (0.00–3050)	53	883 (878)	599 (0.00–5620)	54	884 (772)	591 (0.00–3950)
140 mg SC Romosozumab QM															
20060326	47	2920 (1900)	2720 (170–10300)	41	3540 (2550)	2950 (182–10900)	40	3710 (3230)	3050 (144–18100)	42	3980 (3910)	3660 (217–24200)	42	4770 (4250)	3820 (145–23800)
20101291	61	3730 (2210)	3500 (446–9300)	58	3780 (2500)	3220 (632–10900)	61	4450 (2920)	3220 (176–10800)	60	4590 (3120)	3670 (268–12000)	62	4500 (3580)	3700 (0.00–15100)
210 mg SC Romosozumab QM															
20060326	48	5640 (2890)	4950 (565–12500)	40	6300 (4250)	5660 (584–16500)	43	7200 (4870)	5690 (360–20500)	43	8050 (4640)	7710 (297–23300)	44	9320 (5660)	8890 (391–26800)
20101291	61	6060 (2670)	5940 (1730–12600)	56	8090 (5770)	6470 (1230–28400)	55	9040 (6190)	6670 (1490–24700)	58	10300 (6290)	9740 (912–28900)	57	10400 (6620)	8950 (563–32900)
20070337	325	5930 (3480)	5420 (87.9–20300)	324	8050 (5510)	7510 (123–40700)	366	8460 (6150)	7550 (0.00–38300)	362	9510 (6370)	8840 (0.00–36100)	381	9780 (6900)	8620 (0.00–55900)
20110142	121	7730 (4490)	7040 (428, 22 400)	101	10200 (6480)	7980 (1160, 31200)	110	10700 (7050)	9070 (895, 30800)	94	13200 (9490)	11600 (0, 59500)	104	13400 (8930)	11900 (0, 43100)

BMD = bone mineral density; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

図 28　低 BMD の閉経後女性（20060326 試験）又は骨粗鬆症の閉経後女性（20101291、20070337 及び 20110142 試験）にロモソズマブ 210 mg を月 1 回反復皮下投与後の定常状態におけるトラフ濃度



BMD = bone mineral density; M = month; QM = monthly; SC = subcutaneous.

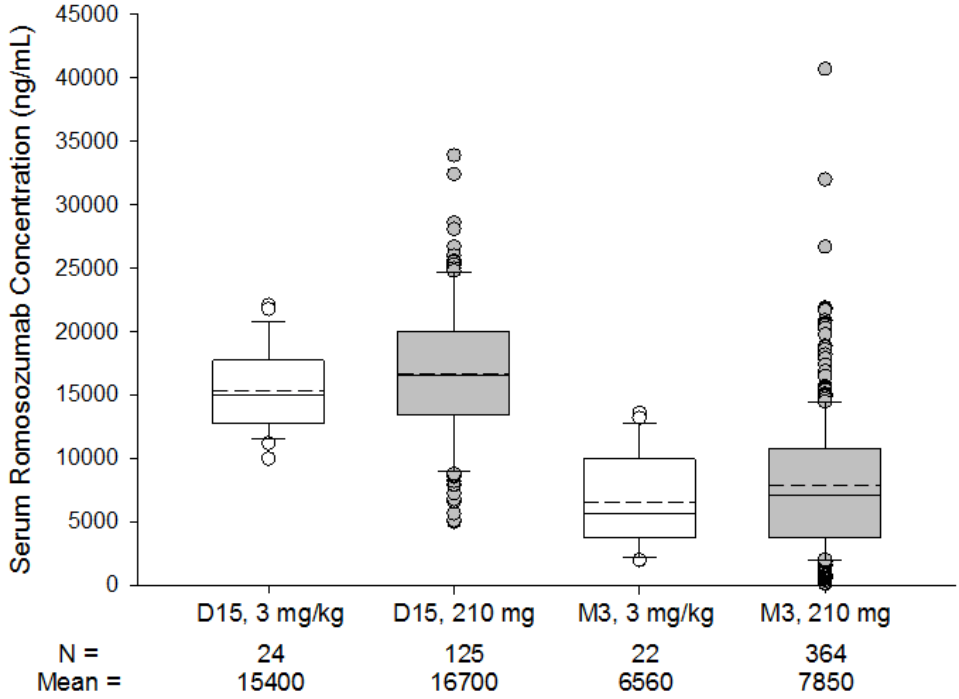
Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile.　Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

3.1.3 固定用量あるいは体重に基づく用量投与後の薬物動態の比較

初期第 I 相試験では体重に基づく用量を用いた。すべての第 II 相及び第 III 相試験では 70 mg、140 mg 及び／又は 210 mg の固定用量の月 1 回投与を用いた。図 29 には、3 mg/kg 投与時（20060221 試験及び 20090153 試験）及び 210 mg 投与時（20060326 及び 20070337 試験）の最高値（Day 15）並びにトラフ値（Month 3）の平均値を示す。体重に関する詳細は第 3.5.1 項に示す。

図 29 ロモソズマブ 3 mg/kg 投与時（20060221 及び 20090153 試験）及び 210 mg 投与時（20060326 及び 20070337 試験）の最高値（Day 15）並びにトラフ値（Month 3）の平均値



D = day; M = month.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

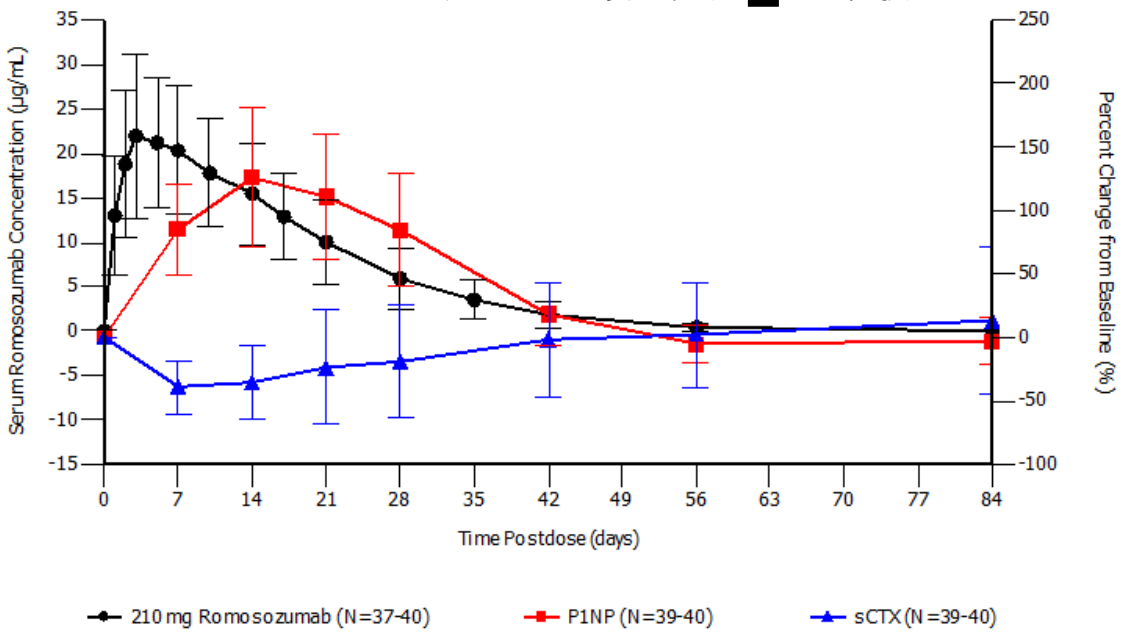
3.1.4 薬力学の特性（P1NP、OC、BSAP、sCTX、TRACP-5b）

ロモソズマブ 1 mg/kg 以上を単回又は反復投与したとき、骨形成マーカー（P1NP、OC、BSAP）の増加及び骨吸収マーカー（sCTX、TRACP-5b）の減少で示される骨に対する二つの作用が認められた。

ロモソズマブ 0.1~10 mg/kg を単回皮下投与したとき、1 mg/kg 以上の用量で P1NP 濃度の増加が認められた。3 mg/kg 又は 210 mg を投与後、その最大効果はおおむねベースラインの 100%~150%であり、投与後 2~4 週間に認められた。その後、P1NP 濃度は 8~12 週までにベースラインまで回復した（20060220 及び 20090378 試験）。sCTX 濃度は 1 mg/kg 以上を投与後減少し、投与後 1~2 週間に最低値となり、投与後約 8~12 週間でベースライン付近まで回復した。一例として、20[redacted]0277 試験に

おいてロモソズマブ 210 mg を単回投与後の平均ロモソズマブ濃度のプロファイル、並びに P1NP 及び sCTX のベースラインからの変化率を図 30 に示す（試験の概要はモジュール 2.7.1 を参照）。

図 30　健康女性にロモソズマブ 210 mg を単回投与後のロモソズマブ濃度並びに P1NP 及び sCTX のベースラインからの変化率（20[redacted]0277 試験）



P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; sCTX = serum C-telopeptide.
Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

2 週 1 回、4 週 1 回及び月 1 回の用法でロモソズマブ 1~3 mg/kg あるいは 140~210 mg を 3 カ月間反復皮下投与後、P1NP 濃度の増加並びに sCTX 濃度の減少という一過性の変化が認められた（20060221、20090153 及び 20110253 試験）。P1NP 濃度の増加及び sCTX 濃度の減少の程度は、ロモソズマブ反復投与後に減弱した。P1NP 及び sCTX 濃度は治験終了時までに、ベースライン近くまで回復した。

第 I 相試験においてその他の骨形成マーカー（OC 及び BSAP）のプロファイルはロモソズマブを単回又は反復投与したとき用量依存的であり、P1NP のプロファイルと類似していた（第 2.1 項）。

210 mg を月 1 回投与し、治験期間が 12~24 カ月間であった第 II 及び第 III 相試験において、毎回の月 1 回投与前に採取した検体では P1NP 濃度は増加して Month 1 までに最高値となり、6~9 カ月後までにベースライン近くまで回復した。Month 3、Month 6 及び Month 12 時に一過性の P1NP 増加が認められ、また同じ投与後時点で sCTX にも一過性の減少が認められた。これらのことは、12 カ月の投与期間を通して骨形成が継続的に刺激されたことを示唆していた。sCTX 濃度は最初の 1 カ月間に最も減少し、Month 3 にはベースライン近くまで回復し、Month 6 まで減少を続け、残りの投与期間はベースラインをわずかに下回った状態を維持した。

20060326 試験において 4 年目に 210 mg を再投与したときに認められた P1NP の増加の程度及び期間は、投与 1 年目と同程度であり、1 年間の休薬により骨形成／吸収システムがロモソズマブ投与前の状態まで戻ることを示している。第 II 及び第 III 相試験の長期投与期間中の骨代謝マーカー

の反応に関する詳細な結果（20070337 試験における骨吸収マーカーTRACP-5b を含む）を、第 2.5 項及びモジュール 2.7.3 に示す。

用量設定試験（20060326 及び 20101291 試験）において、ロモソズマブ群の骨形成マーカーP1NP の濃度はプラセボ群と比較して用量依存的な増加を示した。しかし、骨吸収マーカーsCTX 濃度に対するロモソズマブの効果の用量依存性は、P1NP より弱かった。3 カ月 1 回では月 1 回に比べ、P1NP 濃度の増加が小さく、増加期間も短かった。両試験においてロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したとき、骨形成マーカーである OC 及び BSAP の濃度も P1NP と同様の傾向を示した。これらの試験でロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したとき、P1NP は Month 6~Month 9 にベースラインを上回る濃度を維持した。一方、140 mg を月 1 回投与したとき、P1NP 濃度は Month 6 までにベースライン値未満まで減少した。さらに、210 mg の月 1 回投与は 70 mg 及び 140 mg の月 1 回投与に比べて腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部の BMD を大きく増加させた（モジュール 2.7.3）。

全体として、初年度の投与期間中、210 mg の月 1 回用法により骨形成マーカーの増加が最大となり、増加期間も最長となった。これは BMD について認められた用量依存性の増加と一致している。

3.1.5　用法・用量設定の根拠

第 III 相骨折主要試験（20070337 試験）の有効性及び安全性の結果と併せ、臨床薬理プログラムから、骨折リスクが高い閉経後女性における骨粗鬆症の治療として、210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与という用法・用量が支持されている。この用法・用量の設定を裏付けた用量－反応解析及び曝露量－反応解析を、本項に示す（用法・用量の設定に関する考察全般は、モジュール 2.7.3 に示している）。

非線形混合効果モデルを用い、低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性に対し、ロモソズマブを月 1 回あるいは 3 カ月 1 回皮下投与後、腰椎及び大腿骨近位部におけるプラセボで補正したベースラインからの BMD 変化量の経時推移をロモソズマブの用量ごとに記述するため、longitudinal dose-BMD 反応モデルを作成した。この最大効果モデルから、腰椎及び大腿骨近位部の BMD の増加は、固定用量のとき月 1 回投与で 3 カ月 1 回投与に比べて有意に大きく、一方で累積総投与量が同じときは（例えば、70 mg を月 1 回と 210 mg を 3 カ月 1 回）、月 1 回投与と 3 カ月 1 回投与で BMD の増加は同程度であることが示された（図 43）。検討した用法・用量のうち、12 カ月時点で BMD の増加が最大であったのは、210 mg を月 1 回皮下投与であった。210 mg の月 1 回投与による 12 カ月後の BMD 増加の平均値（95%CI）は、腰椎について 11.4%（10.5%, 12.2%）、大腿骨近位部について 6.0%（5.1%, 6.7%）と推定された（図 44）。

PK 曝露量、骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）の反応、及び腰椎 BMD の増加の関係を評価することで、骨に対するロモソズマブの二つの作用（骨形成を促進し、骨吸収を抑制する）を記述するための semi-mechanistic PK/PD モデルを作成した。第 II 相試験 2 試験（20060326 及び 20101291 試験）からの P1NP、sCTX 及び腰椎 BMD データの経時推移を解析に用いた。最終 PPK モデルからの個々の PK パラメータ推定値を用いて、P1NP、sCTX 及び BMD を変化させるロモソズマブ濃度を算出した。本骨代謝回転モデルの結果から、P1NP 及び sCTX 濃度のベースラインからの変化を指標としたとき、ロモソズマブ投与により PD 反応は増大することが示された。ロモソズマブ投与と BMD

の変化の間に有意な相関がみられ、最大の増加は 210 mg の月 1 回投与コホートにおいて認められた。シミュレーションから、ロモソズマブ 210 mg の月 1 回投与は、同一用量のより低頻度の投与に比べて効果が大きいことも示された。シミュレーションした P1NP に関する最大の効果は、12 カ月間の投与期間中 210 mg の月 1 回用法で最大であり、140 mg の月 1 回用法に比べてベースラインを上回る期間が最長であった。

3.2 低骨密度又は閉経後骨粗鬆症の被験者

健康女性、並びに低 BMD（T スコアが−1.0~−2.5）又は骨粗鬆症（T スコアが−2.5 未満）の閉経後女性を対象に、ロモソズマブの PK 及び PD 解析を行った。健康女性（20060220、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）及び低 BMD 女性（20060221 及び 20090153 試験）にロモソズマブを単回皮下投与後、2 群間の PK パラメータに大きな差は認められなかった。C_{max} 及び AUC の値はほぼ同様の範囲にあった（表 10）。同様に、20060326、20101291、20070337 及び 20110142 試験において低 BMD 及び骨粗鬆症の女性にロモソズマブを反復皮下投与後、低 BMD の被験者と骨粗鬆症の被験者との間で、C_{trough} 濃度に顕著な差は認められなかった（表 9）。表 11 に示すように、これら 3 被験者集団における P1NP 及び sCTX 濃度に対するロモソズマブの効果は Month 1 で類似していた。要約すると、ロモソズマブ単回又は反復投与後の PK 及び PD は健康女性、低 BMD の閉経後女性及び骨粗鬆症女性との間で類似している。さらに PPK 解析から、ロモソズマブの PK について健康被験者、低 BMD の閉経後女性又は骨粗鬆症の閉経後女性に差は認められなかった。

表 10 健康女性（20060220、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）又は低骨密度の閉経後女性（20060221 及び 20090153 試験）にロモソズマブ 3 mg/kg 又は 210 mg を単回皮下投与後の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の要約

	C_{max} (μg/mL)		AUC_{inf} or AUC_{0-28}[a] (μg*day/mL)	
Statistic	Healthy Women	Women with Low BMD	Healthy Women	Women with Low BMD
N	90	17	90	16
Mean	22.8	26.1	421	489
SD	9.93	6.39	157	155
Min	7.17	14.5	144	301
Median	22.3	25.7	407	461
Max	86.3	37.7	917	925
%CV	43.5	24.5	37.3	31.8

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-28} = area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days postdose; BMD = bone mineral density; C_{max} = maximum observed concentration; %CV = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum.

[a] AUC_{inf} is reported for Studies 20060220, 20[redacted]1180, and 20[redacted]0277 while AUC_{0-28} is reported for Studies 20060221 and 20090153.

Note: For Studies 20[redacted]0277 and 20[redacted]1180, PK parameter values from the 70 mg/mL cohorts were used.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

表 11　健康女性（20060220、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）、低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性（20060221、20060326 及び 20090153 試験）、若しくは骨粗鬆症の閉経後女性（20070337 試験）にロモソズマブ 3 mg/kg 又は 210 mg を単回皮下投与後の PD パラメータ（P1NP 又は sCTX）のベースラインからの変化率に関する要約

	Week 2			Month 1		
Statistic	Healthy Women	Women with Low BMD or Osteopenia	Women with Osteoporosis	Healthy Women	Women with Low BMD or Osteopenia	Women with Osteoporosis
P1NP Percent Change from Baseline						
N	91	18	69	91	67	60
Mean	123	130	170	91.5	96.4	116
SD	50.7	62.1	102	48.5	58.3	107
Min	4.01	44.0	9.21	−11.5	−18.2	−23.3
Median	117	118	148	89.6	93.6	98.7
Max	266	254	711	223	248	754
%CV	41.3	47.7	60	53.3	60.5	91.6
sCTX Percent Change from Baseline						
N	91	18	68	91	67	57
Mean	−35.8	−34.4	−44.4	−23.5	−25.0	−30.9
SD	39.5	26.1	27.5	46.2	27.9	33.2
Min	−81.3	−63.3	−95.0	−66.9	−75.5	−82.4
Median	−42.8	−38.5	−51.0	−31.5	−29.2	−41.1
Max	263	54.5	41.2	323	119	72.2
%CV	−110.4	−75.9	−62.1	−197.1	−111.9	−107.5

BMD = bone mineral density; %CV = % coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamic; sCTX = serum C-telopeptide.

Note: For Studies 20[redacted]0277 and 20[redacted]1180, PK parameter values from the 70 mg/mL cohort were used.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

3.3　腎機能障害の被験者

モノクローナル抗体は高分子量にもかかわらず、eGFR は幾つかのモノクローナル抗体の PK の重要な因子であることが報告されている（Zhu et al, 2009; Frey et al, 2010; Struemper et al, 2013）。また、慢性腎不全（CKD）は Wnt 経路の抑制に関連し、CKD 患者における血清中スクレロスチン濃度の増加が報告されている（de Oliveira et al, 2013; Brandenburg et al, 2013; Drueke and Lafage Proust, 2011）。さらに、CKD 患者において血清中スクレロスチン濃度と eGFR との間に逆相関が認められている（Pelletier et al, 2013; Cejka et al, 2014）。CKD がロモソズマブの PK 又は PD に意味のある影響をもつかどうかは不明であった。そこで、健康被験者、並びにステージ 4 の腎機能障害患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者を対象に第 I 相試験（20110227 試験）を実施し、腎機能障害患者におけるロモソズマブの PK、PD 及び安全性を検討した（第 2.3.1 項）。

C_{max} 及び AUC で評価した平均ロモソズマブ曝露量は、健康被験者に比べステージ 4 の腎機能障害患者においてそれぞれ 29%及び 44%高かった。本治験で測定したすべての骨代謝マーカーの平均濃度は、ベースライン及び治験期間を通して、ステージ 4 の腎機能障害患者又は健康被験者に比べ、血液透析を必要とする ESRD の患者で高値であった。P1NP 及び BSAP のベースラインからの増加、並びに sCTX 及び TRACP-5b のベースラインからの減少は全投与群において認められ、その増加／減少率の程度はおおむね同様であった。ただし、ステージ 4 の腎機能障害患者及び血液透析

を必要とする ESRD の患者における P1NP 及び sCTX のベースライン値は、健康被験者に比べて高かった。

PPK 解析には以下の被験者のデータを含めた。

正常腎機能（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2）の被験者 463 例

軽度腎機能障害（60~90 mL/min/1.73 m^2）の被験者 843 例

中等度腎機能障害（30~60 mL/min/1.73 m^2）の被験者 137 例

重度腎機能障害（15~30 mL/min/1.73 m^2）の被験者 8 例

血液透析を必要とする ESRD（5~15 mL/min/1.73 m^2）の被験者 8 例。

この解析から、腎機能障害が重症であるほどロモソズマブの AUC が増加し、ESRD の患者（ロモソズマブ投与期間中の血液透析が想定されない）における推定 AUC の、軽度腎機能障害患者を基準としたときの増加倍数の中央値（95%CI）は、1.48（1.32, 1.72）倍であった（第 3.6.1 項）。PK/PD モデル（第 3.6.3 項）に基づくと、AUC の中央値のこのような差は、BMD の変化倍率の中央値（95%CI）の 1.07（1.02, 1.12）に相当し、これは臨床的に意義のあるものではないと考えられる。さらに、AUC 平均値の予測範囲について、PPK データセットに含まれる被験者の全四分位が大きく重複していた（表 16）。

AUC の予測上限（95%）は、10 mg/kg 投与により得られる最大曝露量の約 50%であり（表 3）、これは臨床試験において忍容であることが示されていた。腎機能障害の被験者におけるロモソズマブの安全性は、モジュール 2.7.4 の第 5.1.6 項で考察している。データ全体に基づき、腎機能障害の患者に対する用量調整は不要である。

3.4 ビスホスホネート系薬剤の治療歴を有する被験者

ロモソズマブは現在、閉経後骨粗鬆症（PMO）の治療薬として開発が進められている。したがって、ロモソズマブが投与される多くの被験者は、ビスホスホネート系薬剤の治療歴を有することが予測される。20[redacted]0223、20110253、20060326 及び 20080289 試験において、ビスホスホネート系薬剤の治療歴のある被験者にロモソズマブを投与して評価した。これら試験の要約は、本概要の第 2 項に詳述する。

20[redacted]0223 及び 20110253 試験には、スクリーニング前直近 1 年間はアレンドロネートのみ（70 mg QW 又は等量）が投与された被験者を組み入れた。20080289 試験には、骨粗鬆症の閉経後女性に承認されている用量で経口ビスホスホネート系薬剤をスクリーニング前に 3 年以上服用し、かつ（スクリーニング前 3 年間の）直近 1 年間にアレンドロネート（70 mg QW 又は等量）を服用していた被験者を組み入れた。20060326 試験では、被験者にアレンドロネート 70 mg を週 1 回 12 カ月間投与し、その後ロモソズマブ 140 mg を月 1 回投与した。

ビスホスホネート系薬剤の治療歴がある被験者と、ビスホスホネート系薬剤の前治療歴のない被験者との間で PK を比較したところ、それらの C_{max} 及び AUC_{inf} 値はアレンドロネートの治療歴がある被験者とない被験者との間で同程度であった（表 12）。さらに、ロモソズマブ 140 mg を月 1 回皮下投与後の定常状態における C_{trough} 値は、ロモソズマブのみを投与した低 BMD の閉経後女性と、アレンドロネート投与後にロモソズマブに切り換えた被験者では同程度であった（第 2.5.3 項、

20060326 試験）。PPK モデルにおいてアレンドロネートの治療歴を共変量として検討したが、ロモソズマブの PK に関して有意な影響は認められなかった（PPK Modeling Report［119384A］）。

ビスホスホネート治療歴のある被験者におけるベースラインの P1NP 及び sCTX は、治療歴のない被験者に比べ約 50%低値であった。表 13 に示すように、ロモソズマブ 3 mg/kg を単回投与後のベースラインから投与後 1 カ月までの P1NP 濃度の平均変化率は、アレンドロネートからロモソズマブに切り換えた被験者では 191%、アレンドロネートの治療歴のない被験者では 91.5%であった。12 カ月間のロモソズマブ投与期間中、P1NP の増加は、アレンドロネートの治療歴のない被験者と比べて、アレンドロネートからロモソズマブに切り換えた被験者においてベースラインより約 50%高値を維持した。sCTX のベースラインから投与後 1 カ月までの平均変化率は、最近のアレンドロネートの治療歴がある被験者とアレンドロネートの治療歴のない被験者でそれぞれ、−9.2%及び−20.1%であった。アレンドロネートの治療歴のない被験者における sCTX は初期にベースライン値から減少した後にベースライン値近くまで回復したが、アレンドロネートの治療歴のある被験者では sCTX は 12 カ月間を通してベースライン値を上回り続けた（表 14）。

20080289 試験では BMD に頑健な増加が認められた。ロモソズマブ 210 mg の投与は Month 12 で腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部の DXA BMD をそれぞれ 9.8%、3.6%及び 3.2%増加させた。これらの増加は、プラセボ対照試験に組み入れたビスホスホネート系薬剤の治療歴のない被験者に比べてやや小さかったものの、治療歴のある被験者における BMD の増加のこのような見かけの差は、過去に行われた試験、すなわちビスホスホネート系薬剤後に骨形成治療を開始した被験者では治療歴のない被験者に比べて BMD の増加が小さいことを示した試験と一致していた（Ettinger et al, 2004; Miller et al, 2008; Obermayer-Pietsch et al, 2008）（モジュール 2.7.3 第 3.2.2.5 項）。

要約すると、ビスホスホネート系薬剤の曝露はロモソズマブの PK に影響を及ぼさなかった。

20080289 試験でロモソズマブ投与後に認められた骨代謝マーカー反応について、ビスホスホネート系薬剤の治療歴のない被験者とのパターンの差は、ビスホスホネート系薬剤治療によりベースライン値が比較的低かったこととその効果の消失によると考えられる。ロモソズマブはビスホスホネート系薬剤の治療歴のある被験者において、BMD を確実に増加させた。

表 12　アレンドロネートの治療歴のない低 BMD の健康な閉経後女性（20060220、20060221 及び 20[redacted]0223 試験）、あるいはアレンドロネート治療歴がありロモソズマブに切り換えた低 BMD の閉経後女性（20[redacted]0223 試験）に、それぞれロモソズマブ 3 mg/kg を単回投与したときの PK パラメータの要約

Statistic	C_{max} (µg/mL)		AUC_{inf} (µg*day/mL)	
	No Prior Treatment (Treatment-naïve)	Following Transition After Receiving Alendronate	No Prior Treatment (Treatment-naïve)	Following Transition After Receiving Alendronate
N	23	24	23	24
Mean	23.3	20.9	413	452
SD	5.98	6.71	119	178

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; BMD = bone mineral density; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

表 13　アレンドロネートの治療歴のない低 BMD の健康な閉経後女性（20060220、20060221 及び 20[redacted]0223 試験）、あるいはアレンドロネート治療歴がありロモソズマブに切り換えた低 BMD の閉経後女性（20[redacted]0223 試験）に、それぞれロモソズマブ 3 mg/kg を単回投与したときの PD マーカーのベースラインからの変化率の要約

Statistic	Week 1		Month 1	
	No Prior Treatment (Treatment-naïve)	Following Transition After Receiving Alendronate	No Prior Treatment (Treatment-naïve)	Following Transition After Receiving Alendronate
P1NP Percent Change from Baseline				
N	17	24	17	24
Mean	74.1	82.0	91.5	191
SD	29.3	52.5	51.2	106
sCTX Percent Change from Baseline				
N	17	24	17	24
Mean	−35.7	−26.4	−20.1	−9.22
SD	11.1	20.4	20.4	24.1

BMD = bone mineral density; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamic; sCTX = serum C-telopeptide.
Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

表 14　治療歴のない低 BMD の閉経後女性（20060326 試験）、あるいはアレンドロネート治療後にロモソズマブに切り換えた閉経後骨粗鬆症女性（20080289 試験）に、ロモソズマブ 210 mg を反復皮下投与したときの PD マーカーのベースラインからの変化率の要約

Statistic	No Prior Treatment (Treatment-naïve)						Following Transition After Receiving Alendronate					
	Month 1	Month 2	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 1	Month 2	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
P1NP Percent Change from Baseline												
N	50	48	50	49	49	49	198	2	198	195	192	203
Mean	97.7	39.7	31.3	11.8	0.538	−11.3	154	86.9	89.5	62.8	51.3	49.8
SD	56.8	44.4	44.0	39.5	49.0	42.9	98.7	28.6	73.7	69.0	92.0	70.8
sCTX Percent Change from Baseline												
N	50	48	50	49	49	49	203	2	202	202	197	207
Mean	−26.0	−5.96	−0.0232	−2.79	−9.58	−12.1	−8.54	31.6	11.6	19.4	14.6	15.2
SD	21.7	26.1	29.4	34.7	44.5	54.7	43.1	78.0	46.9	66.9	71.1	66.4

BMD = bone mineral density; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamic; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.
Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

3.5　ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する人口統計学的共変量の影響

生物学的同等性試験の 20[redacted]1180 試験（70 mg/mL コホートのみ）及び 20[redacted]0277 試験、並びに第 II 相試験の 20060326、20101291 試験及び第 III 相試験の 20070337、20110142 試験からのロモソズマブの PK パラメータ及び人口統計学的データを用いて、ロモソズマブ 210 mg を単回又は月 1 回反復皮下投与時の PK に対する、体重、年齢、人種及び地域の影響の可能性を評価した。ロモソズマブ 210 mg を単回又は月 1 回反復皮下投与時の PK に対する、人種（非日本人と日本人）及び性別の影響の可能性を、第 3.7 項及び第 3.8 項でそれぞれ考察している。生物学的同等性試験（20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）を、体重、年齢、性別に関する共変量傾向解析に含めた。これら 2 試験から、男女被験者に臨床用量である 210 mg を投与したときの豊富な PK データが得られた。

体重、年齢、性別及び人種（非日本人と日本人）の影響は、PPK 及び PK/PD 解析においても評価した（第 3.6 項）。これらの共変量の効果の臨床的重要性を、sCTX 及び P1NP のベースラインから

の変化並びに腰椎 BMD に基づきロモソズマブの PD に対する潜在的影響を評価することで検討した。

要約すると、210 mg を月 1 回皮下投与の用法・用量から調整を必要とする共変量は見出されなかった。

3.5.1 体重

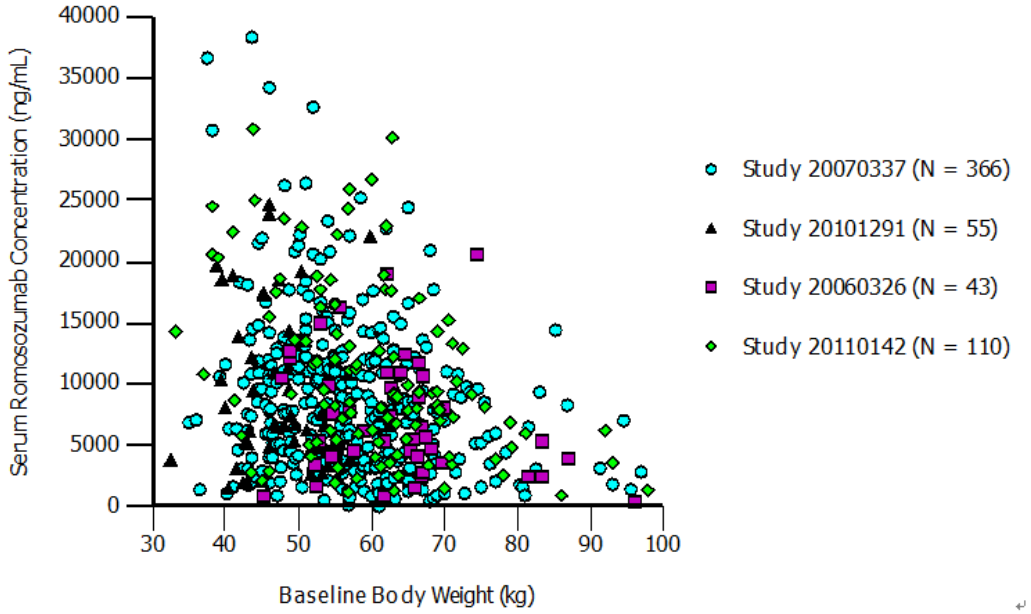
20060326 試験（体重範囲：45~96 kg）、20101291 試験（体重範囲：33~70 kg）、20070337 試験（体重範囲：35~97 kg）及び 20110142 試験（体重範囲：33~98 kg）において 210 mg を月 1 回で 6 回投与した後の Month 6 の投与前に得られたロモソズマブの血清中トラフ濃度を図 31 に示す。健康被験者での生物学的同等性試験である 20[redacted]1180 試験（体重範囲：51~90 kg）及び 20[redacted]0277 試験（体重範囲：51~94 kg）におけるロモソズマブ 210 mg を皮下投与後の AUC を図 32 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験（20060326、20101291 及び 20070337 試験）における 12 カ月間の投与期間における BMD 増加量を図 33 に示す。

PPK 解析には 1459 例の被験者（体重中央値［最小値～最大値］：61 kg［33~91 kg］）を含めた（第 3.6.1 項）。解析の結果、体重の増加に伴ってロモソズマブの AUC は減少することが示された。PPK データセットにおける体重中央値（61 kg）での AUC に比べ、43~86 kg の体重範囲（PPK 解析データセットにおける体重の 2.5%~97.5%分位点）では AUC が+1.46~−0.69 倍変化することが予測された。PK/PD モデル（第 3.6.3 項）によれば、この変化により、体重中央値で予測される BMD に比べ 1.15~0.85 倍の差（それぞれ予測 2.5%~97.5%分位点）が生じると考えられた。この差は臨床的に重要とは考えられなかった。さらに、予測された AUC の範囲は、PPK データセットに含まれる被験者の体重の全四分位の間でかなり重複していた（表 16）。

予想上限（95%）は、臨床試験において忍容性が示されている 10 mg/kg 投与の最大曝露量の約 60%であった（表 3）。体重に関連した有害事象は認められなかった（モジュール 2.7.4）。したがって、体重に基づく用量調整は不要であり、210 mg の固定用量が適切である。

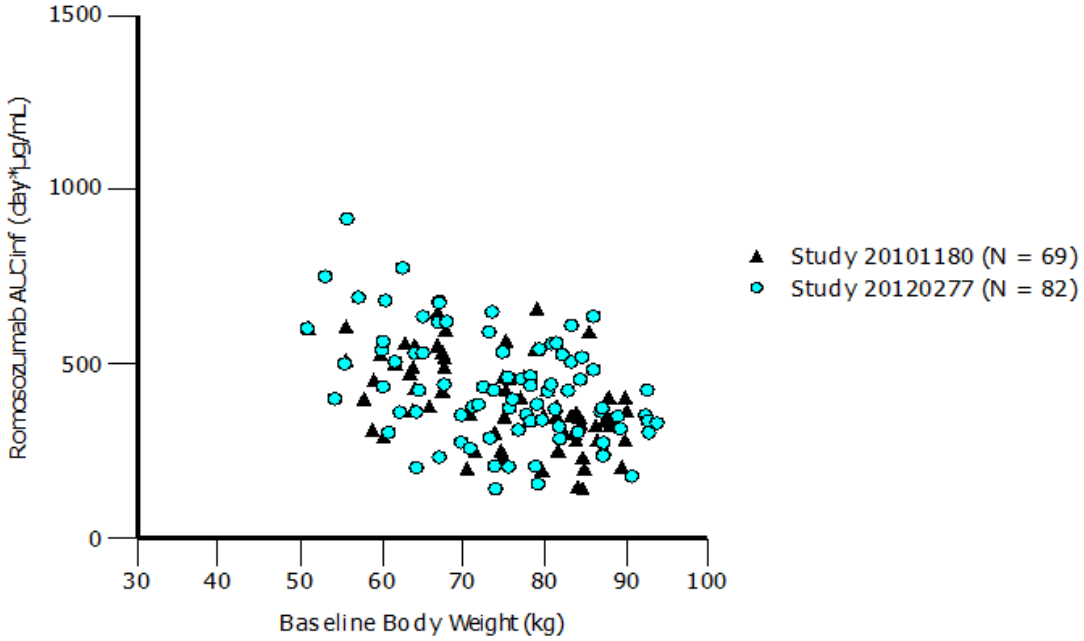
図 31　低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したときのベースラインの体重別の Month 6 におけるロモソズマブトラフ濃度（20060326、20101291、20070337 及び 20110142 試験）



BMD = bone mineral density; QM = monthly.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

図 32　体重別のロモソズマブの AUC_{inf}（210 mg の月 1 回投与、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）

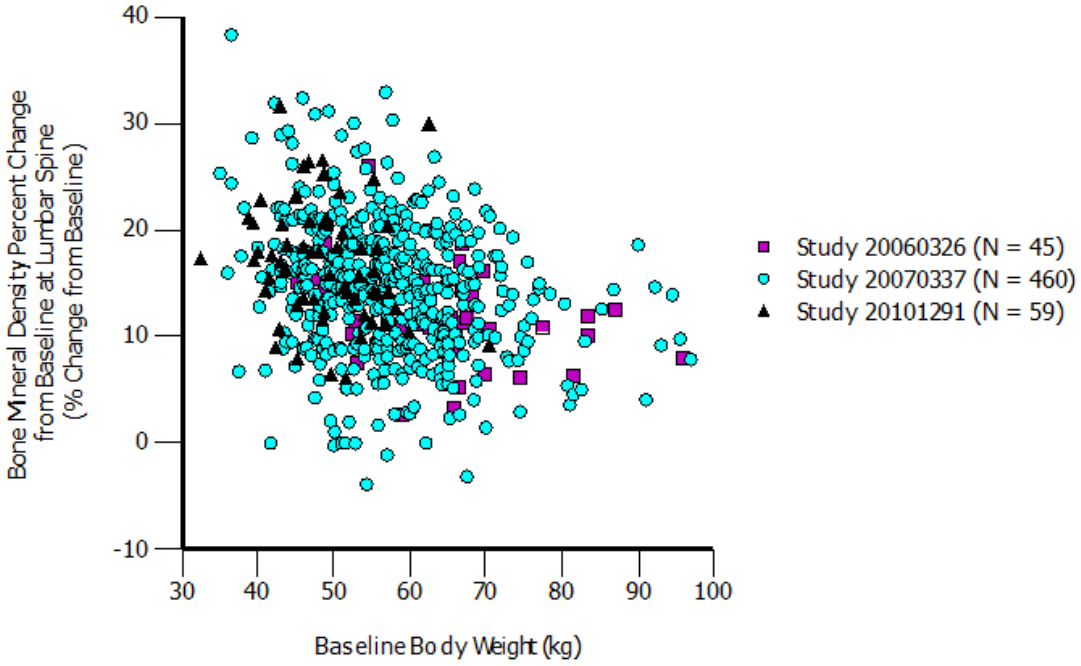


AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; QM = monthly.

Note: For Studies 20[redacted]0277 and 20[redacted]1180, PK parameter values from the 70-mg/mL cohort were used.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

図 33　Month 12 における体重別の腰椎 BMD の変化率（210 mg の月 1 回投与、20060326、20101291 及び 20070337 試験）



BMD = bone mineral density; QM = monthly.

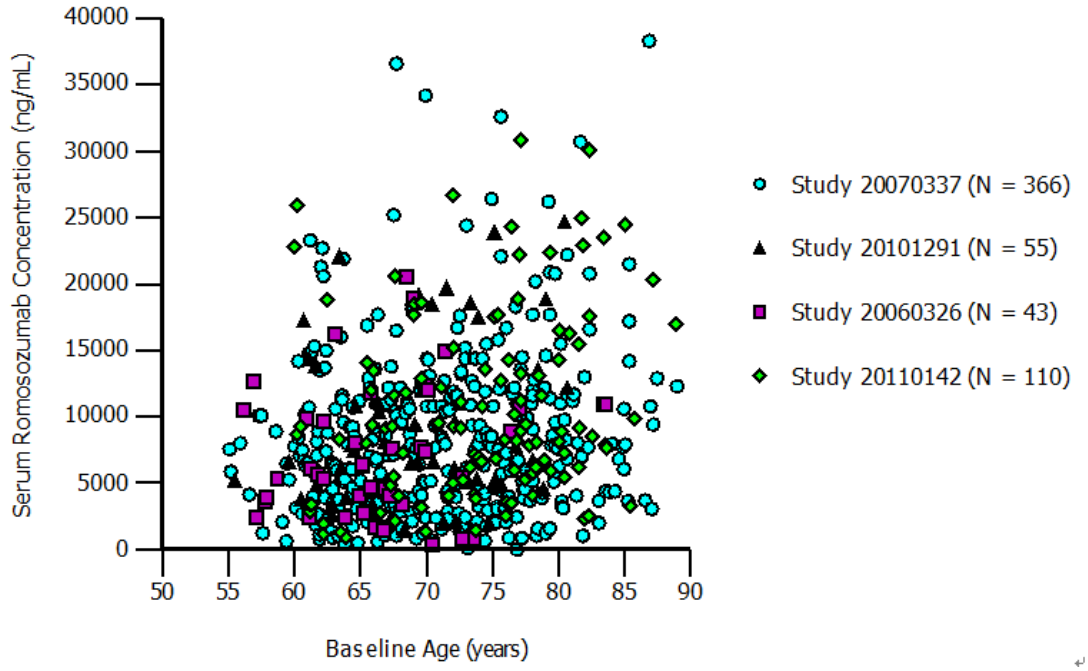
Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

3.5.2　年齢

20070337、20110142、20101291 及び 20060326 試験において Month 6 の投与前に得られた血清中ロモソズマブ濃度を図 34 に示す。健康被験者の生物学的同等性試験である 20[redacted]1180 試験（年齢範囲：19~65 歳）及び 20[redacted]0277 試験（年齢範囲：21~65 歳）におけるロモソズマブ 210 mg を皮下投与後の AUC を図 35 に示す。第 II 及び第 III 相試験の 3 試験から得られた PD、すなわち腰椎 BMD の増加を図 36 に示す。

PPK 解析には 1459 例の被験者（年齢中央値［最低値～最高値］：66 歳［20~89 歳］）を含めた（第 3.6.1 項）。PPK モデルにおいて、年齢は PK パラメータの一つ（中心コンパートメントの分布容積）に対する共変量であることが確認された。ただし、シミュレーションの結果、C_{max} 又は AUC に年齢で差は示されなかった。したがって、年齢に基づく用量調整は不要である。

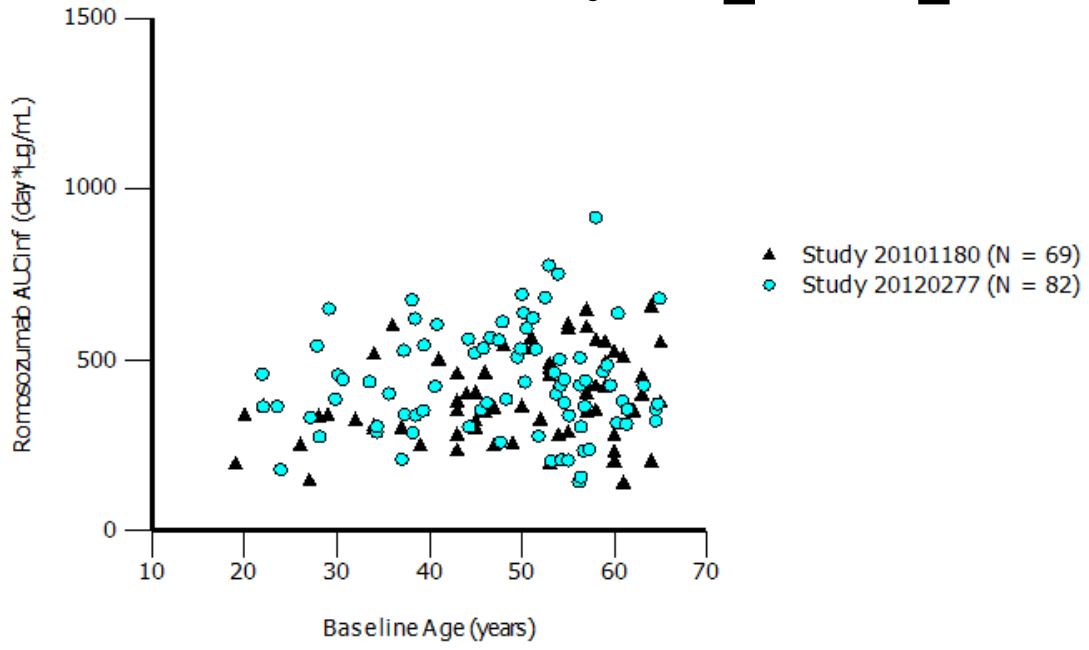
図 34 低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したときのベースラインの年齢別の Month 6 におけるロモソズマブトラフ濃度（20060326、20101291、20070337 及び 20110142 試験）



BMD = bone mineral density; QM = monthly.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

図 35 年齢別のロモソズマブの AUC_{inf}（210 mg 投与、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）

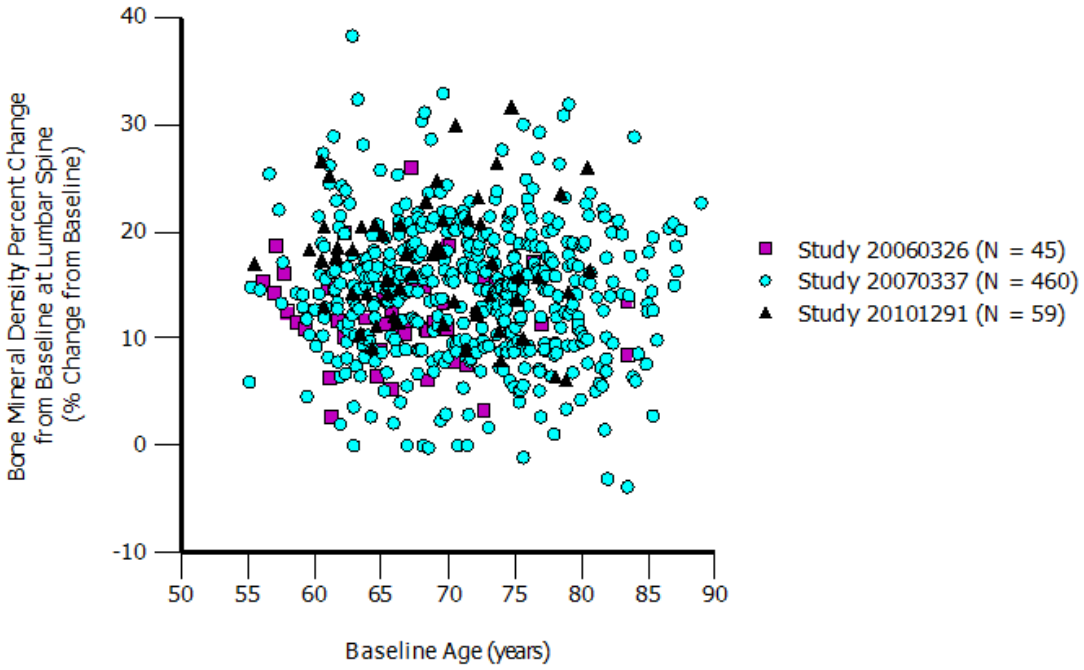


AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity.

Note: For Studies 20[redacted]0277 and 20[redacted]1180, PK parameter values from the 70-mg/mL cohort were used.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

図 36　年齢別のベースラインから Month 12 までの骨密度変化率
（20060326、20101291 及び 20070337 試験）

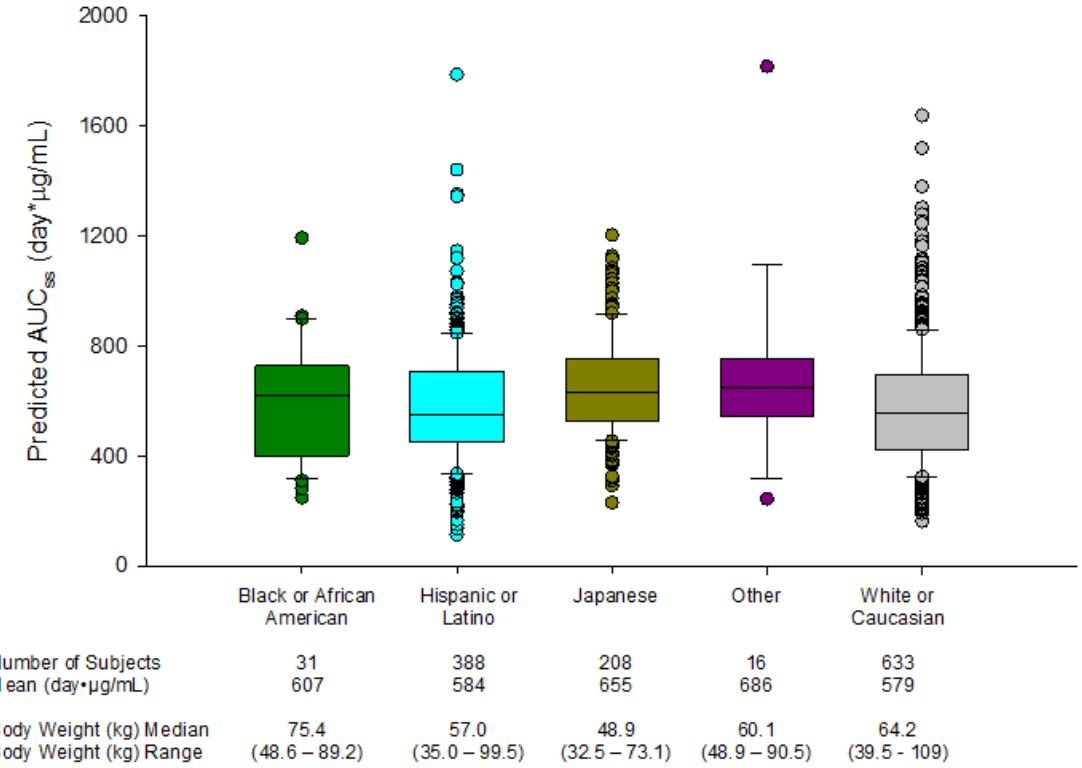


Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

3.5.3　人種

PPK 解析から得られた定常状態の推定曝露量を用いて、様々な人種の健康女性及び骨減少症又は骨粗鬆症の閉経後女性における、人種の影響を検討した。日本人集団とグローバル集団の類似性に関する詳細な考察を、第 3.7 項に記載する。被験者の大半は白人（633 例）で、残りは日本人（208 例）、ヒスパニック系（388 例）、黒人（31 例）及びその他（16 例）であった。予測された定常状態 AUC の平均値は、群間で同程度であった（図 37）。したがって、人種に基づく用量調整は不要である。

図 37　異なる人種の女性に対する 210 mg の月 1 回皮下投与後のロモソズマブの定常状態の推定曝露量



	Black or African American	Hispanic or Latino	Japanese	Other	White or Caucasian
Number of Subjects	31	388	208	16	633
Mean (day•µg/mL)	607	584	655	686	579
Body Weight (kg) Median	75.4	57.0	48.9	60.1	64.2
Body Weight (kg) Range	(48.6 – 89.2)	(35.0 – 99.5)	(32.5 – 73.1)	(48.9 – 90.5)	(39.5 - 109)

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady-state; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Predicted AUCss Analysis Plots.jnb

3.5.4　地域

20070337 試験において血清中ロモソズマブ濃度を地域別に評価した。アジア太平洋地域、中東欧地域、中南米地域、北米、西欧、オーストラリア、ニュージーランドにおける各地のロモソズマブ曝露量（C_{max} 及び C_{trough} として評価）は、おおむね全測定時点で同程度であった（表 6）。

骨粗鬆症の閉経後女性における骨代謝マーカーに対する地域の影響を評価するには、十分なデータは得られなかった。しかし、ロモソズマブ投与後の骨代謝マーカーへの効果は、臨床試験間でほぼ一貫していた。

さらに、骨密度の結果は様々な地域間で同程度であった（モジュール 2.7.3）。

要約すると、ロモソズマブ投与後の PK 及び PD に対し、地域は影響しないようであった。

3.6　母集団薬物動態及び薬力学解析

健康被験者での母集団薬物動態解析、並びに低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性での PPK、PK/PD 及び dose-BMD 解析を、非線形混合効果モデル法を用いて行った。これらの解析の主な方法及び結果を、第 3.6.1 項から第 3.6.3 項に要約する。詳細な方法及び結果を、モジュール 5 第 5.3.3.5

項に以下の 3 報の報告書として示している：PPK Modeling Report（119384A）、Dose-BMD Modeling Report（119384B）及び Population PK/PD Modeling Report（119384C）。

母集団薬物動態モデリングから、健康被験者、低 BMD の被験者、並びに骨減少症又は骨粗鬆症の閉経後女性におけるロモソズマブの吸収、分布及び消失の特徴を明らかにした。PK 特性を変動させる可能性のある要因（内因性及び外因性要因）を評価した。PPK 解析の主要な所見は以下のとおりである：

- ロモソズマブ 210 mg を皮下投与後バイオアベイラビリティは高く（81%）、約 14 日間でほぼ完全に吸収された。吸収速度は検討した用量範囲内で同程度であった。
- ロモソズマブは、肝臓の細網内皮系を介した緩徐な非特異的消失経路（すなわち線形クリアランス［CL］）、及び末梢コンパートメントにおけるロモソズマブースクレロスチン複合体の分解を介した迅速で飽和性の消失経路（標的を介した非線形クリアランス）により消失する。これらによりロモソズマブのクリアランスは濃度依存的となる（低濃度のロモソズマブの典型的な母集団値は 284 mL/h、高濃度の典型的な母集団値は 12.2 mL/h）。
- PPK 解析に基づくと、210 mg の月 1 回皮下投与の全投与期間で 95%を超えるスクレロスチンがロモソズマブと結合し、標的との結合が完全に達成されていることを示している。
- ロモソズマブの PK に健康被験者と低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性との間で差は認められなかった。アレンドロネート又は PMO の治療歴、並びにベースラインのスクレロスチン濃度は PK に影響しなかった。
- PPK 解析に基づき、体重、年齢、性別、人種（日本人、非日本人）及び eGFR は、PK に影響することが確認された。体重の影響（対クリアランスと容積）並びに eGFR の影響（対クリアランス）は最も大きく、体重又は eGFR の低下によりロモソズマブの曝露量が増大した。ただし、PK/PD モデリングから、体重及び eGFR は 12 カ月後の BMD 増加にはほとんど影響せず、43~86 kg の体重範囲の被験者又は様々なステージの腎機能障害の患者における BMD の増加は、典型的な被験者と同程度であることが示された（±15%、図 48）。さらに、解析に含まれた最低体重（43 kg）の被験者又は ESRD の被験者（eGFR<15 mL/min）に 210 mg を月 1 回投与後の推定曝露量（95%上限）が、治験で忍容性が確認された 10 mg/kg 投与後の曝露量のそれぞれ約 60%及び 50%低かった（表 3）。したがって、これら共変量に基づく用量調整は不要である。

曝露量－反応解析を二つの母集団解析法を用いて実施した。すなわち、dose-BMD（腰椎及び大腿骨近位部）モデリング及び骨代謝マーカーとリンクした濃度－BMD（腰椎）モデリングである。骨代謝マーカー及び BMD の反応を変動させる可能性のある要因も評価した。曝露量－反応解析の主要な所見は以下のとおりである：

- Dose-BMD 反応モデルから、骨粗鬆症の閉経後女性に月 1 回及び 3 カ月 1 回の用法で皮下投与後の BMD の経時推移、特に、腰椎及び大腿骨近位部のベースラインからの（プラセボで補正した）変化率に及ぼすロモソズマブの影響が明らかとなった。
  - 腰椎及び大腿骨近位部の BMD の増加は、固定用量のとき月 1 回投与で 3 カ月 1 回投与に比べて有意に大きく、一方で、同じ累積投与量（例えば、70 mg の月 1 回投与、及び 210 mg の 3 カ月 1 回投与）では、月 1 回投与と 3 カ月 1 回投与で同程度であることが示された。検

討した用法・用量のうち、12 カ月時点で BMD の増加が最大であったものは、210 mg の月 1 回皮下投与であった。210 mg の月 1 回投与による 12 カ月後の BMD 増加の平均値（95%CI）は、腰椎で 11.4%（10.5%~12.2%）、大腿骨近位部で 6%（5.1%~6.7%）と推定された。

- ベースラインの BMD、sCTX 及び体重は、dose-BMD モデルにおいて重要な共変量であった。しかし、PMO 被験者でみられた範囲内では、モデルのシミュレーションから 12 カ月後の BMD 反応の平均値には大きな重複がみられ、用量調整の必要がないことが示された。

- ロモソズマブ濃度の経時推移と、骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）並びに BMD（腰椎）の経時推移とを関連付けるため、semi-mechanistic モデルを作成した。このモデルによって、ロモソズマブ、骨形成（P1NP を指標とした）の初期の刺激に対するその新規作用、骨吸収（sCTX を指標とした）の持続的な低下、並びにそれによって生じる腰椎 BMD の変化との間の有意な相関が示された。この解析から、210 mg の月 1 回という用法・用量で、骨形成マーカー（P1NP）の増加が最大となり、P1NP がベースライン値を上回った増加を示す期間が最長となる（10 カ月以上）ことが示された。

要約すると、PPK、dose-BMD 及び PK/PD 解析から、申請する用法・用量として 210 mg の月 1 回皮下投与を設定したことが裏付けられた（モジュール 2.7.3）。

本邦での申請後に 20110174 試験を含むデータにより PPK 解析が更新され、性別を全身クリアランスの共変量とすることによりモデルが有意に改善して PK の変動をさらに説明した（PPK Modeling Report［119384A］Addendum #1）。

- 男性被験者において曝露は女性被験者よりやや増加するものの、定常状態の推定曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の変動の典型的な被験者からの差は 20%以内であり、20110174 試験データによって確認された性別のクリアランスへの影響はロモソズマブの曝露に対して限定的であると考えられる。

続いて 20110142 試験のデータが得られたときに、このモデルが 20110142 試験を適切に説明することが可能であり、共変量の効果に関して他の試験との同一であることが確認できた（PPK Modeling Report［119384A］Addendum #2）。さらに、20110142 試験を含むデータによる PPK 解析から、以下のことが明らかとなった（PPK Modeling Report［119384A］Addendum #3）。

- 確立した末梢コンパートメントにおける標的分子との結合及び標的分子を介する消失過程を組み込んだ 3 コンパートメント（標的介在性薬物動態）モデルにより、すべての用量、試験及び被験者集団でロモソズマブの PK を適切に説明できた。
- 20110142 試験におけるロモソズマブの PK は、これまでの PK 試験の結果と一致していた。
- 併合データを用いて更新モデルで解析しても、これまでに明らかにした共変量（ベースラインの体重、eGFR、日本人［人種］、性別及び製造工程）と全身クリアランス（CL）との関連性、並びにベースライン時の体重、年齢及び性別と中心コンパートメントの分布容積（V_2）との関連性が同じように認められた。

- 主要 PK パラメータに中程度の被験者間差が認められ（%CV 値は中心コンパートメントの分布容積で 29.1%、クリアランスで 31.4%、吸収速度で 43.6%）、ロモソズマブの PK データで実測された変動係数と一致していた。

3.6.1 母集団薬物動態解析

3.6.1.1 目的

この解析の主要目的は、健康被験者及び低 BMD／骨粗鬆症の閉経後女性におけるロモソズマブの PK を定量的に特徴づけ、ロモソズマブの PK パラメータに及ぼす特定の内因性及び外因性要因（共変量）の影響を評価することであった。

また、これまでに構築した PPK モデルを用いて、骨折のリスクの高い骨粗鬆症の閉経後女性を対象とした 20110142 試験で得られた PK の結果との一貫性を評価することであった。

3.6.1.2 解析に含めたデータ

PPK 解析には健康被験者、低 BMD の被験者、骨減少症又は骨粗鬆症の閉経後女性での臨床試験 11 試験（第 I 相が 8 試験、第 II 相が 2 試験、第 III 相が 1 試験）からの血清中ロモソズマブ濃度－時間データを含めた。これらの試験ではロモソズマブを以下のように投与した：1 mg/kg 又は 5 mg/kg を単回静脈内投与（12 例）、0.1~10 mg/kg 又は 210 mg を単回皮下投与（359 例）、1~3 mg/kg を 2 週 1 回又は 4 週 1 回反復皮下投与（35 例）、70、140 又は 210 mg の固定用量を最長 48 カ月間 3 カ月 1 回投与した（1063 例）。最終データセットには、1459 例の被験者（健康被験者 341 例［男性 138 例、女性 203 例］、低 BMD 被験者 35 例［男性 12 例、女性 23 例］、骨減少症の閉経後女性 419 例、骨粗鬆症の閉経後女性 664 例）からの、血清中ロモソズマブ濃度 13346 点が含まれた。

20110174 及び 20110142 試験により更新された PPK 解析には、健康被験者、低 BMD の被験者、骨減少症又は骨粗鬆症の閉経後女性、骨粗鬆症男性被験者での臨床試験 13 試験（第 I 相が 8 試験、第 II 相が 2 試験、第 III 相が 3 試験）で得られた血清中ロモソズマブ濃度－時間データを含めた。最終データセットには、1763 例の被験者（男性 311 例、女性 1452 例）からの血清中ロモソズマブ濃度 14603 点が含まれた。

3.6.1.3 モデルの作成

PK パラメータにおける固定効果（典型的な PPK パラメータ）及びランダム効果（個体間変動及び残差変動）を推定するため、非線形混合効果モデルを用いた。個体間変動（IIV）及び PK パラメータについては対数正規分布を仮定した。個体間変動は、中心コンパートメント（V_2）の分布容積、CL 及び吸収速度定数について推定した。PK に少数回採取を用いた試験については、残差変動を別途推定した。

ロモソズマブ濃度－時間推移に用量-濃度依存性の低下が認められ、低用量ではより速やかに低下したことから、標的介在性薬物動態（TMDD）モデルを最初の基本構造モデルとし、皮下投与について種々の吸収モデルを評価した。ロモソズマブの PK パラメータに及ぼすベースライン共変量の

効果を評価し、これには以下を含めた：体重、Modified Diet in Renal Disease 式を用いた eGFR、年齢、スクレロスチン、日本人／非日本人、被験者の種類（健康被験者、骨減少症又は骨粗鬆症の閉経後女性）、抗薬物抗体の有無、原薬の製造工程が異なる製剤（工程 1［ATO］、工程 2［ARI］）、アレンドロネートの投与歴、又は閉経後の骨粗鬆症薬の治療歴。

共変量モデルの作成の過程では、共変量に対してモデルパラメータの経験ベイズ推定値をプロットして目視により評価した。個々の PK パラメータの平均値に減少が認められなかった場合、明らかな傾向（r^2>0.1）が認められた共変量効果について、forward-inclusion プロセスと backward-elimination プロセスを通じて母集団モデルへの適用を検討した。PK モデルで確認された共変量が PMO 患者集団での用法・用量に対して及ぼす影響について、シミュレーション法によりさらに評価した。

3.6.1.4 PPK 解析の結果

最終 PPK モデルは、末梢コンパートメントへの線形分布、中心コンパートメントにおける並行線形消失、及び末梢コンパートメントにおける標的介在性非線形消失からなる mammillary 3-compartment モデルであった（図 38）。皮下投与後のロモソズマブの吸収及びバイオアベイラビリティの記述には、飽和性の FcRn を介した吸収過程を用いた（Deng et al, 2012, Kagan et al, 2014）。視覚的事後予測性能評価の診断プロットを用いた内部モデル評価から作成したモデルは、210 mg 月 1 回皮下投与後のロモソズマブの経時推移、並びに PMO 被験者における関連する薬物動態の変動の記述に適切であることが示された（図 39）。ロモソズマブに関する PPK パラメータ推定値を表 15 に示す。

検討した用量範囲で非線形クリアランスの相対的な寄与が低下したことから、皮下投与したロモソズマブのバイオアベイラビリティは 57%から 81%に増加した。ロモソズマブ 210 mg を皮下投与時のバイオアベイラビリティは 81%であった。すべての用量で平均吸収時間は 4.2 日間で、吸収相は約 14 日間で完了した。

推定容積（2.9 L/61 kg、IIV=29.2%）及び定常状態の分布容積（3.92 L/61 kg）から、血漿以外への組織分布はわずかであることが示唆された。しかし、骨におけるスクレロスチンへの選択的な標的結合は、観察された PK データの記述に末梢 TMDD が最適モデルであることから裏付けられている。このモデルから、210 mg の月 1 回皮下投与方法における 1 カ月という投与間隔において、スクレロスチンへの結合率は 95%超であることが示唆されている。

線形クリアランスは、ロモソズマブ濃度によらず、12 mL/h と推定され（IIV は中等度で 32.2%）、内因性免疫グロブリン（IgG）のクリアランス（10 mL/hr）と同程度である。ロモソズマブの非線形クリアランスは、ロモソズマブ濃度及び標的（すなわちスクレロスチン）密度に依存する。ロモソズマブースクレロスチン複合体の非線形クリアランスはロモソズマブ濃度及びスクレロスチン密度に依存し、検討した用量範囲における最大クリアランスは 284 mL/h と推定された。

アレンドロネート又は PMO の治療歴、被験者の種類（健康被験者、低 BMD／骨粗鬆症の閉経後女性）、抗ロモソズマブ抗体の有無、及びベースラインのスクレロスチンは、ロモソズマブの PK に影響していなかった。

最終共変量モデルには、CL に対してベースラインの体重、eGFR、日本人（人種）、及び製造工程の効果、並びに V_2 に対してベースラインの体重、年齢及び性別の効果を含めた。CL 及び V_2 の最終式は次のとおりである：

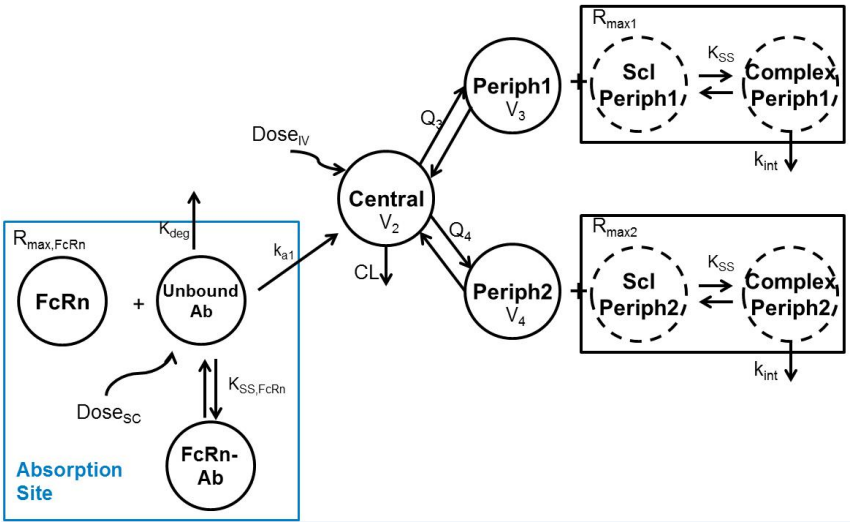
$$CL_i = 0.293\text{L/d} \cdot \left(\frac{\text{Weight}}{61}\right)^{1.07} \cdot \left(\frac{\text{eGFR}}{80}\right)^{0.189} \cdot 1.11^{\text{Jap}} \cdot 0.886^{\text{process2}}$$

$$V_{2,i} = 2.91\text{L} \cdot \left(\frac{\text{Weight}}{61}\right)^{1.18} \cdot \left(\frac{\text{Age}}{66}\right)^{0.713} \cdot 1.24^{\text{female}}$$

ベースラインの体重が 10 kg 増加するごとに、クリアランスは約 18%増加し、容積は約 20%増加する。eGFR 値が>80 mL/min/1.73 m^2（Modified Diet in Renal Disease 式を用いて算出）の被験者では、20 mL/min/1.73 m^2 変化するごとにクリアランスが約 4%増加した。推算 GFR は 80 mL/min/1.73 m^2 以下のときにクリアランスへより大きく影響し、20 mL/min/1.73 m^2 変化するごとにクリアランスが約 5%減少した。高齢被験者（66 歳超）はより大きい容積をもち、年齢が 10 歳変化するごとに容積が約 11%増加した。日本人被験者では非日本人被験者に比べクリアランスが 11%高い。さらに工程 2（ARI）で製造された原薬によるロモソズマブ製剤を投与した被験者は、工程 1（ATO）の原薬による製剤を投与した被験者に比べクリアランスが 11%低く（95%CI：9%, 14%）、それにより、工程 1（ATO）の原薬による製剤を投与した被験者よりも曝露量が約 13%高かった。女性被験者は男性被験者に比べ分布容積が 24%高かった（95%CI：17%, 31%）。定常状態の推定曝露量（AUC 及び C_{max}）について、体重の四分位数別、並びに腎機能障害のステージ別の分布は、顕著に重複している（表 16）。図 40 は、検討した各共変量について、典型的な患者（AUC_{ss}=509 µg*day/mL、$C_{max,ss}$=31 µg/mL）の定常状態での AUC（AUC_{ss}）及び定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）からの倍率変化のフォレストプロットで示している（95%CI を含む）。

ロモソズマブ濃度の経時推移と関連する PK の変動を適切に記述した PPK モデルが作成された。最終共変量モデルでは、クリアランスについては体重、eGFR 及び製造工程の効果を、並びに分布についてはベースラインの体重、年齢及び性別の効果を含めた。

図 38　ロモソズマブの薬物動態に関するモデル図



k_{deg}	first-order presystemic degradation rate of unbound antibody
$K_{ss,FcRn}$	quasi-steady state binding constant of romosozumab to FcRn
$R_{max,FcRn}$	apparent density of total FcRn in the skin
k_{a1}	first-order absorption rate of unbound antibody
CL	linear clearance or non-target specific drug elimination pathway
V_2	volume of distribution for the central compartment
V_3	volume of distribution for the first peripheral compartment
V_4	volume of distribution for the second peripheral compartment
Q_3	intercompartmental clearance between central and 1st peripheral compartment
Q_4	intercompartmental clearance between central and 2nd peripheral compartment
R_{max1}	apparent density of the total target in the first peripheral compartment
R_{max2}	apparent density of the total target in the second peripheral compartment
k_{int}	elimination rate of romosozumab-sclerostin complex
K_{ss}	quasi-steady-state constant

Source: Figure 13-12 of Population PK Modeling Report (119384A).

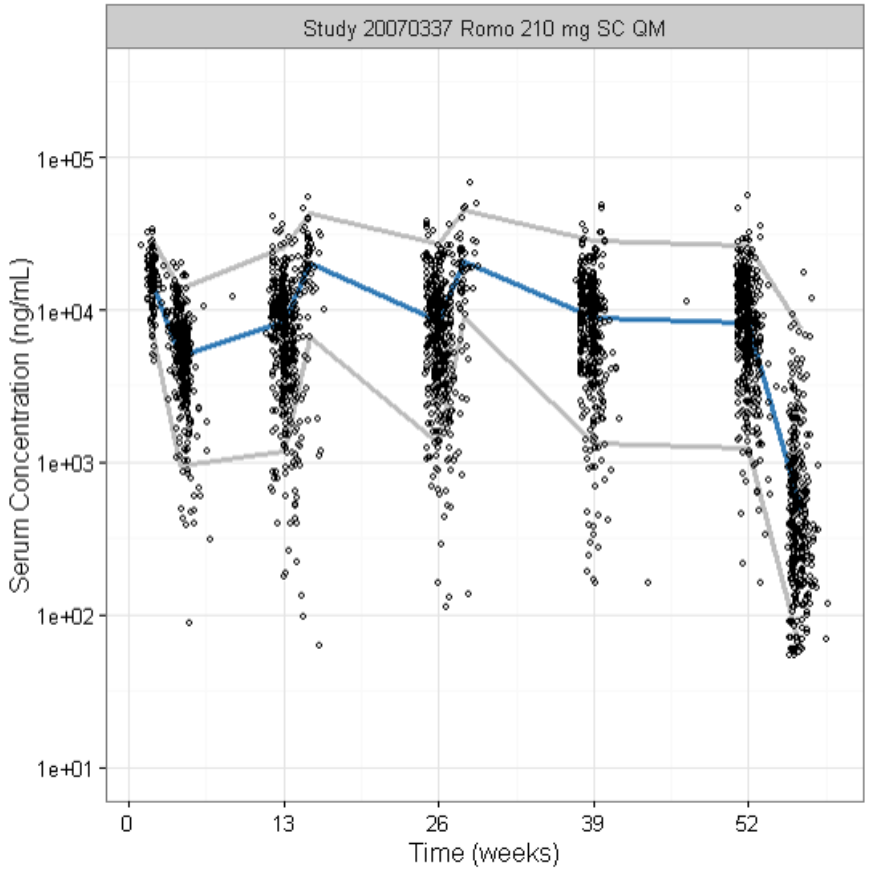
表 15 最終共変量モデルのパラメータ推定値

	Index Dataset		Final Dataset	
Parameter	Mean (%RSE)	95% CI	Mean (%RSE)	95% CI
CL (L/d)[b]	0.309 (2.65)	[0.293, 0.325]	0.293 (4.71%)	[0.266, 0.320]
Exponent BW scaling factor	1.32 (5.23)	[1.18, 1.45]	1.07 (5%)	[0.965, 1.175]
eGFR	0.208 (21.6)	[0.120, 0.296]	0.189 (20.8%)	[0.112, 0.266]
Japanese	1.25 (3.27)	[1.17, 1.33]	1.110 (2.85%)	[1.048, 1.172]
Manufacturing process #2 (commercial process development)	0.895 (1.47)	[0.869, 0.92]	0.886 (1.56%)	[0.859, 0.913]
V_2 (L)	3.01 (1.58)	[2.92, 3.1]	2.91 (2.37)	[2.775, 3.045]
Exponent BW scaling factor	1.22 (6.96)	[1.05, 1.38]	1.07 (6.54)	[1.029, 1.331]
Age	0.737 (9.78)	[0.595, 0.878]	0.713 (11.2)	[0.556, 0.870]
Female	1.30 (3.15)	[1.22, 1.38]	1.24 (2.8)	[1.172, 1.308]
Q_3 (L/d)	0.186 (5.55)	[0.165, 0.206]	0.177 (11.5)	[0.137, 0.217]
V_3 (L)	0.739 (4.18)	[0.678, 0.8]	0.645 (15.8)	[0.445, 0.845]
Q_4 (L/d)	0.284 (8.49)	[0.237, 0.332]	0.277 (12.8)	[0.207, 0.347]
V_4 (L)	0.746 (4.3)	[0.683, 0.809]	0.722 (7.85)	[0.611, 0.833]
R_{max1} (ng/mL)	19,456 (6.08)	[17100, 21800]	19300 (5.7)	[17144, 21456]
R_{max2} (ng/mL)	7,929 (16.2)	[5420, 10400]	8990 (26.3)	[4363., 13616]
k_{int} (1/d)	0.054 (1.9)	[0.052, 0.056]	0.054 (6.63)	[0.047, 0.061]
K_{SS} (ng/mL)	145 (3.48)	[135, 155]	149 (9.53)	[121, 177]
$R_{max,FcRn}$ (ng)	5114 (5.49)	[4560, 5670]	5120 (6.52)	[4465, 5775]
k_{deg} (1/d)	0.046 (7.93)	[0.039, 0.053]	0.041 (22.3)	[0.023, 0.059]
$K_{ss,FcRn}$ (ng)	57.2 (15.4)	[39.9, 74.5]	66.4 (13.9)	[48.3, 84.4]
k_{a1} (1/d)	0.227 (2.88)	[0.214, 0.239]	0.240 (2.48)	[0.228, 0.252]
ωCL (%)	33.4 (3.52)	[31.1, 35.7]	32.2 (5.34)	[30.5, 33.9]
ωV_2 (%)	33.2 (6.02)	[29.3, 37.1]	29.0 (19.9)	[22.7, 34.2]
ωka_1 (%)	42.9 (5.27)	[38.5, 47.3]	43.8 (15.9)	[36.3, 50.2]
Proportional residual error				
σ_{prop1} (%)	31.8 (3.6)	[29.6, 34.1]	30.7 (2.93)	[28.9, 32.5]
σ_{prop2} (%)	15.3 (3.55)	[14.2, 16.3]	15.3 (3.63)	[14.2, 16.4]

BW = body weight; CI = confidence interval; CL = linear clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; k_{a1} = absorption rate constant of unbound romosozumab at absorption site; k_{deg} = degradation rate constant of unbound romosozumab at absorption site; k_{int} = elimination of romosozumab-target complex; K_{SS} = quasi-steady state constant in peripheral compartment; $K_{ss,FcRn}$ = quasi-steady state constant for FcRn binding; Q_3 = intercompartmental clearance between central and first peripheral compartment; Q_4 = intercompartmental clearance between central and second peripheral compartment; %RSE = percent residual error; R_{max1} = apparent density of total target in first peripheral compartment; R_{max2} = apparent density of total target in second peripheral compartment; $R_{max,FcRn}$ = apparent density of total FcRn at absorption site; V_2 = volume of distribution for central compartment; V_3 = volume of distribution for first peripheral compartment; V_4 = volume of distribution for second peripheral compartment; ωCL = inter subject variability in CL; ωka_1 = inter-subject variability in k_{a1}; ωV_2 = inter-subject variability in V_2; σ_{prop1} = σ_{prop} from Studies 20060326, 20070337, 20101291, 20090378, and 20110253; σ_{prop2} = σ_{prop} from all other studies.

Source: Table 12-14 of Population PK Modeling Report (119384A).

図 39　母集団薬物動態モデルを用いた 20070337 試験の視覚的事後予測性能評価



QM = monthly; SC = subcutaneous.

Note: Black points are observed data following a 210-mg SC QM dose of romosozumab in Study 20070337. The simulated (N = 500) median is shown in blue line, and the simulated 5th and 95th percentiles are shown in grey lines.

Source: Figure 13-29 of Population PK Modeling Report (119384A).

表 16　PPK データセットの患者に 210 mg を月 1 回皮下投与後の定常状態における予測ロモソズマブ曝露量の体重の四分位数及び腎機能障害のカテゴリー別の要約

PK Exposure Parameters	Covariate	Category	Mean (SD) [Median] (95% PI) N
AUC 12th month (µg*day/mL)[a]	Weight	< 53 kg	732 (201.2) [719] (431–1145) N = 374
		53 kg to <61 kg	623 (187.3) [602] (335–1074) N = 359
		61 kg to <70 kg	534 (180.5) [510] (283–917) N = 349
		70 kg and above	439 (156.9) [411] (210–797) N = 377
	Renal	NORMAL	548 (210.7) [520] (223–931) N = 463
		MILD	590 (206.8) [570] (254–1069) N = 843
		MODERATE	636 (221.4) [603] (303–1171) N = 137
		SEVERE	820 (330.2) [799] (419–1342) N = 8
		ESRD	571 (208.8) [628] (283–812) N = 8

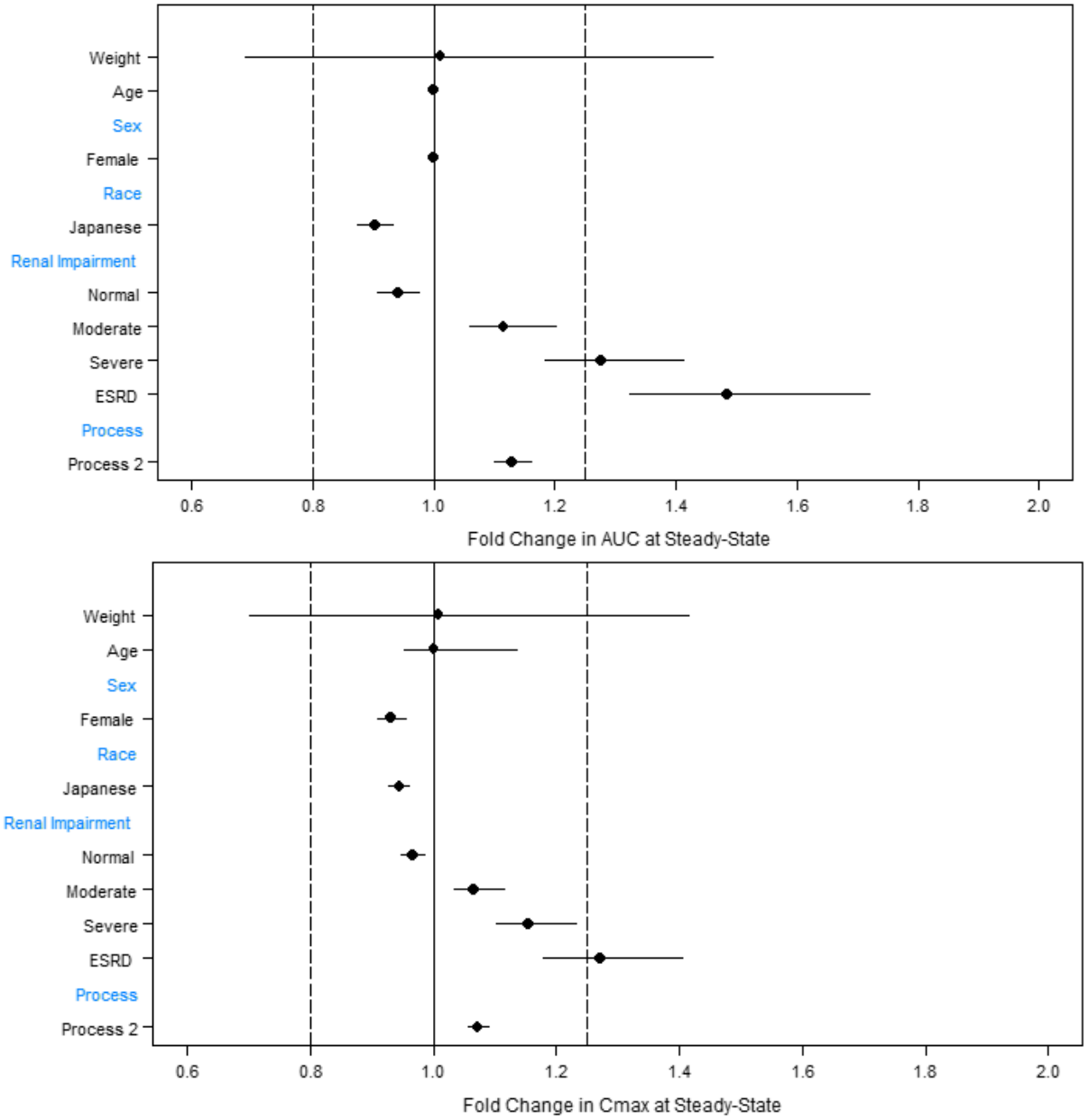
AUC = area under the concentration-time curve; ESRD = end stage renal disease; PI = prediction interval; PK = pharmacokinetic; PPK = population PK; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Note: Predicted median (95% CI) AUC for all 1451 subjects in PPK dataset (subjects with ESRD excluded) was 558 (241 to 1068) µg*day/mL.

[a] Final population PK model parameters were used to predict steady state exposures for all subjects in the PPK dataset.

Source: Table 12-15 of Population PK Modeling Report (119384A).

図 40　様々な共変量での定常状態における AUC 及び C_{max} の倍率変化及び 95%PI



AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end stage renal disease; PI = prediction interval.

Note: Forest plots were generated based on the simulated parameters with uncertainty from the final population PK model. For each simulated set of parameter (N = 500), median and 95% PI were calculated for different covariate conditions, varying 1 at a time with respect to the reference subject (weight [61 kg], age [66 years], renal functional [mild], sex [male], race [non-Japanese], and using materials manufactured with clinical manufacturing process in study). Vertical reference lines refer to 0.8, 1.0 and 1.25 fold-change in median model predicted AUC and C_{max} at steady state, compared to the reference subject. For continuous covariates weight and age, the median and error bar were calculated using 5th to 95th percentiles of the covariate distribution in the population PK dataset (43 kg to 86 kg for weight; 41 years to 80 years for age). Renal function based on eGFR: normal (≥90 mL/min/1.73 m^2), mild (60 to <90 mL/min/1.73 m^2), moderate (30 to <60 mL/min/1.73 m^2), severe (15 to <30 mL/min/1.73 m^2), ESRD (5 to <15 mL/min/1.73 m^2). Process 2: Manufactured using commercial process.

Source: Figure 13-30 of Population PK Modeling Report (119384A).

3.6.1.5 PPK 解析の結果 2

20110174 試験で得られた濃度－時間データ及び被験者特性を解析に含めると、性別を組み込むことによりモデルを統計的に有意に改良できた。20110174 試験の男性被験者のデータを含めると、PK における被験者間変動をより詳しく説明できることから、CL に対する性別の影響を組み込んでモデルを改良した（PPK Modeling Report［119384A］Addendum #1）。

20110142 試験で得られた濃度－時間データ及び被験者特性を解析に含めても、リファレンスデータセットの値の範囲内に収まり、共変量データの全般的な特質は大きく変化しないことが明らかとなった。試験の種類に固有の残差変動を考慮して、併合データを用いてパラメータを更新した。このモデル構造で、併合データを適切に記述できた。20110142 試験を含む併合データを用いて更新したモデルにより得られたパラメータ推定値（表 17）は、これまでに報告したパラメータ値と類似することが明らかとなった。ロモソズマブースクレロスチン複合体の消失速度を定量化するパラメータで、相対的変動が最も大きかった（最初の推定値より 8%高値）。最終パラメータ推定値の相対標準偏差（RSE）は小さく（RSE の範囲は 0.30%~23.0%）、すべての PK パラメータを精度良く推定できた。20110142 試験の残差変動を、他の長期反復投与試験の残差誤差推定に組み込んだが、モデル適合性（%CV：30.9%）はこれまでの値（30.7%）と変わりなかった。CL 又は V_2 に関する共変量として 20110142 試験を解析に含めたが、パラメータに有意な変動はみられなかった（$p>0.001$）。

表 17 最終共変量モデルのパラメータ推定値

Parameter Description	Parameter (Unit)	Parameter Estimates Mean (%RSE)	
		Reference dataset[a]	Combined dataset[b]
Linear clearance at 61 kg[c]	CL (L/day)	0.29 (4.69)	0.273 (2.89)
Exponent bodyweight scaling factor	-	1.07 (5.02)	1.13 (4.10)
eGFR	-	0.19 (20.9)	0.213 (11.3)
Manufacturing process #2 (commercial process development)	-	0.89 (1.56)	0.878 (0.5)
Japanese	-	1.11 (2.85)	1.11 (3.18)
Female		NA (NA)	1.11 (2.5)
Volume of distribution for central compartment at 61 kg[d]	V_2 (L)	2.91 (2.37)	2.91 (3.70)
Exponent bodyweight scaling factor	-	1.18 (6.56)	1.26 (5.00)
Age	-	0.71 (11.3)	0.761 (7.60)
Female	-	1.24 (2.79)	1.25 (3.50)
Intercompartmental clearance between central and 1st peripheral compartment	Q_3 (L/day)	0.18 (11.5)	0.180 (23.0)
Volume of distribution for 1st peripheral compartment	V_3 (L)	0.64 (15.8)	0.650 (23.0)
Intercompartmental clearance between central and 2nd peripheral compartment	Q_4 (L/day)	0.28 (12.8)	0.274 (14.3)
Volume of distribution for 2nd peripheral compartment	V_4 (L)	0.72 (7.86)	0.730 (19.4)
Apparent density of total target in 1st peripheral compartment	R_{MAX1} (ng/mL)	19306.1 (5.68)	18300 (13.0)
Apparent density of total target in 2nd peripheral compartment	R_{MAX2} (ng/mL)	8992.54 (26.2)	8600 (13.5)
Elimination of romosozumab-target complex	K_{INT} (1/day)	0.05 (6.62)	0.0500 (2.89)
Quasi-steady state constant in peripheral compartment	K_{SS} (ng/mL)	149.22 (9.54)	149 (5.82)
Apparent density of total FcRn at absorption site	$R_{MAX,FcRn}$ (ng)	5120.02 (6.53)	5140 (1.77)
Degradation rate constant of unbound romosozumab at absorption site	K_{DEG} (1/day)	0.0413 (22.3)	0.0378 (7.95)
Quasi-steady state constant for FcRn binding	$K_{SS,FcRn}$ (ng)	66446.4 (13.9)	71900 (10.0)
Absorption rate constant of unbound romosozumab at absorption site	K_{A1} (1/day)	0.24 (2.48)	0.239 (2.60)
Inter-subject variability in CL	ωCL (%)	32.32 (5.32)	31.4 (1.84)
Inter-subject variability in V_2	ωV_2 (%)	29.03 (19.9)	29.1 (2.51)
Inter-subject variability in k_{a1}	ωKA_1 (%)	43.86 (15.9)	43.6 (3.90)
Proportional residual error			
Studies 20060326, 20070337, 20101291, 20090378, and 20110253	σ_{PROP1} (%)	30.69 (2.93)	30.9 (0.300)
Study 20110174	σ_{PROP2} (%)	NA (NA)	26.0 (1.51)
All other studies	σ_{PROP3} (%)	15.32 (3.63)	15.3 (0.430)

CL = clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; K_{a1} = first-order absorption rate of unbound antibody; RSE = relative standard error; V_2 = volume of distribution of the central compartment

[a] Reference dataset includes studies that were previously used to develop the population PK model: 20060220, 20060221, 20[redacted]0223, 20090378, 20[redacted]1180, 20[redacted]0277, 20110227, 20110253, 20060326, 20101291, and 20070337

[b] Combined dataset includes all studies from reference dataset plus Study 20110174 and 20110142.

[c] Final model with combined data: Relationship between typical clearance value and covariates:

$$CL = 0.273L/d \cdot \left(\frac{Weight}{61}\right)^{1.13} \cdot \left(\frac{eGFR}{80}\right)^{0.213} \cdot 1.11^{Jap} \cdot 0.878^{process2} \cdot 1.11^{female}$$

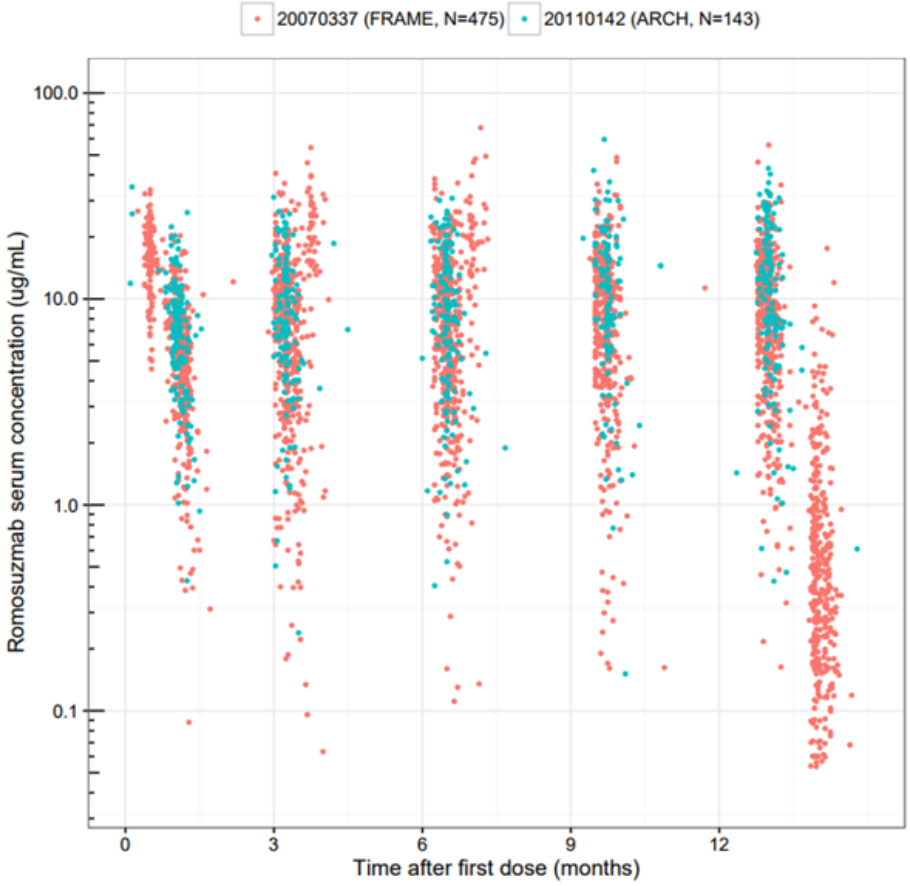
[d] Final model with final data: Relationship between typical V2 value and covariates:

$$V_2 = 2.91L \cdot \left(\frac{Weight}{61}\right)^{1.26} \cdot \left(\frac{Age}{66}\right)^{0.761} \cdot 1.25^{female}$$

20110142 試験で得られたデータを、類似の投与量及びデザインを用いた試験と照らし合わせて解釈するため、20110142 試験のデータを、骨粗鬆症の閉経後女性を対象とした大規模第 III 相プラセ

ボ対照試験（20070337 試験）で実測した時間－濃度プロファイルと重ね合わせた。20110142 試験における血清中ロモソズマブ濃度の分布は、20070337 試験の実測データの範囲内に収まっていた（図 41）。

図 41　20070337 及び 20110142 試験でロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の血清中ロモソズマブ濃度の実測値の分布



3.6.2　PK/PD 解析：Dose-BMD モデリング

3.6.2.1　目的

この解析の主要目的は以下を検討することであった。

- 投与期間中、休薬期間中及び再投与期間中の腰椎及び大腿骨近位部の、dose-BMD の関係を明らかにすること
- ロモソズマブの反応の個体間変動（IIV）の大きさを定量化すること
- ロモソズマブ用量－反応関係を変動させる可能性がある要因として、患者関連共変量の影響を評価すること

Dose-BMD モデルにおいて確認された共変量が、閉経後骨粗鬆症の被験者における用法・用量に対して及ぼす影響について、シミュレーション法によりさらに評価した。

3.6.2.2 解析に含めたデータ

ロモソズマブの dose-BMD 解析には、臨床試験 3 試験（2 試験は第 II 相試験［20060326 試験及び 20101291 試験］、1 試験は第 III 相試験［20070337 試験］）からのデータを用いた。20060326 試験では被験者をプラセボ群、テリパラチド 20 μg を 1 日 1 回皮下投与群、アレンドロネート 70 mg を週 1 回経口投与群、ロモソズマブ皮下投与群（70 mg を月 1 回、140 mg を月 1 回、210 mg を月 1 回、140 mg を 3 カ月 1 回、210 mg を 3 カ月 1 回）のいずれかに無作為化した。テリパラチドコホートの被験者は Month 12 に治験を中止し、アレンドロネートコホートの被験者は Month 12 にロモソズマブ 140 mg の月 1 回に移行したが、その他のコホートの被験者には 2 年間、同じ用法・用量を続けた。Month 24 において、被験者を最長 Month 27 まで追跡調査するか、又は 12 カ月間のプラセボ投与又はデノスマブ 60 mg を 6 カ月 1 回皮下投与に移行した。Month 36 において、被験者は治験を中止するか、又はロモソズマブ 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与に移行した。腰椎及び大腿骨近位部の BMD データを少数回最長 48 カ月間収集した。20101291 試験では、PMO の日本人被験者を組み入れた。合計 252 例の被験者を、プラセボ群、70 mg の月 1 回投与、140 mg の月 1 回投与、210 mg の月 1 回投与（各コホート 63 例）に無作為化した。腰椎及び大腿骨近位部の BMD データを少数回最長 12 カ月間収集した。20070337 試験では合計 7180 例の PMO の被験者を組み入れ、3591 例をプラセボ群に、3589 例をロモソズマブ 210 mg の月 1 回皮下投与に無作為化し、12 カ月間の投与を行った。Month 12 で被験者はデノスマブ 60 mg を 6 カ月 1 回 12 カ月間皮下投与に移行した。腰椎及び大腿骨近位部の BMD をベースライン、Month 6、Month 12、Month 18 及び Month 24 に測定した。

最終データセットには、低 BMD あるいは骨粗鬆症の閉経後女性 776 例から、7306 点の BMD 測定値が含まれた。P1NP、sCTX 及び BMD のベースラインの測定値が得られていた被験者のみを解析に含めた。

3.6.2.3 モデルの作成

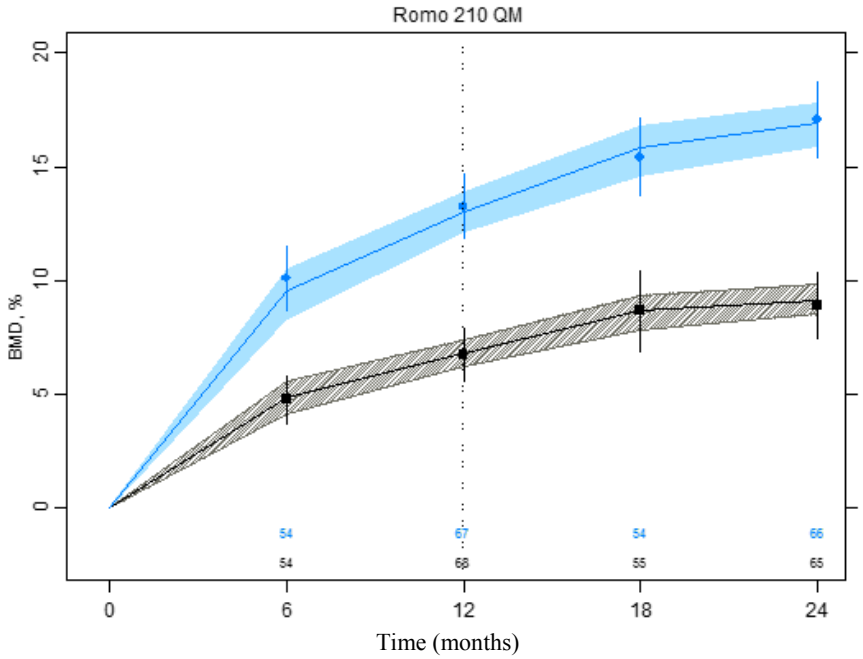
ロモソズマブ用量に応じた、腰椎及び大腿骨近位部の両方の BMD のベースラインからの経時推移を記述する longitudinal dose- BMD 反応モデルを、非線形混合効果モデルアプローチを用いて作成した。ロモソズマブの用量効果を記述するため最大効果モデルを用い、治療効果の発現速度を一次速度定数により記述した。ロモソズマブ中止後の治療効果消失速度及びロモソズマブ再投与速度も、一次速度定数として推定した。アレンドロネート、テリパラチド及びデノスマブの治療効果パラメータは文献で報告されている値に固定し（Mandema et al.2014）、今回の解析ではロモソズマブの治療効果パラメータのみを推定した。特定の部位（すなわち、腰椎あるいは大腿骨近位部）における各時点及び各試験に関して固定効果パラメータを推定したノンパラメトリックのプラセボ効果モデルを用いた。BMD の反応における個体間及び残差変動を、付加誤差として推定した。この解析について検討した共変量は、人種（日本人／非日本人）、年齢、閉経後年数、体重、P1NP、sCTX、腰椎及び大腿骨近位部の BMD、アレンドロネート又はデノスマブの治療歴を含むベースラインの患者特性とした。

3.6.2.4 Dose-BMD モデリングの結果

この dose-BMD 反応モデルは、PMO 患者にロモソズマブ 210 mg の月 1 回皮下投与を含めた全データに関して腰椎及び大腿骨近位部のロモソズマブの用量に依存した BMD の増加を適切に記述していた（図 42）。PMO の女性に 210 mg を月 1 回投与した 12 カ月後の BMD 増加の平均値（95%CI）は、腰椎で 11.4%（10.5%, 12.2%）、大腿骨近位部で 6.0%（5.1%, 6.7%）と推定された。ロモソズマブの最大効果は、腰椎で 31.7%（ブートストラップ法による 95%予測区間：23.0%, 46.7%）、大腿骨近位部で 20.4%（ブートストラップ法による 95%予測区間：13.7%, 33.3%）と推定された。最大効果の半分の効果が発現するまでの期間は、腰椎で約 5.4 カ月、大腿骨近位部で 8.25 カ月であった。アレンドロネート治療歴のある被験者は、ロモソズマブ治療効果発現までの期間が長かった（腰椎で 19.4 カ月、大腿骨近位部で 40.4 カ月）。デノスマブ治療歴のある被験者は、腰椎でロモソズマブの治療効果が発現するまでの期間が長かったが（6.2 カ月）、大腿骨近位部ではロモソズマブに移行したときに遅延は認められなかった。

観察されたデータと同様、dose-BMD モデルから、腰椎及び大腿骨近位部での BMD 増加に関してロモソズマブの用量と用法（投与頻度）との間に有意な相関が示された。すなわち、腰椎及び大腿骨近位部の BMD の増加は、固定用量のとき月 1 回投与が 3 カ月 1 回投与に比べて有意に大きく、一方で、累積総投与量が同じとき（例えば、70 mg の月 1 回投与、及び 210 mg の 3 カ月 1 回投与）、月 1 回投与と 3 カ月 1 回投与で同程度であった（図 43）。月 1 回の用法に関して予測したモデルの経時推移から、210 mg の用量では 12 カ月間の投与期間を通して BMD の増加が最も速やか、かつ顕著であることが示された（図 44）。

図 42 Dose-BMD モデルを用いた 20070337 試験の視覚的事後予測性能評価

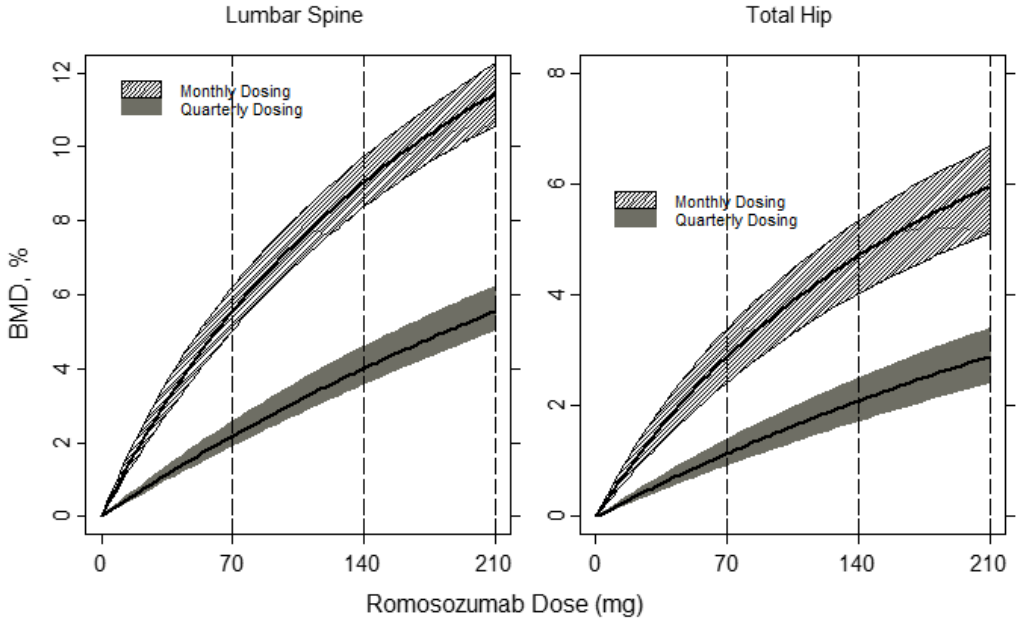


BMD = bone mineral density; QM = monthly.

Note: Observed placebo-corrected mean response (blue dots for lumbar spine and black squares for total hip) with the 95% confidence interval (vertical blue and black lines, respectively) versus mean model prediction (blue lines for lumbar spine and black lines for total hip) and the associated 95% confidence interval (shaded area). 500 replicates used for simulation. Numbers in blue and black along x axis show number of observations at each time point for lumber spine and total hip respectively.

Source: Figure 13-23 of Dose BMD Modeling Report (119384B).

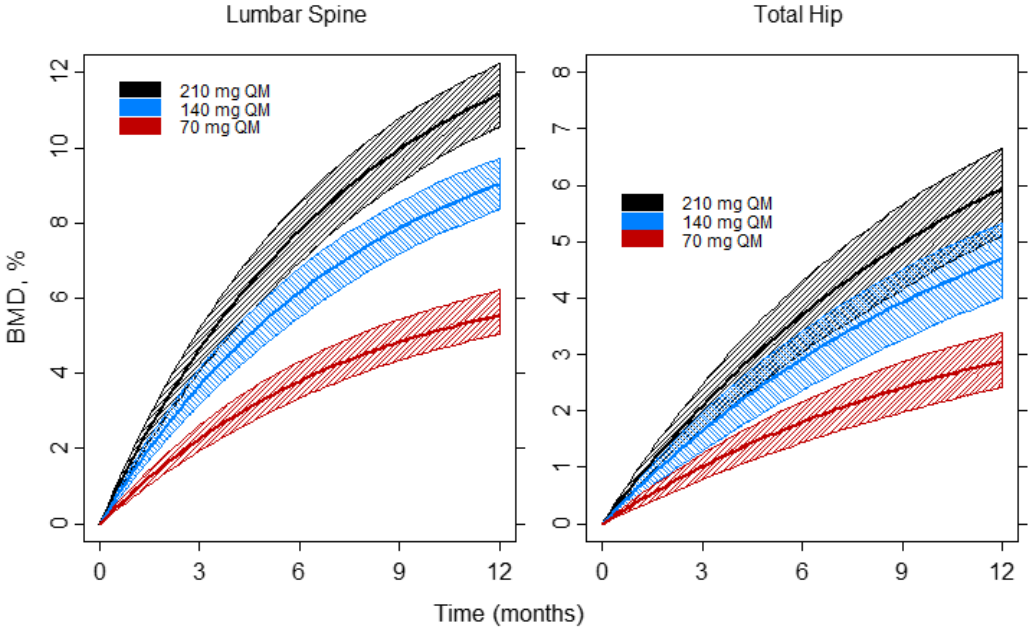
図 43　PMO の女性の腰椎（左パネル）及び大腿骨近位部（右パネル）BMD のベースラインから 12 カ月後までのプラセボ補正平均（95%CI）変化ーロモソズマブ月 1 回投与と 3 カ月 1 回投与の比較



BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; PMO = postmenopausal osteoporosis; Q3M = every 3 months; QM = monthly.

Source: Figure 13-24 of Dose BMD Modeling Report (119384B).

図 44　PMO の女性の腰椎（左パネル）及び大腿骨近位部（右パネル）BMD の、ベースラインから 12 カ月後までのプラセボ補正平均（95%CI）変化ーロモソズマブ用量別の経時推移



BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = monthly

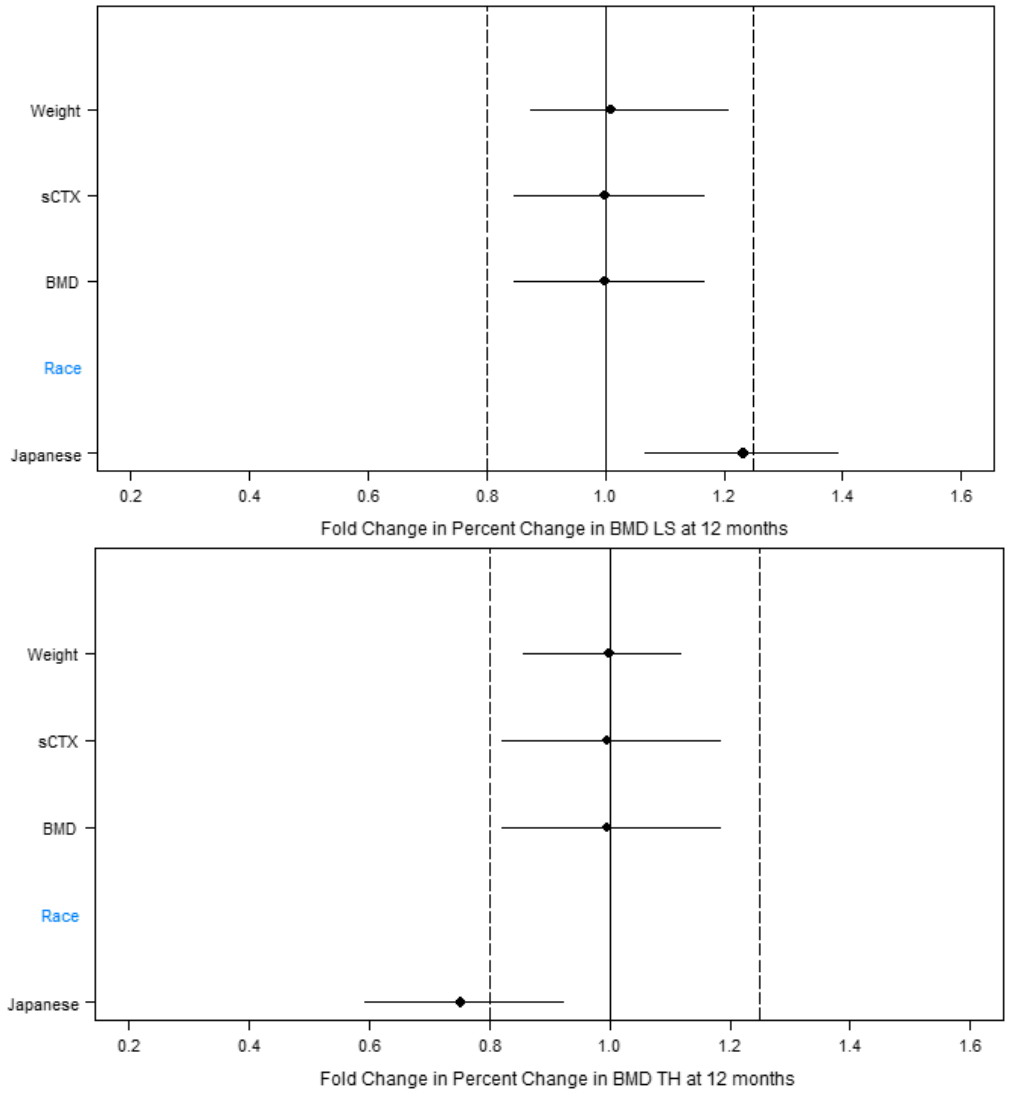
Source: Figure 13-25 of Dose BMD Modeling Report (119384B).

共変量解析から、ベースラインの BMD、sCTX、日本人及び体重は、観察された変動に影響していたことが示された（図 45）。しかし、BMD 増加に対する連続共変量（骨塩量、sCTX 及び体

重）の相対的な影響を考えると、BMD のベースラインからの変化率の倍率変化は典型的な患者の20%以内にとどまり、したがって共変量効果に基づく用量調整は不要である。

さらに日本人被験者に関する BMD 変化の 95%CI は広く、最大の不確実性を伴っている。これに関して、人種効果には試験効果が交絡していたことに注意するべきである。20101291 試験の集団は20070337 試験の集団に比べ、プラセボで補正した治療効果が腰椎では約 23%高く（ブートストラップ法の 95%予測区間：22%, 27%）、大腿骨近位部では約 37%低かった（ブートストラップ法の 95%予測区間：36%, 39%）。これはプラセボ効果の差によると考えられる。これらのシミュレーションした結果に基づき、共変量効果に基づく用量調整は不要である。

図 45　様々な共変量での、ベースラインから Month 12 までの BMD の変化率の倍率変化及び 95%PI



BMD = bone mineral density; P1NP = procollagen type 1 N propeptide; PI = prediction interval; sCTX = serum C-telopeptide; LS = lumbar spine; TH = total hip.

Note: Forest plots were generated based on the simulated parameters with uncertainty from the final model. For each simulated set of parameter (N=500), median and 95% PIs were calculated for different covariate condition, varying one at a time with respect to the reference subject (baseline BMD 0.76 g/cm^2, non-Japanese race, P1NP 48 ng/mL, sCTX 0.48 ng/mL, age 67 years and weight 61 kg). Vertical reference lines refer to 0.8, 1.0, and 1.25 fold-change from the reference subject.

Source: Figure 13-26 of Dose BMD Modeling Report (119384B).

3.6.3 薬物動態／薬力学解析：濃度－骨代謝マーカー－腰椎骨密度モデルの作成

3.6.3.1 目的

本解析の主要目的は、semi-mechanistic 骨代謝回転モデルを用い、骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）並びに腰椎 BMD に対するロモソズマブ濃度効果の経時推移を明らかにすることで、PMO の被験者におけるロモソズマブの薬理効果の根本的な二つの作用（すなわち、骨形成促進及び骨吸収抑制）を記述することである。さらに副次目的は、モデルパラメータに体重、年齢、閉経後年数、人種（日本人、非日本人）、DXA 装置の種類、ベースラインの BMD、P1NP、sCTX が影響する可能性を評価することである。

3.6.3.2 解析に含めたデータ

第 II 相試験 2 試験（20060326 及び 20101291 試験）からの P1NP、sCTX 及び腰椎 BMD データの経時推移を合わせて解析に用いた。20060326 試験ではプラセボ群と五つの投与群に組み入られ、最長 48 カ月の治験期間であった 410 例を含めた。当初アレンドロネートを投与していた被験者の群や、デノスマブ投与中又は投与後の被験者に関するデータは含めなかった（デノスマブ延長投与期間前のロモソズマブ-投与期データは含めた）。20101291 試験ではプラセボ群と三つの投与群に組み入られ、最長 12 カ月の治験期間であった 252 例を含めた。最終 PPK モデルからの個々の PK パラメータ推定値を用いて、P1NP、sCTX 及び BMD の変化を促進するロモソズマブ濃度を算出した。

3.6.3.3 モデルの作成

反復測定評価項目に関する母集団 PK/PD 解析を、適格にインストールされた NONMEM（Version 7、ICON Development Solutions、Hanover、MD）を用いて、非線形混合効果モデリングにより実施した。モデルの作成はデータにより行い、種々の goodness-of-fit 指標（診断散布図の目視確認、パラメータ推定値の精度、及び AUC 等）に基づいた。

初期のモデリングは、20060326 試験の 24 カ月間の初期投与期間、及び 20101291 試験の 12 カ月間データを用いてロモソズマブ投与下の PD 効果（P1NP、sCTX 及び BMD）を記述するために行った。適切な母集団 PK/PD モデルを作成した後、休薬期間（24~36 カ月）とロモソズマブの再投与期間を含む 20060326 試験のデータのみを用いて、ロモソズマブの投与下、休薬下及び再投与下の PD 効果を記述するため、上記基本モデルを発展させた。

変動が推定され、臨床的に意義のある共変量効果（ベースライン及び有効性パラメータ等）を合理的に考察できた妥当なモデルパラメータを最初に同定した後、共変量モデリングを行った。

2 年間投与モデルを用いて母集団 PD シミュレーションを行い、骨マーカー及び BMD に対するロモソズマブの効果に関して用法・用量の妥当性を確認した。また、種々の休薬期間後のロモソズマブ再投与に関する適正な時期を評価するため、再投与モデルを用いたシミュレーションも行った。

3.6.3.4 濃度－骨代謝マーカー－腰椎骨密度モデルの主要な結果

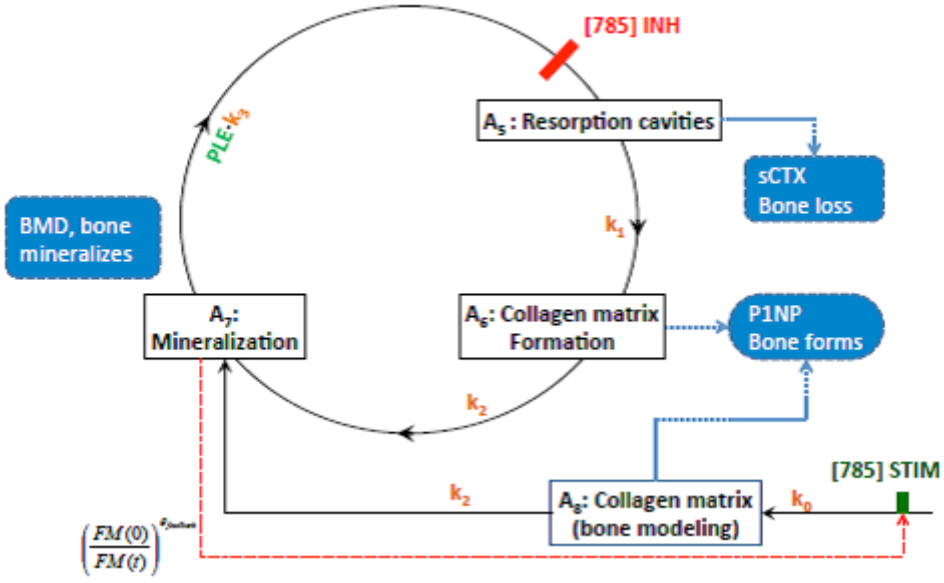
2 年間のロモソズマブの有効性を cyclical bone turnover model により記述し（図 46）、P1NP、sCTX 及び BMD に対するロモソズマブの効果を適切に示している（図 47）。

体重及びその他共変量を加えたとき、全体のモデルの適合性にほとんど影響せず、これらの共変量が変動の大部分の原因ではないことが示された。210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与後、BMD のベースラインからの変化率の予測平均増加量は、検討した体重範囲全体で同程度であった（±15%）。この BMD 増加は日本人と非日本人被験者で同程度で、また低 BMD 及び骨粗鬆症でも同程度であった。さらに、定常状態の推定曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の 95%予測区間（prediction interval；PI）の範囲における 12 カ月後の BMD 増加は、典型的な被験者で予想される BMD 増加の 18%以内であった（図 48）。

ロモソズマブ投与と BMD の変化の間に有意な相関がみられ、最大増加の中央値は 210 mg の月 1 回投与コホートにおいて認められた。ロモソズマブの投与により用量及び投与頻度に依存する sCTX の減少及び P1NP の増加が生じた。12 カ月間の投与期間中、210 mg の月 1 回用法では 140 mg の月 1 回用法に比べてベースラインを上回る期間が長かった（図 49）。

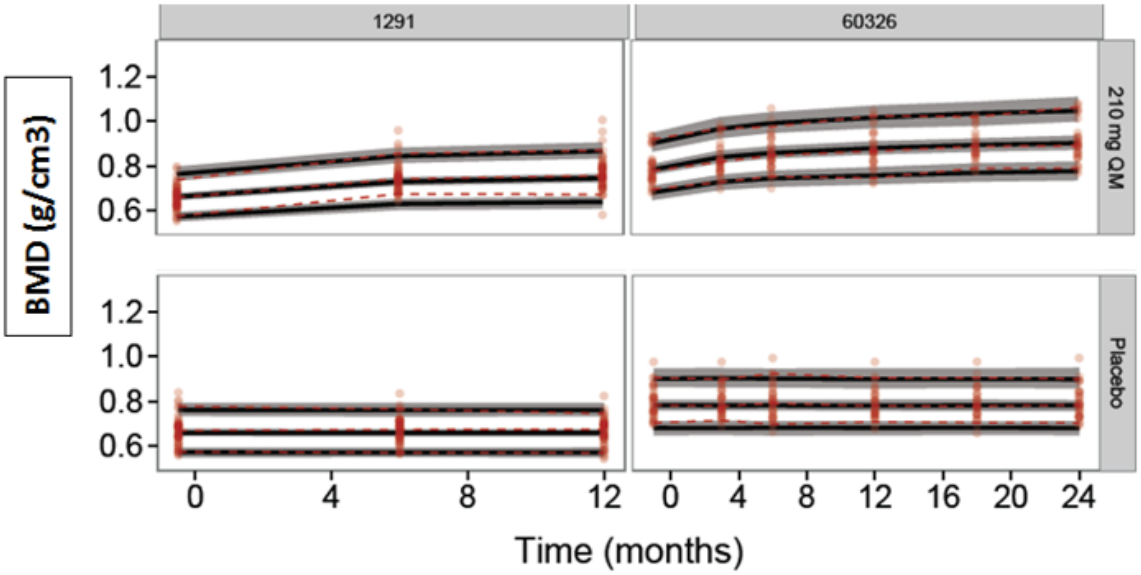
ロモソズマブ濃度と骨代謝マーカー、BMD の関係を適切に記述するため、PK/PD モデルを作成した。検討した用法・用量のうち、12 カ月時点で BMD の増加は、210 mg の月 1 回皮下投与で最大であった。210 mg の月 1 回の用法・用量で骨形成マーカー（P1NP）の増加が最大となり、P1NP がベースライン値以上に増加する期間が最長となることが示された。

図 46 薬物動態／薬力学の bone cycle モデル



BMD = bone mineral density; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; sCTX = serum C-telopeptide.
Source: Figure 2 of Population PK/PD Modeling Report (119384C).

図 47　PK/PD モデルを用いた経時的な BMD 増加に関する視覚的事後予測性能評価

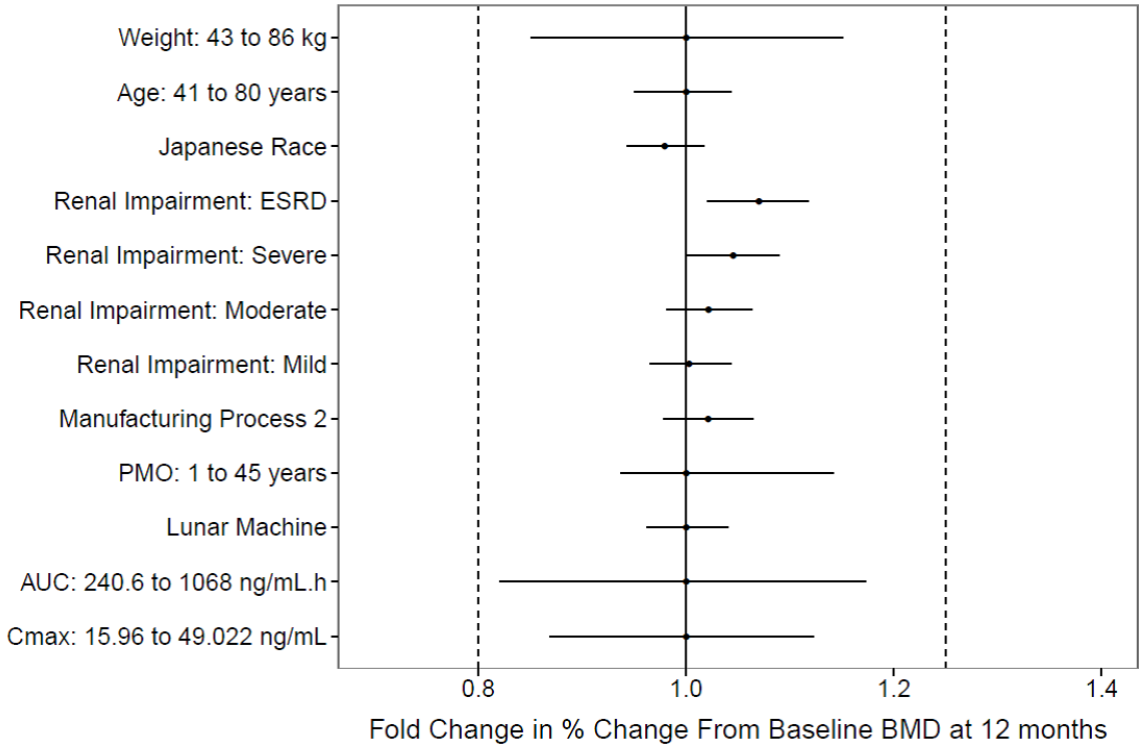


BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QM = monthly.

Note: Results from 500 simulated trials are summarized as the median, 5th, and 95th percentiles (solid black lines) with associated 95% CIs (gray). Observed values are plotted as red circles, with observed median, 5th, and 95th percentiles (dashed red lines).

Source: Extracted from Figure 107 of Population PK/PD modeling report (119384C).

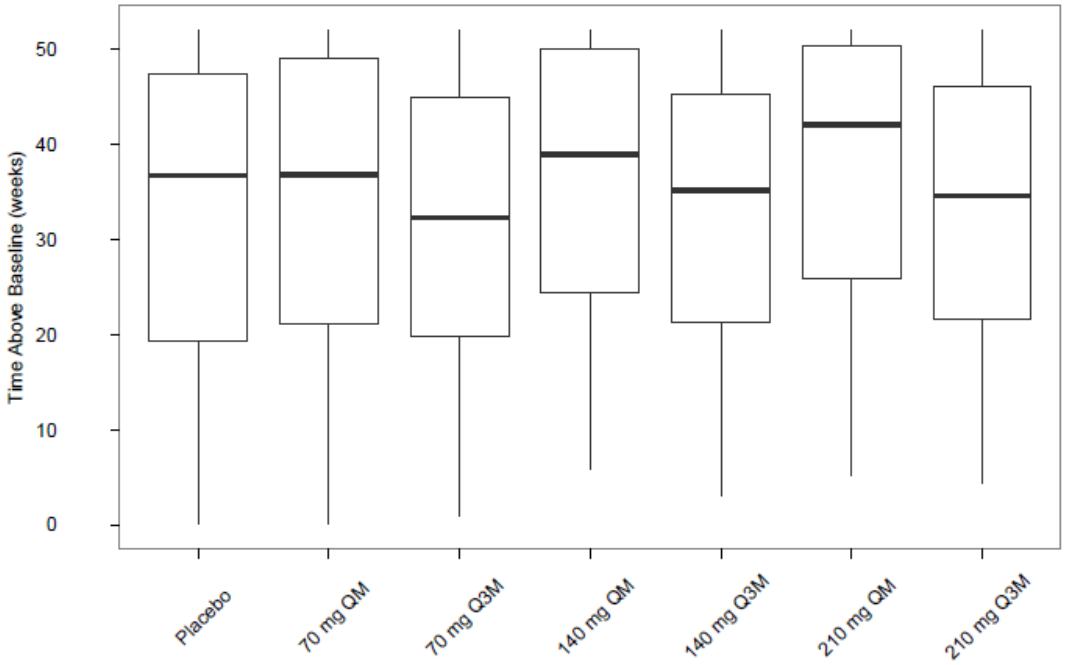
図 48　PK/PD モデルを用いた様々な共変量でのベースラインから Month 12 までの BMD の変化率の倍率変化及び 95%CI



AUC = area under the concentration-time curve; BMD = bone mineral density; C_{max} = maximum observed concentration; ESRD = end state renal disease; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PMO = postmenopausal osteoporosis

Source: Figure 85 of Population PK/PD Modeling Report (119384C).

図 49　12 カ月間のロモソズマブ投与期間中の、シミュレーションした P1NP のベースラインを上回る時間の分布



AUC = area under the concentration-time curve; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; Q3M = every 3 months; QM = monthly.
Source: Figure 149 (top) and Figure 151 (bottom) of Population PK/PD Modeling Report (119384 C).

3.7　用量－反応に関する日本人集団とグローバル集団の類似性

日本人被験者にロモソズマブを投与した試験である健康被験者を対象とした単回投与第 I 相試験（20090378 試験）、第 II 相試験（20101291 試験）及び第 III 相試験 2 試験（20070337 及び 20110174 試験）に基づき、日本人集団とグローバル集団との間で PK 及び PD データを詳細に比較した。第 I 相試験におけるロモソズマブの PK 及び PD の類似性を第 3.7.1 項に、閉経後女性にロモソズマブを投与したときの用量－反応の類似性を第 3.7.2 項に、第 III 相試験でのロモソズマブの PK 及び PD の類似性を第 3.7.3 項に、母集団解析により評価したロモソズマブの PK に対する人種（日本人と非日本人）の影響、さらにそれによる BMD 増加に及ぼす影響を第 3.7.4 項に記載する。

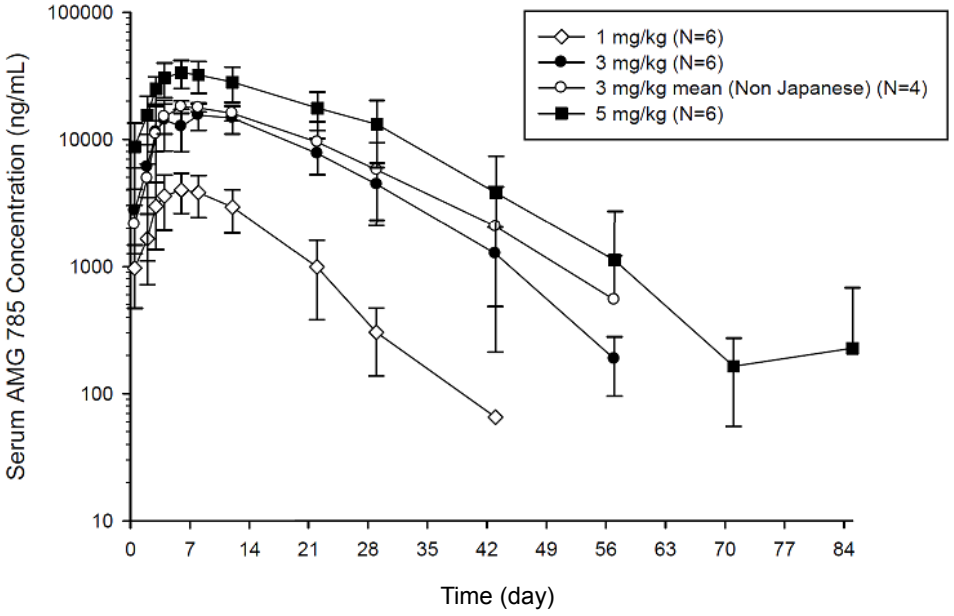
3.7.1　第 I 相試験における用量－反応の類似性（20090378 試験）

人種差の比較を目的とした第 I 相試験（20090378 試験）により、ロモソズマブ 3 mg/kg を投与した閉経後の健康日本人女性と非日本人女性では、ロモソズマブの PK 及び PD が類似していることが示された（第 2.1.2 項）。さらに閉経後の健康日本人女性に 1、3 及び 5 mg/kg 投与後の PK は、20060220 試験におけるグローバル集団と類似していた（第 2.1.1 項）。

薬物動態

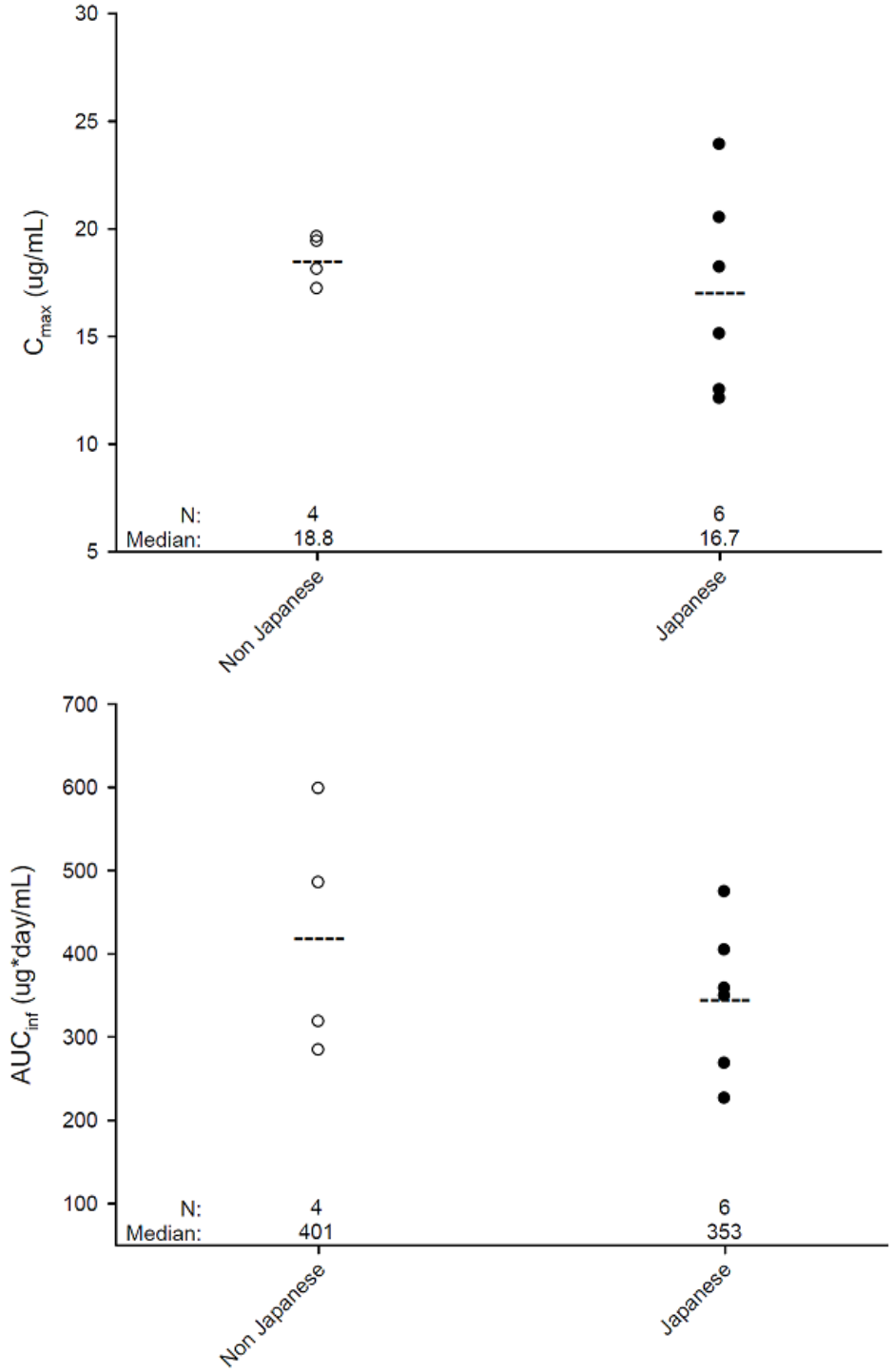
ロモソズマブ 3 mg/kg の単回投与後の濃度－時間プロファイル（図 50）及び PK パラメータ（表 4、図 51、C_{max}、AUC、t_{max}、CL/F 及び $t_{1/2}$ を含む）は日本人と非日本人被験者との間で類似していた。

図 50　ロモソズマブ 1、3 又は 5 mg/kg を健康な閉経後日本人女性及び非日本人女性（3 mg/kg のみ）に単回皮下投与した後の平均（±SD）血清中濃度－時間プロファイル（20090378 試験）



N = number of subjects; SC = subcutaneous.
Source: Figure 10-6 from Study 20090378.

図 51　健康な閉経後日本人女性及び非日本人女性にロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与した後の C_{max} 及び AUC_{inf} の個別値（20090378 試験）



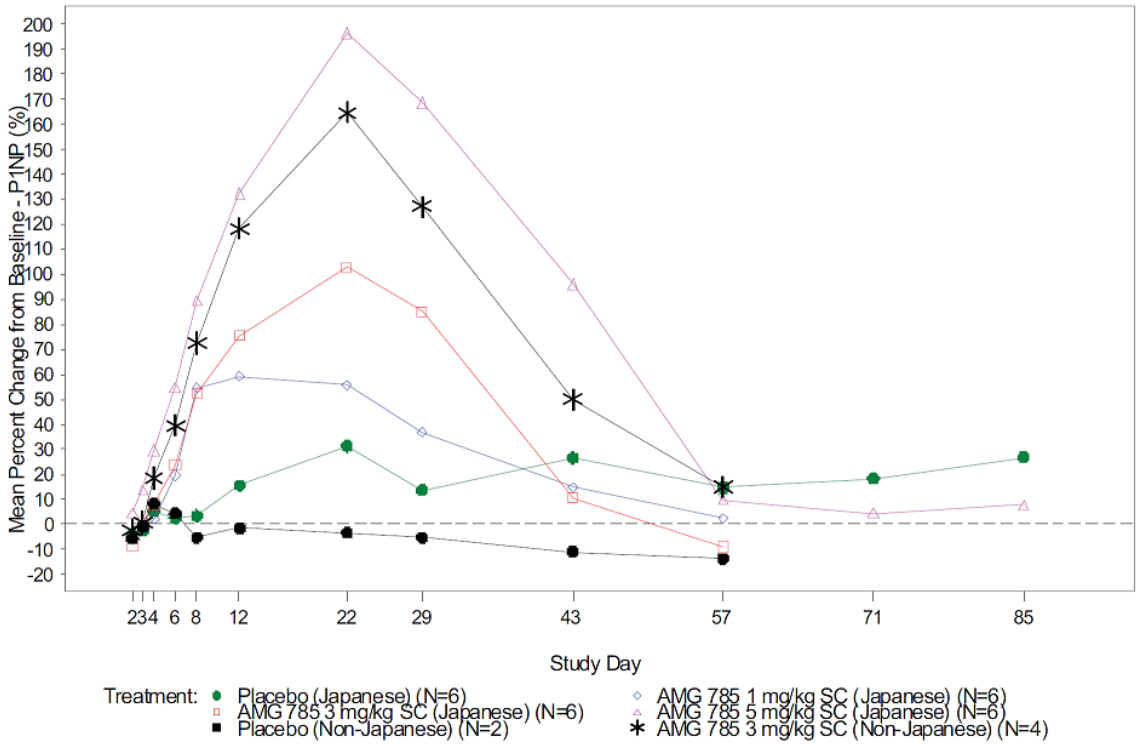
AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; SC = subcutaneous.

Source: Figure 10-7 from Study 20090378.

薬力学

ロモソズマブ単回皮下投与後、ベースラインからの平均変化率により評価した P1NP 濃度は、用量依存的に増加した。ロモソズマブ 1、3 及び 5 mg/kg を投与された日本人被験者におけるベースラインからの最大平均増加率はそれぞれ 59%、103%及び 196%であり、3 mg/kg を投与された非日本人被験者では 164%であった（図 52 及び表 18）。3 mg/kg 投与後の P1NP の最大平均変化率は、非日本人被験者で日本人被験者より大きいようにみえるが、3 mg/kg 投与群の日本人と非日本人被験者の個々の変化率ー時間プロファイル（図 53）からロモソズマブによる P1NP の変動に重複とばらつきが示されている。したがって、骨形成マーカーP1NP の増加の程度及び期間に関して、この用量では日本人と非日本人の閉経後女性との間で顕著な差はないと考えられる。さらに、20090378 試験で 3 mg/kg を投与した日本人被験者におけるベースラインからの平均変化率の最大値は、20060220 試験の被験者でみられたものと同様であった。

図 52　投与群別の P1NP のベースラインからの経時的な平均変化率（20090378 試験）



P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; SC = subcutaneous.

Source: Figure 10-1 from Study 20090378.

表 18　P1NP に関して、ベースライン、最高値及びベースラインから最高値までの絶対変化量と、ベースラインから最高値までの変化率の平均値（±標準誤差）の要約（20090378 試験）

			P1NP (µg/L)				
Subjects	Dose Group	N	Baseline	Peak	Study Day of Peak	Absolute Change from Baseline at Peak	% Change from Baseline at Peak
Japanese	Placebo	6	44.20 (6.85)	76.40 (23.40)	85	16.95 (7.95)	26.85 (6.39)
	1 mg/kg	6	62.72 (8.45)	101.82 (16.82)	12	39.10 (10.15)[a]	59.23 (12.21)
	3 mg/kg	6	48.97 (5.79)	97.00 (10.70)	22	48.03 (7.81)[b]	102.57 (18.26)
	5 mg/kg	6	41.92 (6.71)	128.38 (26.38)	22	86.47 (20.03)[b]	196.37 (29.79)
Non-Japanese	Placebo	2	78.20 (6.10)	84.80 (8.00)	4	6.60 (1.90)	8.30 (1.78)
	3 mg/kg	4	58.83 (8.80)	148.05 (15.43)	22	89.23 (12.23)[b]	164.44 (35.58)

P1NP = procollagen type 1 N-propeptide.

[a] Significance of change from baseline for romosozumab relative to placebo $p < 0.05$.

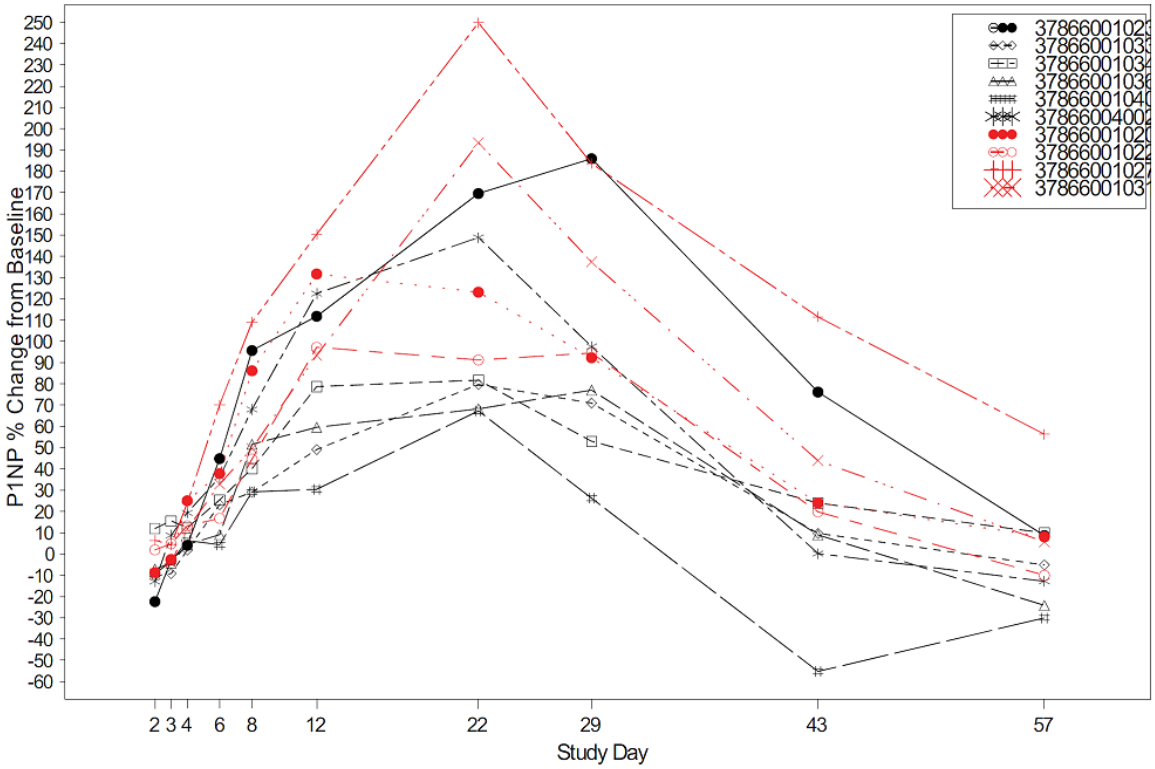
[b] Significance of change from baseline for romosozumab relative to placebo $p < 0.01$.

Note: All treated subjects = subjects who received ≥ 1 dose of romosozumab or placebo.

Note: At each scheduled post dose visit, change from baseline for romosozumab was compared with placebo using a mixed model.　Baseline value (last assessment before dose) was included as a covariate.

Source: Table 10-1 from Study 20090378.

図 53　ロモソズマブ 3 mg/kg の単回皮下投与後の P1NP のベースラインからの変化の個別値（20090378 試験）



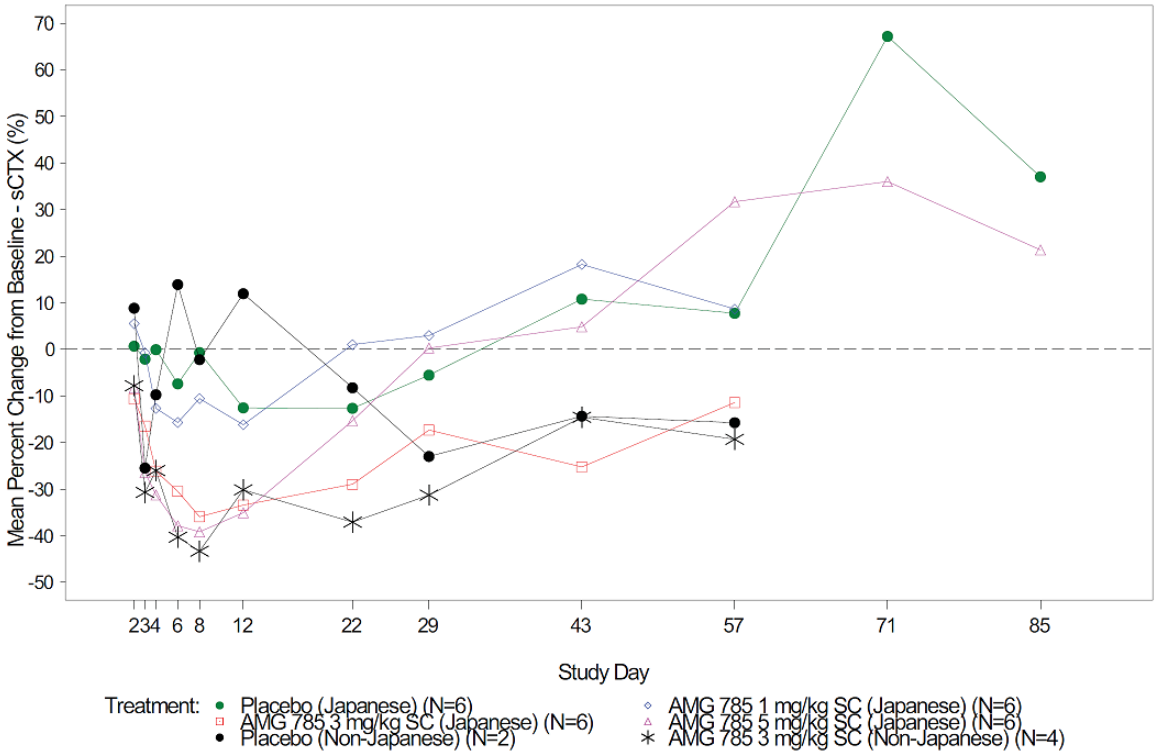
P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; SC = subcutaneous.

Japanese subjects are shown by black lines and non-Japanese subjects are shown by red lines.

Source:　Study 20090378.

日本人及び非日本人被験者においてロモソズマブ投与後の骨吸収マーカーsCTX 濃度は低下し（図 54）、その sCTX の低下は日本人と非日本人被験者で同程度であった（表 19）。

図 54　投与群別の、sCTX のベースラインからの経時的な平均変化率（20090378 試験）



SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.

Source:　Figure 10-3 from Study 20090378.

表 19　sCTX に関して、ベースライン、最低値、ベースラインから最低値までの絶対変化量と、ベースラインから最低値までの変化率の平均値（±標準誤差）の要約（20090378 試験）

			sCTX (ng/mL)				
Subjects	Dose Group		Baseline	Nadir	Study Day of Nadir	Absolute Change from Baseline at Nadir	% Change from Baseline at Nadir
Japanese	Placebo	6	614.00 (97.96)	533.50 (83.06)	22	−80.50 (17.17)	−12.64 (1.40)
	1 mg/kg	6	624.67 (100.12)	501.00 (79.52)	12	−123.67 (55.70)	−16.19 (7.36)
	3 mg/kg	6	509.83 (60.09)	323.83 (35.10)	8	−186.00 (27.47)[a]	−35.92 (1.94)
	5 mg/kg	6	409.67 (33.22)	244.00 (18.53)	8	−165.67 (30.50)[a]	−39.17 (5.13)
Non-Japanese	Placebo	2	694.00 (74.00)	511.00 (4.00)	3	−183.00 (78.00)	−25.46 (8.52)
	3 mg/kg	4	706.75 (26.83)	399.50 (71.61)	8	−307.25 (72.91)[a]	−43.32 (9.96)

sCTX = serum C-telopeptide.

[a] Significance of change from baseline for romosozumab relative to placebo $p < 0.05$.

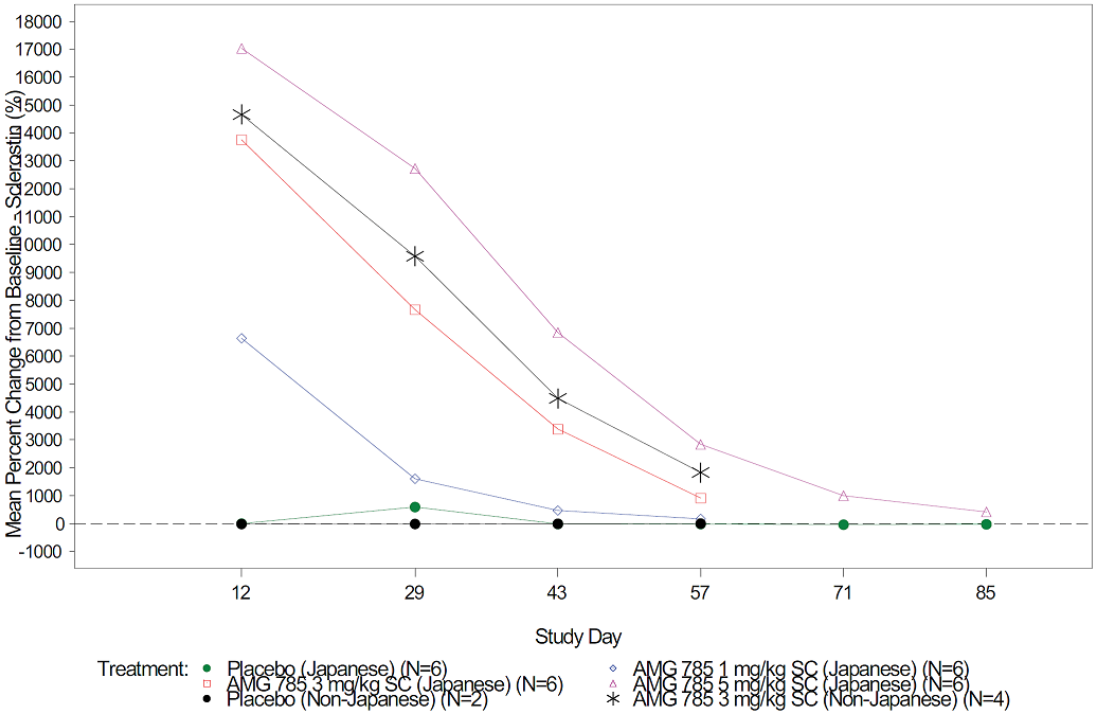
Note: All treated subjects = subjects who received ≥ 1 dose of romosozumab or placebo.

Note: At each scheduled post dose visit, change from baseline for romosozumab was compared with placebo using a mixed model.　Baseline value (last assessment before dose) was included as a covariate.

Source: Table 10-2 from Study 20090378.

日本人及び非日本人被験者においてロモソズマブ 3 mg/kg 投与後にスクレロスチン濃度は増加し、その後 Day 12 頃までに最高値に達し、Day 85 までにベースライン値まで減少した。スクレロスチンの変動は両集団で類似していた（図 55）。

図 55　投与群別の、スクレロスチンのベースラインからの経時的な平均変化率（20090378 試験）



SC = subcutaneous.

Source:　Figure 10-4 from Study 20090378.

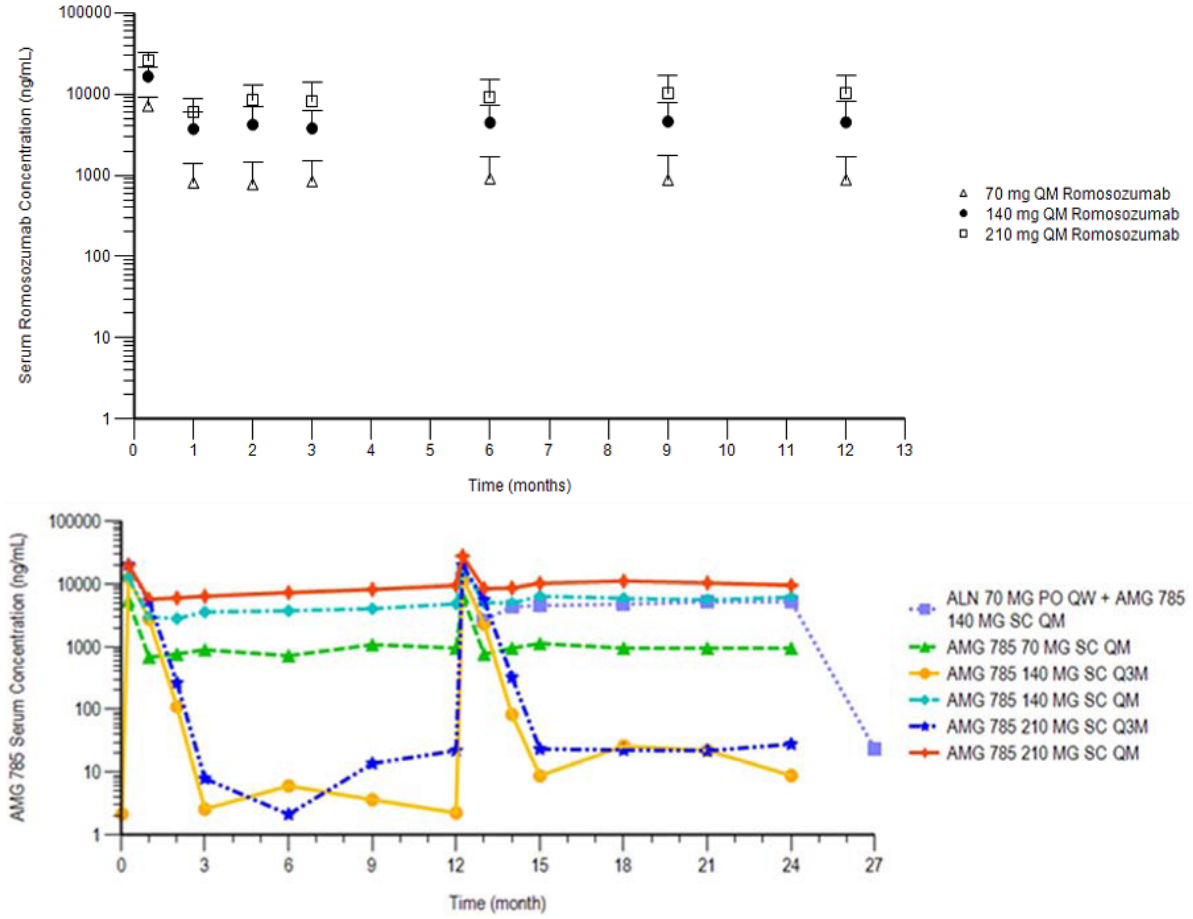
3.7.2　低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性におけるロモソズマブの用量－反応の類似性

第 II 相試験（20060326 及び 20101291 試験）では、ロモソズマブ 70 mg、140 mg 又は 210 mg を投与した閉経後女性において日本人集団とグローバル集団との間で、ロモソズマブの PK 及び PD の用量－反応プロファイルは類似していた（第 2.5 項）。

薬物動態

日本人集団及びグローバル集団の被験者にロモソズマブ 70 mg、140 mg 又は 210 mg を月 1 回皮下投与したとき、平均血清中濃度－時間プロファイルには日本人集団とグローバル集団とで重複がみられた（図 56）。初回投与後 1 週間では日本人集団の方がグローバル集団よりやや高濃度であったが、Month 12 における濃度は両集団で同程度であった（図 57 及び表 20）。したがって、用量－濃度プロファイルは日本人集団とグローバル集団の被験者で類似していた。

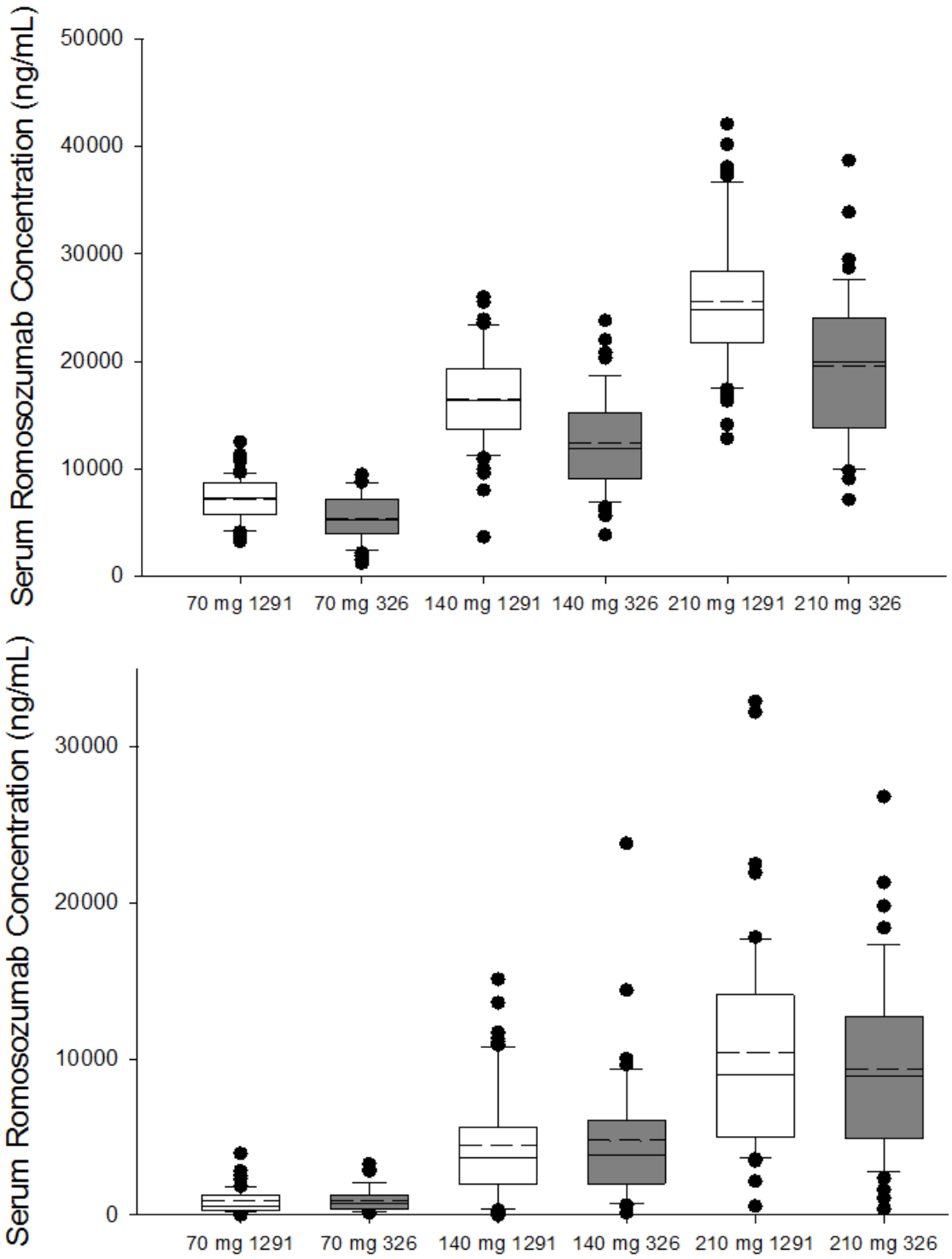
図 56　日本人集団（20101291 試験、上図）及びグローバル集団の被験者（20060326 試験、下図）におけるロモソズマブ投与後の平均（SD）血清中濃度－時間プロファイル



ALN = alendronate; Q3M = every 3 months; QM = once monthly; SC = subcutaneous.

Source:　Figure 11-1 from Study 20101291 and Figure 11-1 from Study 20060326.

図 57　用量別の日本人集団（20101291 試験）及びグローバル集団（20060326 試験）の被験者における Week 1（上図）並びに Month 12（下図）のロモソズマブ濃度（ng/mL）



M12 = month 12; Wk = week.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top). Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20101291 and Study 20060326.

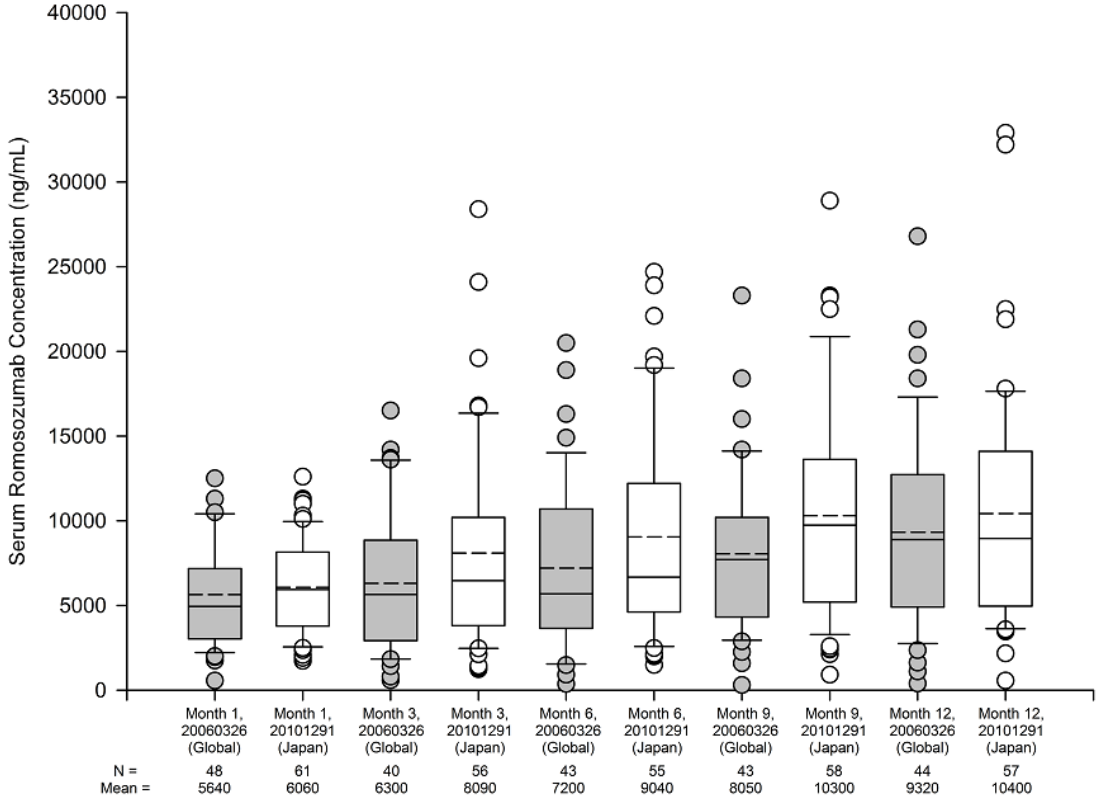
表 20　第 II 相試験（20101291 及び 20060326 試験）での日本人集団及びグローバル集団の被験者におけるピーク時（Week 1）及びトラフ時（Month 12）の血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）

Parameter	70 mg		140 mg		210 mg	
	Japanese	Global	Japanese	Global	Japanese	Global
Study	20101291	20060326	20101291	20060326	20101291	20060326
Peak (D1+1 Wk)						
N	63	49	63	48	62	49
Mean	7150	5350	16500	12400	25600	19600
SD	2070	2130	4410	4460	6570	6690
Min	3220	1170	3630	3830	12800	7110
Median	7280	5170	16400	11900	24800	19900
Max	12500	9450	26000	23800	42100	38700
CV%	28.9	39.9	26.8	36.0	25.6	34.1
Trough (Month 12)						
N	54	36	62	42	57	44
Mean	884	943	4500	4770	10400	9320
SD	772	784	3580	4250	6620	5660
Min	0	132	0	145	563	391
Median	591	738	3700	3820	8950	8890
Max	3950	3270	15100	23800	32900	26800
CV%	87.3	83.1	79.5	89.0	63.5	60.8

CV% = percent coefficient of variation; D1 = day 1; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; Wk = week.
Source: Table 11-1 from Study 20101291 and Appendix 16.1.13.1 Table 3-1-1, Table 3-1-2, and Table 3-1-3 from Study 20060326.

ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与された低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性の日本人集団（20101291 試験）（体重中央値［最小値、最大値］：49［33、70］kg）又はグローバル集団（20060326 試験）（63［45、95］kg）のトラフ濃度を図 58 に示す。日本人集団の被験者における平均 C_{trough} 値は、グローバル集団の被験者よりも約 20%高く、これはおそらく体重の差によるものと考えられた。このような差にもかかわらず、P1NP 及び sCTX のベースラインから Month 1 あるいは Week 1 までの変動は両集団の間で同程度であった（表 21 及び表 22）。

図 58　ロモソズマブ 210 mg 投与後の日本人集団及びグローバル集団の被験者における
ロモソズマブのトラフ濃度（20060326 及び 20101291 試験）



M = month

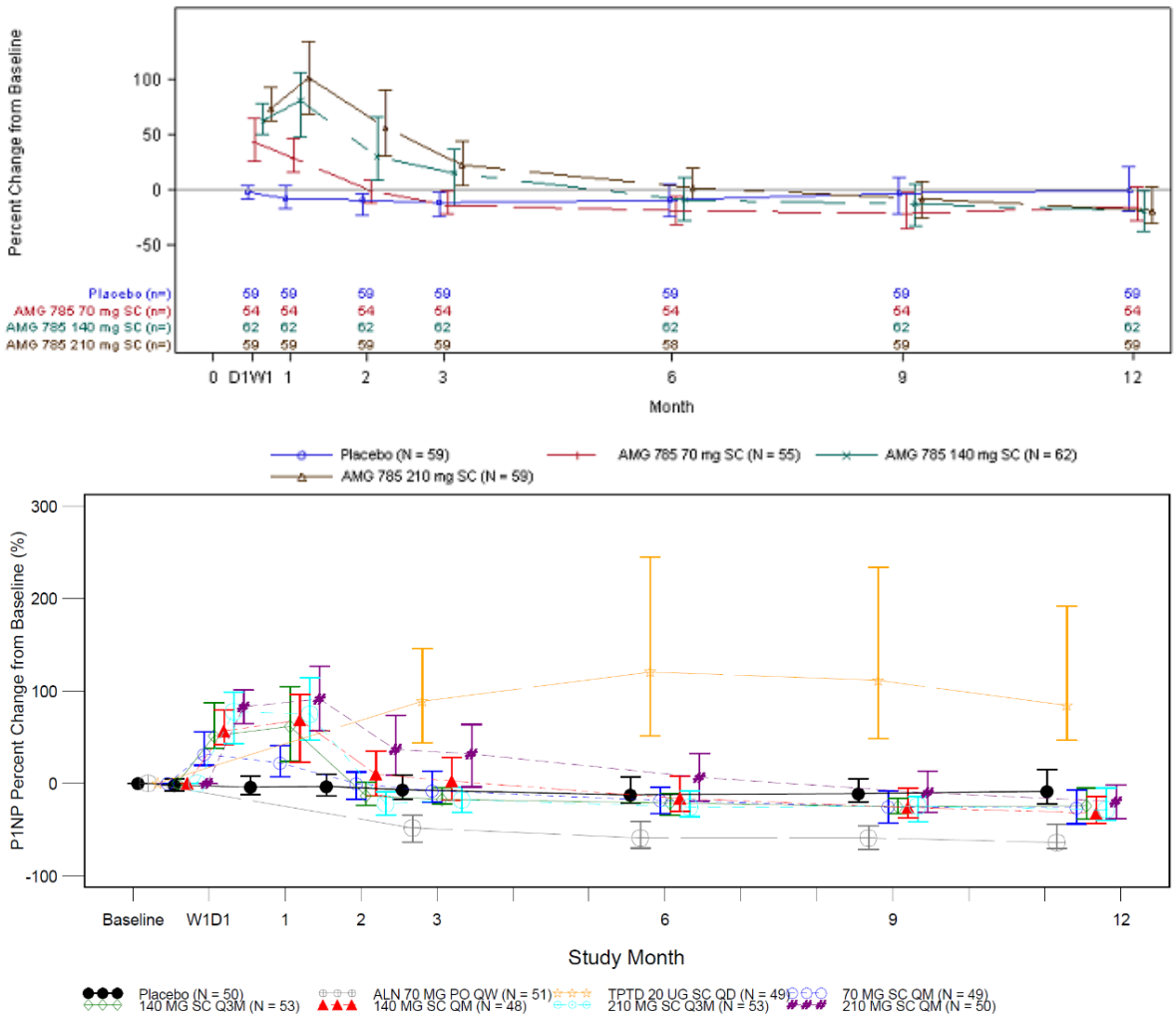
Note: Boxes display mean (dahsed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

薬力学

ロモソズマブ 70 mg、140 mg 及び 210 mg を月 1 回投与後、骨形成マーカーである P1NP、BSAP 及び OC 並びに骨吸収マーカーsCTX の血清中濃度は、日本人集団とグローバル集団との間で重複していた。ロモソズマブ投与後の P1NP の経時的なベースラインからの変化率は日本人集団とグローバル集団との間で同程度であり、その用量－反応プロファイルも類似していた（図 59、表 21、図 60）。BSAP（図 61）及び OC（図 62）の結果は、P1NP と類似していた。様々な用量のロモソズマブを投与したとき、sCTX のベースラインからの経時的な変化率は日本人集団とグローバル集団の被験者で同程度であった（図 63 及び表 22）。

図 59 日本人集団（20101291 試験、上図）及びグローバル集団の被験者（20060326 試験、下図）におけるベースラインから各来院時までの P1NP 変化率の中央値（四分位範囲）



ALN = alendronate; D = day; N = number of subjects; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PO = orally; Q3M = every 3 months; QD = every day; QM = once monthly; QW = weekly; SC = subcutaneous; TPTD = teriparatide; W = week.

Note: Vertical lines represent interquartile range.

Source: Figure 10-1 from Study 20101291 and Figure 10-4 from Study 20060326.

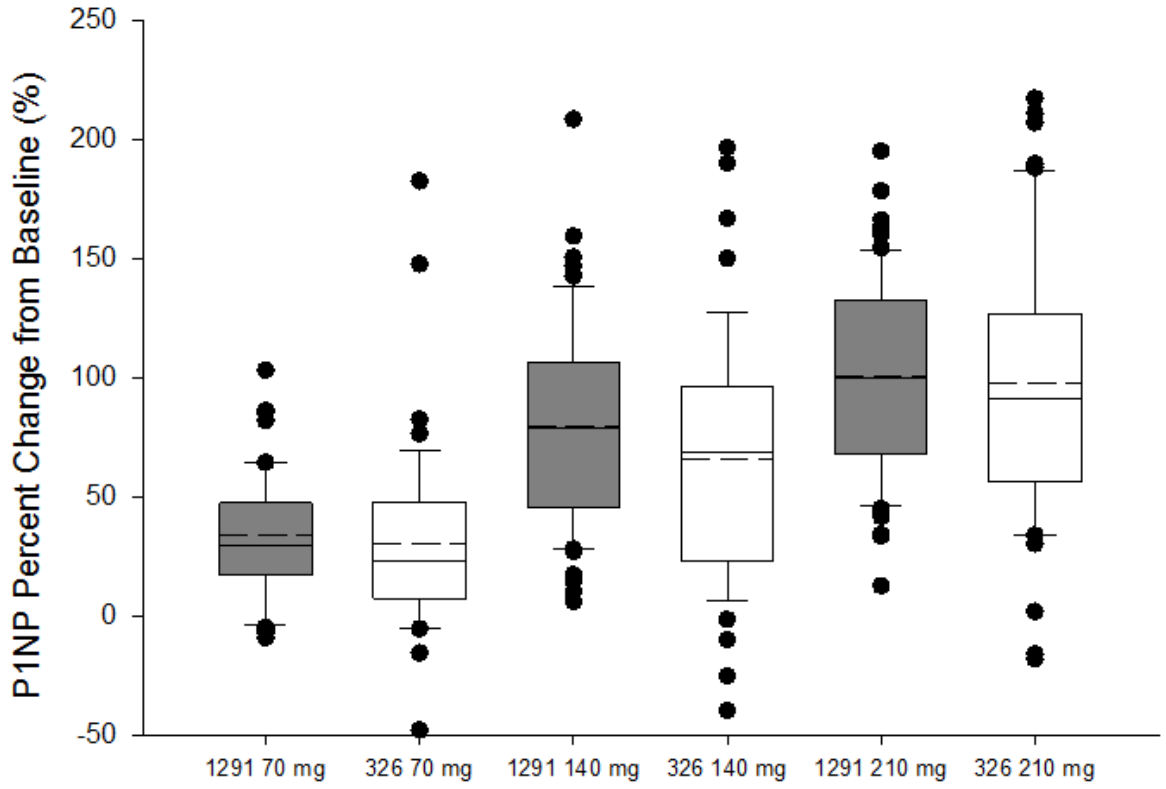
表 21 第 II 相試験での日本人集団（20101291 試験）及びグローバル集団（20060326 試験）の低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後被験者における P1NP のベースラインからの変化率の最高値（Month 1）

Parameter	70 mg		140 mg		210 mg	
	Japanese	Global	Japanese	Global	Japanese	Global
Study	20101291	20060326	20101291	20060326	20101291	20060326
N	54	48	62	48	59	50
Mean	32.2	30.4	79.8	65.4	101.6	97.7
SD	22.9	38.8	41.7	51.8	41.1	56.8
Median	28.5	23.2	80.4	68.6	101.1	91.2
Q1, Q3	17.1, 47.3	7.14, 47.5	45.2, 106.5	23.4, 96.5	67.7, 132.7	56.3, 126.8
Min, Max	−32.0, 121	−48.1, 182.5	6.0, 208	−40.0, 196	12.0, 195	−18.0, 217

CV% = percent coefficient of variation; M1 = month 1; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; Wk = week.

Source: Study 20101291 and Study 20060326.

図 60　日本人集団（20101291 試験）及びグローバル集団の被験者（20060326 試験）における
ロモソズマブ投与後の P1NP のベースラインからの変化率の最高値（Month 1）

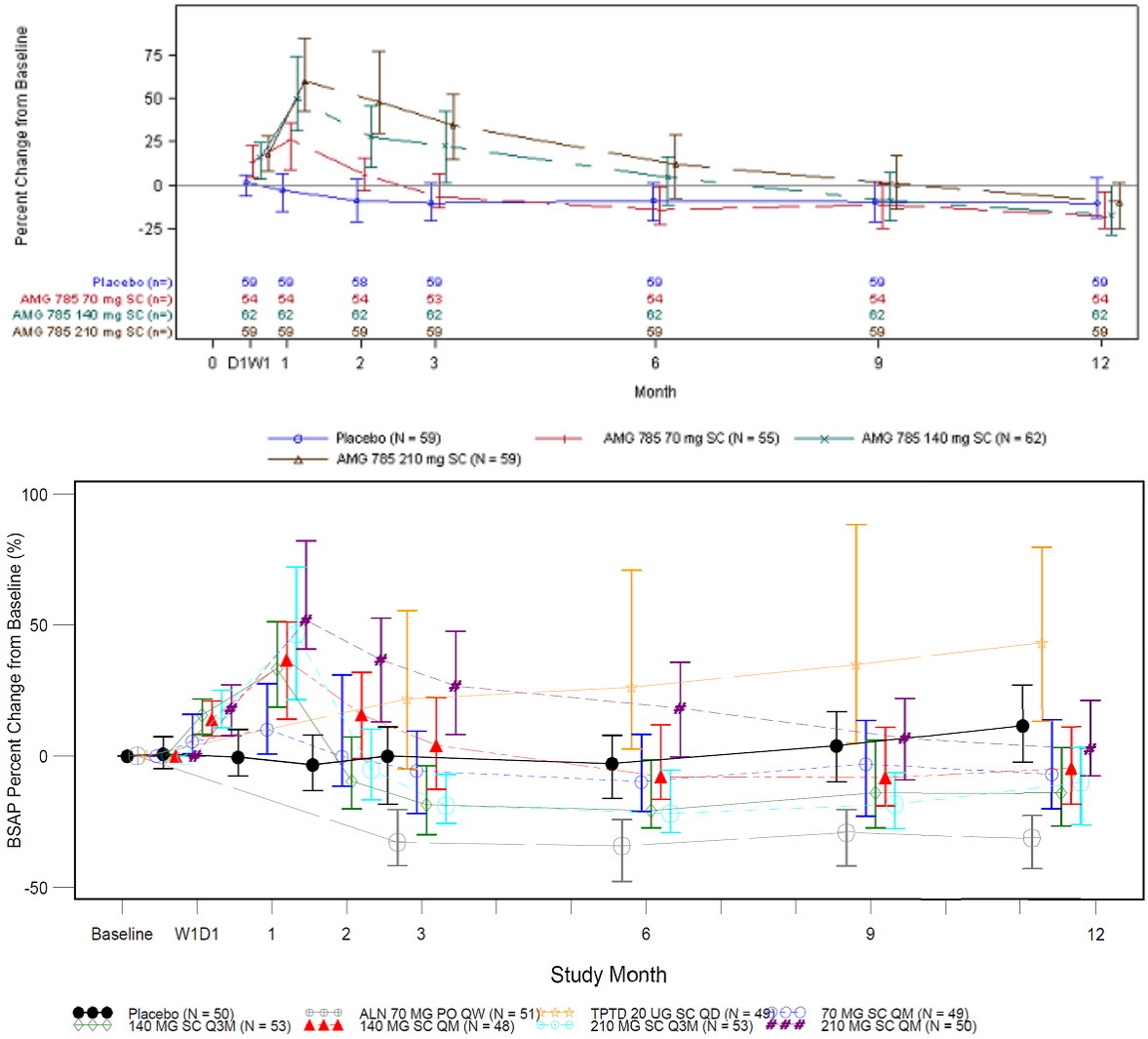


M1 = month 1; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top). Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20101291 and Study 20060326.

図 61　日本人集団（20101291 試験、上図）及びグローバル集団の被験者（20060326 試験、下図）におけるベースラインから各来院時までの BSAP 変化率の中央値（四分位範囲）

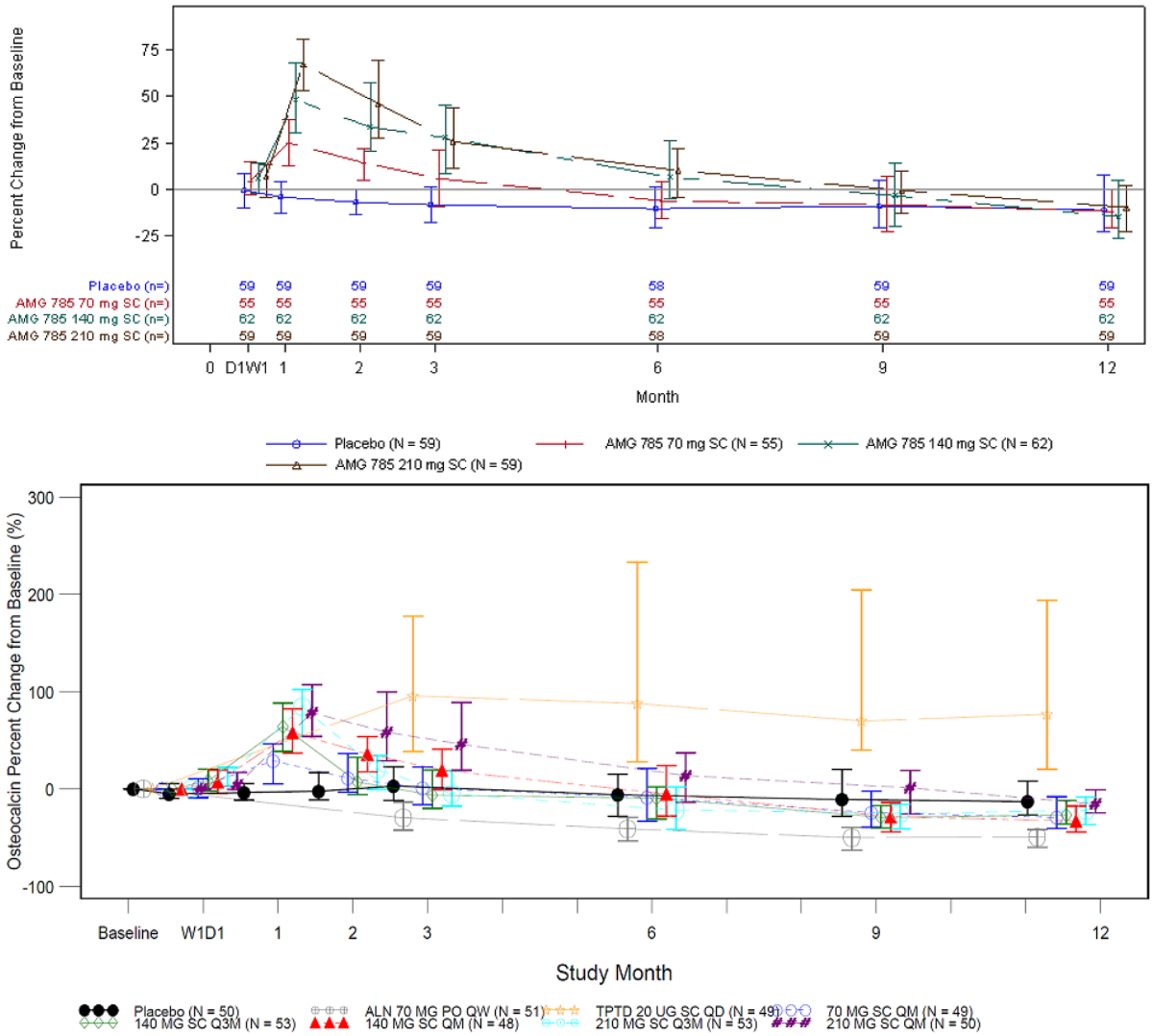


ALN = alendronate; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; D = day; N = number of subjects; PO = orally; Q3M = every 3 months; QD = every day; QM = once monthly; QW = weekly; SC = subcutaneous; TPTD = teriparatide; W = week.

Note: Vertical lines represent interquartile range.

Source: Figure 10-2 from Study 20101291 and Figure 10-6 from Study 20060326.

図 62　日本人集団（20101291 試験、上図）及びグローバル集団の被験者（20060326 試験、下図）におけるベースラインから各来院時までのオステオカルシン変化率の中央値（四分位範囲）

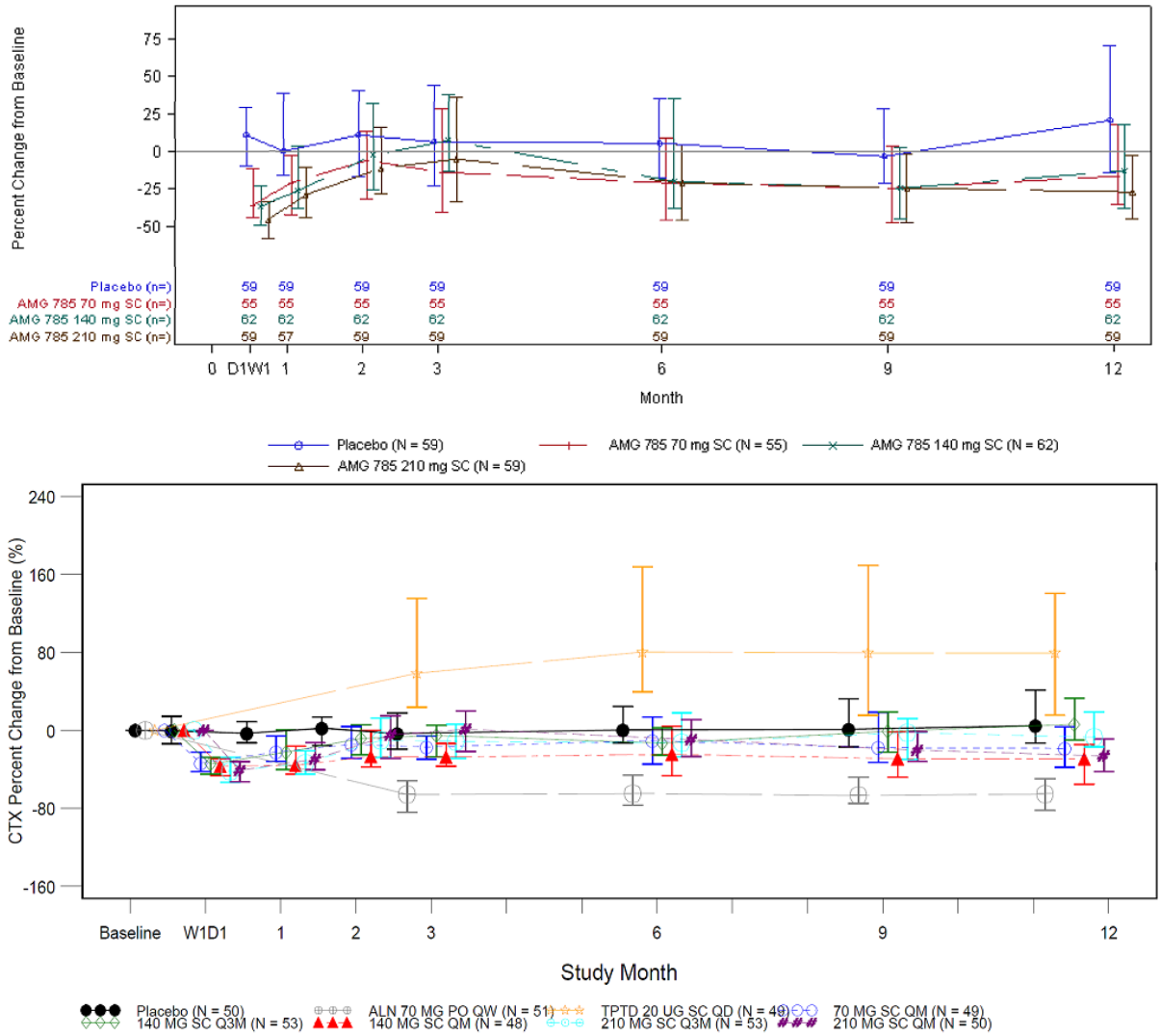


ALN = alendronate; D = day; N = number of subjects; PO = orally; Q3M = every 3 months; QD = every day; QM = once monthly; QW = weekly; SC = subcutaneous; TPTD = teriparatide; W = week.

Note: Vertical lines represent interquartile range.

Source: Figure 10-3 from Study 20101291 and Figure 10-5 from Study 20060326.

図 63　日本人集団（20101291 試験、上図）及びグローバル集団の被験者（20060326 試験、下図）におけるベースラインから各来院時までの sCTX 変化率の中央値（四分位範囲）



ALN = alendronate; CTX = C-telopeptide; D = day; N = number of subjects; PO = orally; Q3M = every 3 months; QD = every day; QM = monthly; QW = weekly; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide; TPTD = teriparatide; W = week.

Note: Vertical lines reprenset interquartile range.

Source: Figure 10-4 from Study 20101291 and Figure 10-7 from Study 20060326.

表 22　日本人集団（20101291 試験）及びグローバル集団（20060326 試験）の低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後被験者における sCTX のベースラインからの変化率の最低値（Week 1）

Parameter	70 mg		140 mg		210 mg	
	Japanese	Global	Japanese	Global	Japanese	Global
Study	20101291	20060326	20101291	20060326	20101291	20060326
N	55	49	62	48	59	50
Mean	−28.0	−31.8	−32.1	−36.5	−42.0	−41.8
SD	25.8	15.2	32.8	15.0	25.4	16.9
Median	−36.5	−33.7	−37.2	−36.8	−45.6	−41.1
Q1, Q3	−44.5, −11.3	−42.2, −22.4	−49.5, −23.1	−46.2, −29.2	−57.9, −33.3	−52.5, −32.1
Min, Max	−68.0, 42.0	−58.0, 3.00	−87.0, 132	−67.0, 4.00	−77.0, 47.0	−80.0, 10.0

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; sCTX = serum C-telopeptide; Wk = week.

Source: Table 14-4.5.4 from Study 20101291 and Table 14p-4.1.6 from Study 20060326.

3.7.3 第 III 相試験（20070337 及び 20110174 試験）における用量－反応の類似性

20070337 試験には、PK、骨代謝マーカー及びバイオマーカー、前腕及び全身の DXA と HR-pQCT、腰椎及び大腿骨近位部の DXA、骨生検、カルシウム、聴力、変形性関節症、薬理遺伝学、血清中 iPTH 及び尿中カルシウムを評価する 10 種のサブスタディが含まれた。しかし、いずれのサブスタディにも日本人被験者は組み入れられていなかったため、20070337 試験については PK 及び骨代謝マーカーの類似性は解析できなかった。したがって、20070337 試験においてグローバル集団と日本人集団との比較は、20070337 試験の BMD 及び骨折に関するデータに基づいており、モジュール 2.7.3 に記述している。この概要には、20110174 試験における日本人及び非日本人男性のロモソズマブの PK、並びに骨代謝マーカーに及ぼすロモソズマブの効果についての比較を示す。

薬物動態

ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の血清中濃度は日本人と非日本人男性との間で同様であり、その平均値の差は 15%未満であった（表 23）。

表 23 日本人と非日本人の骨粗鬆症男性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後のロモソズマブ血清中濃度（ng/mL）（20110174 試験）

Population (body weight range)	Statistic	Romosozumab 210 mg SC QM Month 1[a]	Month 3[a]	Month 6[a]	Month 12
Japanese (45.9 – 74.8 kg)	N	17	16	17	14
	Mean	6960	8720	8670	9720
	SD	1830	3720	3760	4130
	Min	4340	2190	2730	3520
	Median	6720	8740	9140	9930
	Max	9700	16600	17300	15800
	CV%	26.2	42.6	43.4	42.5
Non-Japanese (44.6 – 114 kg)	N	134	125	110	109
	Mean	6090	7790	7780	8930
	SD	3290	4980	5340	5690
	Min	611	74.7	660	497
	Median	5270	6720	6510	7760
	Max	15700	25700	28000	28700
	CV%	54.0	63.9	68.7	63.7

CV% = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects.

[a] Data are reported for the predose sample.

Note: Concentrations are presented in units of ng/mL.

Note: Data are presented to 3 significant figures, except for CV%, which is presented to 1 decimal place, and N, which is presented as an integer.

Source: \\filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\J-NDA Supplemental TFLs\AMG 785 AUEC P1NP and sCTX _ Japan Additions.phxproj.

薬力学

ロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与した日本人男性における骨形成マーカーP1NP のベースラインから Month 1 までの平均変化率は、非日本人男性に比べわずかに高かったが、数値の範囲は日本人被験者と非日本人被験者で重複していた（表 24）。sCTX のベースラインから Month 1 までの平均変化率は、日本人と非日本人男性で同程度であった（表 24）。

表 24　日本人と非日本人男性における P1NP 及び sCTX のベースラインから Month 1 までの変化率の要約（20110174 試験）

Statistic	Japanese Men	Non-Japanese Men
P1NP Percent Change from Baseline		
N	18	139
Mean	120.4	91.6
SD	46.1	60.4
Median	117	83.8
Min, Max	50.7, 223	−31.6, 329
sCTX Percent Change from Baseline		
N	18	137
Mean	−23.4	−26.6
SD	35.8	25.4
Median	−30.5	−32.8
Min, Max	−67.9, 90.1	−66.5, 70.4

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; sCTX = serum C-telopeptide.

Note: Body weight range was 45.9 to 74.8 kg for Japanese men and 44.6 to 114 kg for non-Japanese men.

Source: \\filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\J-NDA Supplemental TFLs\AMG 785 AUEC P1NP and sCTX _ Japan Additions.phxproj.

3.7.4　母集団薬物動態及び薬力学解析

日本人被験者 208 例と非日本人被験者 1242 例を含めた PPK 解析から、日本人被験者は非日本人被験者に比べてクリアランスが 11%高いことが示された。シミュレーションで人種を唯一の因子とみなしたとき、日本人被験者で予測される AUC は非日本人よりも 10%低かった（第 3.6.1 項）。これにより、PK/PD モデルに基づき予測される BMD 増加の差は、10%未満になると考えられる（第 3.6.3 項、図 48）。この差は臨床的に重要とは考えられず、人種に基づく用量調整は不要と考えられる。

3.7.5　結論

健康被験者又は低 BMD 若しくは骨粗鬆症の被験者の日本人集団とグローバル集団との間の PK 及び PD（P1NP 及び sCTX）の詳細な比較から、ロモソズマブの用量ー反応プロファイルは日本人集団とグローバル集団で類似していることが示された。したがって、グローバル開発プログラムにおける種々の試験の比較及び解析の結果（第 3.1 項～第 3.6 項）は、日本人被験者にも適用できると考えられる。また、この類似性により、モジュール 2.7.1 で論じている生物学的同等性試験も参照できると考えられる。さらに、この類似性は、20070337 及び 20110174 試験における全体集団と日本人集団との間の一貫性を強く支持すると考えられる。モジュール 2.7.3 には、有効性に関する日本人集団とグローバル集団との比較を示している。

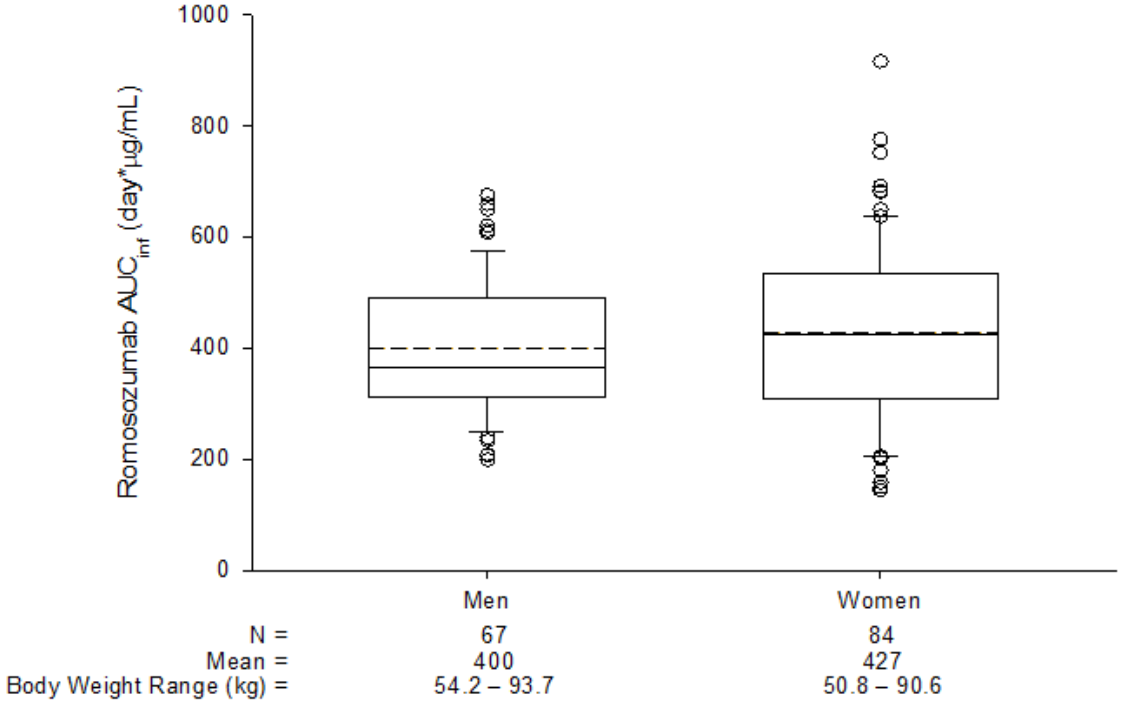
3.8 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する性別の影響

20[redacted]1180、20[redacted]0277、20070337、20110174 及び 20101291 試験に組み入れられた男女へのロモソズマブの投与に基づき、男性及び女性から得られた PK 及び PD データを詳細に比較した。健康な男女における性別の影響を第 3.8.1 項に、骨粗鬆症のグローバル集団における性別の影響を第 3.8.2 項に、骨粗鬆症の日本人集団における性別の影響を第 3.8.3 項に、母集団解析により評価したロモソズマブの PK に対する性別の影響を第 3.8.4 項に示す。

3.8.1 健康な男女における性別の影響

男性及び女性に 210 mg 単回投与後のロモソズマブ曝露量を図 64 に示す（20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）。ロモソズマブ投与後のベースラインからの P1NP 及び sCTX 濃度の変化を、男女別に表 25 に示す。

図 64 男女別のロモソズマブ AUC（210 mg 投与，20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）



AUC = area under the curve; N = number of subjects.

Note: For Studies 20[redacted]0277 and 20[redacted]1180, PK parameter values from the 70-mg/mL cohort were used.

Note: Boxes display mean (dahsed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Plot Files\Romo Cross Study Analysis Plots.jnb

表 25　男女別の骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）のベースラインからの変化率（20[redacted]1180 及び 20[redacted]0277 試験）

Statistic	Men BW Median (Range): 79.0 (54.2–93.7) kg			Women BW Median (Range): 73.9 (50.8–90.6) kg		
	Week 1	Week 2	Month 1	Week 1	Week 2	Month 1
P1NP Percent Change from Baseline						
N	73	70	69	85	85	85
Mean	94.8	150	113	69.3	124	92.4
SD	64.1	70.5	66.8	29.6	51.3	49.0
sCTX Percent Change from Baseline						
N	73	70	69	85	85	85
Mean	−42.4	−45.7	−29.0	−39.1	−35.9	−24.0
SD	31.5	29.0	36.4	20.9	40.7	47.5

BMD = bone mineral density; BW = body weight; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; sCTX = serum C-telopeptide.

Note: For Studies 20[redacted]0277 and 20[redacted]1180, PK parameter values from the 70-mg/mL cohort were used.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

3.8.2　グローバル集団における性別の影響

薬物動態

ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与した女性（20070337 試験）及び男性（20110174 試験）における血清中ロモソズマブ濃度は、Month 12 において同程度であった（表 26 及び図 65）。男女における PK の詳細は、それぞれ 20070337 試験及び 20110174 試験の治験総括報告書に記述している。

表 26　第 III 相試験の骨粗鬆症の女性（20070337 試験）及び男性（20110174 試験）における Month 12 の血清中ロモソズマブ濃度（ng/mL）

Statistic	Women (Study 20070337)	Men (Study 20110174)
N	381	123
Mean	9780	9020
SD	6900	5530
Min	0.00	497
Median	8620	8010
Max	55900	28700
CV%	70.5	61.3

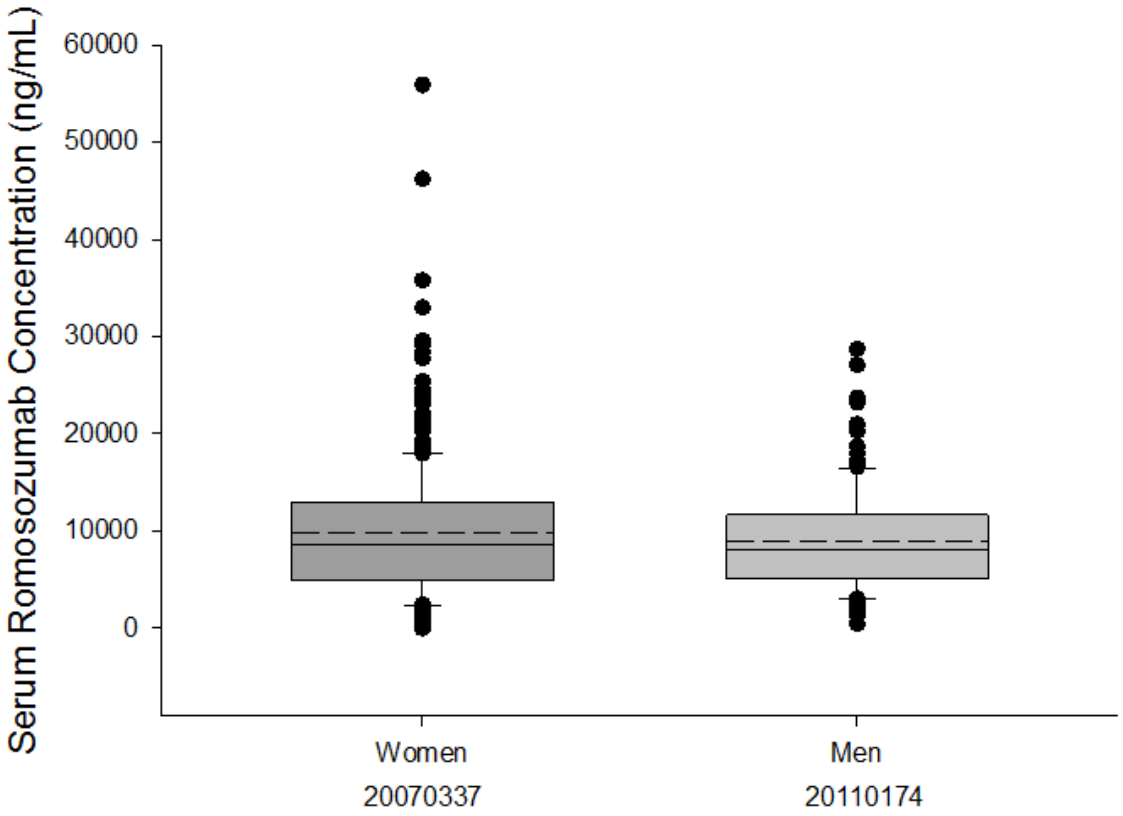
CV% = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects.

Note: body weight range was 37.5 to 96.9 kg for women and 44.6 to 114 kg for men.

Note: Concentrations are presented in units of ng/mL.　Data are presented to 3 significant figures for all summary statistics with the exception of CV%, which is presented to 1 decimal place, and N, which is presented as an integer.

Source: Table 11-3 from Study 20070337 and Table 11-1 from Study 20110174.

図 65　骨粗鬆症の女性（20070337 試験）及び男性（20110174 試験）にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後のトラフ濃度（Month 12）



QM = once monthly; SC = subcutaneous.

Note: Body weight range was 37.5 to 96.9 kg for women and 44.6 to 114 kg for men.

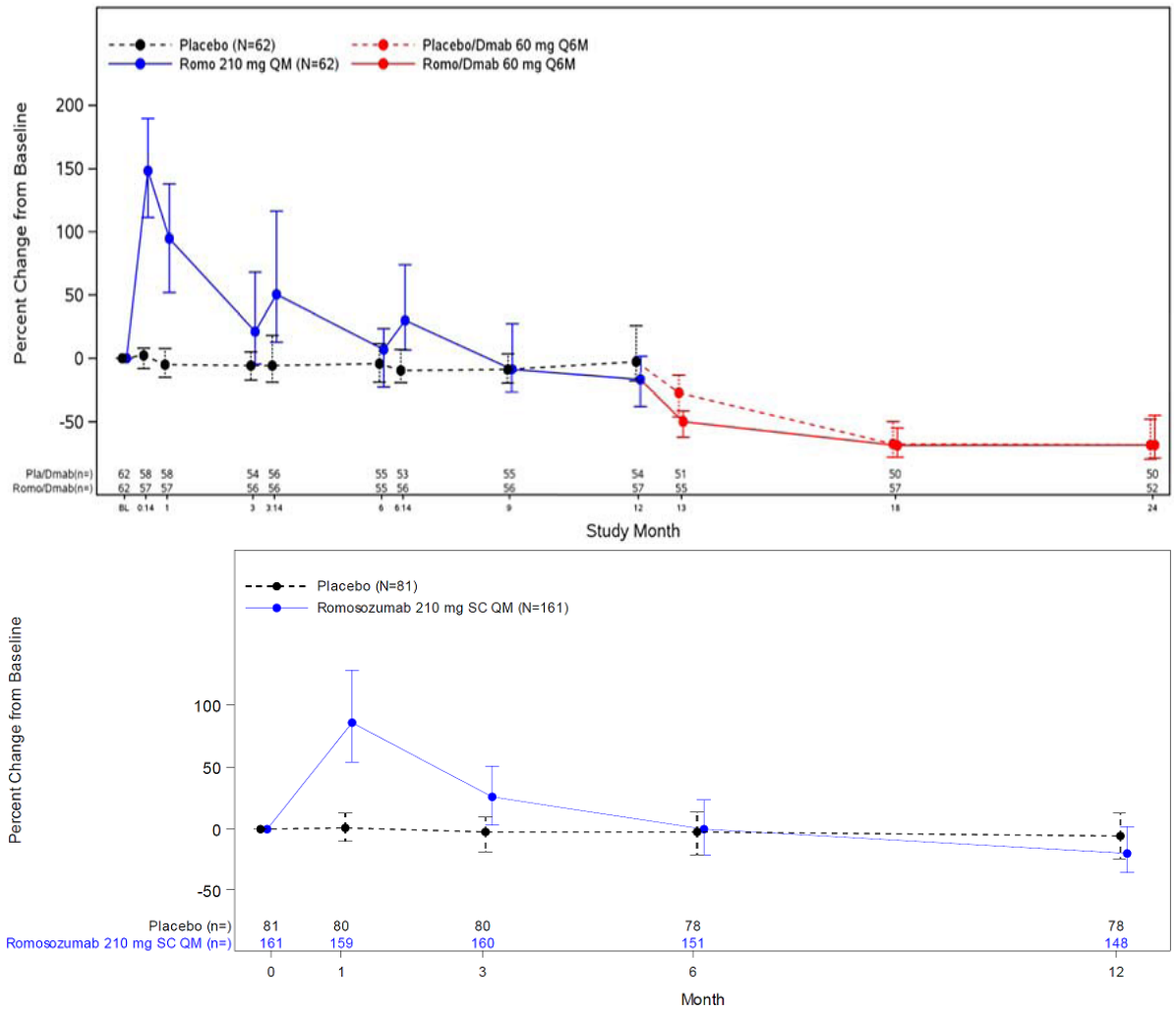
Note: Boxes display mean (dashed line), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top). Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20070337 and Study 20110174.

薬力学

ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与した女性（20070337 試験）及び男性（20110174 試験）における骨形成マーカーP1NP 濃度はプラセボ群に比べて高く、ベースラインからの変化は投与開始後 1 カ月以内と早期に最高値に達した（図 66）。Month 12 までの各時点における P1NP のベースラインからの変化率は男女間で類似していた（表 27 及び図 67）。さらに、プラセボと比較した P1NP のベースラインからの変化率も、男女間で類似していた。ロモソズマブ投与後の P1NP のベースラインからの変化率、並びに P1NP のベースラインからの変化率のプラセボとの差が、男女間で類似していることに加え、骨吸収マーカーsCTX のベースラインからの変化率、並びにベースラインからの変化率のプラセボとの差も、Month 12 まで男女間で類似していた（図 68 及び表 28）。

図 66　閉経後骨粗鬆症の女性（20070337 試験、上図）及び骨粗鬆症の男性（20110174 試験、下図）におけるベースラインから各来院時までの P1NP 変化率の中央値（四分位範囲）



N = number of subjects; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; Q6M = every 6 months; QM = monthly; SC = subcutaneous.
Note: Vertical lines represent interquartile range.
Source: Figure 10-3 from Study 20070337 and Figure 10-4 from Study 20110174.

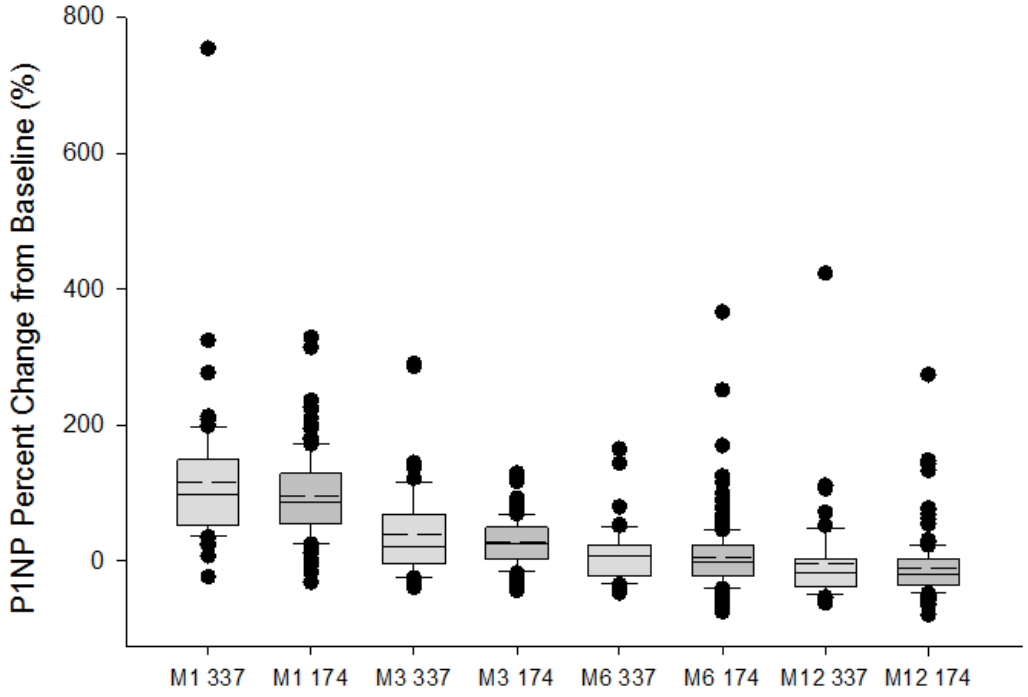
表 27　20070337 及び 20110174 試験の男女におけるベースラインから各来院時までの P1NP 変化率

	Statistic	Women 20070337	Men 20110174
Month 1	N	60	157
	Mean	116	94.9
	SD	107	59.5
	Median	98.7	85.8
	Min, Max	−23.4, 754	−31.6, 329
Month 3	N	56	159
	Mean	40.1	27.1
	SD	66.6	33.9
	Median	21.4	24.8
	Min, Max	−39.2, 290	−43.5, 129.3
Month 6	N	55	151
	Mean	7.47	5.97
	SD	40.5	51.2
	Median	7.07	−0.89
	Min, Max	−46.9, 165	−74.6, 366
Month 12	N	58	151
	Mean	−3.15	−11.4
	SD	68.2	42.5
	Median	−16.8	−19.4
	Min, Max	−61.9, 423	−79.4, 274

P1NP = procollagen type 1 N-propeptide.

Source:　Study 20070337 and Study 20110174.

図 67　女性（20070337 試験）及び男性（20110174 試験）におけるロモソズマブ投与後 Month 12 までの P1NP のベースラインからの変化率

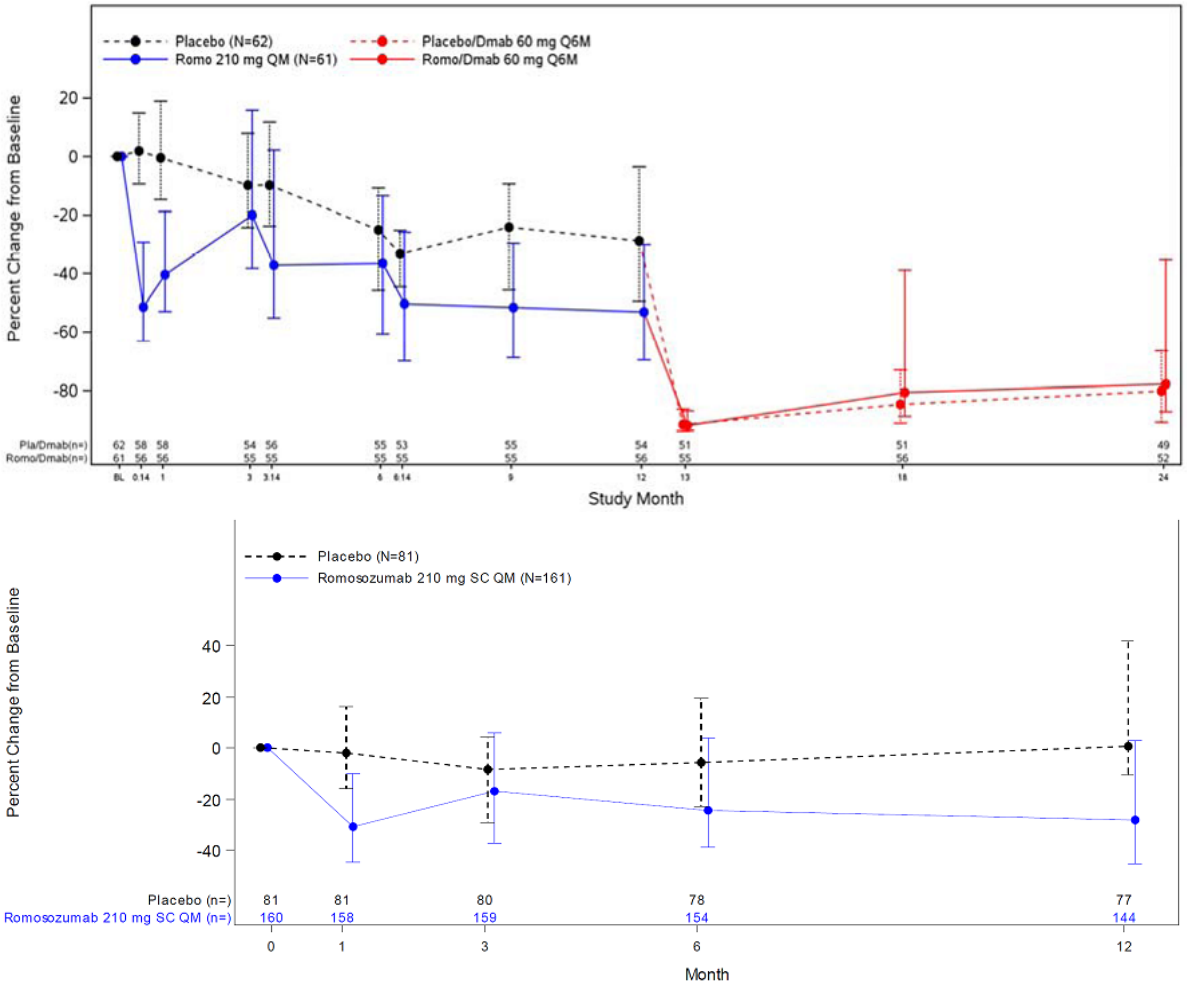


M1 = month 1; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top).　Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20070337 and Study 20110174.

図 68　閉経後骨粗鬆症の女性（20070337 試験、上図）及び骨粗鬆症の男性（20110174 試験、下図）におけるベースラインから各来院時までの sCTX 変化率の中央値（四分位範囲）



Q6M = every 6 months; QM = monthly; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.

Note: Vertical lines represent interquartile range.

Source: Figure 10-4 from Study 20070337 and Figure 10-5 from Study 20110174.

表 28　20070337 及び 20110174 試験の男女におけるベースラインから各来院時までの sCTX 変化率

	Statistic	Women 20070337	Men 20110174
Month 1	N	57	155
	Mean	−30.9	−26.2
	SD	33.2	26.7
	Median	−41.1	−32.4
	Min, Max	−82.4, 72.2	−67.9, 90.1
Month 3	N	55	158
	Mean	3.54	−10.4
	SD	87.4	39.4
	Median	−20.0	−16.5
	Min, Max	−82.4, 488	−73.5, 227
Month 6	N	54	154
	Mean	−26.4	−11.5
	SD	56.6	45.7
	Median	−35.9	−24.2
	Min, Max	−85.6, 267	−86.4, 197
Month 12	N	57	148
	Mean	−36.5	−16.1
	SD	66.1	40.9
	Median	−53.0	−27.9
	Min, Max	−93.7, 270	−88.2, 118

sCTX = serum C-telopeptide.

Source:　Study 20070337 and Study 20110174.

3.8.3　日本人集団における性別の影響

薬物動態

グローバル集団において男女の PK が同程度であったことと同様に、ロモソズマブ投与後の日本人の男女の PK は類似していた（表 29 及び図 69）。日本人女性と日本人男性の濃度ー時間プロファイルは、それぞれ 20101291 試験と 20110174 試験に示されている。

表 29　ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の日本人女性（20101291 試験）及び日本人男性（20110174 試験）における Month 12 でのトラフ濃度（ng/mL）

Statistic	Japanese Women (Study 20101291)	Japanese Men (Study 20110174)
N	57	14
Mean	10400	9720
SD	6620	4130
Min	563	3520
Median	8950	9930
Max	32900	15800
CV%	63.5	42.5

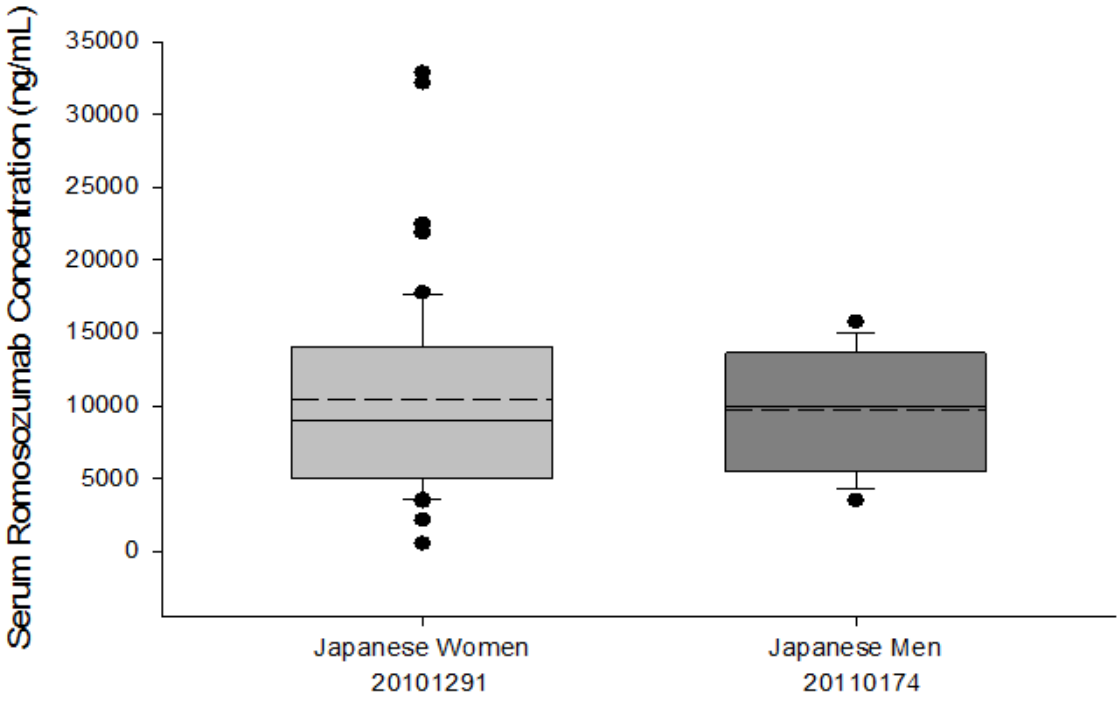
CV% = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects.

Note: Body weight range was 32.5 to 70.4 kg for Japanese women and 45.9 to 74.8 kg for Japanese men.

Note: Concentrations are presented in units of ng/mL.　Data are presented to 3 significant figures for all summary statistics with the exception of CV%, which is presented to 1 decimal place, and N, which is presented as an integer.

Source: Table 11-1 from Study 20101291 and Study 20110174 Primary Analysis Report.

図 69　ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の日本人女性（20101291 試験）及び日本人男性（20110174 試験）における Month 12 でのトラフ濃度



QM = monthly; SC = subcutaneous.

Note: Body weight range was 32.5 to 70.4 kg for Japanese women and 45.9 to 74.8 kg for Japanese men.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top). Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20101291 and Study 20110174.

薬力学

日本人の男女にロモソズマブを投与した後、P1NP 濃度は増加し、男女で同様の期間、ベースラインを超えて維持された。また、Month 12 までの各時点における P1NP のベースラインからの平均変化率は、日本人男性と日本人女性で重複していると考えられ、ベースラインからの変化は日本人男性の方が大きかった（表 30 及び図 70）。ロモソズマブ投与後の P1NP のベースラインからの変化率が男女間で類似していることに加え、骨吸収マーカーsCTX のベースラインからの変化率も、Month 12 まで日本人男女間で類似していた（表 31 及び図 71）。

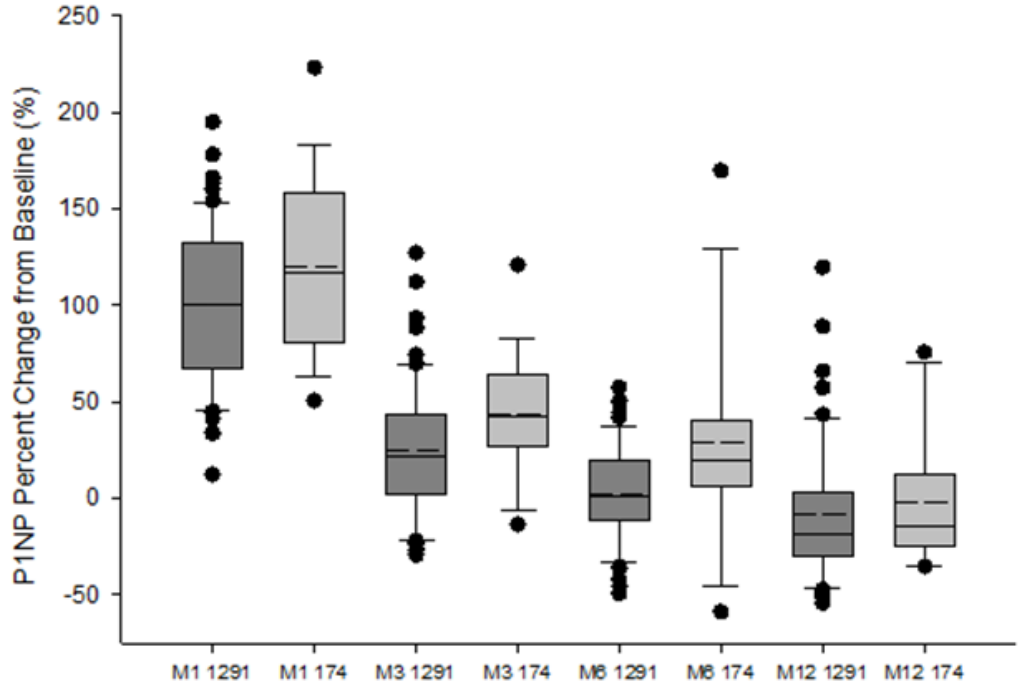
表 30　ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の日本人女性（20101291 試験）及び日本人男性（20110174 試験）の P1NP のベースラインからの変化率

	Statistic	Japanese Women 20101291	Japanese Men 20110174
Month 1	N	62	18
	Mean	100	120
	SD	40.8	46.1
	Median	99.9	117
	Min, Max	12.5, 195	50.7, 223
Month 3	N	60	18
	Mean	24.6	43.5
	SD	33.8	31.8
	Median	21.8	42.5
	Min, Max	−29.3, 127	−13.5, 121
Month 6	N	58	18
	Mean	2.42	29.0
	SD	24.8	55.8
	Median	1.44	19.3
	Min, Max	−49.4, 57.4	−58.8, 170
Month 12	N	63	18
	Mean	−8.45	−2.20
	SD	34.9	34.9
	Median	−18.4	−14.3
	Min, Max	−54.2, 120	−35.3, 75.7

P1NP = procollagen type 1 N-propeptide.

Source:　Study 20101291 and Study 20110174.

図 70　ロモソズマブ 210 mg 投与後の日本人女性（20101291 試験）及び日本人男性（20110174 試験）における P1NP のベースラインからの変化率



M = month; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide.

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top).　Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20101291 and Study 20110174.

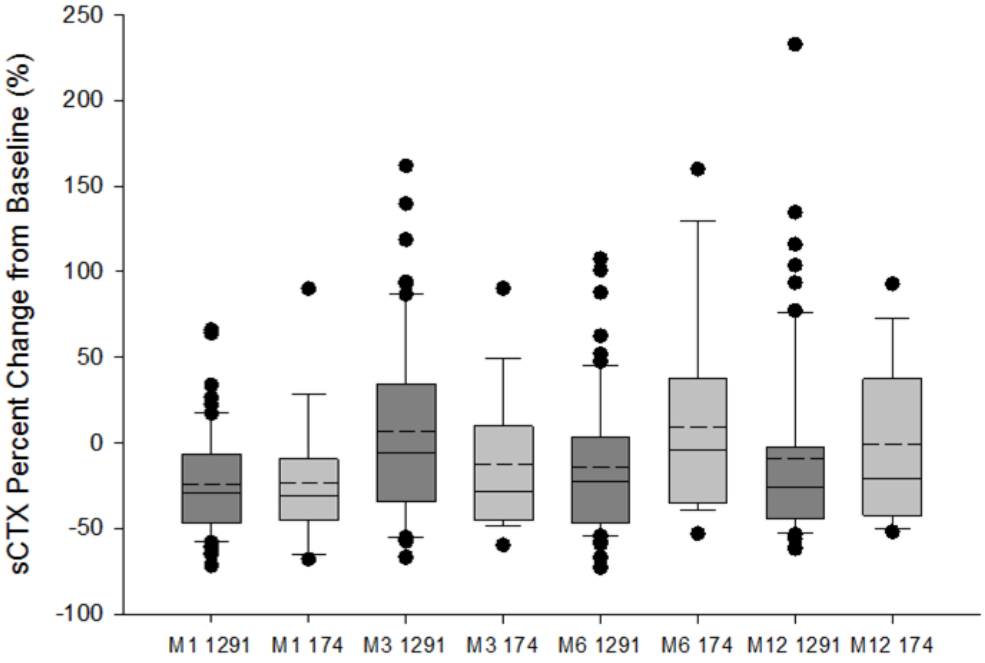
表 31　ロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の日本人女性（20101291 試験）及び日本人男性（20110174 試験）の sCTX のベースラインからの変化率

	Statistic	Japanese Women 20101291	Japanese Men 20110174
Month 1	N	60	18
	Mean	−23.8	−23.4
	SD	30.5	35.8
	Median	−29.6	−30.5
	Min, Max	−71.1, 66.2	−67.9, 90.1
Month 3	N	60	18
	Mean	7.05	−12.7
	SD	54.0	39.0
	Median	−5.58	−28.5
	Min, Max	−67.0, 162	−59.8, 90.3
Month 6	N	61	18
	Mean	−14.3	9.34
	SD	40.2	57.6
	Median	−22.4	−4.12
	Min, Max	−72.8, 108	−53.1, 160
Month 12	N	63	17
	Mean	−8.82	−1.03
	SD	54.6	47.7
	Median	−25.6	−20.7
	Min, Max	−61.9, 233	−51.9, 93.0

sCTX = serum C-telopeptide.

Source:　Study 20101291 and Study 20110174.

図 71　ロモソズマブ 210 mg を投与後の日本人女性（20101291 試験）及び日本人男性（20110174 試験）における sCTX のベースラインからの変化率



M = month; sCTX = serum C-telopeptide.

Note:

Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th percentile (bottom), and 75th percentile (top).　Whiskers represent the 10th percentile (bottom) and 90th percentile (top).

Source: Study 20101291 and Study 20110174.

3.8.4 母集団薬物動態及び薬力学解析

PPK 解析には女性 1452 例と男性 311 例が含まれ，これにより定常状態の AUC は同程度の体重をもつ男女で大きな差はないことが示された（第 3.6.1 項）。PPK 解析において性別はクリアランスと分布容積について共変量であったが，定常状態の推定曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の変動の典型的な被験者からの差は 20%以内であり、20110174 試験データによって確認された性別のクリアランスへの影響はロモソズマブの曝露に対して限定的であると考えられる。したがって，性別に基づく用量調整は不要である。

3.8.5 結論

健康被験者又は低 BMD 若しくは骨粗鬆症の被験者の日本人集団あるいはグローバル集団において、男女間の PK 及び PD データの詳細な比較から、ロモソズマブの PK 及び PD は男女間で類似していることが示された。したがって女性で認められた有効性、特に閉経後女性で統計学的に確認された骨折の発生抑制効果は、骨粗鬆症の男性においても期待することができる。さらに、日本人集団とグローバル集団の女性では有意な人種差はなく（第 3.7 項）、男女にみられた類似性は、20110174 試験において全体集団と日本人集団との間の一貫性を強く支持すると考えられる。モジュール 2.7.3 には、有効性に関する男女間の比較が示されている。

4. 特別な試験

4.1 ロモソズマブの薬物動態及び薬力学に対する免疫原性の影響

第 I 相試験の被験者の合計 8.8%（73/832 例）及び PMO の女性を対象にした第 II 及び第 III 相試験の被験者の 19.9%（852/4289 例）において、1 回以上のロモソズマブ投与後に結合 ADA が発現した（モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report）。中和抗体は、第 I 相試験では被験者の 2.4%（20/832 例）に検出され、また、PMO の女性を対象にした第 II 及び第 III 相 PMO 試験では全被験者の 1.1%（46/4289 例）に検出された。ADA は通常、投与後 3 カ月まで検出されず、またロモソズマブの大半は 2 カ月以内に体内から消失することから、第 I 相試験においてロモソズマブの PK 曝露量は ADA により影響されないと考えられた。

20060326、20101291 及び 20070337 試験において低 BMD あるいは骨粗鬆症の閉経後女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回反復皮下投与後の定常状態におけるトラフ濃度を、結合抗体及び中和抗体の有無別に層別化した結果を表 32 及び表 33 に要約する。

全体として、これら 3 試験においてロモソズマブ 210 mg が投与された被験者における結合 ADA の発現率は、15.7%~23.8%であった。抗ロモソズマブ抗体を検出したとき、それらはおおむね投与後 3 カ月以降に検出された。平均値に基づくと、ロモソズマブの曝露量は結合 ADA により Month 3、Month 6 及び Month 9 において最大 25%減少すると思われた。Month 12 では ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の曝露量は同程度であった（平均値の差は約 10%）。ADA 陽性被験者の濃度は、ADA 陰性被験者の範囲内であった。さらに PPK 解析から、ADA はロモソズマブの PK に影響しないことが示された。

これら 3 試験でロモソズマブ 210 mg が投与された被験者における中和 ADA の発現率は、0.7%~2.0%であった。中和 ADA 陽性の被験者では、ADA 陰性の被験者に比べて曝露量が低いと思われた。しかし、中和 ADA が認められた被験者において Month 3、Month 6、Month 9 及び Month 12 の濃度はすべて、ADA 陰性の被験者の濃度の範囲内であった。抗ロモソズマブ抗体検査陽性であった一部の被験者においてロモソズマブ濃度が低いことが明らかとなったが、そのような被験者における BMD のベースラインからの変化率は、抗体陰性の被験者の範囲内であった（20101291 試験）。さらに、BMD の増加に対する影響を、結合 ADA 及び／又は中和 ADA 陽性の被験者において評価した（モジュール 2.7.3）。結合 ADA 陽性の被験者の安全性のプロファイル（過敏症、注射部位反応、自己免疫障害に関連した事象）は、ADA 陰性被験者と一致していた（モジュール 2.7.4 第 3.8 項）。

したがって、ADA は発現するものの、これはロモソズマブの有効性又は安全性に影響しないと考えられた。

20060326 試験では、最初にロモソズマブ、プラセボ又は実薬対照の 24 カ月間投与期を設け、その後デノスマブ又はプラセボによる 12 カ月間継続投与期間とし、さらに 12 カ月間のロモソズマブ再投与を行った。最初の 2 年間に ADA が発現した 13 例が、継続投与及び再投与期間にも参加し、4 年間 ADA を検査した。これら 13 例の Year 4 の平均 C_{trough} は、4 年間を通して ADA が検出されない被験者の曝露量に比べ、Month 6、Month 9 及び Month 12 で 26%~30%低かった（表 34）。曝露量はやや低下していたが、この濃度は ADA 陰性被験者で認められた範囲と大きく重複しており、被

験者がロモソズマブに再度曝露されたとき、ADA の発現はその PK 濃度にほとんど影響しないことが示唆された。

抗ロモソズマブ結合抗体の発現率は、閉経後女性で 19.9%（852/4289 例）、男性では 17.3%（28/162 例）であった。また中和抗体の発現率は、閉経後女性で 1.1%（46/4289 例）、男性では 0.6%（1/162 例）であった。男性集団の症例数は少なかったものの、結合又は中和抗体の発現率に明らかな性差はみられなかった。男性において結合抗体陽性の被験者と抗体陰性の被験者における血清トラフ濃度の差は 20%未満であった（20110174 試験の治験総括報告書補遺、表 7-5）。腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部における BMD のベースラインからの平均変化率は、抗ロモソズマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で類似していた（20110174 試験の治験総括報告書補遺、表 7-6）。

12 カ月間プラセボ対照 PMO 試験集団に含まれた日本人被験者において、抗ロモソズマブ結合抗体の発現率は 20.8%（64/308 例）で、この集団において中和抗体陽性であった被験者はいなかった（0/308 例）（モジュール 2.7.4、表 64）。日本人被験者における結合抗体及び中和抗体の発現率は、全体の発現率と類似していた。

抗ロモソズマブ抗体が有効性に及ぼす影響を、日本人 PMO 女性を対象に 20101291 試験において評価した。本治験では、抗ロモソズマブ抗体陽性であった一部の被験者でロモソズマブ濃度の低下が認められた。しかし、結合及び中和抗ロモソズマブ抗体発現被験者における BMD のベースラインからの変化率は、抗ロモソズマブ抗体陰性の被験者の範囲内であった（20101291 試験、表 11-3）。日本人女性を含む閉経後の PMO 女性を対象に行った大規模第 III 相試験 20070337 試験において、抗体陽性被験者の曝露量は減少したものの（20070337 試験、表 11-5）、有効性に対する抗ロモソズマブ抗体の影響はみられなかった（20070337 試験、表 11-9）。ADA 陽性の日本人被験者における安全性（過敏症、注射部位反応、自己免疫障害に関連した事象）は、ADA 陰性の日本人被験者及びグローバル集団の被験者のプロファイルと一致していた（モジュール 2.7.4、第 3.8 項）。

したがって、日本人被験者において ADA は発現するものの、これはロモソズマブの有効性又は安全性に影響しないと考えられた。

表 32　低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与後の定常状態におけるトラフ濃度を結合抗体の状態別で層別化した要約（20060326、20101291 及び 20070337 試験）

	Month 1 Predose		Month 3 Predose		Month 6 Predose		Month 9 Predose		Month 12	
	All Negative	Binding Positive	All Negative	Binding Positive	All Negative	Binding Positive	All Negative	Binding Positive	All Negative	Binding Positive
N	342	91	339	80	379	85	369	93	392	89
Mean	5960	5770	8230	6400	8810	6630	9820	8030	10000	8980
SD	3330	3270	5620	4440	6130	5400	6350	5540	6700	7000
Min	384	87.9	123	396	111	0.00	0.00	211	0.00	139
Median	5500	5350	7480	5570	7740	5320	9100	7070	8750	7540
Max	20300	19000	40700	18800	38300	32600	36100	32000	55900	46200
%CV	55.9	56.6	68.2	69.3	69.6	81.4	64.7	69.0	66.9	77.9

BMD = bone mineral density; %CV = percent coefficient of variation; min = minimum; max = maximum.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

表 33　低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回反復皮下投与後の定常状態におけるトラフ濃度を中和抗体の状態で層別化した要約（20060326、20101291 及び 20070337 試験）

	Month 1 Predose			Month 3 Predose			Month 6 Predose			Month 9 Predose			Month 12 Predose		
	All Negative	Binding Positive, Neutralizing Negative	Binding Positive, Neutralizing Positive	All Negative	Binding Positive, Neutralizing Negative	Binding Positive, Neutralizing Positive	All Negative	Binding Positive, Neutralizing Negative	Binding Positive, Neutralizing Positive	All Negative	Binding Positive, Neutralizing Negative	Binding Positive, Neutralizing Positive	All Negative	Binding Positive, Neutralizing Negative	Binding Positive, Neutralizing Positive
N	342	86	5	339	77	3	379	79	6	369	88	5	392	83	6
Mean	5960	5800	5270	8230	6470	4760	8810	6850	3750	9820	8230	4610	10000	9290	4750
SD	3330	3270	3470	5620	4500	1860	6130	5490	3110	6350	5570	4160	6700	7070	4390
Min	384	87.9	1790	123	396	2760	111	0.00	848	0.00	384	211	0.00	743	139
Median	5500	5350	4650	7480	5580	5060	7740	5330	2990	9100	7200	4020	8750	7550	3940
Max	20300	19000	11000	40700	18800	6450	38300	32600	8560	36100	32000	10500	55900	46200	10100
%CV	55.9	56.5	65.9	68.2	69.6	39.2	69.6	80.1	82.9	64.7	67.6	90.3	66.9	76.1	92.3

BMD = bone mineral density; %CV = coefficient of variation; min = minimum; max = maximum; QM = monthly; SC = subcutaneous.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

表 34　低 BMD 又は骨粗鬆症の閉経後女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回反復皮下投与後の 4 年目の定常状態におけるトラフ濃度を 1、2 及び 4 年間の様々な抗体状態別で層別化した要約（20060326 試験）

	Binding Antibody Negative through Year 2 and in Year 4			Binding Antibody Positive through Year 2 and Negative in Year 4			Binding Antibody Positive through Year 2 and Positive in Year 4			Binding Antibody Negative through Year 2 and Positive in Year 4		
	Month 6[a] Predose	Month 9[a] Predose	Month 12[a]	Month 6[a] Predose	Month 9[a] Predose	Month 12[a]	Month 6[a] Predose	Month 9[a] Predose	Month 12[a]	Month 6[a] Predose	Month 9[a] Predose	Month 12[a]
N	108	98	94	18	14	18	13	11	11	7	6	7
Mean	11000	10400	10600	10900	9740	9480	7880	7270	7840	4010	4620	4600
SD	7940	6860	7140	5340	5260	5580	5500	4950	5020	2440	3820	2720
Min	457	714	501	3370	2730	2900	468	1470	579	1480	1950	1190
Median	9620	8880	9480	9790	8660	7950	7490	5970	7730	2980	3120	3670
Max	40500	37800	32500	22000	24500	21100	17100	17600	16400	7560	11800	9240
%CV	72.1	65.9	67.5	49.1	54.1	58.9	69.8	68.0	64.0	60.7	82.6	59.1

BMD = bone mineral density; %CV = percent coefficient of variation; min = minimum; max = maximum; QM = monthly; SC = subcutaneous.

[a] Months 6, 9, and 12 refer to the fourth year of treatment; therefore, month 6 corresponds with month 42 after the first dose, month 9 corresponds with month 45 after the first dose, and month 12 refers to month 48 after the first dose.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

本邦での申請後に得られた 20110142 試験の結果を含めたデータセットに基づくと、PMO の女性を対象にした第 II 及び第 III 相試験の被験者の 18.7%（1166/6244 例）において、1 回以上のロモソズマブ投与後に結合 ADA が発現した。中和抗体は、PMO の女性を対象にした第 II 及び第 III 相 PMO 試験では全被験者の 1.0%（65/6244 例）に検出された。

4.2 ロモソズマブの薬物動態と、血清カルシウム及び副甲状腺ホルモンの変化との相関

臨床試験では、血清カルシウムの平均値にベースラインから軽度の減少が認められた。このようなカルシウムの減少は、骨に対する二次的なロモソズマブの薬理学的作用と考えられた。カルシウム減少に対する代償性の反応として iPTH 濃度が増加した。すべての反復投与試験、並びに 20[redacted]0418、20[redacted]0277、20[redacted]0223 及び 20[redacted]0197 試験（単回投与試験）において、被験者には予防策としてカルシウムとビタミン D サプリメントを 1 日 1 回投与していた。

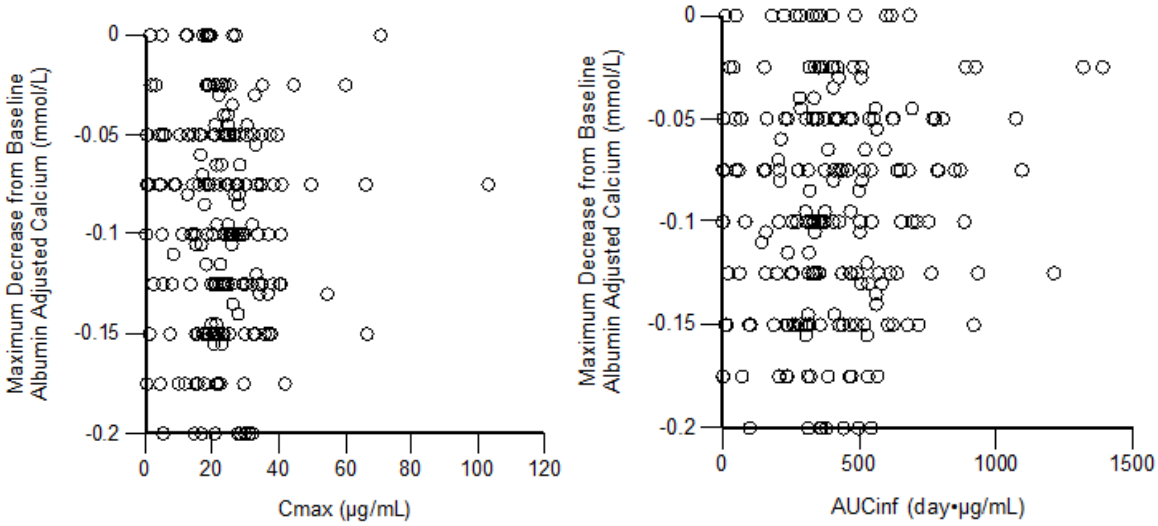
第 I 相試験（20060220、20090378 及び 20[redacted]0277 試験）において、アルブミン補正カルシウム濃度のベースラインからの最大減少量と PK 曝露量（C_{max} 及び AUC）との間に相関は認められなかった（図 72）。同様に iPTH の最大増加量と PK 曝露量との間にも相関は認められなかった（図 73）。

20101291 試験においてアルブミン補正カルシウム値は用量依存的に減少し、Month 1 で最低値となり（70 mg 群：−1.1%、140 mg 群：−2.2%、210 mg 群：−3.2%）、その後 Month 6 までにベースライン付近まで回復した（70 mg 群：0%、140 mg 群：0%、210 mg 群：−1.1%）。20060326 試験でも同様の傾向が認められ、補正血清カルシウム値のベースラインからの最低中央値は Month 1 までに認められた。これらのカルシウムの減少は 1.3%（70 mg の月 1 回投与）から 2.7%（210 mg の月 1 回投与）であり、その後は用量反応パターンに従った。その後の来院時には、血清カルシウムはベースライン値まで回復した。

20110174 試験において Month 1 に補正血清カルシウム値の軽度減少がみられた。ロモソズマブ投与被験者とプラセボ投与被験者におけるベースラインからの変化率の中央値は−2.2%及び 0%であった。カルシウム値は Month 12 までにベースライン値近くまで回復し、ベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ群で−1.3%、プラセボ群で−0.9%であった。Month 6 に iPTH 値の増加がみられた。ロモソズマブ投与被験者とプラセボ投与被験者におけるベースラインからの変化率の中央値は 39.4%及び 3.6%であった。ロモソズマブ投与群の被験者では Month 6 から Month 12 までに iPTH 値が減少し、Month 12 におけるベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ群で 18.7%、プラセボ群で 5.7%であった。さらに、ロモソズマブ投与開始後にアルブミン補正カルシウム値の軽度かつ一過性の減少、並びに iPTH の増加が認められたが、これらの変化は他の臨床試験で認められたものと類似していた。

ロモソズマブ投与後の血清カルシウム濃度の変化及び有害事象（低カルシウム血症）の発現については、モジュール 2.7.4 に詳細に考察する。

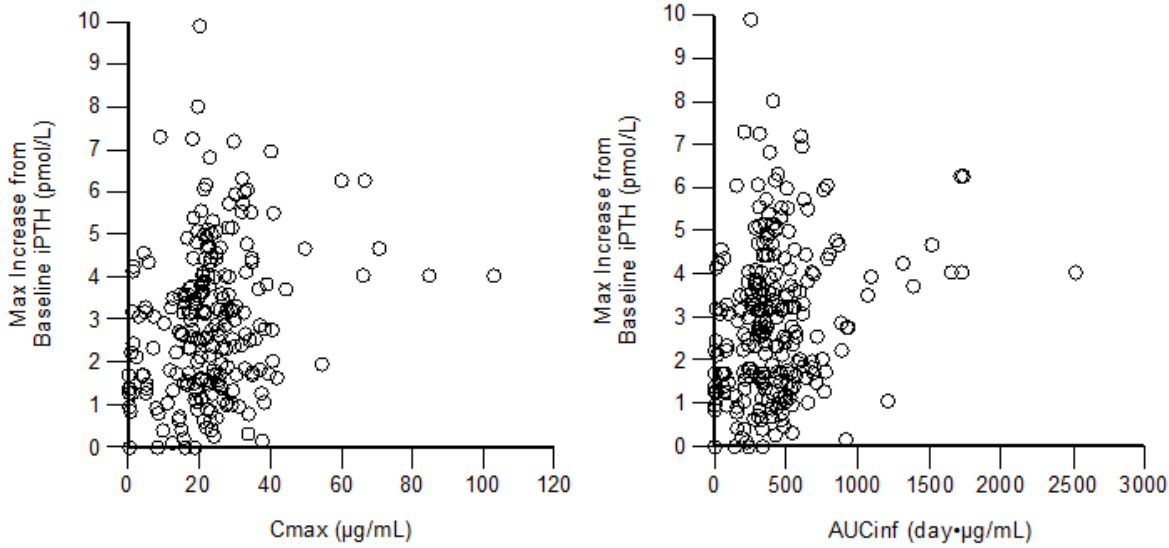
図 72　健康被験者にロモソズマブを単回投与後のアルブミン補正カルシウム値のベースラインからの最大減少量と、PK パラメータとの相関（20060220 及び 20090378 試験）



AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; BMD = bone mineral density; C_{max} = maximum observed concentration.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

図 73　健康被験者にロモソズマブを単回投与後の iPTH のベースラインからの最大増加量と、PK パラメータとの相関（20060220 及び 20090378 試験）



AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; BMD = bone mineral density; C_{max} = maximum observed concentration; iPTH = intact parathyroid hormone.

Source: \\Filesrv01\PCBard-Raw\QPData\AMG 785\Filing 20[redacted]\Cross-Study Analysis for SCP and SBP\Analysis Files\AMG 785 Cross Study Analysis _ 20[redacted] Filing.phxproj

4.3 補正 QT 間隔に対するロモソズマブの影響

ロモソズマブはスクレロスチンに高い親和性（ヒトスクレロスチンの解離平衡定数= 11 pM）と特異性をもつ、ヒトモノクローナル抗体である。ロモソズマブがヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルを遮断することで心再分極遅延を生じさせる可能性は低い。これは主に、約 150 kD という物理的な大きさのためと、高分子のタンパク質治療薬（特にモノクローナル抗体）の場合は *in vivo* において、hERG を介した電流を含む心筋イオンチャネルに干渉する可能性が低いためである（Vargas et al, 2008）。現在までに、ロモソズマブが心電図上で QT 間隔を延長させる可能性は非臨床及び臨床試験における広範な検討より否定されており、ロモソズマブが心筋の電気活動を変化させるリスクが低いことも示されている。さらに、ロモソズマブが心筋細胞の機能又は生存に影響するというエビデンスはなく、したがって、QT 間隔の変化を含め、直接に心臓へ影響する可能性はさらに低い。

15 日間のモニタリング期間を設けたサル単回投与心血管安全性薬理試験（105781 試験）、並びに最終投与後に心電図モニタリングを行った 1 カ月間及び 6 カ月間のカニクイザル毒性試験（105776 及び 107426 試験）を含む非臨床試験における評価で、心伝導又は再分極に対する影響は認められなかった。心電図上の QT 間隔に対するロモソズマブの潜在的な影響を検討した試験には、健康被験者及び低 BMD の閉経後女性を対象とした臨床試験 6 試験が含まれた。臨床的に意義があると考えられる心電図上のパターン又は傾向はみられなかった。これらの結果は、モジュール 2.7.4 第 4.1 項で詳述している。

4.4 スクレロスチンに対するロモソズマブの影響

第 1.1 項に述べたように、ロモソズマブは骨形成阻害因子であるスクレロスチンに対して高い親和性をもつ IgG2 モノクローナル抗体である。遊離スクレロスチン及びスクレロスチン–ロモソズマブ複合体を含む総スクレロスチン濃度を、20060220、20090378、20060221、20[redacted]0223 及び 20070337 試験において測定した。結果から、総スクレロスチン濃度は用量に依存して増加し、ロモソズマブ投与から約 5~8 日で最高値に達することが示された。その後の総スクレロスチン濃度の減少はロモソズマブの薬物動態と類似し、ロモソズマブ結合スクレロスチンが血清中で測定される主な成分であることが示された。さらに、スクレロスチン濃度はベースライン近くまで回復したものの、骨形成及び骨吸収マーカーの濃度の持続的な変化並びに BMD の増加から示されるように、ロモソズマブの効果は持続していた（モジュール 2.7.3 第 5.1 項）。

4.5 ロモソズマブの薬物相互作用

ロモソズマブは、チトクロム P450（CYP450）及びその他の薬物代謝酵素あるいはトランスポーターに直接影響する可能性は低いと考えられる。さらにロモソズマブは、CYP450 活性に間接的な影響を及ぼすであろうサイトカインの濃度を調節する可能性は低いと考えられる。したがって、PK の薬物相互作用試験は実施しなかった。

医療用タンパク質と低分子との薬物相互作用は稀に認められる。これらの相互作用は炎症性サイトカインを調節するモノクローナル抗体に関して主に注目されるところである（interleukin 1、

interleukin 6［IL-6］、tumor necrosis factor、interferon 等）（Huang et al, 2010; Zhou and Mascelli, 2011; Kenny et al., 2013; Evers et al, 2013）。これらの薬物-疾患相互作用は、存在する炎症状態に対する薬物治療効果により、肝臓の CYP450 発現が変化することで引き起こされる可能性がある。ロモソズマブは免疫修飾作用を誘導しないため、CYP450 により消失する薬物と併用したとき、ロモソズマブによる薬物-疾患相互作用が生じるリスクは無視できる。

科学文献のレビューに基づくと、スクレロスチンがサイトカイン濃度を調節できることを示した非臨床又は臨床データは得られていない。さらに非臨床毒性試験において、スクレロスチン抗体の投与は IL-6 急性期反応指標（アルブミン、グロブリンを含む）を調節せず、サルでは体温を調節しない。非臨床試験の結果（モジュール 2.6.6）から以下のことが示されている。

マウスの免疫性大腸炎モデルでは、スクレロスチン抗体投与により炎症誘導性骨減少症を阻害することができたが、結腸の炎症の経過を変化させることはできなかった（Eddleston et al, 2009）。

臨床曝露量の 92 倍までのロモソズマブによるスクレロスチンの慢性的阻害は、非臨床試験動物種の免疫系に対して影響しなかった。

サル呼吸器安全性薬理試験において 300 mg/kg を静脈内投与したとき、深部体温の上昇はみられなかった。

このように、予想される臨床曝露量の数倍の非臨床試験において、循環血中の IL-6 増加を示す二つの重要な指標である体温及び急性期タンパク質が影響されなかったことから、これらのデータは、ロモソズマブが炎症誘発性サイトカイン（特に IL-6）の調節因子ではないことを裏付けている。したがってロモソズマブの非臨床データは、サイトカイン発現の調節にスクレロスチンが関与していないという現在発表されている文献の知見と一致している。

5. 参考文献

Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2013;14:219-228.

Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. Renal Elimination of Sclerostin Increases With Declining Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):248-255.

de Oliveira RB, Graciolli FG, dos Reis LM, et al. Disturbances of Wnt/β-catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2510-2517.

Deng, R.,Y. G. Meng,K. Hoyte,J. Lutman,Y. Lu,S. Iyer,L. E. DeForge,F. P. Theil,P. J. Fielder and S. Prabhu (2012). "Subcutaneous bioavailability of therapeutic antibodies as a function of FcRn binding affinity in mice." *MAbs* 4(1): 101-109.

Drueke TB and Lafage-Proust M-H. Sclerostin: Just One More Player in Renal Bone Disease? *Clin J Am Soc Neph*. 2011;6:700-703.

Eddleston A, Marenzana M, Moore AR, et al. A short treatment with an antibody to sclerostin can inhibit bone loss in an ongoing model of colitis. *J Bone Miner Res*. 2009;24;10:1662-1671.

Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:745–751.

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.

Frey N, Grange S, Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):754-766.

Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, et al. Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):497-503.

Kagan, L. (2014). "Pharmacokinetic modeling of the subcutaneous absorption of therapeutic proteins." *Drug Metab Dispos*. 42(11): 1890-1905.

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. *The AAPS J*. 2013;15(4):933-940.

Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Perez Ruxio JJ. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J Clin Endrocin Metab*. 2014;99(10):3746-3755.

Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3785-3793.

Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008 Oct;23(10):1591-600.

Pelletier S, Dubourg L, Carlier M-C, et al. The Relation between Renal Function and Serum Sclerostin in Adult Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:819-823.

Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J*. 2005;19:1842-1844.

Struemper H, Chen C, Cai W. Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(7):711-720.

van Bezooijen RL, Roelen BAJ, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*. 2004;199:805-814.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58(2):72-76.

Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO Journal*. 2003;22:6267-6276.

Zhou H and Mascelli MA. Mechanisms of Monoclonal Antibody-Drug Interactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:359-372.

Zhu Y, Hu C, Lu M, et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(2):162-175.

6. 付録

6.1 全試験の表

ロモソズマブ臨床薬理試験の試験デザイン、被験者集団及び PK の結果を表 35 に要約する。PK 及び PD の補足的データを提供したその他の臨床試験の試験デザイン及び主要な結果を、試験の種類別に表 36 及び表 37 に示す。モジュール 5.2 には、これら各臨床試験のデザイン及び報告書の情報を示す。

表 35　臨床薬理試験の要約

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters						
			Romosozumab Treatment Cohort	AUC (µg*day/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	t_{max}[b] (day)	$t_{1/2}\beta$[c] (day)	$t_{1/2}\gamma$[d] (day)	CL/F[e] (mL/day/kg)
Healthy Subject PK and Initial Tolerability Studies									
20060220	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose	Total: 74 (72) 16 M/56 W SC cohort: R: 52.8 (3.7) P: 52.8 (4.2) IV cohort: R: 50.2 (4.0) P: 52.5 (4.4)	Single dose SC (N = 6 to 9) 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1 mg/kg 3 mg/kg 5 mg/kg 10 mg/kg Single dose IV (N = 6) 1 mg/kg 5 mg/kg	AUC_{inf} 3.27 (0.940) 12.0 (6.01) 61.6 (25.2) 340 (75.5) 702 (181) 1810 (356) 126 (41.2) 1020 (184)	 0.375 (0.182) 1.280 (0.653) 4.890 (1.780) 21.300 (5.170) 33.500 (8.290) 75.200 (15.900) 24.900 (4.670) 132.000 (13.700)	 1.5 (0.5-7) 2.5 (2-5) 3.0 (2-14) 5.0 (4-7) 5.0 (3-7) 4.5 (2-7) - -	 NA NA NA 11.1 (3.70) 12.9 (3.14) 18.0 (3.54) N/A 10.6 (1.70)	 5.20 (1.36) 5.13 (0.640) 5.50 (0.322) 6.68 (0.961) 5.81 (0.874) 5.88 (1.60) 4.49 (0.974) 4.93 (0.639)	 33.3 (11.7) 32.5 (20.2) 21.0 (15.5) 9.20 (2.16) 7.66 (2.39) 5.67 (0.888) 8.69 (2.81) 5.05 (0.867)
20090378	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose	Total: 31 (30) 0 M/30 W Japanese (J): R: 60.2 (5.3) P: 60.8 (5.7) Non-Japanese (N/J): R: 55.0 (4.8) P: 57.5 (3.5)	Single dose SC (N = 4 to 6) 1 mg/kg (J) 3 mg/kg (J) 3 mg/kg (N/J) 5 mg/kg (J)	AUC_{inf} 64.7 (26.8) 347 (90) 421 (147) 806 (323)	 4.06 (1.45) 17.1 (4.7) 18.6 (1.1) 33.8 (8.1)	 5.0 (5-8) 5.0 (3-12) 5.0 (5-7) 5.0 (5-7)	 - 15.1 (NA) 15.3 (6.2) 16.2 (4.1)	 5.82 (1.05) 6.31 (1.14) 6.81 (2.69) 7.19 (1.55)	 18.6 (10.0) 9.27 (2.64) 7.91 (2.68) 6.98 (2.35)

Footnotes defined on last page of table.

表 35　臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters						
			Romosozumab Treatment Cohort	AUC (µg*day/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	t_{max}[b] (day)	$t_{1/2}\beta$[c] (day)	$t_{1/2}\gamma$[d] (day)	CL/F[e] (mL/hr/kg)
Patient PK and Initial Tolerability Study									
20060221	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple dose	Total: 48 (48) 16 M/32 W R: 58.6 (8.7) P: 59.1 (5.6)	Q2W SC: (N = 5 to 6) *First dose*	AUC_{0-14}					
			1 mg/kg (W)	65.5 (15.6)	6.80 (1.86)	3.0 (2-5)	-	-	-
			1 mg/kg (M)	71.3 (11.8)	8.06 (1.57)	3.0 (3-5)	-	-	-
			2 mg/kg (W)	152 (63)	14.8 (6.0)	4.5 (3-7)	-	-	-
			Sixth dose						
			1 mg/kg (W)	141 (41)	14.2 (4.3)	3.0 (0-5)	-	7.02 (3.52)	-
			1 mg/kg (M)	136 (42)	13.4 (4.4)	3.0 (3-5)	-	6.77 (1.92)	-
			2 mg/kg (W)	321 (97)	27.8 (8.4)	3.5 (3-5)	-	9.32 (1.88)	-
			Q4W SC: (N = 5 to 6) *First dose*	AUC_{0-28}					
			2 mg/kg (W)	202 (48)	15.7 (4.6)	3.0 (3-5)	-	-	-
			3 mg/kg (W)	340 (73)	24.5 (6.8)	3.0 (3-5)	-	-	-
			3 mg/kg (M)	434 (81)	27.7 (4.2)	5.0 (3-5)	-	-	-
			Third dose						
			2 mg/kg (W)	231 (58)	16.7 (3.3)	3.0 (1-4)	-	6.51 (1.37)	-
			3 mg/kg (W)	462 (97)	29.5 (8.7)	5.0 (2-7)	-	6.84 (1.79)	-
			3 mg/kg (M)	555 (181)	37.1 (8.1)	3.0 (3-5)	-	6.07 (1.50)	-

Footnotes defined on last page of table

表 35　臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters						
			Romosozumab Treatment Cohort	AUC (µg*day/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	t_{max}[b] (day)	$t_{1/2}\beta$[c] (day)	$t_{1/2}\gamma$[d] (day)	CL/F[e] (mL/hr/kg)
Intrinsic Factor Study									
20110227	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, parallel-group	24 (24) 10 M/14 W 64.9 (7.8)	Stage 4 RI (N = 8) 210 mg SC ESRD (N = 8) 210 mg SC Healthy Subjects (N = 8) 210 mg SC	AUC_{inf} 642 (221) 447 (154) 445 (143)	 28.9 (10.8) 19.8 (7.3) 22.4 (10.3)	 5.0 (3-7) 5.0 (3-7) 5.0 (3-7)	 - - -	- - - -	- - - -
Patient PD and PK/PD									
20[redacted]0223	Phase 1, randomized, open-label, single-dose	Total: 40 (40) 0 M/40 W Group A: 66.4 (5.6) Group B: 67.6 (7.0) Group C: 64.3 (6.7)	Group B (alendronate switch to romosozumab) (N = 24) 3 mg/kg Group C (treatment-naïve) (N = 6) 3 mg/kg	AUC_{inf} 452 (178) 406 (117)	 20.9 (6.7) 20.1 (5.9)	 4.9 (4-7) 4.5 (4-7)	 - -	 7.49 (1.72) 7.53 (1.51)	 - -

Footnotes defined on last page of table.

表 35　臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters						
			Romosozumab Treatment Cohort	AUC (µg*day/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	t_{max}[b] (day)	$t_{1/2}\beta$[c] (day)	$t_{1/2}\gamma$[d] (day)	CL/F[e] (mL/hr/kg)
20090153	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose	Total: 24 (24) 0 M/24 W R: 65.6 (7.2) P: 62.3 (5.6)	Q4W SC: (N = 12) 3 mg/kg *First dose* *Third dose*	AUC_{0-28} 422 (75) 501 (179)	 26.8 (6.4) 32.3 (9.6)	 3.0 (3-3) 5.0 (5-14)	 - -	 - 6.82 (0.92)	 - -
20110253	Phase 1, randomized, open-label, multiple-dose, parallel-group	Total: 60 (60) 0 M/60 W 140-mg dose: 65.6 (7.5) 210-mg dose: 66.7 (8.3)	QM SC: (N = 30) 140 mg (N = 30) 210 mg	PK parameters not calculated.					

- = not reported; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable serum concentration; AUC_{0-14} = area under the concentration-time curve from time zero to day 14; AUC_{0-28} = area under the concentration-time curve from time zero to day 28; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ESRD = end -stage renal disease; IV = intravenous; J = Japanese; M = men; N/A = not applicable; N/J = non-Japanese; P = placebo; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; R = romosozumab; RI = renal impairment; SC = subcutaneous; t_{max} = time to C_{max}; $t_{1/2}\beta$ = beta phase (plateau) half-life; $t_{1/2}\gamma$ = gamma (terminal) phase half-life; W = women.

[a] C_{trough} (initial concentration for IV doses).

[b] Time of maximum observed concentration reported as median and range.

[c] Half-life associated with beta (plateau) phase of elimination.

[d] Half-life associated with gamma (terminal) phase of elimination.

[e] Clearance for intravenous doses.

Source: Table 10-1and Table 10-2 of Study 20060220, Table 10-3 of Study 20090378; Table 10-1 and Table 10-2 of Study 20060221; Table 11-1 of Study 20110227; Table 10-3 of Study 20[redacted]0223; Table 10-6 of Study 20090153.

表 36　ロモソズマブ生物薬剤学試験

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20[redacted]1180	Phase 1, randomized, open-label, single dose study to compare PK of romosozumab 70 mg/mL PFS to 120 mg/mL PFS	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, either as 3x 1.0-mL injections of 70 mg/mL, or 2x 0.88-mL injections of 120 mg/mL	Healthy volunteers, 18 to 65 years	140 (70 [70 mg/mL], 70 [120 mg/mL [a])	The 120-mg/mL concentration was not bioequivalent to the 70-mg/mL concentration; while C_{max} profiles from the 2 formulations were comparable, the 90% CIs for the geometric means ratios for AUC did not fall within 80% to 125% bioequivalence range.
20[redacted]0277	Phase 1, randomized, open-label, single dose study to compare PK of romosozumab 70 mg/mL PFS to 90 mg/mL PFS	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, either as 3x 1.0-mL injections of 70 mg/mL, or 2x 1.17-mL injections of 90 mg/mL	Healthy volunteers, 18 to 65 years	172 (87 [70 mg/mL], 85 [90 mg/mL])	The 90- and 70-mg/mL concentrations of romosozumab are bioequivalent based on predefined 90% CI criteria for C_{max} and AUC measures. Changes in P1NP and sCTX indicated a similar PD response for each concentration.
20[redacted]0418	Phase 1, randomized, open-label, single dose study to compare PK of romosozumab 90 mg/mL PFS to 90 mg/mL AI	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, using either a PFS or AI	Healthy volunteers, 18 to 65 yeras	145 (71 [PFS], 74 [AI])	After a single SC dose of romosozumab 210 mg (90 mg/mL concentration formulation) as two 1.17-mL PFS injections (“reference”) or two 1.17-mL AI injections (“test”) in healthy subjects, romosozumab exposure was bioequivalent between the 2 groups for AUC and C_{max}. Changes in P1NP and sCTX indicated a similar PD response for each group.

AI = autoinjector; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; AUC = area under the time curve; CI = confidence interval; CP = commercial process; C_{max} = maximum observed serum concentration; DS = drug substance; P1 = Process 1; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PFS = prefilled syringe; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.

[a] Includes 1 subject who was randomized to the 70-mg/mL group but received romosozumab 120-mg/mL in error.

表 36　ロモソズマブ生物薬剤学試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20[redacted]0274	Phase 1, randomized, open-label, single dose study to compare PK of romosozumab (70 mg/mL) single 3-mL infusion to three 1-mL PFS injections	Romosozumab, 210 mg SC, single dose Cohort 1: a single 3-mL infusion (750 µL/min) or three 1-mL PFS injections Cohort 2: a single 3-mL infusion (3000 µL/min)	Cohort 1: Healthy volunteers, 19 to 65 years Cohort 2: Women 55 to 85 years	62 (Cohort 1: 40 [750 µL/min] 10 [PFS] Cohort 2: 12 [3000 µL/min])	Following a single 210-mg SC dose of romosozumab administered as one 3-mL infusion or three 1-mL PFS injections, the C_{max} and AUC values were similar.
20[redacted]0197	Phase 1, randomized, open-label, single dose study to compare PK of romosozumab DS produced by CP at ATO to that produced by CP at ARI	Romosozumab, 210 mg SC, single dose, using 90-mg/mL concentration with DS produced at either ATO or ARI	Healthy volunteers, 18 to 65 years	188 (96 [ATO], 92 [ARI])	After a single SC dose of romosozumab 210 mg (90 mg/mL) manufactured at ARI (“test”) or ATO (“reference”) in healthy subjects, romosozumab exposure was bioequivalent between the 2 groups for AUC and C_{max}. Changes in P1NP and sCTX indicated a similar PD response for each group.

Page 2 of 2

AI = autoinjector; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; AUC = area under the time curve; CI = confidence interval; CP = commercial process; C_{max} = maximum observed serum concentration; DS = drug substance; P1 = Process 1; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PFS = prefilled syringe; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide.

[a] Includes 1 subject who was randomized to the 70-mg/mL group but received romosozumab 120 mg/mL in error.

表 37　骨粗鬆症の被験者を対象にしたロモソズマブの安全性及び有効性試験

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20070337	Phase 3, multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess efficacy (incidence of fracture and change in BMD), safety, PK and PD	Romosozumab 210 mg SC QM or matched placebo SC QM for 12 months, followed by denosumab 60 mg SC Q6M for 12 months	Postmenopausal women with osteoporosis	7180 (3589 romosozumab 210 mg; 3591 placebo)	Following administration of romosozumab 210 mg QM, steady state was achieved by month 3. The presence of antiromosozumab antibodies appeared to decrease mean romosozumab concentrations, with a larger decrease observed in the presence of neutralizing antibodies. However, the romosozumab concentrations in these subjects were within the range of concentrations observed in subjects who tested negative for antiromosozumab antibodies. The median percent change from baseline was significantly greater for P1NP, OC, and BSAP and significantly lower for sCTX and TRACP-5b in the romosozumab group than in the placebo group
20110174	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy (change in BMD), safety, PK, and PD.	Romosozumab 210 mg SC QM or matched placebo SC QM	Men with osteoporosis	245 (163 romosozumab; 82 placebo)	Following administration of romosozumab 210 mg QM, steady state was achieved by month 3. Antiromosozumab antibodies developed in 18% of subjects and no neutralizing antibodies were detected. There was a significant increase in P1NP and significant decrease in sCTX in the romosozumab group compared to the placebo group.

Footnotes defined on last page of table.

表 37　骨粗鬆症の被験者を対象にしたロモソズマブの安全性及び有効性試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20060326	Phase 2, multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess efficacy (BMD), safety, PK and PD.	*24-month romosozumab treatment phase:* Romosozumab (SC) 70 mg QM, 140 mg QM, 210 mg QM, 140 mg Q3M, or 210 mg Q3M, or placebo, or alendronate 70 mg QW (first 12 months only), or TPTD (first 12 months only) 12-month denosumab extension phase: Denosumab 60 mg or placebo Q6M 12-month romosozumab retreatment phase: 210 mg SC QM 24-month follow-on phase: zoledronic acid 5 mg IV (single dose) or no intervention.	Postmenopausal women with low bone mineral density	419 (261 [romosozumab; 51 to 54 per dose group], 52 [placebo], 51 [alendronate], 55 [teriparatide])	*24-month romosozumab treatment phase:* C_{max} increased dose proportionally after the first and 12th doses for the 3-fold increase in dose from 70 to 210 mg. Mean peak and trough concentrations of romosozumab in subjects who received alendronate treatment for a year followed by romosozumab 140-mg QM treatment were comparable to concentrations in subjects who only received romosozumab 140-mg QM treatment. Bone formation markers peaked at month 1 and returned to near baseline by 9 to 12 months and remained there with continued administration. sCTX showed moderate, sustained decreases. 12-month denosumab extension phase: Exposure was similar across cohorts regardless of prior treatment.

Footnotes defined on last page of table.

表 37　骨粗鬆症の被験者を対象にしたロモソズマブの安全性及び有効性試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20101291	Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess efficacy (BMD), safety, PK and PD	Romosozumab 70, 140, or 210 mg, or placebo, SC QM for 12 months	Japanese postmenopausal women with osteoporosis	252 (63 [70 mg] 63 [140 mg] 63 [210 mg] 63 [placebo])	C_{max} increased approximately dose proportionally while trough concentrations demonstrated greater than dose proportional increases with ascending dose overall. Steady state was generally achieved by month 3 for all dose levels. P1NP, OC, and BSAP in the romosozumab groups showed a rapid, transient, dose-dependent increase that peaked by month 1 compared with placebo. The values subsequently returned to near baseline, with levels in the romosozumab groups at or below placebo by month 12. The values of sCTX in the romosozumab groups decreased compared with placebo early in treatment (maximum at day 1 plus 1 week) and were still lower than placebo at month 12.
20080289	Phase 3, multi-center, randomized, open-label, TPTD-controlled study to evaluate efficacy (BMD), safety and PD	Romosozumab 210 mg SC QM, or TPTD 20 µg SC QD, for 12 months	Postmenopausal women with osteoporosis treated with bisphosphonate for ≥3 years prior to randomization.	436 (218 [romosozumab], 214 [TPTD])	P1NP rose rapidly with romosozumab treatment with a peak at 14 days after the first dose, and returned to near baseline over the 12-month treatment period. sCTX declined rapidly with a maximum decrease at day 14, and returned to baseline by month 3.

Footnotes defined on last page of table.

表 37　骨粗鬆症の被験者を対象にしたロモソズマブの安全性及び有効性試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20120156	Phase 3, randomized, multiple-dose, placebo-controlled study to evaluate the noninferiority of the 90-mg/mL concentration of romosozumab compared with the 70-mg/mL concentration (change in BMD), and safety, tolerability and PD.	Romosozumab 210 mg SC QM as 70-mg/mL or 90-mg/mL concentration, or placebo, for 6 months	Postmenopausal women with osteoporosis	294 (118 [70 mg/mL], 123 [90 mg/mL], 53 [placebo])	Changes from baseline in bone turnover markers P1NP and sCTX after 6 months of treatment were comparable between the romosozumab groups.
20110142	Phase 3, multi-center, randomized, double-blind, alendronate-controlled study to assess efficacy (incidence of fracture and change in BMD), safety, PK, and PD (BTM)	*12-month double-blind phase*: Romosozumab 210 mg plus alendronate-matched placebo QM for 12 months or alendronate 70 mg QW plus romosozumab-matched placebo for 12 months *Open-label phase*: 70 mg alendronate QW through the end of the study	Postmenopausal women with osteoporosis	4093 (2038 [romosozumab], 2040 [alendronate])	The majority of the increase in mean romosozumab exposure had been reached by month 3 with additional minimal increases in mean exposure over time between month 3 and month 12. P1NP, BSAP, and OC levels peaked at month 1 in romosozumab-treated subjects and declined through month 12, returning to baseline by month 9. sCTX showed a decrease in the romosozumab group at month 1 and remained reduced but above the levels in the alendronate group through month 12.

BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover markers; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QD = every day; QM = monthly; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months; QW = weekly; SC = subcutaneous; sCTX = serum C-telopeptide; TPTD = teriparatide; TRACP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b