2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

項	試験番号	治験課題名	添付資料番号	頁
2.7.6.1	20[redacted]0277 （参考資料）	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	5.3.1.2-1 Complete full CSR Supplemental CSR	5
2.7.6.2	20[redacted]0197	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	5.3.1.2-2 Complete full CSR Supplemental CSR	10
2.7.6.3	20[redacted]1180 （参考資料）	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	5.3.1.2-3 Complete full CSR Supplemental CSR	35
2.7.6.4	20[redacted]0418 （参考資料）	健康被験者を対象にロモソズマブの 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とオートインジェクター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	5.3.1.2-4 Complete full CSR Supplemental CSR	40
2.7.6.5	20[redacted]0274 （参考資料）	健康被験者を対象に 3 mL（70 mg/mL）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、さらに高齢女性にロモソズマブ 3 mL 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	5.3.1.2-5	44
2.7.6.6	20060220	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	5.3.3.1-1	48
2.7.6.7	20090378	健康な閉経後の日本人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	5.3.3.1-2	98
2.7.6.8	20060221	低骨量の健康男性及び健康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	5.3.3.2-1	128
2.7.6.9	20110227 （参考資料）	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 の腎機能障害患者を対象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	5.3.3.3-1	179

項	試験番号	治験課題名	添付資料番号	頁
2.7.6.10	20[redacted]0223	低骨量状態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替時の薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を評価する無作為化試験	5.3.4.2-1	184
2.7.6.11	20090153 （参考資料）	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	5.3.4.2-2	218
2.7.6.12	20110253 （参考資料）	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評価する非盲検無作為化試験	5.3.4.2-3	223
2.7.6.13	20070337	閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性を評価する国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	5.3.5.1-1	227
2.7.6.14	20060326	低骨密度の閉経後女性を対象に、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 相無作為化プラセボ対照反復投与試験	5.3.5.1-2 Complete full CSR Supplemental CSR	523
2.7.6.15	20101291	閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験	5.3.5.1-3 Complete full CSR Supplemental CSR	801
2.7.6.16	20120156	閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブを 90 mg/mL 濃度製剤を用いて投与したときの 70 mg/mL 濃度製剤を用いて投与したときに対する非劣性を検証する第 III 相多施設共同無作為化反復投与試験	5.3.5.1-4	923
2.7.6.17	20080289	ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後骨粗鬆症の女性を対象にロモソズマブを投与した際の有効性を評価する非盲検無作為化テリパラチド対照試験	5.3.5.1-5	981
2.7.6.18	20110174	骨粗鬆症男性におけるロモソズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	5.3.5.1-6 Complete full CSR Supplemental CSR	1024
2.7.6.19	20110142	閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性を検討する多施設国際共同無作為化二重盲検アレンドロネート対照比較試験	5.3.5.1-7 Primary Analysis Final Report	1082

略語一覧

略語・用語	定義／説明
%CV	percent coefficient of variation（変動係数[%]）
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（アムジェン社ロードアイランド［施設］）
ATO	Amgen Thousand Oaks（アムジェン社サウザンドオークス［施設］）
AUC	area under the curve（曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}14days}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 14 days（0 時間から 14 日までの血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}28days}$（AUC_{28days}）	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 28 days（0 時間から 28 日までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{57days}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 57 days（投与日から投与後 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（［投与後］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（［投与後］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）
BMI	body mass index（体格指数）
BSAP	bone specific alkaline phosphatase（骨型［特異的］アルカリフォスファターゼ）
BTM	bone turnover marker（骨代謝マーカー）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
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）
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）
EOS	end of study（試験終了時）
ESRD	end stage renal disease（末期腎不全）
FEA	finite element analysis（有限要素解析法）
FRAX	fracture risk assessment tool（骨折リスク評価ツール）
HR-pQCT	high resolution peripheral quantitative computed tomography（高解像度末梢骨定量的コンピューター断層撮影）

略語・用語	定義／説明
IgG2	immunoglobulin G2（免疫グロブリン G2）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
IU	international units（国際単位）
LS	least squares（最小二乗）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
OC	osteocalcin（オステオカルシン）
ONJ	osteonecrosis of the jaw（顎骨壊死）
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PD	pharmacodynamics（薬力学［的］）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetics（薬物動態学［的］）
pQCT	peripheral quantitative computed tomography（末梢骨定量的コンピューター断層法）
Q3M	every 3 months（3 カ月に 1 回）
Q4W	every 4 weeks（4 週 1 回）
Q6M	every 6 months（6 カ月に 1 回）
QCT	quantitative computed tomography（定量的コンピューター断層撮影［法］）
QM	every month（月 1 回）
RI	renal impairment（腎機能障害）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SC	subcutaneous（皮下）
(s)CTX	(serum) type 1 collagen C-telopeptide（［血清］I 型コラーゲン［架橋］C-テロペプチド）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SMQ	standard MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
$t_{1/2}$	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 to achieve maximum observed serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
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）
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

2.7.6.1 20[redacted]0277 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc., Thousand Oaks, CA

有効成分名：ロモソズマブ（抗スクレロスチン・ヒト化モノクローナル免疫グロブリン G2［IgG2］）

治験の標題：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

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 1 施設で実施された。[redacted]。

公表文献：なし

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験完了日）まで

開発相：I

目的：

主要目的：

健康被験者にロモソズマブの 90 mg/mL 濃度製剤（1.17 mL のプレフィルドシリンジ［PFS］を 2 本投与）又は 70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL の PFS を 3 本投与）を 210 mg 単回皮下投与したときの曝露量（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_{inf}］、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［AUC_{last}］、最高血清中濃度［C_{max}］）に基づき、両濃度製剤の薬物動態（PK）の同等性を評価すること。

副次目的：

健康被験者にロモソズマブの 2 種類の濃度製剤（90 mg/mL と 70 mg/mL）を 210 mg 単回皮下投与したときの、以下の特性を明らかにすること：

- 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
- 薬物動態プロファイル、及び骨代謝マーカーである血清中 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）に基づく薬力学（PD）プロファイル

治験方法：本治験は健康被験者を対象とした第 I 相、無作為化、非盲検、並行群間試験であった。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 1 の所定の手順を完了した後退院した。治験薬を Day 1 に投与した。

すべての被験者は、治験期間を通して Day 85（試験終了時［EOS］来院）まで、安全性及び PK 評価のための採血、臨床検査及びその他の評価を含む規定の治験手順のため治験実施施設に外来で再来院した。試験終了時とは、最後の被験者が Day 85 の EOS 手順、及びその後行われることがある中和抗体に関する追跡調査を完了した日とした。

予定症例数：約 160 例

組入れ症例数：172 例

診断及び主な適格性基準：適格被験者は、無作為化時点に 18 歳以上 65 歳以下で、スクリーニング時点の体重が 45 kg 以上 95 kg 以下である健康な男女とした。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：ロモソズマブは 210 mg の用量を前腹壁内に皮下投与した。70 mg/mL 濃度製剤は 1.0 mL の PFS を 3 本投与、又は 90 mg/mL 濃度製剤は 1.17 mL の PFS を 2 本投与した。

対照薬、用法・用量、製造ロット番号：対照薬は使用しなかった。

治験参加期間：すべての被験者に対し、Day 1 にロモソズマブ 210 mg を投与した。各被験者の治験実施予定期間（スクリーニング期間を含む）は約 113 日間であった。

試験の評価項目：

主要評価項目：AUC_{inf}、AUC_{last}及び C_{max}

副次評価項目：

- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 有害事象
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ECG）
- 抗ロモソズマブ抗体
- 薬力学評価項目（P1NP 及び sCTX）

統計手法：

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法により解析した。PK パラメータ解析対象集団には、主要解析のために 1 点以上の PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}）を適切に推定できる被験者を含めた。2 群（2 つの濃度製剤群）間の生物学的同等性の主要解析は、PK パラメータ解析対象集団について行った。対数変換した血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} を、投与群を因子とした一元配置分散分析により解析した。2 群間の対数変換したパラメータの差、及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの差（及びその差の 90% CI と合わせ）を逆変換し、幾何平均比（90 mg/mL 濃度製剤／70 mg/mL 濃度製剤）及びその 90% CI を求めた。AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max} の幾何平均比の 90% CI が 0.80~1.25 に収まった場合、2 群は生物学的に同等と判断した。

PK 濃度解析対象集団には、ロモソズマブが投与されて PK 評価用検体が少なくとも 1 回採取されたすべての被験者を含めた。すべての血清中濃度データ及び PK パラメータ（AUC、C_{max}）について記述統計量（平均値、標準偏差［SD］、中央値及び範囲）を示し、t_{max} については中央値／範囲を報告した。

有害事象の発現率を、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、致死的有害事象、及び注射部位反応について集計した。

抗ロモソズマブ抗体（抗ロモソズマブ抗体、及び陽性の場合は中和抗体）が任意の時点で発現した被験者数及び割合を、投与群別に表に示した。

特定の人口統計学的特性、安全性、PK、免疫原性及び PD データについて投与群別に記述統計量を示した。

結果の要約：

被験者の内訳：本治験には合計 172 例の被験者を無作為に割り付けた（性別で層別化）。87 例を A 群（70 mg/mL のロモソズマブを投与、以下、70 mg/mL 群とする）とし、85 例を B 群（90 mg/mL のロモソズマブを投与、以下、90 mg/mL 群とする）とした。無作為化された全被験者に治験薬を投与し、安全性解析対象集団に含めた。

合計で 164 例（95.3%）が治験を完了した（70 mg/mL 群 81 例［93.1%］、90 mg/mL 群 83 例［97.6%］）。8 例（4.7%）が治験を中止した（70 mg/mL 群 6 例［6.9%］、90 mg/mL 群 2 例［2.4%］）。治験中止の最多の理由は同意撤回（全体で 5 例［2.9%］であった）。治験薬を中止した被験者はいなかった。

全 172 例の無作為化された被験者で PK 評価用検体を 1 回以上採取し、全例を PK 濃度解析対象集団に含めた。166 例の被験者を PK パラメータ解析対象集団に含め、6 例は早期の治験中止のため本解析対象集団から除外した。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：男性 91 例（52.9%）、女性 81 例（47.1%）

年齢：1 例を除く全被験者が 65 歳未満であった（21~65 歳）。被験者の平均年齢（SD）は 70 mg/mL 群で 46.8（11.5）歳、90 mg/mL 群で 45.7（11.9）歳であった。

民族／人種：ヒスパニック系又はラテン系 47 例（27.3%）、白人 102 例（59.3%）、黒人 51 例（29.7%）、混血 12 例（7.0%）、アジア系 4 例（2.3%）、アメリカインディアン／アラスカ先住民 1 例（0.6%）、その他 1 例（0.6%）、不明 1 例（0.6%）。

薬物動態の結果：

健康被験者にロモソズマブ 210 mg を、70 mg/mL 濃度製剤（対照製剤）は 1.0 mL の PFS を 3 本又は 90 mg/mL 濃度製剤（被験製剤）は 1.17 mL の PFS を 2 本により皮下投与した後、ロモソズマブ曝露量は 2 濃度製剤群で同程度であった。

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）及び比の 90% CI はそれぞれ 0.992（0.909, 1.082）、0.897（0.814, 0.989）及び 0.896（0.813, 0.987）であった。これらの結果は事前に規定した基準（すべての 90% CI が 0.80~1.25 に収まること）を満たしたことから、被験濃度製剤は対照濃度製剤と生物学的に同等である。

薬力学の結果：

骨形成マーカーである P1NP の結果から、ロモソズマブ投与後の血清中 P1NP 濃度は Day 43 までベースライン値に比べ高値であり、両群で 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まで回復した。

骨吸収マーカーである sCTX については、両群においてベースラインから Day 8 までに sCTX 濃度が速やかに低下し、この sCTX 濃度の低下は Day 15 まで持続した。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%）であった。Day 15 以降、sCTX 濃度は回復し、EOS 来院までにはベースライン値近く、又はそれより高値となった。

安全性の結果：

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 群で 27 例（31.0%）、90 mg/mL 群で 34 例（40.0%）であった。

高頻度に報告された有害事象（全体で 5 例以上）は頭痛（70 mg/mL 群 6 例［6.9%］、90 mg/mL 群 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%］）、上気道感染（3 例［3.4%］、2 例［2.4%］）であった。

治験薬に関連する有害事象は 41 例（23.8%）の被験者に報告された。内訳は、70 mg/mL 群で 21 例（24.1%）、90 mg/mL 群で 20 例（23.5%）であった。治験薬と関連ありと報告された有害事象の発現率に関する特定の傾向は、2 群において認められなかった。

本治験において死亡例又は有害事象による治験薬の中止例はなかった。ロモソズマブ 90 mg/mL 群の 1 例が、重篤な有害事象（片麻痺性片頭痛）を報告した（治験総括報告書第 14.6.2 項）。本事象は治験責任医師により、投与と関連なしと判断された。

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、注射部位発疹）が 9 例（5.2%）から報告された。内訳は、70 mg/mL 群で 2 例（2.3%）、90 mg/mL 群で 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で Grade 1）であり、治験責任医師により投与と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った注射部位反応はなく、重篤な有害事象の基準を満たすものもなかった。

全体として、ロモソズマブ投与後のアルブミン補正カルシウム値は、両群において Day 29 まで、ベースライン値より低値であった。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。アルブミン補正カルシウム値はその後、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 に最大値に達した。Day 29 以降の平均血清中 iPTH 濃度は EOS 来院までにベースライン値近くに徐々に回復したが、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。

本治験の期間中、バイタルサイン又は心電図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。

15 例（8.7%）がベースライン後に抗ロモソズマブ抗体陽性であった（70 mg/mL 群 11 例［12.6%］、90 mg/mL 群 4 例［4.7%］）。ベースライン後に中和抗体陽性であった 4 例（70 mg/mL 群 3 例［3.4%］、90 mg/mL 群 1 例［1.2%］）は全例が、治験最終時点（Day 85）でも中和抗体陽性であった。治験実施計画書に従いこれら 4 例を、1 年間又は中和抗体が陰性になるまで抗体検査により追跡調査中である。

抗ロモソズマブ抗体陽性であった被験者の C_{max} 又は AUC 推定値について抗体陰性被験者との差（平均値は 70 mg/mL 濃度製剤について 12%未満、90 mg/mL 濃度製剤について 32%未満）は、C_{max} 及び AUC で観察されたばらつきの範囲内（C_{max} の CV は 34%、AUC は 42%）であった。

結論：

- 本治験から、C_{max} と AUC の 90% CI に関する事前に規定した基準に基づき、ロモソズマブの 90 mg/mL 濃度製剤は 70 mg/mL 濃度製剤と生物学的に同等であることが示された。
- 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 群で 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 2 群間に明らかな傾向はみられなかった。ロモソズマブ 210 mg の単回投与の忍容性は良好であった。安全性解析結果は、先に実施されたロモソズマブ試験の結果と一致し、新たなリスクは確認されなかった。
- 15 例はベースライン後に抗ロモソズマブ抗体陽性であった。4 例は治験最終時点（Day 85）で中和抗体陽性であり、これを 1 年間又は中和抗体陰性となるまで抗体検査により追跡調査中である。

治験総括報告書追補（日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の 20[redacted]0277 の治験総括報告書（CSR）には、主要解析及び試験終了時（EOS）評価の結果を記載した。EOS で中和抗体陽性であった被験者について、中和抗体が検出されなくなるまで又は治験薬投与後少なくとも 1 年（±4 週間）経過するまで、約 3 カ月ごとに抗体検査を実施した。

ロモソズマブ曝露後、EOS 来院時（Day 85）に 4 例が中和抗体陽性であった。治験実施計画書に基づき、これら 4 例を来院させて追加検査による追跡調査を行った。本 CSR 追補の目的は、EOS で中和抗体陽性であった 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）に関する抗体検査の追跡結果を報告することである。

4 例中 3 例が 1 年間（±4 週間）の追跡調査を完了し、1 例は追跡不能となった。最終追跡調査来院日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に 1 例（[redacted]［70 mg/mL 群］）は中和抗体陰性であり、2 例（[redacted]［70 mg/mL 群］及び[redacted]［90 mg/mL 群］）は中和抗体陽性であった（最終追跡調査来院日はそれぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。1 例（[redacted]［70 mg/mL 群］）は 2 回目の追跡調査来院日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に中和抗体陽性であり、その後追跡不能となった。

2.7.6.2 20[redacted]0197 試験

治験課題名：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

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted] 医師、その他米国の 2 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

米国の 3 施設

1.3 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の追跡完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 I 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

曝露量（投与後 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_{inf}］、投与後 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［AUC_{last}］及び最高血清中濃度［C_{max}］）に基づき、健康被験者を対象にロモソズマブの 90 mg/mL 濃度製剤で 210 mg を単回皮下投与（1.17 mL のプレフィルドシリンジ［PFS］を 2 本投与）したときの 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評価する。

1.5.2 副次目的

以下の項目について、健康被験者を対象に 2 カ所（ATO 又は ARI）で製造した原薬を用いたロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与したときの特性を明らかにする。

- 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
- 薬物動態及び骨代謝マーカーである血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）に基づく薬力学的プロファイル

1.6 治験方法

本試験は健康被験者を対象とした第 I 相、無作為化、非盲検、並行群間試験であり、ロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤について 2 カ所で製造した原薬の間の生物学的同等性を評価した。すべての被験者にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与（1.17 mL の PFS を 2 本投与）した。被験者を並行して組み入れ、次の二つの群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けて、治験薬が投与された。

- A 群：ATO で製造した原薬を用いたロモソズマブ
- B 群：ARI で製造した原薬を用いたロモソズマブ

治験実施医療機関及び性（男性及び女性）で層別割り付けした。組み入れ後から試験終了（EOS）まで、被験者はカルシウム及びビタミン D の補充を毎日受けた。

Day 1 にロモソズマブ 210 mg を被験者に単回投与した。被験者は、安全性、免疫原性、薬物動態、及び薬力学の評価用の採血のため、Day 85（EOS）まで規定日に実施医療機関に外来で来院した。

本試験の評価スケジュールを表 1 に示す。

表 1　評価スケジュール

	Eligibility Assessments	Treatment Period															Follow-up Period
Weeks/Cycle	-4 to -1	1					2		3		4	5	6	7	9	13	Long-term Follow-up
Days	-28 to -1	1	2	3	4	6	8	11	15	18	22	29	36	43	57	85	Every 90 days
GENERAL & SAFETY ASSESSMENTS																	
Informed Consent	X																
Medical History	X																
Prior Medications	X	X[a]															
Concomitant Medications		<----------									X						---------->
Adverse Events		<----------									X						---------->
Serious Adverse Events	<----------								X								---------->
Physical Exam	X	X[a]														X	
Vital Signs (BP, HR, RR, temp)	X	X[a]	X[b]				X[b]					X[b]			X[b]	X[b]	
Weight	X	X[a]													X	X	
Height	X																
12-lead Electrocardiogram	X																
LABORATORY ASSESSMENTS																	
FSH (females only)[c]	X																
Pregnancy Test (females only)[d]	X	X[a]															
iPTH	X	X[a]					X					X			X	X	
Glomerular Filtration Rate	X																
25OHD	X																
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X[a]															
HIV, HBsAg, HepCAb	X																
Hematology	X	X[a]										X			X	X	
Chemistry	X	X[a]					X					X			X	X	
Bone Turnover Markers[e]		X[a]					X		X		X	X		X	X	X	
Anti-romosozumab-antibody		X[a]										X			X	X	X[f]
DOSING																	
Romosozumab		X															
Calcium/Vitamin D suppl[g]		<----------									X						---------->
PK ASSESSMENTS																	
Romosozumab Serum Conc		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

25OHD = 25 hydroxy vitamin D; BP = blood pressure; EOS = end of study; FSH = follicle-stimulating hormone; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HIV = human immunodeficiency virus; HR = heart rate; iPTH = intact parathyroid hormone; IU = international units; LTFU = long term follow-up period; P1NP = serum type 1 aminoterminal propeptide; PK = pharmacokinetic; RR = respiratory rate; sCTX = serum C-telopeptide; suppl = supplementation; temp = temperature.

[a] To be done prior to romosozumab administration.

[b] Vital signs included only heart rate and systolic and diastolic blood pressure on days 2, 8, 29, 57, and 85.

[c] For female subjects who were postmenopausal by history – no menses for 1 year. FSH was not required for female subjects with history of hysterectomy, bilateral oophorectomy or bilateral salpingectomy at least 6 weeks prior to screening.

[d] Collection for female subjects only. Serum pregnancy test at screening. Urine pregnancy test on day 1.

[e] Serum CTX and P1NP. Serum CTX samples were taken after a 12-hour fast and approximately the same time of day (± 1 hour from time of dosing administration on day 1)

[f] Please refer to Protocol Section 7.2.2 (Section 16.1.1 of this report).

[g] All enrolled subjects were instructed to take calcium and vitamin D supplements starting on day 1 through the end of study.

1.7 被験者数

予定された被験者数は 184 例（A 群［ATO 群］92 例、B 群［ARI 群］92 例）であり、本試験にて無作為割り付けが行われた被験者は合計 188 例（ATO 群 96 例、ARI 群 92 例）であった。

1.8 診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、無作為化時点で年齢が 18 歳以上 65 歳以下の健康な男性及び女性とした。

1.9 被験薬、用量及び投与方法

ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

1.10 治験参加期間

Day 1 にロモソズマブ 210 mg を単回投与し、その後、被験者を 85 日間観察した。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- ロモソズマブの AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}

1.11.2 副次評価項目

- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 有害事象発現率
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 抗ロモソズマブ抗体産生率
- 薬力学的パラメータ（P1NP 及び sCTX）のベースラインからの変化

1.12 統計手法

本試験の主要解析は、すべての被験者が Day 57 の来院までの予定したすべての手順を完了し、主要解析用のデータベーススナップショットが得られた時点で実施するよう計画された。最終解析は、すべての被験者が予定されたすべての手順を完了し、その後の追跡調査も含めて、最終解析用のデータベーススナップショットが得られた時点で実施するよう計画された。

選択した人口統計学的データ、安全性、薬物動態、免疫原性、及び薬力学的データについて、記述統計量を算出した。連続変数に対する記述統計量は平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲とし、カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。

対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} を一元配置分散分析により解析した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90 mg/mL 濃度製剤ついて ATO 製造原薬に対する ARI 製造原薬の比）の 90%

信頼区間（CI）を算出した。C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均比の 90% CI が 0.80~1.25 に含まれるとき、これら 2 製剤は生物学的同等とした。

治験実施医療機関及び性（男性及び女性）については、群間で均一に分布させるため層別割り付けした。ただし、本試験の主な評価項目に関するすべての解析（主要解析の生物学的同等性の解析を含む）は併合データ（男性及び女性並びにすべての治験実施医療機関でのデータを併合）を用いて実施した。

すべての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、及び注目すべき有害事象について、発現率を要約した。

試験期間中の抗ロモソズマブ抗体（結合抗体、及び陽性の場合は中和抗体）の産生率を投与群ごとに表に示した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

無作為割り付けされた全被験者の内訳を表 2 に示す。合計 188 例の被験者が無作為化され、96 例が A 群（ATO で製造した原薬を用いたロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤；ATO 群）及び 92 例が B 群（ARI で製造した原薬を用いたロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤；ARI 群）に割り付けられた。無作為化されたすべての被験者がロモソズマブを投与された。ATO 群の 2 例（2.1%）及び ARI 群の 3 例（3.3%）が Day 57 を完了する前に治験を中止した（2 例が同意撤回、3 例が追跡不能）。

表 2 被験者の内訳（20[redacted]0197 試験、最終解析）

	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ATO) (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ARI) (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received investigational product	96 (100.0)	92 (100.0)	188 (100.0)
Subjects who completed investigational product	96 (100.0)	92 (100.0)	188 (100.0)
Subjects who had dose changed/withheld	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study completion accounting			
Subjects who completed study day 85	94 (97.9)	89 (96.7)	183 (97.3)
Subjects who discontinued study	2 (2.1)	3 (3.3)	5 (2.7)
Withdrawal of consent from study	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
Lost to follow-up	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.6)

ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; DS = drug substance; SC = subcutaneous.

First subject enrolled: [redacted]20[redacted]; Last subject enrolled: [redacted]20[redacted]

Last subject completed study day 85: [redacted]20[redacted].

Source: Table 14-1.1

2.2 人口統計学的データ

安全性解析対象集団のベースライン時の人口統計学的基準値の特性を表 3 に示す。男性が 111 例（59.0%）、女性が 77 例（41.0%）であった。被験者の大半は白人（129 例［68.6%］）で、その他は黒人（29 例［15.4%］）、アジア人（19 例［10.1%］）、複数人種の混血（4 例［2.1%］）、その他（4 例［2.1%］）、白人とアジア人の混血（2 例［1.1%］）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民（2 例［1.1%］）、アジア人と黒人の混血（1 例［0.5%］）、白人と黒人の混血（1 例［0.5%］）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民（1 例［0.5%］）であった。ヒスパニック又はラテン系の被験者は 28 例（14.9%）であり、非ヒスパニック又はラテン系の被験者は 160 例（85.1%）であった。平均年齢（SD）は 48.8（12.7）歳であった。

表 3 ベースライン時の人口統計学的基準値の特性（安全性解析対象集団）
（20[redacted]0197 試験、最終解析）

	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
Sex - n (%)			
Male	56 (58.3)	55 (59.8)	111 (59.0)
Female	40 (41.7)	37 (40.2)	77 (41.0)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	13 (13.5)	15 (16.3)	28 (14.9)
Not Hispanic/Latino	83 (86.5)	77 (83.7)	160 (85.1)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
Asian	9 (9.4)	10 (10.9)	19 (10.1)
Black (or African American)	16 (16.7)	13 (14.1)	29 (15.4)
Multiple	3 (3.1)	1 (1.1)	4 (2.1)
Asian-Black (or African American)-White	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
White-Black (or African American)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
White-Asian	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
Other	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.1)
White	65 (67.7)	64 (69.6)	129 (68.6)
Age (years)			
n	96	92	188
Mean	48.3	49.3	48.8
SD	13.3	12.1	12.7
Median	53.0	53.0	53.0
Q1, Q3	39.5, 59.0	40.5, 58.0	40.0, 58.0
Min, Max	18, 65	21, 65	18, 65

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island

N = Number of subjects in the Safety Analysis Set

n = Non-missing values

SD = Standard deviation, Q1 = First quartile, Q3 = Third quartile

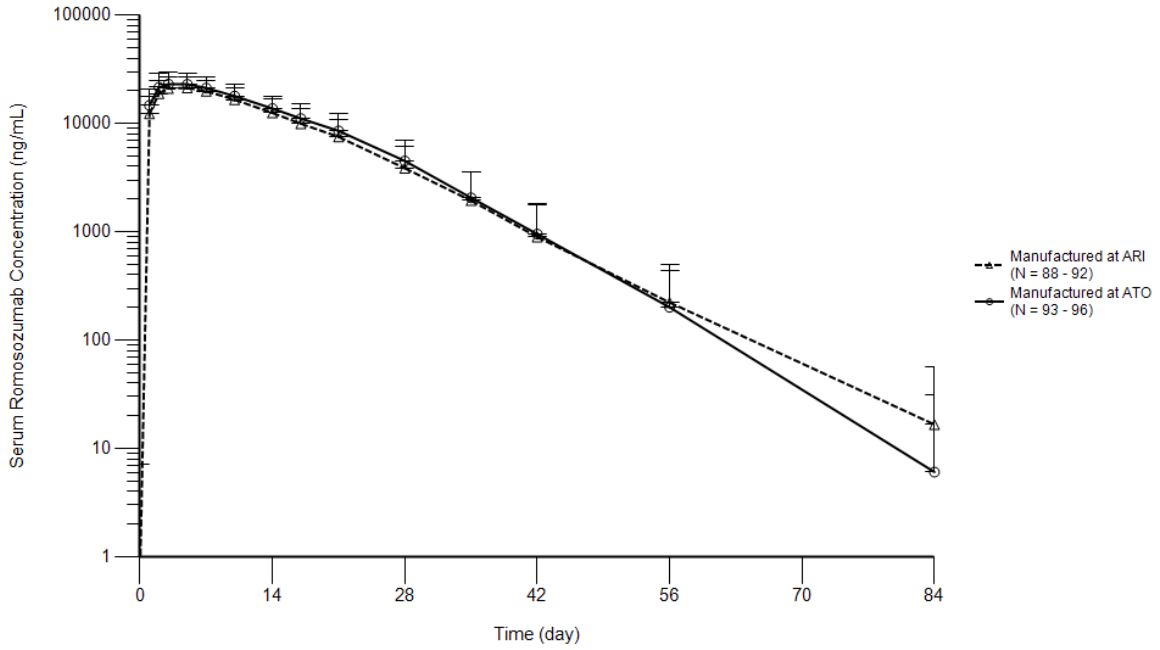
[redacted]

2.3 薬物動態の結果

健康被験者に ATO 又は ARI で製造した原薬を含むロモソズマブ 210 mg（90 mg/mL）を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度の平均値（+ SD）－時間推移を図 1 に、薬物動態パラメータの要約を表 4 に示す。

C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} で評価した曝露量は、ATO 群と ARI 群との間で同程度であった。「対照製剤」（ATO 群）に対する「被験製剤」（ARI 群）の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（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。対照製剤に対する被験製剤の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90% CI はいずれも標準的な生物学的同等性の基準の 0.80~1.25 に含まれたことから、ATO で製造したロモソズマブと ARI で製造したロモソズマブとの間の生物学的同等性が示された。

図 1　健康被験者に ATO 又は ARI の原薬を含むロモソズマブ 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）－時間推移
（最終解析、薬物動態パラメータ解析対象集団）



ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Source: [redacted].

表 4　健康被験者に ATO 又は ARI の原薬を含むロモソズマブ 210 mg を皮下投与したときの薬物動態の結果（最終解析、薬物動態パラメータ解析対象集団）

	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ATO)				Treatment B - Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ARI)			
Statistic	t_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (day•ng/mL)	AUC_{inf} (day•ng/mL)	t_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (day•ng/mL)	AUC_{inf} (day•ng/mL)
n	96	96	96	96	90	90	90	90
Mean	-	24300	423000	429000	-	22200	387000	389000
SD	-	6480	136000	137000	-	5770	127000	128000
Minimum	1.9	8690	152000	153000	2.0	7960	126000	127000
Median	4.0	24400	403000	413000	5.0	22600	378000	384000
Maximum	7.0	41100	811000	815000	7.0	37600	738000	740000
CV%	-	26.7	32.3	31.9	-	26.0	33.0	32.8

ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; = not applicable; 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; CV = coefficient of variation; DS = drug substance; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time at which C_{max} occurred.

Pharmacokinetic parameter analysis set consisted of subjects for whom at least 1 of the pharmacokinetic parameter (AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}) estimates could be derived. All descriptive statistics are presented to 3 significant figures, except for t_{max} and CV%, which are reported to 2 significant figures and 1 decimal place, respectively.

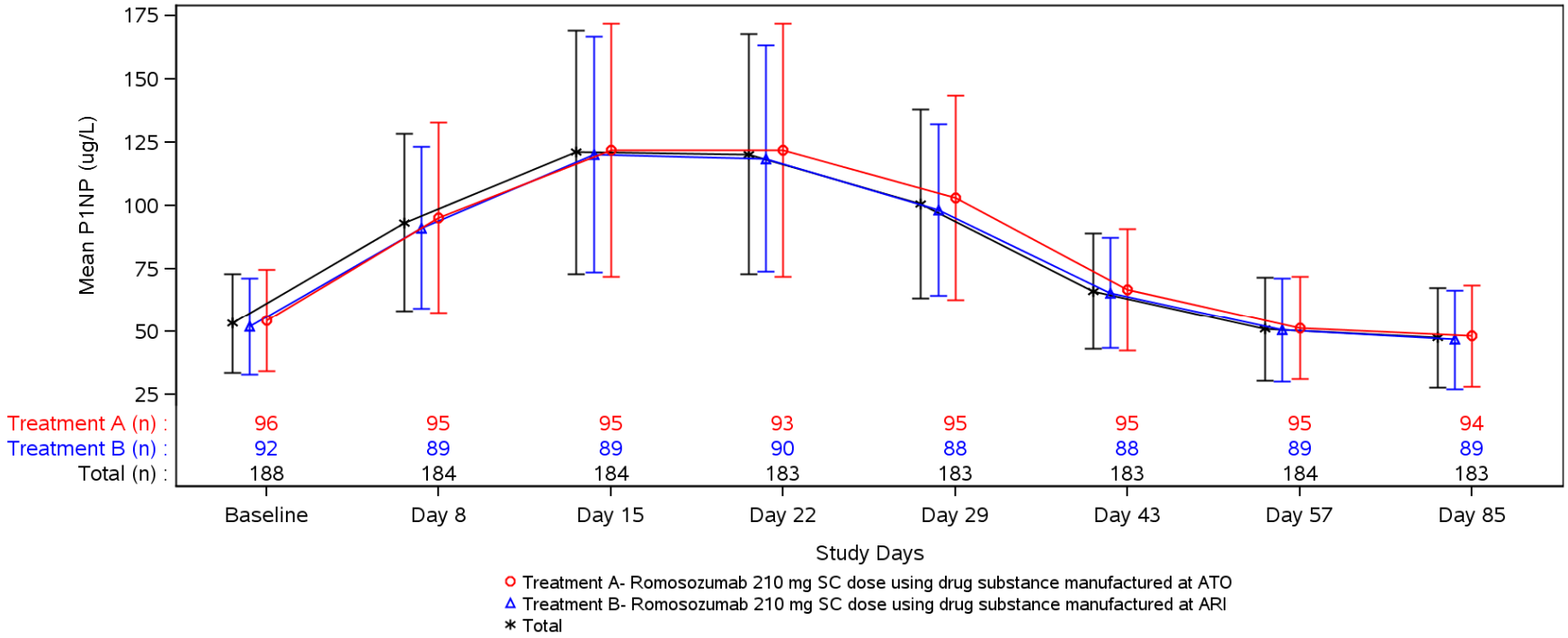
Source: [redacted].

2.4　薬力学の結果

骨形成マーカーである血清 P1NP 濃度の平均値（SD）の推移を図 2 に示す。ロモソズマブ投与後、血清 P1NP 濃度はベースラインから Day 43 まで上昇し、両群とも Day 15 に最高値を示した。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（SD）は、ATO 群で 127.29%（54.14%）、ARI 群で 130.92%（50.36%）であった。その後、血清 P1NP 濃度の平均値は Day 57 までにおおむねベースライン値に復した。

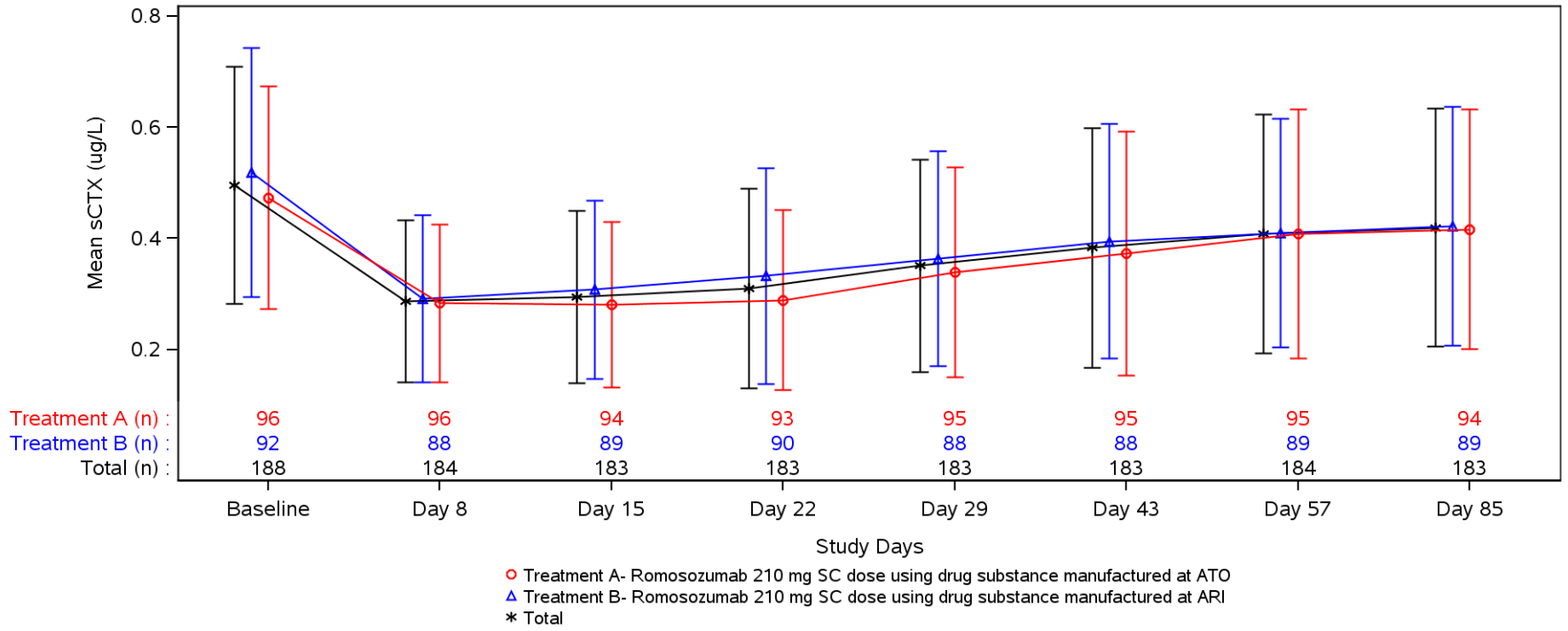
骨形成マーカーである sCTX 濃度の平均値（SD）の推移を図 3 に示す。ロモソズマブ投与後、sCTX 濃度はベースラインから Day 85 まで低下した。ATO 群では、Day 8 及び Day 15 に最低値となり、ベースラインからの平均変化率（SD）はそれぞれ−37.89%（25.08%）及び−39.43%（19.22%）であった。ARI 群では、Day 8 に最低値となり、ベースラインからの平均変化率（SD）は−42.76%（15.07%）であった。両群の sCTX 濃度の平均値は Day 85 でもベースライン値を下回っていた。

図 2　血清 P1NP の平均値（± SD）の推移（最終解析、安全性解析対象集団）



ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; P1NP = serum type 1 aminoterminal propeptide; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Vertical lines represent 1 SD above and below the mean.
Source: Figure 14-7.3.

図 3　sCTX の平均値（± SD）の推移（最終解析、安全性解析対象集団）



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 14-7.4

2.5 安全性の結果

2.5.1 有害事象

2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 5 に示す。有害事象は MedDRA18.1 版でコード化した。

本試験で有害事象を発現した被験者は 94 例（50.0%）であり、内訳は ATO 群で 53 例（55.2%）及び ARI 群で 41 例（44.6%）であった。

いずれかの群で高頻度（5%以上の被験者）に発現した有害事象は、上気道感染（ATO 群 17 例［17.7%］、ARI 群 18 例［19.6%］）、注射部位疼痛（ATO 群 10 例［10.4%］、ARI 群 5 例［5.4%］）、注射部位紅斑（ATO 群 3 例［3.1%］、ARI 群 11 例［12.0%］）及びウイルス性上気道感染（ATO 群 5 例［5.2%］、ARI 群 5 例［5.4%］）であった。

表 5 有害事象の要約（最終解析、安全性解析対象集団）

	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ATO) (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC (DS manufactured at ARI) (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
All treatment-emergent adverse events	53 (55.2)	41 (44.6)	94 (50.0)
Serious adverse events	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.5)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatal adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	18 (18.8)	17 (18.5)	35 (18.6)
Serious adverse events	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.5)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatal adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; DS = drug substance; SC = subcutaneous.
Source: Table 14-6.1.1.

2.5.1.2 全有害事象

本試験で発現した有害事象を投与群別に表 6 に示す。

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
有害事象発現例	53 (55.2)	41 (44.6)	94 (50.0)
感染症および寄生虫症	30 (31.3)	23 (25.0)	53 (28.2)
上気道感染	17 (17.7)	18 (19.6)	35 (18.6)
ウイルス性上気道感染	5 (5.2)	5 (5.4)	10 (5.3)
尿路感染	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
ウイルス感染	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
気管支炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
唾液腺炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）			
細菌性副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性上気道感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (15.6)	14 (15.2)	29 (15.4)
注射部位疼痛	10 (10.4)	5 (5.4)	15 (8.0)
注射部位紅斑	3 (3.1)	11 (12.0)	14 (7.4)
注射部位硬結	4 (4.2)	3 (3.3)	7 (3.7)
注射部位出血	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
注射部位内出血	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位斑	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
注射部位浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
注射部位発疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
胃腸障害	9 (9.4)	11 (12.0)	20 (10.6)
便秘	2 (2.1)	4 (4.3)	6 (3.2)
歯痛	1 (1.0)	3 (3.3)	4 (2.1)
下痢	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
悪心	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
腹部不快感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
放屁	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
大腸ポリープ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪便	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (7.3)	6 (6.5)	13 (6.9)
筋肉痛	2 (2.1)	3 (3.3)	5 (2.7)
筋痙縮	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋緊張	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
顎痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
回帰性リウマチ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
神経系障害	6 (6.3)	5 (5.4)	11 (5.9)
頭痛	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.1)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
神経系障害（続き）			
失神寸前の状態	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
味覚異常	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
知覚過敏	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.2)	3 (3.3)	8 (4.3)
靭帯捻挫	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
動物咬傷	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
前腕骨折	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
喉頭損傷	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.1)	5 (5.4)	8 (4.3)
咳嗽	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
発声障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
臨床検査	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
臨床検査（続き）			
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	3 (3.3)	4 (2.1)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
過角化	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
発疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
異常な夢	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不安	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神病性障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 6　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
耳および迷路障害（続き）			
感音性難聴	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
耳鳴	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
溶血	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
動悸	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血腫	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

2.5.1.3　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象を投与群別に表 7 に示す。治験担当医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は 35 例（18.6%）に発現し、内訳は ATO 群で 18 例（18.8%）及び ARI 群で 17 例（18.5%）であった。

表 7　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
治験薬と関連のある有害事象発現例	18 (18.8)	17 (18.5)	35 (18.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.5)	14 (15.2)	27 (14.4)
注射部位紅斑	3 (3.1)	11 (12.0)	14 (7.4)
注射部位疼痛	9 (9.4)	5 (5.4)	14 (7.4)
注射部位硬結	4 (4.2)	3 (3.3)	7 (3.7)
注射部位出血	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
注射部位斑	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
注射部位浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
注射部位発疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 7　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
感染症および寄生虫症	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
上気道感染	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
胃腸障害	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
腹部膨満	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
回帰性リウマチ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
溶血	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 7　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20[redacted]0197 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment A - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ATO (N = 96) n (%)	Treatment B - Romosozumab 210 mg SC dose using drug substance manufactured at ARI (N = 92) n (%)	Total (N = 188) n (%)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
感音性難聴	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
異常な夢	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island
N = Number of subjects in the Safety Analysis Set
Coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

2.5.1.4　有害事象による中止

本試験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.1.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.5.1.6　重篤な有害事象

ATO 群 1 例が重篤な有害事象として回帰性リウマチを発現した。当該事象は治験担当医師によりロモソズマブと関連があると判断された。被験者には筋骨格系事象の病歴があった。被験者に Day 85 までのいずれの時点においても抗ロモソズマブ抗体が陽性となることはなかった。

2.5.1.7　注目すべき有害事象

ロモソズマブの注目すべき有害事象として、注射部位反応、過敏症に関連のある事象、及び変形性関節症を示す。

注射部位反応は 28 例（14.9%）に発現し、内訳は ATO 群で 14 例（14.6%）及び ARI 群で 14 例（15.2%）であった。このうち、ARI 群の 1 例に CTCAE グレード 2 の注射部位疼痛及び注射部位紅斑が認められた。その他の注射部位反応の事象はいずれも CTCAE グレード 1 であった。

過敏症に関連のある事象は 3 例（1.6%）に発現し、内訳は ATO 群で 2 例（2.1%）（発疹、注射部位発疹）及び ARI 群で 1 例（1.1%）（接触性皮膚炎）であった。これらの事象はいずれも CTCAE グレード 1 であった。

変形性関節症は ARI 群の 1 例（1.1%）に発現し、当該事象は CTCAE グレード 2 であった。

2.5.2　臨床検査値

血液生化学検査及び血液学的検査で、臨床的に意義のあるベースラインからの変動は見られなかった。

2.5.3　バイタルサイン、身体所見等

バイタルサインで臨床的に意義のあるベースラインからの変動は見られなかった。

2.5.4　抗ロモソズマブ抗体産生と安全性との関連性

9 例（4.8%）の被験者（ATO 群で 3 例［3.1%］及び ARI 群で 6 例［6.5%］）で Day 57 及び／又は Day 85 の時点に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった。これらの被験者のうち、2 例（ATO 群で 1 例［1.0%］及び ARI 群で 1 例［1.1%］）で試験の最終時点（Day 85）に抗ロモソズマブ中和抗体が陽性であった。抗ロモソズマブ抗体産生と発現した有害事象との間に明らかな関連性は認められなかった。

3. 結論

- C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均比（被験製剤／対照製剤）の 90% CI はいずれも 0.80~1.25 の間であり、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考えられる。
- P1NP 及び sCTX の変化から、両群の薬力学的反応は同様であることが示された。
- 高頻度に発現した有害事象の発現率は ATO 群及び ARI 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、発現し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一致していた。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の結果と一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。
- 9 例の被験者（ATO 群で 3 例及び ARI 群で 6 例）で Day 57 及び／又は Day 85 の時点に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった。これらの被験者のうち、2 例（ATO 群で 1 例及び ARI 群で 1 例）で試験の最終時点（Day 85）に抗ロモソズマブ中和抗体が陽性であった。これらの被験者で発現した有害事象を検討した結果、安全性への影響は認められなかった。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を以下の表 8 に示す。

表 8 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		回帰性リウマチ

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書第 14.6.2 項に示す。

2.7.6.3 20[redacted]1180 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc., Thousand Oaks, CA

有効成分名：ロモソズマブ

治験の標題：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

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 1 施設で実施された。[redacted]。

公表文献：なし

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験完了日）まで

開発相：I

目的：

主要目的：

健康被験者にロモソズマブの 120 mg/mL 濃度製剤（0.88 mL のプレフィルドシリンジ［PFS］を 2 本投与）又は 70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL の PFS を 3 本投与）を 210 mg 単回皮下投与した後の曝露量（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_{inf}］及び 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［AUC_{last}］）に基づき、両濃度製剤の薬物動態（PK）同等性を評価すること。

副次目的：

健康被験者にロモソズマブの 2 種類の濃度製剤（120 mg/mL と 70 mg/mL）を 210 mg 単回皮下投与したときの、以下の特性を明らかにすること：

- 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
- 薬物動態プロファイル、及び骨代謝マーカー（BTM）である血清中 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）に基づく薬力学（PD）プロファイル

治験方法：本治験は健康被験者を対象にした非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験であった。適格性を確認するためのすべてのスクリーニング手順及び検査は、Day 1 の投与前 28 日以内に行った。適格基準を満たした約 136 例を（性別で層別化し）、次の 2 群のいずれかに並行に無作為に割り付け、210 mg のロモソズマブを単回皮下投与した。

A 群：70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL を 3 回投与）

B 群：120 mg/mL 濃度製剤（0.88 mL を 2 回投与）

Day 1 にロモソズマブを単回投与した後、被験者は Day 85（試験終了時［EOS］来院）まで規定した時点で治験実施施設に外来で来院し、安全性、免疫原性、PK 及び PD 測定のための血液検体を採取した。安全性は、各被験者の治験参加期間中の有害事象のモニタリング及び併用薬の使用により、継続的に評価した。

予定症例数：136 例

組入れ症例数：140 例

診断及び主な適格性基準：適格被験者は、18~65 歳（無作為割付け時点）で、体重が 45 kg 以上 90 kg 以下（スクリーニング時点）である健康な男女とした。除外基準は、骨粗鬆症の既往又は最近（スクリーニング前 6 カ月以内）の骨折歴があること、ビタミン D 欠乏症、骨代謝に影響するおそれがある病態（副甲状腺機能亢進症、骨軟化症、関節リウマチ等）の既往があること、被験者の安全性に危険を及ぼす又は治験の評価、手順又は完了を妨げることが（治験責任医師又はアムジェン社医師の見解で）考えられる臨床的に重大な疾患又は病態を有する、若しくは既往があることとした。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：ロモソズマブ（包装ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）は滅菌済みで無色澄明、保存剤無添加の凍結液として提供された。70 mg/mL 及び 120 mg/mL の製剤の原薬はいずれも、55 mM 酢酸塩、13 mM カルシウム、6%（w/v）精製白糖及び 0.006%（w/v）ポリソルベート 20 を添加した [redacted] のロモソズマブ溶液（pH 5.2）であった。

Day 1 に治験の全被験者に対し、210 mg のロモソズマブを適格なスタッフが被験者の前腹壁内に単回投与した。120 mg/mL 濃度製剤は 0.88 mL の PFS を 2 本投与、70 mg/mL 濃度製剤は 1.0 mL の PFS を 3 本投与した。

対照薬、用法・用量、製造ロット番号：

なし

治験参加期間：各被験者にロモソズマブを単回投与した。

各被験者の治験実施予定期間は約 113 日間で、これには 28 日間のスクリーニング期間と約 85 日間の評価期間が含まれた。

試験の評価項目：

主要評価項目：主要評価項目は、ロモソズマブの 120 mg 濃度製剤又は 70 mg/mL 濃度製剤を 210 mg 単回皮下投与した後の AUC_{inf} 及び AUC_{last} であった。

副次評価項目：

- 主要評価項目以外の PK パラメータ（最高血清中濃度［C_{max}］及び最高血清中濃度到達時間［t_{max}］）
- 有害事象
- 臨床検査値の変動
- 臨床検査値、身体的検査、バイタルサイン又は心電図（ECG）
- 抗ロモソズマブ抗体
- 薬力学評価項目（P1NP 及び sCTX）

統計手法：

連続変数は平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲（最小値、最大値）を用いて記述的に要約した。カテゴリカル変数については度数及び百分率を示した。

PK 評価項目の主要解析を、PK パラメータ解析対象集団（1 点以上の PK パラメータ［AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}］の推定値が得られた被験者）を用いて行った。ロモソズマブの薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。解析には定量限界以上の血清中濃度のみを使用した。

主要な PK パラメータ（AUC_{inf}及び AUC_{last}）は対数変換し、投与群を因子とした一元配置分散分析（ANOVA）モデルにより解析した。両 PK パラメータの比及び被験製剤：対照製剤の各比について、対数変換データを用いて 90%信頼区間（CI）を算出した。点推定値及び信頼限界を指数変換して元の尺度に戻し、幾何平均値の 90% CI を求めた。各比の CI が、標準的な生物学的同等性の許容域（0.80~1.25）内に完全に収まっていた場合は、被験製剤は対照製剤と生物学的に同等であると判定した。C_{max}も同様に解析し、C_{max}の幾何平均比について 90% CI を報告した。

特に明記しない限り、残りのデータ解析（PD 測定値を含む）は安全性解析対象集団（治験薬を投与した被験者）を用いて実施した。ベースラインからの変化を比較した統計解析には、ベースライン値と 1 回以上のベースライン後評価値の両方が得られた被験者のみを含めた。

結果の要約：

被験者の内訳：全体で 140 例を組み入れ、無作為化番号を割り付けた。割り付けられた全 140 例に治験薬を投与した。4 例が治験を中止し、その全例は治験実施計画書からの逸脱によるものであった。残りの 136 例（97%）が治験を完了した（70 mg/mL 群の 69 例［99%］及び 120 mg/mL 群の 67 例［97%］）。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：女性 89 例（63.6%）、男性 51 例（36.4%）

年齢、平均値（SD）：70 mg/mL 群：48.6（12.2）歳、120 mg/mL 群：48.1（12.5）歳

民族／人種：白人–136 例（97.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人–3 例（2.1%）、アジア系–1 例（0.7%）

薬物動態の結果：C_{max}に基づく曝露量は、ロモソズマブの両濃度製剤の間で類似していた。C_{max}の最小二乗幾何平均比（120 mg/mL／70 mg/mL）は 1.028 で、この比の 90% CI は 0.80~1.25 の間に完全に含まれていた。AUC に基づく曝露量は、120 mg/mL 濃度製剤投与の方が 70 mg/mL 濃度製剤投与に比べて低値であった。AUC_{last}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均比はそれぞれ 0.850 と 0.851 であった。AUC_{last}及びAUC_{inf}の比の 90% CI は、同等性の範囲である 0.80~1.25 に完全に収まってはいなかった。したがって、本治験においてロモソズマブの 120 mg/mL 濃度製剤（0.88 mL の PFS を 2 本投与）と 70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL の PFS を 3 本投与）との間の生物学的同等性は確立されなかった。

薬力学の結果：骨形成マーカーである P1NP と骨吸収マーカーである sCTX の結果から、両群を併合したとき、P1NP はベースラインからロモソズマブ投与後 Day 43 までに上昇し（平均上昇率の最大値：130.1%［Day 15］）、sCTX は Day 29 までのほとんどの時点でベースラインから低下したことが確認された（平均低下率の最大値：−33.0%［Day 8］）。全体で P1NP 及び sCTX はそれぞれ Day 57 及び Day 43 までにベースライン値近くに戻った。本解析から、ロモソズマブ投与群間ではいずれの時点でも、有意な投与群間差がないことが確認された。

安全性の結果：無作為割付けされた全 140 例に治験薬を投与し、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。

合計 92 例（66%）で治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現し、有害事象の発現率は 120 mg/mL 濃度製剤群（61 例［88.4%］）が 70 mg/mL 濃度製剤群（30 例［42.9%］）に比べて高値であった。

高頻度（被験者の 15%以上）に報告された有害事象は注射部位疼痛（120 mg/mL 群：56.5%、70 mg/mL 群：8.6%）、頭痛（18.8%、11.4%）及び鼻咽頭炎（20.3%、10.0%）であった。

全体としての注射部位反応（疼痛、硬結、紅斑、腫脹等）は 120 mg/mL 群（49 例［71.0%］）で 70 mg/mL 群（10 例［14.3%］）に比べて高頻度に報告された。さらに複数回の注射部位反応が発現した被験者数も 120 mg/mL 群（33 例［48%］）が 70 mg/mL 群（1 例［1%］）に比べて多く、またこれらの反応の持続時間も 120 mg/mL 群（平均値［SD］：6.9［5.5］日］）が 70 mg/mL 群（平均値［SD］：3.1［2.1］日）に比べて概して長かった。

発現したすべての注射部位反応はロモソズマブの投与群を問わず、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象の基準を満たした有害事象は認められず、治験薬の中止又は被験者の治験中止に至った事象もなかった。治験期間中、死亡例は生じなかった。

血清中カルシウム濃度の推移は両群間で同様で、ベースラインから治験期間中のアルブミン補正カルシウム値の変化は−1.0%~−2.9%であった。治験期間中、有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 2 を超える血清カルシウム値の低下を示した被験者はいなかった。予想どおり、血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度平均値は両ロモソズマブ投与群で上昇し、120 mg/mL 群ではベースラインから Day 29 までに 72.7%、70 mg/mL 群では 70.6%上昇した。その後、iPTH 濃度は経時的に正常化した。全体の中で 1 例では Day 85/EOS に iPTH 濃度が基準値を超えた。この 120 mg/mL 群の 1 例では Day 85 の iPTH 濃度が 8.075 pmol/L（基準値上限は 7.64 pmol/L）となったが、2 日後の規定外の来院時には基準範囲内に回復した（5.953 pmol/L）。

血清生化学検査又は血液学的検査パラメータは、ロモソズマブの効果を示すその他の一貫した傾向を示さなかった。ロモソズマブの投与は、臨床的に重要な心電図異常又は臨床的に重要なバイタルサインの変動と関連していなかった。

結論：健康被験者にロモソズマブを 210 mg 単回皮下投与し、120 mg/mL 濃度製剤（0.88 mL の PFS を 2 本投与）と 70 mg/mL 濃度製剤（1.0 mL の PFS を 3 本投与）との間の生物学的同等性を評価した本非盲検、無作為化、単回投与並行群間試験の結果に基づき、以下の結論を導くことができる：

- 120 mg/mL 濃度製剤は 70 mg/mL 濃度製剤と生物学的に同等でなかった。すなわち、この 2 製剤の C_{max} プロファイルは同様であったが、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲である 80~125%に収まらなかった。
- 本治験において 210 mg のロモソズマブ単回投与はおおむね忍容性が良好で、死に至った有害事象、重篤な有害事象、若しくは治験薬の投与中止又は被験者の治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- ロモソズマブの 120 mg/mL 濃度製剤を投与した被験者は 70 mg/mL 濃度製剤を投与した被験者に比べ、注射部位反応の発現率が高かった（71.0%対 14.3%）。

治験総括報告書追補（日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の本治験の治験総括報告書（CSR）には、主要解析及び試験終了時（EOS）評価の結果を記載した。EOS 時点で中和抗体陽性であった被験者は、中和抗体陰性の結果が得られるまで、又は被験者の追跡期間が 1 年（±4 週間）以上に達するまで追跡した。

投与後、EOS 来院時（Day 85）に 7 例が中和抗体陽性であった。治験実施計画書に基づき、全 7 例を来院させて追加検査による追跡調査を実施した。初版の CSR の発行時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、7 例中 5 例において中和抗体陰性の結果が得られていた。本補足的解析の目的は、残り 2 例の抗体検査の追跡調査結果を評価することであった。残りの 2 例は治験実施計画書に基づき、検査結果が陰性となるまで追跡した。

残りの 2 例（[redacted]及び[redacted]）の結果はそれぞれ、5 回目の追跡調査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び EOS 後 419 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に中和抗体陰性であった。新たな安全性の懸念は確認されなかった。

2.7.6.4 20[redacted]0418 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

有効成分：ロモソズマブ

治験の表題：健康被験者を対象にロモソズマブの 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とオートインジェクター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

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 2 施設で実施された。[redacted] 等。

公表文献：報告書作成時点までなし

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験終了日）まで

開発相：I

本治験の既存の報告書：なし

目的：

主要目的

健康被験者を対象に 1.17 mL のプレフィルドシリンジ（PFS）を 2 本又は 1.17 mL のプレフィルドオートインジェクター（AI）を 2 本投与することで、ロモソズマブ 210 mg（90 mg/mL 濃度製剤）を単回皮下（SC）投与した後の曝露量（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_{inf}］、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［AUC_{last}］、最高血清中濃度［C_{max}］）に基づき、薬物動態学的（PK）同等性を評価すること。

副次目的

健康被験者を対象に 2 種類の剤型（PFS 及び AI）を用いて、ロモソズマブを 210 mg 単回皮下投与したときの、以下の特性を明らかにすること：

- 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
- 薬物動態プロファイル及び骨代謝マーカーである血清中 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）に基づく薬力学（PD）プロファイル

治験方法：第 I 相、無作為化、非盲検、並行群間試験により、健康被験者を対象としてロモソズマブ 90 mg/mL を皮下投与したときの PFS と AI との間の生物学的同等性を評価した。

被験者を並行して組み入れて 2 投与群のいずれかに無作為に割り付け、ロモソズマブ 210 mg を以下の投与群で単回皮下投与した：

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

治験に組み入れられた全被験者は、カルシウム及びビタミン D サプリメントを連日服用することとした。

Day 1 にロモソズマブ 210 mg を被験者に単回投与した。被験者は Day 85（試験終了時［EOS］来院）まで、既定の時点で治験実施施設に外来で来院し、安全性、免疫原性、薬物動態及び薬力学評価のために血液検体を採取した。

治験最終時点（Day 85）で抗ロモソズマブ中和抗体陽性であった被験者には、中和抗体が検出されなくなるまで又は治験薬投与後 1 年（±4 週間）経過するまで、約 3 ヵ月ごとに抗体検査を実施した。

予定症例数：144

診断及び主な適格性基準：適格被験者は、無作為化時点で 18 歳以上 65 歳以下の健康な男女とした。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：被験者にロモソズマブ 210 mg を以下の投与群で単回皮下投与した：

- A 群：90 mg/mL 濃度製剤を 1.17 mL の PFS で 2 本投与
- B 群：90 mg/mL 濃度製剤を 1.17 mL の AI で 2 本投与

治験参加期間：すべての被験者に対し、Day 1 にロモソズマブ 210 mg を単回投与した。各被験者の治験参加予定期間（28 日間のスクリーニング期間を含む）は約 113 日であった。

試験の評価項目：

主要評価項目

- AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}

副次評価項目

- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 有害事象
- 臨床検査値、バイタルサイン又は心電図（ECG）
- 抗ロモソズマブ抗体
- 薬力学評価項目（P1NP 及び sCTX）

統計手法：

特定の人口統計学的特性、安全性、PK 及び PD について記述統計量を示した。連続的な測定値の記述統計量としては平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を示し、カテゴリカルデータは度数及び百分率を用いて集計した。

対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} を一元配置分散分析により解析した。2 群間の対数変換した PK パラメータの差及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの差（及びその差の 90% CI）を逆変換し、幾何平均比（及びその 90% CI）を求めた。90% CI（逆変換後）が 0.80~1.25 の場合、2 群は生物学的に同等とした。

無作為割付は、性別（男女）によって層別化した上で実施し、2 群間の性別のバランスをとった。しかし、重要な評価項目の計画された全解析（主要な生物学的同等性の解析を含む）は、併合データ（男女の併合データ）を用いて行った。

有害事象の発現率をすべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死に至った有害事象及び注目すべき有害事象について集計した。

抗ロモソズマブ抗体（抗ロモソズマブ抗体及び陽性の場合は中和抗体）が任意の時点で発現した被験者数及びその割合を投与群別に表に示した。

結果の要約：

被験者の内訳：合計 145 例を本治験に無作為に割り付け、その内訳は A 群（PFS で 90 mg/mL のロモソズマブを投与、以下、PFS 群とする）は 71 例で、及び B 群（AI で 90 mg/mL のロモソズマブを投与、以下、AI 群とする）は 74 例であった。無作為に割り付けられた全被験者に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。PFS 群の 1 例（1.4%）は、治験薬投与を完了したが、治験薬を中止したと誤報告された。AI 群の 2 例（2.7%）で装置の不具合のために投与が変更／保留された。PFS 群の合計 3 例（4.2%）は治験を中止し（2 例は同意撤回、1 例は追跡不能）、AI 群の全 74 例（100.0%）が治験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：男性 78 例（53.8%）、女性 67 例（46.2%）

年齢：平均（SD）年齢 46.5（10.9）歳

人種：白人 132 例（91.0%）、黒人 10 例（6.9%）、アジア人 3 例（2.1%）

民族：ヒスパニック系／ラテン系 111 例（76.6%）、非ヒスパニック系／非ラテン系 34 例（23.4%）

薬物動態学的結果：

健康被験者を対象にロモソズマブ 210 mg（90 mg/mL 濃度製剤）を単回皮下投与したとき、ロモソズマブの曝露量は PFS を 2 本投与（対照製剤）と 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。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）及び比の 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。

薬力学的結果：

ロモソズマブ投与後、骨形成マーカーである 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 までに概ねベースライン値まで戻った。

ロモソズマブ投与後、骨吸収マーカーである 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 までに概ねベースライン値まで回復したが、ベースライン時の血清中 sCTX 値より低値であった。

安全性の結果：全 145 例に治験薬を投与し、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。

有害事象は 86 例（59.3%）で報告され、PFS 群で 46 例（64.8%）、AI 群で 40 例（54.1%）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は 60 例（41.4%）であり、PFS 群で 33 例（46.5%）、AI 群で 27 例（36.5%）であった。治験薬の中止に至った有害事象はなかった。

本治験の期間中に、死亡は認められなかった。PFS 群の 1 例に重篤な有害事象として椎間板突出が認められた（治験総括報告書第 14.6.2 項）。本事象は、治験責任医師によってロモソズマブと関連なしと判断された。

注目すべき有害事象：注目すべき有害事象の中では、注射部位反応及び過敏症に関連のある有害事象が報告された。注射部位反応は 60 例（41.4%）で報告され、PFS 群で 31 例（43.7%）、AI 群で 29 例（39.2%）であった。有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 2 の注射部位疼痛が発現した AI 群の 1 例を除き、それ以外の注射部位反応は全て CTCAE Grade 1 であった。

過敏症に関連のある有害事象は 5 例（3.4%）で報告され、PFS 群で 1 例（1.4%）、AI 群で 4 例（5.4%）であった。これらの有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。CTCAE Grade 2 の有害事象が 2 例（PFS 群 1 例：アレルギー性鼻炎、AI 群 1 例：アレルギー性皮膚炎）に発現したが、それ以外の過敏症事象は、全て CTCAE Grade 1 であった。

バイタルサイン及び臨床検査結果で臨床的に重要な変動はなかった。

抗ロモソズマブ抗体検査の結果：合計 10 例（PFS 群 6 例、AI 群 4 例）が抗ロモソズマブ抗体陽性であった。AI 群の 1 例は投与前に陽性であった。投与後に抗ロモソズマブ抗体陽性を示した 9 例のうち、3 例（PFS 群 2 例、AI 群 1 例）は EOS で中和抗体陽性であった。2 群間で抗体発現率に明らかな差は認められなかった。

治験最終時点（Day 85）で中和抗体陽性の 3 例は、中和抗体が陰性になるまで又は治験薬投与後 1 年間は抗体検査により追跡中である。

結論：

- 健康被験者を対象にロモソズマブ 210 mg（90 mg/mL 濃度製剤）を単回皮下投与したとき、ロモソズマブの AUC と C_{max} による曝露量は、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、各群の薬力学反応は同様であることが示された。
- 有害事象の発現率は PFS 群と比較して AI 群で低かった。主に注射部位反応が認められ、報告された注射部位反応の種類及び重症度は過去の試験の結果と一致していた。その他の安全性解析結果はロモソズマブの過去の試験と一致しており、安全性に関する新たな所見は認められなかった。
- 2 群間で抗体発現率に明らかな差は認められなかった。

治験総括報告書追補（日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の本治験の治験総括報告書（CSR）には、主要解析及び試験終了時（EOS）評価の結果を記載した。EOS 時点で中和抗体陽性であった被験者は、中和抗体陰性の結果が得られるまで、又は被験者の追跡期間が治験薬投与後 1 年（±4 週間）以上に達するまで追跡した。

EOS 来院時（Day 85）に 3 例が中和抗体陽性であった。2 例（PFS 群[redacted]、AI 群[redacted]）は追跡調査を実施した。1 例（PFS 群[redacted]）は追跡調査不能であった。

PFS 群の[redacted]は、3 回目の追跡調査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で中和抗体陰性となった。AI 群の[redacted]は 2 回目の追跡調査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で中和抗体陰性となった。

2.7.6.5 20[redacted]0274 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc., Thousand Oaks, CA

有効成分名：ロモソズマブ

治験の標題：健康被験者を対象に 3 mL（70 mg/mL）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、さらに高齢女性にロモソズマブ 3 mL 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

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 2 施設で実施された。[redacted] 等。

公表文献：現在までなし

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験終了日）まで

開発相：I

目的：

主要目的：

ロモソズマブ 210 mg を、3 mL の持続投与又は 1 mL プレフィルドシリンジ（PFS）を 3 本皮下投与した後、以下のことを評価すること：

- 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
- コホート 1 におけるロモソズマブの薬物動態（PK）

副次目的：

- コホート 1 について、210 mg の単回皮下持続投与された被験者と、1 mL PFS を 3 本投与された被験者で、安全性、忍容性及び PK プロファイルを比較すること
- コホート 2~5 について、3 mL の皮下持続投与されたロモソズマブのライン内圧を検討すること

治験方法：本第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与試験は健康被験者を対象に実施した。

コホート 1 では、約 50 例（男女）を並行して組み入れて 2 投与群のいずれかに無作為に割り付け、ロモソズマブ 210 mg を、投与速度 750 µL/min で 4 分間かけて 3 mL を単回皮下持続投与（A 群）又は 1 mL プレフィルドシリンジを 3 本投与した（B 群）。

コホート 2~5 にはアダプティブデザインを用いた。すなわち、女性被験者を 4 コホートのいずれかに逐次的に組入れ（1 コホートあたり約 12 例）、以下のとおり、投与速度を前コホートでの投与の成否に応じて低下させるデザインとし、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 2：3 mL を、投与速度 3000 µL/min で 1 分間持続投与
- コホート 3：3 mL を、投与速度 1500 µL/min で 2 分間持続投与
- コホート 4：3 mL を、投与速度 1000 µL/min で 3 分間持続投与
- コホート 5：3 mL を、投与速度 750 µL/min で 4 分間持続投与

各被験者の持続投与の成否（忍容性、輸液ポンプがその流量で送達できたかどうか、圧力センサーが圧力を測定できたかどうかで定義）は、治験責任医師が、必要があれば Amgen のメディカルモ

ニターと相談して判断した。1 コホートの 12 例中 8 例以上で持続投与が成功した場合、次コホートへの組入れは行わなかった。

コホート 1 の被験者についてのみ PK 評価を行った。コホート 2~5 の被験者についてのみ、治験薬投与中のライン内圧測定を行った。

予定症例数：最大で約 98 例

診断及び主な適格性基準：コホート 1：スクリーニング時に 19 歳以上 65 歳以下の健康な男女。コホート 2~5：スクリーニング時に 55 歳以上 85 歳以下の女性。すべての被験者はスクリーニング時に体重が 45 kg 以上 90 kg 以下であることを要件とした。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：被験薬はロモソズマブであった。

コホート 1 の A 群に割り付けられた被験者にはロモソズマブ 210 mg の単回皮下投与を、3 mL の持続投与として投与速度 750 µL/min で腹部に投与した。

コホート 1 の B 群に割り付けられた被験者にはロモソズマブ 210 mg の単回皮下投与を、1 mL PFS を 3 本投与し、毎回の投与は腹部の異なる部位（左右の上・下腹部）に行い、投与間隔は 30 秒以内とした。

コホート 2~5 に組み入れられた被験者にはロモソズマブ 210 mg の単回皮下投与を、3 mL の持続投与として腹部に行った（投与速度を前コホートでの投与の成否に応じて低下させるデザイン）。

治験参加期間：各被験者の治験実施予定期間は約 85 日間であった。これには 28 日間のスクリーニング期間と、それに続く約 57 日間の評価期間が含まれた。

試験の評価項目：

主要評価項目：

- 有害事象
- バイタルサイン、身体的検査、臨床検査
- 抗ロモソズマブ抗体
- コホート 1：血清中ロモソズマブの PK パラメータ（最高血清中濃度［C_{max}］、最高血清中濃度到達時間［t_{max}］、投与日から投与後 57 日までの血清中濃度－時間曲線下面積［AUC_{57days}］）

副次評価項目：

- コホート 2~5：ライン内圧測定値

統計手法：

正式な仮説検定は実施しなかった。本治験の主要解析は、全被験者が予定の全手順を試験終了時来院まで完了した時点で行った。特定の人口統計学的特性、安全性、ライン内圧測定値、PK データについてコホート別に記述統計量を示した（コホート 1 では投与群別でも示した）。連続データに関する記述統計量には平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を示し、カテゴリカルデータは度数及び百分率を用いて集計した。

すべての記述的要約は各投与群別のほか、全被験者を併合したものとして提示した（特に明記しない限り）。時点別にデータを集計した場合、治験実施計画書で規定の時点で得られた値を使用した。本治験を通してパラメータの最小／最大の増加／減少を評価する際は、規定外の評価値を含む全評価値を使用した。

ロモソズマブの血清中濃度－時間データを用いたPKパラメータの算出にはノンコンパートメント法を用い、コホート1でロモソズマブを投与した各被験者について示した。すべての計算には実際の投与時間とサンプリング時間を用いた。2群間のPKパラメータ（C_{max}、AUC_{57days}）を比較するために分散分析を行った。

結果の要約：

被験者の内訳：コホート1では、全体で50例を4:1の比率で無作為に割り付けた（A群40例、B群10例）。コホート2には12例を組み入れた。全被験者が治験を完了した。

コホート2では12例中8例以上で持続投与が成功したことから、事前に規定したアダプティブデザインの基準に従い、コホート2で治験を中止した。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：コホート1に割り付けられた被験者は、A群では女性（30%）が男性（70%）よりも少なく、B群で逆であった（女性70%、男性30%）。コホート2には女性12例を組み入れた。

年齢：被験者の平均年齢（SD）はコホート1のA群で40.7（11.7）歳、コホート1のB群で45.8（11.3）歳、コホート2で62.5（6.8）歳であった（コホート2にはスクリーニング時に55歳以上85歳以下の女性が含まれていた）。

民族／人種：本治験の大半の被験者（43例［69.4%］）は白人で、黒人8例（12.9%）、アジア系8例（12.9%）、その他の人種が3例（4.8%）であった。

薬物動態の結果：3 mLの持続投与又は1 mL PFSで3本投与としてロモソズマブ210 mgを単回皮下投与後、各群のC_{max}平均値はそれぞれ29.1及び26.1 µg/mL、t_{max}中央値はそれぞれ72時間及び120時間であった。同様にAUC_{57days}平均値はそれぞれ10,900及び11,800 hr•µg/mLであった。A群／B群の最小二乗幾何平均比（両側90%信頼区間）は、C_{max}では1.09（0.94, 1.26）、AUC_{last}では0.91（0.76, 1.078）であった。

安全性の結果：治験薬をDay 1に単回皮下投与した被験者全62例中、コホート1のA群の1例のみが治験薬の投与を完了しなかった。

本治験の期間中、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群で16例（40%）、コホート1のB群で5例（50%）、コホート2で4例（33.3%）であった。基本語別で最も高頻度に報告された有害事象（全体で5%以上に発現した事象）は頭痛（コホート1のA群で6例［15.0%］、コホート1のB群で3例［30%］、コホート2で1例［8.3%］）、注射部位疼痛（それぞれ4例［10%］、1例［10.0%］、0例）、咳嗽（それぞれ4例［10%］、0例、0例）、及び鼻閉（それぞれ1例［2.5%］、3例［30%］、0例）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は、本治験の期間中9例（14.5%）で、コホート1のA群で5例（12.5%）、コホート1のB群で1例（10.0%）、コホート2で3例（25.0%）であった。

重篤又は死に至った有害事象は本治験の期間中に報告されず、治験薬の中止又は被験者の治験中止に至った有害事象も報告されなかった。

注目すべき有害事象として、注射部位反応のみが報告され、これはコホート1のA群の5例（12.5%）、コホート1のB群の1例（10.0%）に報告された。コホート2では注射部位反応は報告

されなかった。最も多くみられた注射部位反応は、注射部位疼痛であった。内訳は、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。

最初の注射から、注射部位反応が最初に認められるまでの平均時間は、A 群では 2 日、B 群で 1 日であり、発現までの時間の中央値は両群で 1 日であった。注射部位反応の平均持続時間は A 群（2.38 日）と B 群（2 日）で同程度であった。

アルブミン補正カルシウム値はベースラインから低下し、コホート 1 の A 群では Day 15 に最低値に達し（平均低下率−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 に最低値に達した。その後 Day 57 まで、ベースライン値に回復し始めた（コホート 1 の A 群で−2.4%、コホート 1 の B 群で−3.3%、コホート 2 で−2.2%）。予想されたとおり、血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度は全投与群で上昇した。ベースラインから Day 29 までの 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 までにベースライン値まで回復していた（コホート 1 の A 群で 57%、コホート 1 の B 群で 37%、コホート 2 で 22%）。18 例では、本治験のベースライン以降の任意の時点で基準値上限（7.64 pmol/L）を超える iPTH 濃度が認められた。しかしこれらの上昇は、報告された有害事象と関連していなかった。

本治験の期間中にみられた血液生化学的検査及び血液学的検査項目の変動は軽度かつ一過性であり、ロモソズマブに関連した作用を示唆する傾向はみられなかった。本治験の期間中、バイタルサイン又は心電図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。本治験の期間中に禁止併用薬を使用した被験者はいなかった。

1 例（1.6%）の被験者において、ロモソズマブ投与後に抗ロモソズマブ抗体が発現した。この被験者は抗ロモソズマブ中和抗体について陰性であった。

結論：

健康被験者を対象に 3 mL（70 mg/mL）単回皮下持続投与又は 1 mL PFS（70 mg/mL）を 3 本投与したロモソズマブの安全性、忍容性及び PK 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、本非盲検、無作為化単回投与試験の結果から、以下の結論を導くことができる：

- コホート 1 において、70 mg/mL のロモソズマブを 3 mL 4 分間持続投与は 1 mL PFS を 3 本投与よりも安全かつ忍容性が良好で、重篤な有害事象及び有害事象による中止はみられなかった。
- ロモソズマブ 210 mg を 3 mL の単回皮下持続投与又は 1 mL PFS を 3 本投与として行ったとき、C_{max} 及び AUC_{57days} は同程度であった。
- 3 mL の 1 分間の皮下持続投与について適切なライン内圧測定が行われ、急速持続投与の忍容性は良好であった。
- 抗ロモソズマブ抗体が 1 例で発現したが、本治験の期間中に抗ロモソズマブ中和抗体が発現した被験者はいなかった。

2.7.6.6　20060220 試験

治験課題名：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

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

[redacted]（米国）

1.2　治験実施医療機関

[redacted]（米国）

1.3　治験期間

2006 年 12 月 13 日（最初の被験者の組入れ日）～2007 年 7 月 6 日（最後の被験者の最終来院日）

1.4　開発のフェーズ

第 I 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

健康な男性及び閉経後女性を対象に、単回皮下又は静脈内投与したときのロモソズマブの安全性及び忍容性を評価する。

1.5.2　副次目的

- 健康な男性及び閉経後女性に単回皮下又は静脈内投与したときのロモソズマブの薬物動態を明らかにする。
- 皮下投与時のロモソズマブの絶対バイオアベイラビリティを明らかにする。
- 骨代謝マーカー（血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］、オステオカルシン、骨型アルカリホスファターゼ［BSAP］及び血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］）、及び高用量群（1、3、5 及び 10 mg/kg）での骨密度（BMD）に基づき、ロモソズマブの薬力学を評価する。

1.6 治験方法

本治験は、健康な男性及び閉経後女性を対象とした、単施設、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る。スクリーニング期は投与前 2~21 日間であった。被験者を 6 つのコホートのうちの 1 つに登録した。健康閉経後女性は、各コホートでロモソズマブ又はプラセボを投与する被験者の割合が 3:1 となるよう、コホート 1（0.1 mg/kg 皮下投与群）、コホート 2（0.3 mg/kg 皮下投与群）、コホート 3a（1 mg/kg 皮下投与群）、コホート 3c（1 mg/kg 静脈内投与群）、コホート 4（3 mg/kg 皮下投与群）、コホート 5（5 mg/kg 皮下投与群）、コホート 6a（10 mg/kg 皮下投与群）及びコホート 6c（10 mg/kg 静脈内投与群）に無作為に割り付けることとした。コホート 3b 及びコホート 6b では、ロモソズマブ皮下投与、ロモソズマブ静脈内投与、プラセボ皮下投与又はプラセボ静脈内投与する被験者の割合が 3:3:1:1 となるよう、健康男性に 1 又は 10 mg/kg を投与することとした。コホート 6a（10 mg/kg 皮下投与群）から得られた Day 6 での安全性データを評価した結果、安全性上の理由（第 2.5 項）から、コホート 6b 及びコホート 6c の全被験者で、用量を予定された 10 mg/kg から 5 mg/kg へ減量した。このため、10 mg/kg を静脈内投与された被験者はいなかった。

被験者は Day−1 又は Day−2 に治験実施施設に来院し、ベースライン時検査を実施した。各コホート（コホート 3c 及びコホート 6c 以外）では、被験者を 4 例ずつ 2 つのグループに分け、各グループ間の投与間隔を 24 時間以上あけて投与した。コホート 1 の最初に投与を行う被験者 4 例は、被験者を 2 例ずつ 2 つのグループに分け、各グループ間の投与間隔を 2 時間以上あけて投与した。コホート 3c 及びコホート 6c の被験者は、同じ日に投与した。

被験者は Day−1 までに無作為化され、Day 6 まで治験実施施設に入院した。入院期間中、臨床検査、薬物動態評価及び薬力学評価のために血液及び尿検体を採取し、安全性評価を実施した。その後、被験者は退院し、以降の血液及び尿検体の採取や安全性評価のために来院した。

コホート 1 及びコホート 2 以外のすべての被験者で、選択基準及び除外基準への適格性を確認後、投与前、Day 29 頃及び Day 57 頃に二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により腰椎、大腿骨近位部及び全身の BMD を測定した。5 又は 10 mg/kg、あるいは相当するプラセボが投与されたコホートでは、Day 85 頃に DXA を追加で実施した。

薬物動態、薬力学マーカー（P1NP、オステオカルシン、BSAP、インタクト副甲状腺ホルモン［iPTH］及び sCTX）及び血清総カルシウム及びイオン化カルシウムを測定するため、投与前、投与後 6 時間及び 12 時間、Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 8、Day 11、Day 15、Day 22 及び Day 29 に血液検体を採取した。1 又は 3 mg/kg、あるいは相当するプラセボが投与されたコホートでは、Day 36、Day 43、Day 50 及び Day 57 に追加の検体を採取し、5 又は 10 mg/kg、あるいは相当するプラセボが投与されたコホートでは、Day 36、Day 43、Day 50、Day 57、Day 64、Day 71、Day 78 及び Day 85 に追加の検体を採取した。血清総カルシウム及びイオン化カルシウムを測定するため、投与後 4 時間、8 時間及び 10 時間に追加の血液検体を採取した。静脈内投与を行った被験者では、静脈内投与終了時、投与後 1 時間及び 2 時間に追加の薬物動態用検体を採取した。

本治験の評価スケジュールを表 1 に示す。

表 1　評価スケジュール

Cohorts 1 (0.1 mg/kg) and 2 (0.3 mg/kg)																			
Informed Consent to be signed prior to any study activities																			
Activity	Screening		Treatment Period																End of Study[g]
Study Week	-3 to 1		1												2		3	4	5
Study Day	-21 to -2	-2 or -1	1							2	3	4	5	6	8	11	15	22	29
Time[a]			Pre	0	4	6	8	10	12	24	48	72	96	120	168	240	336	504	672
Residency		←						x						→					
Medical History	x																		
Prior Medications	x	x																	
Physical Examination	x	x									x			x					x
Height	x																		
Weight	x	x																	x
Vital Signs[b]	x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]
12-lead Electrocardiogram	x	x[f]	x[e]			x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
Hematology	x	x								x		x		x	x		x	x	x
Chemistry	x	x								x		x		x	x		x	x	x
Urinalysis	x	x								x		x		x	x		x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)	x																		
HIV, HBsAg, HepCAb	x																		
Urine Alcohol and Drug Screen	x	x																	
Serum and Ionized Calcium Levels			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)			x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)	x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin	x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTx)	x[h]	x[h]	x[h]			x			x	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]	x[h]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)	x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sclerostin			x														x		x
Investigational Product Administration				x															
AMG 785 Serum Concentrations			x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling			x																x
Adverse Events		←										x							→
Concomitant Medications		←										x							→

Page 1 of 5

(footnotes are on the following page)

表 1　評価スケジュール（続き）

[a] Time relative to AMG 785 administration.
[b] Vital signs include blood pressure, heart rate, and temperature.
[c] Vital signs taken supine and standing. Measurements taken after minimum 5 minutes in supine position and 2 minutes in standing position. Temperature taken supine only.
[d] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position.
[e] Electrocardiograms (ECGs) performed in triplicate approximately 1 minute apart.
[f] Three (3) baseline ECGs collected ≥ 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 minute apart (ie, total ≥ 9 ECGs).
[g] If a subject's serum P1NP level has not returned to the normal range or ± 20% of the baseline level, further monitoring (every 45 days) will be required until it does. An additional pharmacokinetics sample will also be collected for those subjects returning for additional P1NP sampling.
[h] sCTx samples should be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day.

表 1　評価スケジュール（続き）

Cohorts 3a and 3b SC (1 mg/kg), and Cohort 4 (3 mg/kg)																							
Informed Consent to be signed prior to any study activities																							
Activity		Screening		Treatment Period																			End of Study[g]
Study Week	-8 to -3	-3 to 1		1												2		3	4	5	6	7	8	9
Study Day	-56 to -22	-21 to -2	-2 or -1	1						2	3	4	5	6	8	11	15	22	29	36	43	50	57
Time[a]				Pre	0	4	6	8	10	12	24	48	72	96	120	168	240	336	504	672				
Residency			←						x						→									
Medical History		x																					
Prior Medications		x	x																				
Physical Examination		x	x									x			x					x				x
Height		x																					
Weight		x	x																	x				x
Vital Signs[b]		x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]
12-lead Electrocardiogram		x	x[f]	x[e]			x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
Hematology		x	x								x		x		x	x		x	x	x		x	x	x
Chemistry		x	x								x		x		x	x		x	x	x		x	x	x
Urinalysis		x	x								x		x		x	x		x	x	x		x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x																						
HIV, HBsAg, HepCAb		x																						
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x																					
Serum and Ionized Calcium Levels				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)				x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)		x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin		x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTx)		x[j]	x[j]	x[j]			x			x	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)		x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Scan (DXA)		x[h]																		x				x
Sclerostin				x														x		x		x		x
Investigational Product Administration					x																			
AMG 785 Serum Concentrations				x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling				x																x				x
Adverse Events			←						x						→									
Concomitant Medications			←						x						→									

(footnotes are on the following page)

表 1　評価スケジュール（続き）

[a] Time relative to AMG 785 administration.
[b] Vital signs include blood pressure, heart rate, and temperature.
[c] Vital signs taken supine and standing. Measurements taken after minimum 5 minutes in supine position and 2 minutes in standing position. Temperature taken supine only.
[d] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position.
[e] Electrocardiograms (ECGs) performed in triplicate approximately 1 minute apart.
[f] Three (3) baseline ECGs collected ≥ 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 minute apart (ie, total ≥ 9 ECGs).
[g] If a subject's serum P1NP level has not returned to the normal range of ± 20% of the baseline level, further monitoring (every 45 days) will be required until it does. An additional pharmacokinetics sample will also be collected for those subjects returning for additional P1NP sampling.
[h] DXA scan should be performed predose.
[i] sCTx samples should be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day.

表 1　評価スケジュール（続き）

Cohorts 3b IV and 3c (1 mg/kg)																										
Informed Consent to be signed prior to any study activities																										
Activity		Screening		Treatment Period																						End of Study[g]
Study Week	-8 to -3	-3 to 1		1														2		3	4	5	6	7	8	9
Study Day	-56 to -22	-21 to -2	-2 or -1	1									2	3	4	5	6	8	11	15	22	29	36	43	50	57
Time[a]				Pre	0	Post	1	2	4	6	8	10	12	24	48	72	96	120	168	240	336	504	672				
Residency			x	←														→								
Medical History		x																								
Prior Medications		x	x																							
Physical Examination		x	x												x			x				x				x
Height		x																								
Weight		x	x																			x				x
Vital Signs[b]		x[c]	x[c]	x[c]					x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]
12-lead Electrocardiogram		x	x[f]	x[e]			x[e]	x[e]		x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
Hematology		x	x											x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Chemistry		x	x											x		x		x	x	x	x	x		x	x	x
Urinalysis		x	x											x		x		x	x	x	x	x		x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x																								
HIV, HBsAg, HepCAb		x																								
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x																							
Serum and Ionized Calcium Levels				x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTx)		x[j]	x[j]	x[j]						x			x	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Scan (DXA)		x[h]																				x				x
Sclerostin				x																x		x		x		x
Investigational Product Administration					x																					
AMG 785 Serum Concentrations				x		x	x	x		x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling				x																		x				x
Adverse Events			x	←														→								
Concomitant Medications			x	←														→								

(footnotes are on the following page)

表 1　評価スケジュール（続き）

[a] Time relative to AMG 785 administration.
[b] Vital signs include blood pressure, heart rate, and temperature.
[c] Vital signs taken supine and standing. Measurements taken after minimum 5 minutes in supine position and 2 minutes in standing position. Temperature taken supine only.
[d] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position.
[e] Electrocardiograms (ECGs) performed in triplicate approximately 1 minute apart.
[f] Three (3) baseline ECGs collected ≥ 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 minute apart (ie, total ≥ 9 ECGs).
[g] If a subject's serum P1NP level has not returned to the normal range of ± 20% of the baseline level, further monitoring (every 45 days) will be required until it does. An additional pharmacokinetics sample will also be collected for those subjects returning for additional P1NP sampling.
[h] DXA scan should be performed predose.
[i] sCTx samples should be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day.

表 1　評価スケジュール（続き）

Cohort 5 (5 mg/kg), and Cohorts 6a (10 mg/kg) and 6b SC (5 mg/kg)																										
Informed Consent to be signed prior to any study activities																										
Activity		Screening		Treatment Period																						End of Study[g]
Study Week	-8 to -3	-3 to 1		1										2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Study Day	-56 to -22	-21 to -2	-2 or -1	1						2	3	4	5	6	8	11	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Time[a]				Pre	0	4	6	8	10	12	24	48	72	96	120	168	240	336	504	672							
Residency			◄ x ►																							
Medical History		x																								
Prior Medications		x	x																							
Physical Examination		x	x									x			x					x			x			x
Height		x																								
Weight		x	x																x				x			x
Vital Signs[b]		x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]
12-lead Electrocardiogram		x	x[f]	x[e]			x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
Hematology		x	x								x		x		x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x
Chemistry		x	x								x		x		x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x
Urinalysis		x	x								x		x		x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x																									
HIV, HBsAg, HepCAb		x																									
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x																								
Serum and Ionized Calcium Levels				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)				x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)		x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin		x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTx)		x[j]	x[j]	x[j]			x			x	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]	x[j]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)		x	x	x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Scan (DXA)		x[h]																	x				x				x
Sclerostin				x														x	x		x		x		x		x
Investigational Product Administration					x																						
AMG 785 Serum Concentrations				x			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling				x															x				x				x
Adverse Events			◄ x ►																								
Concomitant Medications			◄ x ►																								

Page 4 of 5

(footnotes are on the following page)

表 1　評価スケジュール（続き）

[a] Time relative to AMG 785 administration.
[b] Vital signs include blood pressure, heart rate, and temperature.
[c] Vital signs taken supine and standing. Measurements taken after minimum 5 minutes in supine position and 2 minutes in standing position. Temperature taken supine only.
[d] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position.
[e] Electrocardiograms (ECGs) performed in triplicate approximately 1 minute apart.
[f] Three (3) baseline ECGs collected ≥ 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 minute apart (ie, total ≥ 9 ECGs).
[g] If a subject's serum P1NP level has not returned to the normal range or ± 20% of the baseline level, further monitoring (every 45 days) will be required until it does. An additional pharmacokinetics sample will also be collected for those subjects returning for additional P1NP sampling.
[h] DXA scan should be performed predose.
[i] sCTx samples should be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day.

表 1　評価スケジュール（続き）

Cohorts 6b IV and 6c (5 mg/kg)																														
Informed Consent to be signed prior to any study activities																														
Activity		Screening		Treatment Period																										End of Study[g]
Study Week	-8 to -3	-3 to 1		1													2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Study Day	-56 to -22	-21 to -2	-2 or -1	1									2	3	4	5	6	8	11	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Time[a]				Pre	0	Post	1	2	4	6	8	10	12	24	48	72	96	120	168	240	336	504	672							
Residency			◄							x								►											
Medical History		x																											
Prior Medications		x	x																										
Physical Examination		x	x											x			x					x				x			x
Height		x																											
Weight		x	x																			x				x			x
Vital Signs[b]		x[c]	x[c]	x[c]					x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]	x[d]
12-lead Electrocardiogram		x	x[f]	x[e]			x[e]	x[e]		x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[c]
Hematology		x	x											x		x		x	x		x	x		x	x	x		x	x	x
Chemistry		x	x											x		x		x	x		x	x		x	x	x		x	x	x
Urinalysis		x	x											x		x		x	x		x	x		x	x	x		x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x																												
HIV, HBsAg, HepCAb		x																												
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x																											
Serum and Ionized Calcium Levels				x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)				x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTx)		x[i]	x[i]	x[i]						x			x	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]	x[i]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)		x	x	x						x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Scan (DXA)		x[h]																				x				x				x
Sclerostin				x																x		x		x		x		x		x
Investigational Product Administration					x																									
AMG 785 Serum Concentrations				x		x	x	x		x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling				x																		x				x				x
Adverse Events			◄															x												►
Concomitant Medications			◄															x												►

Page 5 of 5

(footnotes are on the following page)

表 1　評価スケジュール（続き）

[a] Time relative to AMG 785 administration.
[b] Vital signs include blood pressure, heart rate, and temperature.
[c] Vital signs to be taken supine and standing. Measurements should be taken after a minimum of 5 minutes in the supine position and 2 minutes in the standing position. Temperature taken supine only.
[d] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position.
[e] Electrocardiograms (ECGs) performed in triplicate approximately 1 minute apart.
[f] Three (3) baseline ECGs collected ≥ 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 minute apart (ie, total ≥ 9 ECGs).
[g] If a subject's serum P1NP level has not returned to the normal range or ± 20% of the baseline level, further monitoring (every 45 days) will be required until it does. An additional pharmacokinetics sample will also be collected for those subjects returning for additional P1NP sampling.
[h] DXA scan should be performed predose.
[i] sCTx samples should be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day.

1.7 被験者数

予定された被験者数は 72 例であり、本治験にて登録された被験者は合計 74 例、治験薬が投与された被験者は合計 72 例であった。

1.8 診断及び適格性の主な基準

本治験に組入れ可能な被験者は、年齢 45 歳以上 59 歳以下の健康な男性及び閉経後女性とした。閉経後とは、卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が> 40 mIU/mL である場合で連続 12 カ月間自然月経がないこと、又は両側卵巣摘出術（子宮摘出術の実施有無は不問とする、手術記録を入手できた場合は確認する）を受けてから 6 週以上経過していることと定義した。被験者は、被験者の安全性を脅かす可能性がある、あるいは試験の評価、手順又は遂行を妨げる可能性がある、臨床的に重要な障害、病態又は疾患を有さないと治験担当医師又は治験依頼者の医師が判断した者とした。骨代謝に影響を及ぼす可能性がある状況の被験者は除外した。治験薬投与前 6 カ月以内にホルモン補充療法、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ビタミン D 補充療法（> 1000 IU/日）、糖質コルチコイド、蛋白同化ステロイド、あるいはカルシトリオール又はその類薬の投与を受けた者、あるいは治験薬投与前 12 カ月以内にビスホスホネート又はフッ化物（骨粗鬆症の治療目的）の投与を受けた者は除外した。

1.9 被験薬、用量及び投与方法

1.9.1 被験薬

ロモソズマブ（ロット番号：[redacted]）は、無菌、無色透明、防腐剤無添加の凍結液として供給された。内容物は、10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%（w/v）精製白糖、0.004%（w/v）ポリソルベート 20 で調整された pH 5.2 のロモソズマブ 70 mg/mL 溶液であり、単回使用の 5-mL バイアルに約 1 mL が充てんされて提供された。必要なロモソズマブ濃度に調整するために加える希釈液は、無菌、無色透明、無タンパク質の溶液として、単回使用の 5-mL バイアルに充てんされて提供された。ロモソズマブは、皮下（0.1、0.3、1、3、5 又は 10 mg/kg）あるいは静脈内（1 又は 5 mg/kg）に単回投与した。各シリンジ又は静脈内投与バッグには、どの群の薬剤であるかが特定されないようラベルをつけた。

1.9.2 対照薬

プラセボ（ロット番号：[redacted]）は、無菌、無色透明、無タンパク質の凍結液として、単回使用の 5-mL バイアルに約 1 mL が充てんされて提供された。プラセボは、皮下又は静脈内に単回投与した。各シリンジ又は静脈内投与バッグには、どの群の薬剤であるかが特定されないようラベルをつけた。

1.10 治験参加期間

本治験では、被験者に治験薬（ロモソズマブ又はプラセボ）を単回投与した。評価期間は、0.1 又は 0.3 mg/kg（ロモソズマブ又は相当するプラセボ）を投与した被験者では 29 日間、1 又は 3 mg/kg（ロモソズマブ又は相当するプラセボ）を投与した被験者では 57 日間、5 又は 10 mg/kg（ロモソズマブ又は相当するプラセボ）を投与した被験者では 85 日間とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- 有害事象の発現被験者数及び発現率
- 臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化がみられた被験者数
- 抗ロモソズマブ抗体産生が認められた被験者数

1.11.2 副次評価項目

ロモソズマブを単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ（P1NP、BSAP、オステオカルシン、sCTX、iPTH、総カルシウム及びイオン化カルシウム、並びにスクレロスチンの各血清中濃度）

1.12 統計手法

安全性解析対象集団は、ロモソズマブ又はプラセボが 1 回投与されたすべての被験者の集団とした。有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群ごとに評価し、器官別大分類及び基本語別、治験薬との因果関係別に集計した。臨床検査値、心電図及びバイタルサインの測定結果は、被験者ごとに一覧を作成し、評価した。中和抗体及び非中和抗体の抗体価は用量ごとに評価し、被験者ごとに抗体データの一覧を作成した。

連続データでは、記述統計量として平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を算出した。カテゴリデータは、頻度及び割合を用いて要約した。皮下投与コホート又は静脈内投与コホートでプラセボが投与された被験者は、皮下投与コホート又は静脈内投与コホート全体として併合し、プラセボ群（プラセボ皮下投与群及びプラセボ静脈内投与群）とした。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

本治験に 74 例が登録された。うち 2 例は血圧上昇により治験薬が投与されず、これらの被験者に代わって新たな被験者が補充された（治験実施計画書の規定に基づき、補充された被験者は元の被験者に割り付けられた群に割り付けられた）。ロモソズマブ又はプラセボが投与された全被験者（補充された 2 例を含む）は 72 例（ロモソズマブ群：54 例、プラセボ群：18 例）であり、そのうち、治験薬が皮下投与されたコホートは 56 例（ロモソズマブ群：42 例、プラセボ群：14 例）、治

験薬が静脈内投与されたコホートは 16 例（ロモソズマブ群：12 例、プラセボ群：4 例）であった。治験薬を投与された全被験者が治験を完了した。

無作為割り付けされた全被験者の内訳を表 2（皮下投与コホート）及び表 3（静脈内投与コホート）に示す。

表 2　被験者の内訳（皮下投与コホート）

	Placebo SC n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC n (%)	All AMG 785 n (%)
Subjects enrolled	14	6	8	9	6	9	6	44
Test Article Accounting								
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Subjects who received test article	14 (100)	6 (100)	6 (75)	9 (100)	6 (100)	9 (100)	6 (100)	42 (95)
Subjects who completed test article	14 (100)	6 (100)	6 (75)	9 (100)	6 (100)	9 (100)	6 (100)	42 (95)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting								
Subjects who completed study	14 (100)	6 (100)	6 (75)	9 (100)	6 (100)	9 (100)	6 (100)	42 (95)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)

Note: Percentages based on subjects enrolled

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only

[redacted]

表 3　被験者の内訳（静脈内投与コホート）

		AMG 785		
	Placebo IV n (%)	1.0 mg/kg IV n (%)	5.0 mg/kg IV n (%)	All AMG 785 n (%)
Subjects enrolled	4	6	6	12
Test Article Accounting				
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received test article	4 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Subjects who completed test article	4 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting				
Subjects who completed study	4 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表 4（皮下投与コホート）及び表 5（静脈内投与コホート）に示す。

表 4　ベースライン時の人口統計学的データ（皮下投与コホート）

		AMG 785						
	Placebo SC (N=14)	0.1 mg/kg SC (N=6)	0.3 mg/kg SC (N = 6)	1.0 mg/kg SC (N=9)	3.0 mg/kg SC (N=6)	5.0 mg/kg SC (N=9)	10.0 mg/kg SC (N=6)	All AMG 785 (N=42)
Sex – n (%)								
FEMALE	12 (86)	6 (100)	6 (100)	6 (67)	6 (100)	6 (67)	6 (100)	36 (86)
MALE	2 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (33)	0 (0)	3 (33)	0 (0)	6 (14)
Race / Ethnicity, n (%)								
WHITE OR CAUCASIAN	2 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
HISPANIC OR LATINO	12 (86)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	6 (100)	9 (100)	5 (83)	41 (98)
Age - years								
n	14	6	6	9	6	9	6	42
Mean	52.79	53.00	53.33	52.00	55.00	51.89	52.50	52.81
SD	4.17	3.95	3.20	4.64	4.05	2.32	4.32	3.71
Median	51.50	53.50	54.50	51.00	56.50	51.00	51.50	53.00
Min, Max	48.0, 59.0	47.0, 57.0	48.0, 56.0	46.0, 59.0	47.0, 58.0	49.0, 56.0	47.0, 58.0	46.0, 59.0

SD = Std. Deviation.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 5　ベースライン時の人口統計学的データ（静脈内投与コホート）

	Placebo IV (N=4)	AMG 785 1.0 mg/kg IV (N=6)	AMG 785 5.0 mg/kg IV (N=6)	All AMG 785 (N=12)
Sex – n (%)				
FEMALE	2 (50)	3 (50)	3 (50)	6 (50)
MALE	2 (50)	3 (50)	3 (50)	6 (50)
Race / Ethnicity, n (%)				
WHITE OR CAUCASIAN	2 (50)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
HISPANIC OR LATINO	2 (50)	4 (67)	6 (100)	10 (83)
Age - years				
n	4	6	6	12
Mean	52.50	49.33	51.00	50.17
SD	4.43	4.63	3.35	3.95
Median	54.00	48.50	51.00	49.50
Min, Max	46.0, 56.0	45.0, 58.0	46.0, 55.0	45.0, 58.0

SD = Std. Deviation.

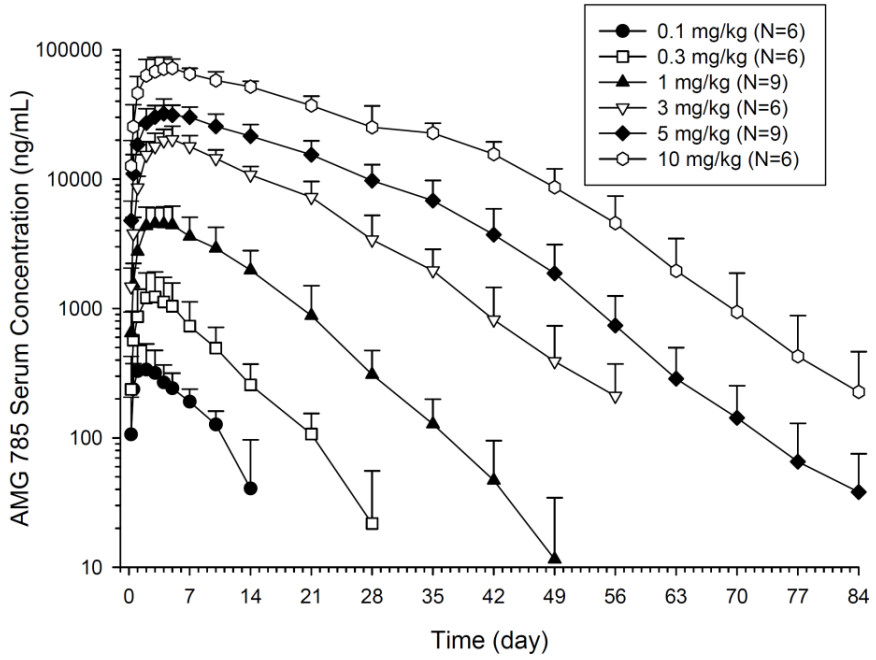
Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.3 薬物動態の結果

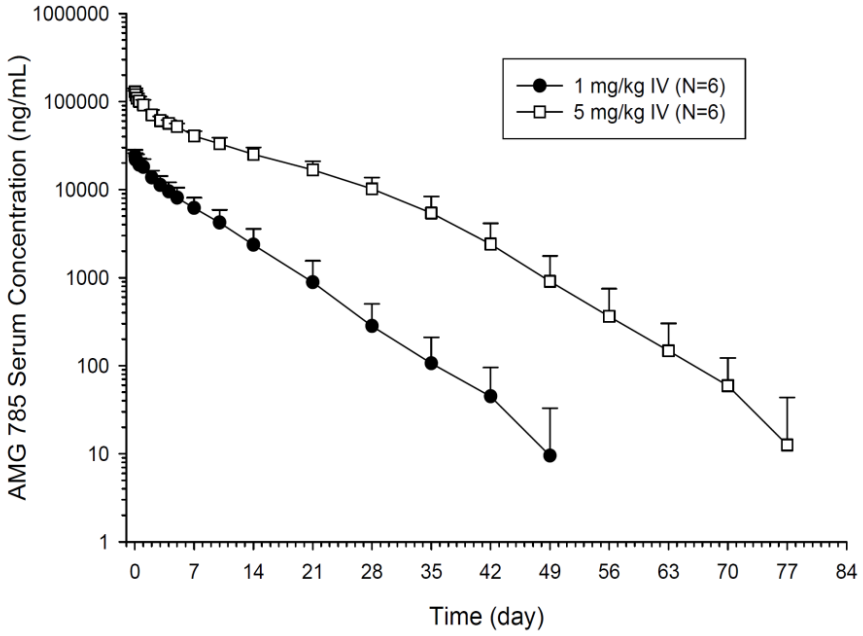
健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを単回投与したときの濃度-時間推移を図 1（皮下投与コホート）及び図 2（静脈内投与コホート）に示す。また、薬物動態パラメータの平均値（SD）を表 6（皮下投与コホート）及び表 7（静脈内投与コホート）に示す。ロモソズマブは、皮下投与では 0.1~10 mg/kg の用量範囲で、静脈内投与では 1~5 mg/kg の用量範囲で非線形な薬物動態を示した。皮下投与後、ロモソズマブの最高血清中濃度到達時間の中央値は 1 週間未満であり、曝露量は用量比以上に増加した。皮下投与では、非線形の程度が 1~3 mg/kg で最も顕著に認められ、それにより 1 mg/kg 群と比較して 3 mg/kg 群で薬力学効果がより顕著であった。1 及び 5 mg/kg 皮下投与群の投与後時間 0 から無限大時間までの血清中濃度 - 曲線下面積（AUC_{inf}）は、それぞれ相当する用量を静脈内投与した場合の約 50%及び約 70%であった。5 mg/kg 静脈内又は皮下投与群、及び 10 mg/kg 皮下投与群の最高用量で、抗ロモソズマブ結合抗体及び／又は中和抗体が陽性となった被験者が認められた。しかし、これら抗体の発現時期が遅かったことから（第 2.5.4 項）、ロモソズマブの薬物動態に対する抗体の影響は不明であった。

図 1　健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを単回皮下投与したときの平均血清中濃度（SD） - 時間推移



Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 162 PMO - 3602\Study 20060220\PKDM\Final Analysis\Graphs\20060220 graphs.jnb

図 2　健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを単回静脈内投与したときの平均血清中濃度（SD） - 時間推移



Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 162 PMO - 3602\Study 20060220\PKDM\Final Analysis\Graphs\20060220 graphs.jnb

表 6　健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを単回皮下投与したときのノンコーパトメント法による薬物動態パラメータの平均値（SD）

Dose (mg/kg)	$t_{1/2}\beta$[a] (day)	$t_{1/2}\gamma$[b] (day)	T_{max}[c] (day)	C_{max}[d] (ng/mL)	AUC_{inf}[e] (μg*hr/mL)	CL/F[f] (mL/hr/kg)
0.1 (n=6)	NA	5.20 (1.36)	1.5 (0.5–7)	375 (182)	78.5 (22.6)	1.39 (0.489)
0.3 (n=6)	NA	5.13 (0.640)	2.5 (2–5)	1280 (653)	288 (144)	1.35 (0.841)
1 (n=9)	NA	5.50 (0.322)	3 (2–14)	4890 (1780)	1480 (605)	0.873 (0.647)
3 (n=6)	11.1 (3.70)	6.68 (0.961)	5 (4–7)	21300 (5170)	8170 (1810)	0.383 (0.0901)
5 (n=9)	12.9 (3.14)	5.81 (0.874)	5 (3–7)	33500 (8290)	16900 (4350)	0.319 (0.0998)
10 (n=6)	18.0 (3.54)	5.88 (1.60)	4.5 (2–7)	75200 (15900)	43400 (8550)	0.236 (0.0370)

Values are reported as 3 significant figures except for T_{max}

[a] Half life associated with the beta (plateau) phase of elimination

[b] Half-life associated with the gamma (terminal) phase of elimination

[c] Time of maximum concentration reported as median and range

[d] Maximum concentration

[e] Area under the serum concentration time curve from time zero to infinity

[f] Apparent clearance

Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20060220_FIH (108755)\PKDM\Final Analysis\Noncompartmental\Working PK Params All 9-7-07

表 7　健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを単回静脈内投与したときのノンコーパトメント法による薬物動態パラメータの平均値（SD）

Dose (mg/kg)	$t_{1/2}\beta$[a] (day)	$t_{1/2}\gamma$[b] (day)	C_0[c] (ng/mL)	AUC_{inf}[d] (μg*hr/mL)	CL[e] (mL/hr/kg)
1 (n=6)	NA	4.49 (0.974)	24900 (4670)	3020 (989)	0.362 (0.117)
5 (n=6)	10.6 (1.70)	4.93 (0.639)	132000 (13700)	24400 (4400)	0.210 (0.0361)

Values are reported as 3 significant figures

[a] Half life associated with the beta (plateau) phase of elimination

[b] Half-life associated with the gamma (terminal) phase of elimination

[c] Initial concentration

[d] Area under the serum concentration time curve from time zero to infinity

[e] Clearance

Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20060220_FIH (108755)\PKDM\Final Analysis\Noncompartmental\Working PK Params All 9-7-07

2.4　薬力学の結果

血清 P1NP 濃度（図 3［皮下投与コホート］及び図 4［静脈内投与コホート］）、血清オステオカルシン（図 5［皮下投与コホート］及び図 6［静脈内投与コホート］）濃度及び血清 BSAP 濃度（図 7［皮下投与コホート］及び図 8［静脈内投与コホート］）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、用量の増加と共に上昇した。血清 P1NP 濃度及び血清 BSAP 濃度では、ロモソズマブの用量が 1 mg/kg 以上の皮下投与群でプラセボ群との間に明らかな差が認められ、10 mg/kg 皮下投与群における最大効果（投与後の最高値）の平均は、プラセボ群に比べて血清 P1NP 濃度で 103%、血清 BSAP 濃度で 42%高かった。血清オステオカルシン濃度では、ロモソズマブの用量が 3 mg/kg 以上の皮下投与群でプラセボ群との間に明らかな差が認められ、10 mg/kg 皮下投与群における最大効果の平均はプラセボ群に比べて 87%高かった。

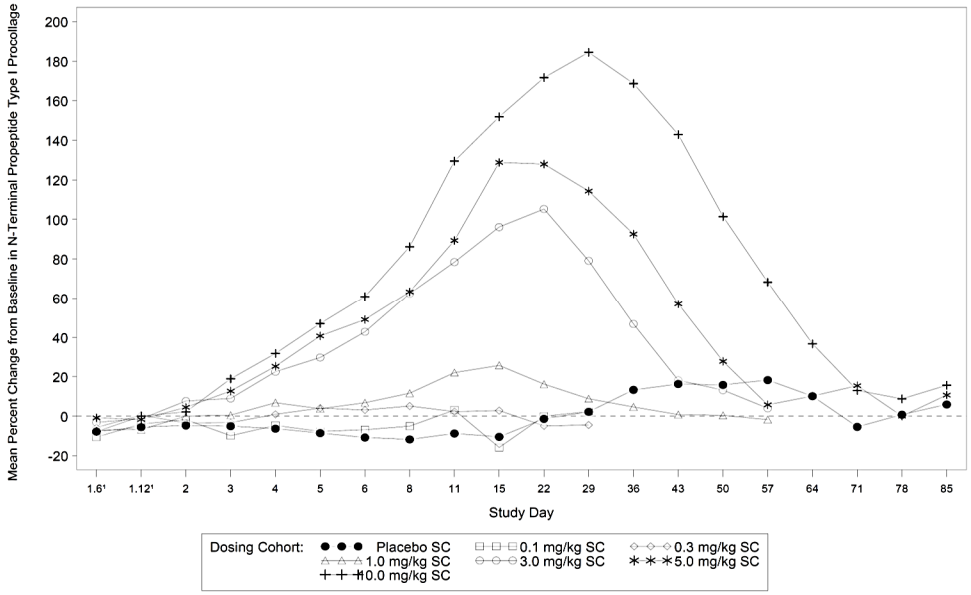
sCTX 濃度のベースラインからの平均変化率は、単回皮下又は静脈内投与後、用量の増加と共に低下した（図 9［皮下投与コホート］及び図 10［静脈内投与コホート］）。ロモソズマブの用量が 1 mg/kg 以上の皮下投与群でプラセボ群との間に明らかな差が認められ、10 mg/kg 皮下投与群における最大効果（投与後の最低値）の平均は、プラセボ群に比べて 33%低かった。

血清スクレロスチン濃度のベースラインからの平均変化率を図 11（皮下投与コホート）及び図 12（静脈内投与コホート）に示す。血清 iPTH 濃度及び血清カルシウム濃度の結果は、「2.5.2 臨床検査値」の項に示した。

全般的に、ロモソズマブにより BMD の用量依存的な増加傾向がみられた。プラセボ群との間に明らかな差が認められ、腰椎で最大 5.3%、大腿骨近位部で最大 2.8%の BMD の増加が認められた。

高用量群である 5 mg/kg 静脈内又は皮下投与群、及び 10 mg/kg 皮下投与群で、抗ロモソズマブ結合抗体及び／又は中和抗体が陽性となった被験者が認められたが、これら抗体の発現時期が遅かったことから（第 2.5.4 項）、ロモソズマブの薬力学に対する抗体の影響は不明であった。

図 3　血清 P1NP 濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）

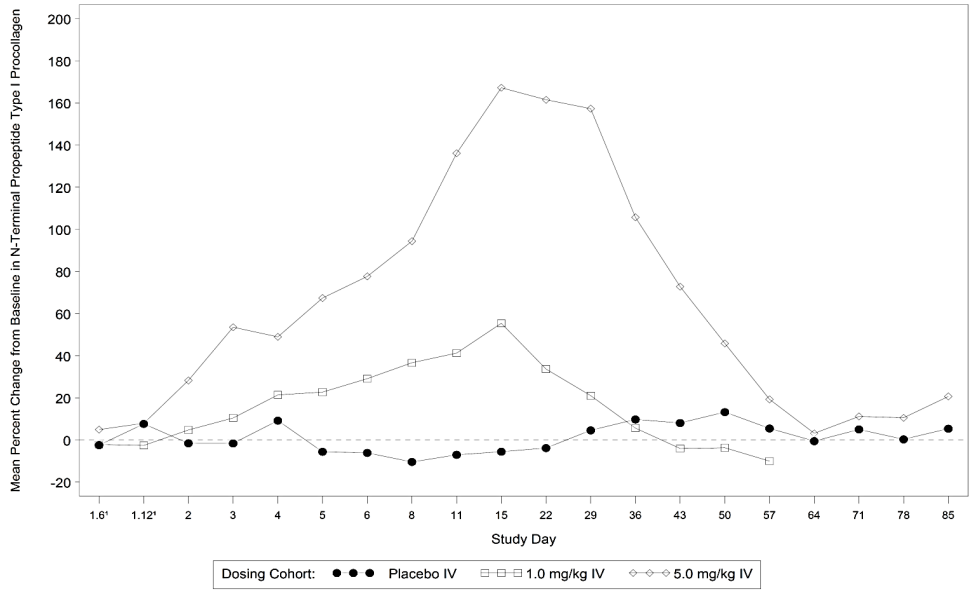


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 4　血清 P1NP 濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）

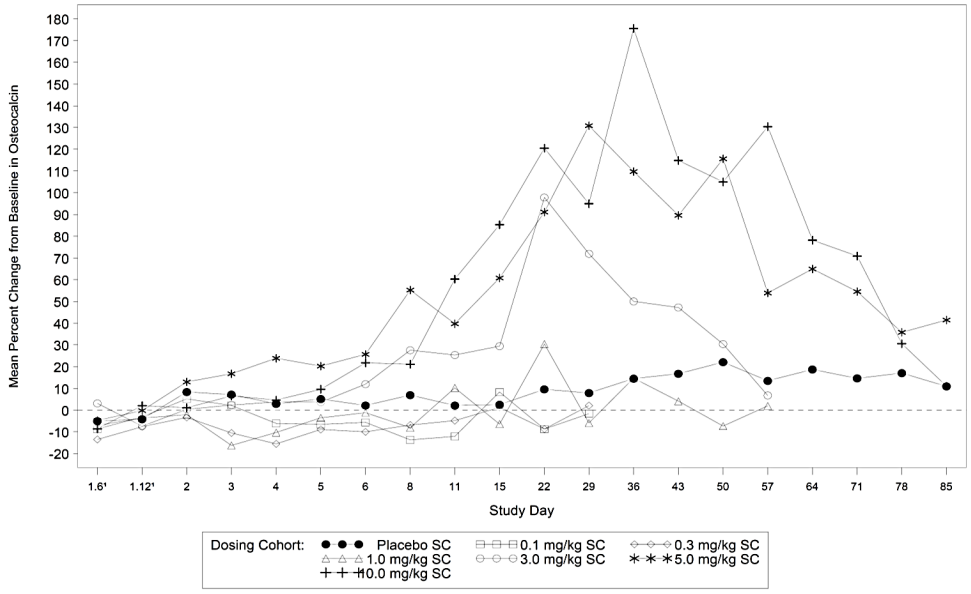


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 5　血清オステオカルシン濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）

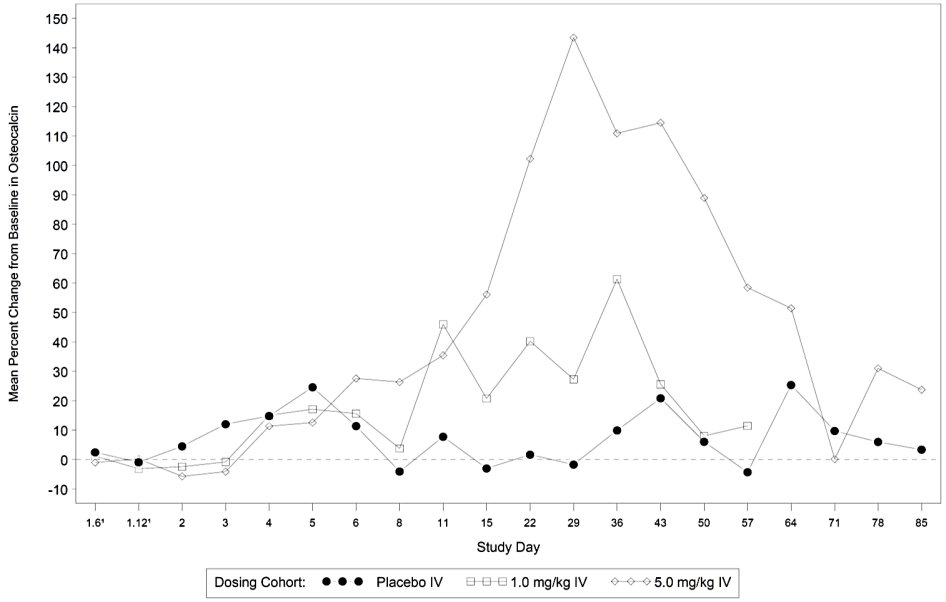


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 6　血清オステオカルシン濃度のベースラインからの平均変化率（静脈内投与コホート）

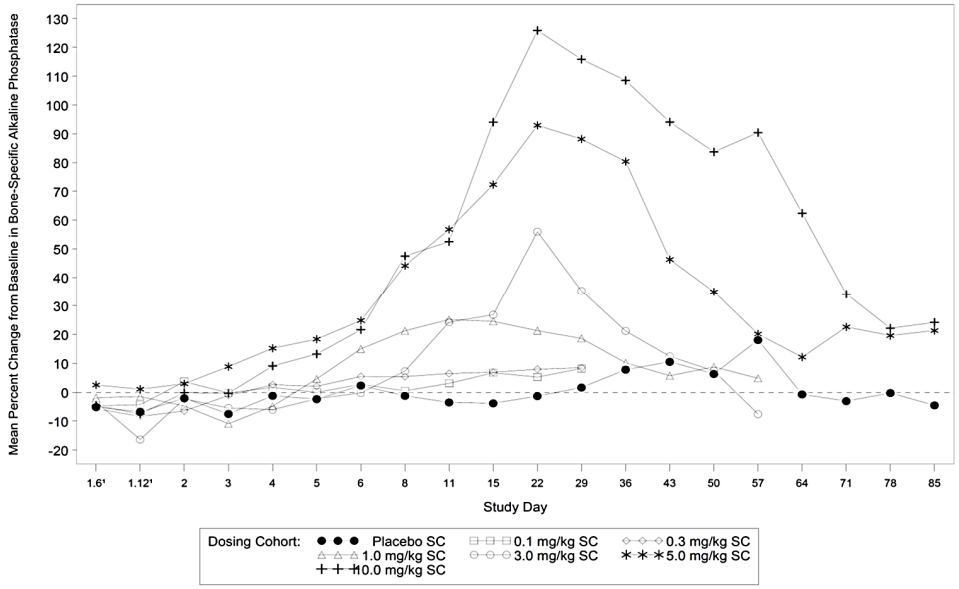


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 7　血清 BSAP 濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）

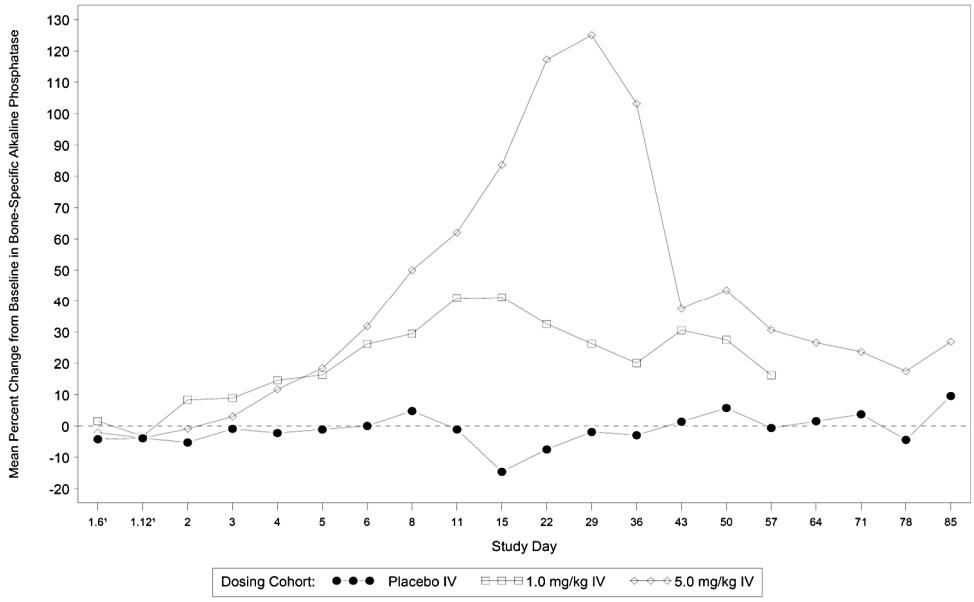


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 8　血清 BSAP 濃度のベースラインからの平均変化率（静脈内投与コホート）

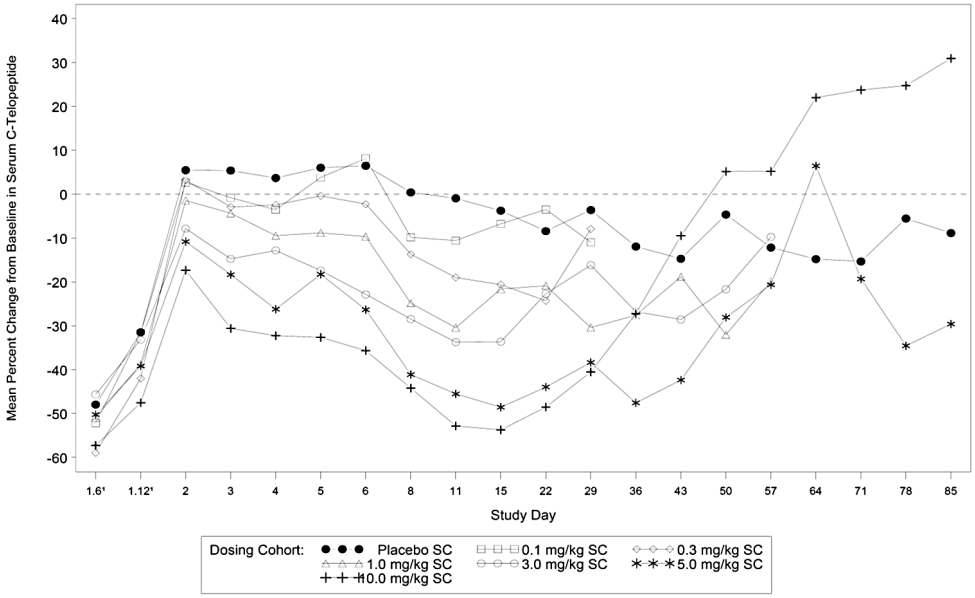


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 9　sCTX 濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）

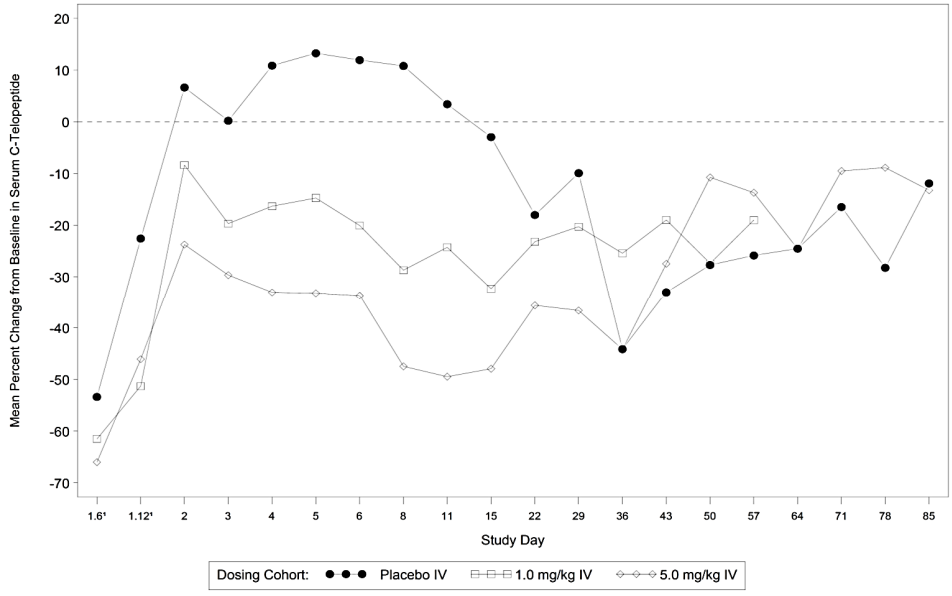


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 10　sCTX 濃度のベースラインからの平均変化率（静脈内投与コホート）

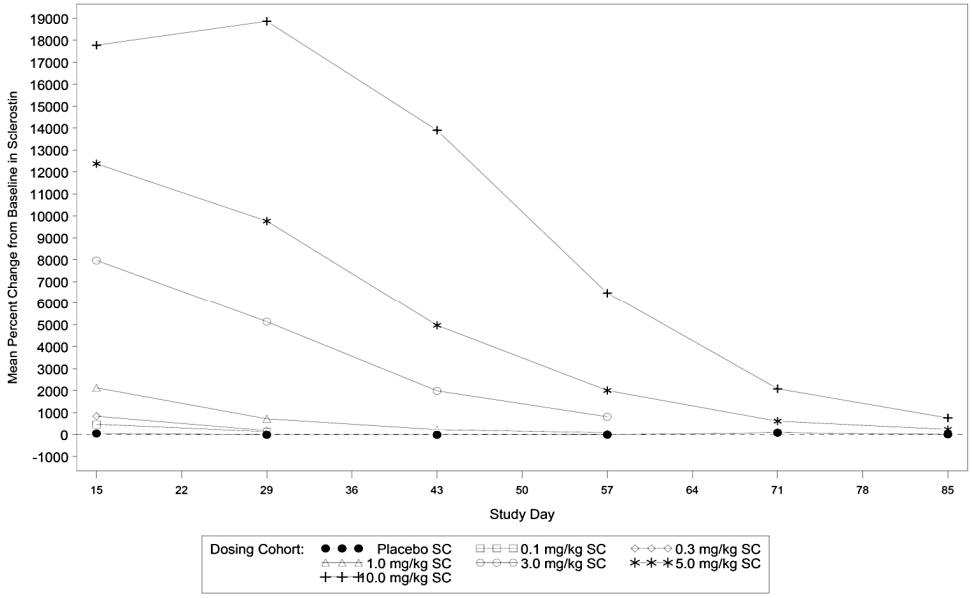


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

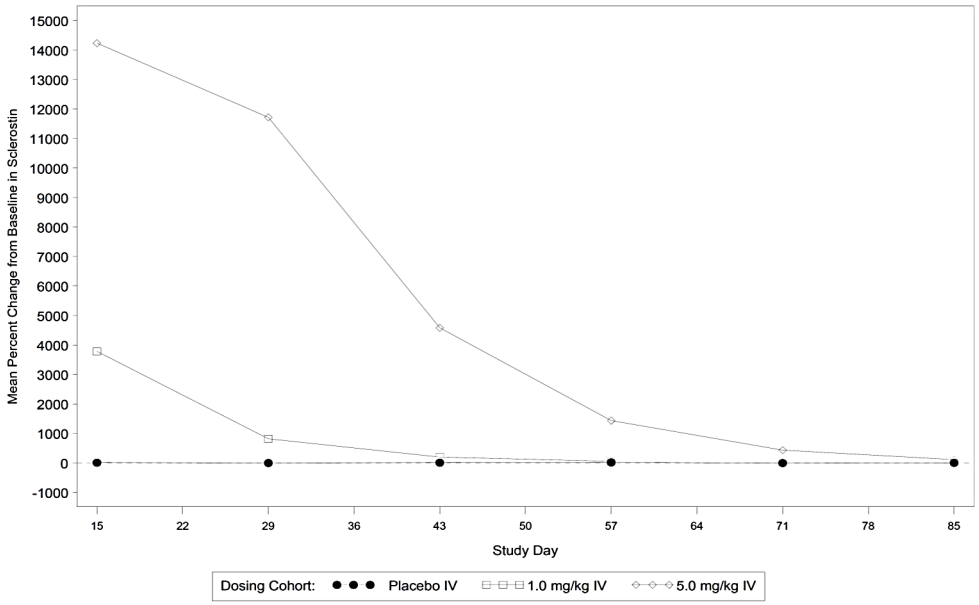
図 11　血清スクレロスチン濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）



Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 12　血清スクレロスチン濃度のベースラインからの平均変化率（静脈内投与コホート）



Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.5 安全性の結果

2.5.1 有害事象

2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 8（皮下投与コホート）及び表 9（静脈内投与コホート）に示す。有害事象は MedDRA10.0 版でコード化した。

全般的に、本治験で投与されたすべての用量でロモソズマブは良好な忍容性を示した。死亡又は中止例は認められなかった。

皮下投与コホート 56 例（ロモソズマブ群：42 例、プラセボ群：14 例）中ロモソズマブ群で 5%以上の被験者にみられた有害事象は、注射部位紅斑（ロモソズマブ群：42 例中 9 例［21%］、プラセボ群：14 例中 0 例）、背部痛（ロモソズマブ群：42 例中 4 例［10%］、プラセボ群：14 例中 1 例［7%］）、頭痛（ロモソズマブ群：42 例中 4 例［10%］、プラセボ群：14 例中 3 例［21%］）、注射部位出血（ロモソズマブ群：42 例中 3 例［7%］、プラセボ群：14 例中 0 例）、便秘、関節痛、浮動性めまい（それぞれ、ロモソズマブ群：42 例中 3 例［7%］、プラセボ群：14 例中 1 例［7%］）並びに下痢、尿路感染及び筋痙縮（それぞれ、ロモソズマブ群：42 例中 2 例［5%］、プラセボ群：14 例中 0 例）であった。

静脈内投与コホート 16 例（ロモソズマブ群：12 例、プラセボ群：4 例）で、ロモソズマブ群の被験者にみられた有害事象は、便秘（ロモソズマブ群：12 例中 1 例［8%］、プラセボ群：4 例中 1 例［25%］）並びに頭痛、咳嗽及びほてり（それぞれ、ロモソズマブ群：12 例中 1 例［8%］、プラセボ群：4 例中 0 例）であった。静脈内投与コホートのロモソズマブ群では、ほかに有害事象の報告はなかった。

注射部位紅斑は、皮下投与コホートのロモソズマブ群で 42 例中 9 例（21%）に発現が認められ、このうち 9 例中 8 例は 3 つの高用量皮下投与群（3～10 mg/kg 皮下投与群）の被験者であった。注射部位紅斑はすべて、治験担当医師により治験薬と関連があると評価された。

表 8　有害事象の要約（皮下投与コホート）

		AMG 785						
	Placebo SC (N=14) n (%)	0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 (N=42) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	14 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	6 (100)	9 (100)	6 (100)	42 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	9 (64)	4 (67)	4 (67)	1 (11)	5 (83)	6 (67)	5 (83)	25 (60)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	5 (36)	4 (67)	2 (33)	0 (0)	3 (50)	4 (44)	5 (83)	18 (43)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Death occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 9　有害事象の要約（静脈内投与コホート）

	Placebo IV (N=4) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 (N=12) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	4 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	2 (50)	1 (17)	2 (33)	3 (25)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

[a] Death occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.5.1.2　全有害事象

投与群別にまとめた有害事象を表 10（皮下投与コホート）及び表 11（静脈内投与コホート）に示す。

治験薬が投与されたすべての用量群で有害事象が報告された。プラセボ群の被験者の 18 例中 11 例（61%）、ロモソズマブ群の被験者 54 例中 28 例（52%）に 1 件以上の有害事象が発現した。

表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
有害事象発現例	9 (64)	4 (67)	4 (67)	1 (11)	5 (83)	6 (67)	5 (83)	25 (60)
血液およびリンパ系障害	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
貧血	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鉄欠乏性貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
内分泌障害	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
バセドウ病	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
眼瞼炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 SC (N=42) n (%)
眼障害（続き）								
結膜炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
胃腸障害	1 (7)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	3 (33)	2 (33)	11 (26)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
アフタ性口内炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
便秘	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	1 (17)	3 (7)
下痢	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
口唇乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
悪心	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.



表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
胃腸障害（続き）								
口腔内不快感	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
全身障害および投与局所様態	1 (7)	0 (0)	2 (33)	1 (11)	2 (33)	4 (44)	5 (83)	14 (33)
無力症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
腋窩痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	2 (22)	4 (67)	9 (21)
注射部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	1 (17)	3 (7)
注射部位反応	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口渇	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
肝炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
感染症および寄生虫症	2 (14)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (22)	1 (17)	6 (14)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
麦粒腫	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
足部白癬	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	2 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	1 (17)	2 (5)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (21)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33)	2 (33)	7 (17)
関節痛	1 (7)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	1 (17)	3 (7)
背部痛	1 (7)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	2 (33)	4 (10)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	0 (0)	2 (5)
筋骨格系胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
筋骨格不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
筋骨格痛	2 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
四肢痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
神経系障害	3 (21)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	2 (33)	5 (12)
浮動性めまい	1 (7)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	1 (17)	3 (7)

Page 5 of 7

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 SC (N=42) n (%)
神経系障害（続き）								
頭痛	3 (21)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	2 (33)	4 (10)
傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
乳房圧痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
鼻出血	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
咽喉頭疼痛	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

		AMG 785						
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚炎	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
接触性皮膚炎	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 11　有害事象（投与群別）（静脈内投与コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo IV (N=4) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 IV (N=12) n (%)
有害事象発現例	2 (50)	1 (17)	2 (33)	3 (25)
胃腸障害	1 (25)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
便秘	1 (25)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
感染症および寄生虫症	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大腸菌性尿路感染	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 11　有害事象（投与群別）（静脈内投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo IV (N=4) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 IV (N=12) n (%)
代謝および栄養障害	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
頭痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
咳嗽	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
ほてり	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (8)

Page 2 of 2

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.5.1.3　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象を表 12（皮下投与コホート）及び表 13（静脈内投与コホート）に示す。治験担当医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、ロモソズマブ群（全投与経路）で 54 例中 20 例（37%）、プラセボ群（全投与経路）で 18 例中 5 例（28%）に認められた。

表 12　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）

		AMG 785						
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
有害事象発現例	5 (36)	4 (67)	2 (33)	0 (0)	3 (50)	4 (44)	5 (83)	18 (43)
内分泌障害	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
バセドウ病	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	5 (12)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
アフタ性口内炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
下痢	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.



表 12　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	All AMG 785 SC (N=42) n (%)
胃腸障害（続き）								
口腔内不快感	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
全身障害および投与局所様態	1 (7)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	4 (44)	5 (83)	12 (29)
胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	2 (22)	4 (67)	9 (21)
注射部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	1 (17)	3 (7)
注射部位反応	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 12　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 SC (N=42) n (%)
肝胆道系障害（続き）								
肝炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	2 (33)	6 (14)
関節痛	1 (7)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	1 (17)	3 (7)
背部痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	3 (7)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
筋骨格不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
筋骨格痛	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)
四肢痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
神経系障害	2 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	3 (7)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 12　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（皮下投与コホート）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo SC (N=14) n (%)	AMG 785 0.1 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 0.3 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 3.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg SC (N=9) n (%)	AMG 785 10.0 mg/kg SC (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 SC (N=42) n (%)
神経系障害（続き）								
浮動性めまい	1 (7)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (5)
頭痛	2 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (5)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
乳房圧痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚炎	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

表 13　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（静脈内投与コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo IV (N=4) n (%)	AMG 785 1.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 5.0 mg/kg IV (N=6) n (%)	AMG 785 All AMG 785 IV (N=12) n (%)
有害事象発現例	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
便秘	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
神経系障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)
頭痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (8)

Page 1 of 1

All AE’s whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

Note: Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.5.1.4　有害事象による中止

有害事象発現による治験薬の投与中止例は認められなかった。

2.5.1.5　死亡

本治験において死亡は認められなかった。

2.5.1.6　重篤な有害事象

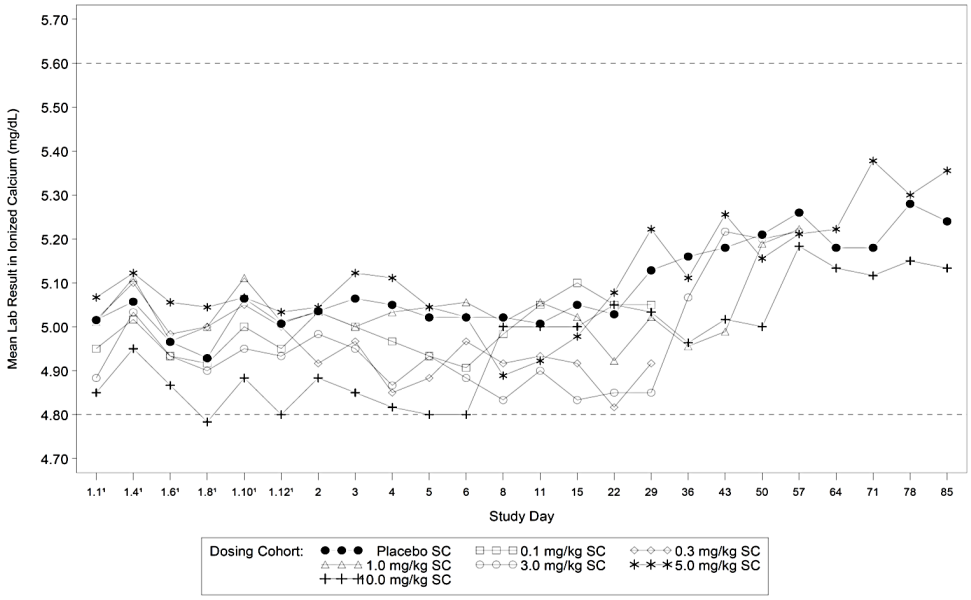
重篤な有害事象は、ロモソズマブ 10 mg/kg が皮下投与された 1 例で認められた。重篤な有害事象である重度の非特異性肝炎は、発現当初、肝機能検査値上昇と報告された。投与後 1 日から認められ、投与日の夜に始まった悪心及び嘔吐を伴っていた。投与後 3 日、胃腸症状は観察されず、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの値が、正常値上限のそれぞれ約 13 倍及び約 6 倍に達したが、ビリルビン値は正常であった。投与後 6~8 日に肝炎パネル及び腹部超音波検査を実施し、目立った所見はみられなかった。本事象は Day 26 に回復し、治験担当医師により治験薬と関連がある有害事象と評価された。本事象の重要性及び作用機序は不明である。被験者は非盲検化され、最大耐用量に達していなかったが、安全性及び忍容性データと静脈内投与の目的を検討した結果、コホート 6b 及びコホート 6c の皮下投与及び静脈内投与の用量を 5 mg/kg（ロモソズマブ又はプラセボ）に減量した。

2.5.2　臨床検査値

血清イオン化カルシウム濃度の平均値及び血清 iPTH 濃度の平均変化率を図 13~図 16 に示す。

ロモソズマブを単回皮下又は静脈内投与後、血清イオン化カルシウム濃度の平均値に軽度で一過性の低下（ベースラインから最大約 4%）が認められ、これらの低下は治験期間中又は追跡期間後にベースラインまで回復した。血清カルシウムの低下に恐らく反応し、血清 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の単回皮下又は静脈内投与後に上昇し、試験終了時までにベースラインに戻った。アルカリホスファターゼ値のばらつきのある上昇がロモソズマブ高用量群の一部の被験者で認められ、恐らく BSAP の変化によるものと考えられた。アルカリホスファターゼ値及び血清 iPTH 濃度の上昇、並びに重篤な有害事象（非特異性肝炎）を除き、本治験において臨床検査値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

図 13　血清イオン化カルシウム濃度の平均値（皮下投与コホート）



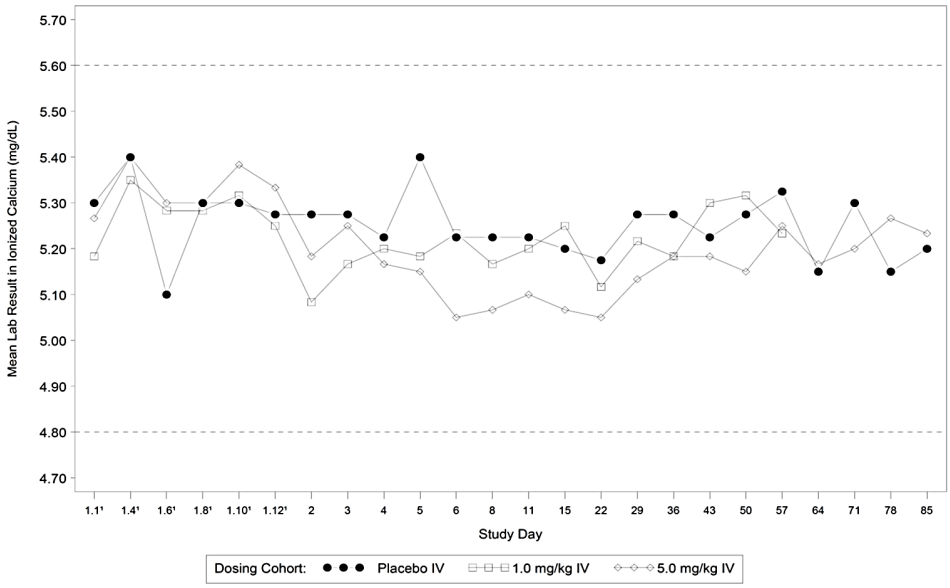
[1]: 1.1=Day 1 Predose, 1.4=Day 1 Hour 4, 1.6=Day 1 Hour 6, 1.8=Day 1 Hour 8, 1.10=Day 1 Hour 10, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

Dashed lines = minimum and maximum of normal range for ionized calcium

図 14　血清イオン化カルシウム濃度の平均値（静脈内投与コホート）



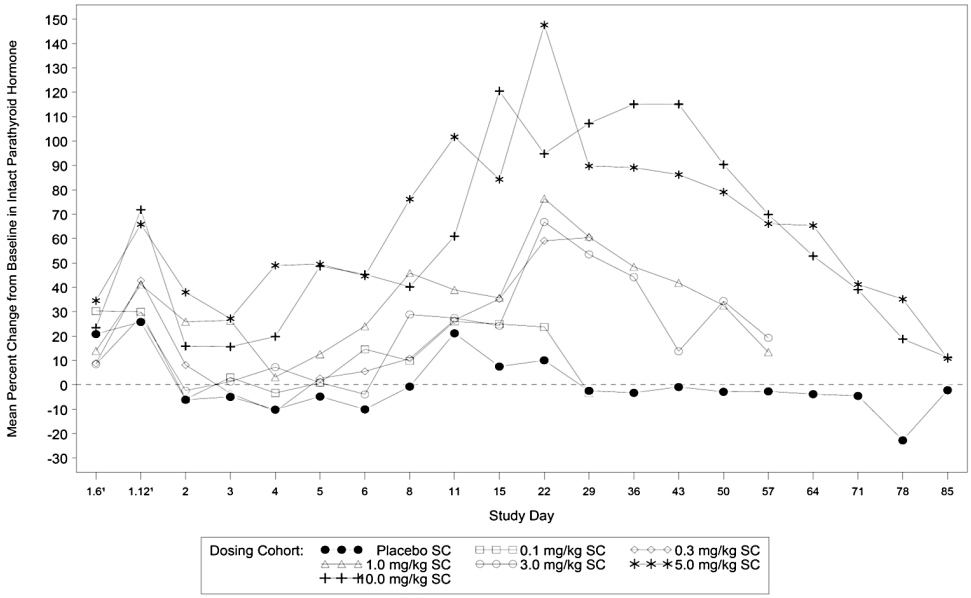
[1]: 1.1=Day 1 Predose, 1.4=Day 1 Hour 4, 1.6=Day 1 Hour 6, 1.8=Day 1 Hour 8, 1.10=Day 1 Hour 10, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

Dashed lines = minimum and maximum of normal range for ionized calcium

図 15　血清 iPTH 濃度のベースラインからの平均変化率（皮下投与コホート）

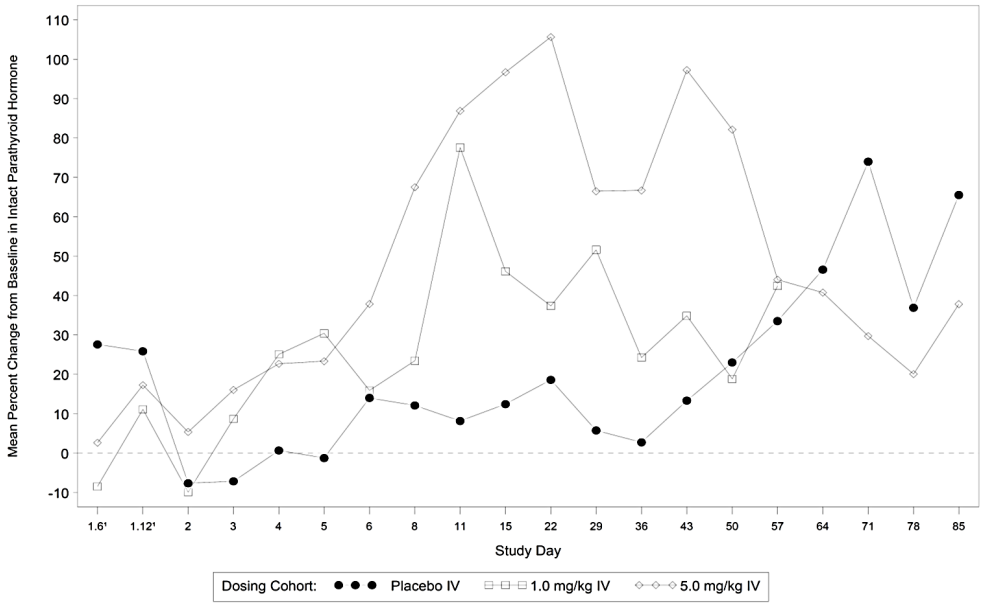


[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

図 16　血清 iPTH 濃度のベースラインからの平均変化率（静脈内投与コホート）



[1]: 1.6=Day 1 Hour 6, 1.12=Day 1 Hour 12

Both males and females were enrolled in placebo, 1, and 5 mg/kg groups and pooled within each group for analyses. All other groups enrolled females only.

[redacted]

2.5.3 バイタルサイン、身体所見等

バイタルサイン、身体所見又は心電図に、明確な変動はみられなかった。

2.5.4 抗ロモソズマブ抗体産生

ロモソズマブを投与した被験者 6 例（5 mg/kg 皮下投与群の 9 例中 2 例［22%］、5 mg/kg 静脈内投与群の 6 例中 2 例［33%］及び 10 mg/kg 皮下投与群の 6 例中 2 例［33%］）で投与後 57 日又は 85 日に抗ロモソズマブ抗体の産生が認められた。抗ロモソズマブ抗体産生の発現率は、ロモソズマブを投与した全被験者の 11%であった。これらの 6 例のうち、2 例でロモソズマブに対する中和抗体が認められ、10 mg/kg 皮下投与群の 6 例中 1 例（17%）では試験終了時（Day 85）に中和抗体の産生が認められ、5 mg/kg 静脈内投与群の 6 例中 1 例（17%）では追跡期間中に中和抗体の産生が認められた（発現日：Day 132）。中和抗体産生の発現率は、ロモソズマブを投与した全被験者の 4%であった。0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg を皮下投与した被験者では抗ロモソズマブ抗体は検出されず、ロモソズマブに対する免疫反応の発現に用量依存性があることが示唆された。

3. 結論

健康な男性及び閉経後女性にロモソズマブを単回皮下及び静脈内投与したとき、忍容性は全般的に良好であった。ロモソズマブは非線形な薬物動態を示し、曝露量は用量比以上に増加した。プラセボと比較し、BMD 及び骨形成マーカー（P1NP、オステオカルシン及び BSAP）の増加と骨吸収マーカーである sCTX の減少が高用量群で観察され、ロモソズマブは臨床的に有用である可能性が示された。

ロモソズマブを投与した被験者の 11%で免疫反応（抗ロモソズマブ抗体）が認められ、抗体陽性であった被験者はすべて高用量群であった。これらの被験者のうち、1 例は治験期間中に、他の 1 例は追跡期間中にそれぞれ中和抗体の産生が認められた。抗ロモソズマブ抗体産生の発現に用量依存性がみられたが、ロモソズマブの薬物動態及び薬力学への抗体の影響は不明であった。

以上の結果は、骨損失又は骨折患者におけるロモソズマブの今後の開発を裏付けるものである。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を以下の表 14 に示す。

表 14 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		肝炎

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書 Appendix 11 に示す。

2.7.6.7　20090378 試験

治験課題名：健康な閉経後の日本人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

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

[redacted] 及び [redacted]（米国）

1.2　治験実施医療機関

[redacted] 及び [redacted]（米国）

1.3　治験期間

2010 年 5 月 3 日（最初の被験者の組入れ日）～2010 年 11 月 17 日（最後の被験者の追跡調査終了日）

1.4　開発のフェーズ

第 I 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

健康な閉経後の日本人女性を対象に、ロモソズマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価する。

1.5.2　副次目的

健康な閉経後の日本人女性を対象に、ロモソズマブを単回皮下投与したときの以下の項目を検討する。

- ロモソズマブの薬物動態
- 骨代謝マーカー（血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］）及びスクレロスチンに基づくロモソズマブの薬力学

健康な閉経後の日本人女性と非日本人女性との間で、ロモソズマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較する。

1.5.3 探索的目的

健康な閉経後の日本人及び非日本人女性を対象に、ロモソズマブを単回皮下投与したときの骨密度（BMD）を評価する。

1.6 治験方法

本治験は健康な閉経後の日本人及び非日本人女性を対象とした、ロモソズマブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。コホート 1、2 及び 4 はそれぞれ日本人被験者 8 例で構成し、ロモソズマブ又はプラセボに 3:1 の比で割り付け、それぞれロモソズマブ 1.0、3.0 あるいは 5.0 mg/kg を皮下投与した。コホート 3 は非日本人被験者 6 例で構成し、ロモソズマブ又はプラセボに 2:1 の比で割り付け、ロモソズマブ 3.0 mg/kg を皮下投与した。コホート 1 の最初の日本人被験者 4 例が投与後 8 日間の評価を終えた時点で 1 回目の用量評価会議を開催し、評価可能なすべての安全性データ及び臨床検査データを盲検下で評価した後、コホート 2 及び 3 へ被験者を組み入れた。コホート 2 の最初の日本人被験者 4 例が投与後 8 日間の評価を終えた時点で 2 回目の用量評価会議を開催し、評価可能なすべての安全性データ及び臨床検査データを盲検下で評価した後、コホート 4 へ被験者を組み入れた。非日本人女性の 3 mg/kg コホートへの組入れは、日本人女性の 3 mg/kg コホートと並行して実施した。コホート 1、2 及び 4 に組み入れる日本人女性は、日系 1 世を 3 例以上とし、残りは日系 1 世から 3 世までを可とした。

本治験の評価スケジュールを表 1 に示す。

表 1　評価スケジュール

Cohort 1 SC (1 mg/kg), Cohort 2 SC (3 mg/kg) and Cohort 3 SC (3 mg/kg)																	
Informed Consent to be signed prior to any study activities																	
Activity		Screening		Treatment Period													End of Study
Study Week	-8 to -3	-3 to -1		1							2		4	5	7		9
Study Day	-56 to -22	-21 to -1	-1	1			2	3	4	6	8	12	22	29	43		57
Time [a]				Pre	0	12	24	48	72	120	168	264	504	672	1008		1344
Medical History		x															
Prior Medications		x	x														
Physical Examination		x	x						x					x			x
Height		x															
Weight		x	x											x			x
Vital Signs [b]		x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]		x[c]
12-lead Electrocardiogram		x	x											x			x
Hematology		x	x				x		x	x	x	x		x	x		x
Chemistry		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x															
HIV, HBsAg, HepCAb		x															
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x														
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Serum C-telopeptide (sCTX)			x[e]	x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]		x[e]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)			x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Bone Mineral Scan (DXA of lumbar spine and hip)		x[d]												x			x
Sclerostin			x	x								x		x	x		x
Investigational Product Administration					x												
AMG 785 Serum Concentrations				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Antibody Sampling [f]				x										x			x
Adverse Events			←						x							→	
Concomitant Medications			←						x							→	

DXA = dual energy x-ray absorptiometry; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HIV = human immunodeficiency virus

[a] Time relative to AMG 785 administration

[b] Vital signs included blood pressure, heart rate, and temperature

[c] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position

[d] DXA scan taken predose, but was not restricted to screening day -1

[e] sCTX samples taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day

[f] Subjects who were positive for neutralizing antibodies at end-of-study visit were to have follow up: blood collections every 8 to 12 weeks until results were negative for neutralizing antibodies.

表 1　評価スケジュール（続き）

Cohort 4 SC (5 mg/kg)																		
Informed Consent to be signed prior to any study activities																		
Activity		Screening		Treatment Period														End of Study
Study Week	-8 to -3	-3 to -1		1							2		4	5	7	9	11	13
Study Day	-56 to -22	-21 to -1	-1	1			2	3	4	6	8	12	22	29	43	57	71	85
Time[a]				Pre	0	12	24	48	72	120	168	264	504	672	1008	1344	1680	2016
Medical History		x																
Prior Medications		x	x															
Physical Examination		x	x						x					x		x		x
Height		x																
Weight		x	x											x		x		x
Vital Signs[b]		x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]
12-lead Electrocardiogram		x	x											x		x		x
Hematology		x	x				x		x	x	x	x		x	x	x	x	x
Chemistry		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x																
HIV, HBsAg, HepCAb		x																
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x															
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTX)			x[e]	x[e]			x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)			x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Scan (DXA of lumbar spine and hip)		x[d]												x		x		x
Sclerostin			x	x								x		x	x	x	x	x
Investigational Product Administration					x													
AMG 785 Serum Concentrations				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling[f]				x										x		x		x
Adverse Events			←								x						→	
Concomitant Medications			←								x						→	

DXA = dual energy x-ray absorptiometry; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HIV = human immunodeficiency virus

[a] Time relative to AMG 785 administration

[b] Vital signs included blood pressure, heart rate, and temperature

[c] Vital signs performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position

[d] DXA scan taken predose, but was not restricted to screening day -1

[e] sCTX samples taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day

[f] Subjects who were positive for neutralizing antibodies at end-of-study visit were to have follow up: blood collections every 8 to 12 weeks until results were negative for neutralizing antibodies.

1.7 被験者数

予定された総被験者数は 30 例で、日本人女性 24 例（うち日系 1 世 9 例以上）及び非日本人女性 6 例であり、本治験に組み入れられた症例は合計 31 例であった。

1.8 診断及び適格性の主な基準

日本人被験者の選択基準：

スクリーニング時点で体格指数（BMI）が 25 kg/m^2 以下の日系 1 世（祖父母 4 名、生物学上の両親及び被験者自身が日本で出生）、2 世（祖父母 4 名、生物学上の両親が日本で出生）又は 3 世（祖父母 4 名が日本で出生）。

全被験者（日本人及び非日本人）に共通した選択基準：

文書による同意が可能な年齢 45 歳以上 70 歳以下の健康な閉経後女性。医師が処方し、治験責任医師及び Amgen 社が承認した薬を除いて、スクリーニング日及び投与開始前日の尿検査でアルコール及び依存性薬物が陰性。

全被験者（日本人及び非日本人）に共通した除外基準：

評価可能な椎体が 1 個以下である者。股関節に金属を留置している者。体重が 98 kg（216 ポンド）以上又は身長が 78 インチ以上である者。臨床的に重要な障害、病態又は疾患の既往、あるいはそれらを示す根拠があり、被験者の安全性を脅かす可能性又は試験の評価、手順、遂行を妨げる可能性があると治験責任医師又は治験依頼者の医師が判断した者。骨代謝に影響を及ぼす状況を有する者。治験薬投与前 6 カ月以内にホルモン補充療法、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ビタミン D 補充療法（> 1000 IU／日）、糖質コルチコイド、蛋白同化ステロイド、カルシトリオール又はその類薬の投与を受けた者、治験薬投与前 12 カ月以内に骨粗鬆症の治療目的でビスホスホネート又はフッ化物の投与を受けた者、他の治験に参加してからスクリーニングまでの期間が 4 週間以内又は参加した他の治験の治験薬の半減期の 5 倍の期間内（半減期が既知の場合）である者。以前、ロモソズマブ又は AMG 167 に曝露された者。

1.9 治験薬、用量及び投与方法

1.9.1 被験薬

ロモソズマブ（Amgen ロット番号：[redacted]）は無菌、透明～わずかに不透明、無色～わずかに黄色の防腐剤未使用の凍結液として供給された。内容は 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%（w/v）精製白糖、0.004%（w/v）ポリソルベート 20 で調整された pH 5.2 のロモソズマブ 70 mg/mL 溶液であり、単回使用の 5-mL バイアルに約 1 mL が充てんされて提供された。

1.9.2 対照薬

プラセボ（Amgen ロット番号：[redacted]）はロモソズマブと同一の容器に充てんされ、ロモソズマブと同一の方法で保存／包装された。

1.10 治験参加期間

Day 1 に単回皮下投与した。各被験者の参加期間は、21 日間のスクリーニング期を含め、コホート 1、2 及び 3 で約 11 週間、コホート 4 で約 15 週間と予想された。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- 有害事象の発現被験者数及び発現率
- バイタルサイン、身体所見、臨床検査値及び心電図における臨床的に重要な変化がみられた被験者数及び割合（%）
- 抗ロモソズマブ抗体産生が認められた被験者数及び割合（%）

1.11.2 副次評価項目

- 日本人女性及び非日本人女性に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学パラメータ（P1NP、sCTX 及びスクレロスチン）

1.11.3 探索的評価項目

- 日本人女性及び非日本人女性に本剤を単回皮下投与したときの BMD の変化

1.12 統計手法

連続変数では、記述統計量として平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を算出した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合を用いて要約した。

安全性解析対象集団は、ロモソズマブ又はプラセボが 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。有害事象の発現被験者数及び割合を投与群ごとに評価し、器官別大分類及び基本語別、治験薬との因果関係別に集計した。臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び抗ロモソズマブ抗体データは被験者ごとの一覧を作成した。

薬力学解析対象集団は、治験薬が投与され、1 つ以上の薬力学評価について投与前後の値が得られたすべての被験者を対象とした。P1NP、sCTX、スクレロスチン及び BMD の平均値及びベースラインからの変化量（変化率）を算出した。ロモソズマブ群及びプラセボ群の骨代謝マーカーのベースラインからの変化量（変化率）を、特定時点に対する混合効果モデルを用いて群間比較した。混合モデルには、時間、用量、及び投与群と時点の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果、ベ

ースライン値を共変量として用いた。薬力学マーカーの推移を図示し、その他の薬力学パラメータは投与群及び評価時点ごとに集計した。

薬物動態解析対象集団は、各薬物動態パラメータごとに、その薬物動態パラメータ又は評価項目を適切に推定し得るすべての被験者を対象とした。個々の被験者の血清中ロモソズマブ濃度 - 時間プロット及び投与群ごとの平均濃度 - 時間プロットを作成した。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により解析した。各薬物動態パラメータについて、平均値、SD、中央値、及び 90%信頼区間等の要約統計量を投与群ごとに算出した。薬物動態パラメータは用量別に集計し、平均薬物動態濃度 - 時間プロファイルを図示した。日本人被験者と非日本人被験者を比較するため、最高血清中濃度（C_{max}）、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（AUC_{last}）及び 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_{inf}）の 90%信頼区間を算出し、それぞれ非日本人に対する日本人の比を示した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 31 例の被験者が本治験に組み入れられた（ロモソズマブ群 23 例［日本人 19 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］）。1 例が胃腸炎により治験薬が投与されず、補充された（治験実施計画書の規定に基づき、補充された被験者は元の被験者に割り付けられた群に割り付けられた）。ロモソズマブ又はプラセボが投与されたすべての被験者が治験を完了した。

全被験者の内訳及び中止理由を表 2 に示す。

表 2　被験者の内訳及び中止理由（全被験者）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo	1 mg/kg	3 mg/kg	5 mg/kg	All AMG785	Placebo	3 mg/kg	All AMG785
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects enrolled	6	6	7	6	19	2	4	23
Subjects who completed study	6 (100)	6 (100)	6 (86)	6 (100)	18 (95)	2 (100)	4 (100)	22 (96)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Ineligibility determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Noncompliance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse event	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Consent withdrawn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disease progression	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Requirement for alternative therapy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Administrative decision	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pregnancy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: Percentages based on subjects enrolled

[redacted]

2.2 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 3 及び表 4 に示す。全員が女性であった。日本人は 30 例中 24 例（ロモソズマブ：18 例、プラセボ：6 例）であり、そのうち 19 例（ロモソズマブ：14 例、プラセボ：5 例）が日系 1 世、5 例（ロモソズマブ：4 例、プラセボ：1 例）が日系 3 世であった。非日本人被験者 6 例のうち、1 例がアジア人、5 例が白人であった。

ロモソズマブが投与された日本人及び非日本人被験者（以下、ロモソズマブ群）の平均年齢（SD）は、それぞれ 60.2（5.3）歳及び 55.0（4.8）歳であった。プラセボが投与された日本人及び非日本人被験者（以下、プラセボ群）の平均年齢（SD）は、それぞれ 60.8（5.7）歳及び 57.5（3.5）歳であった。全被験者の年齢の範囲は 49~68 歳であった。

ロモソズマブ群の平均体重（SD）は、それぞれ 52.7（6.0）kg 及び 68.5（10.1）kg であった。プラセボ群の平均体重（SD）は、それぞれ 55.7（4.4）kg 及び 68.6（20.3）kg であった。

ベースライン時の人口統計学的データ及び他の基準値は、投与群間でおおむね均衡がとれていた。

表 3　ベースライン時の人口統計学的データ（治験薬が投与された全被験者）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo (N = 6)	1 mg/kg (N = 6)	3 mg/kg (N = 6)	5 mg/kg (N = 6)	All AMG785 (N = 18)	Placebo (N = 2)	3 mg/kg (N = 4)	All AMG785 (N = 22)
Gender - n(%)								
Female	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)	2 (100)	4 (100)	22 (100)
Race / Ethnicity - n(%)								
Asian	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)	1 (50)	0 (0)	18 (82)
White or Caucasian	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	4 (100)	4 (18)
Age - years								
n	6	6	6	6	18	2	4	22
Mean	60.8	59.3	61.7	59.7	60.2	57.5	55.0	59.3
SD	5.7	4.9	3.0	7.7	5.3	3.5	4.8	5.5
Median	60.5	58.5	62.5	61.0	60.5	57.5	53.5	59.5
Q1, Q3	56.0, 66.0	58.0, 60.0	61.0, 64.0	54.0, 66.0	56.0, 64.0	55.0, 60.0	52.0, 58.0	54.0, 64.0
Min, Max	54, 68	53, 68	56, 64	49, 67	49, 68	55, 60	51, 62	49, 68

SD=Std. Deviation.

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

Modified from Table 14-2.1:

[redacted]

表 4　ベースライン時の他の基準値の特性（治験薬が投与された全被験者）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo (N = 6)	1 mg/kg (N = 6)	3 mg/kg (N = 6)	5 mg/kg (N = 6)	All AMG785 (N = 18)	Placebo (N = 2)	3 mg/kg (N = 4)	All AMG785 (N = 22)
Height (cm)								
n	6	6	6	6	18	2	4	22
Mean	156.7	156.2	155.9	154.6	155.5	174.1	168.5	157.9
SD	4.8	5.6	6.9	7.7	6.4	14.1	4.5	7.9
Median	158.0	157.9	157.3	155.4	157.1	174.1	169.9	158.2
Min, Max	150, 163	147, 161	144, 164	145, 166	144, 166	164, 184	162, 172	144, 172
Weight (kg)								
n	6	6	6	6	18	2	4	22
Mean	55.65	50.40	55.93	51.73	52.69	68.55	68.53	55.57
SD	4.41	2.76	8.91	4.08	6.03	20.29	10.05	9.11
Median	56.95	50.10	56.55	50.20	50.80	68.55	64.55	53.00
Min, Max	47.7, 59.5	47.6, 55.3	43.8, 66.6	48.3, 58.5	43.8, 66.6	54.2, 82.9	61.8, 83.2	43.8, 83.2

SD = Std. Deviation.

Height collected at screening visit, and Weight collected at Day 1 Predose.

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

表 4　ベースライン時の他の基準値の特性（治験薬が投与された全被験者）（続き）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo (N = 6)	1 mg/kg (N = 6)	3 mg/kg (N = 6)	5 mg/kg (N = 6)	All AMG785 (N = 18)	Placebo (N = 2)	3 mg/kg (N = 4)	All AMG785 (N = 22)
BMI (kg/m^2)								
n	6	6	6	6	18	2	4	22
Mean	22.69	20.74	22.89	21.76	21.80	22.31	24.15	22.23
SD	1.87	2.09	1.98	2.53	2.27	3.08	3.28	2.56
Median	22.92	20.06	22.87	20.93	21.28	22.31	23.68	21.63
Min, Max	19.4, 25.1	18.5, 23.6	20.3, 25.5	19.3, 25.3	18.5, 25.5	20.1, 24.5	21.1, 28.2	18.5, 28.2

SD = Std. Deviation.

Height collected at screening visit, and Weight collected at Day 1 Predose.

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

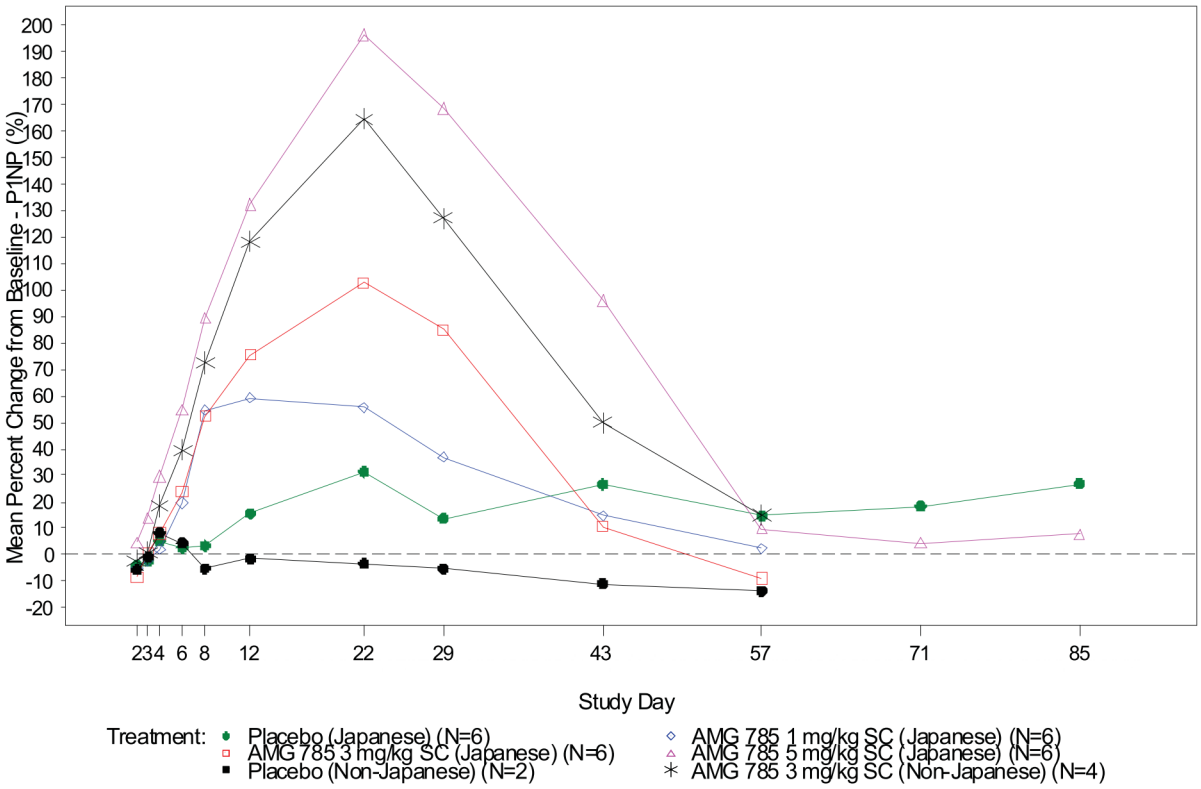
2.3 有効性の結果

本治験の主要目的は安全性の評価であり、有効性は評価しなかった。

2.4 薬力学の結果

日本人被験者では、すべてのロモソズマブ投与群で、プラセボ群と比較して骨形成マーカーP1NPの上昇（図 1）、骨吸収マーカーsCTX の低下（図 2）、及び腰椎 BMD（L1~L4）の増加（図 3）が認められた。日本人のロモソズマブ 1、3 及び 5 mg/kg 群のいずれも P1NP のプラセボ群との差（表 5）は統計学的に有意であり（P<0.05）、3 及び 5 mg/kg 群のいずれも sCTX のプラセボ群との差（表 6）は統計学的に有意であった（P<0.05）。P1NP の上昇は用量と相関していると考えられた。ロモソズマブの 3 mg/kg 用量では、骨代謝マーカー及び BMD に対する影響に日本人被験者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。

図 1 投与群別の P1NP のベースラインからの平均変化率（治験薬が投与された全被験者）



All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo.

[redacted]

表 5　P1NP のベースライン値、最大値、最大値のベースラインからの変化量（絶対値）、最大値のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準誤差）（治験薬が投与された全被験者）

		P1NP (µg/L)				
	Dosing Group	Baseline	Peak	Study Day of Peak	Absolute Change from Baseline at Peak	% Change from Baseline at Peak
Japanese subjects	Placebo	44.20	76.40	85	16.95	26.85
	(N=6)	(6.85)	(23.40)		(7.95)	(6.39)
	1 mg/kg	62.72	101.82	12	39.10	59.23
	(N=6)	(8.45)	(16.82)		(10.15)[a]	(12.21)
	3 mg/kg	48.97	97.00	22	48.03	102.57
	(N=6)	(5.79)	(10.70)		(7.81)[a]	(18.26)
	5 mg/kg	51.92	128.38	22	86.47	196.37
	(N=6)	(6.71)	(26.38)		(20.03)[b]	(29.79)
Non-Japanese subjects	Placebo	78.20	84.80	4	6.60	8.30
	(N=2)	(6.10)	(8.00)		(1.90)	(1.78)
	3 mg/kg	58.83	148.05	22	89.23	164.44
	(N=4)	(8.80)	(15.43)		(12.23)[b]	(35.58)

All Treated Subjects = Subjects who received ≥ 1 dose of AMG 785 or placebo.

At each scheduled post-dose visit, change from baseline for AMG785 was compared with placebo using a mixed model. Baseline value (last assessment before dose) was included as a covariate.

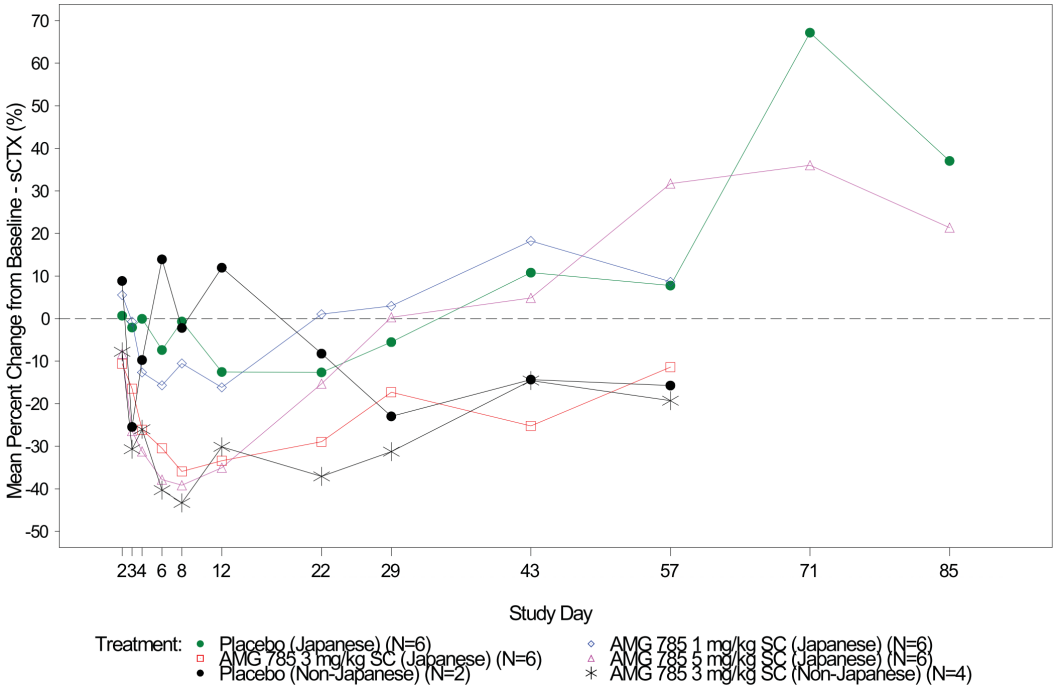
P1NP = serum type 1 aminoterminal propeptide

[a] Significance of change from baseline for AMG785 relative to placebo $P<0.05$

[b] Significance of change from baseline for AMG785 relative to placebo $P<0.01$

Source: Modified from Table 14-10.2

図 2　投与群別の sCTX のベースラインからの平均変化率（治験薬が投与された全被験者）



All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo.

[redacted]

表 6　sCTX のベースライン値、最低値、最低値のベースラインからの変化量（絶対値）、最低値のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準誤差）（治験薬が投与された全被験者）

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

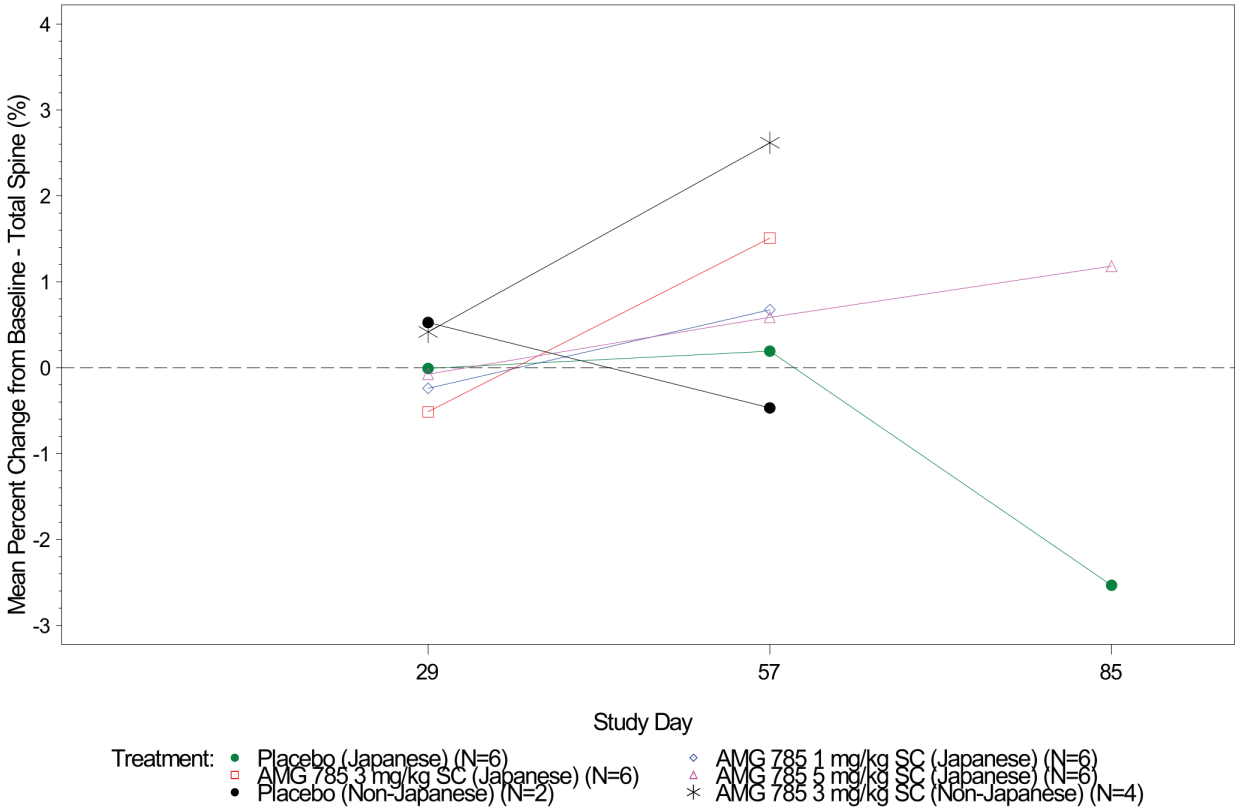
All Treated Subjects = Subjects who received ≥ 1 dose of AMG 785 or placebo.

At each scheduled post-dose visit, change from baseline for AMG785 was compared with placebo using a mixed model. Baseline value (last assessment before dose) was included as a covariate. sCTX = serum C-telopeptide

[a] Significance of change from baseline for AMG785 relative to placebo P<0.05

Source: Modified from Table 14-10.2

図 3　投与群別の二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で測定した BMD のベースラインからの平均変化率（治験薬が投与された全被験者）



All Treated Subjects = Subjects who receivied at least 1 dose of AMG 785 or placebo.

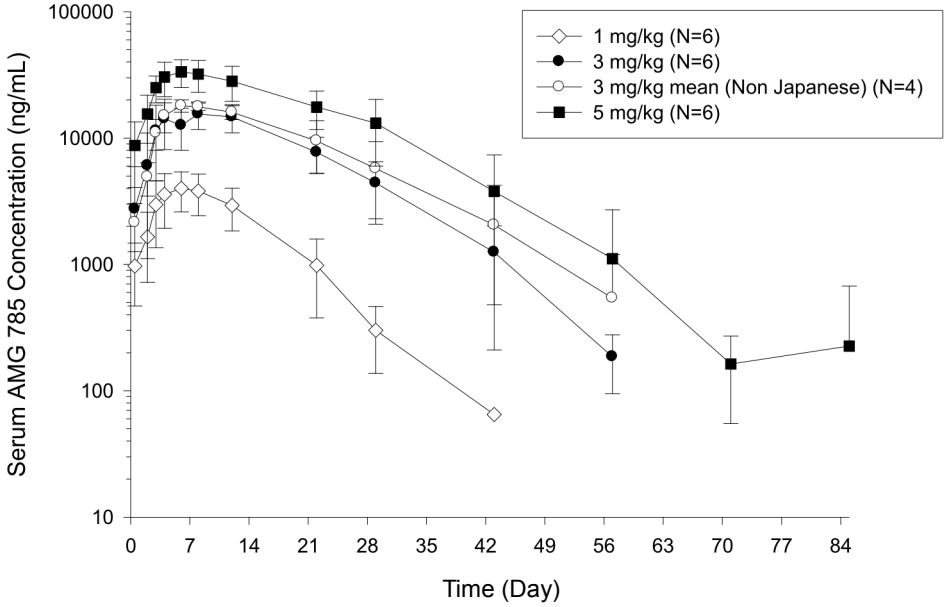
[redacted]

2.5　薬物動態の結果

健康な閉経後の日本人及び非日本人女性にロモソズマブ（日本人は 1、3、5 mg/kg、非日本人は 3 mg/kg）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）–時間プロファイルを図 4 に示す。日本人のロモソズマブ 3 mg/kg 群及び非日本人のロモソズマブ 3 mg/kg 群の個々の被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} を図 5 に示す。薬物動態パラメータの推定値（平均値＋SD）を表 7 に示す。

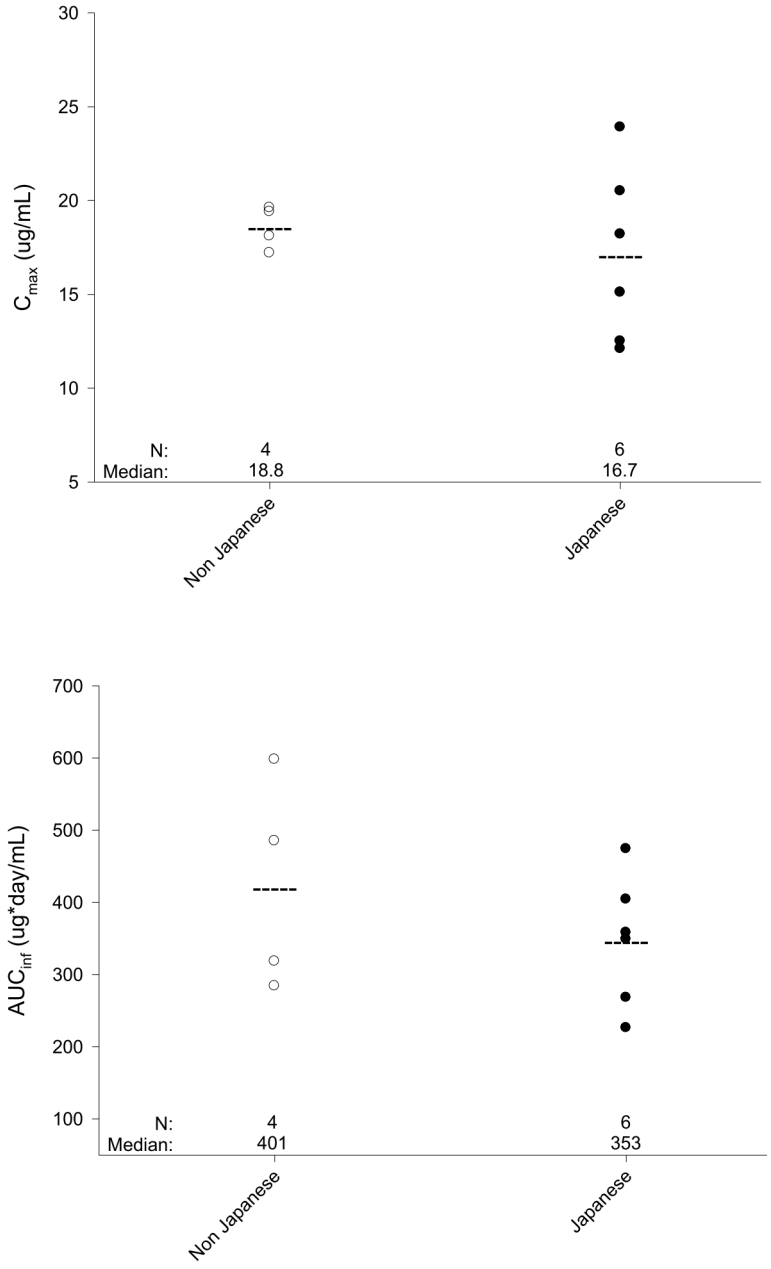
すべてのコホートで、ロモソズマブは投与後 5 日に最高濃度に到達した。全身曝露量は用量比以上に増加した（1~5 mg/kg 間で C_{max} は 8 倍、AUC は約 13 倍増加し、1~3 mg/kg 間及び 3~5 mg/kg 間で AUC はそれぞれ 5.4 倍及び 2.3 倍増加した）。コホート全体での定常状態の半減期 $t_{1/2\beta}$ は 15.1~16.2 日であり、終末相の半減期 $t_{1/2\gamma}$ は 5.82~7.19 日であった。ロモソズマブ 3 mg/kg コホートにおいて、非日本人被験者に対する日本人被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} 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 及び半減期には日本人被験者と非日本人被験者との間で大きな重なりが観察された。

図 4　健康な閉経後の日本人女性及び非日本人女性にロモソズマブ 1、3 あるいは 5 mg/kg を単回皮下投与（非日本人女性は 3 mg/kg のみ）したときの血清中ロモソズマブ濃度–時間推移（平均値 + SD）



Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20090378\PKDM\Final Analysis\Graphs\20090378 Individual and Mean Graphs.jnb

図 5　健康な閉経後の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ときの C_{max} 及び AUC_{inf} の個別値



Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20090378\PKDM\Final Analysis\Graphs\20090378 Individual and Mean Graphs.jnb

表 7　健康な閉経後の日本人女性及び非日本人女性にロモソズマブ 1、3 あるいは 5 mg/kg を単回皮下投与（非日本人女性は 3 mg/kg のみ）したときのノンコンパートメント法による薬物動態パラメータ推定値（平均値及び SD）

Treatment	t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*day/mL)	AUC_{inf} (µg*day/mL)	CL/F (mL/day/kg)	$t_{1/2,\beta}$[a] (day)	$t_{1/2,\gamma}$[b] (day)
1 mg/kg	5.0	4.06	64.0	64.7	18.6	- -	5.82
(N = 6)	(5.0 – 8.0)	(1.45)	(27.0)	(26.8)	(10.0)	- -	(1.05)
3 mg/kg	5.0	17.1	344	347	9.27	15.1	6.31
(N = 6)	(3.0 – 12)	(4.7)	(90)	(90)	(2.64)	NA	(1.14)
3 mg/kg Non-Japanese Subjects (N = 6)	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	5.0	33.8	804	806	6.98	16.2	7.19
(N = 6)	(5.0 – 7.0)	(8.1)	(320)	(323)	(2.35)	(4.1)	(1.55)

"--" = not available; NA = not applicable; N = number of subjects

[a] Half-life associated with beta (plateau) phase of elimination; N = 0, 1, 2, and 6 subjects for the 1-, 3-, 3- (Non-Japanese), and 5-mg/kg dose groups, respectively.

[b] Half-life associated with gamma (terminal) phase of elimination

Mean (SD) reported, except for t_{max} , which is reported as median (range).

Mean reported to 3 significant figures, SD reported to the same precision as the respective mean, t_{max} reported to 2 significant figures.

Sources: PKS AMG 785 Study 20090378\NCA\Parameter Table (v.1) <Parameter Table .pwo>; PKS AMG 785 Study 20090378\NCA\NCA Gamma Half Life (v.1) <Parameter Table – Beta Half Life .pwo>; PKS AMG 785 Study 20090378\NCA\NCA Gamma Half Life (v.2) <Parameter Table – Gamma Half Life.pwo>

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象

2.6.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 8 に示す。有害事象は MedDRA 13.1 版でコード化した。

ロモソズマブが投与された被験者に発現した主な有害事象は、頭痛（7/22 例［32%］；日本人 6/18 例［33%］、非日本人 1/4 例［25%］）、注射部位血腫（3/22 例［14%］；すべて日本人）、及び血管穿刺部位血腫（3/22 例［14%］；すべて日本人）であった。プラセボが投与された被験者に発現した主な有害事象は、血管穿刺部位血腫（3/8 例［38%］；日本人 2/6 例［33%］、非日本人 1/2 例［50%］）及び上気道感染（2/8 例［25%］；日本人 1/6 例［17%］、非日本人 1/2 例［50%］）であった。

有害事象の重症度は、2 件を除き、いずれも軽度であった。ロモソズマブ 1 mg/kg 群の日本人被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）は、Day 38 に中等度の背部痛を発現した。本事象は治験薬との関連が否定され、Day 40 に消失した。ロモソズマブ 3 mg/kg 群の非日本人被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）は、Day 8 に重度のトランスアミナーゼ上昇を発現した。本事象は治験薬との関連が否定され、Day 22 に消失した。

表 8　有害事象の要約（治験薬が投与された全被験者）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	5 mg/kg (N=6) n (%)	All AMG785 (N=18) n (%)	Placebo (N=2) n (%)	3 mg/kg (N=4) n (%)	All AMG785 (N=22) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)	2 (100)	4 (100)	22 (100)
ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS	6 (100)	4 (67)	3 (50)	6 (100)	13 (72)	2 (100)	4 (100)	17 (77)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	4 (22)	0 (0)	0 (0)	4 (18)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS OF STUDY DRUG DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Death occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

2.6.1.2　全有害事象

治験期間中に発現した有害事象（投与群別）を表 9 に示す。

健康な閉経後の日本人及び非日本人女性にロモソズマブを単回皮下投与（日本人は 1、3、5 mg/kg、非日本人は 3 mg/kg）したとき、おおむね良好な忍容性を示した。全体として、有害事象はいずれかの用量のロモソズマブが投与された被験者 22 例中 17 例（77%）に発現し、いずれかの用量のロモソズマブが投与された日本人被験者 18 例中 13 例（72%）に発現した。プラセボが投与された被験者では全 8 例（日本人 6 例、非日本人 2 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。

表 9　治験期間中に発現した有害事象（治験薬が投与された全被験者）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo	AMG785 1 mg/kg	AMG785 3 mg/kg	AMG785 5 mg/kg	All AMG785	Placebo	AMG785 3 mg/kg	All AMG785
	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 18)	(N = 2)	(N = 4)	(N = 22)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例	6 (100)	4 (67)	3 (50)	6 (100)	13 (72)	2 (100)	4 (100)	17 (77)
眼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
眼刺激	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
胃腸障害	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	1 (25)	2 (9)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (5)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (5)
口腔内潰瘍形成	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	8 (44)	1 (50)	1 (25)	9 (41)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (5)
注射部位血腫	0 (0)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	3 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (14)
注射部位出血	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
注射部位そう痒感	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管穿刺部位血腫	2 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (17)	1 (50)	0 (0)	3 (14)
血管穿刺部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

表 9　治験期間中に発現した有害事象（治験薬が投与された全被験者）（続き）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo	AMG785 1 mg/kg	AMG785 3 mg/kg	AMG785 5 mg/kg	All AMG785	Placebo	AMG785 3 mg/kg	All AMG785
	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 18)	(N = 2)	(N = 4)	(N = 22)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症								
胃腸炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
ヘルペスウイルス感染	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
上気道感染	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
ウイルス感染	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (11)	1 (50)	0 (0)	2 (9)
節足動物咬傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
肉離れ	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
処置後腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
有毒性刺傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (5)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (5)

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

表 9　治験期間中に発現した有害事象（治験薬が投与された全被験者）（続き）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo	AMG785 1 mg/kg	AMG785 3 mg/kg	AMG785 5 mg/kg	All AMG785	Placebo	AMG785 3 mg/kg	All AMG785
	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 18)	(N = 2)	(N = 4)	(N = 22)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (9)
背部痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
筋攣縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
筋肉痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
神経系障害	2 (33)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	6 (33)	0 (0)	1 (25)	7 (32)
頭痛	1 (17)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	6 (33)	0 (0)	1 (25)	7 (32)
傾眠	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
腟出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
咳嗽	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽喉刺激感	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
脱毛症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
そう痒症	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

2.6.1.3　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象（投与群別）を表 10 に示す。

治験責任医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、いずれかの用量のロモソズマブが投与された被験者 22 例中 4 例（18%）及びプラセボが投与された被験者 8 例中 2 例（25%）に発現した。

治験薬と関連のある有害事象は非日本人被験者に発現しなかった。日本人被験者（各群 6 例）のうち、治験薬と関連のある有害事象はロモソズマブ 1 mg/kg 群の 1 例（17%）（注射部位出血）に、ロモソズマブ 3 mg/kg 群の 2 例（33%）（頭痛［1 件］及び注射部位血腫［2 件］）、ロモソズマブ 5 mg/kg 群の 1 例（17%）（注射部位血腫）、プラセボ群の 2 例（33%）（注射部位そう痒感及びそう痒症）にそれぞれ発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度であった。

表 10　治験薬と関連のある有害事象（治験薬が投与された全被験者）

	Japanese					Non-Japanese		
	Placebo	AMG785 1 mg/kg	AMG785 3 mg/kg	AMG785 5 mg/kg	All AMG785	Placebo	AMG785 3 mg/kg	All AMG785
	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 18)	(N = 2)	(N = 4)	(N = 22)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	4 (22)	0 (0)	0 (0)	4 (18)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	4 (22)	0 (0)	0 (0)	4 (18)
注射部位血腫	0 (0)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	3 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (14)
注射部位出血	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
注射部位そう痒感	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
頭痛	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo

[redacted]

2.6.1.4　有害事象による中止

本治験で治験薬が投与された被験者において、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.6.1.5　死亡

本治験において死亡は認められなかった。

2.6.1.6　重篤な有害事象

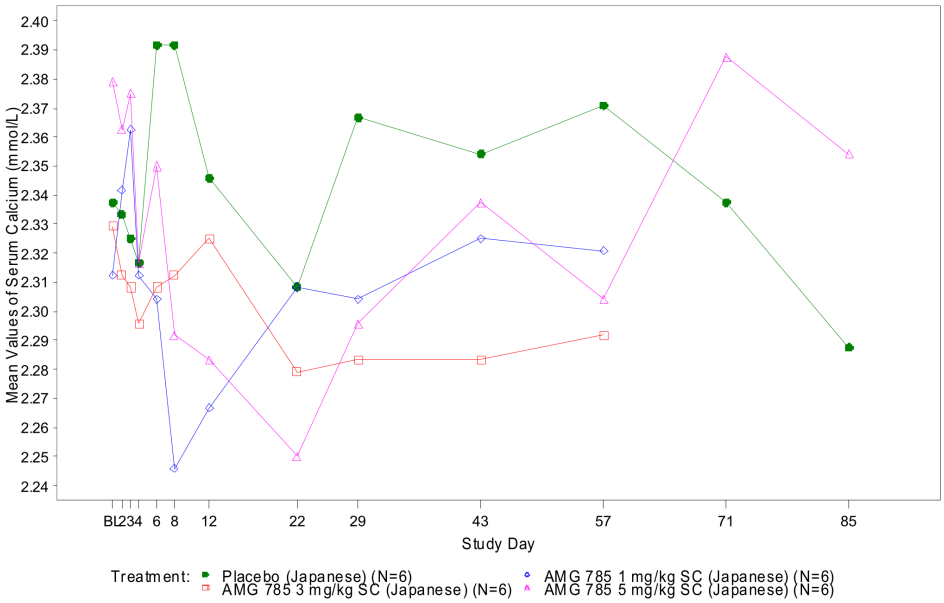
本治験において重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.2　臨床検査値

投与群別の血清カルシウム濃度の推移を日本人被験者及び非日本人被験者についてそれぞれ図 6 及び図 7 に、血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度の推移を図 8 に示す。

血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度の平均値は、すべての投与群で基準範囲内で推移した。ロモソズマブ群では、ロモソズマブ投与後 2~3 週の間で血清カルシウム濃度の一過性の低下が認められ（日本人被験者［1、3、5 mg/kg 群］でベースラインから最大約 2~5%、非日本人被験者［3 mg/kg 群］で約 7%）、治験終了時までにベースライン値又はベースライン値近くまで回復した。ロモソズマブ群ではカルシウム低下への反応とみられる血清 iPTH 濃度の上昇が認められ、日本人被験者（5 mg/kg 群）でベースライン値から最大 111%上昇し、非日本人被験者（3 mg/kg 群）で最大 71%上昇したが、治験終了時までにベースライン値近くまで回復した。血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度のいずれも、観察された変化に関連する有害事象は認められなかった。

図 6　血清カルシウム濃度の平均値の推移（日本人被験者）

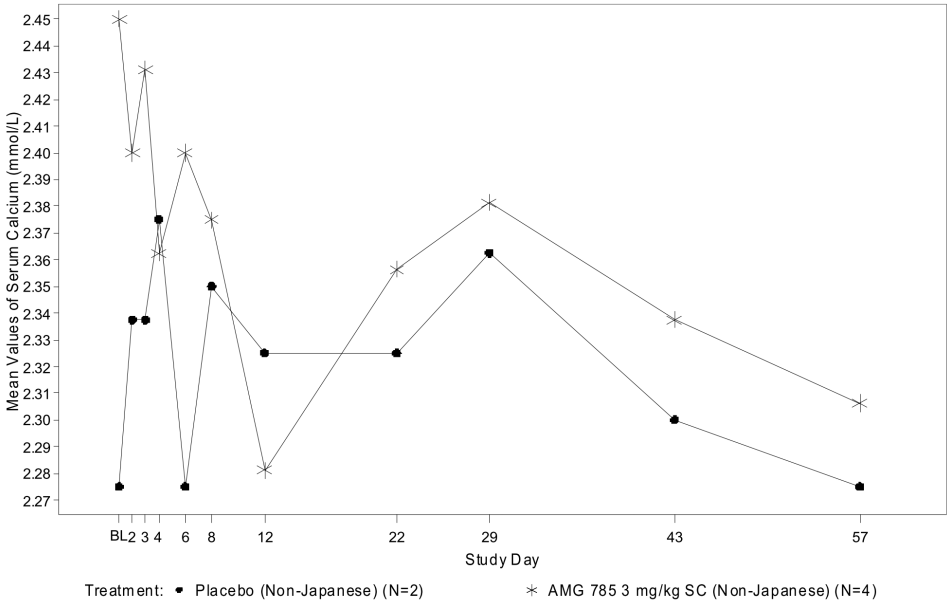


All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo.
BL = Baseline (Day 1 Pre Dose)

[redacted]

Source: Figure 15.1 (Section 14)

図 7　血清カルシウム濃度の平均値の推移（非日本人被験者）

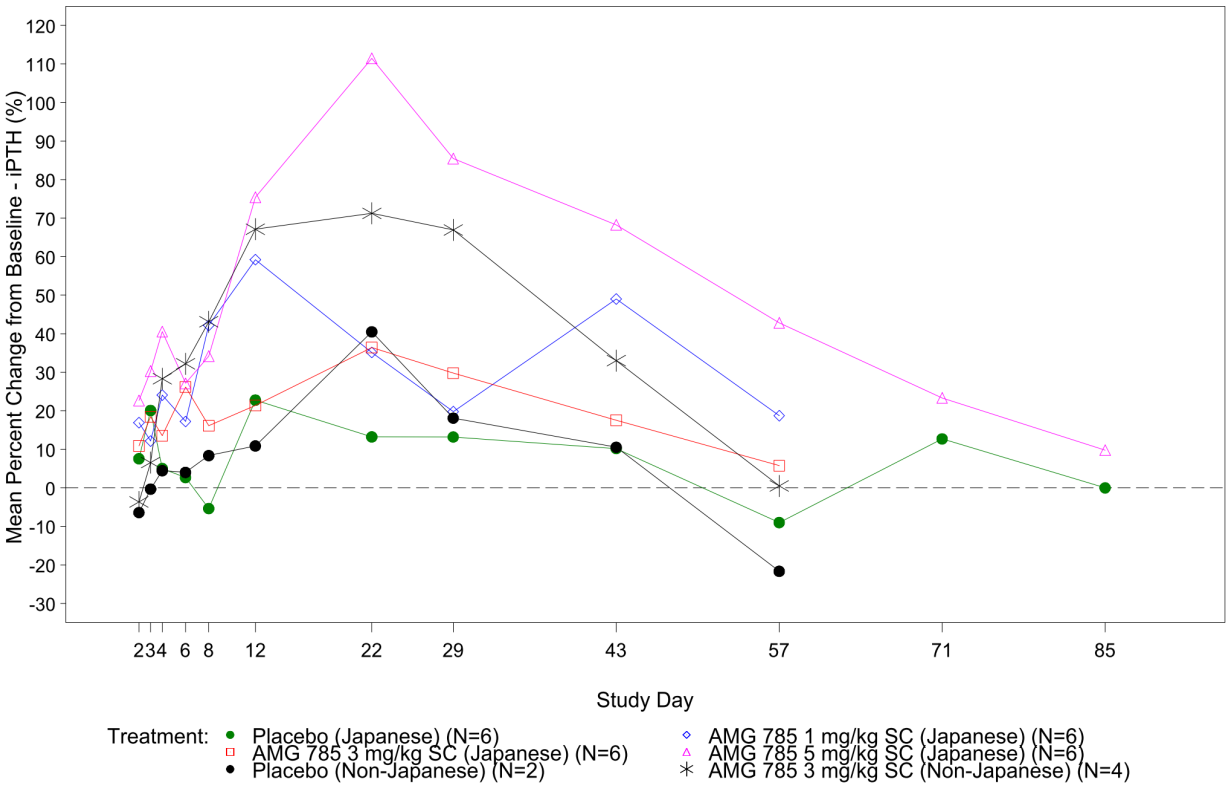


All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo.
BL = Baseline (Day 1 Pre Dose).

[redacted]

Source: Figure 15.2 (Section 14)

図 8　血清 iPTH 濃度の平均変化率の推移（治験薬が投与された全被験者）



All Treated Subjects = Subjects who received at least 1 dose of AMG 785 or placebo.

[1] SCR=Screening; BL=Baseline.

[redacted]

Source: Figure 9 (Section 14)

2.6.3　バイタルサイン、身体所見及び心電図

バイタルサイン、身体所見、心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.6.4　抗ロモソズマブ抗体産生と安全性との関連性

被験者 30 例中、ロモソズマブ 3 mg/kg 群でプラセボが投与された非日本人被験者 1 例のみで、すべての検査時点（Day 1［投与前］、Day 29、Day 57［治験終了時］）で抗ロモソズマブ抗体が検出されたが、中和抗体は検出されなかった。全体として、抗ロモソズマブ抗体陽性の被験者での有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の評価では、抗ロモソズマブ抗体陽性と関連する安全性の懸念は示唆されなかった。

3.　結論

日本人被験者及び非日本人被験者にロモソズマブを投与したときの忍容性は良好であった。

ロモソズマブが投与された被験者に抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体の産生は認められなかった。

日本人被験者にロモソズマブ 1~5 mg/kg を単回投与したとき、ロモソズマブの全身曝露量は用量比以上に増加した。

日本人被験者にロモソズマブ 1~5 mg/kg を単回投与したとき、骨代謝マーカーの顕著な変化（骨形成マーカーP1NP の上昇及び骨吸収マーカーsCTX の低下）及び BMD の増加が認められた。P1NP の上昇は用量依存的であった。

ロモソズマブ 3 mg/kg を投与したときの薬物動態プロファイル並びに骨代謝マーカー及び BMD に対する効果に、健康な閉経後の日本人女性と非日本人女性との間で大きな違いは認められなかった。

4. 有害事象の叙述

本治験において死亡、他の重篤な有害事象及び治験薬投与例で中止に至った有害事象は認められなかったため、症例の叙述は掲載していない。

2.7.6.8　20060221 試験

治験課題名：低骨量の健康男性及び健康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

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

[redacted]、その他米国の 3 施設の医師

1.2　治験実施医療機関

[redacted]、その他 3 施設

1.3　治験期間

2007 年 11 月 14 日（最初の被験者の組入れ日）～2008 年 12 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）

1.4　開発のフェーズ

第 Ib 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

低骨量の健康男性及び健康閉経後女性を対象に、ロモソズマブを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、免疫原性を評価する。

1.5.2　副次目的

- 低骨量の健康男性及び健康閉経後女性にロモソズマブを反復皮下投与したときの薬物動態を評価する。
- ロモソズマブを反復皮下投与したときの薬力学を、骨密度（BMD）並びに骨代謝マーカーである I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、オステオカルシン、骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）及び血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）に基づき評価する。

1.5.3　探索的目的

ロモソズマブの薬力学を、定量的／高解像度コンピューター断層撮影（HR-QCT）を用いて測定した腰椎（L1~L3）及び胸椎（T12）の海綿骨及び皮質骨の骨密度に基づき評価する。

1.6 治験方法

本試験は、低骨量の健康男性及び健康閉経後女性を対象にした多施設共同、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る。治験薬投与前 21 日以内にスクリーニングを行った。二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）を用いた腰椎及び大腿骨近位部のスキャンは治験薬投与前 56 日以内に行った。6 つのコホートに 48 例の被験者を組み入れた。コホート 1~4 では各 8 例の健康閉経後女性をロモソズマブ又はプラセボに 3:1 の割合で無作為に割り付けた。コホート 1~4 はそれぞれ 1 mg/kg を 2 週 1 回（6 回投与）、2 mg/kg を 4 週 1 回（3 回投与）、2 mg/kg を 2 週 1 回（6 回投与）、3 mg/kg を 4 週 1 回（3 回投与）の皮下投与であった。コホート 5 及び 6 では各 8 例の健康男性をロモソズマブ又はプラセボに 3:1 の割合で無作為に割り付けた。コホート 5 及び 6 はそれぞれ、1 mg/kg を 2 週 1 回（6 回投与）及び 3 mg/kg を 4 週 1 回（3 回投与）の皮下投与であった。

被験者は、治験薬投与 1 日前（day −1）に入院してベースライン時の検査を受けた。コホート 1（1 mg/kg を 2 週 1 回）及び 2（2 mg/kg を 4 週 1 回）の安全性及び忍容性は、コホート 2 に割り付けられた最後の被験者の追跡が初回の治験薬投与後 42 日以上となった時点で評価した。次の用量レベルへの移行の可否は、入手可能なすべての安全性及び検査所見の盲検下での評価に基づき、治験責任医師が治験依頼者とともに判断した。増量が決定された後、コホート 3（2 mg/kg を 2 週 1 回）及び 4（3 mg/kg を 4 週 1 回）の被験者の組み入れが開始された。コホート 5（1 mg/kg を 2 週 1 回、男性のみ）への組み入れは、コホート 1~4 のいずれのコホート実施時でも可能とし、コホート 6（3 mg/kg を 4 週 1 回、男性のみ）への組み入れはコホート 4 と並行して行った。

被験者は治験薬投与前に無作為割り付けされ、day −1 から day 2 の朝まで入院し、day 2 の手順終了後に退院した。入院中に、臨床検査並びに薬物動態及び薬力学評価のため血液及び尿検体を採取し、安全性を評価した。退院後の血液及び尿検体の採取並びに安全性評価は、試験終了時（EOS）まで外来で行った。

薬物動態（血清中ロモソズマブ濃度に基づく）、薬力学マーカー（P1NP、オステオカルシン、BSAP、sCTX）、インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）並びに血清全カルシウム及びイオン化カルシウムの評価のための血液検体は、入院時（薬物動態用検体を除く）、day 1 投与前、day 2、4、6、8、15、22、29、36、43、57、64、71、78、85、99、113、127、141、155、169/EOS に採取し、さらにコホート 1、3 及び 5 では day 50、72、74、76、コホート 2、4 及び 6 では day 58、60、62 にも採取した。薬力学マーカーのうち iPTH、全カルシウム、イオン化カルシウムのベースライン値は入院日及び day 1 投与前の値の平均値とした。血清全カルシウム及びイオン化カルシウム測定のためにスクリーニング時に追加で血液検体を採取した。薬物動態及び薬力学検体の採取時期は、先行するコホートでのデータに基づき変更可能とした。抗ロモソズマブ抗体検査のための血液検体は、day 1 投与前、day 29、57、85、113、141、169/EOS に採取した。

BMD 測定のため全被験者で、腰椎（L1~L4）、股関節（大腿骨近位部及び大腿骨頚部を含む）、橈骨（手関節及び橈骨遠位 1/3 部［以下、1/3 橈骨］を含む）及び全身の DXA スキャンを、スクリーニング時（腰椎及び大腿骨近位部）、day −1（全身及び前腕）、day 29（±2 日）、85（±7 日）、127（±10 日）、169/EOS（±14 日）に行った。全身及び前腕の DXA スキャン、脊椎の HR-QCT は、すべてのスクリーニング評価による適格性確定後からロモソズマブ又はプラセボ初回投与までの間の任意の時期に行うこととした。本試験の評価スケジュールを表 1 に示す。

表 1　評価スケジュール

| Q2W Dosing Interval - Cohorts 1, 3 & 5 | | |

表 1　評価スケジュール（続き）

| Q2W Dosing Interval - Cohorts 1, 3 & 5 | | |

表 1　評価スケジュール（続き）

Q4W Dosing Interval - Cohorts 2, 4 & 6																														
Activity		Screening	Admission	Treatment Period																Follow-up									EOS[f]
Study Week	-8 to -3	-3 to 1		1					2	3	4	5		6	7	9				10	11	12	13	15	17	19	21	23	25
Study Day	-56 to -22	-21 to -2	-1	1		2	4	6	8	15	22	29		36	43	57		58	60	62	64	71	78	85	99	113	127	141	155	169
Time (hours)[a]				Pre	0	24	72	120				Pre	0			Pre	0	24	72	120										
General & Safety Assessments																														
Residency			x →																											
Informed Consent		x																												
Medical History		x																												
Prior Medications		x	x																											
Physical Examination		x	x			x						x				x							x		x		x		x
Height		x																												
Weight		x	x																											x
Vital Signs[b]		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
12-lead Electrocardiogram		x	x[d]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]		x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]	x[c]
Investigational Product Administration					x								x				x													
Adverse Events			x →																											
Serious Adverse Events		x →																												
Concomitant Medications			x →																											
Laboratory Assessments																														
Hematology		x	x			x	x	x	x	x	x	x		x	x	x					x				x	x	x	x	x	x
Chemistry		x	x			x	x	x	x	x	x	x		x	x	x					x				x	x	x	x	x	x
Urinalysis		x	x			x	x	x	x	x	x	x		x	x	x					x				x	x	x	x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)[g]		x																												
HIV, HBsAg, HepCAb		x																												
Urine Alcohol and Drug Screen		x	x																											
25-hydroxyvitamin D (25OHD)		x	x	x								x				x								x			x			x
Serum Phosphorous		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**
Serum and Ionized Calcium Levels		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)			x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)			x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin			x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTx)[e]			x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP)[f]			x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sclerostin			x	x						x		x			x	x						x		x	x	x	x	x	x	x
AMG 785 Serum Concentrations				x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibody Sampling				x								x				x								x		x		x		x

(footnotes are on the following page)

表 1　評価スケジュール（続き）

Q4W Dosing Interval - Cohorts 2, 4 & 6																																
Activity		Screening	Admission	Treatment Period																		Follow-up										EOS[f]
Study Week	-8 to -3	-3 to 1		1					2	3	4	5		6	7	9					10	11	12	13	15	17	19	21	23		25
Study Day	-56 to -22	-21 to -2	-1	1		2	4	6	8	15	22	29		36	43	57		58	60	62	64	71	78	85	99	113	127	141	155		169
Time (hours)[a]				Pre	0	24	72	120				Pre	0			Pre	0	24	72	120											
Radiological Assessments																																
Bone Density Scan (DXA)		x										x												x			x			x	
Quantitative/High-resolution Computed Tomography Scan (QCT/HRCT)		x																						x						x	

[a] Time is relative to AMG 785 administration.

[b] Vital signs include blood pressure, heart rate, and temperature. Vital signs were to be performed after at least 3 minutes in a seated or semi-recumbent position.

[c] ECGs were to be performed in triplicate approximately 1 minute apart.

[d] 3 baseline ECGs collected ≥ 30 min apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 min apart (ie, total of 9 ECGs).

[e] Serum CTx samples were to be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day.

[f] If a subject's serum P1NP level had not returned to the normal range or ±20% of baseline level, further monitoring (approximately every 8 weeks) was required until it did, unless otherwise specified by an Amgen physician. A PK sample also was to be collected for those subjects returning for follow-up P1NP sampling.

[g] Serum FSH was not required for women who were 6 weeks postsurgery for bilateral oophorectomy (with or without hysterectomy), or men.

1.7 被験者数

予定された被験者数は 48 例（各コホート 8 例、ロモソズマブ：プラセボ = 3:1）であった。

試験計画どおり 48 例が登録され、各コホート（コホート 1~6 のロモソズマブ群に各 6 例、プラセボ群に各 2 例）に割り付けられた。

1.8 診断及び適格性の主な基準

本試験に適格な被験者は、年齢 45 歳以上 80 歳以下、BMD 低値（腰椎［L1~L4］若しくは［L1~L4 より少ない場合］測定可能な全椎体又は大腿骨近位部の T スコア−1.0~−2.5）の健康男性及び健康閉経後女性とした。閉経後とは、卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が> 40 mIU/mL の場合で連続 12 カ月間自然月経がないこと、又は既往歴（入手可能な場合は手術記録を確認）から両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は不問）を受けてから 6 週以上経過している場合と定義した。被験者の安全性を脅かす又は試験の評価、手順又は遂行を妨げる可能性がある臨床的に重要な障害、状態又は疾患の既往歴又はエビデンスを有さないと治験責任医師又は Amgen の医師が判断した者、登録時に 25-ヒドロキシビタミン D が≥ 20 ng/mL であり、カルシウム≥ 500 mg 及びビタミン D≥ 400 IU（ただし≤ 1000 IU）を毎日服用する意思があり服用が可能な者を適格とした。骨粗鬆症（腰椎［L1~L4］若しくは［L1~L4 より少ない場合］測定可能な全椎体又は大腿骨近位部の BMD T スコア < −2.5）又は骨代謝に影響を及ぼす状態の者は除外した。治験薬投与前 6 カ月以内にホルモン補充療法、カルシトニン、副甲状腺ホルモン若しくはその誘導体、糖質コルチコイド（登録日の 2 週間より前に投与された吸入又は局所コルチコイドは除く）、タンパク同化ステロイド又はカルシトリオール若しくはその類縁体を投与された場合、治験薬投与前 12 カ月以内に骨粗鬆症に対しフッ化物を投与された場合、又は治験実施計画書の休薬基準を満たさない連日、週 1、月 1 のビスホスホネートが投与された場合は除外した。

1.9 治験薬、用量及び投与方法

1.9.1 治験薬

ロモソズマブ（ロット番号 [redacted]）は、無菌、無色透明、防腐剤無添加の凍結液で、ロモソズマブを 70 mg/mL 含有し 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%（w/v）精製白糖、0.004%（w/v）ポリソルベート 20 で pH 5.2 に調製された。単回使用の 5 mL バイアルに約 1 mL が充てんされ供給された。ロモソズマブ 1 若しくは 2 mg/kg を 2 週 1 回で 6 回、又は 2 若しくは 3 mg/kg を 4 週 1 回で 3 回皮下投与された。各シリンジは治験薬の見分けがつかないようラベル付けされた。

1.9.2 対照薬

プラセボ（ロット番号 [redacted]、[redacted]）は、無菌、無色透明の、タンパクを含まない凍結液で、10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%（w/v）精製白糖、0.004%（w/v）ポリソルベート 20 で pH 5.2 に調製された。単回使用の 5 mL バイアルに約 1 mL が充てんされ供給された。プラセボは

2 週 1 回で 6 回又は 4 週 1 回で 3 回皮下投与された。各シリンジは治験薬の見分けがつかないようラベル付けされた。

1.10 投与期間

本試験では、スクリーニング期間を 21 日、治験薬投与期間を 3 カ月、追跡期間を 3 カ月とし、day 169 で試験終了とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- 有害事象を発現した被験者数及び発現率
- 安全性の臨床検査、身体所見、バイタルサイン又は心電図（ECG）で臨床的に重要な変化が認められた被験者数
- 抗ロモソズマブ抗体を発現した被験者数

1.11.2 副次評価項目

- 薬物動態パラメータ
- 薬力学パラメータ（DXA で測定した BMD、P1NP、オステオカルシン、BSAP、sCTX の濃度）
- iPTH 濃度
- 血清全カルシウム、イオン化カルシウム及びスクレロスチンの濃度

1.11.3 探索的評価項目

HR-QCT を用いて測定した胸椎（T12）、腰椎（L1~L3）、海綿骨及び皮質骨の BMD、骨塩量（BMC）及び骨量

1.12 統計手法

安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回ロモソズマブ又はプラセボを投与された被験者とした。いずれかの有害事象が発現した被験者の例数・割合並びに各有害事象の発現例数・割合はコホートごとに評価し、器官別大分類別、基本語別、治験薬との関連別に表にまとめた。臨床検査、ECG 及びバイタルサインは一覧を作成し、被験者ごとに評価した。治験薬投与前及び試験期間中を通して中和抗体及び非中和抗体の発現の有無を評価し、各被験者ごとにデータの一覧を作成した。

連続データでは、記述統計量として平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を算出した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合を用いて要約した。プラセボを投与された全コホートの被験者を統合し、プラセボ群としてまとめた。

血清中ロモソズマブ濃度の時間推移をノンコンパートメント法を用いて解析した。薬物動態データの表を作成し、コホートごとに各時点での濃度及びパラメータの記述統計量を算出した。

治験薬投与後の各時点における BMD のベースラインからの変化率について、混合効果モデルを用い、ロモソズマブ群とプラセボ群を比較した。投与群、時間、投与群－時間交互作用を固定効果、被験者を変量効果としてモデルに含めた。骨代謝マーカー（P1NP、オステオカルシン、BSAP、sCTX）及び iPTH は、効果曲線下面積（AUEC）、最大効果、最大効果までの時間を算出し、ベースラインで補正して要約した。投与群を主要因とした一元配置分散分析（ANOVA）により、対数変換した AUEC 及び最大効果を各ロモソズマブ群とプラセボ群との間で比較した。BMD の評価と同様、特定の時点での骨代謝マーカーの変化率を混合効果モデルにより比較した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

無作為割り付けされた全被験者の内訳を表 2 に示す。

48 例全例（ロモソズマブ群：36 例、プラセボ群：12 例）が少なくとも 1 回治験薬を投与され、46 例（ロモソズマブ群：34 例、プラセボ群：12 例）が試験を完了した。ロモソズマブを投与された 3 例が試験を中止し、このうち 1 例はすべてのロモソズマブ投与を完了した。中止の理由は有害事象（そう痒症）、被験者の都合による同意撤回、理由不明の同意撤回であった。

表 2　被験者の内訳

	Placebo	AMG 785						
		1 mg/kg Q2W Women	2 mg/kg Q4W Women	2 mg/kg Q2W Women	3 mg/kg Q4W Women	1 mg/kg Q2W Men	3 mg/kg Q4W Men	All AMG 785
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects enrolled	12	6	6	6	6	6	6	36
Test Article Accounting								
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received test article	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	36 (100)
Subjects who completed test article	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	6 (100)	34 (94)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
Study Completion Accounting								
Subjects who completed study	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (67)	5 (83)	6 (100)	33 (92)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	3 (8)

Note: Percentages based on subjects enrolled

[redacted]

2.2 人口統計学的データ

ベースライン時の人口統計学的特性を表 3 に示す。

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 48 例のうち、32 例が閉経後女性、16 例が男性であった。29 例が白人、17 例がヒスパニック系又はラテン系、1 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例がアメリカンインディアン又はアラスカ先住民であった。平均年齢（SD）はロモソズマブ群の被験者で 58.6（8.7）歳、プラセボ群の被験者で 59.1（5.6）歳であった。年齢の範囲は 46~78 歳であった。

平均体格指数（SD）はロモソズマブ群の被験者で 26.92（3.94）、プラセボ群の被験者で 27.89（4.03）であった。

表 3　ベースライン時の人口統計学的データ（治験薬を投与された全被験者）

		AMG 785						
	Placebo (N = 12)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6)	All AMG 785 (N = 36)
Gender - n(%)								
Female	8 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	24 (67)
Male	4 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	6 (100)	12 (33)
Race / Ethnicity - n(%)								
White or Caucasian	8 (67)	4 (67)	5 (83)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	21 (58)
Black or African American	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Hispanic or Latino	3 (25)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	14 (39)
American Indian or Alaska Native	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Age - years								
n	12	6	6	6	6	6	6	36
Mean	59.1	56.8	57.3	62.5	54.3	61.2	59.3	58.6
SD	5.6	7.8	6.6	8.0	7.8	9.0	12.7	8.7
Median	58.5	54.0	55.5	60.0	52.5	62.5	57.5	55.5

SD = Std. Deviation.

[redacted]

表 3　ベースライン時の人口統計学的データ（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
	Placebo (N = 12)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6)	All AMG 785 (N = 36)
Age - years (Cont'd)								
Q1, Q3	56.0, 61.0	52.0, 66.0	53.0, 58.0	57.0, 67.0	51.0, 55.0	53.0, 68.0	47.0, 70.0	52.5, 66.5
Min, Max	51, 74	48, 67	52, 70	55, 76	46, 69	49, 72	46, 78	46, 78
Age Group - n(%)								
18 to 64 years	11 (92)	4 (67)	5 (83)	4 (67)	5 (83)	3 (50)	4 (67)	25 (69)
65 - 74 years	1 (8)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	1 (17)	9 (25)
>= 75 years	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (6)

SD = Std. Deviation.

[redacted]

2.3 有効性の結果

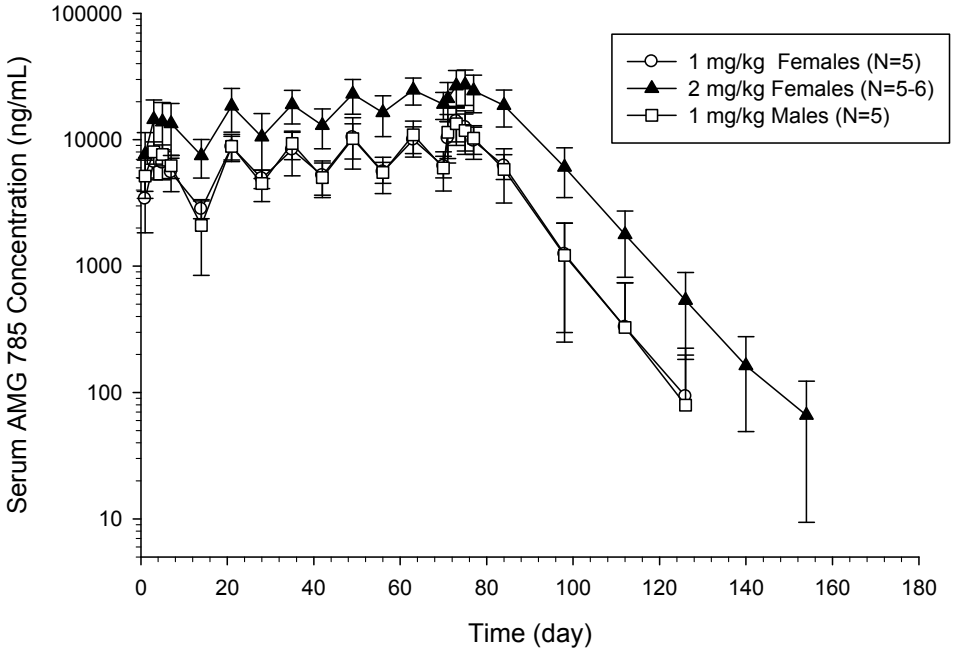
本試験ではロモソズマブの有効性評価は行わなかった。

2.4 薬物動態の結果

ロモソズマブ 1 又は 2 mg/kg を 2 週 1 回で 6 回皮下投与後及び 2 又は 3 mg/kg を 4 週 1 回で 3 回皮下投与後の血清中ロモソズマブ濃度の平均値（±SD）の経時プロファイルを図 1 及び図 2 に、薬物動態パラメータの平均値を表 4 及び表 5 に示す。

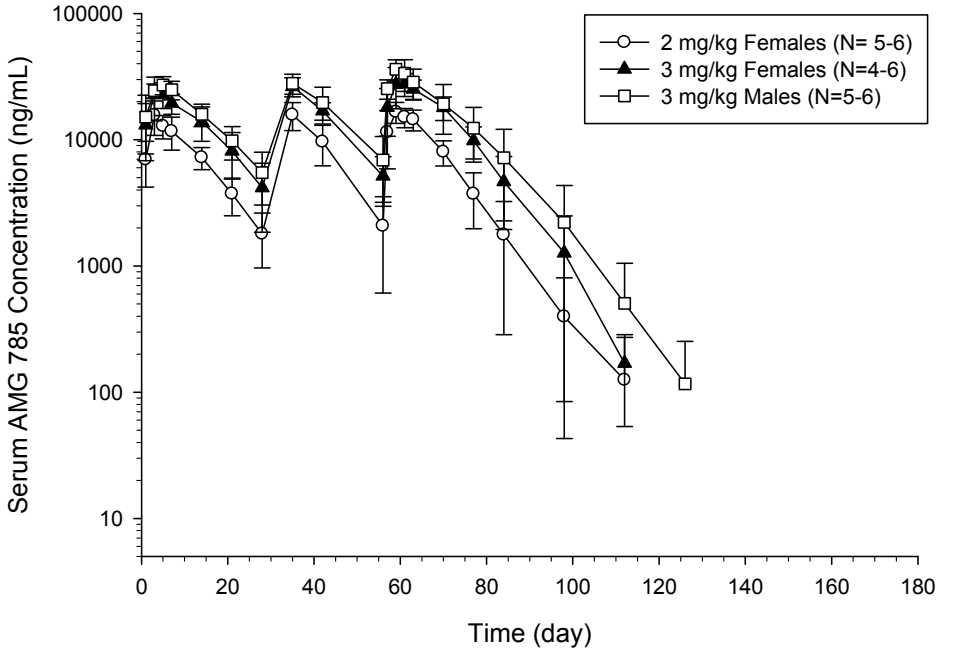
最高血清中ロモソズマブ濃度（C_{max}）は 2 週 1 回コホートをとおして投与後 3~4.5 日（中央値）に、4 週 1 回コホートをとおして投与後 3~5 日（中央値）に観察され、初回投与と最終投与との間で t_{max} に差は認められなかった。消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 2 週 1 回コホートと 4 週 1 回コホートとの間で同様（それぞれ約 7~9 日及び約 6~7 日）であった。2 週 1 回コホートでは、C_{max} 及び 0 時間から 14 日までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）の平均値が用量の 2 倍の増加に対してそれぞれ 2.0 倍及び 2.3 倍に上昇した。4 週 1 回コホートでは、C_{max} 及び 0 時間から 28 日までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}28\ days}$）の平均値が用量の 1.5 倍の増加に対してそれぞれ 1.8 倍及び 2.0 倍に上昇した。3 カ月投与後、2 週 1 回コホートでは約 2 倍の蓄積が観察され、単回投与後の薬物動態から予測されたとおり、4 週 1 回コホートでは顕著な蓄積（2 倍以上）は認められなかった。1 mg/kg を 2 週 1 回コホートでは、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14\ days}$ の平均値の男女間の差は< 19%及び< 9%であり、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートでは、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28\ days}$ の平均値の男女間の差は< 26%及び< 28%であった。以前の試験で中和抗体陽性となったものの、この試験に不注意で組み入れられた 1 例の被験者（1 mg/kg を 2 週 1 回コホート）を除き、抗体陽性（中和又は非中和）の被験者と陰性の被験者との間で薬物動態プロファイルは同様であった。この被験者は、初回投与後に血清中ロモソズマブ濃度が急激に低下し、治験薬投与を継続したにもかかわらず day 6 以降は測定不能であった。

図 1　低骨量の健康男性及び健康閉経後女性にロモソズマブを 2 週 1 回で
6 回皮下投与後の血清中ロモソズマブ濃度の平均値（±SD）の経時プロファイル



Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20060221\PKDM\Final Analysis\Graphs\20060221 Individual and Mean Graphs.jnb

図 2　低骨量の健康男性及び健康閉経後女性にロモソズマブを 4 週 1 回で
3 回皮下投与後の血清中ロモソズマブ濃度の平均値（±SD）の経時プロファイル



Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20060221\PKDM\Final Analysis\Graphs\20060221 Individual and Mean Graphs.jnb

表 4　低骨量の健康男性及び健康閉経後女性にロモソズマブを 2 週 1 回で 6 回皮下投与後のノンコンパートメントパラメータの平均値（SD）

Treatment	First Dose			Last Dose				
	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (μg *day/mL)	t_{max} (day)	C_{max} (μg /mL)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (μg *day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	AR
1 mg/kg SC (Women)	3.0	6.80	65.5	3.0	14.2	141	7.02	2.15
(N= 5)	(2.0 – 5.0)	(1.86)	(15.6)	(0.0 – 5.0)	(4.3)	(41)	(3.52)	(0.45)
1 mg/kg SC (Men)	3.0	8.06	71.3	3.0	13.4	136	6.77	1.90
(N = 5)	(3.0 – 5.0)	(1.57)	(11.8)	(3.0 – 5.0)	(4.4)	(42)	(1.92)	(0.49)
2 mg/kg SC (Women)	4.5	14.8	152	3.5	27.8	321	9.32	2.35
(N = 5 – 6)	(3.0 – 7.0)	(6.0)	(63)	(3.0 – 5.0)	(8.4)	(97)	(1.88)	(0.90)

AR is calculated as $AUC_{0\text{-}14\ days}$ (last dose)/ $AUC_{0\text{-}14\ days}$ (first dose)

Mean (SD) reported, except for t_{max} which is reported as Median (range).

Mean reported to 3 significant figures, SD reported to the same precision as their respective mean, t_{max} reported to 2 significant figures.

Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20060221\PKDM\Final Analysis\Noncompartmental\20060221 Param Table.pwo & 20060221 Param Table with AR.xls

表 5　低骨量の健康男性及び健康閉経後女性にロモソズマブを 4 週 1 回で 3 回皮下投与後のノンコンパートメントパラメータの平均値（SD）

Treatment	First Dose			Last Dose				
	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}28\ days}$ (μg *day/mL)	t_{max} (day)	C_{max} (μg /mL)	$AUC_{0\text{-}28\ days}$ (μg *day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	AR
2 mg/kg SC (Women)	3.0	15.7	202	3.0	16.7	231	6.51	1.17
(N= 6)	(3.0 – 5.0)	(4.6)	(48)	(1.0 – 4.0)	(3.3)	(58)	(1.37)	(0.26)
3 mg/kg SC (Women)	3.0	24.5	340	5.0	29.5	462	6.84	1.35[a]
(N = 5)	(3.0 – 5.0)	(6.8)	(73)	(2.0 – 7.0)	(8.7)	(97)	(1.79)	(0.19)
3 mg/kg SC (Men)	5.0	27.7	434	3.0	37.1	555	6.07	1.26
(N = 6)	(3.0 – 5.0)	(4.2)	(81)	(3.0 – 5.0)	(8.1)	(181)	(1.50)	(0.23)

[a] N=4

AR is calculated as $AUC_{0\text{-}28\ days}$(last dose)/ $AUC_{0\text{-}28\ days}$(first dose)

Mean (SD) reported, except for t_{max} which is reported as Median (range).

Mean reported to 3 significant figures, SD reported to the same precision as their respective mean, t_{max} reported to 2 significant figures.

Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20060221\PKDM\Final Analysis\Noncompartmental\20060221 Param Table.pwo & 20060221 Param Table with AR.xls

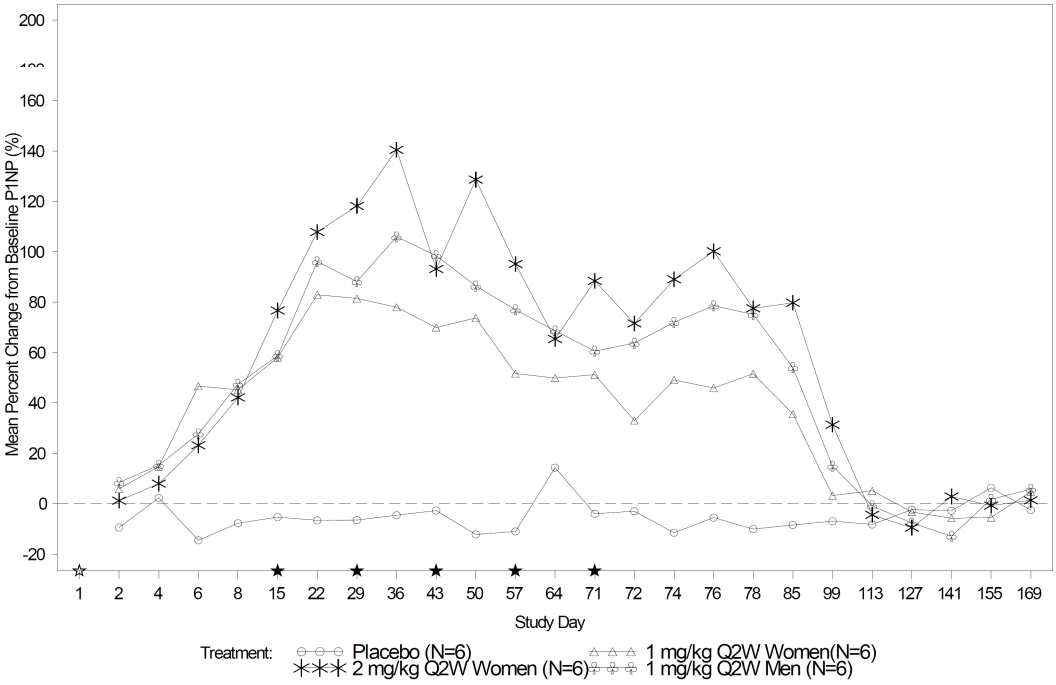
2.5 薬力学の結果

2.5.1 P1NP、オステオカルシン及び BSAP

P1NP のベースラインからの経時的な平均変化率（2 週 1 回コホート及び 4 週 1 回コホート）を図 3 及び図 4 に、オステオカルシンは図 5 及び図 6 に、BSAP は図 7 及び図 8 にそれぞれ示す。

骨形成マーカーである P1NP、オステオカルシン及び BSAP の血清中濃度は、ロモソズマブ反復皮下投与によりベースラインと比較して上昇した。P1NP、オステオカルシン及び BSAP 濃度にロモソズマブ群の全コホートで、男性及び女性のいずれでもプラセボ群と比較して明確な差が認められた。コホートごとでは、治験薬投与開始から 2 カ月間での P1NP のベースラインからの最大平均上昇率は 15~43 日の間でみられ、64~78 日の間でそれより小さい上昇がみられた。治験薬投与 3 カ月の終了まで（day 99 より前）の P1NP のベースラインからの最大平均上昇率はプラセボ群で 13%であったのに対し、ロモソズマブ群で 1 mg/kg を 2 週 1 回コホート、2 mg/kg を 4 週 1 回コホート、2 mg/kg を 2 週 1 回コホート、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの女性ではそれぞれ 83%、66%、140%、129%であり、1 mg/kg を 2 週 1 回コホート、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの男性ではそれぞれ 106%、147%であった。P1NP 濃度はロモソズマブの最終投与から 4~8 週間でベースライン値まで戻った。オステオカルシン及び BSAP でも同様にプラセボに対して増加し、その後ベースラインへ戻る変動が認められた。

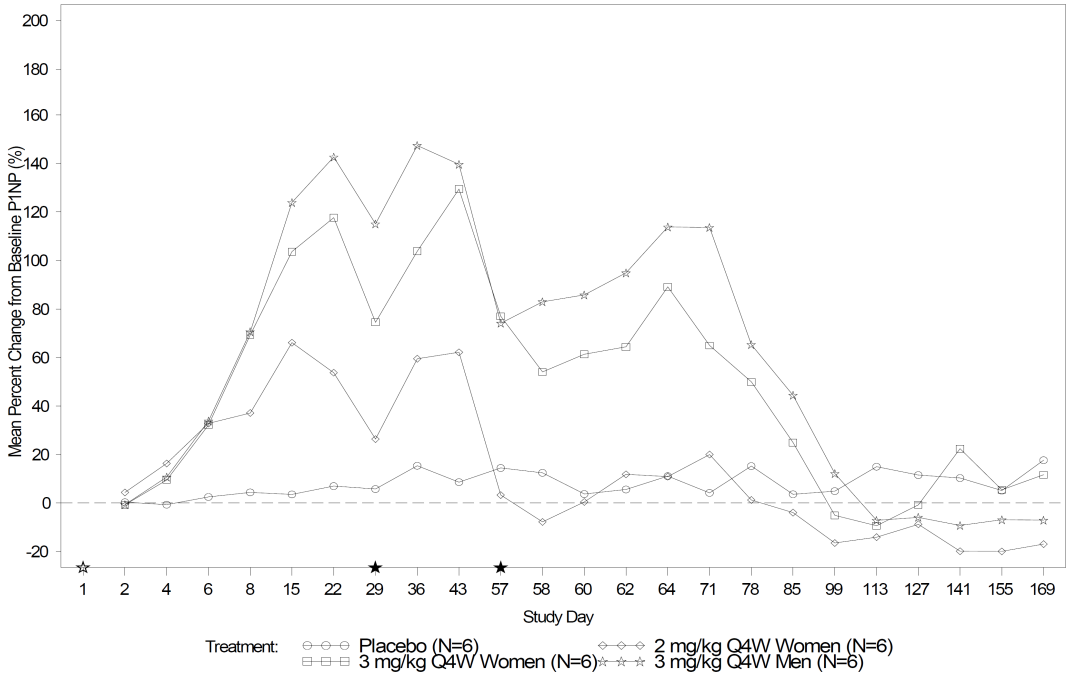
図 3 P1NP の平均濃度のベースラインからの平均変化率（2 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

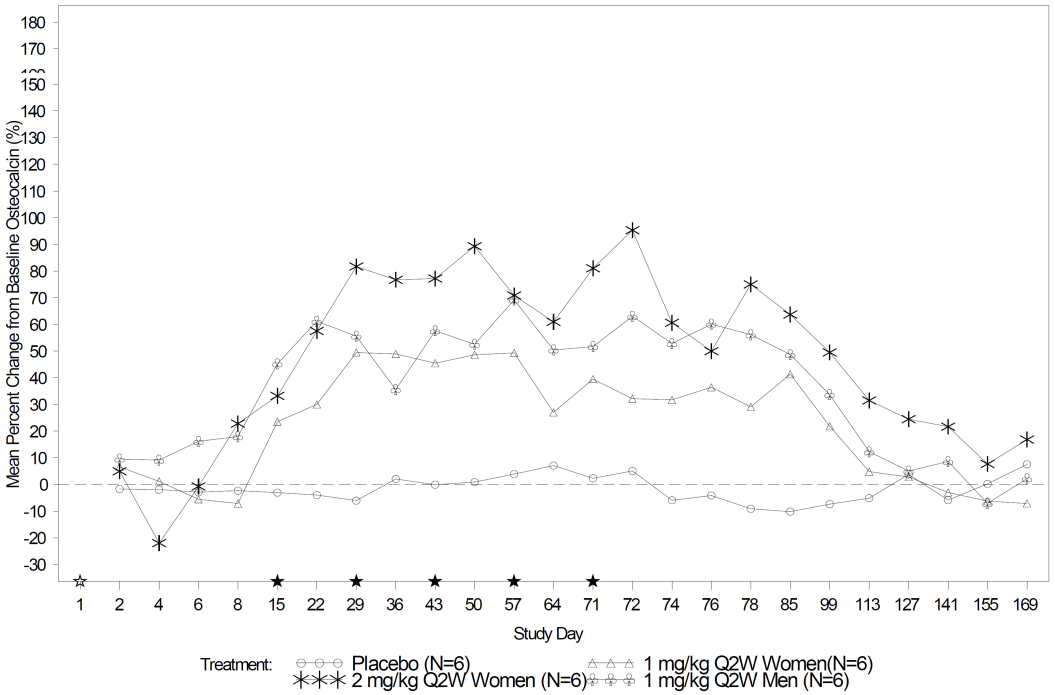
図 4　P1NP の平均濃度のベースラインからの平均変化率（4 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

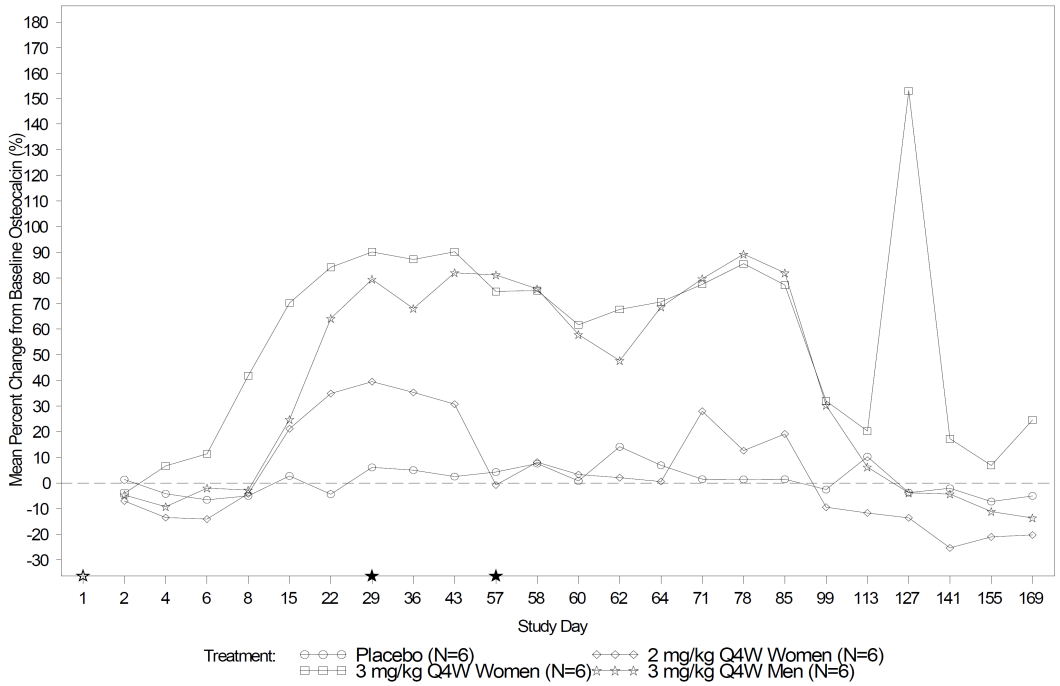
図 5　オステオカルシンの平均濃度のベースラインからの平均変化率（2 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

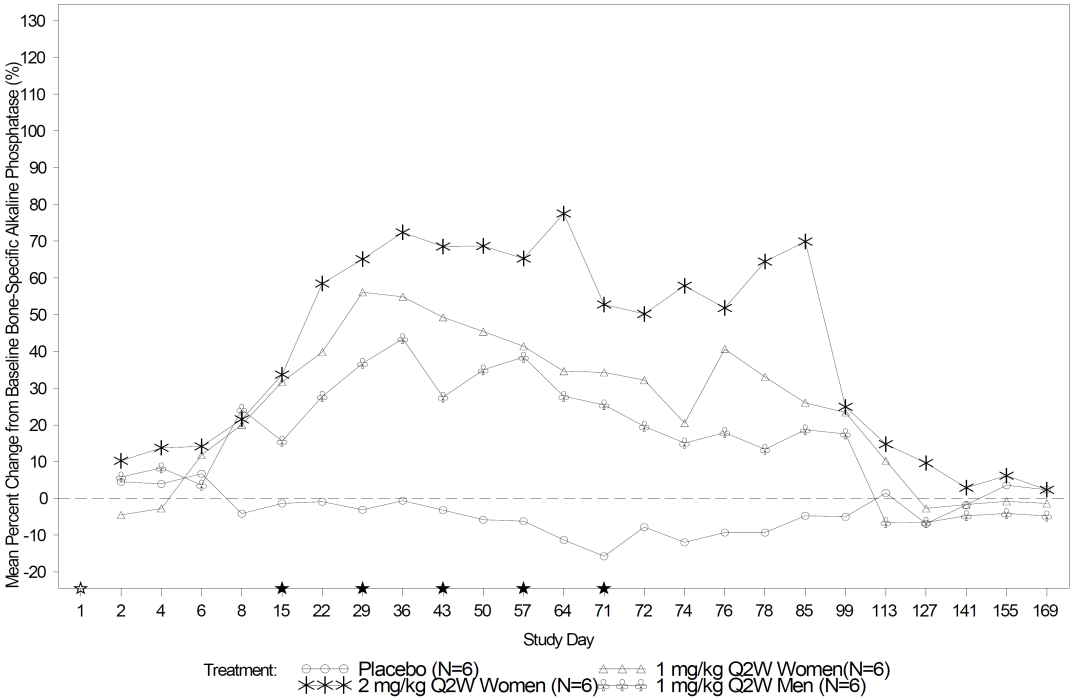
図 6　オステオカルシンの平均濃度のベースラインからの平均変化率（4 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

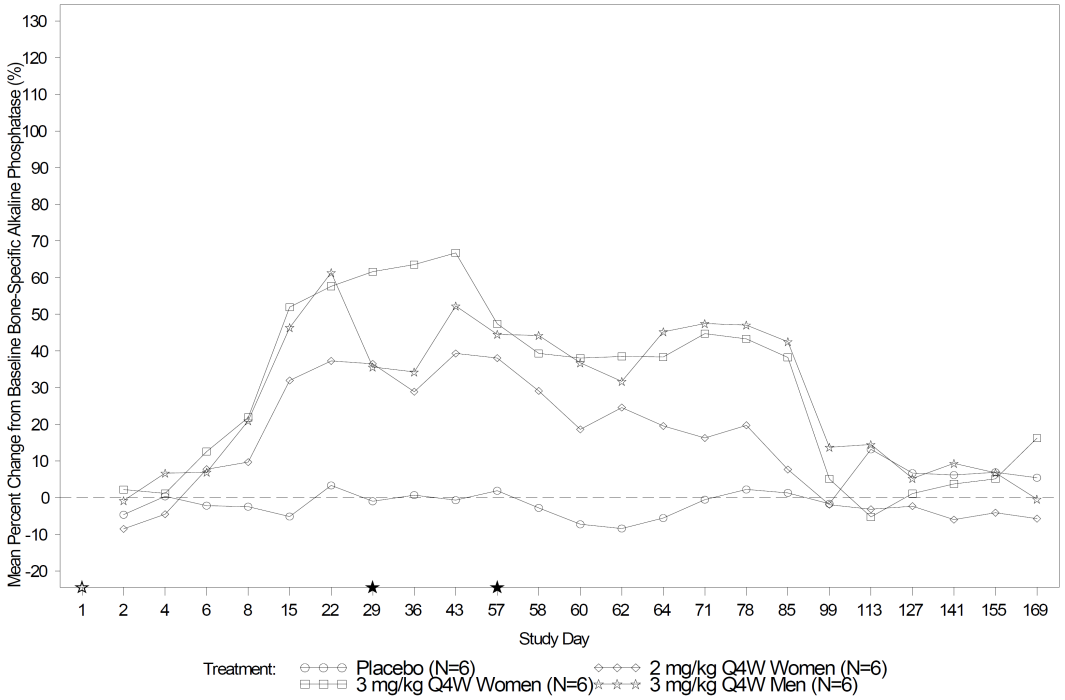
図 7　BSAP の平均濃度のベースラインからの平均変化率（2 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

図 8　BSAP の平均濃度のベースラインからの平均変化率（4 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

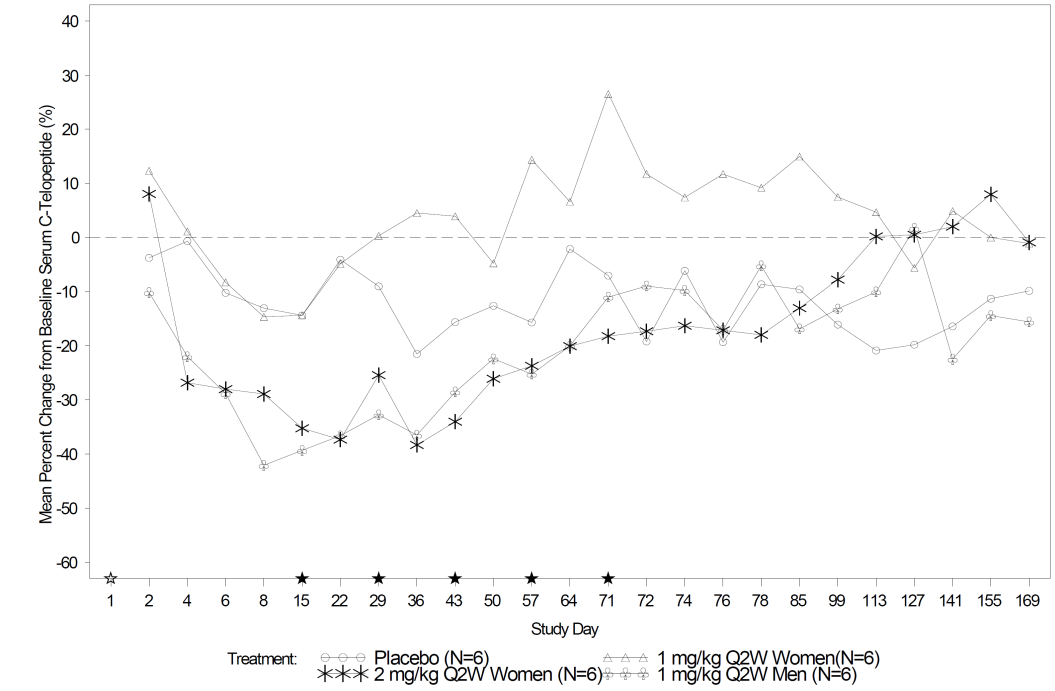
2.5.2　sCTX

sCTX のベースラインからの経時的な平均変化率（2 週 1 回コホート及び 4 週 1 回コホート）をそれぞれ図 9 及び図 10 に示す。

骨形成マーカーの頑健な上昇に加えて、ロモソズマブ反復皮下投与により骨吸収マーカーである血清中 sCTX 濃度は、低用量コホート（1 mg/kg を 2 週 1 回）の女性を除いて、治験薬投与開始から少なくとも 1~2 カ月間はプラセボ群と比較して明確な低下がみられた。1 mg/kg を 2 週 1 回コホートの女性では、治験薬投与から 1 カ月間はプラセボと同程度に低下した。他の 2 週 1 回コホートでは、sCTX 濃度は治験薬最終投与から約 6~8 週間でベースライン値まで戻った。4 週 1 回コホートでは、3 回目（day 57）の投与後にさらに sCTX の低下がみられ、ロモソズマブ最終投与から 3~6 週間でベースライン値（ベースラインとの差 10%以内）まで戻った。

治験薬投与 3 カ月終了まで（day 99 より前）のベースラインからの最大平均低下率はプラセボ群で 21%であったのに対し、ロモソズマブ群で 1 mg/kg を 2 週 1 回コホート、2 mg/kg を 4 週 1 回コホート、2 mg/kg を 2 週 1 回コホート、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの女性ではそれぞれ 15%、35%、38%、37%であり、1 mg/kg を 2 週 1 回コホート、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの男性ではそれぞれ 42%、50%であった。

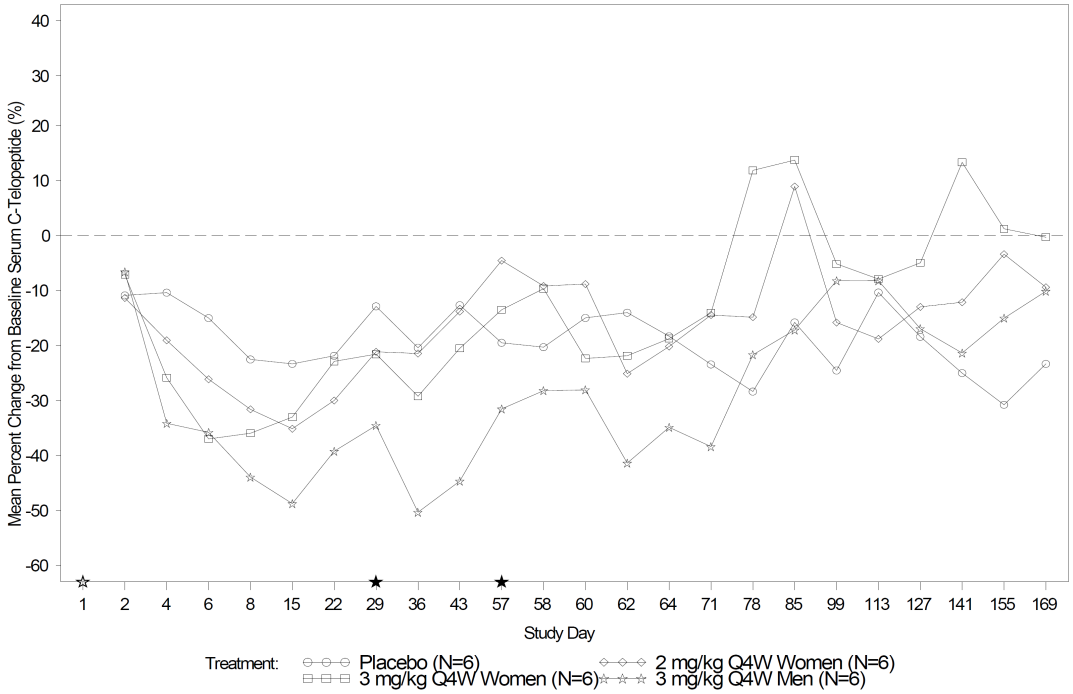
図 9　sCTX の平均濃度のベースラインからの平均変化率（2 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose. For site 003 subjects, baseline is the day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

図 10　sCTX の平均濃度のベースラインからの平均変化率（4 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose. For site 003 subjects, baseline is the day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

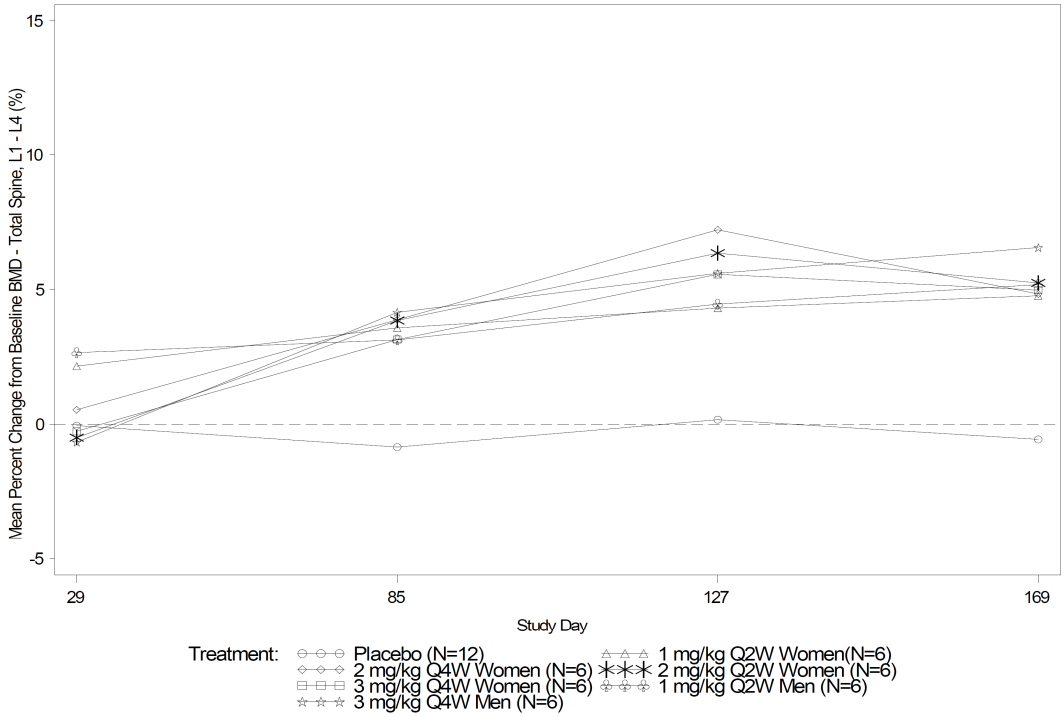
[redacted]

2.5.3 BMD

試験終了時までの BMD の平均値（g/cm^2）及びベースラインからの変化率について、腰椎（L1~L4 の合計）のデータを表 6 及び図 11、大腿骨近位部のデータを表 7 及び図 12 に示す。

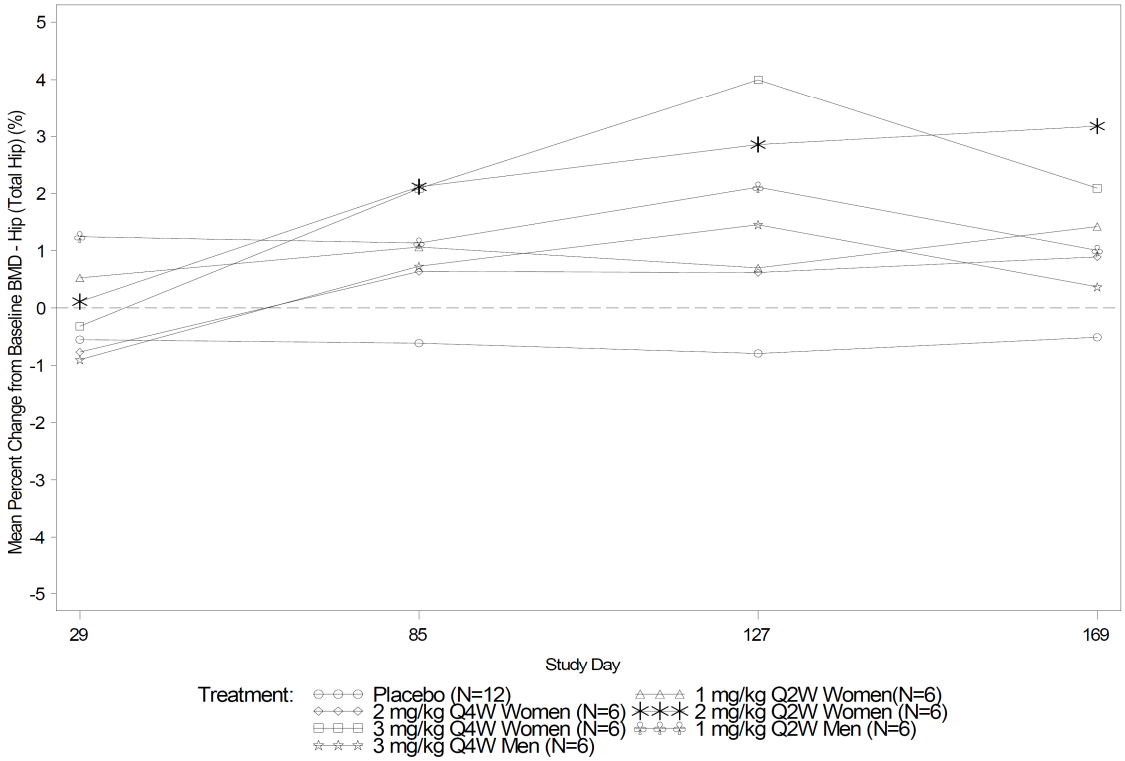
腰椎（L1~L4）のベースラインからの BMD 増加は、プラセボ群と比較して全コホートで統計学的に有意であり（最大約 7.2%［2 mg/kg を 4 週 1 回コホートの day 127、P<0.01］）、BMD の増加はロモソズマブ反復皮下投与終了後も day 85~169 まで概して継続した。L1~L4 の個々の値でも同様の BMD の増加がみられた。大腿骨近位部のベースラインからの BMD 増加は、プラセボ群と比較して 2 mg/kg を 2 週 1 回コホート及び 3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの女性で統計学的に有意であり（最大約 4.0%［3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの day 127、P<0.01］）、BMD の増加は反復皮下投与終了後も day 85~169 まで概して継続した。1 mg/kg を 2 週 1 回及び 3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの男性でも day 127 に、1 mg/kg を 2 週 1 回コホートの女性でも day 169 に統計学的に有意な大腿骨近位部の BMD 増加がみられた（それぞれ P<0.01、P<0.05、P<0.05）。2 mg/kg を 4 週 1 回コホートの女性では最大約 0.9%と数字上は微増した。大腿骨頚部でも、2 mg/kg を 2 週 1 回の女性及び 1 mg/kg を 2 週 1 回の男性で day 127 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な BMD の増加がみられた（最大約 1.9%［1 mg/kg を 2 週 1 回、P<0.05］）。前腕のベースラインからの BMD 減少は、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの女性で統計学的に有意であった（1/3 橈骨では最大−4.7%［day 127、P<0.01］、手関節では最大−3.6%［day 85、P<0.01］）。1/3 橈骨では、2 mg/kg を 4 週 1 回及び 2 mg/kg を 2 週 1 回コホートの女性並びに 3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの男性でも、それぞれ day 85、29、127 に統計学的に有意な BMD の減少（P<0.05）がみられた。全身のベースラインからの BMD 増加は、2 mg/kg を 2 週 1 回コホートの女性で day 169（約 1.3%［P<0.05］）に、1 mg/kg を 2 週 1 回コホートの男性で day 127 及び 169（最大約 1.9%［P<0.05］）に統計学的に有意であった。

図 11　BMD のベースラインからの平均変化率（腰椎 L1~L4）



[redacted]

図 12　BMD ベースラインからの平均変化率（大腿骨近位部）



[redacted]

表 6　腰椎（L1~L4）の BMD のベースラインからの変化率（治験薬を投与された全被験者）

	Placebo (N=12) Mean (SE)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N=6) Mean (SE)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N=6) Mean (SE)
Total Spine, L1 - L4							
Mean BMD							
Baseline	1.028 (0.032)	0.985 (0.050)	0.959 (0.032)	0.988 (0.027)	0.969 (0.019)	1.043 (0.037)	1.111 (0.065)
Day 29	1.027 (0.032)	1.007 (0.052)	0.963 (0.026)	0.983 (0.031)	0.953 (0.013)	1.048 (0.035)	1.103 (0.061)
Day 85	1.018 (0.030)	1.018 (0.045)	0.995 (0.030)	1.026 (0.029)	1.000 (0.020)	1.052 (0.035)	1.157 (0.065)
Day 127	1.035 (0.036)	1.026 (0.056)	1.027 (0.024)	1.050 (0.031)	1.023 (0.022)	1.068 (0.050)	1.174 (0.071)
Day 169	1.023 (0.036)	1.031 (0.049)	1.005 (0.031)	1.040 (0.037)	1.016 (0.023)	1.074 (0.042)	1.182 (0.062)
Percent Change from Baseline							
Day 29	-0.046 (0.778)	2.161 (0.177)	0.541 (1.296)	-0.495 (0.930)	-0.257 (0.623)	2.662 (0.804)	-0.660 (1.240)
Day 85	-0.843 (0.829)	3.579 (1.942) **	3.881 (1.437) ***	3.853 (0.543) ***	3.146 (2.027) *	3.135 (1.085) **	4.157 (0.714) ***
Day 127	0.177 (0.907)	4.313 (3.057) **	7.219 (1.243) ***	6.350 (0.732) ***	5.566 (2.142) **	4.462 (1.787) **	5.599 (0.756) ***
Day 169	-0.559 (1.013)	4.769 (1.916) ***	4.835 (1.116) ***	5.250 (1.630) ***	4.980 (2.111) ***	5.187 (0.825) ***	6.560 (1.293) ***

At each scheduled postdose visit, percent change from baseline for each AMG 785 dosing cohort is compared to placebo using a mixed model.

* P<0.1 **P<0.05 *** P<0.01

[redacted]

表 7　大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率（治験薬を投与された全被験者）

	Placebo (N=12) Mean (SE)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N=6) Mean (SE)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N=6) Mean (SE)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N=6) Mean (SE)
Hip (Total Hip)							
Mean BMD							
Baseline	0.880 (0.033)	0.865 (0.045)	0.851 (0.026)	0.842 (0.026)	0.907 (0.024)	0.944 (0.057)	1.012 (0.032)
Day 29	0.875 (0.031)	0.869 (0.045)	0.844 (0.025)	0.842 (0.024)	0.881 (0.012)	0.981 (0.059)	1.002 (0.031)
Day 85	0.874 (0.031)	0.874 (0.046)	0.856 (0.026)	0.860 (0.027)	0.902 (0.015)	0.981 (0.062)	1.019 (0.030)
Day 127	0.889 (0.032)	0.871 (0.047)	0.856 (0.028)	0.866 (0.028)	0.919 (0.016)	0.991 (0.064)	1.026 (0.032)
Day 169	0.875 (0.032)	0.877 (0.045)	0.859 (0.029)	0.868 (0.026)	0.926 (0.026)	0.981 (0.065)	1.015 (0.031)
Percent Change from Baseline							
Day 29	-0.552 (0.347)	0.528 (0.617)	-0.768 (0.334)	0.112 (0.940)	-0.318 (1.182)	1.244 (1.368) *	-0.902 (0.408)
Day 85	-0.613 (0.529)	1.066 (0.938) *	0.639 (0.608)	2.116 (0.477) ***	2.088 (0.550) ***	1.134 (0.797) *	0.731 (0.621)
Day 127	-0.793 (0.623)	0.702 (1.180)	0.621 (0.940)	2.855 (0.778) ***	3.996 (1.109) ***	2.111 (0.486) ***	1.455 (0.669) **
Day 169	-0.511 (0.380)	1.423 (1.047) **	0.894 (1.013)	3.176 (1.105) ***	2.094 (0.751) ***	1.007 (0.422)	0.370 (0.629)

At each scheduled postdose visit, percent change from baseline for each AMG 785 dosing cohort is compared to placebo using a mixed model.

* P<0.1 **P<0.05 *** P<0.01

[redacted]