



テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1]（テリパラチド BS 皮下注キット 600 μ g 「モチダ」）の品質特性、非臨床試験及び臨床試験成績

渡邊 学¹⁾ / 成田梨奈¹⁾ / 瀬川雅司²⁾ / 本田元康²⁾ / 高橋勇次³⁾

Quality Characteristics and Nonclinical/Clinical Profiles of Teriparatide BS 600 μ g Kit for S. C. Inj. Mochida

Manabu WATANABE / Rina NARITA / Masashi SEGAWA / Motoyasu HONDA / Yuji TAKAHASHI

● 要約

テリパラチド（PTH [1-34]）は、内因性ヒト副甲状腺ホルモン（PTH）の活性部分である 1～34 番目のアミノ酸からなるポリペプチドであり、1 日 1 回の間欠投与により、骨芽細胞機能が優位に活性化され、骨梁、骨内膜及び骨外膜への骨塩の沈着が促進されて骨量を増加させる。持田製薬株式会社が開発したテリパラチド BS 皮下注キット「モチダ」は、フォルテオ®を先行バイオ医薬品（先行品）とする国内初のバイオ後続品であり、有効成分であるテリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1]（以下、テリパラチド BS）は、先行品の有効成分であるテリパラチド（遺伝子組換え）と同一の一次構造を有する。テリパラチド BS の品質特性評価、非臨床及び臨床試験は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」等に準拠して実施した。テリパラチド BS は、先行品と同等/同質の品質特性を持ち、非臨床試験において先行品と同等/同質の薬理作用及び安全性を示した。また、閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験及び骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験では、先行品と同等/同質の薬物動態及び有効性が検証され、安全性プロファイルも先行品と大きな相違がないことが確認された。持田製薬株式会社はこれらの成績をもとに製造販売承認申請を行い、2019 年 9 月に先行品と同じ効能・効果で承認を取得した。先行品より安価なテリパラチド BS 皮下注キット「モチダ」によって、多くの患者が先行品と同様の高い効果をもつ治療法にアクセスしやすくなることが期待される。

キーワード：テリパラチド、バイオ後続品、骨粗鬆症、比較試験、同等性/同質性

1. はじめに

テリパラチドは内因性ヒト副甲状腺ホルモン（PTH）の活性部分である 1～34 番目のアミノ酸からなるポリペプチドであり、1 日 1 回の間欠投与

により、骨芽細胞機能が優位に活性化され、骨梁、骨内膜及び骨外膜への骨塩の沈着が促進されて骨量を増加させることが知られている¹⁾²⁾。テリパラチドが PTH 受容体の細胞外ドメインに結合することで細胞内シグナルカスケードが活性化され、細胞内

1) 持田製薬株式会社 医薬開発部（〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-22）

2) 同 製剤研究所（〒426-8640 静岡県藤枝市源助 342）

3) 同 総合研究所（〒412-8524 静岡県御殿場市神場字上ノ原 722）

の cAMP 量が上昇することにより骨芽細胞機能が活性化する機序が考えられており³⁴⁾、テリパラチド製剤であるフォルテオ[®]は 2002 年に FDA から承認を取得して以来、欧米を中心に世界各国で販売されている。本邦においては、フォルテオ[®]は 2010 年に販売が開始され、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン』において、他の骨粗鬆症治療薬による治療を行ったにもかかわらず骨折を生じた患者、高齢で複数の椎体骨折や大腿骨近位部の骨折を生じた患者及び骨密度低下が著しい患者などに使用が奨められており、骨密度の上昇効果、椎体骨折及び非椎体骨折の抑制効果は、いずれも有効性の評価の基準 A（「上昇効果がある」又は「抑制する」）とされている⁵⁾。

骨粗鬆症は年齢とともに発症リスクが増加する疾患であり、65 歳以上の高齢者が増加して超高齢社会となった現在⁶⁾、骨粗鬆症の治療は多くの患者の日常生活動作（ADL）や QOL の向上、ひいては生命予後の維持・改善に貢献するものであり、その必要性は増していくものと考えられる。しかしながら、テリパラチドは他の骨粗鬆症治療薬と比較しても高額であり⁵⁾、患者及び社会全体の経済的負担が大きい。

そこで、より安価なバイオ後続品/バイオシミラー（BS）が先行バイオ医薬品（以下、先行品）の代替薬として注目されている。持田製薬株式会社が開発したテリパラチド BS 皮下注キット「モチダ」は、フォルテオ[®]を先行品とする国内初のバイオ後続品であり、有効成分であるテリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1]（以下、テリパラチド BS）は、先行品の有効成分であるテリパラチド（遺伝子組換え）と同一の一次構造を有する。バイオ後続品は低分子ジェネリック医薬品と異なり、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」⁷⁾において、品質及び生物学的同等性に関する試験だけでなく、非臨床試験及び臨床試験に基づく同等性/同質性の評価が求められている。テリパラチド BS の開発は、本指針に準拠して、品質特性の評価、非臨床試験及び臨床試験を実施した。

品質特性の評価として、構造、物理的・化学的性質、免疫学的性質、不純物、定量及び安定性に関する各種試験を実施した。また、先行品と同様にペン

型注入器を組み合わせたコンビネーション製品（キット製品）として開発するため、キット製品について、投与量正確性等の機能性評価を実施した。

非臨床試験として、テリパラチドの主要な薬理作用は上述した PTH 受容体への結合及びそれに続く細胞内 cAMP 量上昇による骨芽細胞機能の活性化であることから、*in vitro* では PTH 受容体に対する結合活性及び細胞内 cAMP 産生促進活性、*in vivo* では骨粗鬆症モデル動物を用いた骨密度低下改善作用を評価項目とし、テリパラチド BS の薬理作用を先行品と比較した。さらに毒性試験として、正常ラットを用いた反復投与比較毒性試験を実施した。

臨床試験として、閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験及び骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験を実施し、テリパラチド BS と先行品の薬物動態及び有効性の同等性を検証し、安全性を比較した。

これらの成績をもとに、持田製薬株式会社は本邦でテリパラチド BS の製造販売承認申請を行い、2019 年 9 月に承認を取得した。

なお、本剤はハンガリーの Gedeon Richter 社によって、欧州において Forsteo（欧州での先行バイオ医薬品）（以下、海外先行品）のバイオ後続品として開発され、2017 年 1 月に EMA から承認を取得し、2019 年 8 月より EU 各国で販売されている。

本稿では、テリパラチド BS の製造について述べた後、主要な品質、非臨床試験及び臨床試験の成績を紹介する。

2. テリパラチド BS 皮下注キットの製造

1) テリパラチド BS の製造

テリパラチド BS の原薬を製造するにあたり、テリパラチドのアミノ酸配列を含む融合タンパク質をコードする cDNA を化学合成した。この cDNA を組み込んだ発現ベクターを大腸菌に導入し、組換えテリパラチド産生株を樹立した。さらにこれを種細胞として、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクを構築した。

テリパラチド BS の原薬はワーキングセルバンクの解凍、種培養、前培養、本培養、菌体回収、菌体破碎、封入体回収等からなる培養工程と可溶化、融合タンパク質の切断、カラムクロマトグラフィー等を含む精製工程を経て製造される。

表1 テリパラチド BS と先行品の製剤成分

製剤成分		1キット (2.4 mL) 中	
		テリパラチド BS	先行品
有効成分	テリパラチド (遺伝子組換え)	600 μ g	600 μ g
添加剤	水酢酸	0.984 mg	0.984 mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.40 mg*	—
	無水酢酸ナトリウム	—	0.24 mg
	D-マンニトール	108.96 mg	108.96 mg
	m-クレゾール	7.2 mg	7.2 mg
	pH 調節剤	適量	適量

* 酢酸ナトリウム水和物 0.40 mg は無水酢酸ナトリウム 0.24 mg に相当する。



図1 テリパラチド BS 皮下注キットの外観



図2 テリパラチド BS 皮下注キットのボタン操作時の外観

テリパラチド BS の製剤は、表1に示す添加剤を含む希釈溶液で原薬を希釈し、ろ過滅菌後、ガラス製カートリッジに充填した後、ペン型注入器を組み付けて製造される。テリパラチド BS 皮下注キットはコンビネーション製品 (キット製品) であり (図1)、先行品と同様に、容易かつ安全に自己注射を毎日繰り返し実施することが可能である。製剤の成分及び組成の先行品との比較を表1に示した。

2) テリパラチド BS 皮下注キットのペン型注入器の設計

テリパラチド BS 皮下注キットのペン型注入器は、先行品と同様、カートリッジと一体型の Pull Push 型注入器であり、簡便かつ正確に 80 μ L/回の投与操作を 28 回繰り返すことが可能である。

本ペン型注入器は、EN ISO 14971:2012 に基づきリスクアセスメントが実施され、自己注射の経験がない人でも容易かつ安全に使用できるように設計されている。具体的には、本ペン型注入器は取り扱いやすいサイズであり、注入ボタンの引く・押すの操作も容易である。加えて、図2に示すように、注入ボタンの操作方向を示す表示窓及び矢印を胴部分

に、注入ボタンを引いた位置を示す赤い線を注入ボタンのシャフト部分に設けることで、引く・押すの注入ボタン操作を視覚的に認識しやすい設計とした。また、注入ボタンを引いた時並びに押した時にはクリック音が鳴り、聴覚的にも操作の完了が認識しやすい。

なお、本ペン型注入器はすべてプラスチック製の部品で構成された軽量のデバイスであり、ISO 10993 に基づいて生物学的安全性を確認している。

3. 品質における同等性 / 同質性の評価

1) 品質同等性 / 同質性の評価項目

テリパラチド BS と先行品の品質同等性 / 同質性を評価するため、表2に示した項目の試験を実施した。なお、表2と同一の評価項目で、先行品と海外先行品の品質が同等 / 同質であることを確認している。

2) 品質同等性 / 同質性の評価結果

(1) 一次構造

テリパラチド BS の一次構造を解析するために、CID 及び ECD による MS/MS 分析を行ってアミノ

表2 テリパラチド BS と先行品の品質同等性 / 同質性の評価項目

試験項目		測定対象		
		テリパラチド BS (原薬)	テリパラチド BS (製剤)	海外先行品
構 造	アミノ酸配列	●	—	●*
	ペプチドマップ	●	●	●
物理的・化学的性質	質量分析	●	●	●
	CD スペクトル	●	●	●
	NMR	●	●	●
	SDS-PAGE (還元)	●	—	●
	等電点電気泳動	●	●	●
免疫化学的性質	ELISA	—	●	●
不 純 物	逆相 HPLC	—	●	●*
	イオン交換 HPLC	—	●	●*
	サイズ排除 HPLC	—	●	●
	SDS-PAGE (非還元)	—	●	●
定 量	テリパラチド含量	—	●	●

* 本試験項目について、テリパラチド BS と先行品の評価結果を本稿で示した。

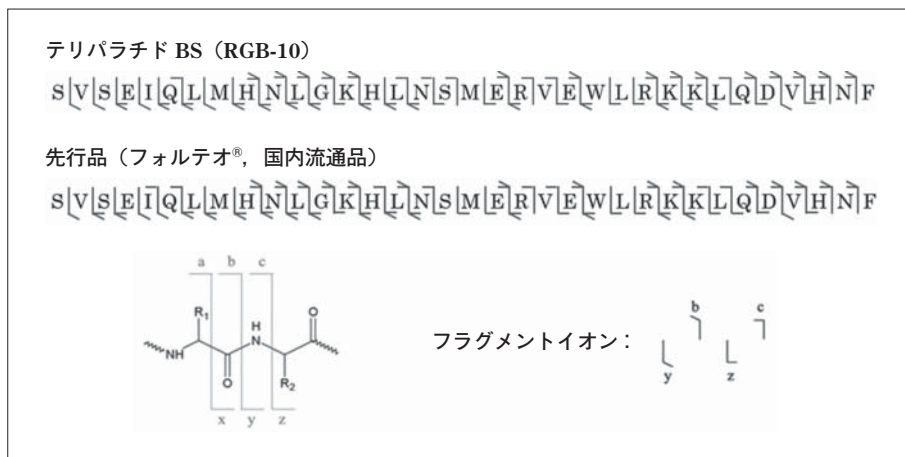


図3 テリパラチド BS 及び先行品の全アミノ酸配列

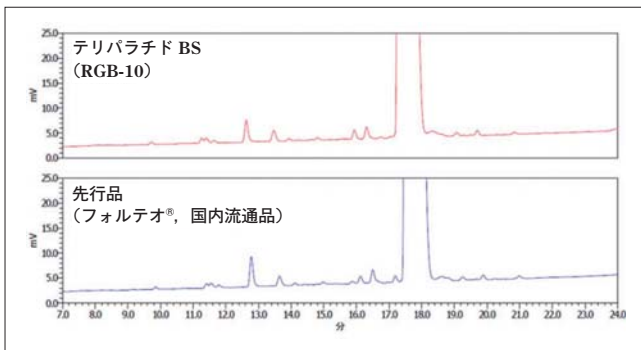


図4 テリパラチド BS と先行品の逆相 HPLC

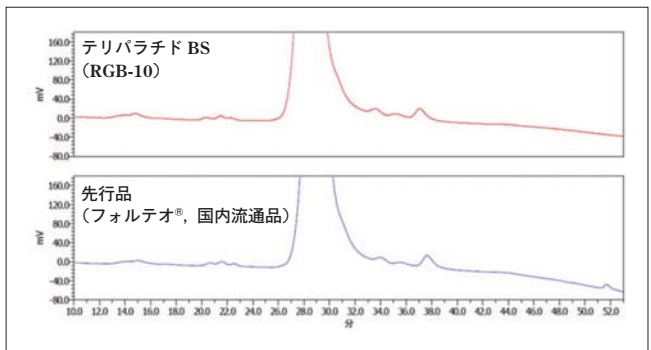


図5 テリパラチド BS と先行品のイオン交換 HPLC

表3 テリパラチド BS 皮下注キットと先行品の投与量正確性

項目	テリパラチド BS 皮下注キット	海外先行品
排出量平均値：X	0.0810 mL	0.0788 mL
排出量標準偏差：s	0.0015 mL	0.0026 mL
両側許容限界係数：k* (95%信頼区間)	2.670	2.461
$X + k \times s$ (≤ 0.090 mL (上限値))	0.085 mL	0.084 mL
$X - k \times s$ (≥ 0.070 mL (下限値))	0.077 mL	0.071 mL
投与量の正確性 (ISO 11608-1 規格への適合性)	適合	適合

* 各注入器の測定回数に応じて ISO 11608-1 に従って設定した。

表4 テリパラチド BS 皮下注キットとの適合性を確認した A 型注射針

製品名	型式 (針のゲージ × 長さ)
テルモ NANOPASS [®]	• 34 G × 4 mm
BD マイクロファインプラス [™]	• 32 G × 4 mm • 31 G × 8 mm
BD Micro-Fine Ultra [™]	• 31 G × 5 mm, 8 mm • 29 G × 12.7 mm
Ypsomed mylife Clickfine [®]	• 32 G × 4 mm • 31 G × 6 mm, 8 mm • 29 G × 10 mm, 12 mm
Ypsomed mylife Penfine [®] Classic	• 32 G × 4 mm, 6 mm • 31 G × 8 mm
Ypsomed mylife Clickfine [®] AutoProtect	• 29 G × 8 mm

酸配列を決定した。その結果、テリパラチド BS のアミノ酸配列は先行品（国内流通品）と同一であることが確認された（図3）。

(2) 不純物（逆相 HPLC 及びイオン交換 HPLC）

テリパラチド BS 及び先行品の逆相 HPLC 及びイオン交換 HPLC の代表的なクロマトグラムを図4及び図5に示した。

両クロマトグラムにおいて、保存中に生ずる分解物由来のピークが認められた。テリパラチド BS 及び先行品のクロマトグラムを比較した際に差異のあるピークについては、いずれも評価時における試料保存期間の違いによると考えられた。こうした差異を除き、両者のクロマトグラムパターンは類似して

おり、逆相 HPLC 及びイオン交換 HPLC において高い類似性が示された。

以上、テリパラチド BS と先行品の品質特性の比較評価を行った結果、図3、4及び5で示した評価のほか、表2に示す各試験項目において先行品との高い類似性が確認された。

なお、テリパラチド BS 皮下注キットについては、遮光、2～8℃保存条件で24箇月安定であることを安定性試験にて確認している。

3) ペン型注入器の投与量正確性評価

テリパラチド BS 皮下注キット及び先行品の投与量正確性評価結果を表3に示した。テリパラチド BS 皮下注キットの投与量正確性は先行品と同等で

表5 非臨床試験における評価項目 / 試験成績

分野	試験の種類		測定方法	試験成績
薬理	<i>in vitro</i>	PTH 受容体に対する結合試験	競合 ELISA 法	先行品と高い類似性
	<i>in vitro</i>	細胞内 cAMP 産生試験 (ラット骨肉腫細胞株 UMR-106 細胞)	細胞アッセイ法	先行品と高い類似性
		細胞内 cAMP 産生試験 (ヒト骨肉腫細胞株 Saos-2 細胞)	細胞アッセイ法	先行品と高い類似性
	<i>in vivo</i>	卵巣摘出ラットを用いた 12 週間反復皮下投与試験		先行品と同様
毒性	4 週間反復投与比較毒性試験 (ラット)			先行品と同様

ELISA : 酵素結合免疫吸着法

表6 テリパラチド BS 及び先行品の薬理作用の比較

試験の種類		類似性の 設定基準範囲	類似性の評価		
			テリパラチド BS	先行品	
PTH 受容体に対する 結合試験		比活性 ^{a)} (U/mg)	80.732 ~ 126.144	104.135 ~ 107.254	98.937 ~ 113.146
細胞内 cAMP 産生試験	UMR-106 細胞	比活性 ^{b)} (IU/mg)	8409.3 ~ 13139.5	10174.8 ~ 11020.7	10264.1 ~ 10802.7
	Saos-2 細胞		7828.4 ~ 12231.9	9834.9 ~ 10659.8	9116.5 ~ 9684.7

a) 自家標準物質の結合活性を 100 U/mg としたときの値

b) 自家標準物質の比活性から算出した値

あり、ISO 11608-1:2014 の規格に適合した。なお、テリパラチド BS 皮下注キットは、投与時に JIS T 3226-2 に準拠する A 型注射針を取り付けて使用する。各種 A 型注射針を用いて、ISO 11608-2:2012 に従って適合性を確認した (表 4)。

4. 非臨床における同等性 / 同質性評価

テリパラチド BS と先行品との薬理的性質の同等性 / 同質性評価として、*in vitro* では PTH 受容体に対する結合試験並びにラット及びヒト骨肉腫細胞株を用いた細胞内 cAMP 産生試験を実施し、*in vivo* では骨粗鬆症モデル動物である卵巣摘出ラットを用いた 12 週間反復皮下投与試験を実施した。また、安全性の同等性 / 同質性評価として、正常ラットを用いた 4 週間反復投与比較毒性試験を実施した。テリパラチド BS と先行品を比較した非臨床試験評価項目及び試験成績を表 5 に示す。

In vitro 薬理試験において、各 3 ロットのテリパラチド BS 及び先行品の PTH 受容体に対する結合

活性を競合 ELISA 法により評価した結果、テリパラチド BS 及び先行品の比活性はいずれも設定した基準範囲内であり、テリパラチド BS 及び先行品の結合活性は類似していた (表 6)。また、ラット骨肉腫細胞株である UMR-106 細胞及びヒト骨肉腫細胞株である Saos-2 細胞を用いた細胞アッセイ法により、各 3 ロットのテリパラチド BS 及び先行品の PTH 受容体を介した細胞内 cAMP 産生能を評価した結果、テリパラチド BS 及び先行品の比活性はいずれも設定した基準範囲内であり、テリパラチド BS 及び先行品の細胞内 cAMP 産生能は類似していた (表 6)。

In vivo 薬理試験では、15 週齢の雌性 Sprague-Dawley ラット (10 例 / 群) の両側卵巣を摘出し、テリパラチド BS と同じ賦形剤組成に調製した溶媒、テリパラチド BS 又は先行品を 8 µg/kg/日及び 40 µg/kg/日の用量で 1 日 1 回 12 週間、反復皮下投与した。また、開腹手術のみ行い溶媒を投与する偽手術群を設定した。投与終了後に両側の大腿骨を摘

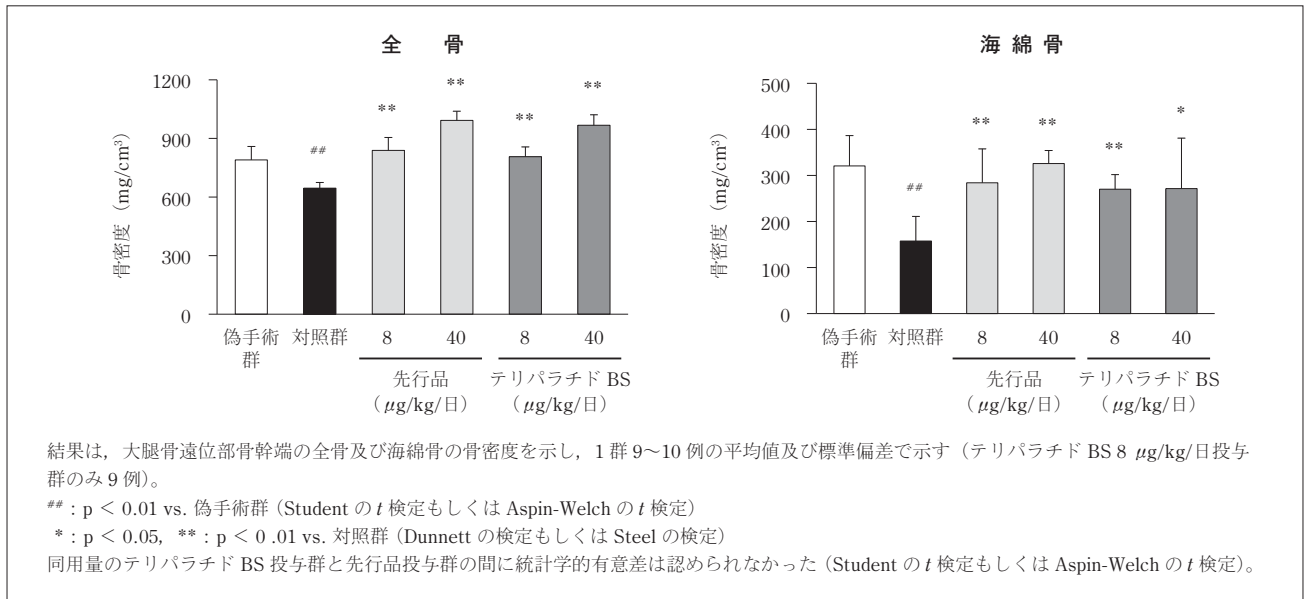


図6 テリパラチドBS及び先行品の骨密度に及ぼす影響

出し、末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法(pQCT)を用いて大腿骨遠位部骨幹端及び大腿骨骨幹の骨パラメータ(骨密度、骨断面積、骨塩量)を測定した。その結果、テリパラチドBSの反復皮下投与により、卵巣摘出による大腿骨遠位部骨幹端(全骨及び海綿骨)の骨密度の低下の改善が認められ、その変化の程度は先行品と同様であった(図6)。また、大腿骨遠位部骨幹端における骨断面積及び骨塩量への影響並びに大腿骨骨幹における骨パラメータへの影響もテリパラチドBSと先行品で同程度であった。

毒性試験では、テリパラチドBS又は先行品を雌雄各10例/群のSprague-Dawleyラットに1日1回4週間皮下投与し(投与量:0, 30, 100, 300 µg/kg/日)、毒性プロファイルと比較した。テリパラチドBS又は先行品投与による死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、凝固系検査及び尿検査において投与による影響は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査において、テリパラチドの薬理作用(骨形成促進作用)に起因すると考えられる赤血球系及び白血球系パラメータ並びにアルカリホスファターゼの軽度な変動が認められたが、テリパラチドBS投与群及び先行品投与群の間に特記すべき差は認められなかった。テリパラチドBS及び先行品投与群で、用量依存的な脾臓重量の増加がみられ、300 µg/kg/日投与群の

雌雄で、統計学的有意差が認められた。また、テリパラチドBS及び先行品投与群のいずれの用量においても、軽度~中等度の脾臓における髄外造血の亢進が認められた。この変化は、骨形成の促進による骨髓腔の縮小に伴う代償性的変化であり、脾臓重量の増加に関連した変化と考えられた。テリパラチドBS投与群と先行品投与群のいずれの用量においても、pQCTで大腿骨の骨化亢進が観察され、変化は両群で同程度であった。大腿骨、脛骨、胸骨等において、肉眼所見では骨の肥厚及び骨髓の硬化が、病理組織学的検査では骨量/骨形成増加、骨端軟骨の肥厚又は菲薄化/閉鎖が、300 µg/kg/日投与群で局所性の骨吸収(大腿骨、脛骨)が観察され、これらの所見はいずれもテリパラチドの薬理作用によるものと考えられた。トキシコキネティクスでは、曝露量(C_{max}及びAUC_{0-t})にテリパラチドBS投与群と先行品投与群で明らかな差は認められなかった。抗テリパラチド抗体発現頻度についても、テリパラチドBS投与群と先行品投与群で大きな違いはなかった。抗テリパラチド抗体陽性と判定された検体についてテリパラチドの生物活性に対する中和活性の有無を検討した結果、中和活性は検出されなかった。以上の結果より、テリパラチドBS及び先行品の無毒性量はいずれも100 µg/kg/日であり、両者の毒性プロファイルに明らかな差はなかった。また、テリパラチドBS及び先行品投与群において、投与

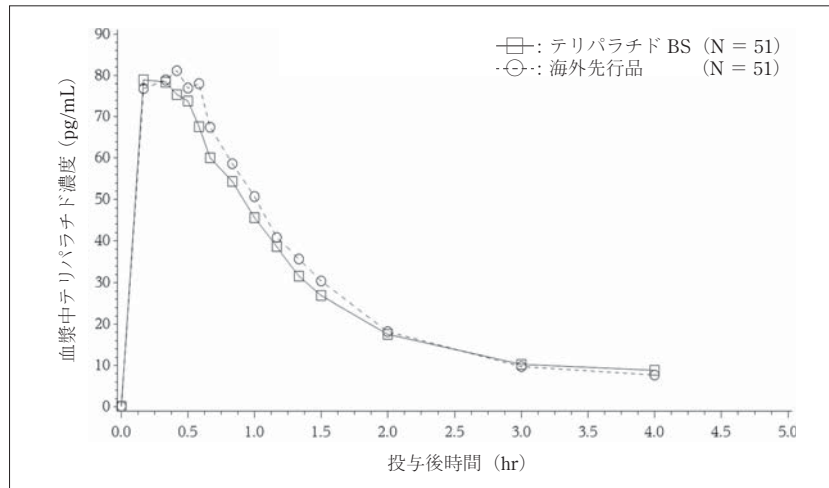


図7 海外第I相試験における単回皮下投与時の投与製剤別の血漿中薬物濃度推移

表7 海外第I相試験における単回皮下投与時の血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータの要約統計量及び製剤間比較

パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均比 [両側 94.12%信頼区間 (%)]
	テリパラチド BS 群 (n = 51) ^{a)}	海外先行品群 (n = 51) ^{b)}	
C _{max} (pg/mL)	83.19	90.18	92.25 [85.51 ~ 99.52]
AUC _{0-t} (pg・hr/mL)	92.44	100.86	91.66 [85.20 ~ 98.60]
AUC _{0-inf} (pg・hr/mL)	103.89	115.66	89.82 [83.75 ~ 96.33]
t _{1/2} (hr)	0.65	0.72	91.39 [83.28 ~ 100.29]

a) AUC_{0-inf} および t_{1/2} の解析対象は、k_{el} が評価できなかった1例を除く50例
 b) AUC_{0-inf} および t_{1/2} の解析対象は、k_{el} が評価できなかった2例を除く49例

部位における刺激性は認められなかった。

以上より、テリパラチド BS の非臨床プロファイルは先行品と高い類似性を示すと考えられた。

5. 臨床における同等性 / 同質性評価

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」⁷⁾によると、バイオ後続品の臨床開発においては、臨床薬物動態 (PK) 試験 / 薬理学 (PD) 試験、臨床的有効性の比較、臨床的安全性の確認等によって、先行品との同等性 / 同質性を評価することが求められている。テリパラチド BS の臨床データパッケージは、PK の同等性 / 同質性を検証する海外第 I 相試験、有効性の同等性 / 同質性を検証し安全性を検討する国内第 III 相試験の 2 試験で構成した。

1) 閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験⁸⁾

ハンガリーの Gedeon Richter 社は英国において、閉経前の健康成人女性 54 例を対象に、単一施設、ランダム化二重盲検、2 剤 2 期クロスオーバー法で、テリパラチド BS と海外先行品 (いずれも 20 μg) の単回皮下投与試験を実施し、両製剤間の薬物動態及び安全性を比較検討した。治験薬を一度でも投与された被験者 54 例を安全性解析対象集団とした。このうち、中止やデータ欠測等により適切な薬物動態評価ができなかった 3 例を除く 51 例を薬物動態解析対象集団とした。

テリパラチド BS 又は海外先行品を単回皮下投与したときの、製剤別の平均血漿中薬物濃度推移を図 7 に、薬物動態パラメータの要約統計量及びその製剤間の比較を表 7 に示した。両製剤の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-t}) の幾何平均比の点推

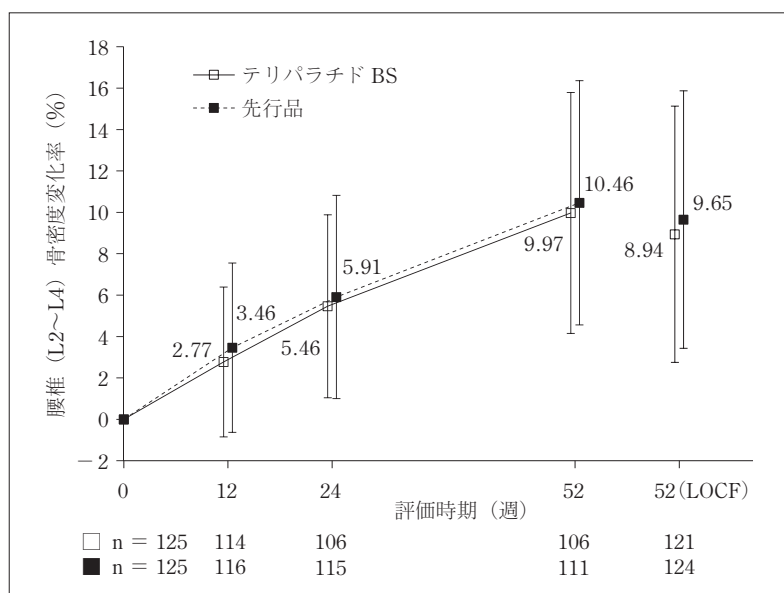


図8 腰椎 (L2～L4) 骨密度変化率の推移

定値 [両側 94.12%信頼区間] は、 C_{max} 及び AUC_{0-t} で、それぞれ 92.25% [85.51～99.52%] 及び 91.66% [85.20～98.60%] であった。これらの幾何平均比の両側 94.12%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた薬物動態学的同等性の判定基準内 (80.00～125.00%) であったことから、テリパラチド BS と海外先行品の薬物動態の同等性が認められた。

テリパラチド BS と海外先行品の投与時に発現した有害事象の種類や発現率に、特段問題となるような差異は認められず、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡も認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、治験期間を通じて、特筆すべき安全性の問題は認められなかった。よって、閉経前の健康成人女性にテリパラチド BS 及び海外先行品を単回皮下投与したときの安全性は大きく異ならないと考えられた。

2) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験⁹⁾

(1) 試験デザイン

持田製薬株式会社は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 250 例を対象に、多施設共同、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較法で、テリパラチド BS または先行品を 52 週間連日皮下投与する試験を実施した。テリパラチド BS (125 例) 及び先行品 (125 例) の 52 週間連日皮下投与時の有効性の同等

性 / 同質性を検討し、安全性を比較検討した。

主要エンドポイントは、投与期 52 週時の投与期開始時からの腰椎 (L2～L4) 骨密度の変化率とした。同等性許容域は、先行品の国内第Ⅲ相試験の結果¹⁰⁾、及び国内治療ガイドライン⁵⁾における骨密度変化の検出限界 (最小有意変化) に関する記載を参考に、臨床的意義を踏まえた最も保守的な範囲として、 $\pm 2.8\%$ と設定した。また、有効性の主要な解析対象集団は full analysis set (FAS) とし、安全性解析対象集団はテリパラチド BS 又は先行品が一度でも投与されたすべての被験者とした。

(2) 有効性

主要エンドポイントである投与期 52 週時の投与期開始時からの腰椎 (L2～L4) 骨密度の変化率 (平均値 \pm 標準偏差) は、テリパラチド BS 群及び先行品群で、それぞれ $8.94 \pm 6.19\%$ 及び $9.65 \pm 6.22\%$ であった (図 8)。テリパラチド BS 群と先行品群の平均値の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は、 -0.65% [$-2.17 \sim 0.87\%$] であった (表 8)。この両側 95%信頼区間は、治験実施計画書で定めた同等性許容域に含まれており、テリパラチド BS 群と先行品群の有効性における同等性が検証された。

また、副次エンドポイントである腰椎 (L1～L4) 骨密度、大腿骨頸部骨密度、大腿骨近位部骨密度及び骨代謝マーカー (P1NP) の変化率は、主要評価項目の結果を支持する結果であった (図 9, 表 8)。さらに、椎体骨折及び非椎体骨折の発生率

表8 骨密度および血中P1NPの投与期52週時における投与開始時からの変化率

		変化率 (% , 平均値 ± SD)		調整済み平均値の群間差 ^{a)} [両側95%信頼区間]
		テリパラチド BS	先行品	
骨密度 ^{b)}	腰椎 (L2 ~ L4)	8.94 ± 6.19	9.65 ± 6.22	-0.65 [-2.17 ~ 0.87]
	腰椎 (L1 ~ L4)	9.04 ± 6.15	9.66 ± 6.13	-0.56 [-2.05 ~ 0.93]
	大腿骨頸部	1.48 ± 4.36	1.40 ± 4.54	0.10 [-0.98 ~ 1.19]
	大腿骨近位部	1.31 ± 3.71	1.51 ± 3.96	-0.12 [-1.01 ~ 0.77]
血中 P1NP ^{c)}		269.75 ± 258.35	230.84 ± 267.29	35.06 [-28.01 ~ 98.13]

a) 投与前の数値とビスホスホネート製剤による前治療歴で調整した。

b) テリパラチド BS 群 ; n = 121, 先行品群 ; n = 124

c) テリパラチド BS 群 ; n = 123, 先行品群 ; n = 123

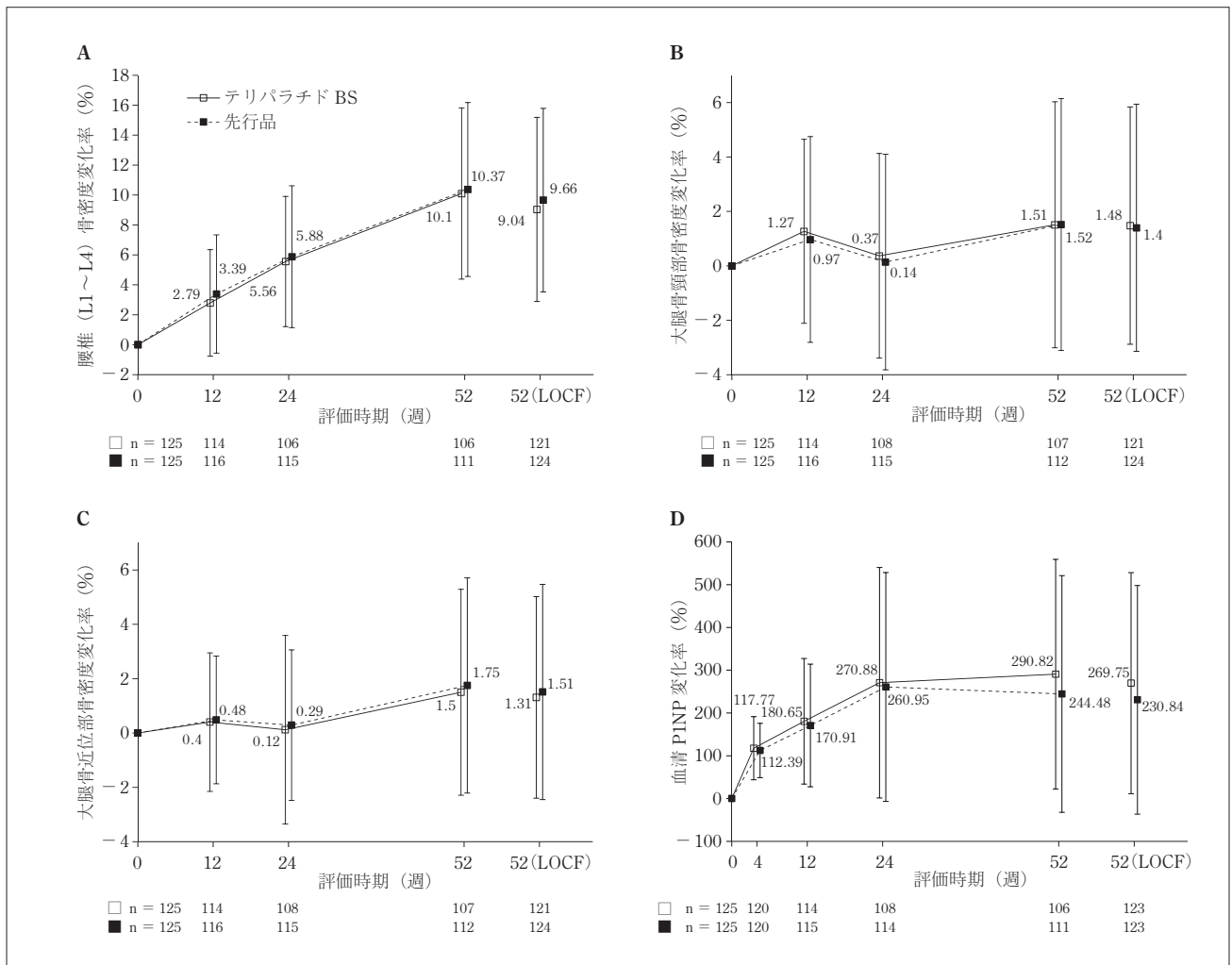


図9 骨密度 (A ~ C) 及び血中 P1NP (D) の変化率の推移

も、両群間で大きく異ならなかった。

(3) 安全性

安全性に関しては、有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現率 (表9) や、

臨床検査結果等を比較し評価した。

有害事象の発現率はいずれの投与群においても85.6% (107/125例) であり、ほとんどの有害事象が軽度か中等度であった。また、発現率がもっとも

表9 有害事象の一覧

	テリパラチド BS 群 (n = 125)		先行品群 (n = 125)		
	例 数	発現率 (%)	例 数	発現率 (%)	
有害事象	107	85.6	107	85.6	
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	59	47.2	57	45.6	
重篤な有害事象	3	2.4	6	4.8	
死亡	0	0.0	0	0.0	
試験中止に至った有害事象	15	12.0	11	8.8	
いずれかの投与群で 5%以上に発現した 有害事象	上咽頭炎	32	25.6	36	28.8
	注射部位紅斑	13	10.4	9	7.2
	悪心	13	10.4	9	7.2
	注射部位内出血	12	9.6	4	3.2
	血中尿酸増加	9	7.2	12	9.6
	頭痛	9	7.2	11	8.8
	便秘	8	6.4	10	8.0
	挫傷	8	6.4	7	5.6
	関節痛	8	6.4	6	4.8
	腹部不快感	8	6.4	5	4.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	7	5.6	9	7.2
背部痛	7	5.6	5	4.0	

高かった有害事象は上咽頭炎であり、テリパラチド BS 群及び先行品群で、それぞれ 25.6% (32/125 例) 及び 28.8% (36/125 例) であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象については、個々の事象の発現率は両群間で大きく異ならなかった。なお、注射部位内出血の発現率はテリパラチド BS 群で 9.6% (12/125 例)、先行品群で 3.2% (4/125 例) であった (表 9) が、事象の内容 (重症度、転帰、発現時期) に大きな差はなく、非臨床試験において両薬剤で刺激性が認められなかったこと、また、本試験で両群の薬剤投与に用いたデバイスは投与量の正確性が同等であることを確認しており、投与操作に違いもなく、同一の注射針を使用していたことから、発現率の差は偶発的なものであり臨床的意義はないと考えた。

重篤な有害事象の発現率は、テリパラチド BS 群及び先行品群で、それぞれ 2.4% (3/125 例) 及び 4.8% (6/125 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。

試験中止に至った有害事象の発現率は、テリパラチド BS 群及び先行品群で、それぞれ 12.0% (15/125 例) 及び 8.8% (11/125 例) であった。

臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に関する安全性においても、両群間で特筆すべき違いは認められなかった。また、テリパラチド BS 群で抗テリパラチド抗体が陽性を示した被験者はいなかった。先行品群では 0.8% (1/125 例) の被験者が治験薬投与開始後に初めて抗テリパラチド抗体陽性を示したが、中和活性は認められなかった。

以上より、テリパラチド BS と先行品の安全性プロファイルは大きく異ならないと考えた。

6. おわりに

フォルテオ®のバイオ後続品として開発されたテリパラチド BS の品質特性は、先行品と同等/同質であった。また、非臨床試験において、テリパラチド BS の薬理作用及び安全性は先行品と同等/同質であった。さらに、閉経前健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験及び骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験において、薬物動態及び有効性の同等性が検証され、安全性プロファイルに先行品と大きな相違がないことが確認された。また、容易かつ安全に繰り返し自己注射できるように設計されたペン型注入器と組み合わせたテリ

パラチド BS 皮下注キットは、医療用ペン型注入器の国際規格である ISO 11608-1:2014 に適合し、先行品と同等の機能性であった。持田製薬株式会社は、これらの成績をもとに本邦でテリパラチド BS 皮下注キット「モチダ」の製造販売承認申請を行い、2019年9月に先行品と同じ効能・効果で承認を取得した。先行品より安価なテリパラチド BS 皮下注キット「モチダ」によって、多くの患者が先行品と同様の高い効果をもつ治療法にアクセスしやすくなることが期待される。

著者の利益相反

渡邊 学, 成田梨奈, 瀬川雅司, 本田元康, 高橋勇次
(持田製薬)

文 献

- 1) Hock JM. Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2001; **2**: 33-47.
- 2) Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*. 2007; **40**: 1434-46.
- 3) Gensure RC, Gardella TJ, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; **328**: 666-78.
- 4) Gardella TJ, Jüppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 2001; **12**: 210-7.
- 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団) 委員長 折茂 肇 編集. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2015.
- 6) 内閣府 [Internet]. 東京: 平成 30 年版高齢社会白書 (全体版) (PDF 版). 第 1 章, 第 1 節, 高齢化の状況. 1 高齢化の現状と将来像. 2018 Jun 19. [cited 2018 Aug 9]; 2-6. Available from: http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/zenbun/pdf/1s1s_01.pdf.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知. 薬食審査発第 0304007 号「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」平成 21 年 3 月 4 日
- 8) Takács I, Jókai E, Kovács DE, Aradi I. The first biosimilar approved for the treatment of osteoporosis: results of a comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Osteoporosis International*. 2013; **30**: 675-83.
- 9) Hagino H, Narita R, Yokoyama Y, Watanabe M, Tomomitsu M. A multicenter, randomized, rater-blinded, parallel-group, phase 3 study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar RGB-10 and reference once-daily teriparatide in patients with osteoporosis. *Osteoporosis International*. Published online: 26 June 2019.
- 10) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*. 2010; **47**: 493-502.

(公開日: 2019年9月25日)