



テリパラチド皮下注用 56.5 μ g「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中 孝典^{1)*} / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のテリパラチド皮下注用 56.5 μ g「サワイ」と先発医薬品であるテリボン[®]皮下注用 56.5 μ g との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

治験薬投与後 5 時間までの血漿中テリパラチド濃度より、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を算出し、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの試験においても両製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本治験において認められた有害事象は、回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、テリパラチド皮下注用 56.5 μ g「サワイ」は、テリボン[®]皮下注用 56.5 μ g と治療学的に同等であると考えた。

キーワード : テリパラチド, 皮下注用注射剤, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

はじめに

テリパラチドは、ヒト副甲状腺ホルモンの N 末端フラグメントであり、34 個のアミノ酸で構成されている。間欠投与で骨芽細胞分化の促進やアポ

トーシスの抑制などにより骨形成促進効果が発揮される。

わが国では、テリパラチドを有効成分とする製剤としてテリボン[®]皮下注用注射剤 (旭化成ファーマ株式会社) が上市されている。

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
テリパラチド皮下注用 56.5 μ g「サワイ」	沢井製薬株式会社	注射剤	1 バイアル中、テリパラチド酢酸塩 67.9 μ g (テリパラチドとして 63.3 μ g) を含有
テリボン [®] 皮下注用 56.5 μ g	旭化成ファーマ株式会社		1 バイアル中、テリパラチド酢酸塩 67.9 μ g (テリパラチドとして 63.3 μ g) を含有

※ 治験薬 1 バイアルに生理食塩液 1 mL を加え溶解した薬液をシリンジで投与する場合、投与される薬液はテリパラチドとして 56.5 μ g を含む。

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

責任著者連絡先 : 沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳 (〒 532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表2 治験デザイン

被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
10	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μ g	7 日間	テリパラチド皮下注用 56.5 μ g 「サワイ」
10	テリパラチド皮下注用 56.5 μ g 「サワイ」		テリボン [®] 皮下注用 56.5 μ g

テリパラチド皮下注用 56.5 μ g 「サワイ」は、1バイアル中にテリパラチド酢酸塩 67.9 μ g (テリパラチドとして 63.3 μ g) を含有する皮下注用注射剤で、先発医薬品であるテリボン[®]皮下注用 56.5 μ g と有効成分、効能・効果および用法・用量が同一であるジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された骨粗鬆症治療剤である。

I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、博多クリニック 臨床試験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2017年9月から同年10月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施された。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、標準製剤の禁忌であるX線検査で骨端線が閉鎖していない者を除外するなど治験責任医師が治験参加に適切と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザイン(表2)は2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下、治験薬1バイアルより調整した薬液(テリパラチドとして56.5 μ g) を皮下投与した。なお、治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし、投与後4

時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させて管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目と実施時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察・検査(表4)を実施した。観察・検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5時間(合計11時点)の血漿中テリパラチド濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後5時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₅)と最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞, MRT, kel, t_{max}について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS〔(株式会社CACクロア(現:株式会社EPクロア))を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC₀₋₅およびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、臨床検査において異常が認

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	X線検査	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	
入所日 (入所1日目)	16:00	入 所										
	19:00	—										○
投与日 (入所2日目)	7:00	—		○		○			○	○	○	
	9:00	0	○		↑							
	9:10	0.17		○								
	9:20	0.33		○								
	9:30	0.5		○								
	9:45	0.75		○								
	10:00	1		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○		○			○			
	12:00	3		○								
	13:00	4		○		○			○			○
	14:00	5		○								
	19:00	—										○
退所日 (入所3日目)	9:00	24			↓	○			○	○	○	
	—	退 所										
第Ⅱ期投与7日後	—	—			○*							

※電話で自覚症状の有無を確認した。

入所日から退所日までのスケジュールは、各期共通とした。

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, カルシウム, 無機リン, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
X線検査*	部位: 大腿骨遠位部
免疫学的検査*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

*: 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

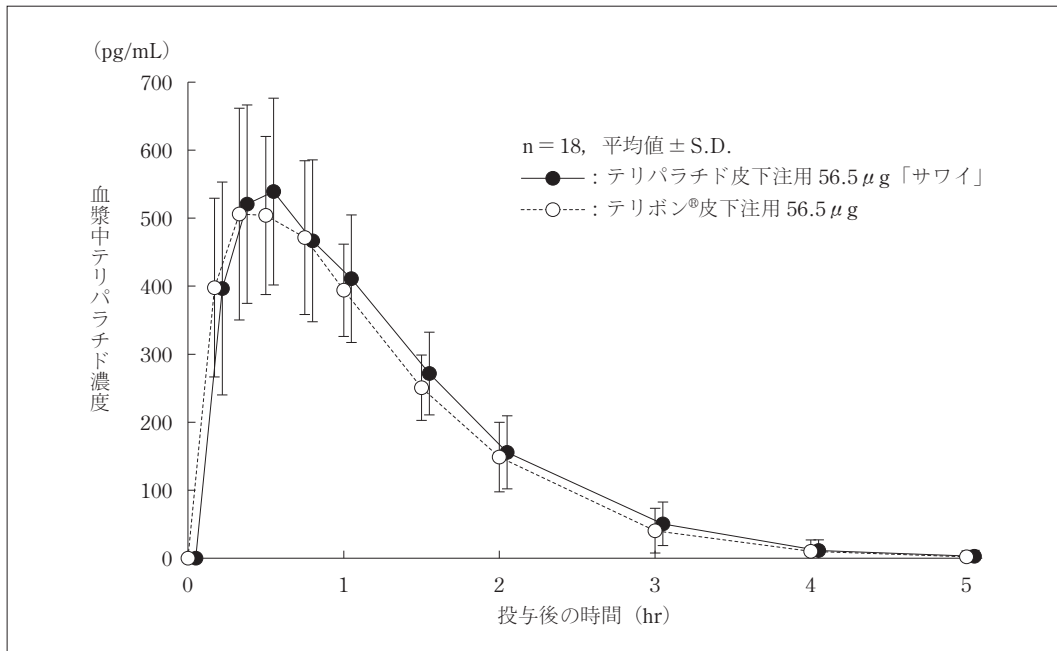


図1 血漿中テリパラチド濃度

められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし）を判定することとした。

II. 結 果

1. 対象被験者

治験を終了した18例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により中止した1例および有害事象にて第II期投与前に中止し薬物動態解析対象除外となった1例を含む20例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～27歳（平均21.1歳）、体重は50.0～76.6 kg（平均62.5 kg）、BMIは18.5～24.3（平均21.0）であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中テリパラチド濃度は製剤間で類似した推移を示したが、 AUC_{∞} で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められ

なかった。

3. 生物学的同等性

血漿中テリパラチド濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.02) \sim \log(1.08)$ および $\log(0.99) \sim \log(1.07)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、テリパラチド皮下注用56.5 µg「サワイ」とテリボン®皮下注用56.5 µgは、生物学的に同等であると判定された（表7）。

4. 安全性

本治験において、被験者10例に17件の有害事象が認められたが、回復が確認されており、被験者の安全性に問題はないことが確認された（表8）。

考 察

ジェネリック医薬品のテリパラチド皮下注用56.5 µg「サワイ」について、先発医薬品であるテリボン®皮下注用56.5 µgとの生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

その結果、両製剤におけるテリパラチドの AUC_t

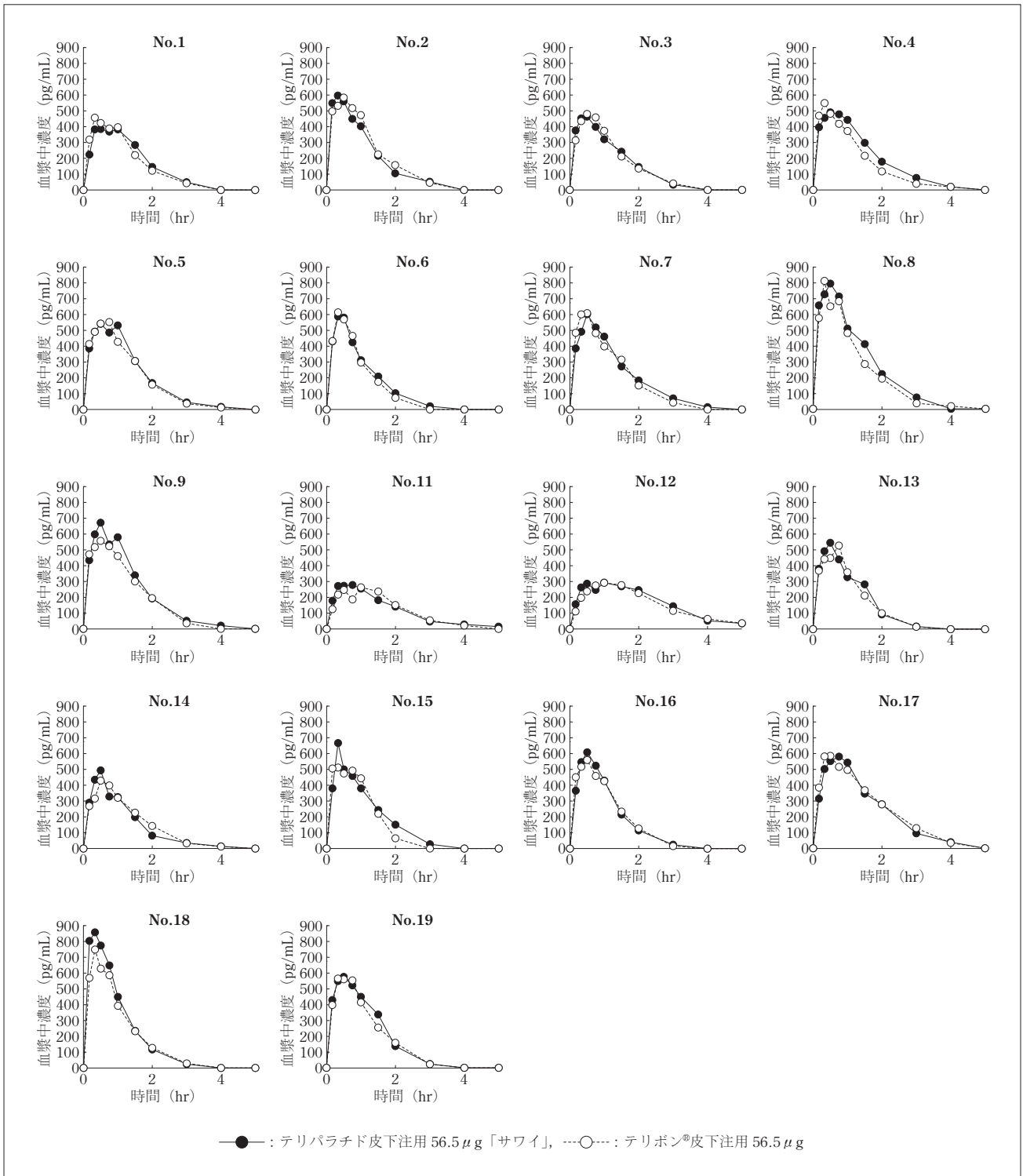


図2 各被験者の血漿中テリパラチド濃度

および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、 AUC_{∞} で製剤間に有意差が認められたが、これは検出力が非常に高かったことにより、わずかな差が有意な差として検出されたもので、両製剤の有効性および安全性に差

を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、テリパラチド皮下注用 $56.5 \mu\text{g}$ 「サワイ」とテリボン®皮下注用 $56.5 \mu\text{g}$ は、生物学的に同等であると判定された。

また、本治験において認められた有害事象はすべ

表6 テリパラチドの薬物動態パラメータ (n=18, 平均値±S.D.)

	AUC _t (pg・hr/mL)	AUC _∞ (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	851 ± 167	864 ± 169	558 ± 149	0.52 ± 0.17	1.212 ± 0.340	0.62 ± 0.21	1.15 ± 0.22	98.5 ± 1.5
テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	809 ± 145	821 ± 145	539 ± 132	0.52 ± 0.22	1.300 ± 0.346	0.58 ± 0.19	1.12 ± 0.24	98.6 ± 1.7
分散分析結果*	—	p=0.0086	—	p=0.9882	p=0.1151	—	p=0.0664	—

*: p<0.05 で有意差あり

表7 テリパラチドの生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.02) ~ log(1.08)	log(0.99) ~ log(1.07)
対数値の平均値の差	log(1.05)	log(1.03)

*: log(0.80) ~ log(1.25)の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表8 有害事象

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
No.4	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No.5	悪心	軽度	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No.11	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No.12	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	回復	明らかに関連あり
No.14	悪心	軽度	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	回復	明らかに関連あり
No.15	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	回復	明らかに関連あり
No.17	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No.18	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	嘔吐	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	回復	明らかに関連あり
	嘔吐	軽度	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μg	回復	明らかに関連あり
No.19	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No.20	悪心	軽度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	腸炎	中等度	テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」	回復	関連なし

て軽度または中等度で、回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」とテリボン[®]皮下注用 56.5 μg の

生物学的同等性が確認されたことから、両薬剤の治療学的同等性は保証されるものと考えた。

利益相反

テリパラチド皮下注用 56.5 μg 「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人相生会 にしくまもと病院で実施した。

参考文献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕
-