

審査報告書

令和元年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] テリパラチド BS 皮下注キット 600 µg 「モチダ」
[一般名] テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1]
[申請者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日
[剤形・含量] 1 キット中にテリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1] 600 µg を含有する水性注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品

[本質] テリパラチド [テリパラチド後続 1] (以下、テリパラチド後続 1) は、遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン類縁体であり、ヒト副甲状腺ホルモンの 1~34 番目のアミノ酸残基に相当する。テリパラチド後続 1 は、34 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

Teriparatide [Teriparatide Biosimilar 1] (Teriparatide Biosimilar 1) is a recombinant human parathyroid hormone analog which corresponds to amino acid residues 1 – 34 of human parathyroid hormone. Teriparatide Biosimilar 1 is a peptide consisting of 34 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列: SVSEIQLMHN LGKHLNSMER VEWLRKKLQD VHNF

分子式: C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂

分子量: 4,117.72

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はフォルテオ皮下注キット 600 µg (以下、「フォルテオ」と同等/同質であることが示され、本品目はフォルテオのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[用法及び用量]

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）〔テリパラチド後続1〕として20 μ gを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24カ月間までとすること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和元年6月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] テリパラチド BS 皮下注キット 600 µg 「モチダ」
[一般名] テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続○]
[申請者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成30年9月27日
[剤形・含量] 1キット中にテリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続○] 600 µg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には1日1回テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続○] として20 µg を皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24カ月間までとすること。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

テリパラチドは、イーライリリー・アンド・カンパニー（米国）により創製された、ヒト PTH の 1～34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチドである。本邦では、2010 年 7 月に日本イーライリリー株式会社のテリパラチド製剤であるフォルテオ皮下注キット 600 µg が「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として承認されている。

本剤は、Gedeon Richter 社（ハンガリー）により創製され、フォルテオ皮下注キット 600 µg を先行バイオ医薬品として開発された製剤である。2019 年 6 月現在、EU 及びその他 3 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

テリパラチドのアミノ酸配列情報に基づき、遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体で形質転換した大腸菌より、遺伝子組換え hPTH (1-34) 産生大腸菌株が作製された。当該大腸菌株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 又は EPC について、特性解析（、、、、、、及び）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB 及び WCB について、純度試験（好気性微生物、真菌及びバクテリオファージ試験）が実施され、異種微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素（気相）で保存される。MCB の更新の予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 接種、種培養、生産培養、ハーベスト、菌体破砕、封入体の洗浄・回収、可溶化・リフォールディング、融合タンパク質の切断・、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、濃縮・緩衝液置換、調液、最終ろ過、充填及び試験工程からなる。

重要工程は、、及びとされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における主な製造方法の変更点は、表 1 のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B、C、D 及び申請製法とする）。臨床試験では製法 C 及び製法 D の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

表1 製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	培養スケール、 ^{#不純物A} 、 ^{#不純物B} 、 ^{#不純物C} の変更等
製法 B から製法 C	^{#不純物D} 、精製スケール、 ^{#不純物E} の変更等
製法 C から製法 D	^{#不純物F} の変更
製法 D から申請製法	^{#不純物G} の変更等

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、等電点、分子変化体、吸光係数、UV スペクトル
免疫学的性質	免疫化学的反応性
生物学的性質	細胞内 cAMP 産生活性 (UMR-106 細胞)

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果に基づき、^{#不純物A}、^{#不純物B}、^{#不純物C}、^{#不純物D}、^{#不純物E}、^{#不純物F}、^{#不純物G}、^{#不純物H}、^{#不純物I}、^{#不純物J}、^{#不純物K}が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

なお、目的物質関連物質に該当する物質はないとされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、エンドトキシン、^{#不純物K}、^{#不純物L}、^{#不純物M}、^{#不純物N}、^{#不純物O}、^{#不純物P}、^{#不純物Q}、^{#不純物R}、^{#不純物S}、^{#不純物T}、^{#不純物U}、^{#不純物V}、^{#不純物W}、^{#不純物X}、^{#不純物Y}、^{#不純物Z}が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP 及び ^{#不純物K} は原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（等電点電気泳動、質量分析及び生物活性）、pH、純度試験（^{#不純物A} HPLC、^{#不純物B} HPLC、^{#不純物C} HPLC 及び HCP）、残留溶媒（^{#不純物D}）、微生物限度、エンドトキシン、定量法（^{#不純物E} HPLC）及び生物活性（^{#不純物F} 産生活性）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

#新薬承認情報提供時に置き換え

表3 原薬の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法C	3	-70℃以下	36カ月	
	申請製法	3		●カ月*	
加速試験	製法C	3	5±3℃	6カ月	●
	申請製法	3			
苛酷試験	製法C	1	25±2℃/60±5%RH	6カ月	●バッグ
光安定性試験	製法C	1	5℃又は室温保存、 総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		

*：●カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験の結果、●における●、●^{*不純物F}、●^{*不純物H}及びその他類縁物質の増加並びに●
●の減少、●における●の減少、●における相対保
持時間●及び●のピーク含量の増加、類縁物質の量の合計の増加が認められた。

光安定性試験の結果、5℃保存では●における●^{*不純物G}の増加並びに●の減少が認められた。室温保存では、これらに加えてその他類縁物質の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、●バッグを用い、-70℃以下で保存するとき、36カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、2.4 mL 中に本薬 600 µg をガラス製カートリッジ (3 mL) に充填し、ペン型注入器を取り付けた水性注射剤である。製剤には、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、m-クレゾール、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、凍結原薬の融解、添加剤溶液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓、組立て、表示・包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、●、●、●、●
●工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造工程の大きな変更は実施されていない。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (● HPLC 及び ● HPLC)、pH、
純度試験 (● HPLC 及び ● HPLC)、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、
●、定量法 (● HPLC) 及び生物活性 (● 産生活性) が設定されている。

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	5	5±3℃	24 カ月	ガラス製カートリッジ*1
加速試験	申請製法	3	25±2℃/60±5% RH	6 カ月	
光安定性試験	申請製法	1	5±3℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上	28 日	ペン型注入器*2
		1	25±2℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		
使用時安定性	製法 D	1	5±3℃	28 日	ペン型注入器*3

*1： ██████████ ゴム製プランジャーストッパー及び接液面が ██████████ ゴムのアルミ製キャップ付き

*2： ██████████ にガラス製カートリッジを組み付けた製剤（申請製剤）

*3： ██████████ にガラス製カートリッジを組み込んだ製剤

長期保存試験の結果、██████████ における ^{*不純物F} ██████████、^{*不純物G} ██████████、^{*不純物H} ██████████、^{*不純物I} ██████████ の量及び類縁物質の量の合計の増加傾向、██████████ における ^{*不純物J} ██████████ 含量の増加傾向並びに ██████████ の減少傾向が認められた。

加速試験の結果、██████████ における ^{*不純物F} ██████████、^{*不純物H} ██████████、^{*不純物I} ██████████ の量及び類縁物質の量の合計の増加、^{*不純物G} ██████████、その他類縁物質の量の増加傾向、██████████ における ^{*不純物J} ██████████ 含量の増加傾向、██████████ の減少が認められた。

光安定性試験の結果、カートリッジの状態の製剤は光に不安定であったが、ペン型注入器に装着した状態で曝光した製剤は安定であった。

使用時安定性では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として ██████████ ゴム製プランジャーストッパー及びディスクシール付きのガラス製カートリッジを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

本剤の原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてフォルテオ（国内承認品）及び Forsteo（EU 承認品）を用いて、表5に示す評価項目により、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、両剤で同様の結果であった。

表5 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較における試験項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、ペプチドマップ、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、等電点、分子変化体、タンパク質含量
免疫学的性質	免疫化学的反応性
生物学的性質	PTH 受容体結合活性
	細胞内 cAMP 産生活性（UMR-106 細胞又は Saos-2 細胞）
	正常ラット又は卵巣摘出ラットにおける薬理活性

なお、EU 承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として、以下に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。先行バイオ医薬品としては、*in vitro* 試験及び正常ラットを用いた試験では EU 承認品が、卵巣摘出ラットを用いた試験では国内承認品が、それぞれ用いられた。なお、本剤の副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

3.1 *In vitro* 試験

ヒト PTH-1R に対する結合活性並びにラット骨肉腫細胞株 (UMR-106 細胞) 及びヒト骨肉腫細胞株 (Saos-2 細胞) を用いた細胞内 cAMP 産生活性に関して比較検討が実施され、類似性が確認されている。

3.2 *In vivo* 試験

3.2.1 正常ラットにおける骨量増加作用

正常ラットを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の骨量の増加作用が pQCT を用いて検討された。

4 週齢の雌性ラット (各群 10 例) に溶媒、本剤又は先行バイオ医薬品 10 又は 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が、1 日 1 回 4 週間反復皮下投与され、骨断面積、骨塩量、骨密度等が評価された。その結果、大腿骨遠位部骨幹端における全骨及び皮質/皮質下骨の骨断面積及び骨塩量、並びに大腿骨骨幹の全骨における骨塩量及び皮質骨の骨断面積及び骨塩量は、先行バイオ医薬品と比較して本剤で有意に増加していたが、これら以外の測定部位では骨断面積及び骨塩量は同様であり、また骨密度はいずれの部位においても差異は認められなかった。

3.2.2 卵巣摘出ラットにおける骨量増加作用

卵巣摘出ラットを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の骨量の増加作用が pQCT を用いて検討された。

15 週齢の雌性ラット (各群 10 例) の卵巣摘出後、翌日から溶媒、本剤又は先行バイオ医薬品 8 若しくは 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が、1 日 1 回 12 週間反復皮下投与された。その結果、大腿骨遠位部骨幹端の全骨及び海綿骨並びに大腿骨骨幹 (皮質骨) の骨断面積、骨塩量及び骨密度のいずれにおいても、本剤群と先行バイオ医薬品群の結果に統計学的有意差は認められず、同様であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討を踏まえ、提出された資料より、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

3.R.1 *In vivo* 試験における骨量増加作用について

申請者は、正常ラットにおいて本剤と先行バイオ医薬品間で認められた骨量増加作用の差異について、以下のように説明している。

ラットでは、13 週齢までに骨量だけでなく骨のサイズも増加することが知られていることから、正常ラットを用いた試験では、骨成長に伴う評価部位のずれが、骨塩量及び骨断面積の成績に影響を及ぼし

たと考えられる。一方、骨成長の影響を受けにくい卵巣摘出ラットを用いた試験で、骨塩量、骨断面積及び骨密度に差異が認められなかったことから、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

機構は、本剤の適応が骨粗鬆症であることを考慮すると、本剤と先行バイオ医薬品における薬理作用の類似性の評価にあたっては、病態モデルである卵巣摘出ラットを用いた評価がより適切と考え、当該卵巣摘出ラットを用いた評価結果より薬理作用の類似性を判断する申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、ラットにおける本剤及び先行バイオ医薬品の皮下投与試験の成績が提出された。非臨床 PK 試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

ラットの血漿中テリパラチド濃度は、ELISA 法（定量下限：50 pg/mL）により測定された。

4.1 反復投与（CTD 4.2.1.1.2、4.2.3.2.1）

雌性ラットに本剤又は先行バイオ医薬品 10 又は 40 µg/kg を 4 週間毎日皮下投与したときの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 雌性ラットに反復皮下投与したときの PK パラメータ（第 28 日）

被験薬	投与量 (µg/kg/day)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	AUC _{0-inf} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	10	6	1,807	652	666	0.1667	0.167
先行バイオ医薬品		6	1,057	399	405	0.1667	0.157
本剤	40	6	5,635	2,917	3,003	0.1667	0.397
先行バイオ医薬品		6	3,298	2,225	2,238	0.1667	0.254

推定値（各時点 3 例ずつ交互に血液を採取し、すべての個体データを用いて算出される平均濃度曲線に基づいて算出）

また、雌雄ラットに本剤又は先行バイオ医薬品 30、100 又は 300 µg/kg を 4 週間連日皮下投与したときの TK パラメータは、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 雌雄ラットに反復皮下投与したときの TK パラメータ（第 1 日）

被験薬	投与量 (µg/kg/day)	性	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	AUC _{0-inf} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	30	雄	6	4,411	2,075	2,364	0.167	0.305
先行バイオ医薬品			6	6,061	2,197	2,216	0.167	0.335
本剤	100		6	17,016	8,243	8,272	0.167	0.236
先行バイオ医薬品			6	8,289	3,755	3,823	0.167	0.320
本剤	300		6	44,703	23,084	23,146	0.167	0.234
先行バイオ医薬品			6	33,733	13,108	13,129	0.167	0.301
本剤	30	雌	6	3,119	1,806	1,851	0.167	0.189
先行バイオ医薬品			6	2,879	1,017	1,058	0.167	0.195
本剤	100		6	10,801	6,383	6,418	0.167	0.259
先行バイオ医薬品			6	8,818	3,179	3,318	0.167	0.201
本剤	300		6	59,885	29,717	29,732	0.167	0.260
先行バイオ医薬品			6	19,037	9,247	9,275	0.167	0.232

推定値（各時点 3 例ずつ交互に血液を採取し、すべての個体データを用いて算出される平均濃度曲線に基づいて算出）

表 8 雌雄ラットに反復皮下投与したときの TK パラメータ (第 28 日)

被験薬	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	性	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	30	雄	6	8,098	4,494	4,505	0.167	0.338
先行バイオ医薬品			6	9,327	4,826	4,860	0.167	0.274
本剤	100		6	27,785	18,688	18,719	0.167	0.327
先行バイオ医薬品			6	17,552	12,011	12,038	0.167	0.338
本剤	300		6	148,474	96,360	96,682	0.167	0.342
先行バイオ医薬品			6	95,387	69,612	69,847	0.167	0.364
本剤	30	雌	6	7,821	3,566	3,809	0.167	0.239
先行バイオ医薬品			6	3,151	2,106	2,133	0.167	0.298
本剤	100		6	23,432	17,874	17,888	0.500	0.302
先行バイオ医薬品			6	32,649	13,891	13,919	0.167	0.218
本剤	300		6	95,200	88,943	89,276	0.500	0.345
先行バイオ医薬品			6	144,127	105,651	105,694	0.500	0.275

推定値 (各時点 3 例ずつ交互に血液を採取し、すべての個体データを用いて算出される平均濃度曲線に基づいて算出)

4.R 機構における審査の概略

申請者は、ラットを用いた皮下投与試験において、先行バイオ医薬品群に比べ本剤群での曝露量がやや大きかったことについて、採血時点及び採血方法の観点から、精度の高い PK パラメータを評価するには不十分な試験デザインであり、本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK の類似性について評価することは困難と考えると説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性については臨床試験の結果により評価することとした (7.R.1 参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。反復投与毒性試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された (表 9)。本剤及び先行バイオ医薬品投与群において主に骨化亢進及び骨吸収が認められ、発現頻度及び変化の程度は両群で類似していた。当該所見は、骨形成促進作用に起因する本剤の既知の薬理作用によるとされている。

表9 ラットを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	CTD
雌雄 Sprague- Dawley ラ ット	皮下投与	4週間 (1回/日)	本剤又は先 行バイオ医 薬品	0、30、 100、300	本剤及び先行バイオ医薬品において ≥ 30 : 骨化亢進(骨密度の増加、海綿骨断面積・骨量の減少、皮質骨断面積・骨量の増加)、脾臓での髓外造血亢進。 ≥ 100 : 赤血球パラメータ(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等)の減少。 300: 骨吸収、脾臓重量の増加。	100	4.2.3.2.1

5.2 局所刺激性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験において投与部位での局所刺激性が評価され、本剤及び先行バイオ医薬品投与群で軽度な変化(出血、炎症、壊死及び線維化)が認められたが、溶媒投与群と同様であり、被験薬投与による影響は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討を踏まえ、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似し、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

5.R.1 骨肉腫のリスクについて

機構は、先行バイオ医薬品のラットがん原性試験で骨肉腫が報告されていることを踏まえて、本剤の骨肉腫発生リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

先行バイオ医薬品のラットがん原性試験で認められた骨腫瘍は、テリパラチドの骨芽細胞への作用に伴う骨組織の反応が長期間継続したことによって生じたものとされている。本剤と先行バイオ医薬品では、①ヒト PTH 受容体に対する結合試験及びヒト骨肉腫細胞株を用いた細胞内 cAMP 産生試験の試験成績(3.1 参照)、②卵巣摘出ラットを用いた 12 週間反復皮下投与試験で骨量に対する作用(3.2.2 参照)、③ラット 4 週間反復投与と比較毒性試験における骨に及ぼす影響が同程度であることから(5.1 参照)、骨肉腫発生リスクも同様と考える。なお、先行バイオ医薬品では、①ラットの骨に対する作用はヒトに比して明らかに強く発現すること、②ラットとヒトでは骨の生理(リモデリングを介した皮質骨の置換及び骨代謝回転)が異なることにより、ラットがん原性試験で骨腫瘍が生じたものとされており(フォルテオ皮下注カート 600 μg 、同皮下注キット 600 μg 審査報告書)、ヒトでは製造販売後臨床試験において骨肉腫発生リスクの上昇は報告されていない(Osteoporos Int. 2018; 29: 2335-43)。しかしながら、現時点でテリパラチドによるヒトでの骨肉腫発生リスクを否定することは困難であることから、先

行バイオ医薬品と同様に、本剤についても臨床での投与期間に上限（24 カ月）を設け、添付文書に当該リスクについて注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージでは、RGB-10-001 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、RGB1023O31 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験と位置づけられ、評価資料とされている（表 10）。

なお、先行バイオ医薬品として、RGB-10-001 試験では EU 承認品が、RGB1023O31 試験では国内承認品が、それぞれ使用された。

表 10 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	RGB-10-001	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	閉経前の健康成人女性	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	本剤又は先行バイオ医薬品 20 µg を単回皮下投与
	国内	RGB1023O31	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者	無作為化評価者盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 20 µg を 1 日 1 回 52 週間皮下投与

7.1 分析法

血漿中テリパラチド濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 6.00 pg/mL であった。

血清中抗テリパラチド抗体の発現の有無は、電気化学発光法（検出下限：1.71 ng/mL）により評価された。

血清中抗テリパラチド抗体の中和活性は、ラット骨肉腫細胞株を用いて、本剤と先行バイオ医薬品の PTH 受容体を介した細胞内 cAMP 産生活性の中和により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 閉経前の健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2：RGB-10-001 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>）

18 歳以上 55 歳以下の閉経前の健康女性（目標症例数 56 例）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を単回皮下投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 20 µg を単回皮下投与することとされた。

54 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期終了後に被験者都合により同意を撤回した 1 例、第 I 期及び第 II 期ともに治験薬投与前の検体で血漿中テリパラチド濃度が C_{max} の 5%を超過して定量された 1 例並びに複数時点における欠測により PK パラメータの評価に影響

響が生じた 1 例を除く 51 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [94.12%信頼区間]¹⁾ は表 11 に示すとおりであり、いずれのパラメータも事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{0-last} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

		例数	幾何平均値 (幾何変動係数)	幾何平均値の比 [94.12%信頼区間]
C_{max} (pg/mL)	本剤	51	82.4 (40.1)	92.25% [85.51%, 99.52%]
	先行バイオ医薬品	51	89.2 (37.1)	
AUC_{0-last} (pg·h/mL)	本剤	51	91.8 (40.9)	91.66% [85.20%, 98.60%]
	先行バイオ医薬品	51	99.0 (35.0)	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血漿中薬物濃度の推移は表 12 及び図 1 のとおりであった。

表 12 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数*1	AUC_{inf} (pg·h/mL) *2	t_{max} (h) *3	$t_{1/2}$ (h) *4	CL/F (L/h) *4	V_z/F (L) *4
本剤	51	103 (37.8)	0.334 [0.166 - 0.585]	0.701±0.287	207±83.2	203±96.1
先行バイオ医薬品	51	114 (29.7)	0.417 [0.167 - 0.667]	0.757±0.285	183±54.3	198±87.4

*1 : AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 、CL/F 及び V_z/F は本剤群 50 例及び先行バイオ医薬品群 49 例

*2 : 幾何平均値 (幾何変動係数)

*3 : 中央値 [最小値 - 最大値]

*4 : 算術平均値±SD

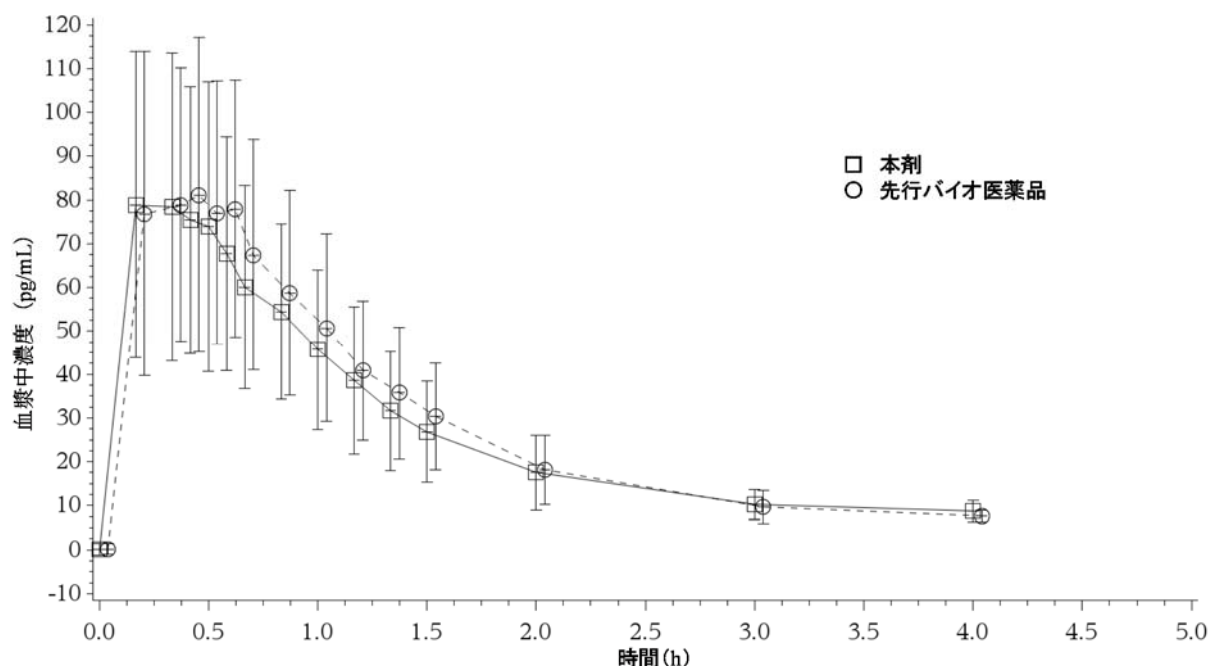


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血漿中濃度の推移 (算術平均値±SD : PK 解析対象集団)

1) 本試験 (Stage 1) の結果、PK の同等性に係る結論が得られなかった場合に、例数追加試験 (Stage 2) を実施する試験計画であった。2 回の解析が実施されることから、試験全体の有意水準を両側 10% に保つため、Potvin らの方法を用いて Stage ごとの有意水準は両側 5.88% と設定された (Pharm Stat. 2008;7(4):245-62.)。

安全性について、本剤群と先行バイオ医薬品群の有害事象に、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。

7.2.2 骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：RGB1023031 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>）

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者（目標症例数 236 例（各群 118 例））を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験²⁾が、国内 34 施設で実施された。

本試験はスクリーニング期（2 週間）、投与期（52 週間）及び後観察期（2 週間）で構成された。主な選択基準及び除外基準は表 13 のとおりであった。

表 13 主な選択基準及び除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・一次登録時において以下の①～③のいずれかに該当する骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者① 腰椎（L2～L4）骨密度がYAMの80%（-1.7 SD）未満かつ脆弱性椎体骨折を1個以上有し、年齢が55歳以上② 腰椎（L2～L4）骨密度がYAMの70%（-2.6 SD）未満かつ年齢が65歳以上③ 腰椎（L2～L4）骨密度がYAMの65%（-3.0 SD）未満かつ年齢が55歳以上 <ul style="list-style-type: none">・性別は問わないが、女性の場合は、一次登録時において閉経後5年以上経過した患者・歩行可能である患者 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・続発性骨粗鬆症の患者、又は続発性骨粗鬆症が疑われる患者・骨粗鬆症以外の低骨量を呈する疾患（骨軟化症、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫等）又は骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患（骨ページェット病等）を有する患者・重篤な肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、心血管系あるいは代謝・電解質異常等の疾患を合併している患者

用法・用量は、投与期に本剤又は先行バイオ医薬品 20 µg を自己注射³⁾により 1 日 1 回皮下投与することとされた。基礎治療薬として、試験期間を通じてカルシウム（610 mg/日）及びビタミン D（400 IU/日）が 1 日 1 回経口投与された。

無作為化され治験薬が投与された 250 例（本剤群 125 例、先行バイオ医薬品群 125 例）の全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、DXA による腰椎（L2～L4）骨密度の投与期 52 週時におけるベースラインからの変化率とされた。

有効性について、腰椎（L2～L4）骨密度変化率の結果は表 14 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の腰椎（L2～L4）骨密度変化率の群間差の 95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域（±2.8%）の範囲内であった。

2) 治験薬管理者／補助者及び被験者は非盲検下、評価者（治験責任（分担）医師並びに骨密度及び X 線写真の読影者）、治験協力者及び治験依頼者は盲検下で実施された。

3) 治験薬管理者／補助者である医師又は看護師による投与は許容された。

表 14 腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率 (FAS)

	本剤群 (125 例)	先行バイオ医薬品群 (125 例)
ベースライン (g/cm ²)	0.6276±0.0758 (125 例)	0.6273±0.0748 (125 例)
投与期 52 週時 (g/cm ²)	0.6854±0.0857 (121 例)	0.6878±0.0795 (124 例)
ベースラインからの変化率 (%)	8.94±6.19 (121 例)	9.65±6.22 (124 例)
群間差 [95%信頼区間] * (%)	-0.65 [-2.17, 0.87]	

平均値±SD、欠測値はLOCFによる補完

*: 投与前の腰椎 (L2~L4) 骨密度及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした共分散分析により算出

安全性について、有害事象は、本剤群 85.6% (107/125 例) 及び先行バイオ医薬品群 85.6% (107/125 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定されない有害事象は、本剤群 47.2% (59/125 例) 及び先行バイオ医薬品群 45.6% (57/125 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定されない有害事象は、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群	先行バイオ医薬品群
全体	94 (75.2)	94 (75.2)
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)
血中アルカリフォスファターゼ増加	7 (5.6)	9 (7.2)
背部痛	7 (5.6)	5 (4.0)
上気道感染	5 (4.0)	2 (1.6)
膀胱炎	5 (4.0)	1 (0.8)
下痢	4 (3.2)	2 (1.6)
浮動性めまい	4 (3.2)	2 (1.6)
注射部位出血	4 (3.2)	2 (1.6)
齲歯	3 (2.4)	5 (4.0)
変形性関節症	3 (2.4)	5 (4.0)
関節周囲炎	2 (1.6)	6 (4.8)
倦怠感	2 (1.6)	4 (3.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	5 (4.0)
歯周炎	0	5 (4.0)
注射部位疼痛	0	4 (3.2)

例数 (%)

MedDRA/J ver.20.1

表 16 いずれかの群で 3%以上に発現した治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群	先行バイオ医薬品群
全体	47 (37.6)	44 (35.2)
注射部位紅斑	13 (10.4)	9 (7.2)
注射部位内出血	11 (8.8)	4 (3.2)
悪心	9 (7.2)	6 (4.8)
血中尿酸増加	8 (6.4)	11 (8.8)
血中アルカリフォスファターゼ増加	7 (5.6)	9 (7.2)
頭痛	7 (5.6)	4 (3.2)
注射部位出血	4 (3.2)	2 (1.6)
便秘	2 (1.6)	4 (3.2)

例数 (%)

MedDRA/J ver.20.1

重篤な有害事象は、本剤群 3/125 例 (2.4%)、先行バイオ医薬品群 6/125 例 (4.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群では肺炎、腸の軸捻転及び上腕骨骨折各 1 例、先行バイオ医薬品群では肺炎、乳癌、胆嚢癌/膵炎、胃癌、大腸ポリープ及び大腿骨骨折各 1 例であった。なお、後観察期終了後において、本剤群で 1 例 (肝新生物及び子宮新生物)、先行バイオ医薬品群で 1 例 (胆管炎) の重篤な有害事象が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 15/125 例 (12.0%)、先行バイオ医薬品群 11/125 例 (8.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた事象は、本剤群では悪心 4 例、頭痛及び発疹各 2 例であり、先行バイオ医薬品群では悪心及び頭痛各 2 例であった。本剤群の悪心 4 例、頭痛及び発疹各 2 例、感覚鈍麻、動悸、腹部不快感、便秘、注射部位反応、倦怠感、発熱及び血中尿酸増加各 1 例、先行バイオ医薬品群では悪心及び頭痛各 2 例、浮動性めまい、高血圧、ほてり及び筋痙縮各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は認められなかった。

免疫原性について、投与開始後に初めて抗テリパラチド抗体陽性を示した被験者は、本剤群で 0/125 例 (0%)、先行バイオ医薬品群で 1/125 例 (0.8%) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、RGB-10-001試験において、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比の94.12%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性は示されたと判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証を目的とした、骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者対象のRGB1023O31試験について、以下の検討を行った結果、主要評価項目の群間差の95%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、他の有効性評価項目でも本剤群と先行バイオ医薬品群で概ね同様な結果が得られていることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、RGB1023O31試験の主要評価項目及び同等性許容域の設定根拠について、以下のように説明している。

① 主要評価項目について

骨粗鬆症治療の真のエンドポイントは骨折の抑制であるが、代替エンドポイントとして骨密度の増加が広く用いられており、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成11年4月15日付け医薬審第742号)において、「骨量の評価は、開始時からの変化率(又は回帰に基づく傾き)による検討が妥当」とされている。本邦の診療ガイドラインでは、骨密度の測定においては、腰椎及び大腿骨近位部の2部位のDXA測定が推奨されており、腰椎のDXA測定では前後方向L1~L4又はL2~L4を測定することとされている。

以上から、RGB1023O31試験の主要評価項目をDXA測定による腰椎(L2~L4)骨密度変化率と設定した。骨密度の評価時期は、先行バイオ医薬品の国内第Ⅲ相試験(Bone 2010; 47: 493-502)を参考に「投

与期 52 週時」と設定した。

② 同等性許容域について

先行バイオ医薬品の国内第Ⅲ相試験における、先行バイオ医薬品群とプラセボ群の投与期 52 週時における腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の平均値の差は 9.78%であることを踏まえ、臨床的意義も考慮し、同等性許容域を保守的に±2.8%と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 主要評価項目以外における有効性評価結果について

申請者は、RGB1023031 試験の主な副次評価項目について、以下のように説明している。

DXA による大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度のベースラインから投与期 52 週時までの変化率は表 17 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果であった。

表 17 ベースラインから投与期 52 週時までの骨密度変化率 (FAS)

投与群	本剤群 (125 例)	先行バイオ医薬品群 (125 例)
大腿骨頸部	1.48%±4.36% (121 例)	1.40%±4.54% (124 例)
大腿骨近位部	1.31%±3.71% (121 例)	1.51%±3.96% (124 例)

平均値±SD、LOCF

腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移は、図 2 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果であった。

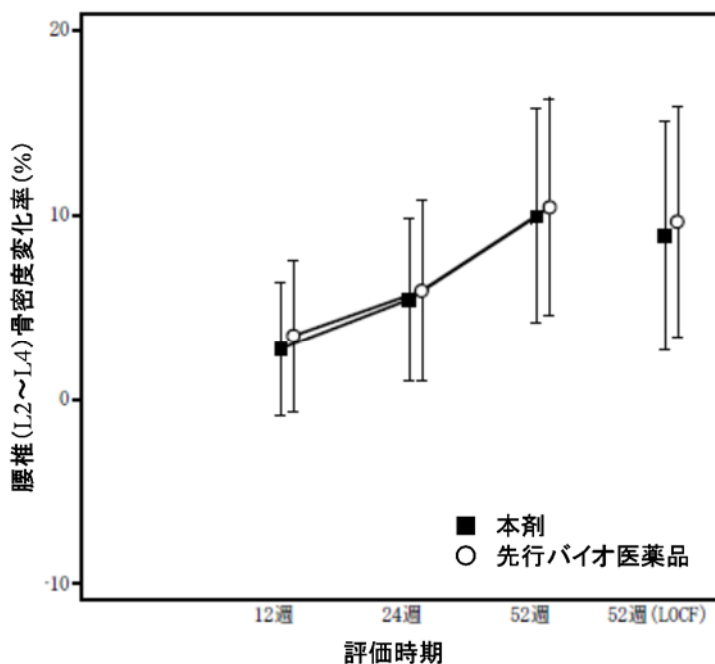


図 2 各評価時期におけるベースラインからの腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率 (平均値±SD、FAS)

また、骨代謝マーカーである血清 PINP の変化率の推移は表 18、骨折の発生状況は表 19 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果であった。

表 18 各評価時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー（血清 PINP）の変化率（FAS）

	第 4 週	第 12 週	第 24 週	第 52 週
本剤群	117.77±73.84 (120 例)	180.65±146.77 (114 例)	270.88±269.42 (108 例)	290.82±268.45 (106 例)
先行バイオ医薬品群	112.39±63.58 (120 例)	170.91±143.35 (115 例)	260.95±267.48 (114 例)	244.48±276.61 (111 例)

平均値±SD (%)

表 19 骨折の発生状況（FAS）

骨折の内容*1	本剤群		先行バイオ医薬品群	
	発生頻度 (発生日数 (%))	件数	発生頻度 (発生日数 (%))	件数
新規椎体骨折*2	1/117 (0.9)	1	1/124 (0.8)	1
既存の椎体骨折の悪化*2	0/117 (0)	0	0/124 (0)	0
脆弱性非椎体骨折	1/125 (0.8)	1	2/125 (1.6)	2
外傷性非椎体骨折	2/125 (1.6)	2	0/125 (0)	0

*1：椎体骨折については X 線写真の読影機関による判定、非椎体骨折については治験担当医師による判定

*2：新規椎体骨折及び既存の椎体骨折の悪化はいずれも脆弱性骨折

機構は、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持する結果であったと判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の点等について検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、RGB1023O31 試験において認められた安全性情報を基に、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象とした RGB1023O31 試験における有害事象の概要は表 20 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群との間に特段の差異は認められなかった。

表 20 有害事象の発現状況（RGB1023O31 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群 (125 例)	先行バイオ医薬品群 (125 例)
すべての有害事象	107 (85.6)	107 (85.6)
治験薬との因果関係が否定されないすべての有害事象	59 (47.2)	57 (45.6)
重度の有害事象	3 (2.4)	5 (4.0)
治験薬との因果関係が否定されない重度の有害事象	0	1 (0.8)
重篤な有害事象	3 (2.4)	6 (4.8)
治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	15 (12.0)	11 (8.8)
治験薬との因果関係が否定されない投与中止に至った有害事象	12 (9.6)	6 (4.8)
休薬に至った有害事象	15 (12.0)	16 (12.8)
治験薬との因果関係が否定されない休薬に至った有害事象	9 (7.2)	7 (5.6)

例数 (%)

MedDRA/J ver.20.1

先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で 5%以上高かった有害事象は、注射部位内出血（本剤群 9.6%、先行バイオ医薬品群 3.2%）であった。いずれの事象も、重症度は軽度かつ転帰は回復であり、本剤の投与継続に影響を及ぼすものではなく、両群の発現率の差異に臨床的意義はないと考える。

なお、先行バイオ医薬品の臨床試験及び製造販売後において認められている起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、本剤群及び先行バイオ医薬品群で、それぞれ 5/125 例 (4.0%) 及び 2/125 例 (1.6%)、治験薬との因果関係が否定されない有害事象は、いずれの投与群も 2/125 例 (1.6%) と投与群間で大きく異ならず、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 高カルシウム血症に関連する有害事象について

申請者は、テリパラチドの薬理作用から懸念される高カルシウム血症について、以下のように説明している。

RGB1023O31 試験における高カルシウム血症に関連する有害事象の発現率は、本剤群 1/125 例 (0.8%) であり、先行バイオ医薬品群では認められなかった。本剤群で認められた「血中カルシウム増加」の有害事象は、投与期 12 週時の血清カルシウム値が 11.3 mg/dL (投与期開始時 8.7 mg/dL) と基準値上限 (10.4 mg/dL) を超えて上昇し、治験薬との因果関係は否定されなかったが、基礎治療薬とも関連があると判断されて基礎治療薬のみが休薬された。当該事象は軽度であり、発現から約 2 カ月半後に回復した。

補正血清カルシウムの投与期開始時から各評価時期の平均変化量は、本剤群で 0.07~0.24 mg/dL、先行バイオ医薬品群で 0.05~0.26 mg/dL と両群ともに上昇が認められた。補正血清カルシウムの上昇は、基礎治療薬によるカルシウムの補給とテリパラチドの薬理作用による変動の影響と考えられたが、変動は小さく、変化量は両群で大きく異ならなかったことから、臨床的に問題となる変動ではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 免疫原性について

機構は、RGB1023O31 試験において投与開始後に初めて抗テリパラチド抗体陽性を示した被験者は、本剤群で 0/125 例 (0%)、先行バイオ医薬品群で 1/125 例 (0.8%) であったことを確認した。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、提出された試験成績より、本剤は臨床において先行バイオ医薬品と同等に使用することができると考え、先行バイオ医薬品の「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に係る効能・効果及び用法・用量と同一の本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当であると判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、申請効能・効果及び申請用法・用量で本剤の臨床試験が実施されており、現時点で、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えることから、製造販売後には、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において薬理作用等の類似性が認められ、臨床試験においても PK 及び有効性の同等性が認められたこと、安全性プロファイルについても本剤と先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、フォルテオ皮下注キット 600 µg を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 9 日

申請品目

- [販 売 名] テリパラチド BS 皮下注キット 600 µg 「モチダ」
[一 般 名] テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1] ⁴⁾
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用量・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した製造販売後の検討事項に係る機構の判断は支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) として表 21 に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切であると判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">・ ショック、意識消失、起立性低血圧・ アナフィラキシー	<ul style="list-style-type: none">・ 高カルシウム血症・ 骨肉腫・ 心臓障害	<ul style="list-style-type: none">・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">・ 該当なし		

⁴⁾ 令和元年 8 月 5 日付け薬生薬審発 0805 第 2 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	7	無作為化非盲検並行群間比較試験	無作為化評価者盲検並行群間比較試験
16	3	*2:新規椎体骨折及び既存の椎体骨折の悪化はいずれも脆弱性骨折	*2:治験担当医師によりいずれも脆弱性骨折と判定

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[用法・用量]

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]として20 μ gを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24カ月間までとすること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CEX	Cation exchange	陽イオン交換
CL/F	Apparent Clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry	二重 X 線吸収法
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	End of production cell	本培養終了後の菌体
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Forsteo、 EU 承認品	-	EU で承認されているテリパラ チド製剤
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
hPTH	Human parathyroid hormone	ヒト副甲状腺ホルモン
LOCF	Last observation carried forward	－
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
██████████ *不純物D	-	██████████ ██████████
██████ *不純物A	-	██████████ ██████████
██████ *不純物B	-	██████████ ██████████
██████ *不純物C	-	██████████ ██████████ ██████
P1NP	Procollagen type I amino-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン N-プロペ チド
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography	末梢骨定量的コンピュータ断層 撮影法
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
██████████ *不純物F	-	██████████
PTH (1-34)	-	hPTH の 1-34 番目のペプチド
██████████ *不純物I	-	██████████ ██████████
PTH-1R	Parathyroid hormone 1 receptor	副甲状腺ホルモン 1 型受容体
██████████ *不純物E	-	██████████
SD	Standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV	Ultraviolet	紫外線
V _Z /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク

YAM	Young adult mean	若年成人平均値
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構
テリパラチド	—	テリパラチド（遺伝子組換え）
フォルテオ、 国内承認品	—	本邦で承認されているテリパラ チド製剤 （フォルテオ皮下注キット 600 μg）
本剤	—	テリパラチド BS 皮下注キット 600 μg 「モチダ」
本邦の診療ガイドライン	—	骨粗鬆症の予防と治療ガイドラ イン 2015年版
本薬	—	テリパラチド（遺伝子組換え） 〔テリパラチド後続〇〕