

審査報告書

令和2年5月11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] ①アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」
②アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」
- [一般名] アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続 1]
- [申請者] 協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社
- [申請年月日] 令和元年 10 月 18 日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続 1] 20 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ又は 1 キット中にアダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続 1] 40 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（7） バイオ後続品
- [本質] アダリムマブ [アダリムマブ後続 1]（以下、アダリムマブ後続 1）は、ヒト腫瘍壊死因子 α (TNF α) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アダリムマブ後続 1 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アダリムマブ後続 1 は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。 Adalimumab [Adalimumab Biosimilar 1] (Adalimumab Biosimilar 1) is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tumor necrosis factor α (TNF α). Adalimumab Biosimilar 1 is produced in Chinese hamster ovary cells. Adalimumab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIR	NYLAWYQQKP	GKAPKLLIYA
ASTLQSGVPS	RFSGSGSGTD	FLLTISSLQP	EDVATYYCQR	YNRAPYTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSA
ITWNSGHIDY	ADSVETRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKVS
YLSTASSLDY	WGQGLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP	SNTKVDKKE	PKSCDKHTHC	PPCPPELLG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP
VLDSGGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

K

糖鎖結合：H鎖 N301

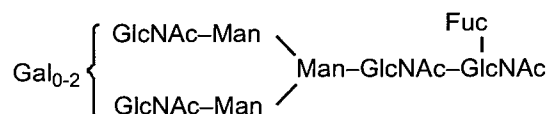
部分的プロセシング：H鎖 K451

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

主な糖鎖の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₄₄₈H₉₉₉₆N₁₇₃₂O₂₀₂₀S₄₂ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅

L鎖 C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆

分子量 : 約 148,000

[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、本品目はヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他 (以下、「ヒュミラ」と同等/同質であることが示され、本品目はヒュミラ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]

<アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」 >

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

<アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」 >

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型パーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

[用法及び用量]

<アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」 >

通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続 1] として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

<アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」>

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mgまで増量できる。

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として初回に80 mgを皮下注射し、以後2週に1回、40 mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80 mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mgまで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

腸管型ベーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80 mgに増量できる。

[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2年3月16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] ①アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」
②アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続○]
- [申請者] 協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社
- [申請年月日] 令和元年10月18日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ中にアダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続○] 20 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ又は1キット中にアダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続○] 40 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

②

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

[申請時の用法・用量]

①

通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続○] として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

②

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕として40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mgまで増量できる。

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕として初回に80 mgを皮下注射し、以後2週に1回、40 mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80 mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕として40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mgまで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

腸管型ベーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80 mgに増量できる。

[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.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
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.....	8
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.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
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	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.....	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

ス微小ウイルス試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、培養終了後の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性 マウス白血病 ウイルス	仮性狂犬病ウ イルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3型
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥17.86	≥21.15	≥12.86	≥15.33

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬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。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示される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、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	糖鎖結合部位、糖鎖結合率、単糖組成、N結合型糖鎖プロファイル、糖鎖バリエーション
生物学的性質	可溶性 TNFα 結合活性
	FcRn 結合活性
	可溶性 TNFα 中和活性、膜結合型 TNFα を標的としたアポトーシス誘導活性
	ADCC 活性、CDC 活性

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、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**及び**■**が目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*及び不純物G*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*及び不純物G*は原薬の規格及び試験方法により、不純物E*及び不純物F*は原薬並びに製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物H*、混入汚染物質（エンドトキシン、微生物、マイコプラズマ及びウイルス）及び**■**（不純物I*）、不純物J*、不純物K*及び不純物L*）が製造工程由来不純物とされた。HCP、

宿主細胞由来 DNA、不純物H*、エンドトキシン及び[]は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。ウイルス及びマイコプラズマは工程内管理により、HCP、エンドトキシン及び微生物は原薬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（ELISA 及びペプチドマップ）、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（[]及び[]）、CEX 及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、糖鎖プロファイル、生物活性（TNF α 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、審査の過程で、糖鎖プロファイルについて、[]、[]、[]及び[]を管理することとされた。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	-40 \pm 10 $^{\circ}$ C	36 カ月	プラスチック製 バッグ*
加速試験	3	5 \pm 3 $^{\circ}$ C	6 カ月	
	3	25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH	6 カ月	
苛酷試験（温度）	1	40 \pm 2 $^{\circ}$ C/75 \pm 5%RH	3 カ月	
苛酷試験（光）	1	5 \pm 3 $^{\circ}$ C、総照度 120 万 lux \cdot h、 総近紫外光 200 W \cdot h/m 2		

*: []等からなる[]のバッグ

長期保存試験及び加速試験（5 $^{\circ}$ C）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。加速試験（25 $^{\circ}$ C）では、[]における不純物M1*及び不純物M2*の増加、[]における[]と[]の合計の減少及び不純物M3*ピークの増加、[]における[]の減少及び不純物M2*の増加並びに[]における[]の減少及び[]の増加が認められた。

苛酷試験（温度）では、加速試験（25 $^{\circ}$ C）で認められた変化に加え、[]の低下傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、プラスチック製バッグを用いて、[] $^{\circ}$ Cで保存するとき、[]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、0.4 mL 中に本薬 20 mg 又は 0.8 mL 中に 40 mg を含有する薬液を針付きプラスチック製シリンジに充填し安全装置を装着したシリンジ製剤と、0.8 mL 中に本薬 40 mg を含有する薬液を充填した同シリンジにペン型注入器を取り付けたペン製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、L-グルタミン酸ナトリウム水和物、D-ソルビトール、L-メチオニン、ポリソルベート 80、希塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。なお、針付きプラスチック製シリンジは、指定管理医療機器「針付プレフィル用シリンジ」として認証されたものである（認証番号：230ABBZX00085000）。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、薬液調製、無菌ろ過、充填、組立、表示・包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXX工程とされている。

製剤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。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである。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、製法変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。（それぞれの製造方法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：XXXXXXXXXX及びXXXXXXの変更
- 製法 B から申請製法：XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの変更

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

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（ELISA）、浸透圧比、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（XXXXXXXXXX及びXXXXXX）及び CEX）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80 含量、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、生物活性（TNF α 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	シリンジ製剤 (20 mg)	3	5 \pm 3 $^{\circ}$ C	36 カ月	針付きプラスチック製シリンジ*2 及び XXXXXXXXXX ゴム製ガスケット
	シリンジ製剤 (40 mg)	3			
	ペン製剤	3			
加速試験	シリンジ製剤 (20 mg)	3	25 \pm 2 $^{\circ}$ C/ 60 \pm 5%RH	6 カ月	
	シリンジ製剤 (40 mg)	3			
	ペン製剤	3			
苛酷試験 (温度)	シリンジ製剤 (40 mg)	1	40 \pm 2 $^{\circ}$ C/ 75 \pm 5%RH	3 カ月	
	ペン製剤	1			
苛酷試験 (光)	薬液充填シリンジ (20 mg) *1	1	5 \pm 3 $^{\circ}$ C、総照度 120 万 lux \cdot h、 総近紫外光 200 W \cdot h/m 2		
	薬液充填シリンジ (40 mg) *1	1			

*1：XXXXXXXXXX又はXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX

*2：XXXXXXXXXX製の外筒、XXXXXXXXXX製の針等から構成される

長期保存試験では、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。

加速試験では、XXXXXXXXXXにおける不純物M1*及び不純物M2*の増加傾向、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXの合計の減少及び不純物M3*XXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向及び不純物M2*の増加傾向並びにXXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

苛酷試験 (温度) では、加速試験で認められた変化に加え、XXXXXXXXXXの低下傾向が認められた。

苛酷試験 (光) の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として針付きプラスチック製シリンジ及びXXXXXXXXXXゴム製ガスケットを用いて、紙箱で遮光下、凍結を避け 2 \sim 8 $^{\circ}$ C で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

• CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物 (2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照) を含む本剤の品質特性について、開発で得られた情報等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : 不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物A*、XXXXXXXXXX (不純物D*、不純物C*、不純物B* 及び XXXXXXXXXX)、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物H*、混入汚染物質 (エンドトキシン、微生物、マイコプラズマ及びウイルス)、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、性状、生物活性、同一性、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ポリソルベート 80 含量、タンパク質濃度及び pH

製剤の CQA : 不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物A*、XXXXXXXXXX (不純物D*、不純物C*、不純物B* 及び XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、タンパク質濃度、pH、浸透圧、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、外来性異物、無菌性、不溶性微粒子、同一性、性状、生物活性、XXXXXXXXXX並びに機能性

• 工程の特性解析

CQA に影響を及ぼす工程を特定した上で、当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータが特定され、これらの工程パラメータの許容範囲及び頑健性が確認された。

• 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された (目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照)。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品として国内承認品及び米国承認品を用いて、表 2 に示した試験項目に、膜結合型 TNF α 結合活性、Fc γ R 結合活性 (Fc γ R I、Fc γ R II a、Fc γ R II b、Fc γ R III a (F)、Fc γ R III a (V)、Fc γ R III b-NA1 及び Fc γ R III b-NA2)、C1q 結合親和性、製造工程由来不純物 (HCP 及び宿主細胞由来 DNA)、タンパク質濃度、不溶性異物及び不溶性微粒子を加えた評価項目により、品質特性の同等性/同質性試験が実施された。

申請者は、比較試験の結果、以下の点等において先行バイオ医薬品との差異が認められたが、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であり、高い類似性を有すると説明している。

- N 結合型糖鎖について、本剤では先行バイオ医薬品より糖鎖結合率が高かった。また、糖鎖プロファイルについて、本剤では高マンノース型糖鎖 (M5) の割合が少なく、アフコシル糖鎖 (F0) が多かった。本剤特異的に認められる糖鎖構造として、ジシアルル糖鎖 (G2F1S2) 及びアシアロアフコシル糖鎖 (G2F0) が確認された。
- サイズバリエーションについて、本剤では先行バイオ医薬品と比較して、SEC における HMWS の溶出時間に差異が認められ、共有結合性と非共有結合性の HMWS の割合が異なると考えられた。

- 電荷バリエーションについて、本剤では先行バイオ医薬品より酸性バリエーションが多く、塩基性バリエーションが少なかったが、シアリル体含量の差異及び、本剤では重鎖 C 末端のグリシン及びアミド化プロリン含量が高くリシン含量が低い等によるものと考えられた。また本剤では先行バイオ医薬品と比較してトリスルフィド含量が多かった。
- FcγRⅢ結合活性について、本剤では先行バイオ医薬品より FcγRⅢa (F) 及び FcγRⅢb-NA2 に対する解離定数が小さかった。

なお、国内承認品、米国承認品及び EU 承認品についての品質比較試験成績が提出され、先行バイオ医薬品が品質特性においていずれも同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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、また、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の間で認められた品質特性の差異について (2.4 参照)、以下の理由等から、これらの差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと説明している。

- 一部の糖鎖及び FcγRⅢ結合活性に差異が認められているが、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性及び CDC 活性は類似しており、中和活性等のその他の生物活性も類似した結果が得られていること。
- 本剤にのみ確認されたジシアリル糖鎖 (G2F1S2) 及びアシアロアフコシル糖鎖 (G2F0) は、生体内に認められる糖鎖構造であり抗原性は想定されないこと。
- HMWS の含量は、本剤及び先行バイオ医薬品のいずれにおいても十分低値に管理されていること。
- 重鎖 C 末端のアミノ酸バリエーションは、生体内の IgG に一般に認められるものであり、本剤の生物学的性質に影響を与えないこと。また、またトリスルフィドは、抗原への結合能に影響せず、トリスルフィド結合は循環血液中でジスルフィド結合に変換されることが報告されていること (Analytical Biochemistry 2010; 400: 89-98)。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に認められた差異については、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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、以下の比較検討が実施された。その結果、FcγRⅢa (F) 及び FcγRⅢb-NA2 への結合活性に差異が認められたが、その他の項目では類似性が確認された。申請者は、FcγR 結合活性に見られた差異について、ADCC 活性等の生物活性への影響は認められていないことから、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると説明している (2.4 及び 2.R.1 参照)。

- *in vitro* 試験：可溶性 TNFα 結合活性、膜結合型 TNFα 結合活性、FcγR 結合活性 (FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγRⅢa (F)、FcγRⅢa (V)、FcγRⅢb-NA1 及び FcγRⅢb-NA2)、FcRn 結合活性、

Clq 結合活性、可溶性 TNF α 中和活性、膜結合型 TNF α を標的としたアポトーシス活性、ADCC 活性及び CDC 活性

- *in vivo* 試験：ヒト TNF α トランスジェニックマウス関節炎モデルにおける関節炎抑制作用

3.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薬理作用は類似していると判断した（2.4 及び 2.R.1 参照）。

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、ヒト TNF α トランスジェニックマウス及びカニクイザル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。

マウス及びカニクイザルの血清中アダリムマブ濃度は、いずれも ECL 法（定量下限：100 ng/mL）により測定された。

4.1 反復投与（CTD 4.2.2.1）

雄性ヒト TNF α トランスジェニックマウスに本剤又は先行バイオ医薬品 1 又は 10 mg/kg を週 1 回計 5 回皮下投与したときの血清中アダリムマブ濃度は、両剤で類似していた。

4.2 反復投与（CTD 4.2.3.1）

雄性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 30 mg/kg を週 1 回計 4 回皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 雄性カニクイザルに反復皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

被験薬	例数	測定時点	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-168 h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
本剤	5	初回投与	309 \pm 20	43,900 \pm 5,100	NC	101 \pm 39
	5	4 回目投与	599 \pm 40	88,600 \pm 6,800	293 \pm 84	48 \pm 0
先行バイオ医薬品	5	初回投与	282 \pm 42	40,500 \pm 4,600	NC	77 \pm 26
	5	4 回目投与	611 \pm 84	90,000 \pm 12,500	316 \pm 123	53 \pm 11

平均値 \pm 標準偏差、NC：計算未実施

4.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皮下投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。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。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。

5.1 反復投与毒性試験

雄性カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表 6）。本剤及び先行バイオ医薬品投与群において、脾臓及びリンパ節で薬理作用に起因すると考えられる CD21 陽性細胞の減少が認められたが、毒性学的に意義のある所見はないと申請者は説明している。また、申請者は、品質及び薬理試験における本剤と先行バイオ医薬品との類似性、並びに先行バイオ医薬品の毒性試験で性特異的な毒性所見が報告されていないことを踏まえ、本剤の雌性動物を用いた非臨床安全性評価は不要と判断している。

表 6 カニクイザル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 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雄性 カニクイザル	皮下投与	4 週間 (1 回/週) + 休薬 8 週間	本剤又は 先行バイオ 医薬品	0, 30	本剤及び先行バイオ 医薬品投与群で、脾 臓及びリンパ節にお ける CD21 陽性細胞 の減少	30	4.2.3.2.1

5.2 局所刺激性試験

雄性カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（表 6）において局所刺激性が評価された。本剤投与群でのみ投与部位に細胞浸潤が認められたが、軽度かつ回復性も確認されたことから、毒性学的に意義のある所見ではないと申請者は説明している。

5.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毒性プロファイルは類似しており、本剤の毒性に問題はないと判断した。

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として、表 7 に示す試験が提出された。FKB327-006 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、FKB327-002 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、FKB327-003 試験が長期投与時の安全性及び有効性を検討する試験として位置づけられ、評価資料とされている。なお、FKB327-006 試験は、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証試験として実施された FKB327-004 試験において PK の同等性が示されなかったことを踏まえ、試験計画を FKB327-004 試験から変更の上、実施された試験である（7.R.1 参照）。

先行バイオ医薬品として、FKB327-001 試験では米国承認品及び EU 承認品が、その他の試験では米国承認品が、それぞれ使用された。

表 7 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
評価	国内	FKB327-006	本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人男性被験者	無作為化単盲検 並行群間比較試験
		FKB327-004			
	海外	FKB327-001	本剤のバイアル、シリンジ及びペン製剤の相対的生物学的利用率及び安全性の検討	健康被験者	無作為化二重盲検 並行群間比較試験
		FKB327-005		健康被験者	無作為化非盲検 並行群間比較試験
		FKB327-002		RA 患者	無作為化二重盲検 並行群間比較試験
		FKB327-003			第Ⅰ期：無作為化非盲検比較試験 第Ⅱ期：非盲検非対照試験

7.1 分析法

血清中アダリムマブ濃度は ECL 法（定量下限は 100 ng/mL）により測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、FKB327-001 試験は ECL 法（感度：本剤群 26.5 ng/mL、先行バイオ医薬品（米国承認品）群 18.9 ng/mL、先行バイオ医薬品（EU 承認品）群 28.2 ng/mL）、その他の試験は ECL 法（感度：12.64 ng/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、競合結合法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人健康成人男性被験者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1.3：FKB327-006 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 130 例（各群 65 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 の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 134 例（本剤群 66 例、先行バイオ医薬品群 68 例）のうち、治験薬が投与された 130 例（本剤群 65 例、先行バイオ医薬品群 65 例）全例が安全性解析対象集団及び 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 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比〔90%信頼区間〕は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{0-t} の統計的比較（PK 解析対象集団）

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比*	比の 90%信頼区間*
本剤	先行バイオ医薬品	C_{max}	1.03	[0.99, 1.08]
		AUC_{0-t}	1.09	[0.99, 1.21]

*：体重、年齢及び施設を共変量とした共分散分析により算出

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 9、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表9 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	C _{max} * ¹ (μg/mL)	AUC ₀₋₁ * ¹ (μg·h/mL)	AUC _{0-360 h} * ¹ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} * ¹ (μg·h/mL)	t _{1/2} * ¹ (h)
本剤	65	3.84 (19.1)	2,570 (38.5)	1,100 (21.3)	2,770* ² (40.6)	281* ² (60.8)
先行バイオ医薬品	65	3.71 (17.5)	2,350 (33.7)	1,080 (20.2)	2,550* ³ (35.9)	275* ³ (61.8)

幾何平均値 (幾何変動係数)

*1: 使用製剤のタンパク質量の補正に基づいた補正後血清中薬物濃度が用いられた、*2: n=56、*3: n=58

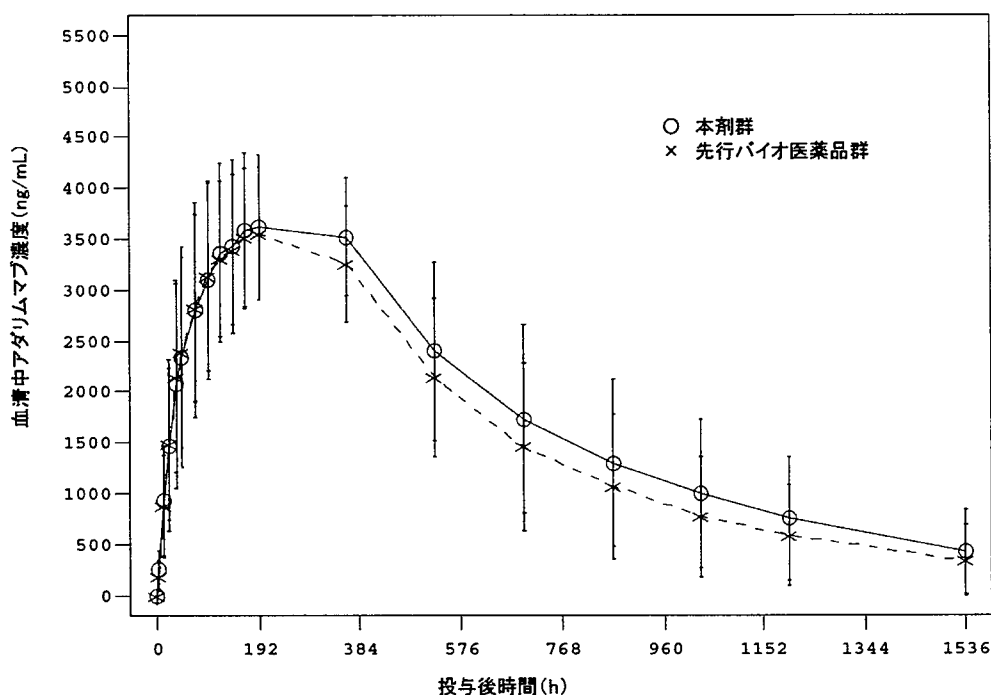


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差: PK解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 20/65 例 (30.8%) 及び先行バイオ医薬品群 31/65 例 (47.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 17/65 例 (26.2%)、先行バイオ医薬品群 26/65 例 (40.0%) に認められた。試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群に頭蓋骨骨折 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例は表 10 のとおりであった。

表 10 各測定時点における抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例 (安全性解析対象集団)

時期		本剤群 (65 例)	先行バイオ医薬品群 (65 例)
スクリーニング	抗薬物抗体陽性例	5/65 (7.7)	5/65 (7.7)
	うち、中和抗体陽性例	4/5 (80.0)	2/5 (40.0)
投与後 65 日	抗薬物抗体陽性例	65/65 (100)	65/65 (100)
	うち、中和抗体陽性例	60/65 (92.3)	57/65 (87.7)

例数 (%)

7.2.2 日本人健康成人男性被験者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : FKB327-004 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 130 例 (各群 65 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 の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 131 例 (本剤群 66 例、先行バイオ医薬品群 65 例) のうち、治験薬投与開始前に同意を撤回した 1 例を除く 130 例 (本剤群 65 例、先行バイオ医薬品群 65 例) に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び 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 C_{max} 、 AUC_{0-360h} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 11 に示すとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-360h} は事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であったが、 AUC_{0-t} は事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲に含まれなかった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 、 AUC_{0-360h} 及び AUC_{0-t} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比	比の 90%信頼区間
本剤	先行バイオ医薬品	C_{max}	1.07	[0.99, 1.16]
		AUC_{0-360h}	1.10	[1.01, 1.19]
		AUC_{0-t}	1.17	[1.05, 1.30]

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 12 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	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-360h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	65	3.92 (25.2)	1,170 (26.3)	2,540 (36.7)	2,770* ¹ (37.5)	330* ¹ (53.7)
先行バイオ医薬品	65	3.65 (29.5)	1,070 (32.2)	2,180 (41.3)	2,380* ² (41.9)	289* ² (58.2)

幾何平均値 (幾何変動係数)、*1 : n=55、*2 : n=58

安全性について、有害事象は、本剤群 25/65 例 (38.5%) 及び先行バイオ医薬品群 29/65 例 (44.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 23/65 例 (35.4%)、先行バイオ医薬品群 28/65 例 (43.1%) に認められた。試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例は表 13 のとおりであった。

表 13 各測定時点における抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例 (安全性解析対象集団)

時期		本剤群 (n=65)	先行バイオ医薬品群 (n=65)
スクリーニング	抗薬物抗体陽性例	5/65 (7.7)	3/65 (4.6)
	うち、中和抗体陽性例	1/5 (20.0)	1/3 (33.3)
投与後 65 日	抗薬物抗体陽性例	64/65 (98.5)	65/65 (100)
	うち、中和抗体陽性例	55/64 (85.9)	59/65 (90.8)

例数 (%)

7.2.3 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : FKB327-001 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康被験者 (目標症例数 180 例 (各群 60 例)) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 (米国承認品及

び EU 承認品) を単回皮下投与したときの PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 180 例 (本剤群 60 例、米国承認品群 60 例、EU 承認品群 60 例) に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び 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 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 14 に示すとおりであった。

表 14 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比*	比の 90%信頼区間*
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	1.07	[0.97, 1.18]
		$AUC_{0-\infty}$	0.98	[0.87, 1.10]
		AUC_{0-t}	1.00	[0.90, 1.11]
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	1.17	[1.06, 1.29]
		$AUC_{0-\infty}$	1.08	[0.96, 1.22]
		AUC_{0-t}	1.10	[0.99, 1.23]
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	0.91	[0.83, 1.01]
		$AUC_{0-\infty}$	0.90	[0.80, 1.01]
		AUC_{0-t}	0.91	[0.81, 1.01]

*: 分散分析により算出

なお、共分散分析¹⁾により算出した本剤と先行バイオ医薬品 (EU 承認品) の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.13 [1.03, 1.23]、1.06 [0.94, 1.18] 及び 1.08 [0.97, 1.20] であり、いずれも同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。また、共分散分析¹⁾により算出した本剤と先行バイオ医薬品 (米国承認品)、及び先行バイオ医薬品 (EU 承認品) と先行バイオ医薬品 (米国承認品) の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は、それぞれいずれも同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

安全性について、有害事象は、本剤群 35/60 例 (58.3%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 36/60 例 (60.0%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 39/60 例 (65.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 30/60 例 (50.0%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 32/60 例 (53.3%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 35/60 例 (58.3%) に認められた。重篤な有害事象は、本剤群で意識消失が 1/60 例 (1.7%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群で精神病性障害が 1/60 例 (1.7%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例は表 15 のとおりであった。

表 15 各測定時点における抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例 (安全性解析対象集団)

時期		本剤群 (n=60)	先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 (n=60)	先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 (n=60)
スクリーニング	抗薬物抗体陽性例	3/60 (5.0)	3/60 (5.0)	3/60 (5.0)
	うち、中和抗体陽性例	0/3	0/3	0/3
投与後 65 日	抗薬物抗体陽性例	41/60 (69.5)	42/60 (70.0)	44/60 (73.3)
	うち、中和抗体陽性例	35/41 (85.4)	34/42 (81.0)	36/44 (81.8)

例数 (%)

¹⁾ C_{max} は年齢、体重及び性別、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} は年齢及び体重が共変量とされた。

7.2.4 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : FKB327-005 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康被験者 (目標症例数 195 例 (各群 65 例)) を対象に、本剤のバイアル製剤、シリンジ製剤又はペン製剤を単回皮下投与したときの相対的生物学的利用率及び安全性の比較検討を目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 195 例 (バイアル製剤群 66 例、シリンジ製剤群 63 例、ペン製剤群 66 例) に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、規定量の治験薬が投与されなかった 1 例を除く 194 例 (バイアル製剤群 66 例、シリンジ製剤群 63 例、ペン製剤群 65 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 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 16 に示すとおりであった。申請者は、製剤間の差はわずかであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の結果を考慮すると、いずれの製剤を用いた場合も曝露量に大きな差はないと考えられると説明している。

表 16 本剤のバイアル、シリンジ及びペン製剤の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比	比の 90%信頼区間
シリンジ製剤	バイアル製剤	C_{max}	1.00	[0.918, 1.09]
		AUC_{0-t}	0.994	[0.877, 1.13]
		$AUC_{0-\infty}$	0.967	[0.861, 1.09]
ペン製剤	バイアル製剤	C_{max}	1.04	[0.957, 1.13]
		AUC_{0-t}	1.11	[0.976, 1.254]
		$AUC_{0-\infty}$	1.04	[0.925, 1.16]
ペン製剤	シリンジ製剤	C_{max}	1.04	[0.957, 1.13]
		AUC_{0-t}	1.11	[0.981, 1.26]
		$AUC_{0-\infty}$	1.07	[0.954, 1.20]

安全性について、有害事象は、バイアル製剤群 40/66 例 (60.6%)、シリンジ製剤群 37/63 例 (58.7%)、ペン製剤群 48/66 例 (72.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はバイアル製剤群 34/66 例 (51.5%)、シリンジ製剤群 30/63 例 (47.6%)、ペン製剤群 42/66 例 (63.6%) に認められた。ペン製剤群では他の投与群と比較して上咽頭炎及び注射部位発疹の発現割合が高かったが、臨床的に重要な差異ではないと申請者は説明している。試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

7.2.5 RA 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : FKB327-002 試験<2015 年 1 月~2016 年 7 月>)

18 歳以上の MTX で効果不十分な RA 患者²⁾ (目標症例数 680 例 (各群 340 例)) を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品との有効性及び安全性の比較検討を目的とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 12 カ国 (109 施設) で実施された。

²⁾ 事前検査の 3 カ月以上前に、ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断され、MTX が投与されている (事前検査前 3 カ月以上、かつ、事前検査前 8 週間以上は一定量 (10~25 mg/週) で投与されている) 患者で、以下の項目を満たす患者。
 ・事前検査及びベースライン検査時に、腫脹関節 6 カ所以上 (評価対象 66 関節) 及び疼痛関節 6 カ所以上 (評価対象 68 関節)
 ・事前検査時に CRP 値 10 mg/L 以上

用法・用量は、22週まで本剤³⁾又は先行バイオ医薬品 40 mg を2週に1回皮下投与することとされ、MTX (10~25 mg/週) が併用必須薬とされた。また、生物製剤によるRAの前治療(有、無)、DAS28-CRPスコア (CRP ≤ 5.1、> 5.1) 及び施設を割付因子とした動的割付が行われた。

無作為化された730例(本剤群367例、先行バイオ医薬品群363例)のうち、治験薬が1回以上投与された728例(本剤群366例、先行バイオ医薬品群362例)が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後に主要な有効性データが得られなかった7例を除く721例(本剤群363例、先行バイオ医薬品群358例)がFASとされた。FASから治験実施計画書からの重大な逸脱等が認められた82例(本剤群49例⁴⁾、先行バイオ医薬品群33例⁵⁾)を除外した639例(本剤群314例、先行バイオ医薬品群325例)がPPASとされ、FAS及びPPASが主たる有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、投与開始後24週時のACR20改善率は表17のとおりであり、ACR20改善率の群間差(%)の95%信頼区間は、FAS及びPPASのいずれにおいても事前に設定された同等性許容域(-13%~13%)の範囲内であった。

表 17 投与開始後 24 週時の ACR20 改善率 (FAS 及び PPAS)

	FAS ^{*2}		PPAS ^{*3}	
	本剤群 (363 例)	先行バイオ医薬品群 (358 例)	本剤群 (314 例)	先行バイオ医薬品群 (325 例)
ACR20 改善率 (%)	74.1 (269 例)	75.7 (271 例)	79.3 (249 例)	79.7 (259 例)
群間差 [95%信頼区間 ^{*1}]	-1.6 [-7.9, 4.7]		-0.4 [-6.7, 5.9]	

*1: Clopper-Pearson 法により算出

*2: 欠測理由により欠測の補完法が異なる計画とされた (Root Cause Imputation 法)。治験薬の有効性の欠如、有害事象 (感染症以外)、医療上の判断 (感染症以外) 及び被験者の申し出による中止の場合は Non responder imputation 法による補完が、それ以外の理由の中止の場合には Last observation carried forward 法による補完が実施された。

*3: Observed Case 法

安全性について、治験期間中の主な有害事象は表 18 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 74/366 例 (20.2%)、先行バイオ医薬品群 84/362 例 (23.2%) に認められた。

3) 申請製剤と同一の薬液を含有するバイアル製剤が使用された。

4) 内訳 (重複あり) は、主要評価の欠損 21 例、有効性評価が欠測又は不適切 13 例、有効性に関する選択除外基準違反 11 例、MTX の投与が不適切及び来院日の時期ずれ各 5 例、併用禁止薬使用 4 例、治験薬の投与が不適切 3 例、有効性・安全性に関する選択除外基準違反及び安全性に関する選択除外基準違反各 1 例であった。

5) 内訳 (重複あり) は、主要評価の欠損 17 例、有効性評価が欠測又は不適切 13 例、有効性に関する選択除外基準違反 8 例、MTX の投与が不適切 4 例、併用禁止薬使用及び来院日の時期ずれ各 3 例、治験薬の投与が不適切 1 例であった。

表 18 いずれかの群で3%以上に認められた FKB327-002 試験における主な有害事象 (安全性解析対象集団)

器官区分・事象名	本剤群 (366 例)	先行バイオ医薬品群 (362 例)
全有害事象	203 (55.5)	223 (61.6)
感染症及び寄生虫症		
上咽頭炎	26 (7.1)	29 (8.0)
尿路感染	17 (4.6)	11 (3.0)
上気道感染	13 (3.6)	18 (5.0)
気管支炎	4 (1.1)	14 (3.9)
代謝及び栄養障害		
高コレステロール血症	15 (4.1)	11 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
RA	12 (3.3)	9 (2.5)
胃腸障害		
下痢	11 (3.0)	13 (3.6)
血管障害		
高血圧	7 (1.9)	14 (3.9)

MedDRA/J ver.21.0

例数 (%)

死亡は、本剤群で 1/366 例 (0.3%) に認められ、死因は播種性結核であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群で 15/366 例 (4.1%)、先行バイオ医薬品群で 19/362 例 (5.2%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎 4 例、先行バイオ医薬品群で肺結核及び股関節部骨折各 2 例であった。このうち、本剤群の肺炎 4 例、先行バイオ医薬品群の肺結核 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群で 14/366 例 (3.8%)、先行バイオ医薬品群で 10/362 例 (2.8%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群で潜伏結核、肺炎及び結核菌検査陽性各 2 例、先行バイオ医薬品群で肺結核 2 例、潜伏結核 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、申請者は結核について、潜伏結核が本剤群でより多く認められているものの (本剤群 8/366 例 (2.2%) 及び先行バイオ医薬品群 4/362 例 (1.1%))、活動性結核は本剤群で播種性結核 1 例、先行バイオ医薬品群で肺結核 2 例及び播種性結核 1 例であったことから、潜伏結核の発現率の差異は薬剤の本質的な違いを反映したものではないと説明している。

免疫原性について、抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例は、表 19 のとおりであった。

表 19 FKB327-002 試験における抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例 (安全性解析対象集団)

時期		本剤群	先行バイオ医薬品群
投与前	抗薬物抗体陽性例	16/365 (4.4)	20/361 (5.5)
	うち、中和抗体陽性例	10/16 (62.5)	16/20 (80.0)
24 週	抗薬物抗体陽性例	212/339 (62.5)	201/337 (59.6)
	うち、中和抗体陽性例	209/212 (98.6)	200/201 (99.5)

例数 (%)

7.2.6 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相長期投与試験 (CTD 5.3.5.1-2 : FKB327-003 試験<2015 年 6 月 ~2018 年 1 月>)

FKB327-002 試験において、治験担当医師により臨床的な反応が認められたと判断され、治験に参加継続の意思を確認できた患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的

とした非盲検試験が、海外 11 カ国（92 施設）で実施された。本試験では、FKB327-002 試験における各群が再度無作為化され、継続投与群と切替え群がそれぞれ 2:1 となるように割り付けられ、本剤又は先行バイオ医薬品が投与される第 I 期（30 週間）と、第 I 期終了後全例に本剤が投与される第 II 期（50 週間）の構成で実施された（図 2）。

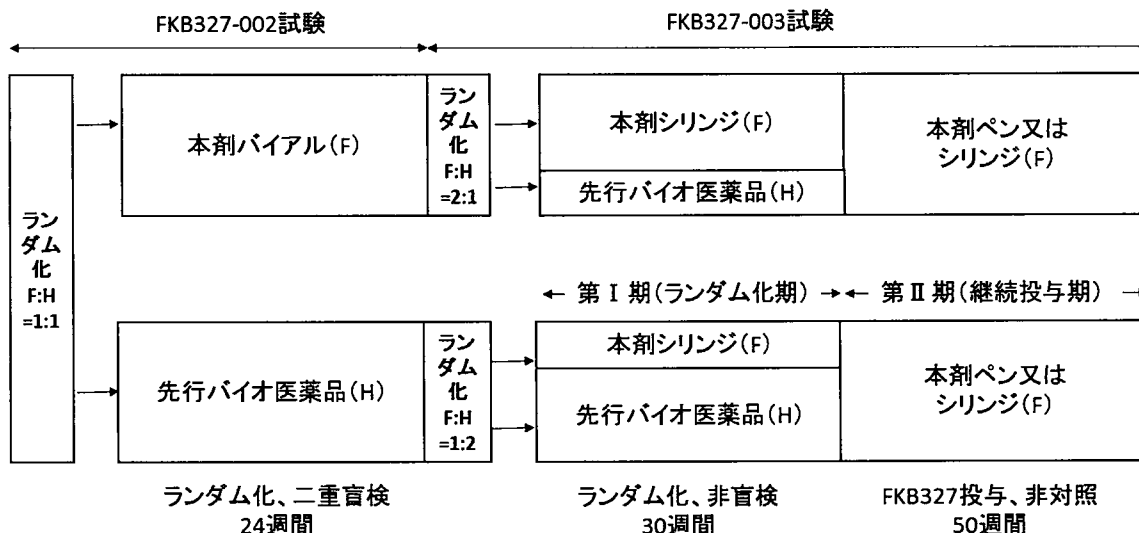


図 2 FKB327-002 試験及び FKB327-003 試験の試験デザイン

用法・用量は、第 I 期においては本剤又は先行バイオ医薬品 40 mg を、第 II 期においては本剤 40 mg を 2 週に 1 回皮下投与することとされた。本剤はシリンジ製剤が用いられたが、第 II 期ではペン製剤の使用が許可された国⁶⁾ ではペン製剤が使用された。

FKB327-002 試験を完了した 661 例のうち 645 例（本剤群 324 例、先行バイオ医薬品群 321 例）が登録され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。第 I 期を完了した 572 例が第 II 期に移行し、515 例が第 II 期を完了した⁷⁾（表 20）。

表 20 FKB327-003 試験の患者の内訳

	F-F 群 (216 例)	F-H 群 (108 例)	H-F 群 (108 例)	H-H 群 (213 例)
第 I 期を完了した患者数	189 (87.5)	100 (92.6)	93 (86.1)	190 (89.2)
第 I 期中止した患者数	27 (12.5)	8 (7.4)	15 (13.9)	23 (10.8)
第 II 期を完了した患者数*	174 (92.1)	88 (88.0)	81 (87.1)	172 (90.5)
第 II 期中止した患者数*	15 (7.9)	12 (12.0)	12 (12.9)	18 (9.5)
ペン製剤を使用した患者数*	165 (87.3)	91 (91.0)	83 (89.2)	168 (88.4)

例数 (%), *: 第 I 期を完了した患者を 100%とした割合

安全性について、第 I 期において、有害事象は、F-F 群で 103/216 例 (47.7%)、F-H 群で 59/108 例 (54.6%)、H-F 群で 59/108 例 (54.6%)、H-H 群で 117/213 例 (54.9%) に認められた。第 I 期にいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであった。

⁶⁾ 米国以外。米国ではシリンジ製剤が使用された。

⁷⁾ F-F 群：FKB327-002 試験で本剤が投与され、FKB327-003 試験（第 I 期）で本剤が投与された患者
 F-H 群：FKB327-002 試験で本剤が投与され、FKB327-003 試験（第 I 期）で先行バイオ医薬品が投与された患者
 H-F 群：FKB327-002 試験で先行バイオ医薬品が投与され、FKB327-003 試験（第 I 期）で本剤が投与された患者
 H-H 群：FKB327-002 試験で先行バイオ医薬品が投与され、FKB327-003 試験（第 I 期）で先行バイオ医薬品が投与された患者
 なお、FKB327-003 試験（第 II 期）では、全例に本剤が投与された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、F-F 群で 39/216 例 (18.1%)、F-H 群で 21/108 例 (19.4%)、H-F 群で 27/108 例 (25.0%)、H-H 群で 49/213 例 (23.0%) に認められた。

表 21 第 I 期にいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

器官区分・事象名	F-F 群 (216 例)	F-H 群 (108 例)	H-F 群 (108 例)	H-H 群 (213 例)
全有害事象	103 (47.7)	59 (54.6)	59 (54.6)	117 (54.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
RA	12 (5.6)	7 (6.5)	5 (4.6)	8 (3.8)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	10 (4.6)	3 (2.8)	2 (1.9)	11 (5.2)
上咽頭炎	7 (3.2)	9 (8.3)	6 (5.6)	13 (6.1)
上気道感染	3 (1.4)	2 (1.9)	3 (2.8)	7 (3.3)
潜伏結核	3 (1.4)	0	4 (3.7)	4 (1.9)
臨床検査				
結核菌群検査陽性	7 (3.2)	2 (1.9)	2 (1.9)	6 (2.8)

MedDRA/J ver.21.0

例数 (%)

死亡は、H-F 群で 1/108 例 (0.9%)、H-H 群で 1/213 例 (0.5%) に認められ、死因は H-F 群は突然死、H-H 群は脳血管発作であった。このうち、H-F 群の突然死は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、F-F 群で 5/216 例 (2.3%)、F-H 群で 7/108 例 (6.5%)、H-F 群で 5/108 例 (4.6%)、H-H 群で 7/213 例 (3.3%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

投与中止に至った有害事象は、F-F 群で 10/216 例 (4.6%)、H-F 群で 4/108 例 (3.7%)、H-H 群で 11/213 例 (5.2%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、F-F 群で潜伏結核及び結核菌群検査陽性各 2 例、H-H 群で結核菌群検査陽性 3 例、潜伏結核、肺炎及び RA 各 2 例であった。このうち、H-H 群における結核菌群検査陽性 3 例、肺炎及び潜伏結核各 2 例、RA 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

第 II 期において、有害事象は F-F 群で 114/189 例 (60.3%)、F-H 群で 61/100 例 (61.0%)、H-F 群で 51/93 例 (54.8%)、H-H 群で 114/190 例 (60.0%) に認められた。第 II 期の主な有害事象は表 22 のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、F-F 群で 43/189 例 (22.8%)、F-H 群で 24/100 例 (24.0%)、H-F 群で 22/93 例 (23.7%)、H-H 群で 37/190 例 (19.5%) に認められた。

表 22 第Ⅱ期にいずれかの群で3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官区分・事象名	F-F 群 (189 例)	F-H 群 (100 例)	H-F 群 (93 例)	H-H 群 (190 例)
全有害事象	114 (60.3)	61 (61.0)	51 (54.8)	114 (60.0)
感染症及び寄生虫症				
上咽頭炎	23 (12.2)	8 (8.0)	11 (11.8)	18 (9.5)
上気道感染	14 (7.4)	1 (1.0)	3 (3.2)	6 (3.2)
尿路感染	9 (4.8)	3 (3.0)	5 (5.4)	7 (3.7)
気管支炎	5 (2.6)	3 (3.0)	5 (5.4)	8 (4.2)
咽頭炎	5 (2.6)	2 (2.0)	6 (6.5)	4 (2.1)
肺炎	0	2 (2.0)	3 (3.2)	2 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
RA	7 (3.7)	6 (6.0)	4 (4.3)	8 (4.2)
背部痛	7 (3.7)	2 (2.0)	0	4 (2.1)
関節痛	0	3 (3.0)	0	2 (1.1)
変形性関節症	0	3 (3.0)	1 (1.1)	0
臨床検査				
C-反応性蛋白増加	0	4 (4.0)	0	4 (2.1)
神経系障害				
頭痛	7 (3.7)	2 (2.0)	1 (1.1)	8 (4.2)
坐骨神経痛	1 (0.5)	3 (3.0)	0	1 (0.5)
代謝及び栄養障害				
脂質異常症	3 (1.6)	4 (4.0)	0	1 (0.5)
血管障害				
高血圧	2 (1.1)	2 (2.0)	3 (3.2)	1 (0.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	1 (0.5)	4 (4.0)	0	6 (3.2)

MedDRA/J ver.21.0

例数 (%)

死亡は、H-F 群で 1/93 例 (1.1%)、H-H 群で 1/190 例 (0.5%) に認められ、死因は、H-F 群で肺炎／敗血症、H-H 群は死亡であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、F-F 群で 8/189 例 (4.2%)、F-H 群で 8/100 例 (8.0%)、H-F 群で 6/93 例 (6.5%)、H-H 群で 11/190 例 (5.8%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (H-F 群で 2 例、F-H 群で 1 例、H-H 群で 1 例) であり、このうちの H-F 群及び H-H 群の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、F-F 群で 4/189 例 (2.1%)、F-H 群で 5/100 例 (5.0%)、H-F 群で 6/93 例 (6.5%)、H-H 群で 10/190 例 (5.3%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、H-H 群で認められた帯状疱疹 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例は、表 23 のとおりであった。

表 23 FKB327-003 試験における抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例（安全性解析対象集団）

時期		F-F 群	F-H 群	H-F 群	H-H 群
開始時	抗薬物抗体陽性例	133/216 (61.6)	69/108 (63.9)	67/108 (62.0)	123/212 (58.0)
	うち、中和抗体陽性例	132/133 (99.2)	67/69 (97.1)	67/67 (100)	122/123 (99.2)
第Ⅰ期終了時 (30 週)	抗薬物抗体陽性例	97/187 (51.9)	61/100 (61.0)	42/93 (45.2)	98/190 (51.6)
	うち、中和抗体陽性例	97/97 (100)	60/61 (98.4)	42/42 (100)	96/98 (98.0)
第Ⅱ期終了時 (80 週)	抗薬物抗体陽性例	91/173 (52.6)	48/87 (55.2)	37/80 (46.3)	72/170 (42.4)
	うち、中和抗体陽性例	91/91 (100)	48/48 (100)	37/37 (100)	71/72 (98.6)

例数 (%)

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

FKB327-004 試験において、主要評価項目とされた C_{max} 、 AUC_{0-360h} 及び AUC_{0-t} のうち、 AUC_{0-t} は事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲に含まれなかった一方で、その後実施された FKB327-006 試験においては、主要評価項目とされた C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった (7.2.1 及び 7.2.2 参照)。

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について、以下のように説明している。

以下の理由等から、FKB327-004 試験において、 AUC_{0-t} が事前に設定した同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲に含まれなかったと考えられた。

- 本剤群と比較して先行バイオ医薬品群において抗薬物抗体の抗体価が高い傾向が認められたこと (FKB327-004 試験における投与後 65 日の抗薬物抗体の抗体価の中央値：本剤群 480、先行バイオ医薬品群 800) により、先行バイオ医薬品群において薬物濃度が低い傾向となったこと。なお、抗薬物抗体の抗体価を共変量とした共分散分析により算出した AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は 1.11 [1.01, 1.22] であり、同等性許容域の範囲内であった。両群間の抗薬物抗体の発現状況の差異は、被験者の免疫学的背景の差異に起因する可能性がある。
- 本剤群と先行バイオ医薬品群との間で、被験者背景 (体重及び年齢) にわずかな差異が認められたこと。なお、体重及び年齢を共変量とした共分散分析により算出した AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は 1.15 [1.04, 1.28] であり、主たる解析方法である分散分析により算出した AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] (1.17 [1.05, 1.30]) と比較して、両群間の差がわずかに小さくなった。

上記の理由に対し、被験者の免疫学的背景を事前に予測することは困難であることを踏まえ、PK の同等性評価に影響を及ぼす要因のばらつきを低減するためにとり得る対応として、FKB327-004 試験から下記の点等を変更し、FKB327-006 試験を実施した。

- 投与部位を腹部から大腿部へと変更した⁸⁾。
- 体重、年齢及び施設を共変量とする共分散分析を主たる解析方法に設定した。
- 治験薬のタンパク質量により補正した血清中薬物濃度を用いて PK パラメータを算出した。

その結果、FKB327-006 試験において、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも事前に設定した同等性許容域 (0.80~1.25) 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。

機構は申請者の説明を了承した。

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、以下に示す検討の結果、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 対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、FKB327-002 試験の①対象疾患及び主要評価項目、②同等性許容域の設定根拠について、そ

⁸⁾ FKB327-005 試験において、アダリムマブの血清中への移行割合が、腹部投与時よりも大腿部投与時の方が高く、また、PK パラメータの個体間変動が小さい項目が比較的多かった。

れぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患及び主要評価項目

先行バイオ医薬品の有している効能・効果のうち、RA では、プラセボを対象とした複数の臨床試験でアダリムマブが高い臨床改善効果を示すことが確認されていることから設定した。RA においては、ACR20 改善率評価が標準的な有効性評価指標として確立している。その評価時期については、MTX を併用している中等度から重度の RA 患者を対象とした先行バイオ医薬品のプラセボ対照試験（Arthritis Rheum 2004; 50: 1400-11、N Engl J Med 2012; 367: 508-19 等）において投与開始後 24 週で評価がなされていること、ACR20 到達被験者の割合が最大に達する時期での有効性の同等性評価が適切であると考えたこと、「抗リウマチ薬の臨床評価に関するガイドライン」（平成 18 年 2 月 17 日付け薬食審査発第 0217001 号）等の国内外のガイドラインにおいて有効性の評価時期として 3～6 カ月が推奨されていること等を踏まえ、有効性及び安全性を評価できる時期として、投与開始後 24 週が適切と考えた。

以上を踏まえ、対象疾患を RA、有効性の主要評価項目を投与開始後 24 週時点の ACR20 改善率とした。

② 同等性許容域

メタアナリシスから先行バイオ医薬品群とプラセボ群の群間差を推定した結果、投与開始後 24 週時点での ACR20 改善率の群間差の推定値の 95%信頼区間の下限が 26.0%であったことから、その 50%を担保する値として-13%～13%を同等性許容域として設定した。

機構は、対象疾患及び主要評価項目並びに同等性許容域についての申請者の説明を了承した。なお、先行バイオ医薬品の添付文書において、ヒュミラによる治療反応は通常投与開始 12 週以内に得られるとされていることから、投与開始後 12 週時点における有効性についても副次的に評価することが重要と考える。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

FKB327-002 試験における主要評価項目である投与開始後 24 週時の ACR20 改善率について、有効性解析対象集団である FAS 及び PPAS において、本剤群と先行バイオ医薬品群の ACR20 改善率の群間差の 95%信頼区間は、いずれも事前に設定された同等性許容域の範囲内であった（7.2.5 表 17 参照）。感度分析として、Non-Responder Imputation 法により欠測を補完した結果を確認したところ、FAS における本剤群と先行バイオ医薬品群の ACR20 改善率の群間差 [95%信頼区間] は-1.8 [-8.3, 4.6] (%) であり、Root Cause Imputation 法における結果と同様であった。

また、機構は、FAS における投与開始後 12 週時の ACR20 改善率（Root Cause Imputation 法により補完）は、本剤群で 68.6%（249/363 例）、先行バイオ医薬品群で 70.4%（252/358 例）、群間差 [95%信頼区間] は-1.8 [-8.5, 4.9] (%) であり、両群で同様であることを確認した。

申請者は、FKB327-002 試験及び FKB327-003 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。

FKB327-002 試験の主な副次評価項目について、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の推移は図 3 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様であった。

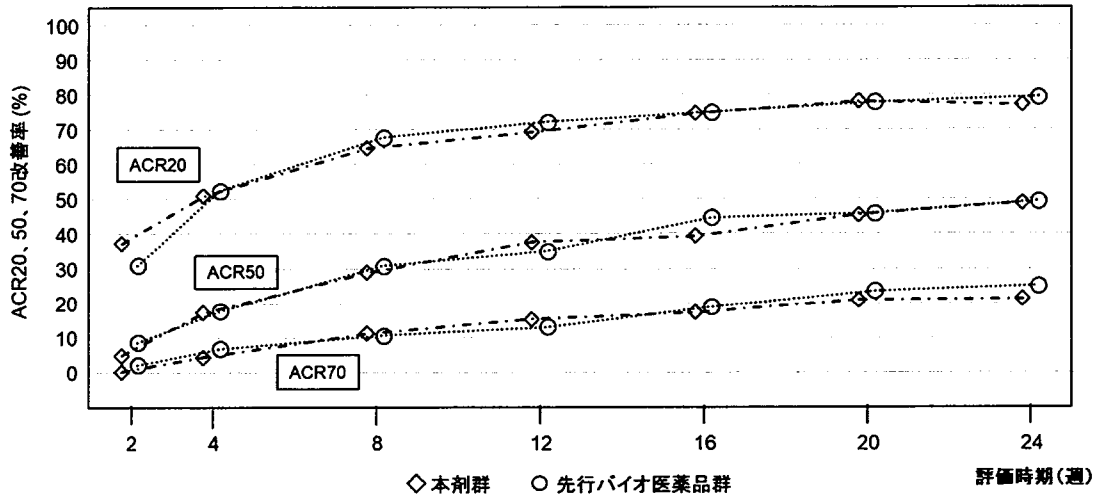


図3 ACR20、ACR50及びACR70改善率の推移 (FKB327-002 試験: FAS)

FASにおけるDAS28-CRPの推移は図4のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様であった。また、投与開始後24週時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量及びDAS28-CRPに基づく寛解達成率は、表24及び表25のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様であった。

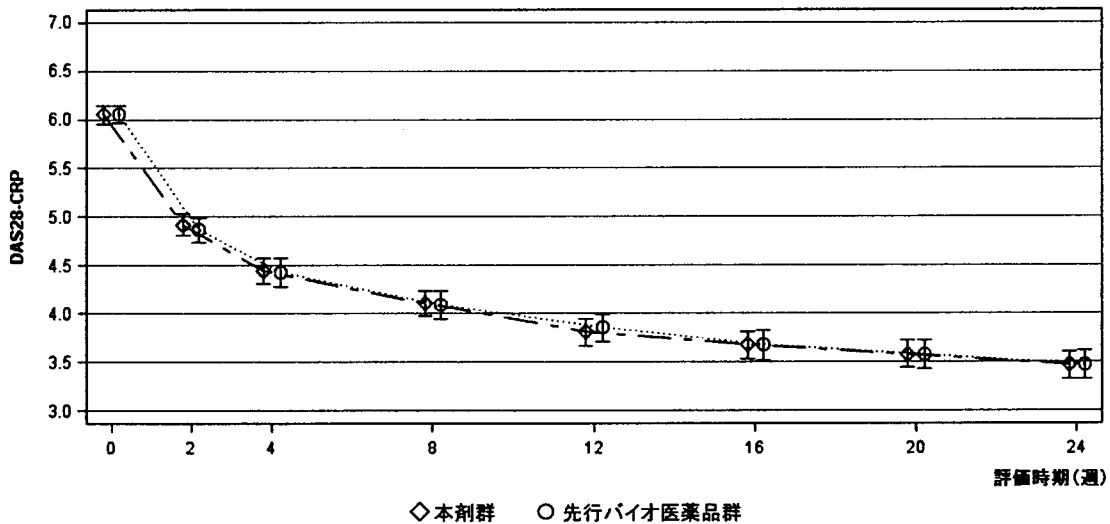


図4 DAS28-CRPの推移 (FKB327-002 試験、最小二乗平均値⁹⁾ ±95%信頼区間): FAS

表24 投与開始後24週時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群 (339例)	先行バイオ医薬品群 (339例)
DAS28-CRP	-2.63 [-2.77, -2.49]	-2.64 [-2.78, -2.50]
群間差* [95%信頼区間]	0.01 [-0.16, 0.18]	

最小二乗平均⁹⁾ [95%信頼区間]

*: 本剤群の変化量 - 先行バイオ医薬品群の変化量

⁹⁾ RAに対する過去の生物製剤の使用、地域、ベースライン時のDAS28-CRPスコア、週、投与群及び週×投与群の交互作用に対し固定効果項、被験者に対して変量効果項、時点間に無構造の共分散行列を仮定した反復測定解析モデル

表 25 投与開始後 12 及び 24 週時における DAS28-CRP に基づく寛解達成率 (FAS)

	評価時期 (週)	本剤群	先行バイオ医薬品群
DAS28-CRP	12	20.2 (71/351)	19.4 (66/340)
	24	28.8 (98/340)	29.5 (100/339)

% (例数)

FKB327-003 試験において、DAS28-CRP の推移は表 26 のとおりであり、群間で同様に推移した。

表 26 DAS28-CRP の推移 (FKB327-003 試験 : FAS)

評価時期	F-F 群	F-H 群	H-F 群	H-H 群
FKB327-002 試験開始時	6.02±0.915 (215)	6.12±0.910 (107)	5.99±0.860 (108)	6.11±0.859 (213)
FKB327-003 試験開始時 (0 週)	3.46±1.293 (215)	3.49±1.308 (108)	3.65±1.349 (108)	3.36±1.318 (213)
第 I 期終了時 (30 週)	3.04±1.237 (183)	3.28±1.385 (99)	3.20±1.247 (92)	3.13±1.239 (189)
第 II 期終了時 (80 週)	2.98±1.303 (172)	3.09±1.314 (88)	3.25±1.217 (81)	3.06±1.275 (170)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績について、以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた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の比較について

申請者は、試験で認められた安全性情報に基づき、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。

FKB327-002 試験における有害事象の概要は表 27 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群間に特段の差異は認められなかった。

表 27 有害事象の発現状況 (FKB327-002 試験 : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (366 例)	先行バイオ医薬品群 (362 例)
全有害事象	203 (55.5)	223 (61.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	74 (20.2)	84 (23.2)
死亡	1 (0.3)	0
重篤な有害事象	15 (4.1)	19 (5.2)
投与中止に至った有害事象	14 (3.8)	10 (2.8)

例数 (%)

長期投与時の安全性について、FKB327-003 試験 (第 I 期及び第 II 期) の各投与群における有害事象の発現状況は表 28 のとおりであった。本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の有害事象の発現状況に大きな差異はなく、本剤と先行バイオ医薬品の切替えに連動した有害事象の発現状況の大きな変動もなかった。なお、本剤のシリンジ製剤使用時 (第 I 期) とペン製剤使用時 (第 II 期 (米国を除く)) の有害事象の発現状況についても、大きな差異は認められなかった。

表 28 FKB327-003 試験における有害事象の発現状況

	第 I 期				第 II 期			
	F-F 群 (216 例)	F-H 群 (108 例)	H-F 群 (108 例)	H-H 群 (213 例)	F-F 群 (189 例)	F-H 群 (100 例)	H-F 群 (93 例)	H-H 群 (190 例)
全有害事象	103 (47.7)	59 (54.6)	59 (54.6)	117 (54.9)	114 (60.3)	61 (61.0)	51 (54.8)	114 (60.0)
治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	39 (18.1)	21 (19.4)	27 (25.0)	49 (23.0)	43 (22.8)	24 (24.0)	22 (23.7)	37 (19.5)
死亡	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
重篤な有害事象	5 (2.3)	7 (6.5)	5 (4.6)	7 (3.3)	8 (4.2)	8 (8.0)	6 (6.5)	11 (5.8)
投与中止に至っ た有害事象	10 (4.6)	0	4 (3.7)	11 (5.2)	4 (2.1)	5 (5.0)	6 (6.5)	10 (5.3)

例数 (%)

以上を踏まえ、本剤群と先行バイオ医薬品群の安全性のプロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、抗薬物抗体の発現について、以下の点等を踏まえると、先行バイオ医薬品と明確な差があるとはいえず、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

- 健康成人を対象として実施された FKB327-004 試験及び FKB327-006 試験において、FKB327-004 試験では本剤群と比較して、先行バイオ医薬品群において抗薬物抗体の抗体価が高値を示す傾向が認められたものの、FKB327-006 試験で同様の傾向は認められていないことから¹⁰⁾、FKB327-004 試験で認められた免疫原性の差異はばらつきの範囲であると考えられること。
- MTX 併用下の RA 患者に本剤又は先行バイオ医薬品が投与された FKB327-002 試験及び FKB327-003 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合は類似していること。また、本剤と先行バイオ医薬品の切替え時にも、中和抗体の発現に大きな変化は認められないこと (7.2.5 表 19 及び 7.2.6 表 23 参照)。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」、「既存治療で効果不十分な下記疾患 「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬」、「強直性脊椎炎」、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」、「腸管型ベーチェット病」」及び「中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、各効能・効果における用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、以下の点等を考慮すると、本剤においても、申請効能・効果のいずれに対しても先行バイオ医薬品と同様の有効性が期待されることから、臨床試験では RA における関節の構造的損傷の防止に係る有効性の同等性評価は実施しておらず、RA 以外の疾患を対象とした臨床試験は実施していないも

¹⁰⁾ FKB327-004 試験及び FKB327-006 試験における投与後 65 日の抗薬物抗体の抗体価の中央値（本剤群／先行バイオ医薬品群）はそれぞれ 480/800 及び 1280/800 であった

の、本剤について申請効能・効果及び用法・用量を取得することが可能と考える旨を説明している。

- いずれの疾患においても、TNF α が病態形成に重要であることが確認されていること。
- アダリムマブの作用機序は、Fab 領域を介した可溶性 TNF α の阻害作用に加え、膜結合型 TNF α を標的としたアポトーシスの誘導作用、Fc 領域を介した ADCC 活性及び CDC 活性等によると考えられている (Pharmacology & Therapeutics 2008; 117: 244-79、Rheumatology 2010; 49: 1215-28 等)。本剤と先行バイオ医薬品は品質の類似性が確認されており、これらの薬理作用も同等であることが生物活性に関する比較試験 (2.4 及び 2.R.1 参照) 等で確認されていること。
- FKB327-006 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性が確認されていること。
- FKB327-002 試験及び FKB327-003 試験において、MTX で効果不十分な RA 患者において本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示されていること。また、安全性についても明確な差異はないこと。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(令和 2 年 2 月 4 日付け薬生薬審発 0204 第 1 号) に基づき、申請のとおり効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、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が、申請効能・効果のうち、FKB327-002 試験及び FKB327-003 試験の対象以外に本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性に係る情報を収集することが重要と考える。

製造販売後調査等の計画の詳細に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

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 5.3.3.1.3) 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、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められ、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについても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、ヒュミラ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2年5月7日

申請品目

- [販売名] ①アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」
②アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続1]¹¹⁾
- [申請者] 協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社
- [申請年月日] 令和元年10月18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、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、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 薬物動態の同等性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の薬物動態の同等性に関する機構の判断について、専門委員から、支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- FKB327-006 試験において、単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は事前に設定した同等性許容域に含まれたものの、先行バイオ医薬品と比較して、本剤では消失相における血中薬物濃度が高い傾向にあることから(審査報告(1) 7.2.1 図1 参照)、反復投与時の蓄積の差異の有無について確認する必要がある。

機構は、FKB327-002 試験及び FKB327-003 試験において、RA 患者に本剤又は先行バイオ医薬品 40 mg を2週間隔で投与した際のトラフ濃度に明確な差異はなく、反復投与に伴う蓄積には差異が認められない旨を説明し、専門委員は了承した。

¹¹⁾ 令和2年4月23日付け薬生薬審発 0423 第6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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、本剤の製造販売後調査等に関して、申請効能・効果のうち、FKB327-002 試験及び FKB327-003 試験の対象以外に臨床試験は実施されていないことから、臨床使用実態下における本剤の安全性に係る情報については広く収集する必要があると考え、申請者に製造販売後調査等に関する計画を提示するよう求めた。

申請者は、本剤の製造販売後調査等の計画について、以下のとおり説明した。

本剤の安全性について、「重篤な感染症」を調査項目とし、発現頻度を先行バイオ医薬品と比較する製造販売後データベース調査を実施する。対象疾患は、「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を除く申請効能・効果とする。なお、上記の項目以外の本剤の安全性プロファイルについても、当該調査において探索的に検討を行い、懸念すべき事項が認められた場合には、医薬品安全性監視活動の内容を見直すこととする。

機構は、申請者の計画は受入れ可能と判断し、専門協議においても機構の判断は支持されたことから、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表 29 に示す安全性検討事項を設定すること、また表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することは適切であると判断した。

表 29 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"> 重篤な感染症 B 型肝炎の再活性化 結核 脱髄疾患 ループス様症候群 重篤なアレルギー反応 間質性肺炎 重篤な血液障害 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 乾癬の悪化及び新規発現 サルコイドーシスの悪化 免疫原性 腸管狭窄（クローン病の場合） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後データベース調査（重篤な感染症） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 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に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

<アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」 >

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

<アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」>

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に
限る）

[用法及び用量]

<アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」>

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場
合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

<アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」>

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として 40 mg を 2 週に 1 回、
皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として初回に 80 mg を皮下注
射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量で
きる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として 40 mg を 2 週に 1 回、
皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場
合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

腸管型ベーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として初回に 160 mg を、初回
投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射す
る。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80 mgに増量できる。

[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
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20 改善率 ACR50 改善率 ACR70 改善率	American college of rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
ADCC	Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
C1q	Complement 1, q subcomponent	—
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CEX	Cation exchange-high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
DAS28	Disease activity score 28	28 関節に基づく疾患活動性スコア
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
EU 承認品	—	EU で承認されているアダリムマブ製剤の先行バイオ医薬品 (Humira)
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HCP	Host cell protein	宿主由来タンパク質
HMWS	High molecular weight species	高分子量種
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
██████	████████████████████	██████████
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
██████	████████████████████	██████████
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPAS	Per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した対象集団
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SEC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アダリムマブ	—	アダリムマブ (遺伝子組換え)

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているアダリムマブ製剤の先行バイオ医薬品（ヒュミラ）
ヒュミラ	—	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他
米国承認品	—	米国で承認されているアダリムマブ製剤の先行バイオ医薬品（Humira）
本剤	—	アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」 他
本薬	—	アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続○]