

## 審査報告書

令和2年11月20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 「第一三共」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「第一三共」、③同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2]
- [申請者] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 令和2年2月21日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ (0.4 mL) 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2] 20 mg を含有する注射剤
- ②1 シリンジ (0.8 mL) 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2] 40 mg を含有する注射剤
- ③1 キット (0.8 mL) 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2] 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 (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2] (以下、アダリムマブ後続2) は、ヒト腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 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2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2は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖 ( $\gamma$ 1鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 ( $\kappa$ 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 2] (Adalimumab Biosimilar 2) is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Adalimumab Biosimilar 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Adalimumab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -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	FTLTISLQP	EDVATYYCQR	YNRAPYTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSA
ITWNSGHIDY	ADSVEGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKVS
YLSTASSLDY	WGQGLTIVTS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFFPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPPP
VLDSGDSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

K

糖鎖結合：H鎖 N301

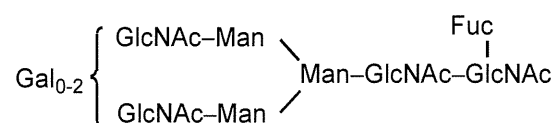
部分的プロセッシング：H鎖 K451

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

## 主な糖鎖構造の推定構造



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 :  $\text{C}_{6448}\text{H}_{9996}\text{N}_{1732}\text{O}_{2020}\text{S}_{42}$  (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖  $\text{C}_{2197}\text{H}_{3396}\text{N}_{584}\text{O}_{678}\text{S}_{15}$

L鎖  $\text{C}_{1027}\text{H}_{1606}\text{N}_{282}\text{O}_{332}\text{S}_6$

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 「第一三共」 >

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 「第一三共」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」 >

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

### [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 「第一三共」 >

通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2] 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 「第一三共」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」>

#### 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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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。

#### [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8月31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 「第一三共」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「第一三共」、③同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」
- [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] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 令和2年2月21日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ (0.4 mL) 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 (0.8 mL) 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
- ③1 キット (0.8 mL) 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

②③

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

## [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。

## ②③

### 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。

## [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 .....	9
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
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 .....	27
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	27

## [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

アダリムマブは、Knoll社（現AbbVie社（米国））により創製されたヒトTNF $\alpha$ に対するヒト型IgG1モノクローナル抗体である。本邦では、ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLが2008年4月に「関節リウマチ（既存治療効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として承認されて以降、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、若年性特発性関節炎等に関する効能・効果で承認されている。現在、ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL他計5規格が上市されている。

本剤は、Amgen社（米国）により創製され、本邦では、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申請者がAmgen社と共同で開発を行い、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間及び特許を踏まえ、「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」及び「腸管型ベーチェット病」」を効能・効果として申請に至った。2020年7月現在、米国及びEUを含む57の国又は地域で承認されている。

## 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

アダリムマブを分析して得られたアミノ酸配列情報に基づき合成された重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の遺伝子断片を、それぞれ重鎖又は軽鎖定常領域を有する発現ベクターに挿入することにより、遺伝子発現構成体が作製された。当該遺伝子発現構成体をCHO細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB及びWCBが調製された。

MCB、WCB及びCALについて、特性解析及び純度試験がICH Q5A（R1）、Q5B及びQ5Dガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は認められなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中、 $-80^{\circ}\text{C}$ 以下で保管される。MCBの更新予定はないが、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バイアル融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、 $\text{C}_{12}$ クロマトグラフィー、 $\text{C}_{12}$ ウイルス不活化、 $\text{C}_{12}$ クロマトグラフィー、 $\text{C}_{12}$ クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、 $\text{C}_{12}$ 及び $\text{C}_{12}$ ・試験・ろ過・充填・保管工程からなる。

重要工程は、 $\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_{12}$ クロマトグラフィー、 $\text{C}_{12}$ ウイルス不活化、 $\text{C}_{12}$ クロマトグラフィー、 $\text{C}_{12}$ クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、 $\text{C}_{12}$ 及び $\text{C}_{12}$ ・試験・ろ過・充填・保管工程とされている。

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

原薬の製造工程では、宿主細胞であるCHO細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られた生産培養終了後の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験が実施され、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による汚染は認められなかった。なお、生産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 <sub>10</sub> )			
	異種指向性 マウス白血球 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
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				
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	≥19.12	≥18.10	≥5.55	≥9.40

\*: ウイルス除去ろ過工程については、実施された。申請者は、のクリアランス指数をそれぞれ ≥23.46、≥22.44 及び ≥9.89 であると説明している。

#### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、の変更等である (変更前後の製法を製法 A 及び申請製法とする)。なお、非臨床試験及び臨床試験には製法 A の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

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

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)。

#### 2.1.5 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、翻訳後修飾 (ジスルフィド結合、トリスルフィド結合、チオエーテル結合、遊離スルフィドリル基、二次構造、三次構造、熱安定性)
物理化学的性質	分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖結合部位、N 結合型糖鎖結合率、N 結合型糖鎖プロファイル、
生物学的性質	可溶性 TNFα 結合活性
	可溶性 TNFα 中和活性
	FcRn 結合活性、FcγR IIIa (158V) 結合活性
	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等に基づき、不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\* 及び 不純物G\* が目的物質関連物質とされた。また 不純物H\*、不純物I\*、不純物J\*、不純物K\* 及び 不純物E\* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は原薬の製造工程で管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物L\*、宿主細胞由来 DNA、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\* 及び 不純物V\* 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、又は原薬中の残存量が低いことが確認されている。

### 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)、純度試験 (■)、エンドトキシン、微生物限度、糖鎖プロファイル、生物活性 (可溶性 TNFα 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、■が設定された。

### 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	7*1	-30±10℃	■カ月*3	■及び■
	3*2		6カ月*4	
苛酷試験	3*2	5±3℃	6カ月	■
	3*2	25±2℃	6カ月	

\*1: ■原薬

\*2: ■原薬

\*3: ■実施されている。いずれも ■カ月まで安定性試験継続中

\*4: ■カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び苛酷試験 (5℃) では、明確な品質の変化は認められなかった。

苛酷試験 (25℃) では ■における ■の増加 ■における ■の増加傾向、及び ■における ■の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■及び■を用いて、■±■℃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 中に本薬 40 mg を含有する薬液を針付きガラス製シリンジに充填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、精製白糖、ポリソルベート 80、氷酢酸、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

シリンジ製剤の製造工程は、原薬融解・原薬保持・混合攪拌、ろ過・原薬保持、無菌ろ過・無菌充填・プランジャーストッパー挿入、保管、外観検査・組立て・表示・組立て・包装及び試験・保管からなる。また、ペン製剤の製造工程は、原薬融解・原薬保持・混合攪拌、ろ過・薬液保持、無菌ろ過・無菌充填・プランジャーストッパー挿入、外観検査・保管、組立て、外観検査・試験・表示・包装及び保管工程からなる。

重要工程は、          ・          ・          及び          ・          ・          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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 I、製法 II 及び申請製法とする）。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、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には製法 I を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 I から製法 II：          、          の変更
- 製法 II から申請製法：          、          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（ペプチドマップ及び ELISA）、浸透圧、pH、純度試験（          、           及び           ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（可溶性 TNF $\alpha$  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、浸透圧及び pH が設定された。

### 2.2.5 製剤の安定性

シリンジ製剤（20 及び 40 mg）及びペン製剤の主要な安定性試験は、それぞれ表 4 及び表 5 のとおりである。

表4 シリンジ製剤（20及び40 mg）の主要な安定性試験の概略

		含量規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		20 mg	3 <sup>*1</sup>	5±3℃	36 カ月	針付きガラス製シリンジ及び臭素化ブチルゴム製プランジヤーストッパー
		40 mg	6 <sup>*1</sup>		18 カ月 <sup>*4</sup>	
		20 mg	3 <sup>*2</sup>		24 カ月 <sup>*4</sup>	
		40 mg	3 <sup>*2</sup>			
加速試験		20 mg	3 <sup>*1</sup>	25±2℃	6 カ月	
		40 mg	6 <sup>*1</sup>			
		20 及び 40 mg	各 2 <sup>*2</sup>			
苛酷試験	温度	20 mg	3 <sup>*1</sup>	40±2℃	3 カ月	
		40 mg	6 <sup>*1</sup>			
		20 及び 40 mg	各 2 <sup>*2</sup>			
	光	20 及び 40 mg	各 1 <sup>*3</sup>			5±3℃、総照度 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m <sup>2</sup> 以上

で製造された原薬を用いて製造された製剤が用いられた。

- \*1： で製造されたロット
- \*2： で製造されたロット
- \*3： で製造されたロット
- \*4： カ月まで安定性試験継続中

表5 ペン製剤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	3	5±3℃	36 カ月	針付きガラス製シリンジ及び臭素化ブチルゴム製プランジヤーストッパー並びにペン型注入器
加速試験	3	25±2℃	6 カ月	
苛酷試験（温度）	3	40±2℃	3 カ月	

で製造された原薬を用いてにより製造された製剤が用いられた。

製剤の安定性試験結果はいずれも以下のとおりであった。

長期保存試験では、明確な品質の変化は認められなかった。

加速試験では、における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、におけるの増加傾向及びにおけるの減少傾向が認められた。

また、シリンジ製剤における苛酷試験（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、いずれも、一次容器として針付きガラス製シリンジ及び臭素化ブチルゴム製プランジヤーストッパーを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃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、製造工程由来不純物及び一般的な品質特性、製剤化に関連する品質特性について、開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：バイオバーデン、エンドトキシン、  
澄明性、色、pH、浸透圧、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、タンパク質濃度、  
不純物H\*、不純物I\*、不純物W\*

\* 承認情報公開時に置き換えた

不純物X\*、不純物Y\*、不純物Z\*、  
 不純物AA\*、不純物AB\*、不純物E\*、  
 不純物L\*、残留プロテインA、不純物AC\*、ポリソルベート80濃度、マイ  
 コプラズマ、外来性ウイルス

- 工程の特性解析  
 各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析をもとに、各工程パラメータの許容管理幅が検討され、工程内管理項目が特定された。
- 管理方法の策定  
 上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法並びに定期試験管理（バリデーション、同等性／同質性確認、安定性試験等）の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（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（国内承認品、EU 承認品及び米国承認品）を用いて、表 2 に示した評価項目に加え、ペプチドマップ、ELISA、等電点、吸光係数、不溶性微粒子、目的物質関連物質／目的物質由来不純物、タンパク質濃度、製造工程由来不純物（HCP、残留プロテイン A 及び宿主細胞由来 DNA）、可溶性 TNF $\alpha$  結合反応速度、可溶性 TNF $\alpha$  誘導性 IL-8 分泌阻害活性、LT $\alpha$  誘導性 IL-8 分泌阻害活性、膜結合型 TNF $\alpha$  を介したアポトーシス誘導活性、膜結合型 TNF $\alpha$  結合活性、C1q 結合活性及び Fc $\gamma$ R 結合活性（Fc $\gamma$ R Ia、Fc $\gamma$ R II a（158F）、Fc $\gamma$ R II b（131H）及び Fc $\gamma$ R III b）を評価することにより、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、C1q 結合活性、N 結合型糖鎖、糖鎖非結合率等に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ったことに加え、以下の点等を踏まえると、本剤は先行バイオ医薬品と同等／同質であると考えたと申請者は説明している。

- C1q 結合活性について、本剤では先行バイオ医薬品よりも高い C1q 活性を示したが、CDC 活性は先行バイオ医薬品と同様であったこと。
- N 結合型糖鎖プロファイルについて、本剤では先行バイオ医薬品より高マンノース型糖鎖の割合が低く、アフコシル化糖鎖、ガラクトシル化糖鎖及びシアロ糖鎖の割合が高かったものの、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性、CDC 活性等の生物活性は同様であったこと、及び健康成人における PK のプロファイルが類似していること。
- 糖鎖非結合型の重鎖の割合について、本剤では先行バイオ医薬品より低かったものの、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性、CDC 活性等の生物活性は同様であったこと。

なお、米国承認品及び欧州承認品については、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。

## 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、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。

### 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（米国承認品及び EU 承認品）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。

- *in vitro* 試験：可溶性 TNF $\alpha$  中和活性、ADCC 活性、CDC 活性、膜結合型 TNF $\alpha$  を介したアポトーシス誘導活性、可溶性 TNF $\alpha$  結合活性、可溶性 TNF $\alpha$  誘導性 IL-8 分泌阻害活性、LT $\alpha$  誘導性 IL-8 分泌阻害活性、膜結合型 TNF $\alpha$  結合活性、Fc $\gamma$ R 結合活性（Fc $\gamma$ R Ia、Fc $\gamma$ R II a（131H）、Fc $\gamma$ R II b、Fc $\gamma$ R III a（158V 及び 158F）及び Fc $\gamma$ R III b）、FcRn 結合活性及び C1q 結合活性
- *ex vivo* 試験：ヒト及びカニクイザルの全血における TNF $\alpha$  誘導性ケモカインの産生阻害活性、混合リンパ球反応における細胞増殖阻害活性並びに初代培養ヒト末梢血単核細胞に対する ADCC 活性

#### 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。

### 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、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米国承認品が用いられた。

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

#### 4.1 反復投与（CTD 4.2.3.2.2）

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 157 mg/kg を週 1 回計 4 回皮下投与したときの TK パラメータは、表 6 のとおりであった。なお、申請者は、TK パラメータに明確な性差は認められなかった旨を説明している。

表 6 雌雄カニクイザルに反復皮下投与したときの TK パラメータ

被験薬	測定時点	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>last</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)
本剤	初回投与	1,030 $\pm$ 162	145,000 $\pm$ 24,800	48 (48, 96)
	4 回目投与	2,660 $\pm$ 406	380,000 $\pm$ 59,600	36 (24, 72)
先行バイオ医薬品	初回投与	1,130 $\pm$ 160	154,000 $\pm$ 15,800	48 (24, 72)
	4 回目投与	2,640 $\pm$ 526	380,000 $\pm$ 68,100	36 (24, 48)

n=6（雌雄各 n=3）、平均値 $\pm$ 標準偏差、\*：中央値（範囲）

#### 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

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米国承認品が用いられた。

## 5.1 反復投与毒性試験

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 7）。

表 7 カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験

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	10 日間 (1 回/週、 2 回投与)	本剤又は 先行バイオ 医薬品	32	毒性所見は認められなかった。	32	4.2.3.2-1*
雌雄カニクイザル	皮下投与	1 カ月 (1 回/週、 4 回投与)	本剤又は 先行バイオ 医薬品	0、157	本剤及び先行バイオ医薬品投与群において薬理作用（TNF $\alpha$ 中和作用）に起因する B リンパ球減少に伴う変化が認められたが、毒性所見は認められなかった。	157	4.2.3.2-2

\*：1 カ月間反復投与毒性試験の計画であったが、開発上の理由により、2 回投与後、投与開始から 10 日目に早期中止された。また、剖検及び病理学的検査は実施されていない。

## 5.2 局所刺激性試験

雌雄カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（表 7）における投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的評価に基づき皮下投与時の局所刺激性が評価された。その結果、溶媒を投与した対照群、本剤及び先行バイオ医薬品投与群のいずれにおいても投与部位の変化（限局性線維増殖/線維化及び限局性の単核細胞浸潤又は混合性細胞浸潤）が低頻度で認められ、本剤及び先行バイオ医薬品投与群における局所刺激性に明らかな差異はなかった。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性に関する情報を踏まえ、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。

## 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 8 に示す試験が提出された。20120176 試験及び 20110217 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、20120262 試験及び 20120263 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、20130258 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。

先行バイオ医薬品として、20120176 試験及び 20120262 試験では米国承認品が、20120263 試験では EU 承認品が、20110217 試験では米国承認品及び EU 承認品が、それぞれ使用された。

表 8 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	海外	20120176	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	健康被験者	無作為化単盲検 並行群間比較試験
		20110217			
		20120262	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	RA 患者	無作為化二重盲検 並行群間比較試験
		20130258			
		20120263	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	尋常性乾癬	無作為化非盲検 並行群間比較試験

## 7.1 分析法

血清中アダリムマブ濃度は ECL 法（定量下限は 50 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、ECL 法（感度：本剤群 10 ng/mL 未満、先行バイオ医薬品（米国承認品）群 6.0 ng/mL、先行バイオ医薬品（EU 承認品）群 5.9 ng/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、セルベースアッセイ又は競合結合法により評価された。

## 7.2 評価資料

### 7.2.1 日本人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：20120176 試験<20 年 月～20 年 月>）

18 歳以上の日本人健康被験者（目標症例数 132 例（各群 66 例））を対象に本剤又は先行バイオ医薬品（米国承認品）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 179 例<sup>1)</sup>（本剤群 91 例、先行バイオ医薬品群 88 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、試験を完了した 174 例（本剤群 88 例、先行バイオ医薬品群 86 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  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  並びに副次評価項目とされた  $AUC_{last}$  の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 9 に示すとおりであり、主要評価項目である  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  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。一方で、 $AUC_{last}$  は 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$  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	$C_{max}$	0.9897	[0.9282, 1.0553]
		$AUC_{inf}$	0.9694	[0.8737, 1.0756]
		$AUC_{last}$	0.8585	[0.7505, 0.9821]

\*：体重で補正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 10、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

<sup>1)</sup> 147 例の PK データを事前に規定した盲検下で評価した結果、 $AUC_{inf}$  の被験者間変動（実測値）は 40%超（41.6%）であり、主要 PK パラメータである  $AUC_{inf}$  の評価には、90%以上の検出力を得るために評価被験者 142 例が必要とされ、脱落等を考慮し 32 例の被験者を追加した。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> * <sup>2</sup> (h)
本剤	88	4.18 (31)	2519.0* <sup>3</sup> (41)	2114.9* <sup>5</sup> (72)	143.2 (47.40, 384.38)	239.92* <sup>5</sup> (158.25)
先行バイオ医薬品	86	4.10 (31)	2476.7* <sup>4</sup> (42)	2364.9* <sup>6</sup> (46)	143.23 (12.00, 360.13)	232.85* <sup>6</sup> (159.44)

幾何平均値 (幾何変動係数)

\*1 : 中央値 (範囲)、\*2 : 平均値 (標準偏差)、\*3 : n=73、\*4 : n=74、\*5 : n=85、\*6 : n=82

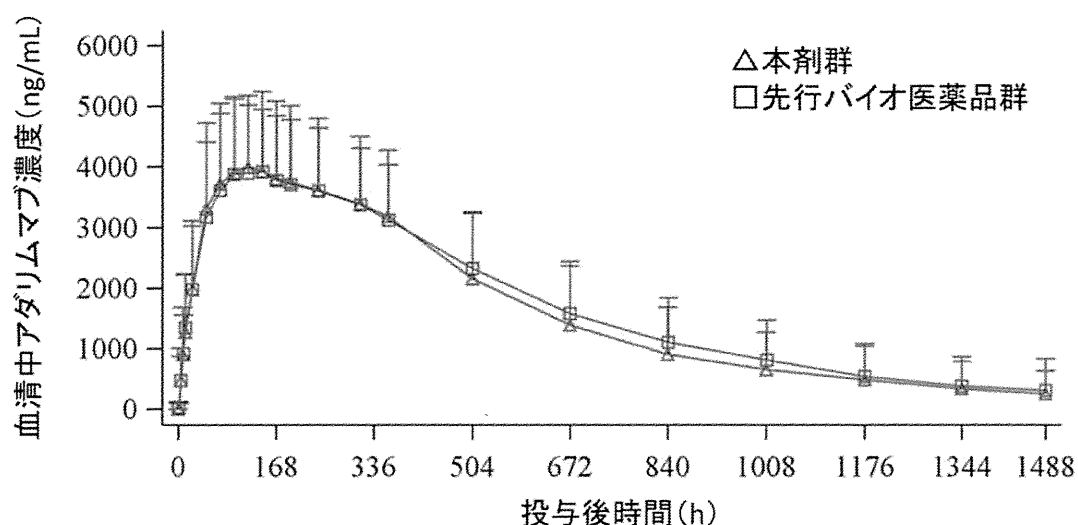


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (平均値+標準偏差 : PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 29/91 例 (31.9%) 及び先行バイオ医薬品群 23/88 例 (26.1%) 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 8/91 例 (8.8%)、先行バイオ医薬品群 11/88 例 (12.5%) 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、試験期間中のいずれかの評価時点で、抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 66/91 例 (72.5%)、先行バイオ医薬品群 65/88 例 (73.9%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、本剤群 18/91 例 (19.8%)、先行バイオ医薬品群 13/88 例 (14.8%) であった。

### 7.2.2 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : 20110217 試験<2012 年 7 月~2012 年 10 月>)

18 歳以上の健康被験者 (目標症例数 198 例 (各群 66 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 203 例 (本剤群 67 例、米国承認品群 69 例、EU 承認品群 67 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> 並びに副次評価項目とされた AUC<sub>last</sub> 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、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。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$  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)	$C_{max}$	1.04	[0.964, 1.12]
		$AUC_{inf}$	1.11	[1.00, 1.24]
		$AUC_{last}$	1.07	[0.964, 1.18]
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	$C_{max}$	0.96	[0.889, 1.03]
		$AUC_{inf}$	1.04	[0.935, 1.17]
		$AUC_{last}$	0.99	[0.892, 1.10]
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	$C_{max}$	0.92	[0.857, 0.994]
		$AUC_{inf}$	0.94	[0.840, 1.04]
		$AUC_{last}$	0.93	[0.836, 1.03]

\* : 体重及び地域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 39/67 例 (58.2%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 33/69 例 (47.8%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 46/67 例 (68.7%) 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 24/67 例 (35.8%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 17/69 例 (24.6%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 28/67 例 (41.8%) に認められた。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群で皮様嚢腫が 1/60 例 (1.5%) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡は認められなかった。

免疫原性について、試験期間中のいずれかの評価時点で、抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 36/67 例 (53.7%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 38/69 例 (55.1%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 45/67 例 (67.2%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、本剤群 12/67 例 (17.9%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 15/69 例 (21.7%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 14/67 例 (20.9%) であった。

### 7.2.3 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20120262 試験<2013 年 10 月~2014 年 11 月>)

18 歳以上の MTX で効果不十分な RA 患者<sup>2)</sup> (目標症例数 500 例 (各群 250 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 (92 施設) で実施された。

用法・用量は、22 週まで本剤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 (7.5 mg/週以上) が併用必須薬とされた。また、地域 (東欧、西欧、北アメリカ、ラテンアメリカ) 及び生物製剤の投与歴 (有、無) を割付因子とした動的割付が行われた。

無作為化された 526 例 (本剤群 264 例、先行バイオ医薬品群 262 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は 32 例 (本剤群 21 例、先行バイオ医薬品群 11 例) であり、中止理由は同意撤回が 17 例 (本剤群 11 例、先行バイオ医薬品群 6 例)、有害事象が 10 例 (本剤群 7 例、先行バイオ医薬品群 3 例)、

<sup>2)</sup> 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 12 週間以上、かつ、治験薬投与前 8 週間以上は一定量 (7.5~25 mg/週) で投与されている) 患者で、以下の項目を満たす患者。

- ・スクリーニング時及びベースライン時に、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)。
- ・スクリーニング時に ESR 値 28 mm/h 以上、CRP 値 1.0 mg/dL 超のいずれか又は両方を満たす。

追跡不能が4例（本剤群2例、先行バイオ医薬品群2例）、治験実施計画書からの逸脱が1例（本剤群1例）であった。

有効性について、主要評価項目に設定された投与開始後24週時のACR20改善率及び投与開始後24週時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量の結果は、それぞれ表12及び表13のとおりであった。ACR20改善率のリスク比の90%信頼区間は事前に設定した同等性許容域（0.738～1.355）の範囲内であり、また、DAS28-CRPのベースラインからの変化量の平均値の差の95%信頼区間は事前に設定した同等性許容域（-0.6～0.6）の範囲内であった。

表12 投与開始後24週時のACR20改善率及びリスク比（FAS<sup>\*1</sup>）

	ACR20改善率	
	本剤群 (260例)	先行バイオ医薬品群 (261例)
ACR20改善率 (%)	74.6 (194例)	72.4 (189例)
リスク比 [90%信頼区間] <sup>*2</sup>	1.039 [0.954, 1.133]	

\*1：該当する来院時にACR20が評価されなかった本剤群4例及び先行バイオ医薬品群1例が除外された

\*2：地域及び生物製剤の投与歴の有無を共変量として補正した一般化線形モデル

表13 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）

	DAS28-CRP	
	本剤群 (264例)	先行バイオ医薬品群 (262例)
ベースライン	5.66±0.918	5.68±0.911 <sup>*1</sup>
24週時	3.35±1.292	3.34±1.279
ベースラインからの変化量	-2.32±1.237	-2.32±1.209
平均値の差 [95%信頼区間] <sup>*2</sup>	-0.01 [-0.22, 0.20]	

平均値±標準偏差

\*1：ベースライン値が欠測していた1例が解析から除外されている

\*2：地域、生物製剤の投与歴の有無、評価時期、投与群、投与群と評価時期の交互作用及びDAS28-CRPのベースライン値を共変量とし、評価時期間に無構造の共分散構造を仮定した反復測定線型混合効果モデル

安全性について、治験期間中の主な有害事象は表14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50/264例（18.9%）、先行バイオ医薬品群55/262例（21.0%）に認められた。

表14 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	本剤群 (264例)	先行バイオ医薬品群 (262例)
全有害事象	132 (50.0)	143 (54.6)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	17 (6.4)	19 (7.3)
上気道炎	4 (1.5)	10 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	8 (3.0)	9 (3.4)
呼吸器、胸部および縦隔障害		
咳嗽	7 (2.7)	8 (3.1)
神経系障害		
頭痛	12 (4.5)	11 (4.2)

MedDRA ver.17.1

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群で 10/264 例 (3.8%)、先行バイオ医薬品群で 13/262 例 (5.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で、四肢静脈血栓症、高血圧、リンパ節症、半月板損傷、心肺不全/肺炎/敗血症、腸炎、脳血管発作、過敏症、上腕骨折及び穿孔性虫垂炎/腹膜膿瘍/敗血症各 1 例 (0.4%)、先行バイオ医薬品群で、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、心筋梗塞、細菌性関節炎、胸椎骨折、偽関節、変形性関節症、急性心筋梗塞、角膜移植片拒絶反応、足変形、胃腸炎、大腸閉塞、うっ血性心不全及び真菌性肺炎各 1 例 (0.4%) であった。このうち、本剤群の高血圧、心肺不全/肺炎/敗血症、過敏症及び穿孔性虫垂炎/腹膜膿瘍/敗血症の各 1 例、先行バイオ医薬品群の真菌性肺炎 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、本剤群で 5/264 例 (1.9%)、先行バイオ医薬品群で 2/262 例 (0.8%) 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なかった。

免疫原性について、試験期間中のいずれかの評価時点で、抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 106/264 例 (40.2%)、先行バイオ医薬品群 105/262 例 (40.1%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、本剤群 24/264 例 (9.1%)、先行バイオ医薬品群 29/262 例 (11.1%) であった。

#### 7.2.4 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 20130258 試験<2014 年 4 月～2016 年 4 月>)

20120262 試験を完了し、安全性及び忍容性が確認され、本剤の投与継続の意思が確認できた中等度又は重度の RA 患者 (目標症例数 425 例) 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 (80 施設) で実施された。本試験では、20120262 試験における本剤群には引き続き本剤 (本剤-本剤群) が、先行バイオ医薬品群には本剤 (先行バイオ医薬品-本剤群) が最長 69 週間投与された。

用法・用量は、本剤 40 mg を 2 週に 1 回皮下投与することとされ、MTX が併用必須薬とされた。

20120262 試験を完了し本治験に組み入れられた 467 例 (本剤-本剤群 230 例、先行バイオ医薬品-本剤群 237 例) のうち、本剤が 1 回以上投与された 466 例 (本剤-本剤群 229 例、先行バイオ医薬品-本剤群 237 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の主な有害事象は表 15 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-本剤群で 37/229 例 (16.2%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 43/237 例 (18.1%) に認められた。

表 15 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	本剤-本剤群 (229 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (237 例)
全有害事象	143 (62.4)	154 (65.0)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	18 (7.9)	25 (10.5)
上気道感染	18 (7.9)	22 (9.3)
気管支炎	17 (7.4)	13 (5.5)
咽頭炎	12 (5.2)	7 (3.0)
尿路感染	7 (3.1)	10 (4.2)
副鼻腔炎	4 (1.7)	8 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節リウマチ	12 (5.2)	17 (7.2)
関節痛	7 (3.1)	7 (3.0)
関節腫脹	1 (0.4)	7 (3.0)
胃腸障害		
下痢	3 (1.3)	7 (3.0)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.6)	7 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	7 (3.1)	6 (2.5)
血管障害		
高血圧	16 (7.0)	6 (2.5)

MedDRA ver.17.1  
例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤-本剤群で 25/229 例 (10.9%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 21/237 例 (8.9%) 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、心筋梗塞及び変形性関節症 (本剤-本剤群各 2 例)、変形性関節症 (先行バイオ医薬品-本剤群 3 例) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤-本剤群で 7/229 例 (3.1%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 10/237 例 (4.2%) 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なかった。

免疫原性について、試験期間中のいずれかの評価時点で、抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤-本剤群 124/229 例 (54.1%)、先行バイオ医薬品-本剤群 116/237 例 (48.9%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、本剤-本剤群 33/229 例 (14.4%)、先行バイオ医薬品-本剤群 33/237 例 (13.9%) であった。

## 7.2.5 尋常性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2:20120263 試験<2013 年 10 月~2015 年 3 月>)

中等症又は重症<sup>3)</sup>の尋常性乾癬患者 (目標症例数 340 例 (各群 170 例)) を対象に、本剤と先行バイオ医薬品との有効性と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 6 カ国 (49 施設) で実施された。本試験では、投与開始後 16 週時において PASI50 (PASI<sup>4)</sup>スコアがベースラ

<sup>3)</sup> 皮疹の体表面積 (BSA) が 10%以上、PASI スコアが 12 以上かつ sPGA が 3 以上。

<sup>4)</sup> 身体を頭部、上肢、体幹、下肢に 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤、落屑の症状を 5 段階で評価しスコア化した後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じて総和したスコア (最大値 72.0)。

インから 50%以上減少) を達成した患者は、最長で投与開始後 52 週時まで試験を継続することとされた。試験開始時に本剤に割り付けられた患者は投与開始後 16 週時以降も本剤の投与 (本剤-本剤群) を継続し、先行バイオ医薬品に割り付けられた患者は、先行バイオ医薬品の継続投与 (先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群) 又は本剤への投与切替え (先行バイオ医薬品-本剤群) のいずれかに 1:1 の比で再無作為化された (図 2)。

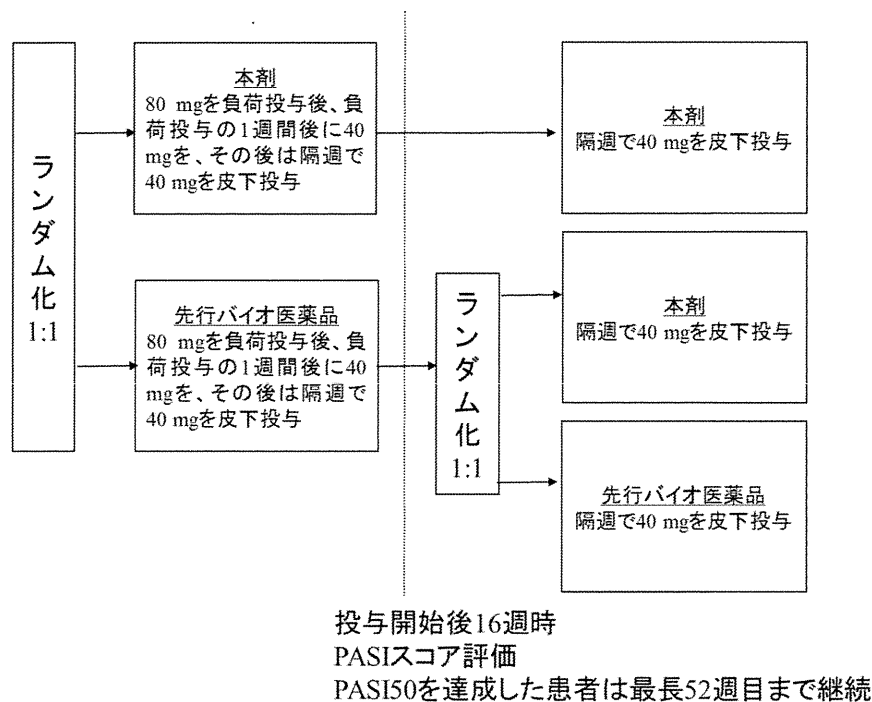


図 2 20120263 試験の試験デザイン

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 80 mg の負荷投与後、負荷投与の 1 週間後に 40 mg を、その後は隔週で 40 mg を皮下投与することとされた。また、地域 (東欧、西欧、その他) 及び生物製剤の投与歴 (有、無) を割付因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 350 例 (本剤群 175 例、先行バイオ医薬品群 175 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 347 例 (本剤群 174 例、先行バイオ医薬品群 173 例) が安全性解析対象集団とされた。また、投与開始後 16 週時以降にも本剤又は先行バイオ医薬品が投与された 308 例 (本剤群 152 例、先行バイオ医薬品群 156 例 (先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群 79 例、先行バイオ医薬品-本剤群 77 例)) が、再無作為化以降の安全性解析対象集団とされた。

投与開始後 16 週時以前に試験を中止した被験者は 21 例 (本剤群 10 例、先行バイオ医薬品群 11 例) であり、中止理由は有害事象が 11 例 (本剤群 6 例、先行バイオ医薬品群 5 例)、同意撤回が 5 例 (本剤群 3 例、先行バイオ医薬品群 2 例) 治験実施計画書からの逸脱が 3 例 (本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 2 例)、追跡不能が 2 例 (先行バイオ医薬品群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目は投与開始後 16 週時の PASI スコアのベースラインからの減少率とされた。その結果は表 16 のとおりであり、PASI スコアのベースラインからの減少率の群間差の 95%信頼区間は事前に設定した同等性許容域 (-15~15) の範囲内であった。

表 16 投与開始後 16 週時の PASI スコアのベースラインからの減少率 (FAS)

	PASI スコア	
	本剤群 (175 例)	先行バイオ医薬品群 (175 例)
ベースライン	19.68±8.100	20.48±7.880
ベースラインからの減少率	80.91±24.237	83.06±25.195
群間差 [95%信頼区間] *	-2.18 [-7.39, 3.02]	

平均値±標準偏差、LOCF

\*: 生物製剤の投与歴、地域及びベースライン時の PASI スコアを共変量とした共分散分析モデル

安全性について、投与開始後 16 週時までの主な有害事象は表 17 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、本剤群で 43/174 例 (24.7%)、先行バイオ医薬品群で 43/173 例 (24.9%) に認められた。

表 17 投与開始後 16 週時までに 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	本剤群 (174 例)	先行バイオ医薬品群 (173 例)
全有害事象	117 (67.2)	110 (63.6)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	25 (14.4)	27 (15.6)
上気道感染	9 (5.2)	9 (5.2)
鼻炎	3 (1.7)	6 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	5 (2.9)	7 (4.0)
背部痛	7 (4.0)	1 (0.6)
神経系障害		
頭痛	12 (6.9)	18 (10.4)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	3 (1.7)	6 (3.5)

MedDRA ver.17.1

例数 (%)

投与開始後 16 週時までに死亡は認められなかった。

投与開始後 16 週時までに、重篤な有害事象は本剤群で 6/174 例 (3.4%)、先行バイオ医薬品群で 5/173 例 (2.9%) 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。

投与開始後 16 週時までに投与中止に至った有害事象は、本剤群で 7/174 例 (4.0%)、先行バイオ医薬品群で 5/173 例 (2.9%) 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、肝酵素上昇 (本剤群 2 例)、乾癬 (本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 2 例) であった。

投与開始後 16 週時以降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-本剤群で 28/152 例 (18.4%)、先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群で 18/79 例 (22.8%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 20/77 例 (26.0%) に認められた。

表 18 投与開始後 16 週時以降に 3%以上に認められた有害事象（再無作為化以降の安全性解析対象集団）

器官区分・事象名	本剤-本剤群 (152 例)	先行バイオ医薬品- 先行バイオ医薬品群 (79 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (77 例)
全有害事象	108 (71.1)	52 (65.8)	54 (70.1)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	25 (16.4)	14 (17.7)	18 (23.4)
上気道感染	9 (5.9)	6 (7.6)	7 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	4 (2.6)	5 (6.3)	2 (2.6)
背部痛	5 (3.3)	5 (6.3)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害			
乾癬	10 (6.6)	5 (6.3)	4 (5.2)
胃腸障害			
下痢	3 (2.0)	4 (5.1)	8 (10.4)
神経系障害			
頭痛	5 (3.3)	8 (10.1)	2 (2.6)
血管障害			
高血圧	5 (3.3)	3 (3.8)	0

MedDRA ver.17.1  
例数 (%)

投与開始後 16 週時以降に死亡は認められなかった。

投与開始後 16 週時以降に、重篤な有害事象は本剤-本剤群で 4/152 例 (2.6%)、先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群で 4/79 例 (5.1%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 4/77 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なかった。

投与開始後 16 週時以降に投与中止に至った有害事象は、本剤-本剤群で 7/152 例 (4.6%)、先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群で 1/79 例 (1.3%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 3/77 例 (3.9%) 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、乾癬（本剤-本剤群 3 例、先行バイオ医薬品-本剤群 1 例）であった。

免疫原性について、試験期間中のいずれかの評価時点で、抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤-本剤群 105/152 例 (69.1%)、先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群 59/79 例 (74.7%)、先行バイオ医薬品-本剤群 57/77 例 (74.0%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、本剤-本剤群 21/152 例 (13.8%)、先行バイオ医薬品-先行バイオ医薬品群 16/79 例 (20.3%)、先行バイオ医薬品-本剤群 19/77 例 (24.7%) であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性を評価する上で重要な試験は、RA 患者を対象に本邦における先行バイオ医薬品の承認用法・用量で本剤と先行バイオ医薬品の有効性を検討した 20120262 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

さらに、本剤の長期投与時の安全性については、20130258 試験に基づき評価することとした。

また、尋常性乾癬患者を対象とした 20120263 試験については、本邦における先行バイオ医薬品の承認用法・用量とは異なる用法・用量で実施されていることから、有効性の評価については参考にとどめ、免疫原性を含む安全性を検討することとした。

### 7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品との PK の同等性について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと考える旨を説明している。

- 日本人を対象とした第 I 相試験 (20120176 試験) において、主要評価項目である  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  について、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であったこと。
- 20120176 試験において、副次評価項目である  $AUC_{last}$  は 0.80~1.25 の範囲に含まれなかったものの、外国人を対象とした第 I 相試験 (20110217 試験) においては、 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$  のいずれについて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。
- 20120262 試験及び 20120263 試験の本剤及び先行バイオ医薬品の血清中トラフ濃度の測定結果においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないこと。

機構は上記の申請者の説明に加え、患者を対象とした臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品との間で有効性が同等であり、安全性プロファイルが同様であること (7.R.3 及び 7.R.4 参照) も踏まえると、20120176 試験において認められた  $AUC_{last}$  の差異に臨床的意義はなく、本剤と先行バイオ医薬品の PK は同等であると判断した。

### 7.R.3 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.3.1 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、20120262 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

以下の理由から、先行バイオ医薬品の有している効能・効果のうち、20120262 試験の対象疾患として RA を選択した。

- 有効性を評価する際に、RA 患者を対象とすることにより本剤と先行バイオ医薬品の間に臨床的意義のある差がある場合に感度よく検出できると考えたこと。
- 安全性を評価する際にも、先行バイオ医薬品の RA 患者における安全性情報は十分に蓄積されており、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルの差異を検討することが可能と考えたこと。

また、ACR20 改善率及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量は先行バイオ医薬品の臨床試験等において主要評価項目と設定されており (Arthritis Rheum 2004; 50: 1400-11、J Rheumatol 2016; 43: 1480-9 等)、本剤と先行バイオ医薬品の比較を行う上で適していると考えられること、ACR20 改善率及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量の評価時期を投与開始後 24 週時にすることで、本剤及び先行バイオ医薬品による治療効果を十分に評価することが可能になるとともに、持続期間を測定することが可能になること等から、有効性の主要評価項目を投与開始後 24 週時点の ACR20 改善率及び DAS28-CRP



のベースラインからの変化量と設定した。

## ② 同等性許容域

ACR20 改善率のリスク比の評価に用いた同等性許容域については、MTX の治療歴のある RA 患者に対して先行バイオ医薬品を投与した臨床試験 (Arthritis Rheum 2004; 50: 1400-11) において、プラセボと先行バイオ医薬品との ACR20 改善率のリスク比の点推定値 [80%信頼区間] が 0.47 [0.3990~0.5447] であったことから、80%信頼区間の半分を保持する値として、0.738~1.355 (1/0.738) を同等性許容域として設定した。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量の評価に用いた同等性許容域 (-0.6~0.6) については、欧州リウマチ学会 (EULAR) で疾患活動性スコア 28-赤血球沈降速度 (DAS28-ESR) の測定誤差範囲内とされる値 (DAS28-ESR スコアの変化量が 0.6 以下は「反応なし」に分類されていること) (Arthritis Rheum 1998; 41: 1845-50、Arthritis Rheum 1996; 39-40) を考慮して設定した。DAS28-ESR の値から設定した同等性許容域 (-0.6~0.6) は、以下の理由等から DAS28-CRP にも適用することは可能と考える。

- CRP は ESR と比較して炎症指標としてより正確であり、DAS28-CRP の絶対値は DAS28-ESR に比較して約 0.2 ポイント低値を示すことが報告 (Clin Rheumatol 2014; 33: 783-9) されているものの、RA 患者において CRP と ESR を用いた疾患活動性の測定は非常に高い相関を示すことが報告されていること (Arthritis 2015; 40:1690、Clin Exp Rheumatol 2014; 32 (5 Suppl 85):S65-74 等)。また、RA 患者において DAS28-ESR と DAS28-CRP に直線的な高い関連性があることが報告されていること (Ann Rheum Dis 2007; 66: 407-9)。
- RA 患者を対象にアバタセプト (遺伝子組換え) の有効性等を検討した臨床試験において、DAS28-CRP と DAS28-ESR の結果が一致しており、いずれの指標とも RA の活動性の指標として有用であること等が報告されていること (Ann Rheum Dis 2009; 68: 954-60)。

機構は、対象疾患に関する申請者の説明を了承した。一方、主要評価項目及び同等性許容域については、ACR20 改善率の同等性許容域に関する申請者の説明は根拠が十分ではないと考えるが、DAS28-CRP 変化量に関する申請者の説明は受入れ可能と判断し、主に DAS28-CRP 変化量を中心に評価することとした。なお、先行バイオ医薬品の添付文書において、アダリムマブによる治療反応は通常投与開始後 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.3.2 有効性の評価結果について

20120262 試験における主要評価項目である投与開始後 24 週時の DAS28-CRP の変化量の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった (7.2.3 表 13 参照)。加えて、もう一つの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 において、本剤群と先行バイオ医薬品群の ACR20 改善率のリスク比の 90%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であり、両群で同様であった (7.2.3 表 12 参照)。なお、ACR20 改善率のリスク比の 95%信頼区間は、[0.938, 1.152] であった。

FAS における DAS28-CRP のベースラインからの変化の経時的推移は図 3 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で大きな差異は認められなかった。

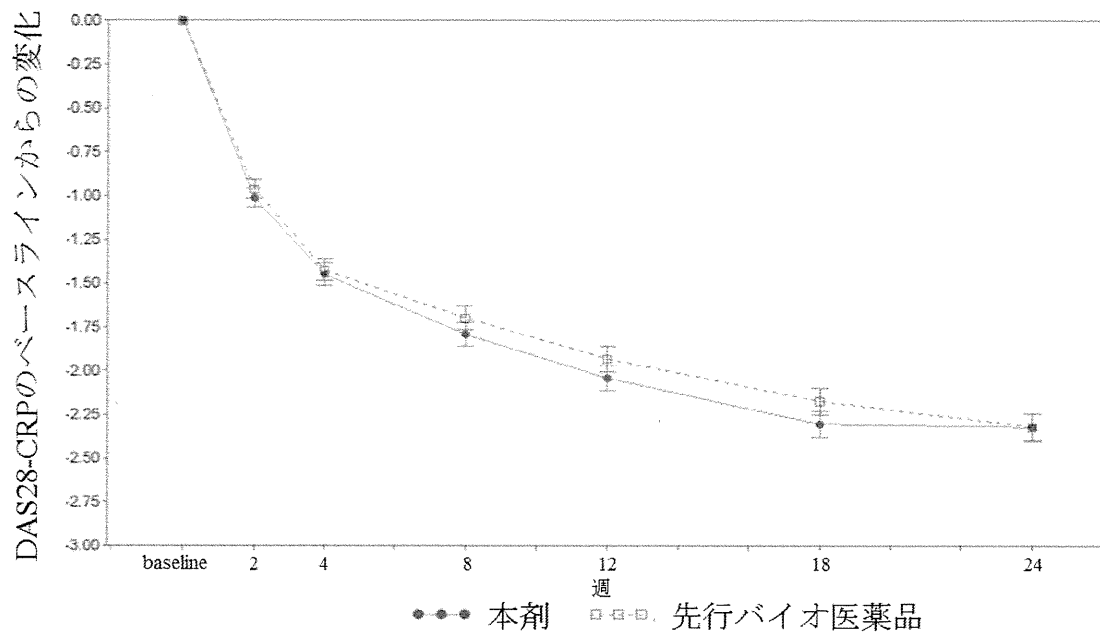


図3 DAS28-CRPの推移（20120262試験、平均値±標準誤差）：FAS、OC

DAS28-CRPに基づく寛解達成（2.6未満）率は表19のとおりであり、群間で大きな差異は認められなかった。

表19 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	22.0 (54/245)	17.9 (45/251)
	24	30.5 (74/243)	35.5 (89/251)

%（例数）

また、20120262試験におけるACR20、ACR50及びACR70改善率の推移は図4のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で大きな差異は認められなかった。

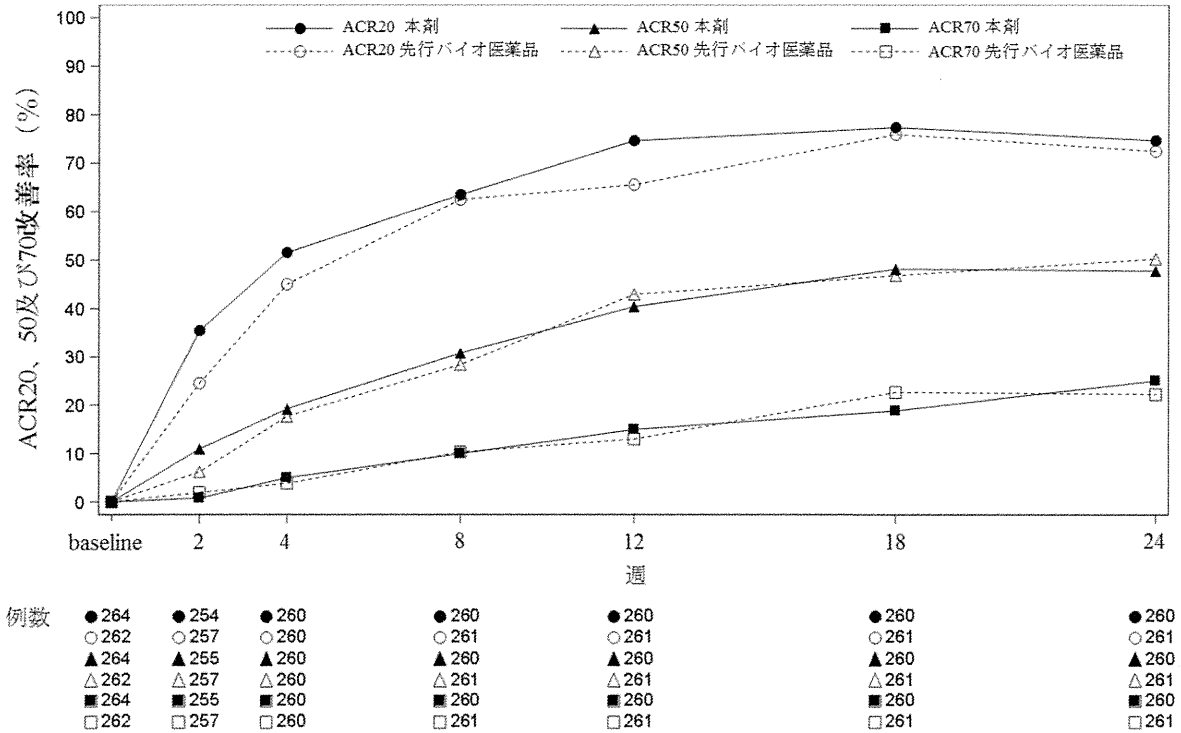


図4 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の推移 (20120262 試験、FAS、LOCF)

20130258 試験において、DAS28-CRP 及び ACR20 改善率の推移はそれぞれ図 5 及び図 6 のとおりであり、群間で大きな差異は認められなかった。

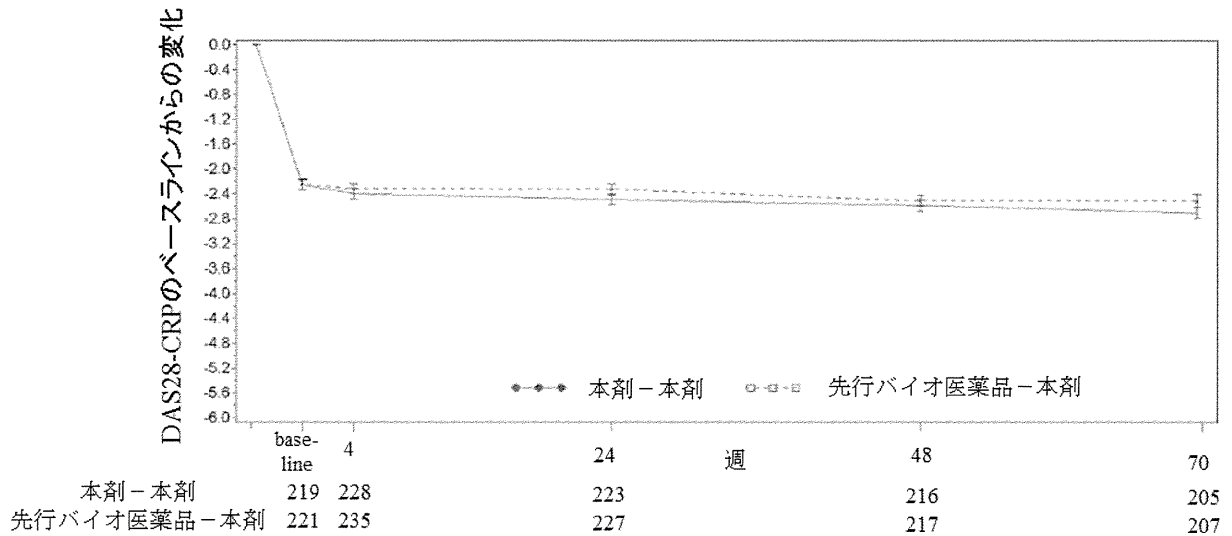


図5 DAS28-CRP のベースラインからの変化の経時的推移 (20130258 試験、平均値±標準誤差：FAS、OC)

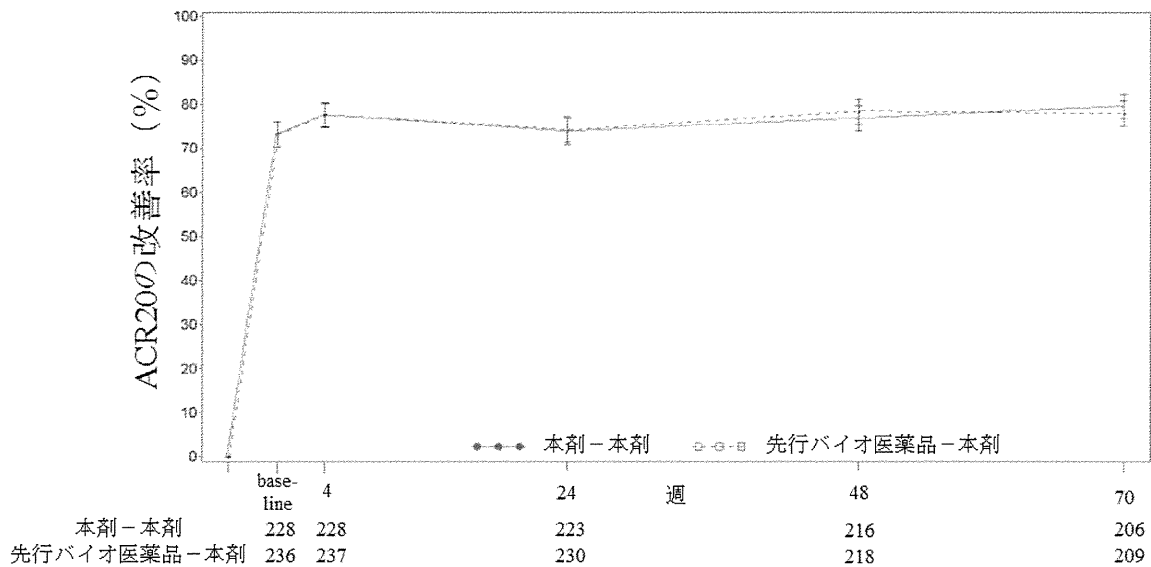


図 6 ACR20 改善率の経時的推移 (20130258 試験、割合±標準誤差 : FAS、OC)

機構は、以上の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が示されたと判断した。

#### 7.R.4 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.4.1 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。

20120262 試験及び 20120263 試験の有害事象の概要は表 20 及び表 21 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 20 有害事象の発現状況 (20120262 試験 : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (264 例)	先行バイオ医薬品群 (262 例)
全有害事象	132 (50.0)	143 (54.6)
Grade 3 以上の有害事象	9 (3.4)	17 (6.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	50 (18.9)	55 (21.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	10 (3.8)	13 (5.0)
投与中止に至った有害事象	5 (1.9)	2 (0.8)
試験中止に至った有害事象	7 (2.7)	2 (0.8)

例数 (%)

表 21 有害事象（投与開始後 16 週時まで）の発現状況（20120263 試験：安全性解析対象集団）

	本剤群（174 例）	先行バイオ医薬品群（173 例）
全有害事象	117 (67.2)	110 (63.6)
Grade 3 以上の有害事象	8 (4.6)	5 (2.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	43 (24.7)	43 (24.9)
死亡	0	0
重篤な有害事象	6 (3.4)	5 (2.9)
投与中止に至った有害事象	7 (4.0)	5 (2.9)
試験中止に至った有害事象	7 (4.0)	5 (2.9)

例数 (%)

長期投与時の安全性について、20130258 試験及び 20120263 試験（投与開始後 16 週時以降）における有害事象の発現状況はそれぞれ表 22 及び表 23 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明確な差異はなく、本剤と先行バイオ医薬品の切替えに伴う有害事象の発現状況についても差異は認められなかった。

表 22 有害事象の発現状況（20130258 試験：安全性解析対象集団）

	本剤-本剤群 (229 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (237 例)
全有害事象	143 (62.4)	154 (65.0)
Grade 3 以上の有害事象	26 (11.4)	16 (6.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	37 (16.2)	43 (18.1)
死亡	0	0
重篤な有害事象	25 (10.9)	21 (8.9)
投与中止に至った有害事象	7 (3.1)	10 (4.2)
試験中止に至った有害事象	3 (1.3)	5 (2.1)

例数 (%)

表 23 有害事象（投与開始後 16 週時以降）の発現状況（20120263 試験：安全性解析対象集団）

	本剤- 本剤群 (152 例)	先行バイオ医薬品- 先行バイオ医薬品群 (79 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (77 例)
全有害事象	108 (71.1)	52 (65.8)	54 (70.1)
Grade 3 以上の有害事象	7 (4.6)	2 (2.5)	3 (3.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	28 (18.4)	18 (22.8)	20 (26.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	4 (2.6)	4 (5.1)	4 (5.2)
投与中止に至った有害事象	7 (4.6)	1 (1.3)	3 (3.9)
試験中止に至った有害事象	4 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)

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明確な違いはないと考える。

機構は、20130258 試験において、高血圧の発現率が先行バイオ医薬品-本剤群（2.5%（6/237 例））に対して本剤-本剤群（7.0%（16/229 例））で高値を示していることから、本剤の継続投与による高血圧の発現リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Grade 別の高血圧の発現について、発現した高血圧のうち、本剤-本剤群では Grade 1 が 11 例（68.8%）、Grade 2 が 5 例（31.3%）、先行バイオ医薬品-本剤群では Grade 1 が 2 例（33.3%）、Grade 2 が 4 例（66.7%）

であり、重篤、治験薬の投与中止又は試験中止に至った高血圧の発現はいずれの群にも認められなかった。なお、高血圧に関連する既往歴（高血圧、血圧上昇、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病及び肥満）の有無について検討した結果、本剤-本剤群では 9/16 例（56.3%）、先行バイオ医薬品-本剤群では 4/6 例（66.7%）が当該既往歴を有していた。本剤-本剤群で認められた高血圧の大部分が Grade 1 であったこと等を考慮すると、本剤の継続投与による高血圧の発現リスクに特段の懸念はないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績（20120176 試験、20110217 試験、20120262 試験、20130258 試験及び 20120263 試験）から、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おり（7.2.1～7.2.5 参照）、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとはいえないことから、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。

#### 7.R.5 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」、「腸管型ベーチェット病」及び「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」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、本邦における承認用法・用量では 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のの、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 $\alpha$  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 $\alpha$  の阻害作用に加え、膜結合型 TNF $\alpha$  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（Cell Signal 2012; 24: 1297-305、Expert Opin Biol Ther 2014; 14: 75-101 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。
- 20120176 試験及び 20110217 試験の結果を踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の PK は同等と判断可能であること。
- 20120262 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、20120262 試験、20130258 試験及び 20120263 試験において、安全性について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.6 製造販売後の検討事項について

機構は、申請効能・効果のうち、20120262 試験、20130258 試験及び 20120263 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おいて、20120262 試験、20130258 試験及び 20120263 試験の対象以外の安全性に係る情報を収集する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請効能・効果のうち、20120262 試験、20130258 試験及び 20120263 試験の対象以外に本剤の投与経験はないものの、以下の点を踏まえると、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必要はないと考える。

- 申請効能・効果のうち、RA 患者及び尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験が実施され、いずれの効能においても、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに差異は認められていないこと。
- 先行バイオ医薬品で実施された臨床試験成績を踏まえると、申請効能・効果のうち、本剤の臨床試験が実施されていない効能・効果において、RA 患者及び尋常性乾癬患者と比較して特段の安全性上の懸念がないこと。

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、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、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、申請者の説明を了承した。製造販売後の検討事項に関しては、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 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.1）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11月20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 「第一三共」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「第一三共」、③同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続2]<sup>5)</sup>
- [申請者] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 令和2年2月21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 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関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画(案)として表24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。

<sup>5)</sup> 令和2年10月16日付け薬生薬審発1016第4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。



表 24 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"> <li>• 重篤な感染症</li> <li>• B型肝炎の再活性化</li> <li>• 結核</li> <li>• 脱髄疾患</li> <li>• ループス様症候群</li> <li>• 重篤なアレルギー反応</li> <li>• 間質性肺炎</li> <li>• 重篤な血液障害</li> <li>• 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 悪性腫瘍</li> <li>• 乾癬の悪化及び新規発現</li> <li>• サルコイドーシスの悪化</li> <li>• 免疫原性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
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 「第一三共」＞

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 「第一三共」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」＞

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

### [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 「第一三共」＞

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続2〕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 「第一三共」、同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」＞

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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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。

[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
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
CDR	Complementarity determining regions	相補性決定領域
██████	████████████████████	████████████████████
██████	████████████████████	████████████████████
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
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
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
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
██████	████████████████████	████████████████████
██████	████████████████████	████████████████████
██████	████████████████████	████████████████████
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
██████	████████████████████	████████████████████
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
LT	lymphotoxin	リンホトキシン
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
██████	████████████████████	████████████████████
██████	████████████████████	████████████████████
OC	Observed cases	観察例
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積及び重症度指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

略語	英語	日本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
■	■	■
sPGA	Static Physician's Global Assessment	治験担当医師による静的総合評価
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
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)
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 「第一三共」 他
本薬	—	アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続○]