

審査報告書

令和3年2月10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 0.2 mL 「MA」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」、③同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」、④同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続3]
- [申請者] 持田製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月24日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ (0.2 mL) 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続3] 20 mg を含有する注射剤
②1 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3] 40 mg を含有する注射剤
③1 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3] 80 mg を含有する注射剤
④1 キット (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3] 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3] (以下、アダリムマブ後続3) 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3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3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 3] (Adalimumab Biosimilar 3) is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tumor necrosis factor α (TNF α). Adalimumab Biosimilar 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Adalimumab Biosimilar 3 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	STYSLSSLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSA
ITWNSGHIDY	ADSVGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKVS
YLSTASSLDY	WGQGTLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSVSV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPP
VLDSGDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

K

糖鎖結合：H鎖 N301

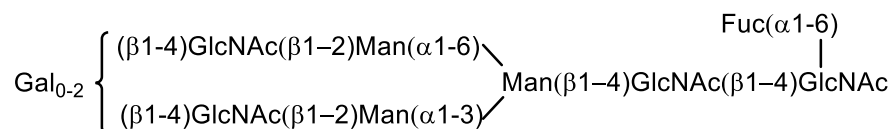
部分的プロセシング：H鎖 K451

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 0.2 mL 「MA」 >

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 0.4 mL 「MA」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」 >

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)

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

<アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」 >

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

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）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（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 0.2 mL 「MA」 >

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続3〕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 0.4 mL 「MA」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」 >

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3〕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3〕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3〕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3〕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3〕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3〕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。

潰瘍性大腸炎

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3〕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。

<アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」 >

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3〕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3〕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3〕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。

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3〕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3〕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。

潰瘍性大腸炎

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3〕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3年1月20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 0.2 mL 「MA」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」、③同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」、④同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」
- [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] 持田製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月24日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ (0.2 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 (0.4 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 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○] 80 mg を含有する注射剤
- ④1 キット (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○] 40 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①②④

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

②③④

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

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)

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

[申請時の用法・用量]

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○〕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○〕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○〕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○〕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○〕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○〕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。

潰瘍性大腸炎

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○〕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.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
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...	11
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.....	11

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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[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 α 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 40 mg シリンジ 0.8 mL 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り）」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、高濃度製剤であるヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他計 5 規格が上市されており、低濃度製剤であるヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 他計 3 規格は薬価削除されている。

本剤は、LG Life Sciences 社（現 LG Chem 社（韓国））により創製され、本邦では、LG Chem 社と共同開発契約を締結した申請者が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の開発を行い、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」、「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り）」及び「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）」を効能・効果として申請に至った。2021 年 1 月現在、海外で承認されている国又は地域はない。

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

アダリムマブのアミノ酸配列情報に基づき化学合成した重鎖及び軽鎖の遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、遺伝子発現構成体が構築された。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検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び 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、種培養、本培養、培養液回収、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ウイルス除去ろ過、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX・ろ過、充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 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培養終了後の未加工／未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイ

ルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びマウス微小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バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が、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)			
	マウス白血病ウイルス	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	■■■	■■■	■■■	■■■
■■■■■クロマトグラフィー	■■■	■■■	■■■	■■■
■■■■■処理	■■■	■■■	■■■	■■■
ウイルス除去ろ過	■■■	■■■	■■■	■■■
総ウイルスクリアランス指数	≥15.85	≥22.17	≥11.07	≥14.25

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬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（それぞれの製造方法を製法1、製法2及び申請製法とする）。001試験には製法1、002試験には製法2、N81試験には製法2及び申請製法の原薬を用いて製造した製剤がそれぞれ使用された。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。

- 製法1から製法2：製造スケール、■■■■■及び■■■■■の変更
- 製法2から申請製法：種培養のスケール、■■■■■及び■■■■■の変更

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	単糖組成、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、膜結合型 TNFα 結合活性
	FcγR 結合活性、FcRn 結合活性、Clq 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（レポーターバイオアッセイ、細胞アッセイ）、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、関連物質1*が目的物質関連物質とされた。また、不純物1*、不純物2*、不純物3*、不純物4*及び不純物5*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1*、不純物2*及び不純物3*は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。不純物4*は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、不純物5*は、含量が一定かつ低値であることから、日常的な管理は設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX、培地由来成分（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、混入汚染物質（エンドトキシン及び微生物）が製造工程由来不純物とされた。混入汚染物質以外の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP 及び微生物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（ペプチドマップ、CIEF及びSEC）、pH、N 結合型糖鎖プロファイル、純度試験（CEX、SEC、CGE（非還元）、HCP）、エンドトキシン、微生物限度、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。

2.1.7 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 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-75 \pm 5 $^{\circ}$ C	XXXX カ月 ^{*2}	XXXXXXXXXX 製ボトル ^{*3}
加速試験	3	-20 \pm 5 $^{\circ}$ C	6 カ月	
	3	5 \pm 3 $^{\circ}$ C		
苛酷試験（熱）	1	25 \pm 2 $^{\circ}$ C	4 週間	
	1	40 \pm 2 $^{\circ}$ C		
光安定性試験	1	25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH、総照度 120 万 lux \cdot h 以上、 総近紫外光 200 W \cdot h/m ² 以上		

*1：XXXXXXXXXXで製造された原薬

*2：XXXX カ月まで安定性試験継続中

*3：キャップはXXXXXXXXXX製、キャップライナーはXXXXXXXXXX製

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（熱）では、XXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXの減少、XXXXXXXXXX減少、並びにXXXXXXXXXXの減少が確認された。光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX 製ボトル、XXXXXXXXXX 製キャップ及びXXXXXXXXXX 製キャップライナーを用いて、遮光下、-75 \pm 5 $^{\circ}$ Cで保存するとき、XXXX 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、0.2 mL 中に本薬 20 mg、0.4 mL 中に本薬 40 mg、又は 0.8 mL 中に本薬 80 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、0.4 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、L-メチオニン、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80 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、原薬融解、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓、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XXXXXXXXXX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。製剤の製法変更は、原薬の製法変更時に同時に行われた。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（CEX）、浸透圧比、pH、純度試験（CEX 及び SEC）、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（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。なお、ペン製剤の安定性については、処方及び容器・施栓が同一のシリンジ製剤（40 mg）の安定性試験成績から説明されている。

表 4 シリンジ製剤の主要な安定性試験の概略

	含量規格	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	20 mg	3	5 \pm 3 $^{\circ}$ C	24 カ月*2	針付きガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャーストッパー
	40 mg	3			
	80 mg	3			
加速試験	20 mg	3	25 \pm 2 $^{\circ}$ C/ 60 \pm 5%RH	6 カ月	
	40 mg	3			
	80 mg	3			
苛酷試験	20 mg	1	40 \pm 2 $^{\circ}$ C	3 カ月	
	40 mg	1			
	80 mg	1			
光安定性試験*3	20 mg	1	25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH、総照度 120 万 lux \cdot h 以上、総近紫外光 200 W \cdot h/m 2 以上		
	40 mg	1			
	80 mg	1			

*1：XXXXXXXXXXで製造された製剤

*2：XXXXXXカ月まで安定性試験継続中

*3：遮光条件下でも実施

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。

加速試験及び苛酷試験では、XXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXの減少、並びにXXXXXXXXXXの減少が確認された。

光安定性試験の結果、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ガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャーストップパーを用いて、紙箱で遮光下、凍結を避け2～8℃で保存するとき、24カ月とされた。

2.3 QbD

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5*、糖鎖バリエーション（██████、██████、██████及び不純物4*）、██████、不純物3*、含量

製剤のCQA：██████、██████、不純物3*、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、採取容量、pH、浸透圧比、無菌、エンドトキシン

- 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韓国承認品及び EU 承認品を用いて、表 2 に示した試験項目に、タンパク質含量及び不溶性微粒子に係る試験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と比較して、高マンノース型糖鎖（M3、M4、M5、M6、M7）の割合が少なく、アフコシル化糖鎖（G0-GN、G0、G1a、G1b）の割合が多かった。また本剤でのみシアル化糖鎖が確認された。
- 非グリコシル化重鎖について、先行バイオ医薬品のみで確認された。
- 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と比較して、酸性バリエーション及び塩基性バリエーションが少なかった。
- ADCC 活性について、本剤では先行バイオ医薬品と比較して、細胞アッセイでは同様の結果であったが、レポーターバイオアッセイでは活性が低かった。

なお、国内承認品、韓国承認品及び EU 承認品についての品質比較試験成績が提出され、韓国承認品及び EU 承認品は品質特性においていずれも国内承認品と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。

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（2.4 参照）について、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。

- N 結合型糖鎖で確認された差異について、高マンノース型糖鎖及びアフコシル化糖鎖の割合において認められた先行バイオ医薬品との差は、ADCC 活性等の生物活性には影響しない程度であることが報告されていること（mAbs 2012; 4: 475-87、Glycobiology 2007; 17: 104-18 等）。本剤のみで確認されたシアル化糖鎖は、フコースを含む糖鎖であり、ADCC 活性への影響は想定されないこと（mAbs 2019; 11: 350-72）。また、PK において先行バイオ医薬品との差異が認められていないこと。
- 電荷バリエーションで確認された差異について、各バリエーションの生物活性には先行バイオ医薬品との差異が認められず、また本剤及び先行バイオ医薬品の生物活性に影響を及ぼさない程度の低含量であること。
- レポーターバイオアッセイによる ADCC 活性で差異が生じたことについて、同法は ADCC 誘導活性を有さない細胞にレポーター遺伝子及び FcγRIIIa を強制発現させた細胞をエフェクター細胞として ADCC 活性誘導に関連する一部シグナル伝達を評価する試験系であり、ADCC 誘導活性そのものを評価する細胞アッセイの方が、生体内における ADCC 活性の評価において、より適切な試験系と考えること。また、細胞アッセイによる本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性は類似していること。

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、レポーターバイオアッセイによる ADCC 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、レポーターバイオアッセイによる ADCC 活性に差異が認められたが、生体内における ADCC 活性の評価において、より適切な試験系と考える細胞アッセイにおいて差異が認められなかったこと等から、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低いと考える旨を説明している（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 及び FcγR III a）、FcRn 結合活性、C1q 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（レポーターバイオアッセイ及び細胞アッセイ）及び CDC 活性
- *in vivo* 試験：ヒト TNFα 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、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韓国承認品又は EU 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、ELISA（定量下限：0.32 ng/mL）により測定された。

4.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1）

雄性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 1 mg/kg を単回皮下投与したときの PK 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単回皮下投与したときの PK パラメータ

被験物質	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)
本剤	10.3±2.8	1,920±450	2,050±260	68.0 (48.0, 72.0)	25.1±8.1
先行バイオ医薬品（韓国承認品）	10.5±1.5	1,900±450	2,050±640	96.0 (96.0, 96.0)	39.6±17.7
先行バイオ医薬品（EU 承認品）	10.7±2.1	1,990±300	2,250±370	120 (72.0, 192)	55.7±23.8

n=6、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

4.2 反復投与（CTD 4.2.3.2.1）

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 83 mg/kg を 1 週間間隔で 13 週間皮下投与したときの TK パラメータは、両剤で類似していた。

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、反復投与毒性試験及び局所刺激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。反復投与毒性試験には、先行バイオ医薬品として韓国承認品が用いられ、局所刺激性試験には、先行バイオ医薬品として国内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 6）。

表 6 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
雌雄カニクイザル	皮下投与	13 週間 (1 回/週) 回復期間 10 週間	本剤又は 先行バイオ 医薬品	本剤：0、 32、83 先行バイオ医 薬品：83	本剤及び先行バイオ医薬品投与群において薬理作用 (TNF α 中和作用) に起因する成熟 B リンパ球及び濾胞樹状細胞の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。	83	4.2.3.2.1

*：本剤は低濃度製剤（製法 A）、先行バイオ医薬品は低濃度製剤が用いられた。

5.2 局所刺激性試験

ウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験が実施された（表 7）。投与後 3 及び 24 時間における投与部位の肉眼観察並びに投与後 1 日及び 5 日における剖検及び投与部位の病理組織学的検査が実施された結果、本剤の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

表 7 ウサギを用いた局所刺激性試験

試験系	投与経路	被験物質*1	用量*2 (mL/site)	主な所見	添付資料 CTD
雄性 New Zealand White ウサギ	皮下投与	本剤又は 先行バイオ医薬品	生理食塩液： 0.8 本剤：0.8 先行バイオ医 薬品：0.8	本剤及び先行バイオ医薬品投与部位の変化は、生理食塩液投与部位の変化と同程度であったことから、本剤の局所刺激性はないと判断された。	4.2.3.6.1

*1：本剤及び先行バイオ医薬品はいずれも高濃度製剤が用いられた。

*2：背部左側に本剤又は先行バイオ医薬品が投与され、背部右側に対照として生理食塩液が投与された。

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 に示す試験成績が提出された。001 試験が本剤と先行バイオ医薬品の低濃度製剤の PK の同等性を検証する試験、N81 試験が本剤の高濃度製剤と低濃度製剤の PK の同等性を検証する試験、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、001 試験では EU 承認品が、002 試験では韓国承認品が、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	001 試験	本剤と先行バイオ医薬品の低濃度製剤のPKの同等性検証及び安全性の比較検討	健康被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験
	国内	N81 試験	本剤の高濃度製剤と低濃度製剤のPKの同等性検証及び安全性の比較検討	健康被験者	無作為化非盲検並行群間比較試験
	国際共同	002 試験	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	MTX治療で効果不十分なRA患者	無作為化二重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蛍光免疫測定法（定量下限：001 試験では 312 ng/mL、002 試験及び N81 試験では 65.5 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、蛍光免疫測定法（001 試験、感度：12.5 ng/mL）又は ECLIA（感度：002 試験では 8.42 ng/mL、N81 試験では 1.84 ng/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、蛍光免疫測定法又は ECLIA により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1:001 試験<2014 年 8 月~2015 年 12 月>)

健康成人男性（目標症例数 116 例（各群 58 例））を対象に本剤又は先行バイオ医薬品の低濃度製剤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。

無作為化された被験者のうち 114 例（本剤群 56 例、先行バイオ医薬品群 58 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、108 例¹⁾（本剤群 54 例、先行バイオ医薬品群 54 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。また、 AUC_{last} についても 0.80~1.25 の範囲内であった。

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}	1.01	[0.92, 1.11]
		AUC_{inf}	0.96	[0.83, 1.10]
		AUC_{last}	0.98	[0.86, 1.11]

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。

¹⁾ 「治験中止による薬物濃度欠測」4 例（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 2 例）、「採血不十分による薬物濃度測定不能」1 例（先行バイオ医薬品群 1 例）及び「 AUC_{inf} 算出不能」1 例（先行バイオ医薬品群 1 例）が除外された。

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 _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)	t _{1/2} * (h)
本剤	54	4.608 ±1.281	3354.711 ±1228.749	2913.846 ±1026.642	6.522 ±1.984	0.014 ±0.006	355.3 (99.1, 971.7)
先行バイオ医薬品	54	4.528 ±1.145	3698.691 ±2054.632	2996.193 ±1106.943	7.529 ±4.036	0.014 ±0.007	404.3 (79.0, 5241.4)

算術平均値±標準偏差

*: 中央値 (範囲)

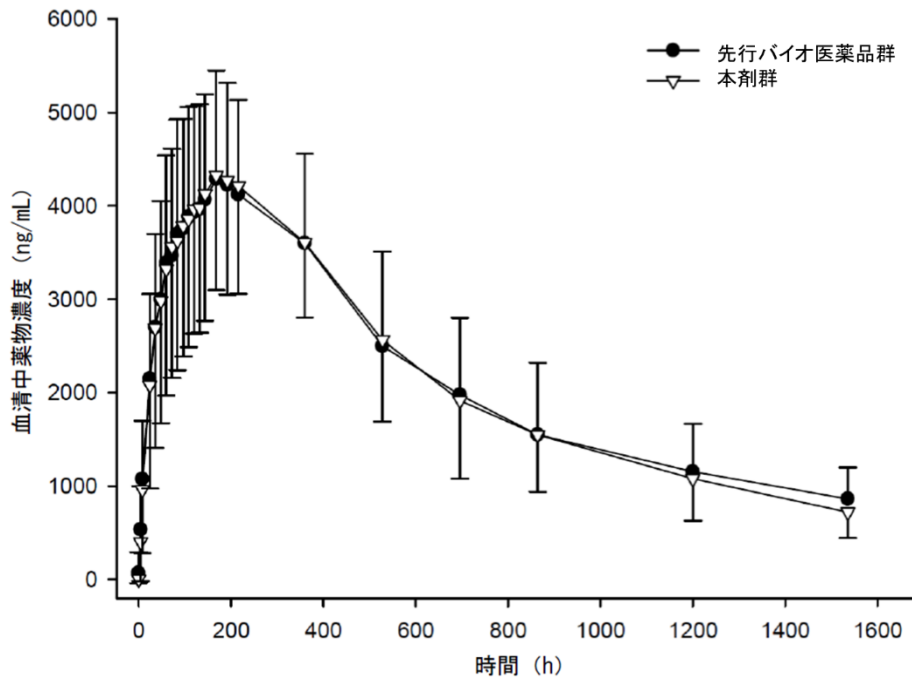


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移
(平均値+標準偏差 (先行バイオ医薬品)、平均値-標準偏差 (本剤)、: PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 32/56 例 (57.1%) 及び先行バイオ医薬品群 37/58 例 (63.8%) 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 26/56 例 (46.4%)、先行バイオ医薬品群 31/58 例 (53.4%) に認められた。重篤な有害事象は先行バイオ医薬品群で靭帯捻挫/椎間板突出が 1/58 例 (1.7%) に認められ、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及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与 65 日目まで抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 24/54 例 (44.4%)、先行バイオ医薬品群 27/56 例 (48.2%) であり、抗薬物抗体陽性例はいずれも中和抗体が陽性であった。

7.2.2 健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.2 : N81 試験 <20 年 月 ~ 月 >)

健康成人男性 (目標症例数 288 例 (各群 144 例)) を対象に、本剤の高濃度製剤又は低濃度製剤を単回皮下投与したときの PK の同等性検証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、本剤の高濃度製剤又は低濃度製剤 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 288 例 (高濃度製剤群 144 例、低濃度製剤群 144 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、284 例²⁾（高濃度製剤群 140 例、低濃度製剤群 144 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_{last} 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 本剤の高濃度製剤と低濃度製剤の C_{max} 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
高濃度製剤	低濃度製剤	C_{max}	0.9402	[0.8919, 0.9911]
		AUC_{last}	1.0893	[1.0056, 1.1800]

また、高濃度製剤と低濃度製剤の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本剤の高濃度製剤と低濃度製剤の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	Vd/F (mL)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (h)
高濃度製剤	140	4.734 ± 1.241	3374.199 $\pm 1339.761^{*1}$	2946.478 ± 1023.946	186.3 ± 66.3	5818.6 $\pm 2083.4^{*1}$	13.890 $\pm 5.797^{*1}$	352.72 $\pm 198.34^{*1}$
低濃度製剤	144	5.069 ± 1.561	3170.261 $\pm 1400.589^{*2}$	2770.651 ± 1126.672	170.4 ± 62.6	5165.7 $\pm 2268.6^{*2}$	15.335 $\pm 6.880^{*2}$	303.80 $\pm 208.62^{*2}$

算術平均値 \pm 標準偏差、*1: n=135、*2: n=138

安全性について、有害事象は、高濃度製剤群 71/144 例 (49.3%) 及び低濃度製剤群 70/144 例 (48.6%) 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高濃度製剤群 58/144 例 (40.3%) 及び低濃度製剤群 60/144 例 (41.7%) に認められた。投与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、治験薬投与 65 日目で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、高濃度製剤群 141/143 例 (98.6%) 及び低濃度製剤群 143/143 例 (100%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、高濃度製剤群 128/141 例 (90.8%) 及び低濃度製剤群 126/143 例 (88.1%) であった。

7.2.3 RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.1.1:002 試験<2016年4月~2018年2月>)

20 歳以上の MTX で効果不十分³⁾な RA 患者⁴⁾ (目標症例数 380 例 L-L 群 190 例、H-H 群 95 例、H-L 群 95 例 (日本人 225 例、韓国人 155 例)) を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品⁵⁾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、国内 (64 施設) 及び韓国 (32 施設) で実施された。また、国 (日本、韓国) 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。

2) 「治験中止又は治験実施計画書からの重要な逸脱により、薬物濃度データが一部欠測した被験者」4 例 (高濃度製剤群 4 例) が除外された。

3) 前観察期の 12 週間以上前から MTX を使用しており、初回の治験薬投与前 4 週間は一定量の MTX (日本では 8~16 mg/週、韓国では 7.5~20 mg/週) が投与された患者。

4) 前観察期に ACR の分類基準 (1987 年改訂) により RA と診断され、ACR の機能障害度分類基準 (1991 年改訂) に基づき class I、II 又は III に該当する患者で、以下の項目をすべて満たす患者。なお、2 剤以上の生物製剤を投与された患者は除外された。

- 前観察期及びベースライン時に、疼痛・圧痛関節数 (評価関節数 68) が 6 以上、かつ腫脹関節数 (評価関節数 66) が 6 以上。ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている関節は評価対象から除外された。

- 前観察期及びベースライン時に、ESR が 28 mm/h 以上、又は前観察期に CRP が 1.0 mg/dL 以上

- 前観察期及びベースライン時に、DAS28-ESR が 3.2 以上

5) 本剤及び先行バイオ医薬品の低濃度製剤が用いられた。

002 試験の投与期は I 期（24 週間）及び II 期（28 週間）から構成されており（図 2）、投与期 I 期及び II 期ともに本剤を投与する群（L-L 群）、投与期 I 期及び II 期ともに先行バイオ医薬品を投与する群（H-H 群）、投与期 I 期に先行バイオ医薬品を投与し、投与期 II 期には本剤へ切り替える群（H-L 群）のいずれかに 2 : 1 : 1 の比で無作為化された。

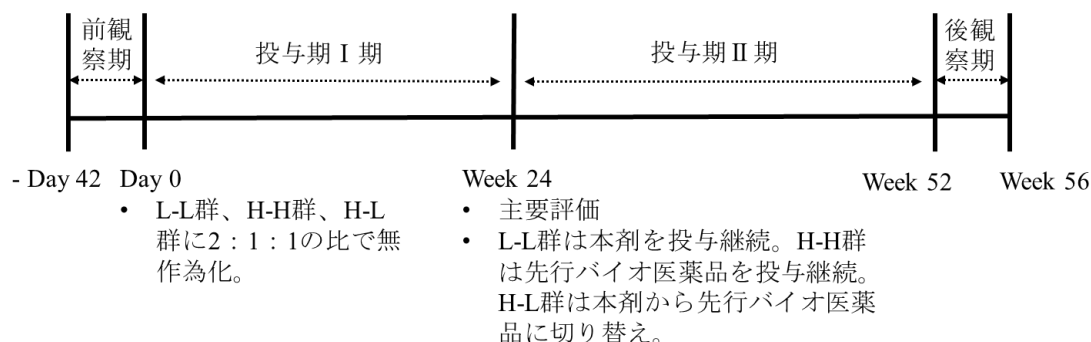


図 2 002 試験のデザイン

用法・用量は、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（国内では 8~16 mg/週、韓国では 7.5~20 mg/週）が併用必須薬とされた。

無作為化された 383 例（L-L 群 192 例（日本人 113 例）、H-H 群 95 例（日本人 56 例）、H-L 群 96 例（日本人 57 例））全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、治験薬の投与後に DAS28-ESR が一度も評価されなかった 2 例（L-L 群 1 例、H-H 群 1 例）を除外した 381 例（L-L 群 191 例（日本人 113 例）、H-H 群 94 例（日本人 56 例）、H-L 群 96 例（日本人 57 例））が FAS1 として、投与期 I 期の有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始後 24 週時における DAS28-ESR のベースラインからの変化量の平均値の差（L-L 群と、H-H 群及び H-L 群の併合群との差）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 13）。

表 13 投与開始後 24 週時における DAS28-ESR のベースラインからの変化量（FAS1、LOCF）

DAS28-ESR	全体集団		日本人集団	
	L-L 群 (191 例)	H-H 群及び H-L 群 (190 例)	L-L 群 (113 例)	H-H 群及び H-L 群 (113 例)
ベースライン	6.1634±0.8003	6.0836±0.8824	6.2797±0.7904	6.0471±0.8312
24 週時	3.6447±1.1614	3.5182±1.2408	3.5804±1.2744	3.2364±1.1111
ベースラインからの変化量	-2.5187±1.1185	-2.5654±1.2493	-2.6993±1.1094	-2.8107±1.1670
変化量の差 [95%信頼区間]	0.083 [-0.1385, 0.3044] *1		0.199 [-0.0917, 0.4888] *2	

平均値±標準偏差

*1: 治療群、国、生物製剤の投与歴の有無、ベースライン時の DAS28-ESR を共変量とした共分散分析モデル

*2: 治療群、生物製剤の投与歴の有無、ベースライン時の DAS28-ESR を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、投与期及び後観察期を通じた有害事象の発現状況の概要は、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、L-L 群で 94/192 例（49.0%）、H-H 群で 44/95 例（46.3%）、H-L 群で 46/96 例（47.9%）に認められた。

表 14 投与期及び後観察期にいずれかの群で 5%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	L-L 群 (192 例)	H-H 群 (95 例)	H-L 群 (96 例)
全有害事象	156 (81.3)	81 (85.3)	85 (88.5)
感染症および寄生虫症			
ウイルス性上気道感染	37 (19.3)	27 (28.4)	24 (25.0)
上気道感染	11 (5.7)	3 (3.2)	5 (5.2)
帯状疱疹	5 (2.6)	2 (2.1)	5 (5.2)
胃腸障害			
下痢	10 (5.2)	2 (2.1)	1 (1.0)
臨床検査			
肝酵素上昇	6 (3.1)	4 (4.2)	6 (6.3)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	12 (6.3)	0	3 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害			
関節リウマチ	9 (4.7)	5 (5.3)	5 (5.2)
関節痛	4 (2.1)	5 (5.3)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	12 (6.3)	8 (8.4)	4 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位紅斑	1 (0.5)	4 (4.2)	6 (6.3)
神経系障害			
頭痛	1 (0.5)	2 (2.1)	6 (6.3)

MedDRA ver.20.0

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、L-L 群で 34/192 例 (17.7%)、H-H 群で 8/95 例 (8.4%)、H-L 群で 8/96 例 (8.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、L-L 群で、結核性腹膜炎、肺炎、器質化肺炎及び変形性関節症各 2 例 (1.0%)、蜂巣炎、帯状疱疹、髄膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺結核、敗血症、粉碎骨折、挫傷、靭帯捻挫、橈骨骨折、腱断裂、間質性肺疾患、リウマトイド結節、痔核、発熱、肺腺癌、クッシング症候群、網膜剥離、中毒性肝炎、自然流産、恥骨骨折/発熱/尿路感染、半月板損傷/子宮平滑筋腫、骨髓炎/処置後感染、喘息/上気道感染、間質性肺疾患/非定型マイコバクテリア感染/尿路感染/ブドウ球菌感染及びサイトメガロウイルス性腸炎/消化管アミロイドーシス/注入に伴う反応各 1 例 (0.5%)、H-H 群で足関節部骨折、RA、腰部脊柱管狭窄症、プリンツメタル狭心症、癌手術、滑液嚢腫/RA、大腸炎/足関節部骨折及び意識消失/肋骨骨折各 1 例 (1.1%)、H-L 群で尿路感染、蜂巣炎、虫垂炎、インフルエンザ、脛骨骨折、器質化肺炎、肩回旋筋腱板症候群及び脳梗塞/硬膜下出血各 1 例 (1.0%) であった。このうち、L-L 群の結核性腹膜炎及び器質化肺炎各 2 例、肺炎、蜂巣炎、サイトメガロウイルス性腸炎、帯状疱疹、髄膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺結核、敗血症、間質性肺疾患、肺腺癌、クッシング症候群、中毒性肝炎、発熱/尿路感染、骨髄炎/処置後感染、喘息/上気道感染及び間質性肺疾患/非定型マイコバクテリア感染の各 1 例、H-H 群の大腸炎、意識消失及びプリンツメタル狭心症各 1 例、H-L 群の尿路感染、蜂巣炎、虫垂炎、器質化肺炎及び脳梗塞各 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、L-L 群で 17/192 例 (8.9%)、H-H 群で 4/95 例 (4.2%)、H-L 群で 6/96 例 (6.3%) 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、L-L 群の結核性腹膜炎 2 例 (1.0%) 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、投与期 52 週時までのいずれかの時点で抗薬物抗体陽性であった被験者は、L-L 群、

H-H群及びH-L群でそれぞれ16/192例（8.3%）、8/95例（8.4%）及び11/96例（11.5%）であり、中和抗体陽性の被験者は、15/192例（7.8%）、8/95例（8.4%）及び10/96例（10.4%）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、001 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）の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{last} についても 0.80～1.25 の範囲内であったこと等から、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。また、002 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を確認した。なお、N81 試験において、本剤の低濃度製剤と申請製剤である高濃度製剤との間の生物学的同等性が確認されている。

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。また、002 試験における日本人部分集団での本剤と先行バイオ医薬品の有効性は全体集団での結果と同様であることから（表 13）、日本人においても、本剤と先行バイオ医薬品の有効性について同等と判断することに特段の問題はないと判断した。

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、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する効能・効果のうち、RA においてプラセボを対照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、対象疾患として RA を選択した。

また、以下の理由から、主要評価項目として、投与開始後 24 週時における DAS28-ESR のベースラインからの変化量を設定した。

- 治療による疾患活動性の変動を見る方法として、EULAR では DAS28 が頻用されている旨が記載されていること（「「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」（平成 18 年 2 月 17 日付け薬食審査発第 0217001 号））
- 主要評価の評価時期については、RA を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験に関する報告（Ann Rheum Dis 2014; 73: 86-94）から、DAS28 変化量の推移は投与期 20 週時以降でほぼ一定になると考えられたこと。

② 同等性許容域

DAS28-ESR 変化量の同等性許容域については、EULAR 反応基準（Arthritis Rheum 1998; 41: 1845-50）において、DAS28-ESR 変化量が 0.6 以下の場合には患者の疾患活動性の背景によらず治療反応性がないと評価されることから、0.6 以下の変化は臨床効果として差がないと考え、 $-0.6 \sim 0.6$ とすることとした。

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、

副次評価項目とされた ACR20 改善率等について、RA の臨床評価で広く使用されていること等を考慮すると、当該評価項目の結果についても評価することが重要と考える。また、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

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 DAS28-ESR のベースラインからの変化量について、有効性解析対象集団である FAS1 において、本剤 (L-L) 群と先行バイオ医薬品 (H-H 及び H-L) 群の群間差 [95%信頼区間] は、0.083 [-0.1385,0.3044] であり、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった。また、PPS1⁶⁾においても同様の結果であった (表 15)。

表 15 投与開始後 24 週時における DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (PPS1)

DAS28-ESR	全体集団	
	L-L 群 (170 例)	H-H 群及び H-L 群 (172 例)
ベースライン	6.1312±0.7714	6.0297±0.8641
24 週時	3.5489±1.0667	3.3983±1.0732
ベースラインからの変化量	-2.5824±1.0816	-2.6314±1.1702
変化量の差 [95%信頼区間]	0.112 [-0.1006, 0.3247] *	

平均値±標準偏差

* : 治療群、国、生物製剤の投与歴の有無、ベースライン時の DAS28-ESR を共変量とした共分散分析モデル

FAS1 における DAS28-ESR 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明確な差異は認められなかった。

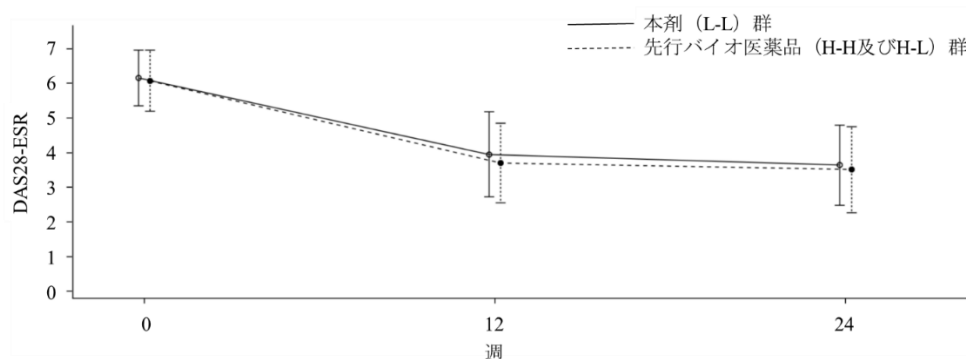


図 3 DAS28-ESR の推移 (002 試験、平均値±標準偏差 : FAS1)

また、002 試験の副次評価項目の推移は表 16 のとおりであった。

6) FAS1 に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者

- 選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者
- ベースライン時及び投与開始後 24 週時の DAS28-ESR のスコアを有する被験者
- 投与開始後 24 週時までの治験薬の投与率が 80%以上である被験者
- 投与開始後 24 週時の DAS28-ESR の評価の直前の 4 回の投与のうち、2 回以上連続して治験薬を休業していない被験者
- MTX の一時的な 1 週間の不使用期間の回数が投与開始後 24 週時において 5 回以内である被験者
- DAS28-ESR の評価に影響を与える重要な治験実施計画書違反をしていない被験者

表 16 002 試験の副次評価項目の結果*1 (FAS1)

評価項目	評価時点	L-L 群	H-H 群	H-L 群	L-L 群と H-H 群の差 [95%信頼区間]
DAS28-ESR のベースラインからの変化量	ベースライン	6.1634±0.8003 (191)	6.0782±0.8888 (94)	6.0889±0.8807 (96)	—
	12 週時	-2.1923±1.1247 (190)	-2.3835±1.0681 (94)	-2.3727±1.1484 (96)	—
	24 週時	-2.5187±1.1185 (191)	-2.5252±1.1203 (94)	-2.6048±1.3686 (96)	—
	52 週時	-2.7871±1.1721 (191)	-2.7579±1.2214 (94)	-2.7046±1.3209 (96)	—
DAS28-ESR 低活動度*2 達成率	12 週時	27.2 (52/191)	41.5 (39/94)	39.6 (38/96)	-14.3 [-26.1, -2.5]
	24 週時	34.6 (66/191)	43.6 (41/94)	46.9 (45/96)	-9.1 [-21.1, 3.0]
	52 週時	47.6 (91/191)	51.1 (48/94)	49.0 (47/96)	-3.4 [-15.8, 8.9]
DAS28-ESR 寛解*3 率	12 週時	13.1 (25/191)	14.9 (14/94)	14.6 (14/96)	-1.8 [-10.4, 6.8]
	24 週時	18.8 (36/191)	23.4 (22/94)	25.0 (24/96)	-4.6 [-14.8, 5.6]
	52 週時	24.6 (47/191)	30.9 (29/94)	34.4 (33/96)	-6.2 [-17.4, 4.9]
EULAR 反応*4	12 週時	87.4 (167/191)	90.4 (85/94)	87.5 (84/96)	—
	24 週時	87.4 (167/191)	89.4 (84/94)	88.5 (85/96)	—
	52 週時	83.8 (160/191)	90.4 (85/94)	85.4 (82/96)	—
DAS28-CRP のベースラインからの変化量	ベースライン	5.2865±0.8959 (191)	5.1579±0.9981 (94)	5.1144±1.0060 (96)	—
	12 週時	-2.2714±1.1493 (190)	-2.4226±1.1505 (94)	-2.3483±1.1560 (96)	—
	24 週時	-2.5953±1.1818 (191)	-2.5744±1.1522 (94)	-2.5804±1.4058 (96)	—
	52 週時	-2.8607±1.2358 (191)	-2.8402±1.2351 (94)	-2.7122±1.3272 (96)	—
ACR20 改善率	12 週時	78.5 (150/191)	85.1 (80/94)	80.2 (77/96)	-6.6 [-15.8, 2.7]
	24 週時	83.8 (160/191)	87.2 (82/94)	83.3 (80/96)	-3.5 [-12.0, 5.1]
	52 週時	79.6 (152/191)	81.9 (77/94)	83.3 (80/96)	-2.3 [-12.0, 7.3]
ACR50 改善率	12 週時	48.2 (92/191)	60.6 (57/94)	53.1 (51/96)	-12.5 [-24.6, -0.3]
	24 週時	58.1 (111/191)	69.1 (65/94)	68.8 (66/96)	-11.0 [-22.7, 0.6]
	52 週時	68.1 (130/191)	69.1 (65/94)	71.9 (69/96)	-1.1 [-12.5, 10.4]
ACR70 改善率	12 週時	24.6 (47/191)	22.3 (21/94)	24.0 (23/96)	2.3 [-8.1, 12.7]
	24 週時	33.0 (63/191)	40.4 (38/94)	42.7 (41/96)	-7.4 [-19.4, 4.5]
	52 週時	46.6 (89/191)	53.2 (50/94)	56.3 (54/96)	-6.6 [-18.9, 5.7]

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)

*1 : 52 週時までの比較のため、L-L 群、H-H 群及び H-L 群の結果を提示

*2 : DAS28-ESR ≤ 3.2

*3 : DAS28-ESR < 2.6

*4 : EULAR の反応基準に基づいて Good response 又は Moderate response に分類された被験者の割合

副次評価項目のうち、DAS28-ESR 及び DAS28-CRP の変化量、EULAR 反応、並びに ACR20 及び ACR50 改善率に関しては、いずれの評価時点においても、L-L 群と H-H 群の間に大きな差異は認められなかった。一方で、DAS28-ESR 寛解率及び ACR70 改善率については、24～52 週時において、H-H 群と比較して L-L 群で低値であった。

機構は、副次評価項目には設定されていなかったものの、RA の治療目標の一つである長期的な構造的損傷の防止と関連することが知られる指標として、Boolean 寛解率、SDAI 寛解率及び CDAI 寛解率 (Ann Rheum Dis 2020; 0:1-15、Arthritis Rheum 2011; 63: 573-86 等) についても確認した (表 17)。その結果、いずれの指標においても、H-H 群と比較して L-L 群で低値であった。

表 17 Boolean、SDAI 及び CDAI 寛解率 (FAS1)

評価項目	評価時点	L-L 群	H-H 群	差 [95%信頼区間]
Boolean 寛解率	12 週	6.3 (12/191)	8.5 (8/94)	-2.2 [-8.8, 4.4]
	24 週	15.7 (30/191)	17.0 (16/94)	-1.3 [-10.5, 7.9]
	52 週	23.0 (44/191)	29.8 (28/94)	-6.8 [-17.8, 4.3]
SDAI 寛解率	12 週	15.2 (29/191)	16.0 (15/94)	-0.8 [-9.8, 8.2]
	24 週	19.4 (37/191)	29.8 (28/94)	-10.4 [-21.2, 0.4]
	52 週	29.8 (57/191)	42.6 (40/94)	-12.7 [-24.6, -0.8]
CDAI 寛解率	12 週	13.1 (25/191)	11.7 (11/94)	1.4 [-6.7, 9.5]
	24 週	18.8 (36/191)	29.8 (28/94)	-10.9 [-21.7, -0.2]
	52 週	27.2 (52/191)	35.1 (33/94)	-7.9 [-19.4, 3.6]

% (例数)

申請者は、DAS28-ESR 寛解率、Boolean 寛解率、SDAI 寛解率、CDAI 寛解率及び ACR70 改善率で認められた本剤と先行バイオ医薬品との間の差異について、以下の点等を踏まえると臨床的意義はない旨を説明している。

- DAS28-ESR 寛解率、Boolean 寛解率、SDAI 寛解率、CDAI 寛解率及び ACR70 改善率について、臨床的に重要な因子及び結果に影響を及ぼすと考えられる因子として特定した、国、各評価指標のベースライン値及び CRP のベースライン値を因子に含めた多変量解析を実施した結果、いずれについても L-L 群と H-H 群の群間差の 95%信頼区間は 0 を含む結果となったこと。
- 52 週時に HAQ-DI が 0.5 以下となった被験者の割合は、L-L 群 (52.4% (100/191 例)) と H-H 群 (54.3% (51/94 例)) との間に明確な差異は認められなかったこと。

機構は、複数の副次評価項目において H-H 群に対して L-L 群で劣る傾向が認められたことに関する申請者の説明は、有効性に差異がないとする根拠として十分ではないと考えるものの、以下の点等を考慮し、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できると考えた。

- 主要評価項目である投与開始後 24 週時の DAS28-ESR のベースラインからの変化量について、本剤群 (L-L 群) と先行バイオ医薬品群 (H-H 群及び H-L 群の併合) との間で統計学的に同等性が示され、24 週以降も L-L 群と H-H 群との間の明確な群間差は認められないこと。
- 副次評価項目のいずれの項目でも L-L 群が H-H 群よりも一貫して劣る傾向であるとの結果ではないこと。

なお、24～52 週時の長期の成績も含めた有効性の結果については、添付文書等を用いて、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

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、本剤は先行バイオ医薬品と比べての新たな安全性上の懸念はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1 002 試験における安全性の結果について

002 試験の投与期 I 期 (24 週) における有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。また、日本及び韓国における有害事象の発現状況は、表 19 のとおりであった。

表 18 有害事象の発現状況 (002 試験 (投与期 I 期) : 安全性解析対象集団)

	L-L 群 (192 例)	H-H 及び H-L 群 (191 例)
全有害事象	131 (68.2)	136 (71.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	75 (39.1)	72 (37.7)
死亡	0	0
重篤な有害事象	16 (8.3)	9 (4.7)
投与中止に至った有害事象	12 (6.3)	9 (4.7)
重度の有害事象	5 (2.6)	2 (1.0)

例数 (%)

表 19 日本及び韓国における有害事象の発現状況 (002 試験 (投与期 I 期) : 安全性解析対象集団)

	L-L 群		H-H 及び H-L 群	
	日本 (113 例)	韓国 (79 例)	日本 (113 例)	韓国 (78 例)
全有害事象	86 (76.1)	45 (57.0)	86 (76.1)	50 (64.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	57 (50.4)	18 (22.8)	57 (50.4)	15 (19.2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	7 (6.2)	9 (11.4)	3 (2.7)	6 (7.7)
投与中止に至った有害事象	7 (6.2)	5 (6.3)	5 (4.4)	4 (5.1)
重度の有害事象	3 (2.7)	2 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.3)

例数 (%)

長期投与時を含めた安全性について、002 試験における投与期及び後観察期の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。また、日本及び韓国における有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 20 有害事象の発現状況 (002 試験 (投与期及び後観察期) : 安全性解析対象集団)

	L-L 群 (192 例)	H-H 群 (95 例)	H-L 群 (96 例)
全有害事象	156 (81.3)	81 (85.3)	85 (88.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	94 (49.0)	44 (46.3)	46 (47.9)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	34 (17.7)	8 (8.4)	8 (8.3)
投与中止に至った有害事象	17 (8.9)	4 (4.2)	6 (6.3)
重度の有害事象	8 (4.2)	1 (1.1)	3 (3.1)

例数 (%)

表 21 日本及び韓国における有害事象の発現状況 (002 試験 (投与期及び後観察期) : 安全性解析対象集団)

	L-L 群		H-H 群		H-L 群	
	日本 (113 例)	韓国 (79 例)	日本 (56 例)	韓国 (39 例)	日本 (57 例)	韓国 (39 例)
全有害事象	97 (85.8)	59 (74.7)	51 (91.1)	30 (76.9)	51 (89.5)	34 (87.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	66 (58.4)	28 (35.4)	33 (58.9)	11 (28.2)	34 (59.6)	12 (30.8)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	10 (8.8)	24 (30.4)	1 (1.8)	7 (17.9)	5 (8.8)	3 (7.7)
投与中止に至った有害事象	8 (7.1)	9 (11.4)	2 (3.6)	2 (5.1)	4 (7.0)	2 (5.1)
重度の有害事象	3 (2.7)	5 (6.3)	0	1 (2.6)	2 (3.5)	1 (2.6)

例数 (%)

申請者は、試験で認められた安全性情報について以下のように説明している。

本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時で、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況は大きく異ならなかったが、重篤な有害事象の発現率は本剤投与時で高かった。当該差異は主に重篤な感染症の発現率の違いに起因していた（7.R.3.2 参照）。重篤な有害事象が本剤投与時で先行バイオ医薬品投与時と比較して多いとの結果は日本人集団でも同様であったが、事象の多くは韓国で認められており、L-L 群における日本人集団での発現率は全体集団よりも低率であった。

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は、H-L 群における先行バイオ医薬品投与時（投与期Ⅰ期）と本剤投与時（投与期Ⅱ期）の比較、及び投与期Ⅱ期における H-H 群と H-L 群の比較の結果、特段の懸念は認められなかった。

機構は、002 試験における有害事象全体及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況等について、本剤は先行バイオ医薬品と同程度であると考え。一方で、重篤な感染症の発現については本剤投与時に先行バイオ医薬品投与時と比較して高率であったことには注意が必要であると考えており、次項で詳細に記載する。

7.R.3.2 感染症

002 試験において、感染症⁷⁾及び結核関連有害事象⁸⁾の全体及び国別の発現率はそれぞれ表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 感染症及び結核関連有害事象の発現状況（002 試験（投与期及び後観察期）：安全性解析対象集団）

	L-L 群 (192 例)	H-H 群 (95 例)	H-L 群 (96 例)
感染症	88 (45.8)	45 (47.4)	45 (46.9)
重篤な感染症	15 (7.8)	0	4 (4.2)
結核関連有害事象	8 (4.2)	0	1 (1.0)
重篤な結核関連有害事象	3 (1.6)	0	0

例数 (%)

表 23 日本及び韓国における感染症及び結核関連有害事象の発現状況
（002 試験（投与期及び後観察期）：安全性解析対象集団）

	L-L 群		H-H 群		H-L 群	
	日本 (113 例)	韓国 (79 例)	日本 (56 例)	韓国 (39 例)	日本 (57 例)	韓国 (39 例)
感染症	57 (50.4)	31 (39.2)	31 (55.4)	14 (35.9)	28 (49.1)	17 (43.6)
重篤な感染症	4 (3.5)	11 (13.9)	0	0	3 (5.3)	1 (2.6)
結核関連有害事象	3 (2.7)	5 (6.3)	0	0	1 (1.8)	0
重篤な結核関連有害事象	0	3 (3.8)	0	0	0	0

例数 (%)

感染症の有害事象の発現率には明確な群間差が認められなかった一方で、重篤な感染症の有害事象の発現率は L-L 群 15/192 例 (7.8%)、H-L 群 4/96 例 (4.2%)、H-H 群の 0/95 例 (0%) であり、L-L 群は H-H 群と比較して高かった。L-L 群で認められた事象の内訳は、肺炎、尿路感染及び結核性腹膜炎各 2 例、肺結核、骨髄炎、処置後感染、带状疱疹、上気道感染、蜂巣炎、髄膜炎、敗血症、非定型マイコバクテリア感染、ブドウ球菌感染、サイトメガロウイルス性腸炎及びニューモシスチス・イロベチ肺炎

⁷⁾ MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT のうち、HLGT「感染関連事項」を除くすべての PT

⁸⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に属する全ての PT、PT「結核菌群検査陽性」及び PT「ツベルクリン反応陽性」

各 1 例であり、H-L 群で認められた事象の内訳は、尿路感染、蜂巣炎、インフルエンザ及び虫垂炎各 1 例であった。転帰はいずれも軽快又は回復であった。

申請者は、重篤な感染症の有害事象の発現率が、L-L 群で H-H 群と比較して高かったことについて、以下の点を踏まえ、臨床的意義はないと考える旨を説明している。

- 002 試験における各群のベースラインのリスク因子について、先行バイオ医薬品の本邦での製造販売後調査 (Mod Rheumatol 2014; 24: 390-8) で挙げられている因子を参考に、①肺疾患の合併、②糖尿病の合併、③8 mg/週を超える MTX 併用、④5 mg/日を超える副腎皮質ホルモン剤併用、⑤加齢 (65 歳以上) について検討した。その結果、L-L 群及び H-H 群でそれぞれ①肺疾患の合併が 43/192 例 (22.4%) 及び 14/95 例 (14.7%)、②糖尿病の合併が 25/192 例 (13.0%) 及び 10/95 例 (10.5%)、③8 mg/週を超える MTX の使用が 141/192 例 (73.4%) 及び 74/95 例 (77.9%)、④プレドニゾロン換算で 5 mg/日を超える副腎皮質ホルモンの併用が 28/192 例 (14.6%) 及び 10/95 例 (10.5%)、⑤65 歳以上が 48/192 例 (25.0%) 及び 21/95 例 (22.1%) であり、特に肺疾患の合併及び副腎皮質ホルモン併用が L-L 群で高かったこと。
- 感染症全体の発現率は、H-H 群 45/95 例 (47.4%)、L-L 群 88/192 例 (45.8%) であり、群間で明確な差異は認められなかったこと。
- L-L 群における重篤な感染症の発現例のうち、日本人が 4/113 例 (3.5%)、韓国人が 11/79 例 (13.9%) であり、国内外で差が認められた (表 23)。①初診のタイミングについて、感染症発現 7 日目以内の受診が確認できた症例が、日本では 4 例中 3 例であった一方で、韓国では 11 例中 4 例であったこと、②感染症発現後の MTX に対する対処として MTX の減量、休薬又は中止がされた症例が、日本では 4 例中 4 例であった一方で、韓国では 11 例中 5 例であったこと等、感染徴候に対する対応の国内外での差が考えられ、本邦の医療環境下においては管理可能であったと考えること。

また、H-L 群について、投与期 I 期及び II 期の感染症の発現状況について、感染症の有害事象全体の発現率は、先行バイオ医薬品投与時 (投与期 I 期) 32/96 例 (33.3%)、本剤投与時 (投与期 II 期) 24/96 例 (25.0%)、重篤な感染症の発現率は、それぞれ 2/96 例 (2.1%) 及び 2/96 例 (2.1%) であり、投与期 II 期に安全性上の懸念が増すような傾向はみられなかった。

結核関連有害事象の発現率は、L-L 群 8/192 例 (4.2%)、H-L 群 1/96 例 (1.0%)、H-H 群 0/95 例 (0%) であり、L-L 群は H-H 群に対して高値であった (表 22)。このうち重篤な事象は L-L 群の 3 例 (結核性腹膜炎 2 例及び肺結核 1 例) であった。

申請者は、結核関連有害事象の発現率が L-L 群で H-H 群に対して高かったことについて、以下のように説明している。

L-L 群における結核関連有害事象の発現例のうち、日本人は 3/113 例 (2.7%)、韓国人は 5/79 例 (6.3%) であり、韓国での発現が多かった。また重篤例はいずれも韓国の症例であり、日本の 3 例はいずれも臨床症状は呈さず、治験実施計画書で規定した結核検査の結果より有害事象と判断された「結核菌群検査陽性」であり、軽度の事象であった。結核関連有害事象の発現に国内外差が認められた背景として、韓国における結核推定発生率は日本に比し 4 倍以上高いとされていること (WHO global tuberculosis report 2018)、韓国の重篤例では前観察期に IFN- γ 遊離試験陽性であったにもかかわらず抗結核薬を予防投与せず治験薬を投与開始している症例が認められたこと等、感染対策等に日韓で差があることが影響したと考える。

機構は、002 試験において重篤な感染症及び結核関連有害事象の発現率が L-L 群で H-H 群に対して高い値となったことに関する背景因子等についての申請者の説明は根拠が十分にあるとまでは言えず、注意が必要であると考え。しかしながら、002 試験の日本人集団における重篤な感染症として報告された事象はいずれも先行バイオ医薬品において既知の事象であったこと、結核関連有害事象については、日本人症例はいずれも軽度の事象であったこと、本邦では、日本リウマチ学会による「関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン」に基づき、TNF 阻害薬の使用にあたって結核のスクリーニングや潜在性結核に対する抗結核薬の予防投与等が行われていること等を踏まえると、本剤に許容できないリスクがあるとの判断には至らないと考える。以上から、総合的に判断すると本剤の安全性は許容可能であるものの、002 試験における重篤な感染症及び結核関連有害事象の発現状況は添付文書等において適切に情報提供するとともに、製造販売後に本邦での使用実態下での安全性を確認するための調査 (7.R.5 参照) を行い、重篤な感染症及び特に注意を要する重篤な結核の発現率が先行バイオ医薬品と比較して問題ないことを確認する必要があると考える。

7.R.3.3 免疫原性について

機構は、提出された試験成績 (001 試験、N81 試験及び 002 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率は類似しており (7.2.1~7.2.3 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.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)」、「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)」及び「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (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、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等から、臨床試験で評価した対象以外の効能・効果についても先行バイオ医薬品と同等の有効性が期待でき、安全性は大きく異ならない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 (Pharmacol Ther 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、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。
- 001 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。
- 002 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、安全性についても許容できない差異はないこと。

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、申請のとおりの効能・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、002試験で認められた本剤における重篤な感染症及び重篤な結核の発現のリスクに関する懸念について（7.R.3.2参照）、本邦の臨床使用時において、先行バイオ医薬品と比較して問題にならないか、製造販売後に確認する必要があると考える。また、申請効能・効果のうち、002試験の対象以外に本剤を用いた患者対象の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 5.3.5.1.1）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3年2月10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 0.2 mL 「MA」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」、③同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」、④同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続3]⁹⁾
- [申請者] 持田製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月24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、専門委員からは、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を支持する意見に加え、002試験における本剤投与時の結核の発現率が高いことから、特に注意を要する重篤な結核の発現状況については、製造販売後において、引き続き情報収集する必要がある旨の意見が出された。製造販売後の対応については、次項に記載する。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、以下の点から、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。

- 002試験で認められた本剤における重篤な感染症及び重篤な結核の発現のリスクに関する懸念について、本邦の臨床使用時において、先行バイオ医薬品と比較して問題にならないか、製造販売後に確認する必要があると考えること。
- 申請効能・効果のうち、002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ること。

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。

⁹⁾ 令和3年2月9日付け薬生薬審発0209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。

本剤の安全性について、「重篤な感染症」及び「重篤な結核」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、申請効能・効果に含まれるすべての疾患とする。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 24 に示す安全性検討事項を設定すること、また表 25 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 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"> 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） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 25 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、重篤な結核） 	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 0.2 mL 「MA」 >

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 0.4 mL 「MA」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」 >

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）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

<アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」 >

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

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）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（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 0.2 mL 「MA」 >

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続3] 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 0.4 mL 「MA」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」 >

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3] 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3] 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3] 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3] 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3〕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3〕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。

潰瘍性大腸炎

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3〕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。

<アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」 >

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3〕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3〕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3〕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。

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3〕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3〕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。

潰瘍性大腸炎

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3〕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
C1q	Complement 1, q subcomponent	－
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDAI	Clinical disease activity index	－
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
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
CIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CGE	Capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
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
ECLIA	Electro chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
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
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)
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
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
HAQ-DI	Health assessment questionnaire - disability index	－
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
H-H 群	－	002 試験において、投与期 I 期及び II 期ともに先行バイオ医薬品を投与する群
H-L 群	－	002 試験において、投与期 I 期に先行バイオ医薬品を投与し、投与期 II 期には本剤へ切り替える群
HMW	High molecular weight	高分子量体
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析

略語	英語	日本語
LMW	Low molecular weight	低分子量体
L-L 群	—	002 試験において、投与期 I 期及び II 期ともに本剤を投与する群
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH (医薬品規制調和国際会議) 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
N81 試験	—	健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (LBAL23N81 試験)
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
SDAI	Simplified disease activity index	—
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Vd/F	Distribution volume / fraction of dose absorbed	見かけの分布容積
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)
韓国承認品	—	韓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)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
高濃度製剤	—	有効成分濃度が 100 mg/mL であるアダリムマブ製剤
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)
001 試験	—	健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ALCL001 試験)
002 試験	—	MTX で効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LG-ALCL002 試験)
低濃度製剤	—	有効成分濃度が 50 mg/mL であるアダリムマブ製剤
ヒュミラ	—	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他
本剤	—	アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」 他
本薬	—	アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続〇]