

審査報告書

令和5年8月8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 「CTNK」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、③同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、④同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」
- [一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続4]
- [申請者] 日本化薬株式会社
- [申請年月日] 令和4年11月10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4] 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4] 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4] 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4] 40 mg を含有する注射剤
- ⑤1 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4] 80 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4] (以下、アダリムマブ後続4) は、遺伝子組換え抗腫瘍壊死因子 α (TNF- α) モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来する。アダリムマブ後続4は、CHO 細胞により産生される。アダリムマブ後続4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 4] (Adalimumab Biosimilar 4) is a recombinant anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) monoclonal antibody derived from human IgG1. Adalimumab Biosimilar 4 is produced in CHO cells. Adalimumab Biosimilar 4 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]

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSA	50
ITWNSGHIDY	ADSVVEGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKVS	100
YLSTASSLDY	WGQGLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTS	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ	200
TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK	250
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY	300
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP	350
QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFPYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPPP	400
VLDSDGSEFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG	450
K					451

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIR	NYLAWYQQKP	GKAPKLLIYA	50
ASTLQSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDVATYYCQR	YNRAPYTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

糖鎖結合 : H鎖 N301

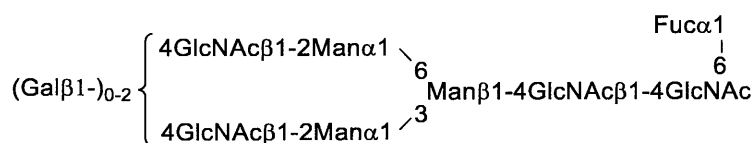
部分的プロセシング : H鎖 K451

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 : H鎖 C224-L鎖 C214、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 : 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 0.2 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」>

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 「CTNK」、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」>

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

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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 「CTNK」、同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」 >

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 4〕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 「CTNK」、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」 >

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 4〕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 4〕として初回到 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 4〕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 4〕として初回到 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 4〕として初回到 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 4〕として初回到 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、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40 mg を毎週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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 4〕として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 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 5 年 6 月 23 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 「CTNK」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、③同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、④同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」
- [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] 日本化薬株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 11 月 10 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
- ⑤1 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○] 80 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

②③④⑤

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

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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。

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、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40 mgを毎週1回又は80 mgを2週に1回、皮下注射することもできる。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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〕として初回に80 mgを、初回投与1週間後に40 mgを皮下注射する。初回投与3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.....	10
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.....	11
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...	12
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.....	12
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（既存治療で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 40 mg シリンジ 0.4 mL 含め計 5 規格が上市されている。

本剤は、Celltrion 社（韓国）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 Celltrion 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、腸管型ベーチェット病、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」、「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）」を効能・効果として申請に至った。2023 年 5 月現在、EU、米国を含む 16 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

アダリムマブのアミノ酸配列情報に基づき合成された遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、本薬の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 EPCB に対する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、かつ実施された試験項目の範囲では、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外来性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 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 バイアルの融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト・回収、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・XXXXXXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXろ過、ウイルスろ過、限外ろ過・透析ろ過、最終ろ過及び充填・試験工程からなる。

重要工程は全ての工程とされている。

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 EPCB 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、マイコプラズマ否定試験、

in vitro ウイルス試験、エンドトキシン、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、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、エンドトキシン、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察を除く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 ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 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	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥16.34	≥12.58	≥16.59	≥11.23

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は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする）。なお、臨床試験には ■■■■ 及び ■■■■ の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法 A から製法 B：処方 ■■■■ 変更
- ・ 製法 B から製法 C：■■■■ 変更
- ・ 製法 C から申請製法：■■■■ 変更

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド体、酸化体、糖化、N末端変異体、C末端変異体）、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・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	オリゴ糖プロファイル、N結合型糖鎖
生物学的性質	可溶性 TNFα 結合活性、膜結合型 TNFα 結合活性
	FcγR 結合親和性（FcγR I、FcγR IIa、FcγR IIb、FcγR IIIa（V型及びF型）、FcγR IIIb）、FcRn 結合親和性、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、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、電荷バリエーション（類縁物質A*、類縁物質B* 並びに類縁物質C*）、類縁物質D* 及び類縁物質E*が目的物質関連物質とされた。電荷バリエーション（不純物A*）、不純物B*、不純物C*、不純物D* 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及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物F*、バイオバーデン、エンドトキシン、不純物G*、不純物H*、不純物I* 及び不純物J* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、不純物F* 及び ██████████ は工程内管理試験並びに原薬の規格及び試験方法により、宿主細胞由来 DNA は原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは工程内管理試験並びに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（ペプチドマップ及びキャピラリー等電点電気泳動）、オリゴ糖プロファイル、pH、純度試験（IEC、CE-SDS（██████████ 及び ██████████）、SEC、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び不純物F*）、エンドトキシン、微生物限度、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。

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

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法C	3	-75±15℃	48 カ月*	██████████
	申請製法	3		24 カ月*	
加速試験	製法C	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	██████████ 製スクリー ンキャップ及び ██████████ 製容器
	申請製法	3			
苛酷試験	製法C	1	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	██████████ 製容器
	申請製法	1			
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*：72 カ月まで安定性試験継続中

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、██████████ における ██████████ の減少、██████████ における ██████████ と ██████████ の ██████████ の減少、類縁物質A* の増加、並びに ██████████ における ██████████ の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

*新薬承認情報公開時に置き換えた

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製スクリーキャップ及びXXXXXXXXXX製容器を用いて、遮光下、 $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、48 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 又は 0.8 mL 中に本薬 80 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、グリシン、ポリソルベート 80、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸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、原薬解凍、薬液調製、無菌ろ過・充填、外観検査、組立・表示、包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

20 mg 製剤の開発過程において製造方法の変更は行われていない。

40 mg 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 1、製法 2、製法 3、製法 4 及び申請製法とする）。なお、臨床試験にはXXXXXXXXXXの製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2 : XXXXXXXXXX 処方変更
- 製法 2 から製法 3 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 変更
- 製法 3 から製法 4 : XXXXXXXXXX 変更
- 製法 4 から申請製法 : XXXXXXXXXX 変更

80 mg 製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの変更である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法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。

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）、浸透圧、pH、純度試験（IEC、CE-SDS（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）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（可溶性 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

シリンジ製剤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 シリンジ製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	20 mg	申請製法	3	5±3℃	12 カ月 ^{*2}	針付きガラス製シリンジ及び
	40 mg	製法 4	3		36 カ月	
		申請製法	3		18 カ月 ^{*2}	
	80 mg	変更前製法	3		36 カ月	
		申請製法	3		12 カ月 ^{*2}	
加速試験	20 mg	申請製法	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	40 mg	申請製法	3			
	80 mg	申請製法	3			
苛酷試験	20 mg	申請製法	3	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
	40 mg	申請製法	3			
	80 mg	申請製法	3			
光安定性試験	40 mg	製法 4	1	総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1：原薬の製法は製法 D である

*2：36 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

	製剤規格	製剤製法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	40 mg	製法 4	3	5±3℃	30 カ月 ^{*2}	針付きガラス製シリンジ、
		申請製法	3		18 カ月 ^{*2}	
	80 mg	申請製法	3		12 カ月 ^{*2}	
加速試験	40 mg	製法 4	1	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	80 mg	申請製法	1			
苛酷試験	40 mg	製法 4	1	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
		申請製法	1			
	80 mg	申請製法	1			
光安定性試験	40 mg	製法 4	1	総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		及びペン型注入器

*1：原薬の製法は製法 D である

*2：36 カ月まで安定性試験継続中

20 mg 製剤の長期保存試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

40 mg 製剤及び 80 mg 製剤の長期保存試験では、類縁物質A* の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

20 mg 製剤及び 80 mg 製剤の加速試験では、におけるの減少、におけるとの減少、及び類縁物質A* の増加が認められた。

40 mg 製剤の加速試験では、におけるの減少、及び類縁物質A* の増加が認められた。

苛酷試験では、いずれの製剤においても、におけるの減少、におけるとにおけるの減少、及び類縁物質A* の増加が認められた。

光安定性試験の結果、シリンジ製剤は光に不安定であったが、ペン製剤は光に安定であった。

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を用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、シリンジ製剤（20 mg）は 12 カ月、その他の製剤は、いずれも 36 カ月とされた。なお、ペン製剤の有効期間については、処方及び容器・施栓が同一のシリンジ製剤の安定性試験成績から設定されている。

2.3 品質の管理戦略

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：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：不純物B*、不純物C*、電荷バリエーション（不純物A*、
不純物D*、
、
、

、可溶性 TNF α 中和活性、HCP、宿主細胞由来 DNA、
不純物F*、タンパク質含量、浸透圧、pH、色、澄明度、ポリソルベート 80、
ウイルス安全性、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌

製剤の CQA：界面活性剤量、不溶性異物、不溶性微粒子、タンパク質濃度、無菌、エンドトキシン、
採取容量

- 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（性能特性）が特定された。

- 管理方法の策定

上記の工程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、工程パラメータの管理、工程内管理、規格及び試験方法、安定性試験等の組合せによる本薬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

製剤について、先行バイオ医薬品（EU 承認品）を用いて、表 2 に示した評価項目に加え、
及び
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。比較の結果、
及び、類縁物質D*、
、遊離チオール、
、電荷バリエーション及び
に差異が認められたが（2.R.1 参照）、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。

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

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（2.4 参照）について、以下のとおり説明している。

- [] について、[] 及び [] の割合が本剤では先行バイオ医薬品よりも高かったものの、有効性及び安全性に影響を与えるものではない。
- 遊離チオールについて、本剤が先行バイオ医薬品と比較して高かったものの、他の高次構造評価では先行バイオ医薬品と同様であり、生物活性等に影響を与えるものではない。
- [] について、不純物B* が本剤では先行バイオ医薬品よりもわずかに高かったものの、生物活性は先行バイオ医薬品と同様であること、並びに臨床試験において有効性及び安全性に明確な差異は認められていないことから、有効性及び安全性に影響を与えるものではない。
- 電荷バリエーションについて、目的物質由来不純物である [] 不純物A* が本剤では先行バイオ医薬品よりもわずかに高かったものの、生物活性は先行バイオ医薬品と同様であり、有効性及び安全性に影響を与えるものではない。
- [] について、[] 割合が本剤では先行バイオ医薬品よりも [] もの、[] 及び [] は先行バイオ医薬品と同様であり、アダリムマブの機能活性に影響を与えるものではない。

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 (*in vitro* 試験) として、表 2 に示す特性解析項目が実施され、類似性が確認されている。

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。先行バイオ医薬品として 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 ECL 法 (定量下限: 48.8 ng/mL) により測定された。

4.1 反復投与 (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 32 mg/kg 又は 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。

*新薬承認情報公開時に置き換えた

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	投与量 (mg/kg)	測定時点	AUC ₁₆₈ (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} * ¹ (h)
本剤	32	初回投与	54,200±5,930	422±55	96 (72, 168)
		4回目投与	137,000±29,600	981±244	72 (24, 96)
	157	初回投与	244,000±11,000	1,790±135	48 (48, 72)
		4回目投与	671,000±62,700	4,650±397	72 (48, 96)
先行バイオ医薬品	32	初回投与	45,600±8,060	353±74.7	96 (72, 144)
		4回目投与	126,000±13,200	856±86.5	NA* ² (48, 96)
	157	初回投与	255,000±72,700	2,030±644	72 (48, 144)
		4回目投与	746,000±281,000	5,750±2,820	48 (48, 168)

n=6 (雌雄各 n=3)、平均値±標準偏差、*1: 中央値 (範囲)、*2: 中央値は実際の採血時点のみ使用するため適用しなかった

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

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。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

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)。本剤及び先行バイオ医薬品投与群において、リンパ系組織にリンパ球の減少を示唆する所見が認められたが、被験物質及び投与量による差は認められないと申請者は説明している。

表7 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
雌雄カニクイザル	皮下投与	28 日間 (1 回/週)	本剤又は先行バイオ医薬品	0、32、157	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胚中心の萎縮、胸腺皮質におけるリンパ球の減少が認められた。	—	4.2.3.2

5.2 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験 (5.1 参照) の投与部位の局所刺激性が評価された。本剤投与及び先行バイオ医薬品投与群で血管周囲の炎症性細胞浸潤、出血等が認められたが、毒性学的な差は認められ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（表 8）において、CT-P17 1.4 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、CT-P17 3.1 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。上記 2 試験以外に、CT-P17 1.1 試験、CT-P17 1.2 試験、CT-P17 1.3 試験及び CT-P17 3.2 試験の成績が参考資料として提出され、機構は安全性に係る参考情報として利用した。

なお、先行バイオ医薬品として、CT-P17 1.4 試験、CT-P17 3.1 試験及び CT-P17 1.2 試験では EU 承認品が、CT-P17 1.1 試験では EU 承認品及び米国承認品が、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	国内	CT-P17 1.4 試験	本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康成人	無作為化二重盲検並行群間比較試験
		CT-P17 3.1 試験	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証並びにPK、安全性及び免疫原性の比較検討	RA 患者	無作為化二重盲検実薬対照試験
参考	海外	CT-P17 1.1 試験	本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康成人	無作為化二重盲検並行群間比較試験
		CT-P17 1.2 試験	本剤と先行バイオ医薬品の安全性、免疫原性及び PK の比較検討	健康成人男性	無作為化二重盲検並行群間比較試験
		CT-P17 1.3 試験	本剤のシリンジ製剤とペン製剤の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検並行群間比較試験
		CT-P17 3.2 試験	本剤のペン製剤のユーザビリティ評価	RA患者	非盲検単群試験

* : 特段の記載がない場合、本剤及び先行バイオ医薬品はシリンジ製剤を使用した。

7.1 分析法

血清中アダリムマブ濃度は、CT-P17 1.4 試験及び CT-P17 3.1 試験では ECL 法（定量下限：100 ng/mL）測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、ECL 法（感度：CT-P17 3.1 試験では 0.64 ng/mL、それ以外の試験では 0.588 ng/mL）により、それぞれ評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、ECL 法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.4 : CT-P17 1.4 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

日本人健康成人（目標被験者数 204 例（各群 102 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 204 例（本剤群 102 例、先行バイオ医薬品群 102 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団¹⁾、190 例（本剤群 98 例、先行バイオ医薬品群 92 例）が PK 解析対象集団²⁾とされた。また、体重（80 kg 以上、80 kg 未満）、性別及び試験施設を割付因子とした層別割付が行われた。

PK について、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max}、並びに副次評価項目である AUC_{0-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、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は事前に設定された同等性許容域 80~125% の範囲内であり、AUC_{0-last} も 80~125% の範囲内であった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-inf}、AUC_{0-last} 及び C_{max} 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	AUC _{0-inf}	99.83	[91.46, 108.97]
		AUC _{0-last}	98.11	[89.99, 106.96]
		C _{max}	106.88	[101.25, 112.82]

*: 投与群を固定効果、ベースラインの体重、性別及び試験施設を共変量とした ANCOVA モデルに基づき算出

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。

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	AUC _{0-inf} (µg·h/mL) *1	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) *2	t _{1/2} (h) *1	CL/F (L/h)*1	V _z /F (L)*1
本剤	98	3047.2 ±1117.37	2817.1 ±1046.40	4.606 ±1.1608	168.000 (72.00, 336.25)	290.3 ±149.80	0.01499 ±0.0058234	5.564 ±2.7493
先行バイオ 医薬品	92	3099.6 ±1188.89	2874.7 ±1022.00	4.374 ±1.1847	168.000 (48.00, 336.10)	335.5 ±162.40	0.01513 ±0.0068324	6.300 ±2.3149

平均値±標準偏差

*1: 本剤群 n=89、先行バイオ医薬品群 n=86、*2: 中央値 (範囲)

¹⁾ 無作為に割り付けられ、治験薬が全量又は一部投与された全ての被験者。

²⁾ 治験薬の投与が完了し、定量下限を上回る投与後の血清中濃度が少なくとも 1 回得られた被験者で、PK の試験成績の解釈に影響を及ぼす可能性のある試験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。

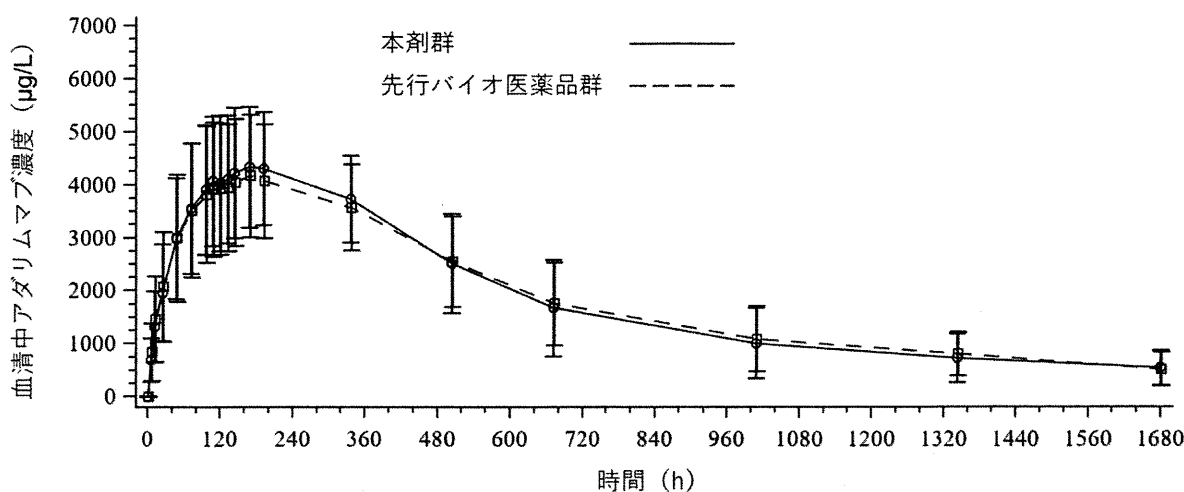


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差: PK解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 46/102 例 (45.1%) 及び、先行バイオ医薬品群 47/102 例 (46.1%) 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 26/102 例 (25.5%)、先行バイオ医薬品群 31/102 例 (30.4%) 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、本剤群にアナフィラキシー様反応 1 例が認められ、治験薬との因果関係はありと判断された。

免疫原性について、投与後 71 日に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群及び先行バイオ医薬品群でそれぞれ 100/102 例 (98.0%) 及び 99/102 例 (97.1%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は 95/102 例 (93.1%) 及び 94/102 例 (92.2%) であった。

7.2.2 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: CT-P17 3.1 試験<2018 年 12 月~2020 年 4 月>)

中等度から重度の活動性 RA 患者³⁾ (目標被験者数 564 例 (各群 282 例)⁴⁾ 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の同等性検証、並びに PK、安全性及び免疫原性の比較検討を目的とする無作為化二重盲検実薬対照試験が、海外 6 カ国 52 施設で実施された。

CT-P17 3.1 試験は投与期間 I (0 週時から 24 週時) 及び投与期間 II (26 週時から 52 週時) から構成された。投与期間 I においては、本剤群と先行バイオ医薬品群が 1:1 の比で割り付けられた。投与期間 II においては、投与期間 I に本剤に割り付けられた患者は投与開始後 26 週以降も本剤を継続投与する群 (本剤継続群)、投与期間 I に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を継続投与する群 (先行バイオ医薬品継続群) 及び先行バイオ医薬品から本剤に切り替えて投与する群 (先行バ

³⁾ ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断された患者で、以下の項目のすべてを満たす患者。なお、初回の治験薬投与の 12 週間以上前から MTX を使用し、4 週間前から一定量の MTX が投与された患者が組み入れられた。

- スクリーニング時に腫脹関節 6 カ所以上 (評価関節数 66) 及び圧痛関節 6 カ所以上 (評価関節数 68)
- スクリーニング時に ESR が 28 mm/時間超、又は CRP が 10 mg/L 超

⁴⁾ 主要評価項目である投与開始後 24 週時の ACR20 達成割合について本剤群と先行バイオ医薬品群の期待達成割合を 64% と仮定し、同等性許容域を ±15% としたとき、有意水準両側 5% の下、83% の検出力を確保する必要被験者数として 450 例 (各群 225 例) と算出した。20% の脱落割合を考慮して、目標被験者数は 564 例 (各群 282 例) とした。

イオ医薬品-本剤群)のいずれかに1:1の比で再割り付けされた。また、投与期間Ⅰの無作為化においては、スクリーニング時のSDAI (SDAI>26 又は SDAI≤26)を割付因子とした層別割付が行われ、投与期間Ⅱの無作為化においては24週時におけるSDAI (SDAI>3.3 又は SDAI≤3.3)を割付因子とした層別割付が行われた。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品40mgを2週に1回皮下投与することとされ、MTX (12.5~25mg/週、又は高用量に不耐の場合は10mg/週)及び葉酸 (≥5mg/週)が併用必須薬とされた。

無作為化された648例(本剤群324例、先行バイオ医薬品群324例)のうち、同意撤回17例(本剤群9例、先行バイオ医薬品群8例)、有害事象15例(本剤群7例、先行バイオ医薬品群8例)等の理由から40例が除外され、608例(本剤群303例及び先行バイオ医薬品群305例)が投与期間Ⅰを完了し、投与期間Ⅱに移行して先行バイオ医薬品群が再割り付けされた(本剤継続群303例、先行バイオ医薬品継続群153例、先行バイオ医薬品-本剤群152例)。608例のうち、同意撤回13例(本剤継続群9例、先行バイオ医薬品継続群2例、先行バイオ医薬品-本剤群2例)、有害事象12例(本剤継続群3例、先行バイオ医薬品継続群3例、先行バイオ医薬品-本剤群6例)等の理由から31例が除外され、577例(本剤継続群287例、先行バイオ医薬品継続群147例、先行バイオ医薬品-本剤群143例)が投与期間Ⅱを完了した。

無作為化された648例の全例がITT集団とされ、ITT集団が主たる有効性の解析対象集団とされた。また、投与期間Ⅰについて、648例の全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。さらに、投与期間Ⅱについて、再割り付けされた608例のうち、先行バイオ医薬品-本剤群の1例が投与開始前に治験を中止し、先行バイオ医薬品継続群の1例が誤って本剤を投与され先行バイオ医薬品-本剤群とされたことから、投与期間Ⅱの安全性解析対象集団は607例(本剤継続群303例、先行バイオ医薬品継続群152例、先行バイオ医薬品-本剤群152例)とされた。

有効性について、主要評価項目である、投与開始後24週時のACR20達成割合は表11のとおりであり、群間差(%)の95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域(-15~15%)の範囲内であった。

表11 投与開始後24週時のACR20達成割合 (ITT集団、NRI)

	本剤群 (324例)	先行バイオ医薬品群 (324例)
投与24週時のACR20達成割合	268例 (82.72%)	268例 (82.72%)
群間差 [95%信頼区間] *	0.00 [-5.94, 5.94]	

* : Farrington-Manning 法により算出

安全性について、投与期間Ⅰにおける有害事象の発現割合は、本剤群で175/324例(54.0%)、先行バイオ医薬品群で192/324例(59.3%)であった。投与期間Ⅰにいずれかの群で3%以上に認められた有害事象は表12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90/324例(27.8%)、先行バイオ医薬品群で107/324例(33.0%)であった。

表 12 投与期間 I 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	本剤群 (324 例)	先行バイオ医薬品群 (324 例)
全有害事象	175 (54.0)	192 (59.3)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	10 (3.1)	9 (2.8)
好中球減少症	14 (4.3)	17 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	16 (4.9)	23 (7.1)
感染症および寄生虫症		
潜伏結核	12 (3.7)	15 (4.6)
上咽頭炎	17 (5.2)	20 (6.2)
咽頭炎	12 (3.7)	10 (3.1)
上気道感染	18 (5.6)	22 (6.8)
尿路感染	15 (4.6)	15 (4.6)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.4)	17 (5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)	12 (3.7)

MedDRA ver.22.0
例数 (%)

投与期間 I において死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 12/324 例 (3.7%)、先行バイオ医薬品群で 19/324 例 (5.9%) 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。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群では好中球減少症、腹痛、肝不全、蜂巣炎、丹毒、ロタウイルス胃腸炎及び急性腎障害各 1 例、先行バイオ医薬品群では好中球減少症、下気道感染、急性腎盂腎炎、結核、リウマチ肺及び高血圧各 1 例であった。

投与期間 I において投与中止に至った有害事象は、本剤群で 7/324 例 (2.2%)、先行バイオ医薬品群で 10/324 例 (3.1%) であった。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、先行バイオ医薬品群で過敏症 2 例 (0.6%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与期間 II における有害事象の発現割合は、本剤継続群で 121/303 例 (39.9%)、先行バイオ医薬品継続群で 69/152 例 (45.4%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 73/152 例 (48.0%) であった。投与期間 II にいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 13 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、本剤継続群 48/303 例 (15.8%)、先行バイオ医薬品継続群 27/152 例 (17.8%)、先行バイオ医薬品-本剤群 36/152 例 (23.7%) であった。

表 13 投与期間Ⅱ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	本剤継続群 (303 例)	先行バイオ医薬品継 続群 (152 例)	先行バイオ医薬品-本 剤群 (152 例)
全有害事象	121 (39.9)	69 (45.4)	73 (48.0)
血液およびリンパ系障害			
白血球減少症	8 (2.6)	0	7 (4.6)
好中球減少症	15 (5.0)	6 (3.9)	8 (5.3)
胃腸障害			
下痢	2 (0.7)	3 (2.0)	5 (3.3)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	6 (2.0)	5 (3.3)	3 (2.0)
上気道感染	10 (3.3)	11 (7.2)	6 (3.9)
尿路感染	9 (3.0)	5 (3.3)	3 (2.0)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.6)	1 (0.7)	7 (4.6)

MedDRA ver.22.0
例数 (%)

投与期間Ⅱにおいて死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤継続群で 6/303 例 (2.0%)、先行バイオ医薬品継続群で 3/152 例 (2.0%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 5/152 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、肺炎 2 例 (本剤継続群) であったが、そのうち 1 例は治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤継続群では、好中球減少症、肺炎及びリウマチ肺各 1 例、先行バイオ医薬品-本剤群では網膜静脈血栓症及び乳房膿瘍各 1 例であった。

投与期間Ⅱにおいて投与中止に至った有害事象は、本剤継続群で 3/303 例 (1.0%)、先行バイオ医薬品継続群で 2/152 例 (1.3%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 5/152 例 (3.3%) であった。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、治験薬投与後から 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、本剤継続群、先行バイオ医薬品継続群及び先行バイオ医薬品-本剤群でそれぞれ 148/303 例 (48.8%)、89/152 例 (58.6%) 及び 96/152 例 (63.2%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は 123/303 例 (40.6%)、71/152 例 (46.7%) 及び 70/152 例 (46.1%) であった。

7.3 参考資料

7.3.1 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : CT-P171.1 試験<2019 年 6 月~2019 年 11 月>)

健康成人 (目標被験者数 306 例 (各群 102 例)) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品又は米国承認品) 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を 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 312 例 (本剤群 103 例、EU 承認品群 106 例、米国承認品群 103 例) のうち、追跡不能 1 例、同意撤回 3 例を除く 308 例 (本剤群 102 例、EU 承認品群 104 例、米国承認品群 102 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本剤群、EU 承認品群及び米国承認品群でそれぞれ 56/102 例 (54.9%)、60/104 例 (57.7%) 及び 65/102 例 (63.7%) 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 45/102 例 (44.1%)、49/104 例 (47.1%) 及び 49/102 例 (48.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、本剤群で鼓膜穿孔が 1 例、本剤群及び EU 承認品群で交通事故が各 1 例認められ、いずれも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群 1 例であり、死亡は認められなかった。

免疫原性について、投与後 71 日に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群、EU 承認品群及び米国承認品群でそれぞれ 97/102 例 (95.1%)、95/104 例 (91.3%) 及び 94/102 例 (92.2%) であり、中和抗体陽性であった被験者は 73/102 例 (71.6%)、79/104 例 (76.0%) 及び 82/102 例 (80.4%) であった。

7.3.2 健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : CT-P17 1.2 試験<20 年 月～20 年 月>)

健康成人男性 (目標被験者数 30 例 (各群 15 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安全性及び PK 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を 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 30 例 (本剤群 15 例、先行バイオ医薬品群 15 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤群及び先行バイオ医薬品でそれぞれ 10/15 例 (66.7%) 及び 8/15 例 (53.3%) 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 5/15 例 (33.3%) 及び 4/15 例 (26.7%) に認められた。重篤な有害事象、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、投与後 120 日に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群及び先行バイオ医薬品群でそれぞれ 14/15 例 (93.3%) 及び 14/15 例 (93.3%) であり、中和抗体陽性であった被験者は、12/15 例 (80.0%) 及び 14/15 例 (93.3%) であった。

7.3.3 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.3 : CT-P17 1.3 試験<2019 年 6 月～2019 年 11 月>)

健康成人 (目標被験者数 180 例 (各群 90 例)) を対象に、本剤のシリンジ製剤又はペン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、免疫原性及び PK 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、本剤のシリンジ製剤又はペン製剤を 40 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 193 例 (シリンジ製剤群 95 例、ペン製剤群 98 例) について、試験責任医師の判断等により 13 例が除外され、180 例 (シリンジ製剤群 87 例、ペン製剤群 93 例) に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、シリンジ製剤群及びペン製剤群でそれぞれ 45/87 例 (51.7%) 及び 56/93 例 (60.2%) 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、38/87 例 (43.7%) 及び 47/93 例 (50.5%) に認められた。重篤な有害事象は、ペン製剤群でウイルス性髄膜炎及び横紋筋融解症が各 1 例に認められ、いずれも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及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、投与後 71 日に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、シリンジ製剤群及びペン製剤群でそれぞれ 78/87 例 (89.7%) 及び 87/93 例 (93.5%) であり、中和抗体陽性であった被験者は 68/87 例 (78.2%)、73/93 例 (78.5%) であった。

7.3.4 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : CT-P17 3.2 試験<2019 年 8 月~2020 年 4 月>)

中等度から重度の活動性 RA 患者⁵⁾ (目標被験者数 60 例) を対象に、本剤のペン製剤を皮下投与したときのユーザビリティ、全般的な安全性及び有効性の評価を目的とした非盲検単群試験が実施された。

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 (12.5~25 mg/週、又は高用量に不耐の場合 10 mg/週) 及び葉酸 (≧5 mg/週) が併用必須薬とされた。

62 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 35/62 例 (56.5%) 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 27/62 例 (43.5%) に認められた。重篤な有害事象は、歯感染、下部消化管出血及び子宮頸管ポリープが各 1 例に認められ、いずれも因果関係が否定された。下部消化管出血の 1 例は投与中止に至った有害事象及び死亡として報告された。

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、CT-P17 1.4 試験において、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} について事前に設定された同等性許容域 80~125% の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{0-last} についても 80~125% 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。また、CT-P17 3.1 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。

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、CT-P17 3.1 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

豊富な数の臨床データ及び文献に基づく比較的高い治療効果と免疫原性の発現割合が利用可能であることから、先行バイオ医薬品の有している効能・効果のうち、CT-P17 3.1 試験の対象疾患として RA を選択した。

また、主要評価項目については、以下の理由から投与開始後 24 週時点の ACR20 達成割合を選択した。

⁵⁾ ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断された患者で、以下の項目のすべてを満たす患者。なお、初回の治験薬投与の 12 週間以上前から MTX を使用し、4 週間前から一定量の MTX が投与された患者が組み入れられた。

- スクリーニング時に腫脹関節 6 カ所以上 (評価関節数 66) 及び圧痛関節 6 カ所以上 (評価関節数 68)
- スクリーニング時に ESR が 28 mm/時間超、又は CRP が 10 mg/L 超

- ACR20 は被験者及び医師の主観的評価のほか、罹患関節数及び循環血中炎症マーカーの両方が考慮されている指標であること。
- アダリムマブの治療反応は、通常投与開始 12 週以内に得られるが 24 週以前では変動が多く、投与開始 24 週時点では安定し、かつ最大の治療効果を示すこと（Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45、Arthritis Rheum 2004; 50: 1400-11、Ann Rheum Dis 2004; 63: 508-16、Ann Rheum Dis 2014; 73: 86-94）。
- 投与開始後 24 週時点の ACR20 達成割合は、抗 TNF 製剤を含む抗リウマチ薬の有効性を評価する多数の RA 試験で主要評価項目として用いられていること（BMC Musculoskeletal Disorders 2008; 9: 52、Cochrane Database of Syst Rev 2002; 3）。
- 投与開始後 24 週時点の ACR20 達成割合は、他のアダリムマブ製剤の RA に対する有効性を比較する試験でも、臨床的エンドポイントとして使用されていること。

② 同等性許容域

ACR20 達成割合のリスク差の評価に用いた同等性許容域については、RA での先行バイオ医薬品の有効性を評価した 2 つの無作為化比較試験（Arthritis Rheum 2004; 50: 1400-11、Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45）のメタアナリシスにおいて、投与開始後 24 週時点の ACR20 達成割合の先行バイオ医薬品とプラセボとの差の固定効果モデルから得られた推定値 38.3%の 95%信頼区間が（30.6%、46.0%）であり、95%信頼区間の下限の 50%を担保する値として、-15~15%と設定した。

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。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

CT-P17 3.1 試験における主要評価項目である投与開始後 24 週時点の ACR20 達成割合について、有効性解析対象集団である ITT 集団において、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった（7.2.2 表 11 参照）。

申請者は、CT-P17 3.1 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。

CT-P17 3.1 試験の主な副次評価項目の結果は表 14 及び表 15 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。

表 14 CT-P173.1 試験 (投与期間 I) の主な副次評価項目の結果 (ITT 集団)

評価項目	評価時点	本剤群 (324 例)	先行バイオ医薬品群 (324 例)
ACR20 達成割合*1	4 週時	166 (51.2)	176 (54.3)
	12 週時	247 (76.2)	248 (76.5)
	24 週時	268 (82.7)	268 (82.7)
ACR50 達成割合*1	4 週時	66 (20.4)	71 (21.9)
	12 週時	151 (46.6)	155 (47.8)
	24 週時	195 (60.2)	206 (63.6)
ACR70 達成割合*1	4 週時	20 (6.2)	21 (6.5)
	12 週時	96 (29.6)	89 (27.5)
	24 週時	132 (40.7)	144 (44.4)
DAS28-ESR のベースライン値及び ベースラインからの変化量*2	ベースライン	6.537±0.7867	6.515±0.7497
	4 週時	-1.658±1.1153 (321 例)	-1.678±1.1176 (323 例)
	12 週時	-2.702±1.3089 (317 例)	-2.599±1.2697 (320 例)
	24 週時	-3.127±1.2986 (309 例)	-3.113±1.2766 (312 例)
DAS28-CRP のベースライン値及び ベースラインからの変化量*2	ベースライン	5.538±0.8738	5.547±0.8525
	4 週時	-1.455±1.0112 (321 例)	-1.492±1.0691 (322 例)
	12 週時	-2.352±1.1756 (317 例)	-2.260±1.1565 (320 例)
	24 週時	-2.738±1.1911 (309 例)	-2.734±1.2052 (312 例)

*1 : 例数 (%) NRI、*2 : 平均値±標準偏差 (例数)

表 15 CT-P173.1 試験（投与期間Ⅱ）の主な副次評価項目の結果（ITT 集団）

評価項目	評価時点	本剤継続群 (303 例)	先行バイオ医薬品継続 群 (153 例)	先行バイオ医薬品-本剤 群 (152 例)
ACR20 達成割合*1	26 週時	271 (89.4)	131 (85.6)	141 (92.8)
	36 週時	269 (88.8)	137 (89.5)	141 (92.8)
	48 週時	267 (88.1)	140 (91.5)	135 (88.8)
	最終評価時 (52 週時)	244 (80.5)	119 (77.8)	125 (82.2)
ACR50 達成割合*1	26 週時	203 (67.0)	106 (69.3)	106 (69.7)
	36 週時	211 (69.6)	107 (69.9)	106 (69.7)
	48 週時	212 (70.0)	115 (75.2)	108 (71.1)
	最終評価時 (52 週時)	201 (66.3)	95 (62.1)	101 (66.4)
ACR70 達成割合*1	26 週時	142 (46.9)	75 (49.0)	76 (50.0)
	36 週時	144 (47.5)	78 (51.0)	78 (51.3)
	48 週時	152 (50.2)	91 (59.5)	87 (57.2)
	最終評価時 (52 週時)	135 (44.6)	75 (49.0)	72 (47.4)
DAS28-ESR のベースラ インからの 変化量*2	26 週時	-3.184±1.2625 (302 例)	-3.135±1.3102 (153 例)	-3.248±1.2276 (152 例)
	36 週時	-3.322±1.2797 (298 例)	-3.265±1.3631 (153 例)	-3.273±1.2295 (150 例)
	48 週時	-3.503±1.2059 (287 例)	-3.424±1.2927 (149 例)	-3.383±1.3659 (147 例)
	最終評価時 (52 週時)	-3.352±1.1807 (267 例)	-3.466±1.2132 (129 例)	-3.362±1.2908 (135 例)
DAS28-CRP のベースラ インからの 変化量*2	26 週時	-2.843±1.1756 (303 例)	-2.776±1.2584 (153 例)	-2.875±1.1505 (150 例)
	36 週時	-2.925±1.1756 (297 例)	-2.923±1.2162 (153 例)	-2.913±1.1469 (150 例)
	48 週時	-3.099±1.0477 (284 例)	-3.039±1.1982 (149 例)	-3.030±1.2373 (145 例)
	最終評価時 (52 週時)	-2.945±1.1273 (264 例)	-3.074±1.1926 (129 例)	-2.983±1.2529 (134 例)

*1 : 例数 (%) NRI、*2 : 平均値±標準偏差 (例数)

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.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

CT-P173.1 試験における有害事象の概要は表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 有害事象の発現状況 (CT-P17 3.1 試験 (投与期間 I) : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (324 例)	先行バイオ医薬品群 (324 例)
全有害事象	175 (54.0)	192 (59.3)
Grade 3 以上の有害事象	26 (8.0)	38 (11.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	90 (27.8)	107 (33.0)
Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象	14 (4.3)	17 (5.2)
死亡	0	0
重篤な有害事象	12 (3.7)	19 (5.9)
投与中止に至った有害事象	7 (2.2)	10 (3.1)

例数 (%)

表 17 有害事象の発現状況 (CT-P17 3.1 試験 (投与期間 II) : 安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (303 例)	先行バイオ医薬品継続群 (152 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (152 例)
全有害事象	121 (39.9)	69 (45.4)	73 (48.0)
Grade 3 以上の有害事象	21 (6.9)	8 (5.3)	13 (8.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	48 (15.8)	27 (17.8)	36 (23.7)
Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象	11 (3.6)	3 (2.0)	6 (3.9)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	6 (2.0)	3 (2.0)	5 (3.3)
投与中止に至った有害事象	3 (1.0)	2 (1.3)	5 (3.3)

例数 (%)

機構は、CT-P17 3.1 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ている。

その上で、投与期間 I において本剤投与群において重篤な肝不全が認められたこと及び先行バイオ医薬品継続群に対して本剤継続群や先行バイオ医薬品-本剤群で肝障害に関連する有害事象の発現割合が高かったことについて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 肝障害について

機構は、投与期間 II において、「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象の発現割合が先行バイオ医薬品継続群 (0.7% (1/152 例)) に対し、本剤継続群 (4.3% (13/303 例)) 及び先行バイオ医薬品-本剤群 (7.2% (11/152 例)) で高値を示していること、そのうち Grade 3 以上の有害事象は本剤継続群 (0.7% (2/303 例)) 及び先行バイオ医薬品-本剤群 (1.3% (2/152 例)) のみに発現していたこと、投与期間 I においても、本剤群のみで治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として Grade 4 の肝不全を発現していることから、肝障害の発現リスクについて説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

投与期間 II における投与群間の「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象の不均衡は、以下の理由から、投与期間 I で発生した素因及び臨床検査値異常に起因する可能性がある。

- CT-P17 3.1 試験では全例に MTX が併用されているが、投与期間 II での MTX の使用量の中央値は、本剤継続群 (20 mg/週) 及び先行バイオ医薬品-本剤群 (18.75 mg/週) の方が先行バイオ医薬品継続群 (16.25 mg/週) よりもわずかに高かったこと。
- 先行バイオ医薬品群に無作為割り付けされ、投与期間 I で「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象が発現した 25 例のうち、先行バイオ医薬品-本剤群に投与期間 II で割り付けさ

れた被験者が多かったこと（先行バイオ医薬品継続群 10/25 例、先行バイオ医薬品-本剤群 13/25 例、脱落 2/25 例）。また、投与期間 I の先行バイオ医薬品群で Grade 3 以上の「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象が発現した 4 例のうち、3 例が投与期間 II で先行バイオ医薬品-本剤群に割り付けられ、1 例が試験を中止していたこと。

- 先行バイオ医薬品-本剤群に無作為割り付けされ、投与期間 II で「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象が発現した 11 例のうち 10 例は投与期間 I において「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象が発現又は関連する臨床検査値異常が認められていたこと。
- 投与期間 I における Grade 4 の重篤な肝不全が認められた本剤群の 1 例（0.3%）について、本被験者は HBs 抗原が陽性の HBV キャリアであり、肝不全の素因を有しており、ロタウイルス感染を契機とした肝不全及び脱水に伴う腎不全であったこと。
- CT-P17 3.1 試験以外の試験では、「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に分類される有害事象の発現割合は投与群間で同様であったこと（CT-P17 1.1 試験では本剤群 6/102 例（5.9%）、EU 承認品群 4/104 例（3.8%）、米国承認品群 4/102 例（3.9%）。CT-P17 3.2 試験では本剤群 4/62 例（6.5%））。

以上を踏まえると、本剤で先行バイオ医薬品を上回る肝障害の発現リスクが存在する可能性は低いと考えるが、CT-P17 3.1 試験の投与期間 II における「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象の差異の要因について、投与群間で患者背景や肝障害の潜在的素因を有した患者の内訳に偏りがあったとは判断できず、原因が明らかではない。また、本剤群でのみ治験薬との因果関係が否定できない重篤な肝不全を認めていたことも踏まえ、製造販売後には、追加の安全性監視活動である製造販売後データベース調査の中で、「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全」に該当する有害事象の発症リスクが先行バイオ医薬品を上回らないことを確認する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。製造販売後調査については「7.R.6 製造販売後の検討事項」を参照されたい。

7.R.4 免疫原性について

機構は、提出された試験成績から、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、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、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、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」、「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、潰瘍性大腸炎の小児の用法・用量を除き、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 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、可溶性 TNF α 及び膜結合型 TNF α に結合して中和することによる細胞増殖、サイトカイン分泌等の炎症誘発活性の阻害、逆シグナル伝達を介した抗炎症活性の刺激等が考えられている (Z Gastroenterol 2002; 40: 587-600, Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 1323-32, Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 246-53)。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、アダリムマブの作用機序に係る生物活性も同等であること (2.4 及び 2.R.1 参照) が確認されていること。
- CT-P17 1.4 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。
- CT-P173.1 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の同等性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.6 製造販売後の検討事項について

機構は、CT-P173.1 試験で認められた本剤における肝障害の発現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、CT-P17 3.1 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。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.3.1.4) 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、非臨床試験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 5 年 8 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 0.2 mL 「CTNK」、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、③同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、④同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」
- [一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続 4]⁹⁾
- [申 請 者] 日本化薬株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 11 月 10 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

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」項における検討内容を踏まえ、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。また、「重篤な肝障害」を探索的な評価項目のうち重要な位置づけとした上で評価することとする。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概ね支持されたが、

⁹⁾ 「医薬品の一般的名称について」(令和 5 年 7 月 21 日付け薬生薬審発 0721 第 1 号)により一般名が定められた。

専門委員から、実施可能性の観点から除外するとされていた「B型肝炎の再活性化」についても製造販売後データベース調査の評価項目に含めることが適切である旨の意見が出された。

機構は、上記専門委員の意見を踏まえ、申請者に探索的な評価項目の再検討を求め、適切に対応されたことから、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表18に示す先行バイオ医薬品と同様の安全性検討事項を設定すること、また表19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18 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19 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
製造販売後データベース調査（重篤な感染症）	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 「CTNK」、同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」>

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 「CTNK」、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」>

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

7 「乾癬の悪化及び新規発現」及び「サルコイドーシスの悪化」は実施可能性が低いこと、「免疫原性」は該当する疾病名が存在しないことを理由に製造販売後データベース調査の探索的な評価項目から除外されたが、「B型肝炎の再活性化」は *de novo* B型肝炎の傷病名により抽出可能であるとして、探索的な評価項目に設定された。

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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 「CTNK」、同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、
同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」 >

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4〕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 「CTNK」、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、
同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」 >

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4〕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4〕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4〕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4〕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4〕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4〕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、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40 mgを毎週1回又は80 mgを2週に1回、皮下注射することもできる。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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4〕として初回に80 mgを、初回投与1週間後に40 mgを皮下注射する。初回投与3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 改善割合 ACR50 改善割合 ACR70 改善割合	20%, 50%, 70% improvement according to the American College of Rheumatology criteria	米国リウマチ学会が定める 20%、50%、70%改善基準
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞障害
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞障害
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
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
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
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
EPCB	End of production cell bank	生産培養終了後セルバンク
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)
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	—
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国际会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物医薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性

略語	英語	日本語
		解析」について（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
ITT	Intention-to-Treat	—
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SDAI	Simplified disease activity index	—
$t_{1/2}$	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
V_d/F	Apparent volume of distribution	終末相における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
20 mg 製剤	—	アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 「CTNK」
40 mg 製剤	—	アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「CTNK」、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「CTNK」
80 mg 製剤	—	アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「CTNK」、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 「CTNK」
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 20 mg シリンジ 0.2 mL 「CTNK」 他
本薬	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続〇〕