



アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 3] （アダリムマブ BS 皮下注シリンジ「MA」/ペン「MA」）の 品質特性，非臨床試験及び臨床試験成績

佐藤雅紀^{1)*}/星野晃大²⁾/齋藤 亮³⁾/Chulho JUNG⁴⁾/
Jineon So⁴⁾/Raeung JEONG⁴⁾/Juneok LEE⁴⁾/Seonah SONG⁴⁾/
Jia PARK⁴⁾/Juyoung HAM⁴⁾/DongYeop SHIN⁴⁾

Quality Characteristics and Nonclinical/Clinical Profiles of Adalimumab BS Subcutaneous Injection Syringe [MA] and Pen [MA]

Masaki SATO/Akihiro HOSHINO/Ryo SAITO/Chulho JUNG/Jineon So/Raeung JEONG/
Juneok LEE/Seonah SONG/Jia PARK/Juyoung HAM/DongYeop SHIN

● 要約

アダリムマブはヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であり，TNF α が病態形成に主に関与する関節リウマチや炎症性腸疾患等に対して有効性を示す。持田製薬株式会社及び LG Chem, Ltd. が開発したアダリムマブ BS 皮下注シリンジ「MA」及びペン「MA」は，ヒュミラ[®]を先行バイオ医薬品（以下，先行品）とするバイオ後続品であり，有効成分であるアダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 3]（以下，アダリムマブ BS）は，先行品の有効成分と同一の一次構造を有する。また，アダリムマブ BS は，先行品と同等/同質の品質特性を持ち，非臨床試験において先行品と同等/同質の薬理作用，薬物動態及び安全性を示した。さらに，海外第 I 相試験及び国際共同第 III 相試験では，先行品との薬物動態及び有効性の同等性が検証され，安全性プロファイルも先行品と大きな相違がないことが確認された。持田製薬株式会社はこれらの成績をもとに製造販売承認申請を行い，本邦で初めて，現在流通しているヒュミラ[®]と同一濃度のバイオ後続品として，2021 年 3 月に承認を取得した。先行品より安価なアダリムマブ BS によって，多くの患者が先行品と同様の高い効果をもつ治療法にアクセスしやすくなることが期待される。

キーワード：アダリムマブ，バイオ後続品，関節リウマチ，比較試験，同等性/同質性

1) 持田製薬株式会社 医薬開発部（〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-22）

2) 持田製薬株式会社 製剤研究所（〒426-8640 静岡県藤枝市源助 342）

3) 持田製薬株式会社 総合研究所（〒412-8524 静岡県御殿場市神場字上ノ原 722）

4) Life Sciences R&D, LG Chem, Ltd. (LG Science Park, 70, Magokjungang 10-ro, Gangseo-gu, Seoul, Korea)

*メールアドレス：masaki.sato@mochida.co.jp

1. はじめに

TNF α は炎症反応や免疫反応に関わる重要なサイトカインである。アダリムマブはヒトTNF α に特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する¹⁾。また、アダリムマブは膜結合型TNF α と結合することで、逆シグナルによるアポトーシスやFc領域を介した抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性あるいは補体依存性細胞傷害(CDC)活性を誘導し、TNF α 産生細胞を破壊することにより炎症反応を抑制すると考えられている^{2)~4)}。

アダリムマブ(遺伝子組換え)を有効成分とするヒュミラ[®]は、2002年に米国で承認されて以来、世界各国で販売されており、本邦においても2008年に承認されている。ヒュミラ[®]は、複数の効能・効果を有しているが、各疾患の診療ガイドライン^{5)~11)}では、ヒュミラ[®]を含むバイオ医薬品が治療薬のひとつとして挙げられている。バイオ医薬品は、従来の低分子医薬品に比べ高額であり、患者や社会全体の経済的負担が大きいことが問題となっている。そこで、より安価なバイオ後続品が、先行バイオ医薬品(以下、先行品)の代替薬として注目されている¹²⁾。なお、関節リウマチ(RA)の診療ガイドライン(2020年)では、既存治療で効果不十分な中等度又は高度疾患活動性を有するRA患者に対

し、先行品と同様にバイオ後続品の投与を推奨する旨、また、先行品を使用中のRA患者において、バイオ後続品投与への切替えを推奨する旨(条件付き)が記載されている⁵⁾。

持田製薬株式会社及びLG Chem, Ltd.が開発したアダリムマブBS皮下注シリンジ「MA」及びペン「MA」は、ヒュミラ[®]を先行品とするバイオ後続品であり、有効成分であるアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続3](以下、アダリムマブBS)は、先行品の有効成分であるアダリムマブ(遺伝子組換え)と同一の一次構造を有する。バイオ後続品は低分子ジェネリック医薬品と異なり、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」¹³⁾において、品質及び生物学的同等性に関する試験だけでなく、非臨床試験及び臨床試験に基づく同等性/同質性の評価が求められている。アダリムマブBSの開発は、本指針に準拠して、品質特性の評価、非臨床試験及び臨床試験を実施した。

品質特性の評価として、構造、物理的・化学的性質、免疫学的性質、不純物及び安定性に関する各種試験を実施した。

非臨床試験として、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施し、アダリムマブBSと先行品の非臨床プロファイルを比較した。

臨床試験として、健康成人男性を対象とした海外第I相試験を実施し、アダリムマブBSと先行品の薬物動態の同等性を検証した。また、RA患者を対

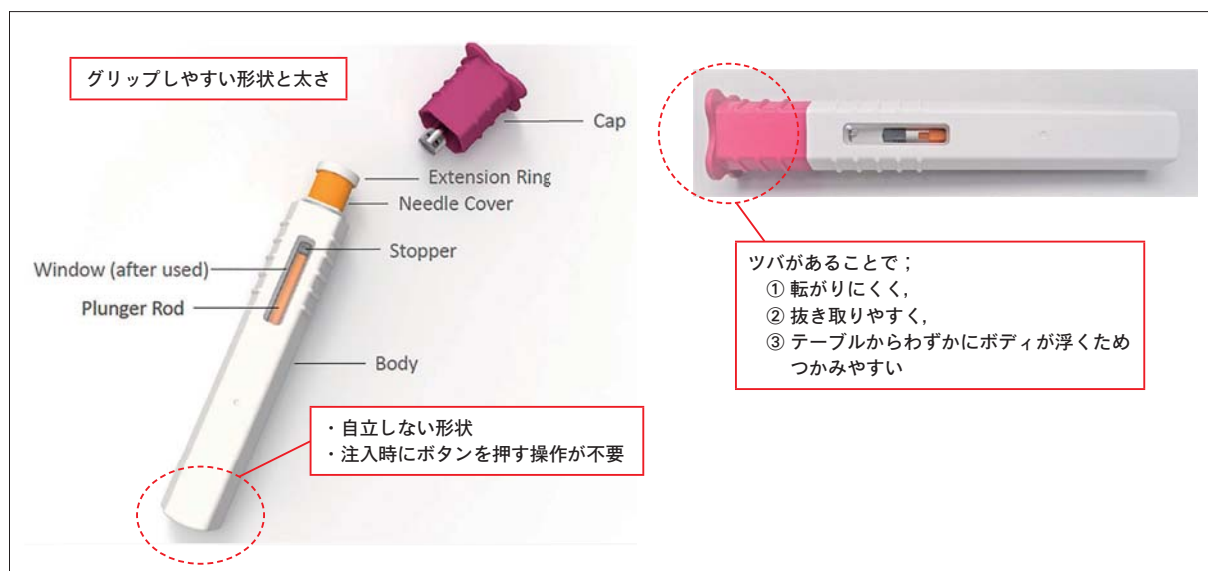


図1 アダリムマブBS皮下注ペンのオートインジェクタデバイスの概略図

表 1-1 アダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) の品質同等性 / 同質性の評価項目

| 評価項目 | | 測定対象 | | |
|--------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| | | アダリムマブ BS 原薬 (低濃度) | アダリムマブ BS 製剤 (低濃度) | 先行品 (低濃度) |
| 構造・組成 | アミノ酸組成 | ● | — | ● |
| | N 末端アミノ酸配列 | ● | — | ● |
| | ペプチドマップ | ● | ● | ● |
| | C 末端アミノ酸配列 | ● | — | ● |
| | アミノ酸配列解析 | ● | — | ● |
| | ジスルフィド結合 | ● | ● | ● |
| | 遊離スルフヒドリル基 | ● | ● | ● |
| | 分子量 (質量分析) | ● | — | ● |
| | N 結合型糖鎖プロファイル分析 | ● | ● | ● |
| | 単糖組成分析 | ● | — | ● |
| 物理的 化学的性質 | SDS-PAGE (非還元・還元) | ● | ● | ● |
| | キャピラリーゲル電気泳動 (非還元・還元) | ● | ● | ● |
| | キャピラリー等電点電気泳動 | ● | ● | ● |
| | UV スペクトル | ● | ● | ● |
| | CD スペクトル | ● | ● | ● |
| | 蛍光スペクトル | ● | ● | ● |
| | マイクロ示差走査熱量分析 | ● | ● | ● |
| | 赤外吸収スペクトル | ● | ● | ● |
| | タンパク質含量 (UV) | — | ● | ● |
| 免疫化学的 性質 | ウエスタンブロットィング (非還元) | ● | ● | ● |
| 不純物 | サイズ排除 HPLC | ● | ● | ● |
| | サイズ排除 HPLC/MALS | ● | ● | ● |
| | 陽イオン交換 HPLC (カルボキシペプチダーゼ未処理・処理) | ● | ● | ● |
| | ボロン酸アフィニティー HPLC | ● | ● | ● |
| 微粒子 | 光遮蔽粒子計数法 | — | ● | ● |
| | 動的光散乱法 | — | ● | ● |
| | マイクロフローイメージング | — | ● | ● |
| | FFF/MALS | — | ● | ● |

象とした国際共同第Ⅲ相試験を実施し、アダリムマブ BS と先行品の有効性の同等性を検証及び安全性を比較した。その他、先行品の有効成分濃度 100mg/mL 製剤 (当時流通していた先行品製剤よりも濃度が 2 倍高い製剤) が新たに製造販売承認されたことを踏まえ、健康成人男性を対象とした国内生物学的同等性試験を実施し、アダリムマブ BS の異なる製剤濃度間 (40mg/0.4mL 製剤 [以下、高濃度製剤] 及び 40mg/0.8mL 製剤 [以下、低濃度製剤]) での生物学的同等性を検証した。

これらの成績をもとに、持田製薬株式会社は本邦においてアダリムマブ BS の製造販売承認申請を行

い、本邦で初めて、現在流通しているヒュミラ®と同一濃度のバイオ後続品として、2021年3月に承認を取得した。

本稿では、アダリムマブ BS の製造について述べた後、主要な品質、非臨床試験及び臨床試験の成績を紹介する。

2. アダリムマブ BS 皮下注の製造

アダリムマブ BS の原薬を製造するにあたり、公知のアダリムマブのアミノ酸配列に基づき、対応する cDNA を合成した。この cDNA を組み込んだ発現ベクターをチャイニーズハムスター卵巣細胞

表 1-2 アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の品質同等性 / 同質性の評価項目

| 評価項目 | | 測定対象 | | | |
|--------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | アダリムマブ BS 原薬 (低濃度) | アダリムマブ BS 原薬 (高濃度) | アダリムマブ BS 製剤 (低濃度) | アダリムマブ BS 製剤 (高濃度) |
| 構造・組成 | アミノ酸組成 | ● | ● | — | — |
| | N 末端アミノ酸配列 | ● | ● | — | — |
| | ペプチドマップ | ● | ● | ● | ● |
| | C 末端アミノ酸配列 | ● | ● | — | — |
| | アミノ酸配列解析 | ● | ● | — | — |
| | ジスルフィド結合 | ● | ● | — | — |
| | 遊離スルフヒドリル基 | ● | ● | ● | ● |
| | 分子量 (質量分析) | ● | ● | — | — |
| | N 結合型糖鎖プロファイル分析 | ● | ● | ● | ● |
| | 単糖組成分析 | ● | ● | — | — |
| 物理的 化学的性質 | SDS-PAGE (非還元・還元) | ● | ● | ● | ● |
| | キャピラリーゲル電気泳動 (非還元・還元) | ● | ● | ● | ● |
| | キャピラリー等電点電気泳動 | ● | ● | ● | ● |
| | UV スペクトル | ● | ● | ● | ● |
| | CD スペクトル | ● | ● | ● | ● |
| | 蛍光スペクトル | ● | ● | ● | ● |
| | マイクロ示差走査熱量分析 | ● | ● | ● | ● |
| | 赤外吸収スペクトル | ● | ● | ● | ● |
| | タンパク質含量 (UV) | — | — | ● | ● |
| | 免疫化学的 性質 | ウェスタンブロットティング (非還元) | ● | ● | ● |
| 不純物 | サイズ排除 HPLC | ● | ● | ● | ● |
| | サイズ排除 HPLC/MALS | ● | ● | ● | ● |
| | 陽イオン交換 HPLC (カルボキシペプチダーゼ未処理・処理) | ● | ● | ● | ● |
| | ボロン酸アフィニティー HPLC | ● | ● | ● | ● |
| 微粒子 | 光遮蔽粒子計数法 | — | — | ● | ● |
| | 動的光散乱法 | — | — | ● | ● |
| | マイクロフローイメージング | — | — | ● | ● |
| | FFF/MALS | — | — | ● | ● |

(CHO 細胞) に導入し、組換えアダリムマブ産生株を樹立した。さらにこれを種細胞として、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクを構築した。

アダリムマブ BS の原薬はワーキングセルバンクの解凍、種培養、前培養、本培養等からなる培養工程とカラムクロマトグラフィー等を含む精製工程を経て製造される。

アダリムマブ BS の製剤は、原薬を薬液に調製し、ろ過滅菌後、ガラス製プレフィルドシリンジに充填して製造される。ペン製剤については、シリンジ製剤をオートインジェクタデバイスに組付けたコンビネーション医薬品である。アダリムマブ BS ペ

ン製剤では、① キャップを外す、② 投与部位に本体を押し当てるといった 2 ステップの操作で薬剤の投与が可能であり、本体を握りやすい形状とするなど、操作性を考慮した設計とした (図 1)。

3. 品質における同等性 / 同質性の評価

1) 品質同等性 / 同質性の評価項目

アダリムマブ BS の開発初期は先行品の有効成分濃度 50mg/mL 製剤 (低濃度製剤) を先行バイオ医薬品として開発を行った。その後、開発の途中で先行品の有効成分濃度 100mg/mL 製剤 (高濃度製剤) が製造販売承認されたことを踏まえ、アダリムマブ

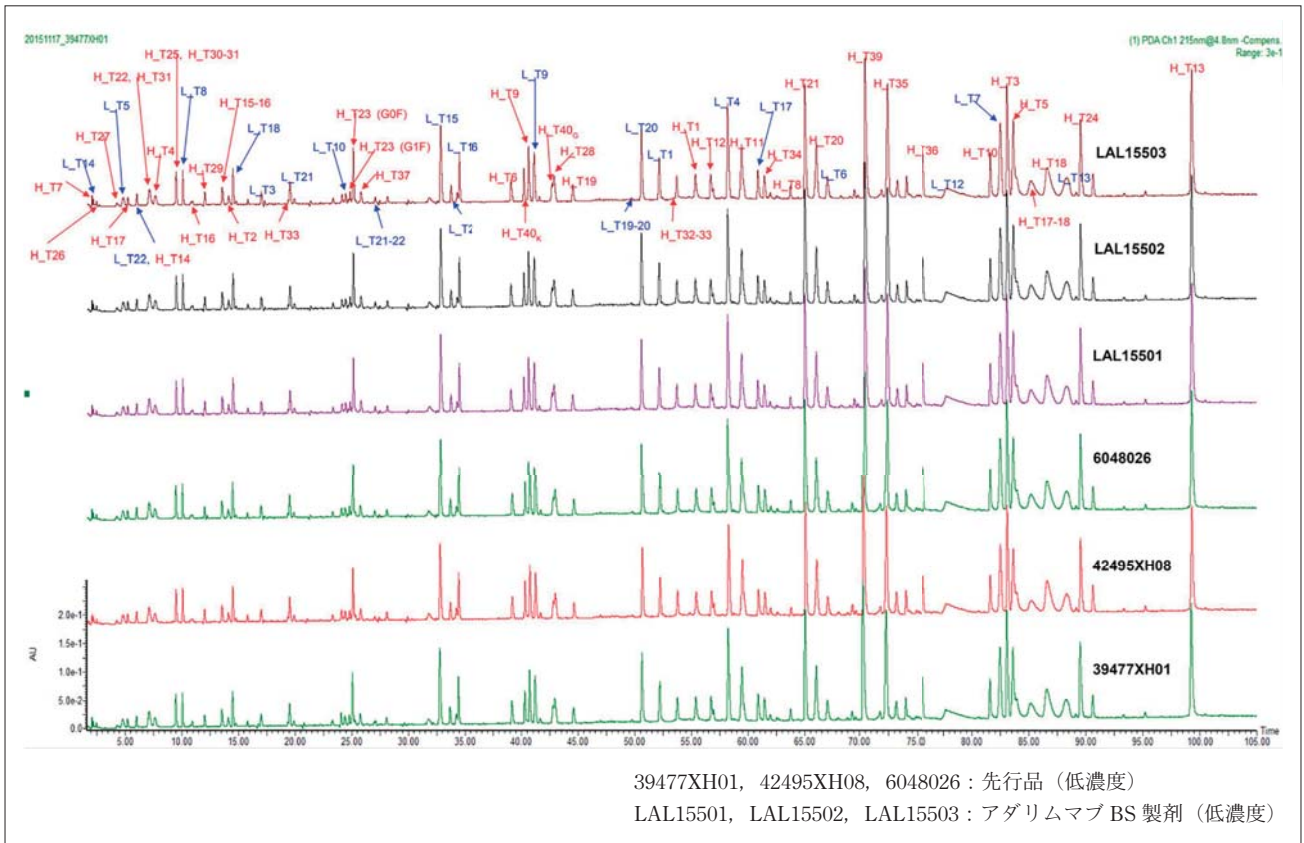


図 2-1 ペプチドマップ (UV) によるアダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) との比較

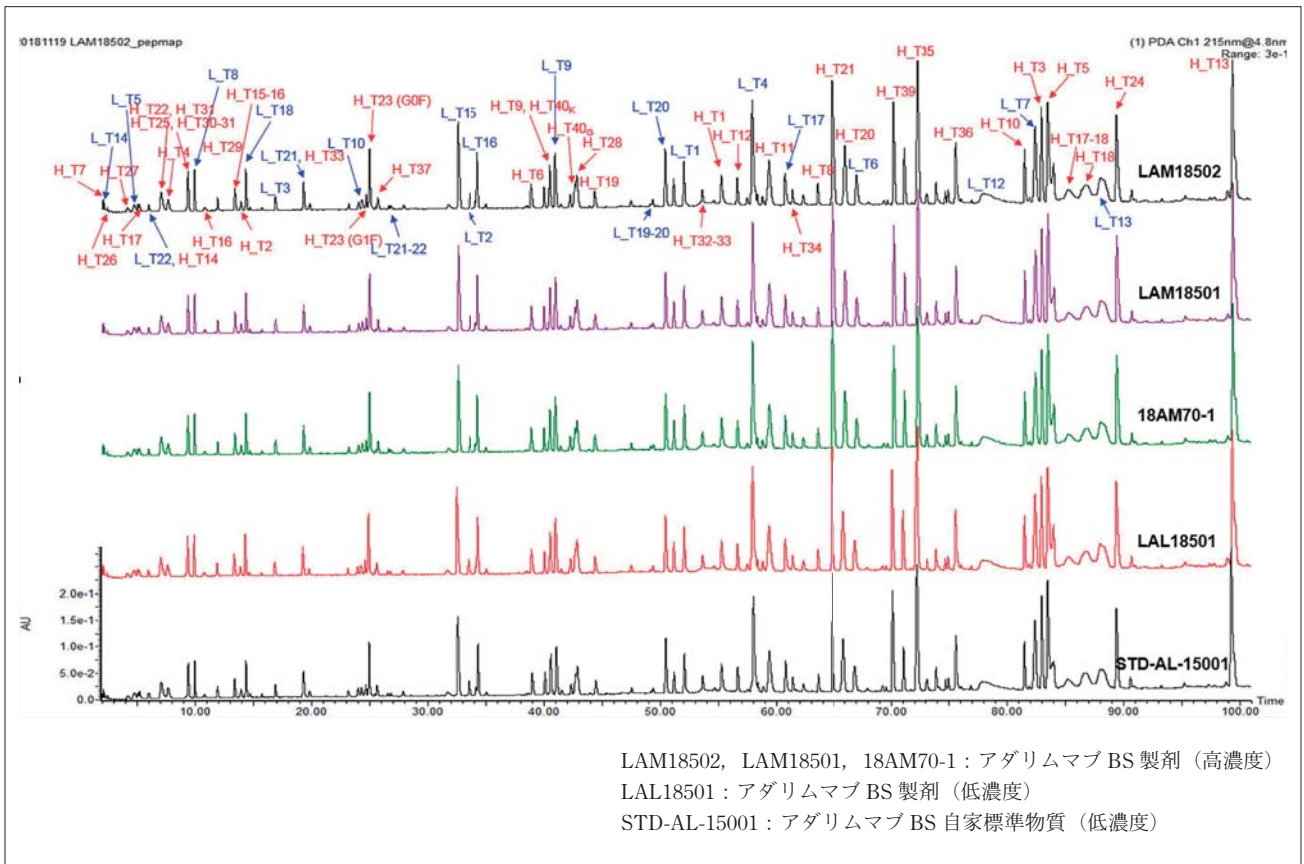


図 2-2 ペプチドマップ (UV) によるアダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) との比較

表 2-1 アダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) の N 結合型糖鎖プロファイル

| 試料 | ロット番号 | 相対含量 (%) | | | |
|--------------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | フコシル 複合型糖鎖 ¹⁾ | 高マンノース型 糖鎖 ²⁾ | 非フコシル 複合型糖鎖 ³⁾ | シアリル 糖鎖 ⁴⁾ |
| 先行品 (低濃度) | 45019XH04 | 88.8 | 8.6 | 1.3 | N.D. |
| | 46028XH01 | 88.8 | 8.8 | 1.3 | N.D. |
| | 50064XD06 | 89.0 | 8.5 | 1.3 | N.D. |
| | 39477XH01 | 87.5 | 9.8 | 1.3 | N.D. |
| | 42495XH08 | 87.8 | 9.5 | 1.3 | N.D. |
| | 6048026 | 87.7 | 9.6 | 1.4 | N.D. |
| アダリムマブ BS 製剤 (低濃度) | LAL15501 | 92.3 | 3.3 | 3.3 | 0.7 |
| | LAL15502 | 92.7 | 3.0 | 3.4 | 0.8 |
| | LAL15503 | 93.2 | 2.7 | 3.3 | 0.9 |
| アダリムマブ BS 原薬 (低濃度) | OAB15501 | 92.3 | 3.3 | 3.3 | 0.8 |
| | OAB15503 | 92.6 | 3.1 | 3.4 | 0.8 |
| | OAB15507 | 93.0 | 2.7 | 3.3 | 0.8 |
| | 13AL30-1 | 92.7 | 2.7 | 3.7 | 0.8 |
| | 13AL30-2 | 93.8 | 2.3 | 3.0 | 0.9 |
| | 13AL30-3 | 93.1 | 2.5 | 3.9 | 0.8 |

1) 先行品: (G0F - GN) + G0F + (G1F - GN) + G1F + (G1F + GN) + G2F

アダリムマブ BS: (G0F - GN) + G0F + (G1F - GN) + G1F + G2F + G1FS1 + G2FS1 + G2FS2

2) 先行品: Man3 + Man4 + Man5 + Man6 + Man7, アダリムマブ BS: Man5 + Man6 + Man7

3) 先行品: (G0 - GN) + G0, アダリムマブ BS: (G0 - GN) + G0 + G1

4) アダリムマブ BS: G1FS1 + G2FS1 + G2FS2

N.D.: Not detected

表 2-2 アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の N 結合型糖鎖プロファイル

| 試料 | ロット番号 | 相対含量 (%) | | | |
|--------------------------|----------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | フコシル 複合型糖鎖 ¹⁾ | 高マンノース型 糖鎖 ²⁾ | 非フコシル 複合型糖鎖 ³⁾ | シアリル 糖鎖 ⁴⁾ |
| アダリムマブ BS 原薬 (高濃度) | OMB18501 | 91.3 | 3.3 | 4.1 | 0.8 |
| | OMB18502 | 91.9 | 3.6 | 3.4 | 0.9 |
| | 17AM30-1 | 91.9 | 3.3 | 4.0 | 0.5 |
| アダリムマブ BS 原薬 (低濃度) | OAB17501 | 93.7 | 2.3 | 3.3 | 1.0 |
| | OAB15501 | 92.2 | 3.7 | 3.5 | 1.0 |
| | OAB15503 | 92.1 | 3.3 | 3.6 | 1.0 |
| | OAB15507 | 92.7 | 3.1 | 3.5 | 1.0 |
| アダリムマブ BS 製剤 (高濃度) | LAM18501 | 92.2 | 3.2 | 3.9 | 0.8 |
| | LAM18502 | 92.5 | 3.5 | 3.5 | 1.1 |
| | 18AM70-1 | 92.0 | 3.2 | 3.9 | 0.7 |
| アダリムマブ BS 製剤 (低濃度) | LAL18501 | 93.6 | 2.4 | 3.4 | 1.0 |

1) (G0F - GN) + G0F + (G1F - GN) + G1F + G2F + G1FS1 + G2FS1 + G2FS2

2) Man5 + Man6

3) (G0 - GN) + G0 + G1

4) G1FS1 + G2FS1 + G2FS2

BS についても高濃度製剤を開発した。品質同等性 / 同質性の評価については、表 1-1 に示した項目の試験によりアダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) の比較を行い、表 1-2 に示した評価項目により、アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の製法変更前後の比較を行った。その結果、アダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) 間の品質、及びアダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) 間の品質が同等 / 同質であることを確認した。

2) 品質同等性 / 同質性の評価結果

(1) 一次構造

アダリムマブ BS (低濃度) の一次構造を解析するために、還元・カルボキシメチル化した後、N グリカナーゼ処理することにより N 結合型糖鎖を除去した。これをトリプシン又は Lys-C で処理した。これらについて LC-MS/MS 分析を行ってアミノ酸配列を決定した。その結果、アダリムマブ BS (低濃度) のアミノ酸配列は先行品 (低濃度) と同一であることが確認された。

アダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) のトリプシン消化物のペプチドマップの代表的なクロマトグラム (UV 検出) を図 2-1 に示した。両者のペプチドマップは質的、量的に同等であり、両者のペプチド構造は同等 / 同質であることが確認された。また、アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) においても両者のペプチドマップは同等 / 同質であることが確認された (図 2-2)。

(2) 糖鎖構造

アダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) を PNGase F で処理し、N 結合型糖鎖を遊離した。遊離 N 結合型糖鎖を 2-アミノ安息香酸 (2-AA) で標識後、LC-MS/MS 分析を行って、N 結合型糖鎖プロファイルの評価した結果を表 2-1 に示す。

アダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) において、主要フコシル N 結合型糖鎖の各相対含量は類似性を示した。また、非フコシル複合型糖鎖及び高マンノース型糖鎖においてわずかに差異が認められた。先行品 (低濃度) と比較してアダリムマブ BS (低濃度) の非フコシル複合型糖鎖含量はわずかに多く、高マンノース型糖鎖含量は若干少なかった。また、アダリムマブ BS (高濃度) 及びアダリムマブ BS (低濃度) で高い類似性を示した (表

2-2)。

(3) 物理的・化学的性質

物理的・化学的性質を評価するため、SDS-PAGE、等電点電気泳動、熱分析、分光学的性質について検討した。いずれの評価においてもアダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) との同等性 / 同質性及びアダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の同等性 / 同質性が確認された。

還元・非還元下の SDS-PAGE について、アダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) は非還元及び還元のそれぞれの条件において同様の泳動パターンを示し、両者の同等性 / 同質性が確認された (図 3-1)。また、アダリムマブ BS (高濃度) 及びアダリムマブ BS (低濃度) で同様の泳動パターンを示し、両者の同等性 / 同質性が確認された (図 3-2)。

(4) 不純物

《サイズ排除 HPLC》

アダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) のサイズ排除 HPLC の代表的なクロマトグラムを図 4 に示した。

両クロマトグラムにおいて、主ピークは同一形状を示し、同様の保持時間に溶出した。主ピーク含量はアダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) でいずれも 99% 以上であり、サイズ排除 HPLC によるクロマトグラフィー的性質 (分子量) について、同等 / 同質であることが示された。

なお、主ピークよりも早く溶出する二量体や多量体が含まれる高分子量画分 (HMW) はアダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) の両方で認められたが、そのピーク含量はそれぞれ、0.1 ~ 0.2% 及び 0.3 ~ 0.4% であった。また、アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の結果は同等 / 同質であった。

《陽イオン交換 HPLC》

アダリムマブ BS (低濃度) 及び先行品 (低濃度) の陽イオン交換 HPLC の代表的なクロマトグラムを図 5 に示した。

両者のクロマトグラムは同一形状を示し、同様の保持時間に同様のピークを示した。主ピーク (K0, K1 及び K2 の合計) 含量は、アダリムマブ BS (低濃度) は 86 ~ 88%, 先行品 (低濃度) は 83 ~ 85% であり陽イオン交換 HPLC によるクロマトグラ

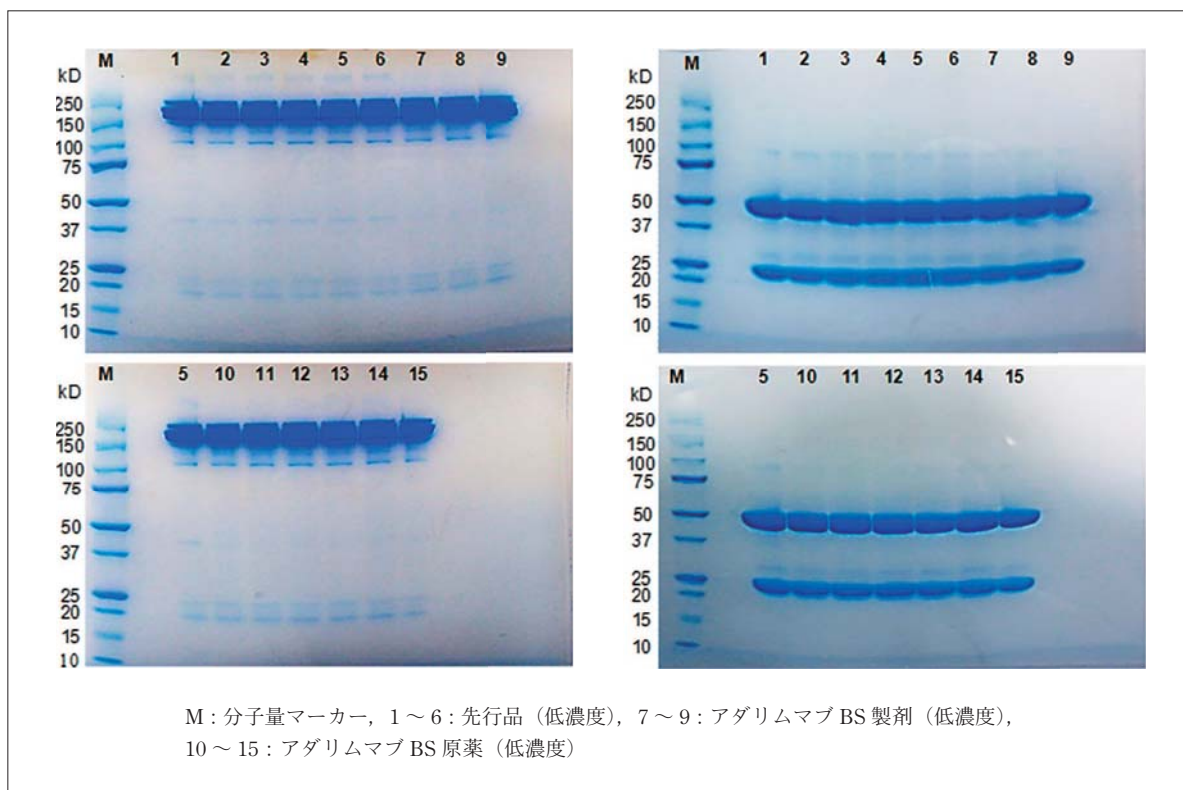


図 3-1 アダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) の SDS-PAGE (非還元・還元)

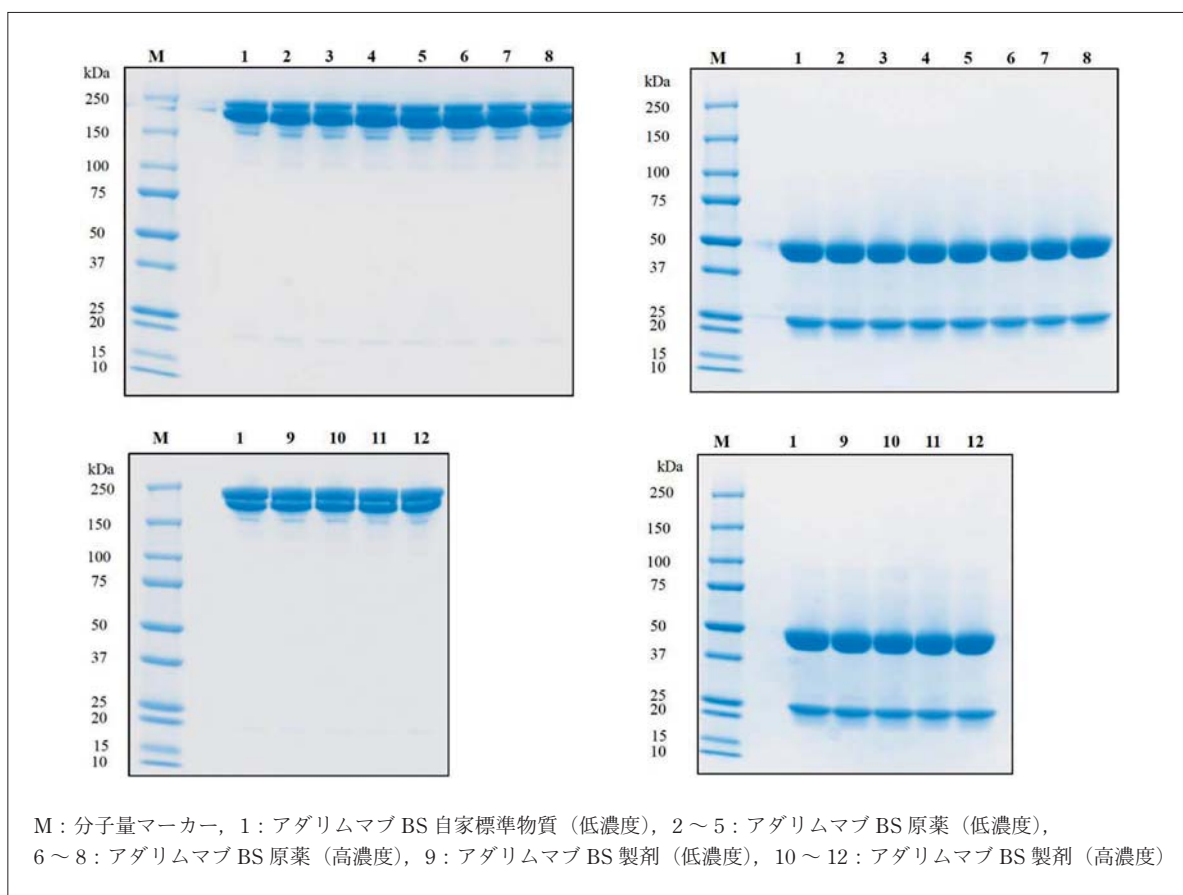


図 3-2 アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の SDS-PAGE (非還元・還元)

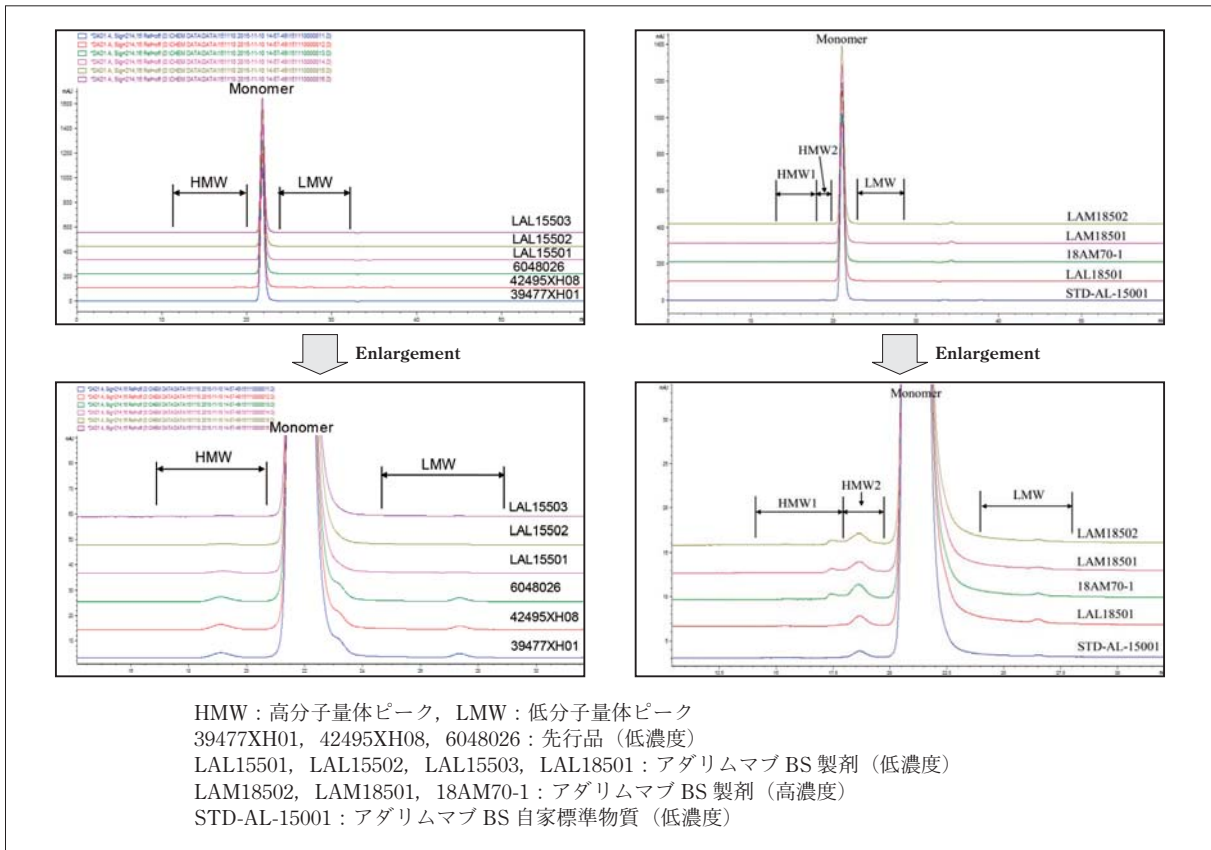


図 4 アダリムマブ BS (高濃度及び低濃度) 及び先行品 (低濃度) のサイズ排除 HPLC

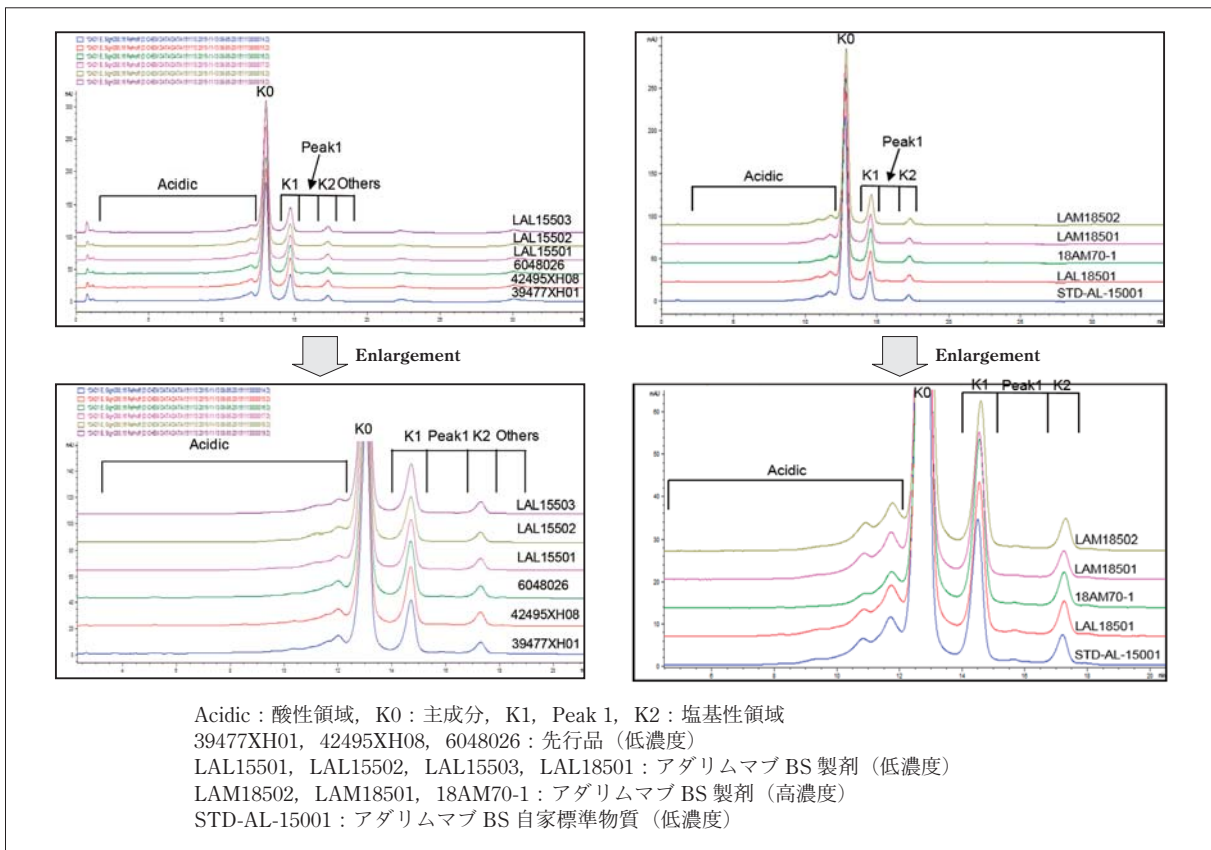


図 5 アダリムマブ BS (高濃度及び低濃度) 及び先行品 (低濃度) の陽イオン交換 HPLC

表3 非臨床試験における評価項目 / 試験成績

| 分野 | 試験の種類 | | | 測定方法 | 試験成績 | |
|----------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------|-----------|-----------|
| 薬理 | <i>in vitro</i> | 標的抗原 | 可溶性 TNF α | SPR 法 | 先行品と高い類似性 | |
| | | | 膜結合型 TNF α | ELISA 法 | | |
| | | Fc 受容体 | Fc γ R I | SPR 法 | | 先行品と高い類似性 |
| | | | Fc γ R IIa | | | |
| | | | Fc γ R IIb | | | |
| | | | Fc γ R IIIa | | | |
| | | | FcRn | | | |
| | C1q | C1q | ELISA 法 | | | |
| | 生物活性 | TNF α 中和活性 | | 細胞アッセイ法 | 先行品と高い類似性 | |
| | | アポトーシス誘導活性 ^{a)} | | | | |
| CDC 活性 | | | | | | |
| ADCC 活性 | | レポーター バイオアッセイ法 | 先行品と比較して わずかに低い | | | |
| | | 細胞アッセイ法 | 先行品と高い類似性 | | | |
| <i>in vivo</i> | ヒト TNF α トランスジェニックマウス関節炎モデル | | | 先行品と同様 | | |
| 薬物動態 | 単回皮下投与試験 (カニクイザル) | | | | | |
| 毒性 | 13 週間間欠皮下投与毒性試験 (カニクイザル) | | | | | |
| | 局所刺激性試験 (ウサギ) | | | 局所刺激性なし | | |

SPR : 表面プラズモン共鳴, ELISA : 酵素結合免疫吸着法

a) アポトーシス誘導活性は九州大学より供与されたヒト膜結合型 TNF α 発現 Jurkat 細胞⁴¹⁷⁾¹⁸⁾ を用いて評価した。

フィー的性質について、同等 / 同質であることが示された。また、アダリムマブ BS (高濃度) とアダリムマブ BS (低濃度) の結果は同等 / 同質であった。

先述した評価 (図 1-1, 2-1, 3-1, 4 及び 5) のほか、表 1-1 に示す各試験項目においても、アダリムマブ BS (低濃度) と先行品 (低濃度) との高い類似性が確認された。同様にアダリムマブ BS (高濃度) 及びアダリムマブ BS (低濃度) についても表 1-2 に示す各試験項目での高い類似性が確認された。

なお、アダリムマブ BS については、遮光、2 ~ 8°C 保存条件で 30 箇月安定であることを安定性試験にて確認している (安定性試験継続中)。

4. 非臨床における同等性 / 同質性評価

アダリムマブ BS と先行品を比較した非臨床試験の評価項目及び試験成績を表 3 に示す。局所刺激性試験を除き、アダリムマブ BS は低濃度製剤及び原薬を使用し、先行品は国内流通品と同等 / 同質の

品質特性を有する同濃度の韓国及び欧州流通品を使用した。なお、アダリムマブ BS の低濃度製剤と高濃度製剤は同等 / 同質の品質特性であることが確認されている。

1) 薬理試験

アダリムマブ BS の標的抗原 (可溶性 TNF α , 膜結合型 TNF α), 各種 Fc 受容体及び C1q に対する結合親和性は先行品と高い類似性を示した。また、生物活性として評価した TNF α 中和活性, アポトーシス誘導活性及び CDC 活性も先行品と高い類似性を示した。レポーターバイオアッセイ法で測定した ADCC 活性は先行品と比較してわずかに低かったものの、生体内環境に近い試験系である末梢血単核細胞を用いた細胞アッセイ法では高い類似性を示したことから、レポーターバイオアッセイ法で見られた ADCC 活性のわずかな差異が生体内で有効性・安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

アダリムマブの TNF α 中和作用には種特異性が

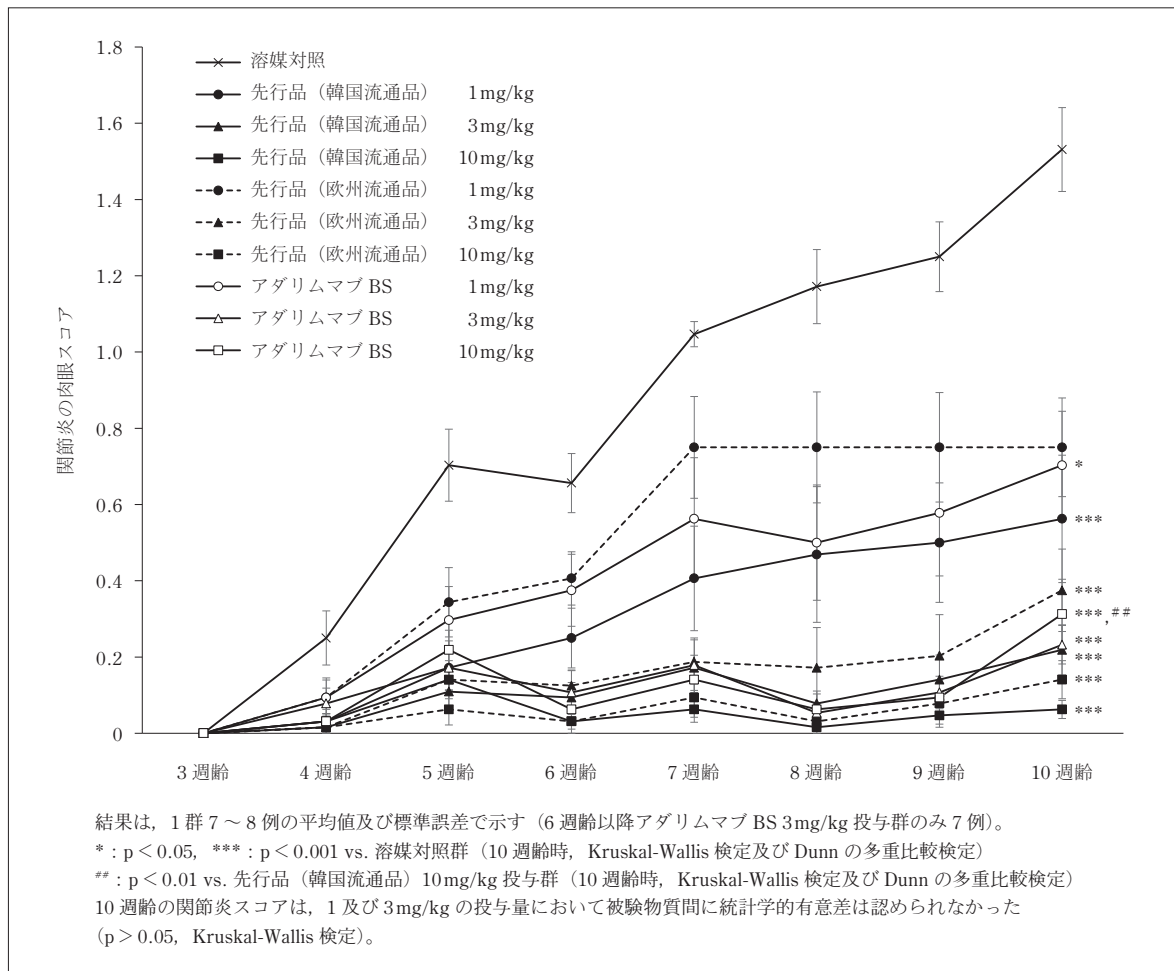


図6 アダリムマブBS及び先行品の関節炎スコア（肉眼的所見）に及ぼす影響

あり¹⁴，マウスやラットのTNF α に対する中和作用は弱いことから，げっ歯類を用いたアジュバント誘発関節炎モデルやコラーゲン誘発関節炎モデルでアダリムマブの有効性を評価するのは困難である¹⁵。そのため，ヒトTNF α を過剰発現させたトランスジェニックマウス（Tg197マウス）を使用し，アダリムマブBS又は先行品1, 3, 10mg/kgを週2回反復腹腔内投与したときの関節炎発症に及ぼす影響を，肉眼的所見及び病理組織学的所見による関節炎スコアを用いて評価した。Tg197マウスは4～7週齢で関節炎を100%発症するモデルであるため¹⁶，溶媒対照群では週齢の増加に伴い肉眼的所見による関節炎スコアが上昇したのに対し，アダリムマブBS及び先行品投与群ではいずれの用量においても関節炎スコアが低値で推移し，その抑制の程度は両群で同様であった（図6）。なお，10週齢時において10mg/kg投与群間の一部で統計学的有意差が認められたものの，9週齢時までの関節炎ス

コアに差異は認められず，3週齢から10週齢までのスコアの累積値も同程度であったことから，この差異は偶発的なものであると考えられた。また，病理組織学的所見による関節炎スコアもアダリムマブBS及び先行品投与群で同程度であった。

2) 薬物動態試験

雄性カニクイザルにアダリムマブBS又は先行品1mg/kgを単回皮下投与したときのPKパラメータは両者で高い類似性を示した。

3) 毒性試験

雌雄カニクイザルにアダリムマブBS（0, 32, 83mg/kg）又は先行品（83mg/kg）を週1回13週間間欠皮下投与し，毒性プロファイルを比較した。いずれの群においても死亡及び切迫屠殺例はなく，全身性の変化は認められなかった。アダリムマブBSの投与により薬理作用であるTNF α 中和作用に起因した変化（成熟Bリンパ球及び濾胞樹状細胞の減少）が認められたものの，これらの変化は先行

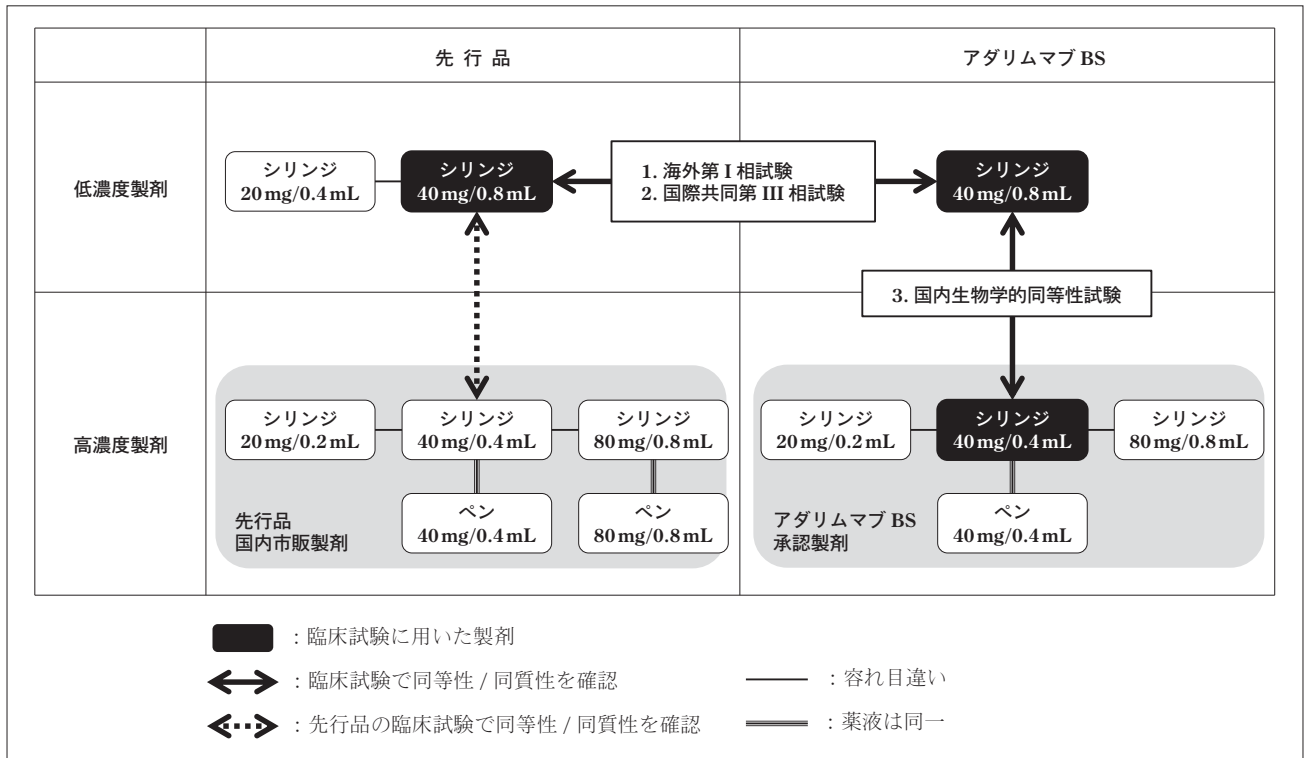


図7 アダリムマブ BS の臨床試験及び用いた製剤

品でも認められており、その発現頻度と程度に明らかな差はなかった。また、トキシコキネティクスパラメータも両者で高い類似性を示し、抗薬物抗体は検出されなかった。

New Zealand White ウサギにアダリムマブ BS 又は先行品（いずれも高濃度製剤）を単回皮下投与し、投与部位の肉眼観察、剖検及び病理組織学的検査を実施した結果、アダリムマブ BS の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、アダリムマブ BS の非臨床プロファイルは先行品と高い類似性を示すと考えられた。

5. 臨床における同等性 / 同質性評価

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」¹³⁾によると、バイオ後続品の臨床開発においては、臨床薬物動態 (PK) 試験 / 薬力学 (PD) 試験、臨床の有効性の比較、臨床的安全性の確認等によって、先行品との同等性 / 同質性を評価することが求められている。アダリムマブ BS の臨床データパッケージは、アダリムマブ BS 及び先行品（いずれも低濃度製剤）の薬物動態の同等性を検証する海外第 I 相試験、有効性の同等性を検証し安全性を検討する国際共同第 III 相試験、さらにアダリムマブ

BS の異なる製剤濃度間（高濃度製剤及び低濃度製剤）の生物学的同等性を検証する国内生物学的同等性試験の 3 試験で構成した (図 7)。

1) 健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験¹⁹⁾

韓国において、健康成人男性 116 例を対象に、単一施設、ランダム化、二重盲検、並行群間比較法により、アダリムマブ BS と先行品（いずれも低濃度製剤）の単回皮下投与と試験を実施し、両製剤間の薬物動態及び安全性を比較検討した。治験薬を一度でも投与された被験者 114 例を安全性解析対象集団とした。このうち、中止やデータ欠測等により適切な薬物動態評価ができなかった 6 例を除く 108 例を薬物動態解析対象集団とした。

アダリムマブ BS または先行品を単回皮下投与したときの、製剤別の平均血清中薬物濃度推移を図 8 に、薬物動態パラメータの要約統計量及びその製剤間の比較を表 4 に示した。両製剤の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{inf}) の幾何平均比の点推定値 [両側 90% 信頼区間] は、それぞれ 1.01 [0.92 ~ 1.11] 及び 0.96 [0.83 ~ 1.10] であった。これらの幾何平均比の両側 90% 信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた薬物動態学的同等性の判定基準内 (0.80 ~ 1.25) であったことから、アダリム

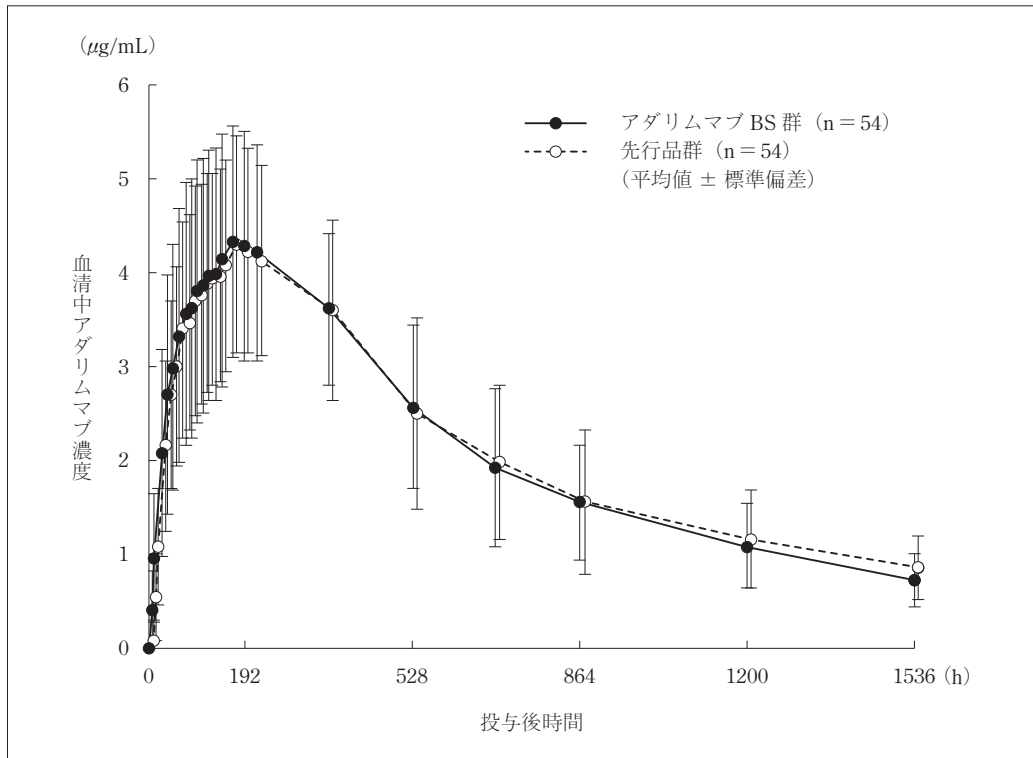


図8 海外第I相試験における単回皮下投与時の投与製剤別の血清中薬物濃度推移

表4 海外第I相試験における単回皮下投与時の血清中薬物濃度の薬物動態パラメータの要約統計量及び製剤間比較

| パラメータ | 幾何最小二乗平均 | | 幾何最小二乗平均比 [両側90%信頼区間] |
|--------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| | アダリムマブBS群 (n=54) | 先行品群 (n=54) | |
| C _{max} (μg/mL) | 4.426 | 4.373 | 1.01 [0.92 ~ 1.11] |
| AUC _{last} (μg・hr/mL) | 2722.851 | 2781.686 | 0.98 [0.86 ~ 1.11] |
| AUC _{inf} (μg・hr/mL) | 3130.432 | 3277.785 | 0.96 [0.83 ~ 1.10] |

マブBSと先行品の薬物動態の同等性が認められた。

有害事象の発現率は、アダリムマブBS群及び先行品群で57.1% (32/56例) 及び63.8% (37/58例)、副作用の発現率は、同順で46.4% (26/56例) 及び53.4% (31/58例) であり、両群で大きく異ならなかった。重篤な有害事象は、先行品群で1.7% (1例、靭帯捻挫/椎間板突出) 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日目で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、アダリムマブBS群及び先行品群で44.4% (24/54例) 及び48.2% (27/56例) 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。

2) メトトレキサート治療で効果不十分なRA患者を対象とした国際共同第III相試験²⁰⁾

日本及び韓国において、メトトレキサート(以下、MTX)治療で効果不十分なRA患者383例(うち、日本人226例)を対象に、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較法により、アダリムマブBSまたは先行品(いずれも低濃度製剤)を52週間、2週間に1回皮下投与する試験を実施し、両製剤間の有効性の同等性を検討し、安全性を比較検討した。本試験の投与期はI期(24週間)及びII期(28週間)から構成し、投与期I期及びII期ともにアダリムマブBSを投与する群(アダリムマブBS継続群)、投与期I期及びII期ともに先行品を投与する群(先行品継続群)、投与期I期に先行品を投

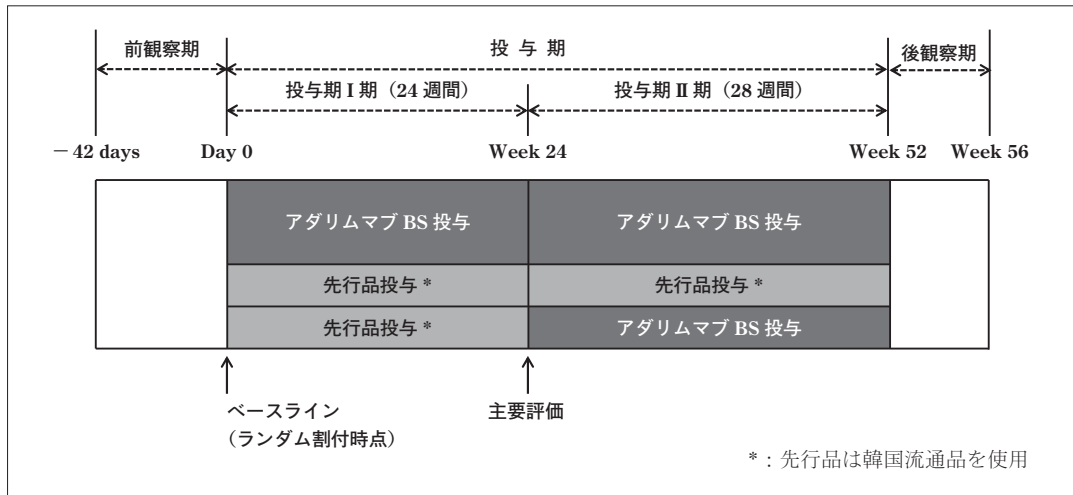


図9 国際共同第Ⅲ相試験の試験デザイン

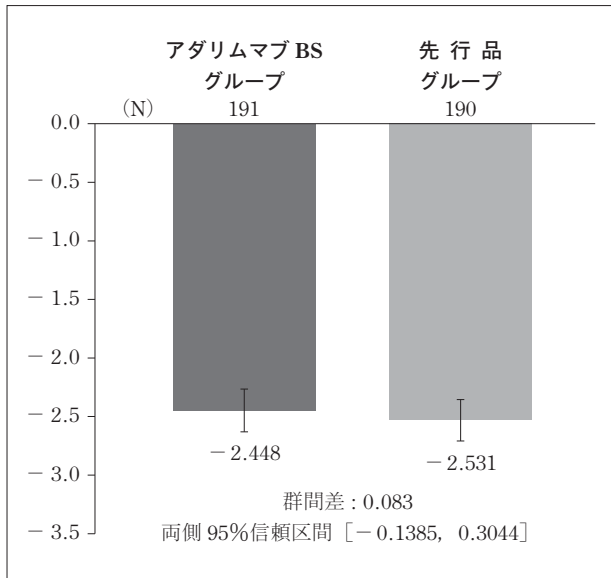


図10 投与期24週時のDAS28-ESR変化量(最小二乗平均値)の点推定値及び両側95%信頼区間

与し、投与期Ⅱ期にはアダリムマブ BS へ切り替える群(切替群)のいずれかに2:1:1の比で割り付けた(図9)。ランダム化及び治験薬を投与された383例全例を安全性解析対象集団とした。このうち、中止やデータ欠測等により適切な有効性評価ができなかった2例を除く381例をFASとして、有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要エンドポイントは、赤血球沈降速度(ESR)を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア(評価関節数28)(DAS28-ESR)の投与開始後24週時におけるベースラインからの変化量とした。同等性許容域は、EULAR 反応基準に基づき、-0.6~0.6と設

定した。

主要エンドポイントである投与期24週時のDAS28-ESR変化量(最小二乗平均値)[両側95%信頼区間]は、アダリムマブ BS グループ(アダリムマブ BS 継続群)及び先行品グループ(先行品継続群及び切替群の併合)で、-2.448[-2.6308, -2.2659]及び-2.531[-2.7077, -2.3549]であり、投与群間の差の点推定値[両側95%信頼区間]は、0.083[-0.1385, 0.3044]であった(図10)。この両側95%信頼区間は、事前に定めた同等性許容域(-0.6~0.6)に含まれていたことにより、アダリムマブ BS と先行品の有効性の同等性が検証された。また、投与期24週時以降も、アダリムマブ BS 継続群及び先行品継続群のDAS28-ESRは同様の推移を示した(図11)。さらに、切替群でも同様の推移を示しており、先行品からアダリムマブ BS への切り替えによっても有効性が維持されることが示唆された。また、副次エンドポイントとして設定したACR20/50/70の結果も表5に示した。

投与期52週時までの有害事象の発現率は、アダリムマブ BS 継続群、先行品継続群及び切替群でそれぞれ81.3%、85.3%及び88.5%、副作用の発現率は49.0%、46.3%及び47.9%であり、いずれの群でも大きく異ならなかった(表6)。重篤な有害事象の発現率は、17.7%、8.4%及び8.3%であり、先行品継続群と比較してアダリムマブ BS 継続群で高値であったが、これは主に重篤な感染症の発現率の違いに起因していた。重篤な感染症の発現率は

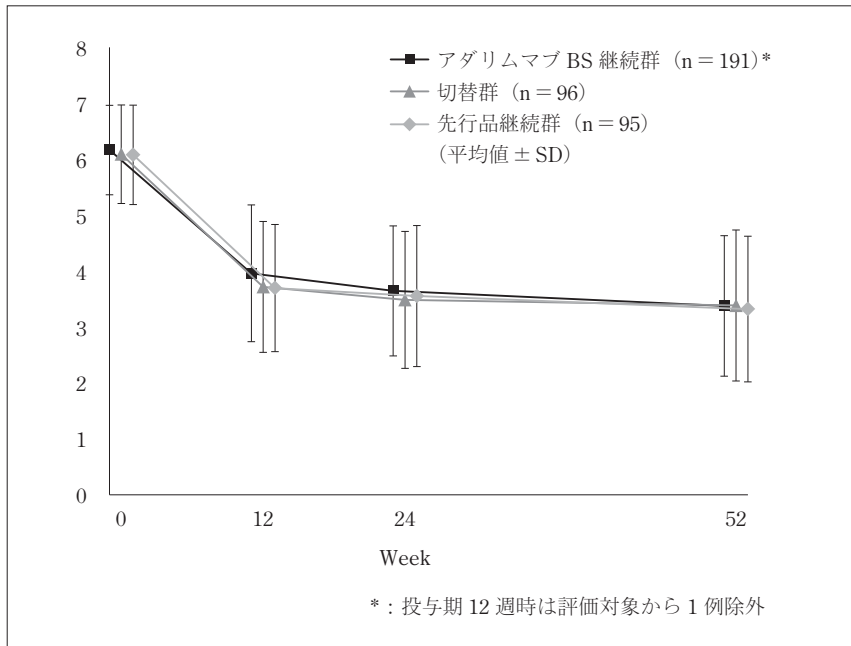


図 11 DAS28-ESR の推移

表 5 ACR20/50/70

| | | アダリムマブ BS 継続群 (n = 191) | 先行品 継続群 (n = 94) | 切替群 (n = 96) |
|-------|-----------|-------------------------------|------------------------|-----------------|
| ACR20 | 投与期 12 週時 | 78.5 (150) | 85.1 (80) | 80.2 (77) |
| | 投与期 24 週時 | 83.8 (160) | 87.2 (82) | 83.3 (80) |
| | 投与期 52 週時 | 79.6 (152) | 81.9 (77) | 83.3 (80) |
| ACR50 | 投与期 12 週時 | 48.2 (92) | 60.6 (57) | 53.1 (51) |
| | 投与期 24 週時 | 58.1 (111) | 69.1 (65) | 68.8 (66) |
| | 投与期 52 週時 | 68.1 (130) | 69.1 (65) | 71.9 (69) |
| ACR70 | 投与期 12 週時 | 24.6 (47) | 22.3 (21) | 24.0 (23) |
| | 投与期 24 週時 | 33.0 (63) | 40.4 (38) | 42.7 (41) |
| | 投与期 52 週時 | 46.6 (89) | 53.2 (50) | 56.3 (54) |

単位：％（例数）

表 6 有害事象の発現状況

| | 24 週間 | | 52 週間 | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------|
| | アダリムマブ BS グループ (n = 192) | 先行品 グループ (n = 191) | アダリムマブ BS 継続群 (n = 192) | 先行品 継続群 (n = 95) | 切替群 (n = 96) |
| 有害事象 | 68.2 | 71.2 | 81.3 | 85.3 | 88.5 |
| 感染症 | 32.8 | 32.5 | 45.8 | 47.4 | 46.9 |
| 副作用 | 39.1 | 37.7 | 49.0 | 46.3 | 47.9 |
| 重篤な有害事象 | 8.3 | 4.7 | 17.7 | 8.4 | 8.3 |
| 重篤な感染症 | 4.2 | 1.0 | 7.8 | 0 | 4.2 |
| 試験中止に至った有害事象 | 6.3 | 4.7 | 8.9 | 4.2 | 6.3 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

単位：％

表7 重篤な感染症の一覧

| 投与群 | 国/性別/年齢 | 有害事象名 | 発現時期 | 発現までの日数 ¹⁾ (日) | 持続期間 ²⁾ (日) | 治験薬との因果関係 | 重症度 | 治験薬に対する処置 | 転帰 |
|------------------|----------|------------------|--------|------------------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|----|
| アダリムマブ BS 継続群 | 韓国/女性/63 | 肺結核 | 投与期I期 | 132 | 316 | 有 | 重度 | 中止(再投与なし) | 回復 |
| | 韓国/女性/75 | 尿路感染 | 投与期II期 | 356 | 7 | 有 | 中等度 | 不変 | 回復 |
| | 韓国/女性/63 | 肺炎 | 投与期II期 | 261 | 14 | 有 | 中等度 | 中断(一時休薬) | 回復 |
| | 韓国/女性/67 | 骨髄炎 | 投与期I期 | 112 | 87 | 有 | 中等度 | 不変 | 回復 |
| | | 処置後感染 | 投与期II期 | 172 | 27 | 有 | 中等度 | 不変 | 回復 |
| | 韓国/男性/56 | 結核性腹膜炎 | 投与期I期 | 33 | 225 | 有 | 中等度 | 中止(再投与なし) | 回復 |
| | 韓国/女性/66 | 帯状疱疹 | 投与期I期 | 104 | 300 | 有 | 中等度 | 不変 | 軽快 |
| | 韓国/女性/65 | 上気道感染 | 投与期II期 | 283 | 24 | 有 | 中等度 | 中断(一時休薬) | 回復 |
| | 韓国/女性/56 | 蜂巣炎 | 投与期II期 | 244 | 38 | 有 | 中等度 | 中断(一時休薬) | 回復 |
| | 韓国/男性/64 | 肺炎 | 後観察期 | 362 | 38 | 無 | 中等度 | 該当しない | 回復 |
| | 韓国/女性/66 | 結核性腹膜炎 | 投与期II期 | 314 | 119 | 有 | 中等度 | 中止(再投与なし) | 軽快 |
| | 韓国/男性/69 | 髄膜炎 | 後観察期 | 147 | 134 | 有 | 重度 | 該当しない | 軽快 |
| | 日本/男性/71 | 敗血症 | 投与期I期 | 34 | 52 | 有 | 重度 | 中断(一時休薬) | 回復 |
| | 日本/男性/70 | 非定型マイコプラズマ肺炎 | 投与期I期 | 158 | 138 | 有 | 中等度 | 中止(再投与なし) | 回復 |
| 尿路感染 | | 投与期I期 | 187 | 9 | 無 | 中等度 | 中止(再投与なし) | 回復 | |
| 切替群 | 日本/男性/70 | ブドウ球菌感染 | 投与期I期 | 198 | 23 | 無 | 中等度 | 該当しない | 回復 |
| | | サイトメガロウイルス性腸炎 | 投与期I期 | 29 | 152 | 有 | 中等度 | 中止(再投与なし) | 回復 |
| | 日本/女性/66 | ニューモシスチス・イロバチイ肺炎 | 投与期I期 | 86 | 56 | 有 | 中等度 | 中止(再投与なし) | 回復 |
| | 韓国/女性/60 | 尿路感染 | 投与期I期 | 73 | 33 | 有 | 軽度 | 不変 | 回復 |
| | 日本/女性/65 | 蜂巣炎 | 投与期II期 | 345 | 119 | 有 | 中等度 | 中断(一時休薬) | 回復 |
| | 日本/女性/65 | インフルエンザ | 投与期I期 | 78 | 7 | 無 | 中等度 | 不変 | 回復 |
| | 日本/女性/33 | 虫垂炎 | 投与期II期 | 302 | 8 | 有 | 重度 | 中断(一時休薬) | 回復 |

1) 有害事象発現日ー投与開始日+1

2) 有害事象回復日又は転帰確認日ー有害事象発現日+1

表8 ベースライン時におけるリスク因子保有率

| | アダリムマブ BS 継続群 (n = 192) | 先行品継続群 (n = 95) | 切替群 (n = 96) |
|------------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------|
| ① 肺疾患の合併 | 22.4% | 14.7% | 20.8% |
| ② 糖尿病の合併 | 13.0% | 10.5% | 8.3% |
| ③ MTX (> 8mg/week) | 73.4% | 77.9% | 79.2% |
| ④ 副腎皮質ホルモン (> 5mg/day) | 14.6% | 10.5% | 10.4% |
| ⑤ 加齢 (65歳以上) | 25.0% | 22.1% | 20.8% |

先行品の市販後調査に関する報告文献²¹⁾では、感染症について、5つのリスク因子(①肺疾患の既往又は合併、②糖尿病の合併、③8mg/weekを超えるMTX併用、④5mg/dayを超える副腎皮質ホルモン剤併用、⑤加齢)が示されている。これを参考に、本治験の被験者における感染症のリスク因子保有状況を検討した。なお、①については、本治験では既往歴のデータを取得していなかったため肺疾患の合併のみを検討し、⑤については、一般的な高齢の基準である65歳以上を基準として検討した。

7.8%、0%及び4.2%であり、発現例数はアダリムマブBS継続群で15/192例(日本4例及び韓国11例)及び切替群で4/96例(日本3例及び韓国1例)であった(表7)。切替群4例の発現時期の内訳は、先行品投与時に2例(日本1例及び韓国1例)、アダリムマブBS投与時に2例(日本2例)であった。アダリムマブBS継続群及び切替群で認められた重篤な感染症は、処置後感染(骨髄炎に対する腐骨摘出の処置後に発現)の1件を除き、いずれも先行品の市販後の投与例において報告されている事象であり、多くは1例のみの発現で、転帰はいずれも回復または軽快であった。さらに、先行品における感染症のリスク因子²¹⁾を参考に分析した結果、アダリムマブBS継続群で重篤な感染症の発現率が高値であった一因として、ベースライン時における「肺疾患の合併」及び「副腎皮質ホルモン剤併用」の該当例の割合が、先行品継続群と比較してアダリムマブBS継続群で高値であったことが推測された(表8)。

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、アダリムマブBS継続群、先行品継続群及び切替群でそれぞれ8.3%、8.4%及び11.5%、中和抗体陽性の被験者は、7.8%、8.4%及び10.4%であり、いずれの群でも大きく異ならなかった。

3) 健康成人男性を対象とした国内生物学的同等性試験

国内において、健康成人男性288例を対象に、単一施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較法に

より、アダリムマブBSの高濃度製剤と低濃度製剤の単回皮下投与試験を実施し、両製剤間の生物学的同等性を検討した。

アダリムマブBS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、両製剤の薬物動態パラメータ(C_{max} 及び AUC_{last})の幾何平均比の点推定値[両側90%信頼区間]は、それぞれ0.9402[0.8919~0.9911]及び1.0893[1.0056~1.1800]であった。これらの幾何平均比の両側90%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた生物学的同等性の判定基準内(0.80~1.25)であったことから、アダリムマブBSの高濃度製剤と低濃度製剤の生物学的同等性が認められた。

安全性についても、有害事象の発現率は、高濃度製剤群及び低濃度製剤群で49.3%(71/144例)及び48.6%(70/144例)、副作用の発現率は、同順で40.3%(58/144例)及び41.7%(60/144例)であり、両群で大きく異ならなかった。

6. 効能・効果の外挿性

本邦において、先行品はRAの他、乾癬、強直性脊椎炎、クローン病や潰瘍性大腸炎等に対する効能・効果を有するが、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」²²⁾によると、臨床試験を実施していない効能・効果においても、薬理学的に先行バイオ医薬品と同様の作用が期待できるのであれば、それぞれの効能・効果での用法・用量や投与期間の異同に関わらず、それらの効能・効果

表9 アダリムマブ BS 及び先行品の効能・効果 (2021年8月時点)

| 効能・効果 | PFS 20mg/0.2mL | PFS 40mg/0.4mL | PFS 80mg/0.8mL | ペン 40mg/0.4mL | ペン 80mg/0.8mL |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 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 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬 | — | ●/○ | ●/○ | ●/○ | ● |
| 既存治療で効果不十分な 強直性脊椎炎 | — | ●/○ | ●/○ | ●/○ | ● |
| 既存治療で効果不十分な 多関節に活動性を有する 若年性特発性関節炎 | ●/○ | ●/○ | — | ●/○ | — |
| 既存治療で効果不十分な 腸管型パーチェット病 | — | ●/○ | ●/○ | ●/○ | ● |
| 中等症又は重症の 活動期にあるクローン病の 寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る) | — | ●/○ | ●/○ | ●/○ | ● |
| 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) | — | ●/○ | ●/○ | ●/○ | ● |
| 既存治療で効果不十分な非感染性の 中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎 | — | ● | ● | ● | ● |
| 化膿性汗腺炎 | — | ● | ● | ● | ● |
| 壊疽性膿皮症 | — | ● | ● | ● | ● |

PFS: プレフィルドシリンジ, ●: 先行品の効能・効果, ○: アダリムマブ BS の効能・効果

をバイオ後続品に付与することが可能となる旨が記載されている。アダリムマブ BS は RA 患者以外の患者を対象とした試験は実施していないが、品質試験においてアダリムマブ BS と先行品の高い類似性が示されたこと、RA と同様に他の疾患へのアダリムマブの作用機序として考えられている Fab 領域を介した可溶性及び膜結合型 TNF α への結合・中和作用、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 活性がアダリムマブ BS と先行品で同等/同質であったこと、並びに、先行品の各効能・効果に対する安全性プロファイルを踏まえると、RA 以外の効能・効果についてもアダリムマブ BS と先行品の安全性は大きく異ならないと考えられたことから、製造販売承認申請を行った時点(2020年3月)で再審査期間中であった効能・効果を除き、先行品と同様の効能・効果及び用法・用量が付与された(表9)。

7. おわりに

ヒュミラ®のバイオ後続品として開発されたアダリムマブ BS の品質特性は、先行品と同等/同質であった。また、非臨床試験において、アダリムマブ BS の薬理作用、薬物動態及び安全性は先行品と同等/同質であった。さらに、健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験及び MTX 不応の RA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、薬物動態及び有効性の同等性が検証され、安全性プロファイルに先行品と大きな相違がないことが確認された。また、健康成人男性を対象とした国内生物学的同等性試験において、高濃度製剤及び低濃度製剤の生物学的同等性が検証された。持田製薬株式会社は、これらの成績をもとに本邦でアダリムマブ BS 皮下注シリンジ「MA」及びペン「MA」の製造販売承認申請を行い、2021年3月、本邦で初めて、現在流通しているヒュミラ®と同一濃度のバイオ後続品とし

て承認を取得した。先行品より安価なアダリムマブ BS皮下注シリンジ「MA」及びペン「MA」によって、多くの患者が先行品と同様の高い効果をもつ治療法にアクセスしやすくなることが期待される。

著者の利益相反

佐藤雅紀, 星野晃大, 齋藤 亮 (持田製薬), Chulho Jung, Jineon So, Raeung Jeong, Juneok Lee, Seonah Song, Jia Park, Juyoung Ham, DongYeop Shin (LG Chem, Ltd.)

文 献

- Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; **20**: 57.
- 天野宏一. III. 生物学的製剤 1. TNF 阻害薬. *日本内科学会雑誌*. 2011; **100**: 2966-71.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008; **117**: 244-79.
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*. 2010; **49**: 1215-28.
- 一般社団法人日本リウマチ学会 編集. 関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 東京: 株式会社診断と治療社; 2021.
- 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2018年版).
- 日本皮膚科学会膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会ガイドライン 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2014 年度版. *日皮会誌*. 2015; **125**: 2211-57.
- 一般社団法人日本リウマチ学会 調査研究委員会 生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会 委員長 竹内勲. 強直性脊椎炎 (AS) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2010 年 10 月改訂版).
- 一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会 編集. 若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017. 東京: 株式会社メディカルレビュー社; 2017.
- 原因不明小腸潰瘍症の実態把握, 疾患概念, 疫学, 治療体系の確立に関する研究班 研究代表者 日比紀文, ベーチェット病に関する調査研究班 研究代表者 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント (2013 年 9 月 1 日改訂). 厚生労働科学研究 (難治性疾患克服研究事業). 平成 24 年度.
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 (鈴木班). 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針. 平成 30 年度改訂版 (平成 31 年 3 月 31 日).
- 高安義行, 塚本哲治. バイオ後続品 (バイオシミラー) の開発と今後の展望. *日薬理誌*. 2016; **147**: 303-9.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針. 薬食審査発第 0304007 号. 平成 21 年 3 月 4 日.
- Lichtlen P, Lam TT, Nork TM, Streit T, Urech DM. Relative contribution of VEGF and TNF- α in the cynomolgus laser-induced CNV model: comparing the efficacy of bevacizumab, adalimumab, and ESBA105. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; **51**: 4738-45.
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ヒュミラ皮下注 40 mg 審査報告書. 平成 20 年 2 月 14 日.
- Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *Embo J*. 1991; **10**: 4025-31.
- Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S, et al. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor α . *Inflamm Bowel Dis*. 2013; **19**: 1224-31.
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Kimoto Y, Uchino A, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor α -expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2008; **58**: 1248-57.
- Park KR, Chung H, Yang SM, Lee S, Yoon SH, Cho JY, et al. A randomized, double-blind, single-dose, two-arm, parallel study comparing pharmacokinetics, immunogenicity and tolerability of branded adalimumab and its biosimilar LBAL in healthy male volunteers. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017; **26**: 619-24.
- Matsuno H, Kang YM, Okada M, Lee SI, Park SH, et al. Comparison of the efficacy and safety of LBAL, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: a 52-week phase III randomised study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jul 7. Epub ahead of print.
- Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol*. 2014; **24**: 390-8.
- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針. 薬生薬審発 0204 第 1 号. 令和 2 年 2 月 4 日.

(公開日: 2021 年 11 月 15 日)