

審査報告書

令和7年8月4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トシリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「CT」、②同点滴静注 200 mg 「CT」、③同点滴静注 400 mg 「CT」、④同皮下注 162 mg シリンジ「CT」、⑤同皮下注 162 mg オートインジェクター「CT」

[一般名] トシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続1]

[申請者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

[申請年月日] 令和6年10月30日

[剤形・含量] ①②③1バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続1] 80 mg、200 mg 又は 400 mg を含有する注射剤

④⑤ 1シリンジ中にトシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続1] 162 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] トシリズマブ [トシリズマブ後続1] (以下、トシリズマブ後続1) は、遺伝子組換え抗インターロイキン-6受容体モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。トシリズマブ後続1は、CHO 細胞により產生される。トシリズマブ後続1は、449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (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。

Tocilizumab [Tocilizumab Biosimilar 1] (Tocilizumab Biosimilar 1) is a recombinant anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Tocilizumab Biosimilar 1 is produced in CHO cells. Tocilizumab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

〔構 造〕

アミノ酸及びジスルフィド結合：

H鎖

QVQLQESGPG LVRPSQTL SL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG	50
YISYSGITTY NPSLKSrvTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL	100
ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY	200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK	250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS	300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV	350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPPVL	400
DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWO QGNVFSCSVM HEALHNHYTO KSLSLSPGK	449

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRV	ITCRASQDIS	SYLNWYQQKP	GKAPKLLIYY	50
TSRLHSGVPS	RFSGSGSGTD	FTFTISSLQP	EDIATYYCQQ	GNTLPYTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFn	RGEC				214

ピログルタミン酸：H鎖 Q1

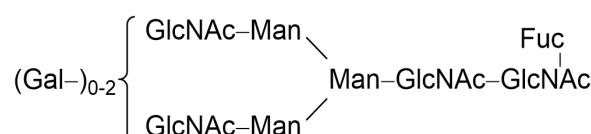
糖鎖結合：H鎖 N299

部分的プロセシング：H鎖 K449

鎮内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合 : H鎖 C222-L鎖 C214、H鎖 C228-H鎖 C228、H鎖 C231-H鎖 C231

主な糖鎖の推定構造



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

分子式 : C₆₄₄₀H₁₀₀₀₆N₁₇₂₆O₂₀₂₀S₄₂ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₁₈₇H₃₄₀₅N₅₈₅O₆₇₃S₁₅

L鎖 C₁₀₃₃H₁₆₀₂N₂₇₈O₃₃₇S₆

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、本品目はアクテムラ点滴静注用 80 mg 他 (以下、「アクテムラ」) と同等／同質であることが示され、本品目はアクテム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、以下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。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]

①②③

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) 、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見 (C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感) の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

④⑤

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

[用法及び用量]

①②③

<関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>

通常、トリズマブ (遺伝子組換え) [トリズマブ後続 1] として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。

<全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病>

通常、トリズマブ (遺伝子組換え) [トリズマブ後続 1] として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

<悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群>

通常、トリリズマブ（遺伝子組換え） [トリリズマブ後続1] として体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する。

④⑤

通常、成人には、トリリズマブ（遺伝子組換え） [トリリズマブ後続1] として1回162mgを2週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙
審査報告 (1)

令和 7 年 6 月 13 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トシリズマブ BS 点滴静注用 80 mg 「CT」、②同点滴静注用 200 mg 「CT」、③同点滴静注用 400 mg 「CT」、④同皮下注 162 mg シリンジ「CT」、⑤同皮下注 162 mg オートインジェクター「CT」

[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○]

[申 請 者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 10 月 30 日

[剤形・含量] ①②③ 1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○] 80 mg、
200 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
④⑤ 1 シリンジ中にトシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○] 162 mg
を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①②③

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

④⑤

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[申請時の用法・用量]

①②③

＜関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎＞

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○] として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。

＜全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病＞

通常、トリリズマブ（遺伝子組換え）〔トリリズマブ後続〇〕として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

＜悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群＞

通常、トリリズマブ（遺伝子組換え）〔トリリズマブ後続〇〕として体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する。

④⑤

通常、成人には、トリリズマブ（遺伝子組換え）〔トリリズマブ後続〇〕として1回162mgを2週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	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	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書面調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

トシリズマブは、大阪大学と中外製薬株式会社の共同開発により創製された、ヒト IL-6 受容体に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本邦では、2005 年 4 月に中外製薬株式会社のトシリズマブ製剤であるアクテムラ点滴静注用 200 mg が、キャッスルマン病に関する効能・効果において承認されて以降、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群等に関する効能・効果で承認されている。現在、点滴静注製剤としてアクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg が、皮下注製剤としてアクテムラ皮下注 162 mg シリンジ及び同皮下注 162 mg オートインジェクターがそれぞれ上市されている。

本剤は、Celltrion 社（韓国）により創製され、本邦ではアクテムラ点滴静注用 80 mg 他 4 品目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開発を行い、申請に至った。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、点滴静注製剤は「既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎」、「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。」及び「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」を、皮下注製剤は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を効能・効果としてそれぞれ申請された。2025 年 5 月現在、EU、米国を含む 4 つの国又は地域で承認されている。

なお、本剤の点滴静注製剤の販売名は、「トリリズマブ BS 点滴静注用 80 mg 「CT」」他として申請されたが、医療安全上の観点から「トリリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「CT」」他に変更された。

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

トシリズマブのアミノ酸配列情報に基づき合成した遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、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ニングを起源として、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 (R2)、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

重要工程は、生産培養、■■■クロマトグラフィー・■■■ウイルス不活化、■■■クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過・透析ろ過及び最終ろ過・充填・試

験・保管工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の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ハーベスト前の未加工／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* ウィルス試験、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ィルス性及び非ウィルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、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ハーベスト前の未加工／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、モデルウィ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	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルスろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	>20.33	>14.12	>15.80	>7.80

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法及び申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド化体、酸化体、糖化、C 末端変異体、N 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	含量、分子量、サイズバリアント、電荷バリアント
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	IL-6R 結合活性、mIL-6R 結合活性、IL-6 と IL-6R の結合阻害活性、IL-6/sIL-6R 複合体からの IL-6 の解離促進作用
	C1q 結合活性、Fc γ R 結合親和性 (Fc γ R I、Fc γ R IIa、Fc γ R IIb、Fc γ R IIIa (F 型)、Fc γ R IIIa (V 型)、Fc γ R IIIb)、FcRn 結合親和性
	IL-6 シグナル阻害活性、細胞増殖阻害活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- mIL-6R 結合活性は、mIL-6R を [REDACTED] させた [REDACTED] [REDACTED] に結合した本薬を ELISA で測定する

ことにより確認された。

- IL-6 シグナル阻害活性は、IL-6 存在下で [] を介して [] を発現する [] [] を用いて [] の発現量を評価することにより確認された。
- 細胞増殖阻害活性は、IL-6 により誘導された [] [] [] の増殖に対する本薬の阻害活性を評価することにより確認された。

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 類縁物質A 、 類縁物質B 及び 類縁物質C が目的物質関連物質とされた。 [] (不純物A 及び 不純物B) 、 不純物C 及び 不純物D が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、 不純物A 、 不純物B 及び 不純物C は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、 不純物D は原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA 、 不純物E 、 エンドトキシン、 不純物F 、 不純物G 及び 不純物H が製造工程由来不純物とされた。なお、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。HCP 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、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物E は工程内管理試験により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、pH、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）、IEC、SEC 及び HCP）、オリゴ糖プロファイル、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[] 及び [] ）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	申請前製法	3	-40±5°C	36 カ月 ^{*1}	[] 製容器及び [] 製スクリューキャップ
	申請製法	3		24 カ月 ^{*2}	
		3		18 カ月 ^{*2}	
加速試験	申請前製法	3	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	[] 製容器及び [] 製スクリューキャップ
	申請製法	6			
苛酷試験	申請前製法	1	40±2°C/75±5%RH	3 カ月	[] 製容器及び [] 製スクリューキャップ
	申請製法	2			
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		

*1 : [] カ月まで安定性試験継続中。

*2 : [] 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、CE-SDS（非還元）における主ピークの減少、CE-SDS（還元）における主ピークの減少傾向、IEC における主ピークの減少及び酸性ピークの増加、SEC における単量体ピークの減少傾向並びに含量の増加が認められた。

苛酷試験では、CE-SDS（非還元）における主ピークの減少、CE-SDS（還元）における主ピークの減少、IEC における主ピークの減少及び酸性ピークの増加並びにSEC における単量体ピークの減少が認められた。

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、[REDACTED] 製容器及びスクリューキャップを用いて、遮光下、 $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、36 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

本剤の点滴静注製剤はバイアル製剤であり、本薬 20 mg/mL を含有する薬液を、1 ガラスバイアル（4 mL 容量）あたり 4 mL、又は 1 ガラスバイアル（20 mL 容量）あたり 10 mL 若しくは 20 mL 充填した水性注射剤である。本剤の皮下注製剤はシリンジ製剤及び AI 製剤であり、いずれも本薬 180 mg/mL を含有する薬液を、1 シリンジ（1 mL 容量）あたり 0.9 mL 充填した水性注射剤である。シリンジ製剤は針付きガラス製シリンジに薬液を充填したプレフィルドシリンジであり、AI 製剤は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ものであり、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-メチオニン、L-トレオニン、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

バイアル製剤の製造工程は、原薬解凍、薬液調製、無菌ろ過・充填、巻締め、外観検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

シリンジ製剤及び AI 製剤の製造工程は、原薬解凍、ろ過・混合、無菌ろ過、充填、外観検査、表示・組立て、包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、バイアル製剤の[REDACTED]・[REDACTED]及び[REDACTED]工程、並びにシリンジ製剤及び AI 製剤の[REDACTED]及び[REDACTED]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

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法で製造された製剤が使用された。

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（CE-SDS（非還元及び還元）、IEC 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（[REDACTED] 及び [REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、確認試験（ペプチドマップ）は審査の過程において設定された。

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。バイアル製剤の安定性試験の実施にあたり、80 mg 製剤及び 400 mg 製剤を安定性の面からみた両極端の製剤として、プラケッティング法が適用された。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	剤形	含量規格	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態						
長期保存試験	バイアル	80 mg	申請前製法 ^{*1}	3	5±3°C	30 カ月 ^{*3}	バイアル製剤：■ゴム栓及びガラスバイアル						
		400 mg				12 カ月 ^{*3}							
		80 mg	申請製法 ^{*1}			36 カ月 ^{*3}							
		200 mg				18 カ月 ^{*3}							
	シリング	400 mg	申請前製法 ^{*2}			6 カ月	シリング製剤：ステンレス鋼製針付きガラス製シリング及び■プランジャーストップパー						
		162 mg	申請製法 ^{*1}										
加速試験	バイアル	80 mg	申請前製法 ^{*1}		25±2°C/60±5%RH								
		400 mg											
		80 mg	申請製法 ^{*1}										
		200 mg											
	シリング	400 mg	申請前製法 ^{*2}										
		162 mg	申請製法 ^{*1}										
苛酷試験	バイアル	80 mg	申請前製法 ^{*1}		40±2°C/75±5%RH	3 カ月	■プランジャーストップパー						
		400 mg											
		80 mg	申請製法 ^{*1}										
		200 mg											
	シリング	400 mg	申請前製法 ^{*2}										
		162 mg	申請製法 ^{*1}										
光安定性	バイアル	80 mg	申請製法 ^{*1}	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上	3 カ月	■プランジャーストップパー						
	シリング	162 mg											

*1：原薬の製法は申請製法である。

*2：原薬の製法は申請前製法である。

*3：■ 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、各バイアル製剤において、CE-SDS（非還元）における主ピークの減少、CE-SDS（還元）における主ピークの減少傾向、IEC における主ピークの減少及び酸性ピークの増加並びに SEC における単量体ピークの減少傾向が認められた。シリング製剤において、CE-SDS（非還元）における主ピークの減少、CE-SDS（還元）における主ピークの減少傾向、IEC における主ピークの減少及び酸性ピークの増加並びに SEC における単量体ピーク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、製剤は光に不安定であった。

以上より、バイアル製剤の有効期間は、■ゴム栓及びガラスバイアルを用い、遮光下、2~8°Cで保存するとき、24 カ月とされた。また、シリング製剤及び AI 製剤の有効期間は、いずれも一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリング及び■プランジャーストップパーを用い、遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、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）。

- CQA の特定：

原薬及び製剤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 :

■■■、■■■、■■■ (■■■)、■■■、■■■、■■■、
■■■、HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、性状（色、澄明性）、浸透圧、pH、■■■
■■■ (■■■、■■■、■■■、■■■)、含量、ウイルス
安全性、バイオバーデン、エンドトキシン、■■■

バイアル製剤の CQA :

性状（色、澄明性）、浸透圧、pH、■■■ (■■■、■■■、■■■、
■■■)、含量、バイオバーデン、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量

シリング製剤及び AI 製剤の CQA :

性状（色、澄明性）、浸透圧、pH、■■■、含量、バイオバーデン、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量

- 工程の特性解析

リスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、各工程パラメータの重要度分類及び許容範囲の設定が行われた。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

バイアル製剤及びシリング製剤について、先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）を用いて、表 2 に示した評価項目に加えて ADCC 活性及び CDC 活性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、バイアル製剤は、脱アミド化体、酸化体、C 末端変異体、電荷バリアント、糖化体、オリゴ糖プロファイル、並びに Fc γ R IIIa (F 型)、Fc γ R IIIa (V 型) 及び Fc γ R IIIb 結合親和性に差異が認められた。また、シリング製剤は、脱アミド化体、N 末端ピログルタミン酸、C 末端変異体、電荷バリアント、糖化体、オリゴ糖プロファイル、並びに Fc γ R IIIa (F 型)、Fc γ R IIIa (V 型) 及び Fc γ R IIIb 結合親和性に差異が認められた。その他の評価項目においては各製剤で同様の結果であった（2.R.1 参照）。

なお、EU 承認品及び米国承認品については、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バイアル製剤間及びシリング製剤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。

- C 末端変異体及び電荷バリアントについて、本剤のバイアル製剤及びシリジン製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、C 末端リシンを持つ重鎖の含量の高値、並びに IEC における酸性ピークの低値、主ピークの低値及び塩基性ピークの高値が認められた。本剤で塩基性ピーク群が高いことは、主に C 末端リシンを有する分子種の含量が高いことを反映していると考えられた。C 末端リシンは血液中に存在するカルボキシペプチダーゼにより速やかに切断されることが報告されており、当該差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 糖化体について、本剤のバイアル製剤及びシリジン製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、軽鎖及び重鎖の糖化体の含量がわずかに高かった。糖化の可能性のあるリシン残基は本剤のエピトープ又は Fc 受容体結合領域のいずれにも存在しないこと、本剤と先行バイオ医薬品の生物活性は同等であることから、当該差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- オリゴ糖プロファイルについて、本剤のシリジン製剤は先行バイオ医薬品と比較して、高マンノース糖鎖の高値及びシアリル化糖鎖の低値が認められた。また、本剤のバイアル製剤及びシリジン製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、ガラクトシル化糖鎖の含量が低かった。本剤と先行バイオ医薬品の高マンノース糖鎖含量及びシアリル化糖鎖含量の差はわずかであり、臨床的に意味がある可能性は低い。また、ガラクトシル化糖鎖は ADCC 活性及び CDC 活性に影響を及ぼすことが報告されているが、トシリズマブはエフェクター機能を有さない。以上より、いずれの差異も PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- Fc γ RIII 結合親和性について、本剤のバイアル製剤及びシリジン製剤では、先行バイオ医薬品と比較して Fc γ RIIIa (F 型)、Fc γ RIIIa (V 型) 及び Fc γ RIIIb 結合親和性の低値が認められたが、当該差異は小さいこと、トシリズマブはエフェクター機能を有さないことから、PK、安全性及び有効性に影響を及ぼすものではない。

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け入れ可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤に含有される L-トレオニンは皮下投与における使用前例がないため、新添加剤に該当する。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、本剤に含まれる L-トレオニンは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、カニクイザルを用いた 4 週間反復毒性試験 (5.1 参照) から、L-トレオニンの今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）の薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、表 2 の生物学的性質に関する項目並びに ADCC 活性及び CDC 活性について比較検討が実施され、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（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。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トシリズマブ濃度は ECL 法（定量下限：150 ng/mL）により測定された。

なお、本剤の静脈内投与による非臨床 PK 試験の成績は提出されなかった。

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 100 mg/kg を 1 週間間隔で 4 週間皮下投与したときの TK パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 雌雄カニクイザルに反復皮下投与したときの TK パラメータ

被験薬	測定時点	AUC ₁₆₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} [*] (h)
本剤	初回投与	90,133±11,957	685±89	72 (48, 96)
	4 回目投与	237,062±33,005	1,645±259	72 (24, 120)
先行バイオ医薬品	初回投与	115,114±19,629	856±120	84 (24, 96)
	4 回目投与	270,888±35,877	2,003±263	60 (24, 120)

n=6 (雌雄各 n=3) 、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復皮下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。

なお、本剤の静脈内投与による毒性試験の成績は提出されなかった。

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	添付資料 CTD
カニクイザル	皮下投与	4週間 (1回/週、 計4回)	本剤又は 先行バイオ医 薬品	0、100	本剤及び先行バイオ医薬品の いずれの投与群においても、被 験物質投与に関連する毒性学 的意義のある所見は認められ なかつた。	4.2.3.2 (参考)

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（表 6）の投与部位の観察により局所刺激性が評価された。本剤及び先行バイオ医薬品のいずれの投与群においても刺激性を含む毒性所見は認められなかつた。

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、本剤の毒性に問題ないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表 7 に示す試験成績が提出された。CT-P47 1.1 試験が本剤と先行バイオ医薬品の皮下注製剤の PK の同等性を検証する試験、CT-P47 1.2 試験が本剤と先行バイオ医薬品の点滴静注製剤の PK の同等性を検証する試験、CT-P47 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 3 試験以外に、CT-P47 1.3 試験及び CT-P47 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-P47 1.1 試験及び CT-P47 3.1 試験では EU 承認品が、CT-P47 1.2 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7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	CT-P47 1.1 試験	パート1：本剤と先行バイオ医薬品の安全性の比較検討 パート2：本剤と先行バイオ医薬品の皮下注製剤のPKの同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 162 mg を単回皮下投与
	国内	CT-P47 1.2 試験	本剤と先行バイオ医薬品の点滴静注製剤のPKの同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	日本人健康被験者		本剤又は先行バイオ医薬品 8 mg/kg を単回点滴静脈内投与
	海外	CT-P47 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安全性及び免疫原性の比較検討	RA患者		本剤又は先行バイオ医薬品 8 mg/kg をMTX及び葉酸との併用で48週目まで4週間ごとに点滴静脈内投与
参考	海外	CT-P47 1.3 試験	本剤のシリソジ製剤とAI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	健康被験者	無作為化非盲検並行群間比較試験	本剤 162 mg を単回皮下投与
		CT-P47 3.2 試験	本剤のAI製剤のユーザビリティ評価	RA患者	非盲検単群試験	本剤 162 mg を10週目まで2週間ごとに皮下投与

7.1 分析法

血清中トリソマブ濃度は、ECL法（定量下限：80 ng/mL）により測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、ECL法（感度：3.131 ng/mL）により評価された。

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 健康被験者を対象とした海外第I相試験（CTD 5.3.3.1：CT-P47 1.1 試験<2021年12月～20[]年[]月>）

健康被験者（目標被験者数：パート1：30例（各群15例）、パート2：290例（各群145例））を対象に、パート1及びパート2から構成される無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。パート1は、本剤又は先行バイオ医薬品のシリソジ製剤を単回皮下投与したときのPK及び安全性の比較検討を目的とし、パート2は、本剤又は先行バイオ医薬品を単回皮下投与した時の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。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 162 mg を単回皮下投与することとされた。

パート1では、無作為化された被験者29例（本剤群14例、先行バイオ医薬品群15例）に治験薬が投与された。パート2では、無作為化された被験者289例のうち、同意撤回した3例及び治験責任医師の判断により中止された2例を除く284例（本剤群144例、先行バイオ医薬品群140例）に治験薬が投与された。パート1及びパート2において治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及びPK解析対象集団とされた。パート1では、ベースラインの体重及び性別を割付因子とし、パート2ではベースラインの体重、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 $AUC_{0-\text{inf}}$ 及び C_{max} 並びに副次評価項目である $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何最小二乗平均比 [90.05%信頼区間] は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の $AUC_{0-\text{inf}}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 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 (%) * ¹	比の 90.05% 信頼区間 (%) * ¹
本剤	先行バイオ医薬品	$AUC_{0-\text{inf}}$	107.92	[98.03, 118.82]
		$AUC_{0-\text{last}}$	106.93	[97.35, 117.44]
		C_{max}	103.00	[94.65, 112.07]

* : 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 9 のとおりであり、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	$AUC_{0-\text{inf}}^{\text{*1}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{\text{max}}^{\text{*3}}$ (day)	$t_{1/2}^{\text{*1}}$ (day)	$CL/F^{\text{*1}}$ (L/h)	$V_z/F^{\text{*1}}$ (L)
本剤	144	94.343 ± 40.9471	92.568 ± 40.2780	10.33 ± 4.0131	3.989 (1.00, 8.98)	1.646 ± 0.67828	0.1020 ± 0.13254	6.098 ± 11.413
先行バイオ医薬品	140	85.983 ± 36.2279	84.259 $\pm 35.4201^{\text{*2}}$	9.828 ± 3.5770	3.989 (1.00, 6.99)	1.666 ± 0.69780	0.09874 ± 0.072807	5.700 ± 4.9135

平均値土標準偏差、*1 : 本剤群 n=138、先行バイオ医薬品群 n=136、*2 : n=139、*3 : 中央値 (範囲)

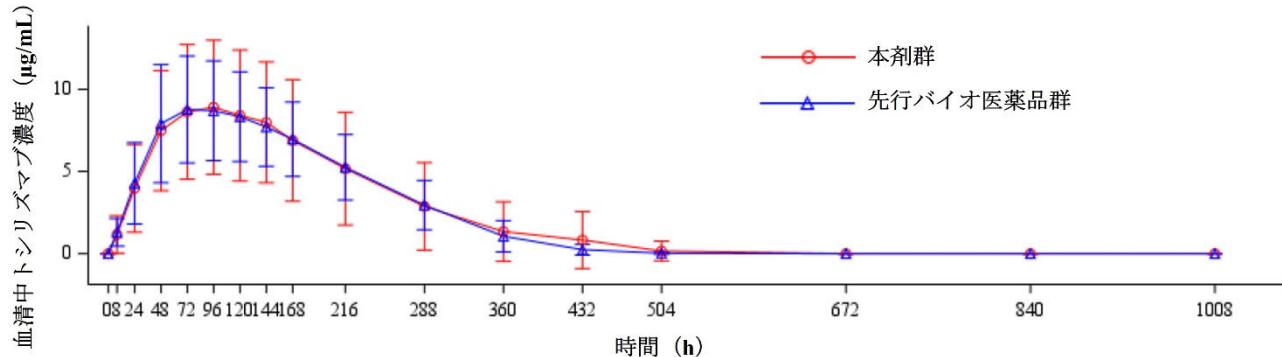


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移 (平均値土標準偏差 : PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は本剤群 60/158 例 (38.0%) 及び先行バイオ医薬品群 79/155 例 (51.0%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 52/158 例 (32.9%) 及び先行バイオ医薬品群 67/155 例 (43.2%) に認められた。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はパート 1 では認められず、パート 2 では本剤群 2 例 (四肢痛及び COVID-19 各 1 例) 及び先行バイオ医薬品群 1 例 (頭痛) に認められた。そのうち、先行バイオ医薬品群の 1 例 (頭痛) は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、パート 1 の治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群で認められず、先行バイオ医薬品群で 1/15 例 (6.7%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。パート 1 の試験期間中のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は本剤群で認められず、先行バイオ医薬品群で 2/15 例 (13.3%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は本剤群で認められず、先行バイオ医薬品群で 1/15 例 (6.7%) であった。パート 2 の治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の

被験者は、本剤群 1/144 例 (0.7%)、先行バイオ医薬品群 1/140 例 (0.7%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。パート 2 の試験期間中のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は本剤群 20/144 例 (13.9%)、先行バイオ医薬品群 29/140 例 (20.7%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は本剤群 17/144 例 (11.8%)、先行バイオ医薬品群 20/140 例 (14.3%) であった。

7.2.2 日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1 : CT-P47 1.2 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康被験者（目標被験者数 132 例（各群 44 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）を単回点滴静脈内投与したときの 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 8 mg/kg を単回点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された被験者 133 例のうち、同意撤回した 1 例を除く 132 例（本剤群 45 例、EU 承認品群 43 例、米国承認品群 44 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。また、ベースラインの体重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 $AUC_{0-\text{inf}}$ 及び C_{max} 並びに副次評価項目である $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 10 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の $AUC_{0-\text{inf}}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 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 (%) * [90%信頼区間 (%)]	比の 90%信頼区間 (%) * [90%信頼区間 (%)]
本剤	EU 承認品	$AUC_{0-\text{inf}}$	96.65	[92.09, 101.43]
		$AUC_{0-\text{last}}$	96.41	[91.85, 101.19]
		C_{max}	97.51	[93.41, 101.79]
本剤	米国承認品	$AUC_{0-\text{inf}}$	92.61	[88.30, 97.12]
		$AUC_{0-\text{last}}$	92.99	[88.63, 97.57]
		C_{max}	96.44	[92.41, 100.64]
EU 承認品	米国承認品	$AUC_{0-\text{inf}}$	95.82	[91.30, 100.57]
		$AUC_{0-\text{last}}$	96.46	[91.89, 101.25]
		C_{max}	98.90	[94.73, 103.25]

* : 投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした 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 11、血清中薬物濃度の推移は図 2 のとおりであった。

表 11 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	$AUC_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^{*2} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_z (mL)
本剤	45	27,151.617 ±3,786.2931	27,054.129 ±3,825.6464	156.3 ±19.374	2.000 (1.00, 6.00)	116.8 ±31.890	19.31 ±3.2891	3,247 ±999.16
EU 承認品	43	27,760.810 ±3,764.2540* ¹	27,750.049 ±3,750.5156	158.7 ±20.588	1.083 (1.00, 6.00)	121.4 ±34.312* ¹	18.29 ±2.7459* ¹	3,190 ±940.87* ¹
米国承認品	44	29,156.705 ±4,323.5220	28,930.428 ±4,387.2699	161.0 ±21.041	2.000 (1.00, 6.00)	122.9 ±30.569	17.65 ±2.5723	3,125 ±832.38

平均値±標準偏差、*¹ : n=42、*² : 中央値 (範囲)

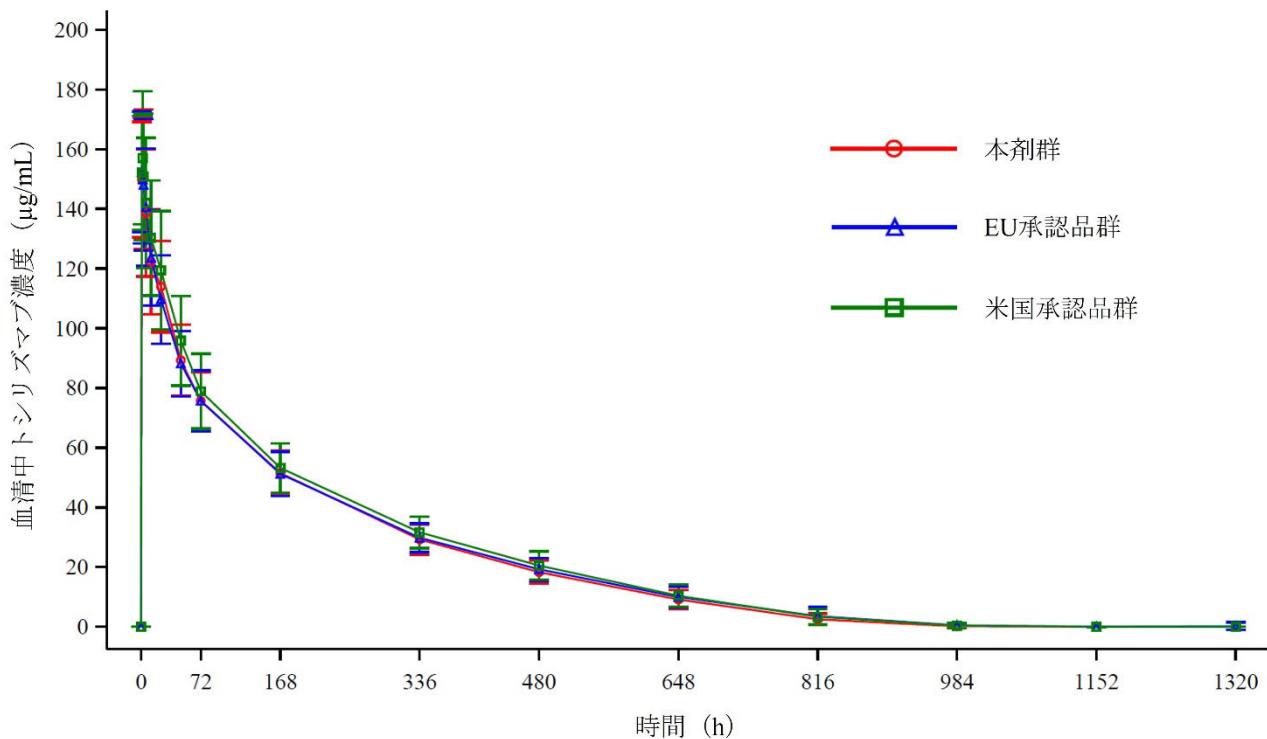


図2 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差：PK解析対象集団）

安全性について、有害事象は、本剤群 24/45 例（53.3%）、EU 承認品群 24/43 例（55.8%）及び米国承認品群 24/44 例（54.5%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 16/45 例（35.6%）、EU 承認品群 13/43 例（30.2%）及び米国承認品群 16/44 例（36.4%）に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 2/45 例（4.4%）、EU 承認品群 1/43 例（2.3%）、米国承認品群 0 例であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 5/45 例（11.1%）、EU 承認品群 1/43 例（2.3%）、米国承認品群 2/44 例（4.5%）であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤群 2/45 例（4.4%）、EU 承認品群 0 例、米国承認品群 1/44 例（2.3%）であった。

7.2.3 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 : CT-P47.3.1 試験<2022年9月～20■年■月>）

中等度から重度の活動性 RA 患者¹⁾（目標症例数 448 例（各群 224 例）²⁾）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性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、海外 1 カ国 22 施設で実施された。

¹⁾ ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断された患者で、スクリーニング時に以下の項目を全て満たす患者。

- ・ 腫脹関節が 6 カ所以上（評価関節数 66）
- ・ 圧痛関節が 6 カ所以上（評価関節数 68）
- ・ ESR が 28 mm/時間以上又は血清中 CRP 濃度が 1.0 mg/dL 以上かつ DAS28 (ESR/CRP) スコアが 3.2 以上

²⁾ 主要評価項目の 12 週時におけるベースラインからの DAS28-ESR スコアの変化量の期待群間差を 0、標準偏差を 1.43 と仮定し、同等性許容域を ± 0.6 としたとき、片側有意水準 2.5% で検出力を 90% 以上とするために必要な症例数として 336 例（各群 168 例）と算出し、脱落率 25% を考慮して目標症例数を 448 例（各群 224 例）とした。

本剤群又は先行バイオ医薬品群を 1:1 の比で、ベースラインの体重、スクリーニング時の DAS28-ESR スコア、生物学的製剤の使用歴の有無を割付因子とした層別割付が行われた。また、本試験は第Ⅰ投与期間（投与開始～24 週時の治験薬投与前）及び第Ⅱ投与期間（24～52 週時）から構成されており、第Ⅰ投与期間の先行バイオ医薬品群の被験者は、20 週時の DAS28-ESR スコアに基づき、第Ⅱ投与期間で本剤に切り替える群（先行バイオ医薬品-本剤群）又は先行バイオ医薬品を継続する群（先行バイオ医薬品継続群）に 1:1 の比で再度無作為化割付された。

用法・用量は、MTX（10～25 mg/週、経口、筋肉内又は皮下投与）及び葉酸（5 mg/週以上、経口投与）と併用して、本剤又は先行バイオ医薬品 8 mg/kg（ただし 1 回あたり 800 mg 以下）を 48 週目まで 4 週間ごとに点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された 471 例（本剤群 234 例、先行バイオ医薬品群 237 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。471 例全例に 1 回以上の治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。471 例のうち、治験薬の投与を中止した 27 例（本剤群 9 例（有害事象 3 例、同意撤回 6 例）、先行バイオ医薬品群 18 例（有害事象 11 例、同意撤回 5 例、追跡不能 1 例、治験責任医師の判断 1 例））を除く 444 例が第Ⅱ投与期間に移行し、先行バイオ医薬品群 219 例のうち、109 例に先行バイオ医薬品（先行バイオ医薬品継続群）、110 例に本剤（先行バイオ医薬品-本剤群）が投与された。444 例のうち、治験薬の投与を中止した 31 例（本剤継続群 14 例（有害事象 10 例、同意撤回 3 例、治験責任医師の判断 1 例）、先行バイオ医薬品継続群 9 例（有害事象 5 例、同意撤回 3 例、追跡不能 1 例）、先行バイオ医薬品-本剤群 8 例（有害事象 4 例、同意撤回 4 例））及び同意撤回のため治験薬の投与完了後に試験を中止した本剤継続群 1 例を除く 412 例（本剤継続群 210 例、先行バイオ医薬品継続群 100 例、先行バイオ医薬品-本剤群 102 例）が第Ⅱ投与期間を完了した。

本試験の主要評価項目は、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量とされた。

有効性について、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量の結果は表 12 のとおりであり、有効性の主たる解析集団において DAS28-ESR スコアの変化量の群間差の 95% 信頼区間は事前に設定した同等性許容域（-0.6～0.6）の範囲内であった。

表 12 投与開始後 12 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン (平均値±標準偏差)	6.426±0.6197 (234 例)	6.364±0.7048 (237 例)
ベースラインからの変化量* (最小二乗平均値±標準誤差)	-3.01±0.121 (221 例)	-3.00±0.120 (225 例)
群間差「95%信頼区間」*	-0.01 [-0.26, 0.24]	

*：投与群を固定効果、初回投与日の体重、ベースライン時の DAS28-ESR 及び生物学的製剤の投与歴を共変量とした ANCOVA モデルに基づき算出。

安全性について、第Ⅰ投与期間の安全性の概要は表 13 のとおりであり、主な有害事象は表 14 のとおりであった。

表 13 第 I 投与期間の安全性の概要（安全性対象集団）

	本剤群（234 例）	先行バイオ医薬品群（237 例）
全有害事象	188 (80.3)	187 (78.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	113 (48.3)	119 (50.2)
死亡	0	0
重篤な有害事象	10 (4.3)	9 (3.8)
投与中止に至った有害事象	4 (1.7)	12 (5.1)
Grade 3 以上の有害事象	27 (11.5)	32 (13.5)
例数 (%)		

表 14 主な有害事象（第 I 投与期間にいずれかの群に 3%以上で認められた有害事象）（安全性解析対象集団）

	本剤群（234 例）	先行バイオ医薬品群（237 例）
全有害事象	188 (80.3)	187 (78.9%)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	20 (8.5)	25 (10.5)
リンパ球減少症	9 (3.8)	13 (5.5)
好中球減少症	19 (8.1)	23 (9.7)
血小板減少症	9 (3.8)	8 (3.4)
免疫系障害		
過敏症	3 (1.3)	8 (3.4)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	18 (7.7)	20 (8.4)
咽頭炎	9 (3.8)	4 (1.7)
上気道感染	50 (21.4)	40 (16.9)
臨床検査		
ALT 増加	36 (15.4)	49 (20.7)
AST 増加	12 (5.1)	18 (7.6)
トランスアミナーゼ上昇	6 (2.6)	10 (4.2)
代謝および栄養障害		
高コレステロール血症	16 (6.8)	19 (8.0)
高脂血症	8 (3.4)	5 (2.1)
神経系障害		
頭痛	7 (3.0)	9 (3.8)
血管障害		
高血圧	9 (3.8)	12 (5.1)
MedDRA ver.26.0 例数 (%)		

第 I 投与期間において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群では四肢静脈血栓症 1 例、先行バイオ医薬品群では丹毒 1 例であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 4 例（好中球減少症 2 例、並びに ALT 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例）、先行バイオ医薬品群 12 例（過敏症 2 例、並びに ALT 増加、AST 増加、ALT/AST 増加、好中球減少症、蜂巣炎、過敏症/心電図 QT 延長、トランスアミナーゼ上昇、四肢痛、蕁麻疹及び四肢壞死各 1 例）であった。

第 II 投与期間の安全性の概要は表 15 のとおりであり、主な有害事象は表 16 のとおりであった。

表 15 第Ⅱ投与期間の安全性の概要（安全性対象集団）

	本剤継続群 (225 例)	先行バイオ医薬品 継続群 (109 例)	先行バイオ医薬品 -本剤群 (110 例)
全有害事象	149 (66.2)	74 (67.9)	71 (64.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	95 (42.2)	50 (45.9)	45 (40.9)
死亡	1 (0.4)	0	0
重篤な有害事象	11 (4.9)	8 (7.3)	6 (5.5)
投与中止に至った有害事象	9 (4.0)	5 (4.6)	3 (2.7)
Grade 3 以上の有害事象	19 (8.4)	12 (11.0)	10 (9.1)
例数 (%)			

表 16 主な有害事象（第Ⅱ投与期間にいずれかの群に 3%以上で認められた有害事象）（安全性解析対象集団）

	本剤継続群 (225 例)	先行バイオ医薬品継続群 (109 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (110 例)
全有害事象	149 (66.2)	74 (67.9)	71 (64.5)
血液およびリンパ系障害			
白血球減少症	18 (8)	8 (7.3)	12 (10.9)
好中球減少症	14 (6.2)	8 (7.3)	12 (10.9)
感染症および寄生虫症			
気管支炎	2 (0.9)	4 (3.7)	3 (2.7)
潜伏結核	16 (7.1)	3 (2.8)	5 (4.5)
上咽頭炎	8 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)
口腔ヘルペス	4 (1.8)	4 (3.7)	2 (1.8)
咽頭炎	5 (2.2)	4 (3.7)	4 (3.6)
上気道感染	16 (7.1)	10 (9.2)	8 (7.3)
臨床検査			
ALT 増加	30 (13.3)	13 (11.9)	15 (13.6)
AST 増加	14 (6.2)	8 (7.3)	9 (8.2)
血中クレアチニンホスホキナーゼ MB 増加	11 (4.9)	7 (6.4)	5 (4.5)
血中クレアチニンホスホキナーゼ 増加	7 (3.1)	1 (0.9)	3 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	4 (1.8)	4 (3.7)	1 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	5 (2.2)	1 (0.9)	4 (3.6)
血管障害			
高血圧	2 (0.9)	5 (4.6)	1 (0.9)

MedDRA ver.26.0

例数 (%)

第Ⅱ投与期間において、本剤継続群 1 例で死亡（腹膜炎）が認められたが、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 3 例（肺炎/呼吸不全、インターフェロン γ 応答測定陽性及び失神各 1 例）、先行バイオ医薬品継続群 1 例（敗血症）、先行バイオ医薬品-本剤群 2 例（脳血管障害及び皮膚炎各 1 例）であった。投与中止に至った有害事象は、本剤継続群 9 例（ALT 増加 3 例、肺線維症 2 例、並びに過敏症、帶状疱疹、腹膜炎及び上肢骨折各 1 例）、先行バイオ医薬品継続群 5 例（口腔内潰瘍形成、細菌性関節炎、敗血症、良性髄膜腫及び結節性紅斑各 1 例）、先行バイオ医薬品-本剤群 3 例（ALT 増加、脳血管障害及び皮膚炎各 1 例）であった。

免疫原性について、ベースラインの抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 8/234 例 (3.4%)、先行バイオ医薬品群 11/237 例 (4.6%) であり、中和抗体が陽性の被験者はいずれの群でも認められなかった。

第Ⅰ投与期間の治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 10/234 例 (4.3%)、先行バイオ医薬品群で 10/237 例 (4.2%) であった。第Ⅰ投与期間の治験薬投与後のいずれかの評価時点で中和抗体が陽性の被験者は、本剤群で 10/234 例 (4.3%)、先行バイオ医薬品群で 9/237 例 (3.8%) であった。第Ⅱ投与期間の治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤継続群 10/225 例 (4.4%)、先行バイオ医薬品継続群 5/109 例 (4.6%)、先行バイオ医薬品-本剤群 4/110 例 (3.6%) であった。第Ⅱ投与期間の治験薬投与後のいずれかの評価時点で中和抗体が陽性の被験者は、本剤継続群 4/225 例 (1.8%)、先行バイオ医薬品継続群 2/109 例 (1.8%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 2/110 例 (1.8%) であった。

7.3 参考資料

7.3.1 健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1 : CT-P47 1.3 試験<2022 年 11 月～20[■] 年[■] 月>)

健康被験者（目標被験者数 310 例（各群 155 例））を対象に、本剤のシリジンジ製剤又は AI 製剤を用いて本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非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤のシリジンジ製剤又は AI 製剤 162 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された 314 例（シリジンジ製剤群 159 例、AI 製剤群 155 例）のうち、同意撤回した 4 例（シリジンジ製剤群 2 例、AI 製剤群 2 例）を除く 310 例（シリジンジ製剤群 157 例、AI 製剤群 153 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、有害事象はシリジンジ製剤群 77/157 例 (49.0%) 及び AI 製剤群 82/153 例 (53.6%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、シリジンジ製剤 60/157 例 (38.2%) 及び AI 製剤群 64/153 例 (41.8%) 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、ベースラインの抗薬物抗体が陽性の被験者は、シリジンジ製剤群で認められず、AI 製剤群で 3/153 例 (2.0%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。ベースラインから試験終了までのいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者はシリジンジ製剤群 32/157 例 (20.4%)、AI 製剤群 26/153 例 (17.0%) であり、中和抗体が陽性の被験者はシリジンジ製剤群 14/157 例 (8.9%)、AI 製剤群 12/153 例 (7.8%) であった。

7.3.2 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2 : CT-P47 3.2 試験<2023 年 2 月～20[■] 年[■] 月>)

中等度から重度の RA 患者³⁾（目標症例数 30 例）を対象に、本剤の AI 製剤を皮下投与したときのユーザビリティ、有効性、安全性及び免疫原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、本剤の AI 製剤 162 mg を投与開始時及び 2 週目に皮下投与し、4 週目から 10 週目まで本剤のシリジンジ製剤 162 mg を 2 週に 1 回又は毎週投与することとされ、MTX (10～25 mg/週、経口又は非経口投与) 及び葉酸 (5 mg/週以上、経口投与) が併用必須薬とされた。

³⁾ ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断された患者で、スクリーニング時に以下の項目を全て満たす患者。

- ・ 腫脹関節が 6 カ所以上（評価関節数 66）
- ・ 圧痛関節が 6 カ所以上（評価関節数 68）
- ・ ESR が 28 mm/時間以上又は血清中 CRP 濃度が 1.0 mg/dL 以上

33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12/33例（36.4%）に認められ、そのうち全ての被験者で治験薬との因果関係が否定されない有害事象は認められた。死亡は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、脳血管障害1例であった。投与中止に至った有害事象は、紅斑及び脳血管障害各1例であった。

免疫原性について、ベースラインの抗薬物抗体が陽性の被験者は、1/33例（3.0%）であり、中和抗体が陽性の被験者は認められなかった。ベースラインから試験終了までのいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は2/33例（6.1%）であり、中和抗体が陽性の被験者は2/33例（6.1%）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、CT-P47 1.1 試験のパート2及びCT-P47 1.2 試験において、主要評価項目である $AUC_{0-\text{inf}}$ 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 $AUC_{0-\text{last}}$ 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皮下投与時及び静脈内投与時のPKの同等性は示されたと判断した。また、CT-P47 3.1 試験の本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与時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、投与経路、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、CT-P47 3.1 試験の①対象疾患、投与経路及び主要評価項目、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、投与経路及び主要評価項目

先行バイオ医薬品の有する効能・効果のうち、RAは世界中で最も有病率が高く、RAを対象にプラセボ又は対照薬と比較した複数の臨床試験で先行バイオ医薬品の臨床改善効果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。

先行バイオ医薬品の点滴静注製剤及び皮下注製剤は、いずれもRAの効能・効果を有しており、投与経路間で有効性、安全性及び免疫原性に特段の差は認められていないことから、静脈内投与又は皮下投与のいずれか一方により、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を評価可能と考え、投与経路として静脈内投与を選択した。

また、以下の理由から、主要評価項目として、投与開始後12週時におけるDAS28-ESRスコア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評価する方法として、連続変数であるDAS28は、カテゴリー変数であるACR20等よりもバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性の差を検出する感度が高いと考えること。また、IL-6はCRP発現を誘導することから、トシリズマブ投与によりCRP発現が抑制されるため(Biologics 2014; 8: 141-53)、DAS28-CRPに比べDAS28-ESRの方が有効性を比較する指標として適切であると考えること。
- 主要評価項目の評価時期について、RAを対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験成績(Ann Rheum

Dis 2008; 67: 1516-23、Lancet 2008; 371: 987-97 等) より、DAS28 変化量の推移において投与開始後 12 週は反応曲線の勾配が急な時点であり、効果がプラトーに達していないことが報告されていることから、有効性の評価において感度が高いと考えること。

② 同等性許容域

DAS28-ESR 変化量の同等性許容域について、EULAR のガイダンス (Arthritis Rheum 1998; 41: 1845-50、Ann Rheum Dis 2009; 68: 954-60) では、DAS28-ESR 変化量が 0.6 以下の場合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 未満の変化は臨床効果として差がないと考え、-0.6~0.6 と設定した。

機構は、対象疾患、投与経路及び主要評価項目並びに同等性許容域に関する申請者の説明を了承した。また、副次評価項目とされた ACR20 改善率等は、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た。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

CT-P47 3.1 試験の主要評価項目である、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR スコア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 ITT 集団において、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差 [95%信頼区間] は、-0.01 [-0.26, 0.24] 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 (表 12)。また、12 週時のベースラインからの DAS28-ESR 変化量が欠測である被験者の結果を多重代入法により考慮した感度解析も実施され、同様の結果が得られた (表 17)。

表 17 投与開始後 12 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団、多重代入法)

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン (平均値±標準偏差)	6.426±0.6197 (234 例)	6.364±0.7048 (237 例)
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	-3.01±0.122 (234 例)	-3.00±0.121 (237 例)
群間差 [95%信頼区間] *	-0.01 [-0.25, 0.24]	

* : 投与群を固定効果、初回投与日の体重、ベースライン時の DAS28-ESR 及び生物学的製剤の投与歴を共変量とした ANCOVA モデルにより解析した

主な副次評価項目の結果は表 18 及び表 19 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 18 CT-P47 3.1 試験（第 I 投与期間）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 (234 例)	先行バイオ医薬品群 (237 例)
DAS28-ESR のベースライン値及び ベースラインからの変化量 ^{*1}	ベースライン	6.426±0.6197	6.364±0.7048
	4 週時	−1.402±0.9788 (229)	−1.306±0.9478 (230)
	8 週目	−2.603±1.2262 (226)	−2.486±1.2778 (223)
	12 週時	−3.091±1.3174 (221)	−3.070±1.3351 (225)
	24 週時	−3.858±1.2402 (222)	−3.720±1.3945 (223)
ACR20 達成割合 ^{*2}	12 週時	185 (79.1)	175 (73.8)
	24 週時	199 (85.0)	189 (79.7)
ACR50 達成割合 ^{*2}	12 週時	102 (43.6)	106 (44.7)
	24 週時	142 (60.7)	146 (61.6)
ACR70 達成割合 ^{*2}	12 週時	46 (19.7)	54 (22.8)
	24 週時	100 (42.7)	99 (41.8)

*1：平均値±標準偏差（例数）、*2：例数（%）NRI

表 19 CT-P47 3.1 試験（第 II 投与期間）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 (225 例)	先行バイオ医薬品継続群 (109 例)	先行バイオ医薬品 -本剤群 (110 例)
DAS28-ESR の ベースラインからの変化量 ^{*1}	24 週時	−3.868±1.2344 (221)	−3.702±1.3875 (108)	−3.846±1.3369 (107)
	36 週時	−4.099±1.2728 (219)	−4.083±1.3452 (104)	−4.313±1.2210 (104)
	48 週時	−4.234±1.2065 (215)	−4.244±1.2822 (102)	−4.397±1.3539 (104)
	52 週時	−4.279±1.1934 (218)	−4.231±1.3046 (103)	−4.376±1.4212 (106)
ACR20 達成割合 ^{*2}	24 週時	199 (88.4)	90 (82.6)	94 (85.5)
	36 週時	200 (88.9)	94 (86.2)	97 (88.2)
	48 週時	203 (90.2)	94 (86.2)	95 (86.4)
	52 週時	211 (93.8)	97 (89.0)	100 (90.9)
ACR50 達成割合 ^{*2}	24 週時	142 (63.1)	69 (63.3)	74 (67.3)
	36 週時	162 (72.0)	77 (70.6)	84 (76.4)
	48 週時	173 (76.9)	85 (78.0)	82 (74.5)
	52 週時	174 (77.3)	88 (80.7)	87 (79.1)
ACR70 達成割合 ^{*2}	24 週時	100 (44.4)	46 (42.2)	52 (47.3)
	36 週時	111 (49.3)	58 (53.2)	63 (57.3)
	48 週時	125 (55.6)	65 (59.6)	64 (58.2)
	52 週時	123 (54.7)	64 (58.7)	63 (57.3)

*1：平均値±標準偏差（例数）、*2：例数（%）NRI

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は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

申請者は、試験で認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

CT-P47 3.1 試験における有害事象の発現状況は表 13～表 16（7.2.3 参照）並びに表 20 及び表 21 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群の間に特段の差異は認められなかつた。

第 I 投与期間では、感染症に関する有害事象の発現割合は、本剤群は先行バイオ医薬品群と比較して高い傾向が認められた。24 週時までに最も多く報告された感染症の有害事象は上気道感染（本剤群 50 例（21.4%）、先行バイオ医薬品群 40 例（16.9%））であったが、Grade 3 の非重篤な事象 1 件を除き、いずれも非重篤かつ Grade 2 以下であり、後遺症なく回復した。第 I 投与期間で Grade 3 の治験薬と関連ありと判定された感染症の有害事象の発現割合は低く、投与群間で類似していた（本剤群 2 例（0.9%）、先行バイオ医薬品群 2 例（0.8%））。第 II 投与期間では、各投与群の発現割合は同程度であった。そのため、第 I 投与期間にみられた感染症の発現割合の群間差は臨床的に意味のあるものではない。

表 20 有害事象の発現状況（CT-P47 3.1 試験（第 I 投与期間）：安全性解析対象集団）

	本剤群（234 例）	先行バイオ医薬品群（237 例）
感染症*1	110（47.0）	86（36.3）
過敏症反応*2	3（1.3）	7（3.0）
肝事象*3	60（25.6）	73（30.8）
出血*4	3（1.3）	6（2.5）
消化管穿孔*5	0	0
悪性腫瘍*6	0	1（0.4）
脱髄性疾患*7	0	0

MedDRA ver.26.0

例数（%）

*1：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を対象とした

*2：治験担当医師によって過敏症/アナフィラキシーと判断された事象を対象とした。アナフィラキシーは Sampson の診断基準（J Allergy Clin Immunol 2006;117: 391-97）に基づいて判断された

*3：SMQ「肝障害」（狭義）に該当する事象を対象とした

*4：SMQ「出血関連用語」（臨床検査用語を除く）（狭義）に該当する事象を対象とした

*5：SMQ「消化管の穿孔」（狭義）に該当し、医学的レビューで妥当と判断された事象を対象とした

*6：SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する事象を対象とした

*7：SMQ「脱髄」（狭義）に該当する事象を対象とした

表 21 有害事象の発現状況 (CT-P47 3.1 試験 (第 II 投与期間) : 安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (225 例)	先行バイオ医薬品 継続群 (109 例)	先行バイオ医薬品 -本剤群 (110 例)
感染症* ¹	64 (28.4)	32 (29.4)	31 (28.2)
過敏症反応* ²	1 (0.4)	0	0
肝事象* ³	44 (19.6)	21 (19.3)	25 (22.7)
出血* ⁴	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)
消化管穿孔* ⁵	2 (0.9)	0	0
悪性腫瘍* ⁶	0	0	0
脱髄性疾患* ⁷	0	0	0

MedDRA ver.26.0

例数 (%)

*1 : SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象を対象とした

*2 : 治験担当医師によって過敏症/アナフィラキシーと判断された事象を対象とした。アナフィラキシーは Sampson の診断基準 (J Allergy Clin Immunol 2006;117: 391-97) に基づいて判断された

*3 : SMQ 「肝障害」 (狭義) に該当する事象を対象とした

*4 : SMQ 「出血関連用語」 (臨床検査用語を除く) (狭義) に該当する事象を対象とした

*5 : SMQ 「消化管の穿孔」 (狭義) に該当し、医学的レビューで妥当と判断された事象を対象とした

*6 : SMQ 「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する事象を対象とした

*7 : SMQ 「脱髄」 (狭義) に該当する事象を対象とした

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は先行バイオ医薬品と比較して新たな安全性上の懸念はないと判断した。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績 (CT-P47 1.1 試験、CT-P47 1.2 試験及び CT-P47 3.1 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

本剤の点滴静注製剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品の点滴静注製剤が有する効能・効果のうち、「既存の治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎」、「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見 (C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感) の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。」及び「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」であり、本剤の皮下注製剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品の皮下注製剤が有する効能・効果のうち、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」である。また、各製剤における用法・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。

- 申請効能・効果におけるいずれの疾患においても、IL-6 経路が病態形成に重要であることが確認されていること (Nat Rev Rheumatol 2020; 16: 335-45)。

- トシリズマブの作用機序は、sIL-6R と mIL-6R の両方に結合し、IL-6 と IL-6R-gp130 複合体との相互作用を阻害することであり、各効能・効果において一貫していること (Nat Rev Rheumatol 2020; 16: 335-45)。
- 本剤と先行バイオ医薬品は品質特性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。
- CT-P47 1.1 試験及び CT-P47 1.2 試験において、本剤の皮下注製剤及び点滴静注製剤のそれぞれの先行バイオ医薬品に対する PK の同等性が確認されていること。
- CT-P47 3.1 試験において、RA 患者に対する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。
- 先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは適応症間で大きな違いは認められていないこと (Lancet 2008; 371: 987-97、Ann Rheum Dis 2015; 74: 1110-7、N Engl J Med 2012; 367: 2385-95、Blood 2005; 106: 2627-32、Arthritis Care Res 2014; 66: 344-54 等)。

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、申請効能・効果のうち、RA 以外に本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査等において当該疾患の安全性に係る情報を収集する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、通常の医薬品安全性監視活動を行うことで十分であり、追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。

- 申請効能・効果について、病態形成機序、トシリズマブの作用機序、投与量及び投与経路の観点から、特定の安全性上の懸念は認められないこと。
- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性及び薬理作用は同等／同質であること。また、臨床試験の結果より、本剤の先行バイオ医薬品に対する PK の同等性が示されていること。
- CT-P47 3.1 試験の結果より、RA 患者における本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに差異は認められないこと。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験の結果において、RA とその他の申請効能・効果の間で安全性プロファイルに特段の差異が認められないこと。

機構は、申請者の説明に加え、本邦における若年性特発性関節炎、キャッスルマン病及び悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群の患者は少数であるため、これらの疾患に対するトシリズマブの使用例が限られていることを勘案すると、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断し、申請者の説明を了承した。製造販売後の検討事項に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果及び機構の判断

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。

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たこと、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つたことから、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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

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、アクテム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7年8月1日

申請品目

- [販売名] ①トシリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「CT」、②同点滴静注 200 mg 「CT」、③同点滴静注 400 mg 「CT」、④同皮下注 162 mg シリンジ「CT」、⑤同皮下注 162 mg オートインジェクター「CT」
[一般名] トシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続1]⁴⁾
[申請者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年10月30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・用法について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表22に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切であると判断した。

⁴⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和7年7月31日付け医薬品審査第3号）により一般名が定められた。

表 22 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 腸管穿孔 アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む） 好中球減少・白血球減少・無顆粒球症 血小板減少 間質性肺炎 B型肝炎ウイルスの再活性化 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 脱髓関連疾患 Immunogenicity（免疫原性） 心障害・心不全 胸膜炎 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

1.3 原薬及び製剤の有効期間について

継続中であった原薬及び製剤の安定性試験（審査報告（1）2.1.7 及び 2.2.5 参照）について、以下の成績が提出された。

- 原薬 3 ロットの [] カ月までの長期保存試験成績
- バイアル製剤の 80 mg 製剤及び 400 mg 製剤各 3 ロットの [] カ月までの長期保存試験成績

申請者は、上記試験のいずれの試験項目においても、実施期間を通じて明確な変化が認められなかつたことから、原薬及びバイアル製剤（80 mg 製剤、200 mg 製剤及び 400mg 製剤）について、それぞれ以下の有効期間を設定すると説明した。

- 原薬 : [] 製容器及びスクリューキャップを用いて、遮光下、 $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、[] カ月
- バイアル製剤 : [] ゴム栓及びガラスバイアルを用い、遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

[効能又は効果]

トリリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「CT」、同点滴静注 200 mg 「CT」 及び同点滴静注 400 mg 「CT」
○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

トシリズマブ BS 皮下注 162 mg シリンジ「CT」及び同皮下注 162 mg オートインジェクター「CT」
既存治療で効果不十分な下記疾患
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[用法及び用量]

トシリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「CT」、同点滴静注 200 mg 「CT」及び同点滴静注 400 mg 「CT」
<関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続 1〕として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。
<全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病>
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続 1〕として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。
<悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群>
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続 1〕として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

トシリズマブ BS 皮下注 162 mg シリンジ「CT」及び同皮下注 162 mg オートインジェクター「CT」
通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続 1〕として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20 改善割合	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
ACR50 改善割合		
ACR70 改善割合		
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞障害
AI	Auto-injector	オートインジェクター
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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	キャビラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャビラリー等電点電気泳動
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
COVID-19	Coronavirus disease 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
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
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
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 で承認されているトリリズマブ製剤の先行バイオ医薬品 (EU-RoActemra)
Fc γ R	Fc gamma receptor	Fc γ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
gp130	Glycoprotein 130	—
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	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) 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等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について (令和 7

略語	英語	日本語
		年1月19日付け医薬品審第0109第3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日付け医薬品審第3号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品(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、調製及び特性解析」について(平成12年7月14日付け医薬品審第873号)
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について(平成17年4月26日付け医薬品審査発第0426001号)
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-6R	Interleukin 6 receptor	インターロイキン6受容体
ITT	Intention-to-Treat	—
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
mIL-6R	Membrane-bound interleukin-6 receptor	膜結合型インターロイキン6受容体
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non responder imputation	ノンレスポンダー補完法
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	ヒト末梢血単核細胞
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SEAP	Secreted embryonic alkaline phosphatase	分泌型胎盤アルカリホスファターゼ
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
sIL-6R	Soluble interleukin 6 receptor	可溶性インターロイキン6受容体
SOC	System organ class	器官別大分類
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA標準検索式
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
V_z/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
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トリリズマブ製剤の先行バイオ医薬品(アクテムラ)
米国承認品	—	米国で承認されているトリリズマブ製剤の先行バイオ医薬品(US-Actemra)

略語	英語	日本語
本剤	—	トリニズマブ BS 点滴静注 80 mg 「CT」 他 4 品目
本薬	—	トリニズマブ (遺伝子組換え) [トリニズマブ後続○]