

## 審査報告書

平成 31 年 1 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

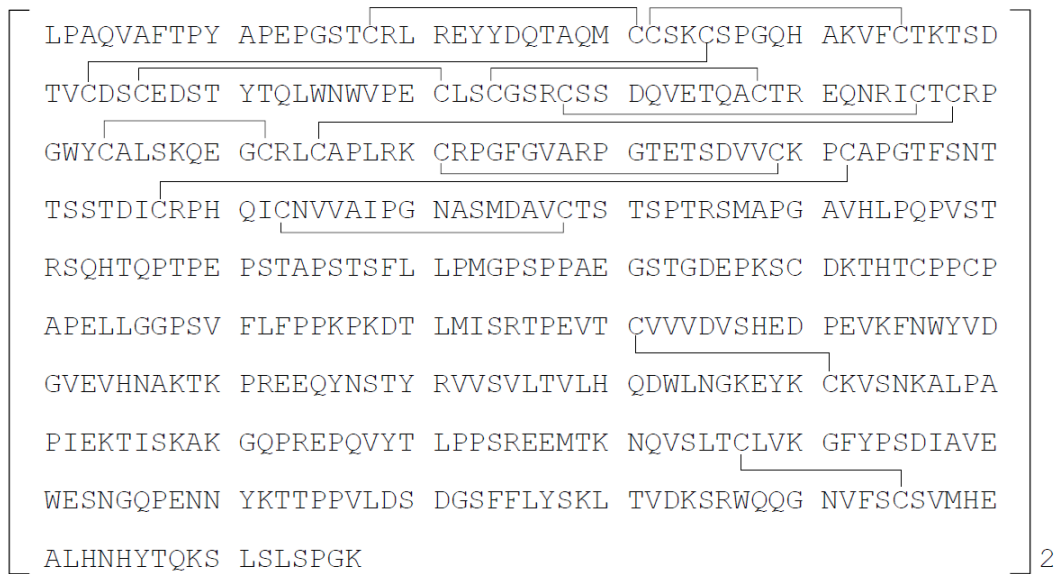
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、③同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、④同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」  
⑤エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、⑥同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」、⑦同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、⑧同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」
- [一 般 名] エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 2]
- [申 請 者] ①②③④YL バイオロジクス株式会社、⑤⑥⑦⑧共和薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 3 月 30 日
- [剤形・含量] ①②③⑤⑥⑦1 シリンジ中にエタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 2] 10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤  
④⑧ 1 キット中にエタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 2] 50 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] エタネルセプト [エタネルセプト後続 2]（以下、「エタネルセプト後続 2」）は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～235 番目はヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体の細胞外ドメイン、また 236～467 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。エタネルセプト後続 2 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト後続 2 は、467 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。  
Etanercept [Etanercept Biosimilar 2] (Etanercept Biosimilar 2) is a recombinant fusion glycoprotein composed of an extracellular domain of human tumor necrosis factor type II receptor at positions 1–235 and Fc domain of human IgG1 at positions 236–467. Etanercept Biosimilar 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Etanercept Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 subunits consisting of 467 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：



サブユニット内ジスルフィド結合：実線

サブユニット間ジスルフィド結合：C240-C240、C246-C246、C249-C249

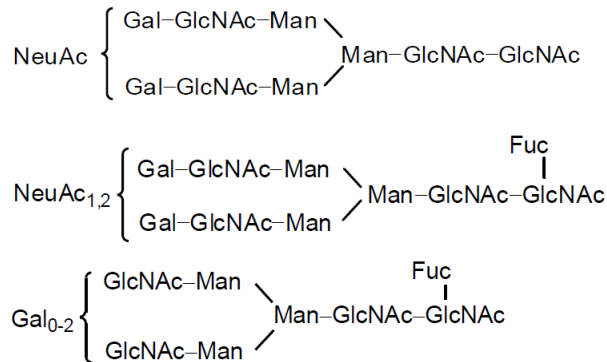
糖鎖結合：N149、N171、N317

部分的糖鎖結合：T8、T179、S186、S199、T200、T205、T208、S212、T213、S216、T217、S226、T245

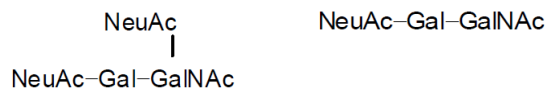
部分的プロセッシング：K467

主な糖鎖構造の推定構造

N 結合型糖鎖：



O 結合型糖鎖：



NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、GalNAc：N-アセチルガラクトサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C<sub>4448</sub>H<sub>6938</sub>N<sub>1236</sub>O<sub>1402</sub>S<sub>72</sub>（タンパク質部分、2 量体）、C<sub>2224</sub>H<sub>3472</sub>N<sub>618</sub>O<sub>701</sub>S<sub>36</sub>（単量体）

分子量：約 150,000

[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、本品目はエンブレル皮下注用 10 mg 他 5 品目（以下、「エンブレル」）と同等/同質であることが示され、本品目はエンブレル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]

＜エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、同皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」＞  
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

＜エタネルセプト BS 皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」＞  
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）

[用法及び用量]

＜エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、同皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」＞  
（関節リウマチ）  
本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 2〕として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。  
（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）  
本剤を、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 2〕として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること）

＜エタネルセプト BS 皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」＞  
（関節リウマチ）  
本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 2〕として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、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)

平成30年12月3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エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「YL」、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「YL」、③同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「YL」、④同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「YL」  
⑤エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「アメル」、⑥同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「アメル」、⑦同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「アメル」、⑧同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「アメル」
- [一般名] エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○]
- [申請者] ①②③④YL バイオロジクス株式会社、⑤⑥⑦⑧共和薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成30年3月30日
- [剤形・含量] ①②③⑤⑥⑦1 シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○]  
10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤  
④⑧ 1 キット中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○]  
50 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] ①②⑤⑥  
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  
③④⑦⑧  
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)
- [申請時の用法・用量] ①②⑤⑥  
<関節リウマチ>  
本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○] として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。  
<多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>  
本剤を、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○] として 0.2~0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25 mg) を上限とすること)

③④⑦⑧

<関節リウマチ>

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続〇〕として10～25 mgを1日1回、週に2回、又は25～50 mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
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

エタネルセプトは、Immunex 社（現 Amgen 社（米国））により創製された、ヒト IgG1 の Fc 領域にヒト腫瘍壊死因子（TNF）II 型受容体の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパク質である。TNFα 及び LTα と結合し、それらの作用を阻害することにより薬理作用を発揮すると考えられている。本邦では、ワイス株式会社（現ファイザー株式会社）のエタネルセプト製剤であるエンブレル皮下注用 25 mg が 2005 年 1 月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）」を効能・効果として承認され、その後、2009 年 7 月に「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」、2012 年 3 月に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果が承認されている。製剤としては、現在、エンブレル皮下注用 25 mg に加えて、同皮下注用 10 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、同皮下注 25 mg ペン 0.5mL 及び同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL の 6 規格が上市されている。

エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg シリンジ 1.0 mL 「YL」他 7 品目は、Lupin Limited 社によりエタネルセプト製剤のバイオ後続品として創製され、本邦では、申請者である YL バイオロジクス株式会社及び共和薬品工業株式会社が共同開発を行い、承認申請に至った。2018 年 11 月現在、本剤が承認された国又は地域はない。

なお、販売名について、承認申請後に、申請者からの申し出により、エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「YL」他 3 品目はエタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」他 3 品目に、エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「アメル」他 3 品目はエタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」他 3 品目にそれぞれ変更された。

## 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

既知のエタネルセプトのアミノ酸配列に基づき、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、最適なクローンが選択された。この株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲でウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保管される。MCB 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 融解、拡大培養、生産培養、清澄化、XXXXXXXXXX、低 pH 処理、XXXX、濃縮・ろ過透析（1 回目）、XXXX、XXXX、ウイルス除去ろ過、濃縮・ろ過透析（2 回目）、処方調整、試験・保存工程からなる。

重要工程は、XXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX工程及びXXXXXXXXXX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 EPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験、電子顕微鏡検査及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、培養終了後の未精製バルクに対する [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
低 pH 処理	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス除去ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥21.84	≥17.10	≥14.91	8.07

### 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 1、製法 2 及び申請製法とする)。なお、臨床試験では主に製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2 : [REDACTED] の変更、[REDACTED] の変更等
- 製法 2 から申請製法 : 培養スケール等の変更、[REDACTED] の変更等

これらの製法変更に伴い、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、アミノ酸組成、N 末端バリエーション、C 末端バリエーション、二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、疎水性プロファイル（コンフォメーション変化体）、電荷不均一性、分子変化体
糖鎖構造	単糖組成分析、シアル酸分析、糖鎖結合位置解析、N 結合型糖鎖プロファイル、O 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質*	TNF $\alpha$ 結合親和性、TNF $\beta$ 結合親和性
	Fc $\gamma$ R I、Fc $\gamma$ R IIa、Fc $\gamma$ R IIb、Fc $\gamma$ R IIIa 及び FcRn 結合親和性
	TNF $\alpha$ 中和活性、TNF $\beta$ 中和活性
	ADCC 活性、CDC 活性

\*：本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性/同質性評価の一環として実施された生物学的性質の試験の詳細は、3.1 に記載する。

### 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、**■** 及び **■** が目的物質関連物質とされた。また、**■** 及び **■** が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA 及び **■** 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、**■** は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

### 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（RP-HPLC 及びペプチドマップ）、pH、糖鎖プロファイル **■**、純度試験（SEC、HIC 及び HCP）、エンドトキシン、バイオバーデン、生物活性（**■** **■**）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、**■**、**■** 及び **■** は、審査の過程で追加された。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	<b>■</b>	5±3℃	36 カ月*2	<b>■</b>
加速試験	<b>■</b>	25±2℃	6 カ月	
苛酷試験	<b>■</b>	40±2℃	28 日	
光安定性試験	<b>■</b>	総照度 240 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup>		

\*1：申請製法で製造された原薬

\*2：**■** カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験の結果、**■** **■** 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、XXXXXXXXXXを用いて、遮光下、5±3℃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

製剤は、0.5 mL中に本薬25 mg又は1.0 mL中に本薬10 mg若しくは50 mgをそれぞれ針付きのガラス製シリンジに充填し、プランジャーロッド等の構成部品を取り付けた水性注射剤である。また、ペン製剤は、ペン型注入器に50 mgシリンジ製剤を装填した水性注射剤であり、いずれもコンビネーション製品である。

製剤には、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、グリシン、精製白糖、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

#### 2.2.2.1 10 mg シリンジ製剤

10 mg シリンジ製剤の製造工程は、希釈、ろ過、保管、混合、無菌ろ過、充填、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXX、XXXXXX及びXXXX工程とされている。

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

#### 2.2.2.2 25 mg シリンジ製剤・50 mg シリンジ製剤・ペン製剤

25 mg シリンジ製剤及び50 mg シリンジ製剤の製造工程は、混合、無菌ろ過、充填、包装・表示及び試験・保管工程からなる。ペン製剤の製造工程では、シリンジ製剤の製造工程の充填工程後に、組立工程が追加される。

重要工程は、XXXX、XXXXXX及びXXXX工程とされている。

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

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造工程の大きな変更は実施されていない。

### 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（RP-HPLC 及び SDS-PAGE（還元））、浸透圧、pH、純度試験（SEC 及び HIC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表4のとおりである。



- ADCC 活性について、ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞、膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 CHO 細胞をターゲット細胞とする試験系により検討したところ、本剤の ADCC 活性は先行バイオ医薬品より高かった (2.R.1 及び 3.1.1.7 参照)。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

なお、本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められたことから (2.3 及び 3.1.1.7 参照)、当該差異が臨床的に許容される差異であるかについては、臨床における評価を踏まえて考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性を判断する必要がある (7.R.4 参照)。

### 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、以下のとおり説明している。

本剤と先行バイオ医薬品間で ■■■■■ 糖鎖及び ■■■■■ 糖鎖のプロファイルに差異が認められた (2.3 参照)。これらの差異は PK に影響する可能性が考えられるが、YLB113-001 試験で本剤と先行バイオ医薬品間で PK に差異は認められなかった (7.2.1 参照)。

また、本剤と先行バイオ医薬品間で、糖鎖プロファイルにおいて認められた差異と矛盾しない ADCC 活性の差異が認められているが (2.3 及び 3.1.1.7 参照)、以下の考察から、エタネルセプトの ADCC 活性は、本剤の申請効能・効果 (RA 及び多関節に活動性を有する JIA) では主たる作用ではないと考えられる。

- エタネルセプトは、膜結合型 TNF $\alpha$  と 1 : 1 の一価複合体のみを形成し、結合が不安定であるのに対し、他の抗 TNF $\alpha$  抗体であるインフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え) 及びゴリムマブ (遺伝子組換え) は、膜結合型 TNF $\alpha$  と多価複合体を形成することにより低親和性の Fc $\gamma$ R IIIa に強く結合し、ADCC 活性を示すと考えられている (Pharmacol Ther 2008; 117: 244-79)。実際にエタネルセプトの ADCC 活性について、他の抗 TNF $\alpha$  抗体より低いとの報告がある (Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 1224-31)。
  - インフリキシマブ (遺伝子組換え) の炎症性腸疾患に対する治療効果には、ADCC 活性の関与が重要であると考えられているが (Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 511-9)、エタネルセプトは炎症性腸疾患であるクローン病に対して有効性を示さないことが報告されている (Drugs 2007; 67: 2511-37)。
- 以上より、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた品質特性の差異は、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性を判断する上で問題とはならないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異について、本剤の申請効能・効果 (RA 及び多関節に活動性を有する JIA) に ADCC 活性が寄与している可能性を完全に否定するのは困難であるが、申請者が考察しているとおりの主たる作用ではないと考えられ、本剤の有効性が先行バイオ医薬品と著しく異ならず、安全性プロファイルも同様であることが臨床試験において確認できた場合には、品質の比較評価で認められた ADCC 活性の差異は臨床的に許容される差異であると判断することは可能と考える。したがって、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異については、臨床に

おける評価も踏まえて考察することとする（7.R.4 参照）。

その他の本剤と先行バイオ医薬品間で認められた品質特性の差異については、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する上で問題とはならないと判断した。

なお、本剤の ADCC 活性を適切に管理するため、ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル [REDACTED] を規格及び試験方法で管理することを申請者に求め、申請者が適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として、以下に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。非臨床薬理試験のうち、*in vitro* 試験は、先行バイオ医薬品として国内承認品、米国承認品、EU 承認品及びインド承認品を用いて、*in vivo* 試験は先行バイオ医薬品としてインド承認品を用いて、それぞれ実施された。

#### 3.1 薬理作用の比較試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

###### 3.1.1.1 TNF $\alpha$ に対する結合活性

可溶性 TNF $\alpha$  に対する結合活性が ELISA 法により検討され、対照品（インド承認品）に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対結合活性は、それぞれ 90.5～114.7% (n=24) 及び 83.1～111.2% (n=22) であった。

###### 3.1.1.2 TNF $\alpha$ に対する結合親和性

可溶性 TNF $\alpha$  に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品の解離定数は、それぞれ  $1.45\sim 2.17\times 10^{-9}$  (n=15) 及び  $1.56\sim 3.52\times 10^{-9}$  (n=23) であった。

###### 3.1.1.3 TNF $\beta$ に対する結合親和性

可溶性 TNF $\beta$  に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品の解離定数は、それぞれ  $1.75\sim 3.37\times 10^{-8}$  (n=15) 及び  $1.92\sim 4.01\times 10^{-8}$  (n=23) であった。

###### 3.1.1.4 Fc $\gamma$ R I、Fc $\gamma$ R II a (131H)、Fc $\gamma$ R II b、Fc $\gamma$ R III a (158V 及び 158F)、FcRn に対する結合親和性

Fc $\gamma$ R I、Fc $\gamma$ R II a (131H)、Fc $\gamma$ R II b、Fc $\gamma$ R III a (158V 及び 158F) 及び FcRn に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品の解離定数は表 5 のとおりであった。

表 5 Fc $\gamma$ R 及び FcRn 結合親和性

Fc 受容体	解離定数 (mol/L)	
	本剤	先行バイオ医薬品
Fc $\gamma$ R I	$1.84\sim 2.97\times 10^{-7}$ (n=14)	$1.69\sim 3.18\times 10^{-7}$ (n=15)
Fc $\gamma$ R II a (131H)	$0.137\sim 3.61\times 10^{-6}$ (n=12)	$0.0596\sim 1.85\times 10^{-6}$ (n=11)
Fc $\gamma$ R II b	$0.330\sim 3.39\times 10^{-6}$ (n=13)	$0.236\sim 1.61\times 10^{-6}$ (n=4)
Fc $\gamma$ R III a (158V)	$4.09\sim 6.67\times 10^{-7}$ (n=14)	$4.27\sim 9.54\times 10^{-7}$ (n=19)
Fc $\gamma$ R III a (158F)	$0.825\sim 1.87\times 10^{-6}$ (n=18)	$0.368\sim 2.64\times 10^{-6}$ (n=17)
FcRn	$1.50\sim 2.26\times 10^{-6}$ (n=14)	$1.07\sim 1.94\times 10^{-6}$ (n=19)

### 3.1.1.5 可溶性 TNF $\alpha$ に対する中和活性

可溶性 TNF $\alpha$  に対する中和活性が、WEHI-13VAR 細胞（マウス線維肉腫細胞株 WEHI164 細胞の変異体）を用いた可溶性 TNF $\alpha$  による細胞傷害の阻害活性を指標に検討された。対照品（インド承認品）に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対阻害活性は、それぞれ 90.9～105.1%（n=23）及び 81.6～102.8%（n=31）であった。

### 3.1.1.6 可溶性 TNF $\beta$ に対する中和活性

可溶性 TNF $\beta$  に対する中和活性が、WEHI-13VAR 細胞を用いた可溶性 TNF $\beta$  による細胞傷害の阻害活性を指標に検討された。対照品（インド承認品）に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対阻害活性は、それぞれ 82.3～101.2%（n=25）及び 84.8～100.2%（n=22）であった。

### 3.1.1.7 ADCC 活性

ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞、膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 CHO 細胞をターゲット細胞として、死細胞由来プロテアーゼ活性を指標に ADCC 活性が検討された。対照品（インド承認品）に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対活性は、それぞれ 130.7～358.4%（n=11）及び 68.2～134.3%（n=7）であった。

### 3.1.1.8 CDC 活性

補体源としてウサギ血清を用いて膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 CHO 細胞に対する CDC 活性が検討された。対照品（インド承認品）に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対活性は、それぞれ 94.5～130.6%（n=9）及び 75.0～121.0%（n=9）であった。

## 3.1.2 *In vivo* 試験

### 3.1.2.1 マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける関節炎発症抑制作用

マウスコラーゲン誘発関節炎モデルを用いて、関節炎に対する発症抑制作用が検討された。8～10 週齢の雄性 DBA/10IaHsd マウス（各群 10 例）をウシ II 型コラーゲン（100  $\mu$ g/body）で一次感作し、21 日後にウシ II 型コラーゲン（100  $\mu$ g/body）で二次感作した。その 5 日後より、本薬又は先行バイオ医薬品 0.1、1.0、10 又は 50  $\mu$ g/body/day が 14 日間反復皮下投与され、関節炎スコアの経時的変化の評価、足容積測定による抗炎症作用の評価及び病理組織学的な評価が実施された。1.0  $\mu$ g/body/day 投与群において本剤投与群で先行バイオ医薬品投与群と比較して後期の関節炎スコア及び病理組織学的な評価でスコアが高い傾向が認められたことを除き、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群間に差異は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、本剤と先行バイオ医薬品との薬理作用における同等性/同質性について以下のように判断した。

- 本剤と先行バイオ医薬品間で ADCC 活性の差異が認められることから（2.3 及び 3.1.1.7 参照）、当該差異が臨床的に許容される差異であるかについては、臨床における評価を踏まえて考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性を判断する必要がある（7.R.4 参照）。

- *In vivo* 試験の結果について、1.0 µg/body/day 投与群で、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群の結果に異なる傾向が認められたが、先行バイオ医薬品 0.1 及び 1.0 µg/body/day 投与群で用量依存性が認められていないことから、個体間のばらつきが影響した可能性も考えられ、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する上で特段の問題はないと考える。

#### 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

吸収に関する資料として、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。なお、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。カニクイザルの血清中のエタネルセプト濃度は、ELISA 法により測定された。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 反復投与 (CTD 4.2.3.2.3)

雌雄カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 1、5 又は 15 mg/kg を週 2 回 4 週間反復皮下投与したとき、先行バイオ医薬品群と比べた本剤群の AUC<sub>0-D</sub> は、雄性及び雌性のそれぞれについて、初回投与時 1.25 及び 1.35 倍、第 3 週時 1.85 及び 6.81 倍であった。

##### 4.R 機構における審査の概略

申請者は、雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品を反復皮下投与した際の曝露量の差異について、抗薬物抗体の発現等がクリアランスに影響を与えた可能性があるが、初回投与時の消失速度定数及び t<sub>max</sub> は両剤で類似していると説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性については、臨床における評価を踏まえて判断する必要があると判断した (7.R.1 参照)。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

##### 5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回皮下投与試験並びにマウス及びラットを用いた単回静脈内投与試験が実施された (表 6)。

表 6 マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験

試験系	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (Swiss Albino)	皮下	本剤	0、500	本剤に関連する毒性変化なし	500	4.2.3.1.1
雌雄ラット (Wister)	皮下	本剤	0、250	本剤に関連する毒性変化なし	250	4.2.3.1.2
雌雄マウス (Swiss Albino)	静脈内	本剤	0、500	本剤に関連する毒性変化なし	500	4.2.3.1.3
雌雄ラット (Wister)	静脈内	本剤	0、250	本剤に関連する毒性変化なし	250	4.2.3.1.4

## 5.2 反復投与毒性試験

マウス、ウサギ及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表7）。

表7 マウス、ウサギ及び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
雌雄マウス (Swiss Albino)	皮下	4週間 (1回/週) 回復期間 2週間	本剤、先行バイオ医薬品*1	0、10、50、100、500	0 (mg/kg/回) 投与群以外の全ての群で投与部位の所見あり (顆粒球及び単核球の浸潤 (回復性あり))。	500	4.2.3.2.1
雌雄ウサギ (New Zealand White)	皮下	4週間 (1回/週)	本剤	0、2.5、12.5、25	本剤に関連する毒性変化なし。	25	4.2.3.2.2
雌雄カニクイザル	皮下	4週間 (2回/週) 回復期間 2週間	本剤、先行バイオ医薬品*2	0、1、5、15	本剤に関連する毒性変化なし。 0 (mg/kg/回) 投与群も含む全ての群で投与部位の所見あり (皮下の線維化を伴う単核球の集簇、肉芽腫性炎症及び皮下出血)。	15	4.2.3.2.3

\*1：先行バイオ医薬品は 10 mg/kg 投与群のみ設定された。

\*2：先行バイオ医薬品は 15 mg/kg 投与群のみ設定された。

## 5.3 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、マウス及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験における投与部位の評価に基づき局所刺激性が評価された。

マウスを用いた反復皮下投与毒性試験において、投与部位に顆粒球及び単核球の浸潤が認められ、本剤 100 及び 500 mg/kg 投与群では重度であったが、回復性が示された。本剤 10 mg/kg 及び先行バイオ医薬品 10 mg/kg 投与群では顆粒球及び単核球の浸潤は同程度であった。また、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験における投与部位の所見に、本剤及び先行バイオ医薬品投与群間で明らかな差異は認められなかった。以上より、本剤と先行バイオ医薬品の局所刺激性について明らかな違いはなく、類似していると判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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いると判断し、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

## 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では、PK については YLB113-001 試験が、有効性については YLB113-002 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験と位置づけられている。

そのほかに、YLB113-004 試験及び YLB113-005 試験の試験成績が評価資料として提出されている（表 8）。

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	YLB113-001	本剤と先行バイオ医薬品（25 mg 製剤）の PK の同等性検証	健康成人	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
	国内	YLB113-004	本剤と先行バイオ医薬品（10 mg 製剤）の PK の同等性検証	健康成人	無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
	国内	YLB113-005	本剤の製剤間の生物学的同等性の検証	健康成人	無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
	国際共同	YLB113-002	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	RA 患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験
参考	海外	LBC-P-020-13	本剤と先行バイオ医薬品（50 mg 製剤）の PK、PD 及び安全性の比較検討	健康被験者	無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
	国内	YLB113-003	長期投与時の安全性の検討及びユーザビリティ調査	RA 患者	YLB113-002 試験の継続試験（非盲検）

## 7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 7.1.1 本薬の分析法

血清中エタネルセプト濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 97.7 ng/mL であった。

血清中抗エタネルセプト抗体の発現の有無は、YLB113-001 試験では ELISA 法、YLB113-002 試験では電気化学発光法（感度：■ ng/mL）により評価された。

血清中抗エタネルセプト抗体の中和活性は、■ 標識した本剤と TNF $\alpha$  の結合阻害活性を電気化学発光法で測定することで評価された。

## 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 5.3.3.1-1：YLB113-001 試験<20■年■月～20■年■月>）

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性（目標症例数 60 例）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品の 25 mg 製剤を単回皮下投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 25 mg を単回皮下投与することとされた。

60 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。そのうち、第 I 期で先行バイオ医薬品投与後に有害事象により医師の判断で試験中止となった 1 例及び第 II 期で本剤投与後に被験者からの中止の申し出により試験中止となった 1 例を除く 58 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の AUC<sub>t</sub> 及び C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差 [90%信頼区間] は表 9 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (log (0.80) ~ log (1.25)) の範囲内であった。



表9 本剤と先行バイオ医薬品の主なPKパラメータ (PK解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	対数値の平均値の差 [90%信頼区間]
AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	本剤	58	431±164	log (1.12) [log (1.03) , log (1.21) ]
	先行バイオ医薬品	58	381±143	
C <sub>max</sub> (μg/mL)	本剤	58	1.97±0.86	log (1.13) [log (1.04) , log (1.22) ]
	先行バイオ医薬品	58	1.74±0.86	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他のPKパラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表10及び図1のとおりであった。

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

	例数	t <sub>max</sub> (h) *1	t <sub>1/2</sub> (h) *2	CL/F (mL/h) *2
本剤	58	84 [36-216]	115±22	62.2±27.3
先行バイオ医薬品	58	96 [36-144]	115±18	65.3±20.7

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値 [最小値 - 最大値]、\*2：終末相の消失速度定数が推定された例数 57

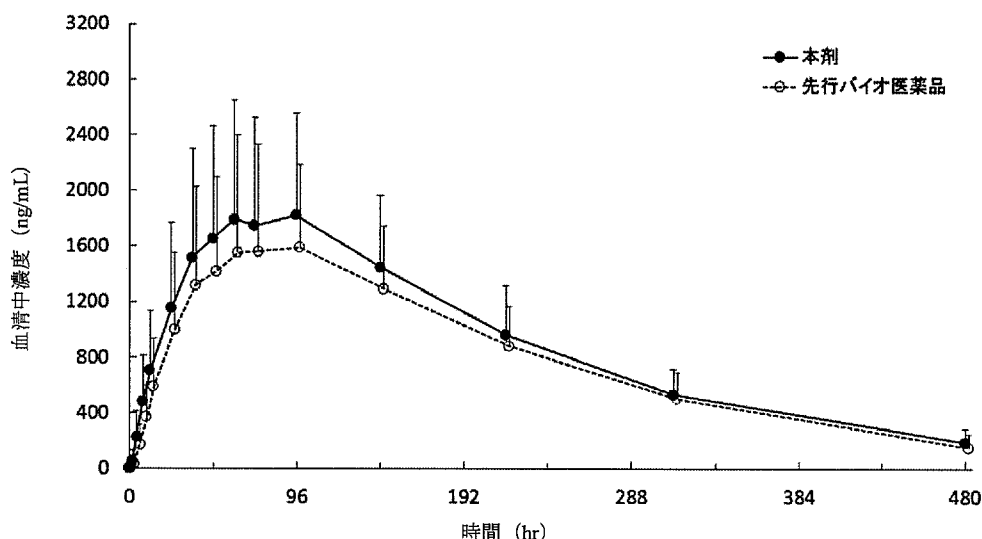


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差：PK解析対象集団)

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤投与時 6/59 例 (10.2%) 及び先行バイオ医薬品投与時 12/60 例 (20.0%) 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投与時 5/59 例 (8.5%) 及び先行バイオ医薬品投与時 9/60 例 (15.0%) に認められた。試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品投与後に 1/60 例 (1.7%) に副鼻腔炎が認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象、死亡及び抗薬物抗体発現は認められなかった。

### 7.2.2 日本人健康成人を対象とした国内第I相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : YLB113-004 試験<20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 (目標症例数 60 例) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品の 10 mg 製剤を単回皮下投与したときのPKの同等性検証を目的とした無作為化非盲検2剤2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 20 mg を単回皮下投与することとされた。

60 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。そのうち、第Ⅱ期で本剤投与後に有害事象により医師の判断で試験中止となった 1 例及び被験者からの中止の申し出により試験中止となった 2 例（第Ⅰ期で本剤投与後及び第Ⅱ期で先行バイオ医薬品投与後）を除く 57 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の  $AUC_t$  及び  $C_{max}$  の対数値の平均値の差 [90%信頼区間] は表 11 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 ( $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ) の範囲外であった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	対数値の平均値の差 [90%信頼区間]
$AUC_t$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	本剤	57	429±146	$\log(1.43)$ [ $\log(1.33), \log(1.54)$ ]
	先行バイオ医薬品	57	296±92	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	本剤	57	1.78±0.70	$\log(1.40)$ [ $\log(1.31), \log(1.50)$ ]
	先行バイオ医薬品	57	1.23±0.41	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 12 及び図 2 のとおりであった。

表 12 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	$t_{max}$ (h) *1	$t_{1/2}$ (h) *2	CL/F (mL/h) *2
本剤	57	96 [48 - 144]	125±27	46.5±16.6
先行バイオ医薬品	57	96 [48 - 144]	125±25	64.7±19.9

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値 [最小値 - 最大値]、\*2：終末相の消失速度定数が推定された例数 56

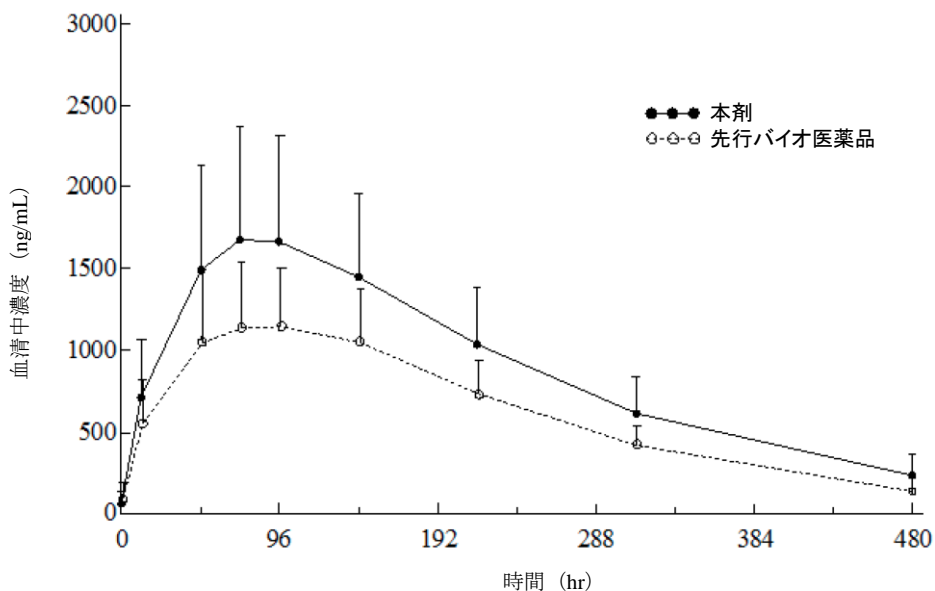


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値+標準偏差：PK 解析対象集団)

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤投与時 2/60 例 (3.3%) 及び先行バイオ医薬品投与時

4/59 例 (6.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤投与時 2/60 例 (3.3%) 及び先行バイオ医薬品投与時 2/59 例 (3.4%) に認められた。試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品投与後に 1/59 例 (1.7%) に感音性難聴が認められたが、軽快が確認された。なお、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

### 7.2.3 日本人健康成人を対象とした国内生物学的同等性試験 (CTD 5.3.3.1-3 : YLB113-005 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の 10 mg 製剤と 25 mg 製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検証するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各製剤とも 25 mg を単回皮下投与することとされた。

30 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。そのうち、有害事象により医師の判断又は被験者からの中止の申し出により試験中止となった 2 例 (いずれも第 I 期で本剤の 25 mg 製剤投与後) を除く 28 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である各製剤の  $AUC_t$  及び  $C_{max}$  の対数値の平均値の差 [90%信頼区間] は表 13 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 ( $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ ) の範囲内であった。

表 13 各製剤の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	対数値の平均値の差 [90%信頼区間]
$AUC_t$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	本剤の 10 mg 製剤	28	531±127	$\log (1.07)$ [ $\log (1.02)$ , $\log (1.13)$ ]
	本剤の 25 mg 製剤	28	499±128	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	本剤の 10 mg 製剤	28	2.25±0.63	$\log (0.998)$ [ $\log (0.953)$ , $\log (1.04)$ ]
	本剤の 25 mg 製剤	28	2.25±0.62	

また、各製剤のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 14 及び図 3 のとおりであった。

表 14 各製剤のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	$t_{max}$ (h) *	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
本剤の 10 mg 製剤	28	96 [48 - 144]	117±16	46.0±12.5
本剤の 25 mg 製剤	28	72 [48 - 96]	109±11	50.3±14.7

算術平均値±標準偏差、\* : 中央値 [最小値 - 最大値]

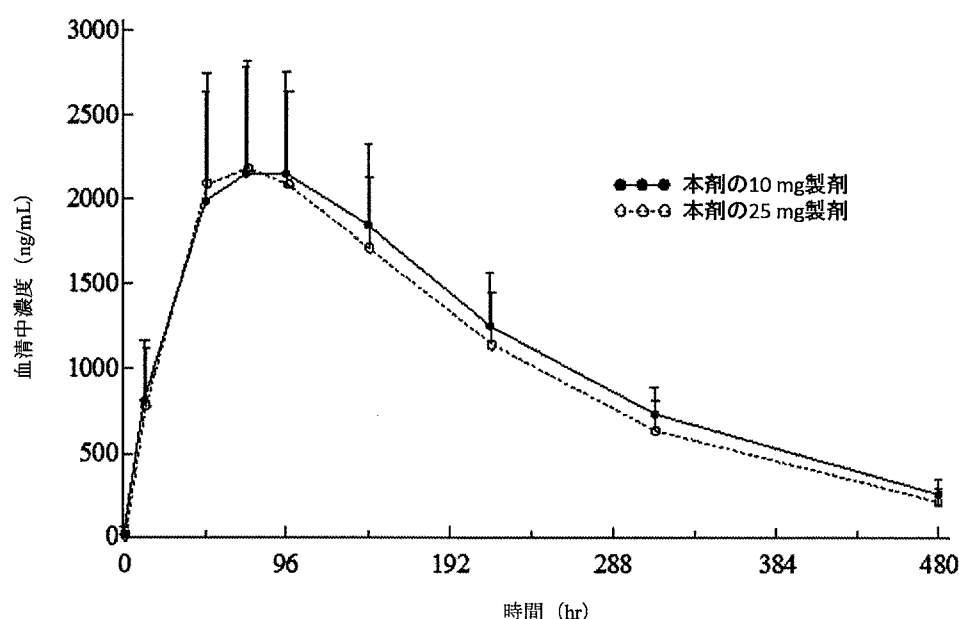


図3 各製剤の血清中濃度の推移（算術平均値+標準偏差：PK解析対象集団）

安全性について、治験期間中の有害事象は10 mg 製剤投与時 5/28 例（17.9%）及び25 mg 製剤投与時 4/30 例（13.3%）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10 mg 製剤投与時 1/28 例（3.6%）に認められた。試験中止に至った有害事象は、25 mg 製剤投与後に 1/30 例（3.3%）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

#### 7.2.4 RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：YLB113-002 試験<20 年 月～20 年 月>）

18 歳以上 75 歳以下の MTX 治療で効果不十分な RA 患者（ステージ A<sup>1)</sup>：目標症例数 500 例（各群 250 例）、ステージ B<sup>2)</sup>：目標症例数 200 例以上（各群 100 例以上）、ステージ C<sup>3)</sup>：目標症例数最大 150 例（各群最大 75 例）を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が、本邦を含む 9 カ国、107 施設で実施された。

用法・用量は、52 週まで本剤又は先行バイオ医薬品<sup>4)</sup> 50 mg を週 1 回皮下投与することとされ、MTX（6～25 mg/週）が併用必須薬とされた。また、年齢、疾患活動性及び地域を割付因子とした層別割付が行われた。

1) 治験薬の投与開始から 24 週目まで、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証することが目的とされた。

2) ステージ A の評価終了後に、重篤又は未回復の Grade 3 以上の有害事象がなく、治験薬に忍容性がある患者を対象に、本剤と先行バイオ医薬品を治験薬の投与開始から 52 週目まで継続投与した際の安全性を検討する目的で設定された。

3) ステージ A の評価終了後に、DAS28 が 0.6 以上減少し、かつ重篤又は未回復の Grade 3 以上の有害事象がなく、治験薬に忍容性がある患者を対象に、ステージ A で投与されていない製剤に切り替えて、52 週まで投与した際の安全性を検討する目的で設定された。

4) EU 承認品

無作為化された 528 例（本剤群 266 例（うち日本人 132 例）、先行バイオ医薬品群 262 例（うち日本人 130 例））のうち、524 例（本剤群 264 例（うち日本人 131 例）、先行バイオ医薬品群 260 例（うち日本人 130 例））に治験薬が 1 回以上投与された。そのうち、GCP 違反と判断された 7 例<sup>5)</sup>を除く 517 例（本剤群 263 例（うち日本人 131 例）、先行バイオ医薬品群 254 例（うち日本人 129 例））が FAS とされ、FAS が主要な有効性解析対象集団とされた。また FAS と同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

ステージ A を完了したのは、本剤群 247 例（うち日本人 127 例）及び先行バイオ医薬品群 250 例（うち日本人 127 例）であった。本剤群 236 例（うち日本人 124 例）及び先行バイオ医薬品群 235 例（うち日本人 124 例）がステージ B に移行し、本剤群 227 例（うち日本人 120 例）及び先行バイオ医薬品群 227 例（うち日本人 121 例）がステージ B を完遂した。また、ステージ A から本剤群 8 例及び先行バイオ医薬品群 10 例がステージ C に移行し、本剤群から先行バイオ医薬品への切替え群 8 例及び先行バイオ医薬品群から本剤への切替え群 9 例がステージ C を完遂した。

有効性の主要評価項目は、投与開始後 24 週時の ACR20 改善率とされた。結果を表 15 に示す。なお、24 週の ACR20 改善率の評価データが欠測の場合は、LOCF 法で補完された。

表 15 投与開始後 24 週時の ACR20 改善率 (FAS)

	本剤群 (263 例)	先行バイオ医薬品群 (254 例)
ACR20 改善率 (%)	83.3 (219 例)	88.2 (224 例)
群間差* [95%信頼区間]	-4.8 [-10.81, 1.12]	

\*：地域で層別した Mantel-Haenszel 法

投与開始後 24 週時の ACR20 改善率の群間差 (%) [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。

なお、日本人部分集団における有効性の主要評価項目の結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 日本人部分集団における投与開始後 24 週時の ACR20 改善率 (FAS)

	本剤群 (131 例)	先行バイオ医薬品群 (129 例)
ACR20 改善率 (%)	87.0 (114 例)	93.0 (120 例)
群間差 [95%信頼区間]	-6.0 [-13.24, 1.24]	

安全性について、治験期間中の主な有害事象は表 17 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 68/263 例 (25.9%)、先行バイオ医薬品群 108/254 例 (42.5%) に認められた。

<sup>5)</sup> 1 例は、治験参加のために、ウォッシュアウトが必要な薬剤の投薬を被験者の同意取得前に中止したため、GCP 違反と判断された。その他の 6 例はいずれも同一施設での症例であり、記録の訂正における修正液の使用、同意書における同意取得医師の署名の不備等が認められ、GCP 違反と判断された。

表 17 YLB113-002 試験（ステージ A 及び B）における主な有害事象  
（いずれかの群で 2%以上：安全性解析対象集団）

事象名 MedDRA/J ver.19.1	本剤群 (263 例)	先行バイオ医薬品群 (254 例)
全有害事象	176 (66.9)	198 (78.0)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽喉頭炎	54 (20.5)	61 (24.0)
咽頭炎	8 (3.0)	9 (3.5)
上気道感染	5 (1.9)	9 (3.5)
インフルエンザ	5 (1.9)	8 (3.1)
気管支炎	4 (1.5)	7 (2.8)
副鼻腔炎	4 (1.5)	6 (2.4)
肺炎	2 (0.8)	5 (2.0)
結膜炎	1 (0.4)	5 (2.0)
神経系障害		
頭痛	5 (1.9)	13 (5.1)
血管障害		
高血圧	6 (2.3)	4 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	9 (3.4)	4 (1.6)
上気道の炎症	5 (1.9)	5 (2.0)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	5 (2.0)
胃腸障害		
齲歯	7 (2.7)	7 (2.8)
悪心	6 (2.3)	5 (2.0)
下痢	3 (1.1)	10 (3.9)
肝胆道系障害		
肝機能異常	14 (5.3)	9 (3.5)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	3 (1.1)	8 (3.1)
そう痒症	3 (1.1)	6 (2.4)
湿疹	1 (0.4)	6 (2.4)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節リウマチ	9 (3.4)	13 (5.1)
背部痛	4 (1.5)	11 (4.3)
関節痛	3 (1.1)	7 (2.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位反応	10 (3.8)	35 (13.8)
注射部位内出血	6 (2.3)	4 (1.6)
注射部位紅斑	5 (1.9)	26 (10.2)
発熱	5 (1.9)	5 (2.0)
注射部位そう痒感	4 (1.5)	9 (3.5)
臨床検査		
体重増加	1 (0.4)	5 (2.0)
傷害、中毒及び処置合併症		
挫傷	9 (3.4)	5 (2.0)
節足動物刺傷	0	5 (2.0)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 16/263 例 (6.1%) 及び先行バイオ医薬品群 9/254 例 (3.5%) 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、間質性肺疾患（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 0 例）及び肺炎（本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 2 例）であった。うち、本剤群の間質性肺

疾患及び肺炎各 1 例、並びに先行バイオ医薬品群の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 7/263 例 (2.7%) 及び先行バイオ医薬品群 9/254 例 (3.5%) に認められた。うち、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。また、死亡例は認められなかった。

抗薬物抗体については、本剤群 0.8% (2/262 例) 及び先行バイオ医薬品群 8.3% (21/254 例) に認められ、中和抗体は本剤群では認められず、先行バイオ医薬品群で 0.8% (2/254 例) に認められた。

日本人部分集団において、全有害事象は、本剤群 115/131 例 (87.8%) 及び先行バイオ医薬品群 126/129 例 (97.7%) 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 48/131 例 (36.6%) 及び先行バイオ医薬品群 77/129 例 (59.7%) に認められた。重篤な有害事象は、本剤群 11/131 例 (8.4%) 及び先行バイオ医薬品群 3/129 例 (2.3%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 4/131 例 (3.1%) 及び先行バイオ医薬品群 4/129 例 (3.1%) に認められた。また、死亡例は認められなかった。

さらに、ステージ C における先行バイオ医薬品から本剤への切替え群と本剤から先行バイオ医薬品への切替え群の有害事象プロファイルは、同様であった。

### 7.3 参考資料

#### 7.3.1 外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : LBC-P-020-13 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

18 歳以上の健康男性被験者を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 50 mg を単回皮下投与したときの PK の同等性の検証を目的とした無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 50 mg を第 1 及び 29 日目に皮下投与することとされた。無作為化された 58 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象 (臨床検査値の異常を除く) は、本剤投与時 1/51 例 (2.0%)、先行バイオ医薬品投与時 2/49 例 (4.1%) に認められたが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は治験終了時に 9/58 例 (15.5%) に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/58 例 (3.4%) であった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

#### 7.3.2 日本人 RA 患者を対象とした本剤の長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : YLB113-003 試験<20■■年■■月~実施中>)

YLB113-002 試験において安全性及び忍容性が確認され、本剤の投与継続の意思を確認できた日本人患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性評価 (目標症例数 150 例) 及びペン製剤のユーザビリティ調査 (目標 40 例) を目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg (シリンジ又はペン製剤) を、1~2 週に 1 回皮下投与することとされた。長期投与は承認取得時まで継続して実施される。

ペン製剤のユーザビリティ調査については、参加同意が取得された (2017 年 1 月までに投与された患者) 35 例について、週 1 回 8 週間の投与が実施され、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 15/35 例 (42.9%) 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、2/35 例 (5.7%) に認められた。

重篤な有害事象として 1/35 例 (2.9%) に中耳炎が認められたが、治験薬との因果関係はおそらく関連なしとされた。

治験薬の投与中止に至った症例及び死亡例は認められなかった。

## 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、YLB113-001 試験において、主要評価項目である  $AUC_t$  及び  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が事前に設定された同等性許容域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、YLB113-005 試験において、本剤の 10 mg 製剤と 25 mg 製剤の生物学的同等性が検証されたことを確認した。

なお、本剤の 10 mg 製剤については、先行バイオ医薬品の 10 mg 製剤との PK の同等性を検証する YLB113-004 試験も実施されているが、主要評価項目である  $AUC_t$  及び  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲外であった。申請者は、YLB113-004 試験について調査した結果、治験薬調製時に先行バイオ医薬品群では意図した用量が投与できていなかった可能性が示唆されたとし、当該可能性を排除するため、本剤の 10 mg 製剤と 25 mg 製剤を用いて YLB113-005 試験を実施したところ、本剤の 10 mg 製剤と 25 mg 製剤の生物学的同等性が検証されたと説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 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、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証を目的とした YLB113-002 試験について以下の検討を行った結果、主要評価項目が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、他の有効性評価項目でも本剤群と先行バイオ医薬品群で概ね同様な結果が得られていることから、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考える。

また、日本人部分集団での本剤と先行バイオ医薬品の有効性は、全集団での結果と同様であり、日本人部分集団においても本剤と先行バイオ医薬品の有効性に特段の差異はないと考える。

本剤の有効性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.2.1 主要評価項目における有効性評価について

申請者は、YLB113-002 試験の主要評価項目（投与開始後 24 週時の ACR20 改善率）及び同等性許容域（-15%~15%）の設定根拠について、以下のように説明している。

##### ● 主要評価項目

主要評価項目について、ACR20 改善率は RA の症状改善を評価する標準的な方法として確立されており、また「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 18 年 2 月 17 日薬食審査発第 0217001 号）において、治療効果を判定する際に用いる項目として挙げられていることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を評価する上で適切な指標と考えた。

評価時期は、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、12~72 週間の評価が推奨されていることに加え、先行バイオ医薬品の臨床試験（N Engl J Med 1999; 340: 253-9、Ann Intern med 1999; 130: 478-86）において ACR20 改善率による有効性が 24 週時点で評価されていること等から、



治験薬投与開始後 24 週時点とした。

● 同等性許容域

MTX 治療で効果不十分な RA 患者を対象にエタネルセプト製剤と MTX との併用群と MTX 単剤群の有効性を比較した臨床試験 (N Engl J Med 1999; 340: 253-9)、及び MTX 未治療の RA 患者を対象にエタネルセプト製剤とプラセボの有効性を比較した臨床試験 (Ann Intern med 1999; 130: 478-86) における ACR20 改善率の最小の群間差がそれぞれ 36% 及び 33% であったこと等を参考に、-15%~15% を同等性許容域として設定した。

機構は申請者の説明より、主要評価項目を投与開始後 24 週時の ACR20 改善率としたこと、また同等性許容域を -15%~15% と設定したことは受入れ可能と判断した。

7.R.2.2 主要評価項目以外における有効性評価について

申請者は、以下のように説明している。

● 投与開始後 12、24、52 週時点における ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

投与開始後 12、24、52 週時点における ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率は、表 18 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果であった。

表 18 投与開始後 12、24 及び 52 週時の ACR 改善率の推移\*1 (FAS)

	評価時期 (週)	本剤	先行バイオ医薬品	群間差*2 [95%信頼区間]
ACR20 改善率	12	80.0 (204/255 例)	83.4 (206/247 例)	-3.4 [-10.16, 3.35]
	24	86.3 (214/248 例)	89.8 (219/244 例)	-3.5 [-9.19, 2.26]
	52	92.5 (209/226 例)	92.7 (203/219 例)	-0.2 [-5.08, 4.65]
ACR50 改善率	12	49.8 (127/255 例)	49.4 (122/247 例)	0.4 [-8.34, 9.16]
	24	59.3 (147/248 例)	70.1 (171/244 例)	-10.8 [-19.20, -2.42]
	52	75.2 (170/226 例)	78.5 (172/219 例)	-3.3 [-11.14, 4.51]
ACR70 改善率	12	26.7 (68/255 例)	26.7 (66/247 例)	-0.1 [-7.79, 7.69]
	24	37.9 (94/248 例)	36.1 (88/244 例)	1.8 [-6.69, 10.37]
	52	52.2 (118/226 例)	57.1 (125/219 例)	-4.9 [-14.11, 4.38]

% (例数)、\*1: 欠測値についてはデータ補完せずに解析、\*2: 本剤群の改善率-先行バイオ医薬品群の改善率

● 投与開始後 12、24、52 週時点における DAS28 のベースラインからの変化量

DAS28-CRP ベースラインからの変化量は、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の結果であった。

表 19 投与開始後 12 週、24 週及び 52 週時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (FAS)

	評価時期 (週)	本剤	先行バイオ医薬品	群間差* [95%信頼区間]
DAS28-CRP	12	-2.21 [-2.356, -2.056] (250 例)	-2.26 [-2.400, -2.123] (243 例)	0.06 [-0.149, 0.259]
	24	-2.57 [-2.723, -2.421] (244 例)	-2.67 [-2.815, -2.530] (240 例)	0.10 [-0.106, 0.308]
	52	-2.93 [-3.081, -2.772] (222 例)	-2.92 [-3.085, -2.764] (216 例)	0.00 [-0.224, 0.220]

変化量の平均 [95%信頼区間] (例数)、\*: 本剤群の変化量-先行バイオ医薬品群の変化量

機構は、以下のように考える。

投与開始後 24 週時の ACR50 改善率について、本剤群では先行バイオ医薬品群より低い傾向が認められたものの、12 週時及び 52 週時では群間に大きな差異は認められておらず、また ACR20 改善率、ACR70 改善率においても群間に大きな差異は認められなかった。さらに DAS28-CRP のベースラインからの変化量についても群間で大きな差異は認められていないことから、投与開始後 24 週時の ACR50 改善率において認められた群間の差は偶然であった可能性が否定できないと考える。以上より、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持する結果であったと考える。

### 7.R.3 安全性について

機構は以下の点について検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。また、日本人 RA 患者においても本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。ただし、現時点までに得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

##### ● YLB113-001 試験、YLB113-004 試験及び YLB113-005 試験

機構は、健康被験者を対象とした YLB113-001 試験、YLB113-004 試験及び YLB113-005 試験の結果から、本剤群と先行バイオ医薬品群で有害事象の発現状況に大きな違いが認められていないことを確認した。

##### ● YLB113-002 試験

RA 患者を対象とした YLB113-002 試験における安全性の概要は表 17 のとおりであり、機構は、本剤群と先行バイオ医薬品群で有害事象の発現状況に大きな違いが認められていないことを確認した。

以上より、添付文書で先行バイオ医薬品と同様な注意喚起がなされ、先行バイオ医薬品投与時と同様に、有害事象の観察及び管理、休薬・中止等の適切な対応が取られるのであれば、本剤は先行バイオ医薬品と同一の投与対象において忍容可能であると考ええる。

#### 7.R.3.2 免疫原性について

申請者は、抗薬物抗体発現に伴うリスクについて、YLB113-002 試験の成績に基づく以下の考察から、有効性及び安全性への大きな影響はないと説明している。

- 本剤群で投与開始後 8 週又は 12 週時点で抗薬物抗体が認められた 2 例において、陽性判明の 4 週後時点で抗薬物抗体は陰性化し、いずれも中和抗体は陰性だった。24 週以降も抗薬物抗体の再陽性は認められなかった。
- 有効性への影響について、いずれの症例も主要評価項目である 24 週時の ACR20 改善を達成し、24 週以降においても ACR20 の改善は継続していた。
- 安全性への影響について、抗薬物抗体陽性例において治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 1 例に認められた尿路感染症であるが、抗薬物抗体陽性を示した投与週に認められたもので

はなく、その後回復していた。

機構は、以下のように考える。

抗薬物抗体陽性例で、抗薬物抗体発現が有効性及び安全性に重大な影響を及ぼした事象は認められていないことから、現時点では、先行バイオ医薬品と同様に、抗薬物抗体の発現に関する注意喚起は不要と考える。ただし、製造販売後調査等において本剤投与による免疫原性に関する情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性に与える影響について検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

#### 7.R.4 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異の臨床的有効性及び安全性への影響について

本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められている (2.R.1 及び 3.1.1.7 参照)。機構は、臨床における有効性及び安全性に関して本剤と先行バイオ医薬品間で同様の結果が得られているため (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、ADCC 活性の差異は臨床的に影響を与えない差異であると考えますが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 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・効果である「既存治療で効果不十分な RA (関節の構造的損傷の防止を含む)」及び「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する JIA」である。提出された臨床試験では 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されておらず、また、JIA 患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、これらの効能・効果を本剤で取得可能と考えた理由について、申請者は以下のように説明している。

エタネルセプト製剤は、ヒト可溶性 TNF $\alpha$  及び LT $\alpha$  の作用を阻害することで、抗リウマチ作用や抗炎症作用を発揮することが報告されている (Ann Rheum Dis 2013; 72: 1613-20)。RA における関節の構造的損傷は破骨細胞による骨破壊が原因と考えられており (臨床リウマチ 2014; 26: 235-7)、本剤の標的である TNF $\alpha$  は、組織の炎症を来すだけではなく、破骨細胞の分化に重要な因子であると考えられている (J Biol Chem 2000; 275: 4858-64)。また、JIA 患者の関節滑液中や関節滑膜では成人と同様に TNF $\alpha$ 、LT $\alpha$  及び TNF 受容体を発現した細胞が認められており、JIA の関節炎についても TNF $\alpha$  及び LT $\alpha$  が深く関与していることや、特に多関節炎では成人 RA と酷似した病態を示すこと (Arthritis Rheum 1996; 39: 1703-10 等) が報告されている。

YLB113-002 試験において、有効性及び安全性に関して本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られていることから、関節の構造的損傷及び JIA の関節炎についても、先行バイオ医薬品と同様の治療効果が本剤で期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

RA における疾患活動性の抑制と関節の構造的損傷の防止及び JIA における関節炎の抑制に対する作用機序は共通であることから、薬理作用や臨床的有効性において本剤が先行バイオ医薬品と高い類似性を示している場合、これらの疾患に対しても同様の有効性を示すとの説明は理解できる。

一方で、本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルに差異が認められ、またそれに起因すると考

えられる ADCC 活性にも差異が認められている。しかしながら、エタネルセプトの治療効果に関わる作用機序への ADCC 活性の寄与は限定的と考えられること (2.R.1 参照)、臨床試験で本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び有効性の同等性が確認されていることから、ADCC 活性の差異が関節の構造的損傷の防止や多関節に活動性を有する JIA に対する有効性に影響を及ぼすものとは考えにくい。また、安全性プロファイルについて、現時点で先行バイオ医薬品と比べて特段の差異は認められていない。したがって、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量で、先行バイオ医薬品と同様に適切な使用上の注意がなされるのであれば、RA における関節の構造的損傷の防止及び多関節に活動性を有する JIA においても、先行バイオ医薬品と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

以上より、有効性の同等性検証試験が実施された RA に加え、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号)に基づき、RA の構造的損傷の防止及び多関節に活動性を有する JIA を含む申請効能・効果を本剤に付与することは可能と考える。

ただし、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性等に係る情報を引き続き収集することが適切であると考え。本剤に対して、先行バイオ医薬品と同一の効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、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等に係る情報を引き続き収集することが重要と考える。製造販売後調査計画の詳細(調査方法、予定症例数、調査項目等)に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められるものの、その他の品質特性及び薬理作用は先行バイオ医薬品と同様であったこと、毒性プロファイルが類似していたこと、健康成人を対象とした PK 試験において先行バイオ医薬品との PK の同等性が示されたこと、RA 患者を対象とした臨床試験において本剤の有効性は先行バイオ医薬品と同等と考えられること、本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められなかったこと、また、ADCC 活性の差異は、臨床試験結果等に基づく考察より臨床

的に影響を与えない差異であると考えられることから、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。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、エンブレル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)

平成 31 年 1 月 21 日

### 申請品目

- [販 売 名] ①エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、③同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、④同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」  
⑤エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、⑥同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」、⑦同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、⑧同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」
- [一 般 名] エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2]<sup>6)</sup>
- [申 請 者] ①②③④YL バイオロジクス株式会社、⑤⑥⑦⑧共和薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 3 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 有効性の同等性、安全性並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告 (1) に記載した先行バイオ医薬品との有効性の同等性、安全性並びに効能・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 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異の臨床的有効性及び安全性への影響について

本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められている(審査報告 (1) 2.R.1 及び 3.1.1.7 参照)。機構は、本剤の申請効能・効果 (RA 及び多関節に活動性を有する JIA) に ADCC 活性が寄与していないとはいえないものの、主たる作用ではないと考えられること、また、臨床における有効性及び安全性に関して本剤と先行バイオ医薬品間で同様の結果が得られていることから、認められた ADCC 活性の差異は臨床的に影響を与えない差異であると判断した(審査報告 (1) 2.R.1 及び 7.R.4)。

以上の機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、以下の意見も出された。

- エタネルセプトでは他の抗 TNF $\alpha$  抗体と比べて ADCC 活性が低い (J Immunol Res 2017; 2017: Article

<sup>6)</sup> 平成 30 年 12 月 28 日付け薬生薬審発 1228 第 2 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

ID 3908289) ことが、投与に伴う結核の発現リスクが低いことの要因と考えられていることから、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性の差異の安全性への影響については慎重に判断すべきと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように判断した。

YLB113-002 試験における ADCC 活性の強弱が影響を与える可能性のある有害事象に関して、抗 TNF $\alpha$  製剤において特徴的な活動性結核及び潜在結核に該当する有害事象は本剤群及び先行バイオ医薬品群のいずれにおいても認められておらず、また、それ以外の感染症の発現率についても審査報告 (1) 7.2.4 表 17 に示すとおり投与群間で大きく異ならなかった。したがって、本剤の製造販売後に、結核等の感染症の発現に関して先行バイオ医薬品と同様に厳重な注意喚起を行った上で慎重に投与されるのであれば、本剤の安全性は忍容可能と考える。現時点の安全性情報では両剤の安全性プロファイルの差異は示唆されていないものの、製造販売後も引き続き、本剤の安全性を確認することが重要である（製造販売後の検討事項については、次項に記載する (1.3 参照)）。

### 1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、現時点で、本剤に先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、本剤の投与経験は限られていることから、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等に係る情報を引き続き収集することが重要と判断した（審査報告 (1) 7.R.6）。

専門協議において機構の判断は専門委員から支持され、加えて、本剤の ADCC 活性が先行バイオ医薬品より高いことで本剤の安全性に問題が生じることがないか、製造販売後調査等においても確認することが必要と考えるとの意見が出された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切であると判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症（真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む）</li> <li>結核</li> <li>脱髄疾患</li> <li>重篤なアレルギー反応</li> <li>重篤な血液障害</li> <li>間質性肺炎</li> <li>B 型肝炎の再活性化</li> <li>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</li> <li>肝機能障害</li> <li>中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑</li> <li>抗好中球細胞質抗体陽性血管炎</li> <li>急性腎障害・ネフローゼ症候群</li> <li>心不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>乾癬の発現又は悪化</li> <li>免疫原性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での多関節に活動性を有する JIA 患者に対する本剤の有効性</li> </ul>		

表 21 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（RA 及び JIA）*	・特定使用成績調査（JIA）*	・該当なし

\*：表 22 参照

表 22 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	特定使用成績調査	特定使用成績調査
目的	使用実態下における本剤長期使用時の安全性を把握する。	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	中央登録方式	
調査実施期間	4 年間（登録期間：2 年 6 カ月）	4 年間（登録期間：3 年）
観察期間	投与開始後 52 週間	投与開始後 24 週間
対象患者	RA 患者	多関節に活動性を有する JIA
予定症例数	510 例	50 例
安全性検討事項	重篤な感染症（真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B 型肝炎の再活性化、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害・ネフローゼ症候群、心不全	

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	17	なお、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> は、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> は、	なお、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> は、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> は、
9	4	ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> を	ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> を
10	31	スコアが高い傾向が認められたことを除き、	スコアが低い傾向が認められたことを除き、



### 3. 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・効果]

＜エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、同皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」＞

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

＜エタネルセプト BS 皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」＞

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）

#### [用法・用量]

＜エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、同皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」＞

（関節リウマチ）

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 2〕として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）

本剤を、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 2〕として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること）

＜エタネルセプト BS 皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」＞

（関節リウマチ）

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 2〕として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、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。

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20 改善率 ACR50 改善率 ACR70 改善率	American college of rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
■	■	■
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>t</sub>	Area under the curve from time zero to time of last measurable concentration	最終サンプリング時間までの血清中濃度曲線下面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
DAS28	Disease activity score 28	28 関節に基づく疾患活動性スコア
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	End of production cell	生産培養終了時の細胞
EU 承認品	—	EU で承認されているエタネルセプト製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HIC	Hydrophobic interaction chromatography	疎水性相互作用クロマトグラフィー
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測側の補完
LTα	Lymphotoxin-alpha	リンホトキシン α
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
■	■	■
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NK 細胞	Natural killer cells	ナチュラルキラー細胞
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RP-HPLC	Reverse phase high performance liquid chromatography	逆相液体クロマトグラフィー
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t <sub>1/2</sub>	Terminal phase half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time of reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク

インド承認品	—	インドで承認されているエタネルセプト製剤
エタネルセプト	—	エタネルセプト（遺伝子組換え）
エンブレル、国内承認品	—	本邦で承認されているエタネルセプト製剤（エンブレル皮下注用 10 mg、同皮下注用 25 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、同皮下注 25 mg ペン 0.5 mL 及び同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	医薬品製造販売承認申請
米国承認品	—	米国で承認されているエタネルセプト製剤
本剤	—	エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」、同皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」
本薬	—	エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続○]