

審査報告書

令和5年7月11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] ウステキヌマブ BS 皮下注 45 mg シリンジ 「F」
- [一般名] ウステキヌマブ (遺伝子組換え) [ウステキヌマブ後続1]
- [申請者] 富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 令和4年10月14日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 mL) 中にウステキヌマブ (遺伝子組換え) [ウステキヌマブ後続1] 45 mg を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本質] ウステキヌマブ [ウステキヌマブ後続1] (以下、ウステキヌマブ後続1) は、インターロイキン-12 (IL-12) 及び IL-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来する。ウステキヌマブ後続1は、Sp2/0 細胞により産生される。ウステキヌマブ後続1は、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Ustekinumab [Ustekinumab Biosimilar 1] (Ustekinumab Biosimilar 1) is a recombinant anti-p40 subunit of interleukin-12 (IL-12) and IL-23 monoclonal antibody derived from human IgG1. Ustekinumab Biosimilar 1 is produced in Sp2/0 cells. Ustekinumab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

H鎖

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSGYSFT	TYWLGWVRQM	PGKGLDWIGI	50
MSPVDSDIRY	SPSFQGQVTM	SVDKSITTAY	LQWNSLKASD	TAMYICARRR	100
PGQGYFDFWG	QGTLVTVSSS	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY	200
ICNVNHKPSN	TKVDKRVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK	250
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS	300
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV	350
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL	400
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK	449

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIS	SWLAWYQQKP	EKAPKSLIYA	50
ASSLQSGVPS	RFGSGSGTD	FLLTISSLQP	EDFATYYCQQ	YNIYPYTFGQ	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

鎖内ジスルフィド結合：実線

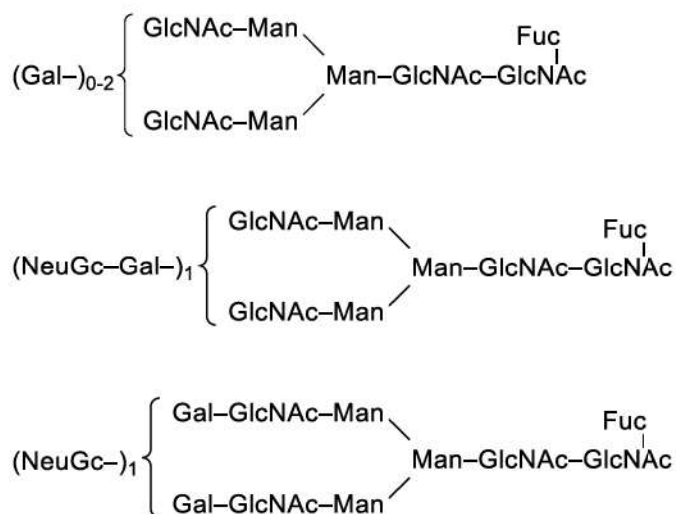
鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C222-L鎖 C214, H鎖 C228-H鎖 C228, H鎖 C231-H鎖 C231

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N299

部分的プロセシング：H鎖 K449

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース、NeuGc : *N*-グリコリルノイラミン酸

分子式 : C₆₄₈₂H₁₀₀₀₄N₁₇₁₂O₂₀₁₆S₄₆ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₇H₃₄₁₀N₅₈₂O₆₇₁S₁₇

L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₇S₆

分子量 : 約 149,000

[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、本品目はステラーラ皮下注 45 mg シリンジ（以下、「ステラーラ」）と同等/同質であることが示され、本品目はステラーラのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

[用法及び用量]

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続1〕として1回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回 90 mg を投与することができる。

[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。

審査報告(1)

令和5年5月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ウステキヌマブ BS 皮下注 45 mg シリンジ「F」
[一般名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え） [ウステキヌマブ後続○]
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和4年10月14日
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.5 mL）中にウステキヌマブ（遺伝子組換え） [ウステキヌマブ後続○]
45 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え） [ウステキヌマブ後続○] として1回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回 90 mg を投与することができる。

[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 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 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 | 7 |
| 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 | 8 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 8 |
| 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 | 8 |
| 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 | 8 |
| 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 | 21 |
| 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 | 22 |

[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

ウステキヌマブは、セントコア社（現 Janssen Biotech Inc.（米国））により創製された IL-12/23 p40 に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦では、2011年1月にヤンセンファーマ株式会社のウステキヌマブ製剤であるステラーラ皮下注 45 mg シリンジが、「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能・効果として承認され、その後、「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果が承認されている。現在、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ及びステラーラ点滴静注 130 mg が上市されている¹⁾。

本剤は、Alvotech 社（アイスランド）により創製され、本邦ではステラーラ皮下注 45 mg シリンジ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 Alvotech 社と共同で開発を行い、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間及び特許を踏まえ、「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能・効果として申請に至った。2023年4月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ウステキヌ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 Sp2/0 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、セルバンクの融解・拡大培養、生産培養・ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ナノろ過、限外ろ過・透析ろ過、調製、ろ過・試験・バルク原薬充填及び凍結・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養・ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ナノろ過、限外ろ過・透析ろ過、調製及びろ過・試験・バルク原薬充填工程とされている。

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 Sp2/0 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

¹⁾ ステラーラ点滴静注 130 mg は「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」が効能・効果として承認されている。

MCB、WCB 及び PPCB 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、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、バイオバーデン及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く生産培養終了後の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ナノろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥21.62	≥15.64	≥13.17	≥12.94

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである (それぞれの製法を、製法 A、製法 B 及び申請製法とする)。なお、臨床試験では製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B : 培養工程及び精製工程の変更
- 製法 B から申請製法 : 培養工程及び精製工程の変更

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 (■、■、■、■、■、■、■、■)、二次構造、三次構造、■、■、■
物理的・化学的性質	タンパク質含量、電荷バリエーション、サイズバリエーション、微粒子
糖鎖構造	オリゴ糖プロファイル、■
生物学的性質	p40 結合親和性、IL-12 結合親和性、IL-23 結合親和性
	FcRn 結合親和性、C1q 結合活性、FcγR 結合親和性 (FcγR I a、FcγR II a、FcγR III a 158F、FcγR III a 158V)、
	IL-12 中和活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、以下のとおり検討が行われた。

- IL-12 中和活性は、IL-12 により誘導された [] 細胞の [] に対する本薬の中和活性により確認された。
- ADCC 活性は、[] 細胞又は [] 細胞を標的細胞、[] 細胞をエフェクター細胞として評価され、ADCC 活性は認められないことが確認された。
- CDC 活性は、[] 細胞又は [] 細胞を標的細胞として、[] で評価され、CDC 活性は認められないことが確認された。

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、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[] 及び [] が目的物質関連物質とされた。また、類縁物質A* 及び 類縁物質B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*及び不純物E*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物A* は工程内管理試験並びに原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（cIEF、CE-SDS [非還元及び還元] 及び SEC）、製造工程由来不純物（HCP、宿主細胞由来 DNA 及び残存不純物A*）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（IL-12 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 A	1	-70±10℃	36 カ月*	[] を内層とする多層構造のプラスチック製バッグ
	製法 B	2		24 カ月*	
加速試験	製法 A	1	5±3℃	6 カ月	
	製法 B	2		6 カ月	
苛酷試験	製法 A	1	25±2℃/	3 カ月	
	製法 B	2	60±5% RH	3 カ月	

*: [] カ月まで安定性試験継続中。

なお、申請製法で製造された原薬を用いて [] 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。

苛酷試験では、CE-SDS（非還元）における主ピークの低下傾向及び SEC における高分子量体ピークの増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[]を内層とする多層構造のプラスチック製バッグを用いて、-60~-80℃で保存するとき、24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、針付きガラス製シリンジ (1 mL) に、本薬 45 mg を含有する薬液 0.5 mL を充填した PFS に、投与後の針刺し事故を防止する装置を装着した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、ポリソルベート 80、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解攪拌、微生物低減ろ過、無菌ろ過・充填、検査、保管、組立て・包装・表示、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[]、[]及び[]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

製剤の開発過程において、[]、[]及び[]工程における工程パラメータが変更された（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。臨床試験では、申請製法で製造された製剤が使用された。なお、製造方法の変更が製剤の品質特性に影響する可能性は低いと考えられたことから、製法変更に伴う品質特性に関する同等性/同質性評価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（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（cIEF、CE-SDS [非還元及び還元] 及び SEC）、エンドトキシン、製剤均一性、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（IL-12 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤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	1 ^{*2}	5±3℃	36 カ月 ^{*4}	プロモプチルゴム製ガスケット、ステンレススチール製針付きガラス製シリンジ
	2 ^{*2}		24 カ月 ^{*4}	
加速試験	3 ^{*2}	25±2℃/60%±5% RH	6 カ月	
苛酷試験	3 ^{*2}	40±2℃/75%±5% RH	3 カ月	
光安定性試験	1 ^{*3}	総照度 1200 klx・h、総近紫外放射エネルギー 200 Wh/m ²		

*1：PFS 製剤。製剤は変更前製法又は申請製法で製造された。

*2：原薬は製法 A 又は製法 B で製造された。

*3：原薬は申請製法で製造された。

*4：[] カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、CE-SDS（非還元）における主ピークの減少傾向及び SEC における高分子量体ピークの増加傾向が認められた。

加速試験では、生物活性の減少傾向、cIEF における酸性ピークの増加傾向、CE-SDS（非還元）における主ピークの減少傾向及び SEC における高分子量体ピークの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、生物活性の減少、cIEF における酸性ピークの増加、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及び SEC における高分子量体ピークの増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、一次容器としてプロモブチルゴム製ガスケット、ステンレススチール製針付きガラス製シリンジを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

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

原薬の CQA：HCP、宿主細胞由来 DNA、残留プロテイン A、ウイルス安全性、バイオバーデン、エンドトキシン、pH、浸透圧、タンパク質含量、性状、XXXXXXXXXX、不溶性異物、XXXXXXXXXX、確認試験、XXXXXXXXXX、生物活性、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX

製剤の CQA：バイオバーデン、エンドトキシン、pH、浸透圧、タンパク質含量、性状、XXXXXXXXXX、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量、無菌性／容器完全性、XXXXXXXXXX、重金属、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、生物活性、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX

- 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、各工程パラメータ及び性能特性の許容範囲の設定及び重要度分類がなされた。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

製剤について、先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）を用いて、表 2 に示した評価項目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。比較試験の結果、XXXXXXXXXX

体、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、FcyRⅢa (158F) 結合親和性及び FcyRⅢa (158V) 結合親和性に差異が認められたが (2.R.1 参照)、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であった。

なお、EU 承認品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、臨床的影響を及ぼす可能性のある差ではない旨を説明している。

- ペプチドマップにおいて本剤は先行バイオ医薬品と比較して██████████が低く、CEX 及び cIEF において本剤は先行バイオ医薬品と比較して██████████の割合が低かった。電荷バリエーションの差異は██████████の差異によるものと考えられるが、██████████は、██████████により速やかに除去されることから、当該差異は生物活性、PK、免疫原性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- ██████████について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、非還元ペプチドマップにおける██████████の割合が高かったが、その差は小さく、生体内で速やかに██████████されることから、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 糖鎖プロファイルについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して██████████の低値、██████████の含量の高値等が認められた。また、SPR における FcyRⅢa (158F) 結合親和性及び FcyRⅢa (158V) 結合親和性が低かった。ウステキヌマブはエフェクター機能を有さず、本剤及び先行バイオ医薬品いずれも██████████の含有量が低いこと等から、当該差異は本剤の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- ██████████について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、██████████における██████████が小さく、██████████及び██████████の割合が大きかったが、その差は小さいことから、本剤の PK、有効性及び安全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入れ可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験 (*in vitro* 試験) として、表 2 に示す特性解析項目に関して比較評価が実施され、FcyRⅢa (158F) 結合親和性及び FcyRⅢa (158V) 結合親和性 (2.R.1 参照) 以外の試験成績において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

本剤の審査にあたり、評価すべき非臨床 PK 試験は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の審査にあたり、評価すべき毒性試験は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に高い類似性が認められていることから、*in vivo* 毒性試験の実施は不要と説明している。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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 5 に示す試験成績が提出された。AVT04-GL-101 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、AVT04-GL-301 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。

先行バイオ医薬品として、AVT04-GL-101 試験では EU 承認品及び米国承認品が、AVT04-GL-301 試験では EU 承認品が、それぞれ使用された。

表 5 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	海外	AVT04-GL-101 試験	本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康被験者	無作為化二重盲検 並行群間比較試験
評価	海外	AVT04-GL-301 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	尋常性乾癬患者	

7.1 分析法

血清中ウステキマブ濃度は ECL 法（定量下限：25 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：AVT04-GL-101 試験では 0.57 ng/mL、AVT04-GL-301 試験では 1.5 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 : AVT04-GL-101 試験<2021 年 6 月～2022 年 3 月>)

健康被験者 (目標被験者数 294 例 (各群 98 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) を単回皮下投与したときの PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 45 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された被験者のうち 294 例 (本剤群 98 例 (うち日本人 7 例)、EU 承認品群 99 例 (うち日本人 7 例)、米国承認品群 97 例 (うち日本人 6 例)) に治験薬が投与された。全例が安全性解析対象集団とされ、評価可能な PK パラメータが 1 つ以上得られた 287 例 (本剤群 96 例 (うち日本人 7 例)、EU 承認品群 97 例 (うち日本人 7 例)、米国承認品群 94 例 (うち日本人 6 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 AUC_{0-inf} 及び C_{max} 並びに副次評価項目とされた AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比の [90%信頼区間] は表 6 に示すとおりであった。 AUC_{0-t} 及び C_{max} は事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲内であったが、EU 承認品に対する本剤の AUC_{0-inf} でのみ事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲に含まれなかった。

表 6 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 及び C_{max} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比*	比の 90%信頼区間*
本剤	EU 承認品	AUC_{0-inf}	116.9	[108.1, 126.4]
		AUC_{0-t}	114.7	[106.5, 123.6]
		C_{max}	109.5	[101.7, 117.8]
本剤	米国承認品	AUC_{0-inf}	103.8	[95.9, 112.3]
		AUC_{0-t}	102.6	[95.2, 110.6]
		C_{max}	98.4	[91.4, 106.0]
米国承認品	EU 承認品	AUC_{0-inf}	112.6	[104.1, 121.8]
		AUC_{0-t}	111.8	[103.8, 120.5]
		C_{max}	111.2	[103.3, 119.8]

*: 投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする対数スケールによる共分散分析により算出

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 7 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7 本剤と先行バイオ医薬品のPKパラメータ (PK解析対象集団)

	例数	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	t _{1/2} (h)	kel (1/h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
本剤	96	3,679,852 ±1,066,729*2	3,432,850 ±969,366	4,225 ±1,348.22	168 (46.42, 504)	492.33 ±124.766	0.0015 ±0.0004	9.2 ±3.157*2	0.01 ±0.005*2
EU承認品	97	3,206,783 ±1,029,191	3,044,207 ±943,154	3,906 ±1,247.47	167.72 (47.77, 503.6)	446.75 ±109.936	0.0017 ±0.0006	9.93 ±3.946	0.02 ±0.008
米国承認品	94	3,542,061 ±1,167,120*3	3,338,103 ±1,022,782	4,224.5 ±1,207.3	168.1 (48, 339.53)	468.11 ±162.79	0.0017 ±0.0008	8.92 ±3.068*3	0.01 ±0.006*3

平均値±標準偏差

*1: 中央値 (範囲)、*2: n=93、*3: n=93

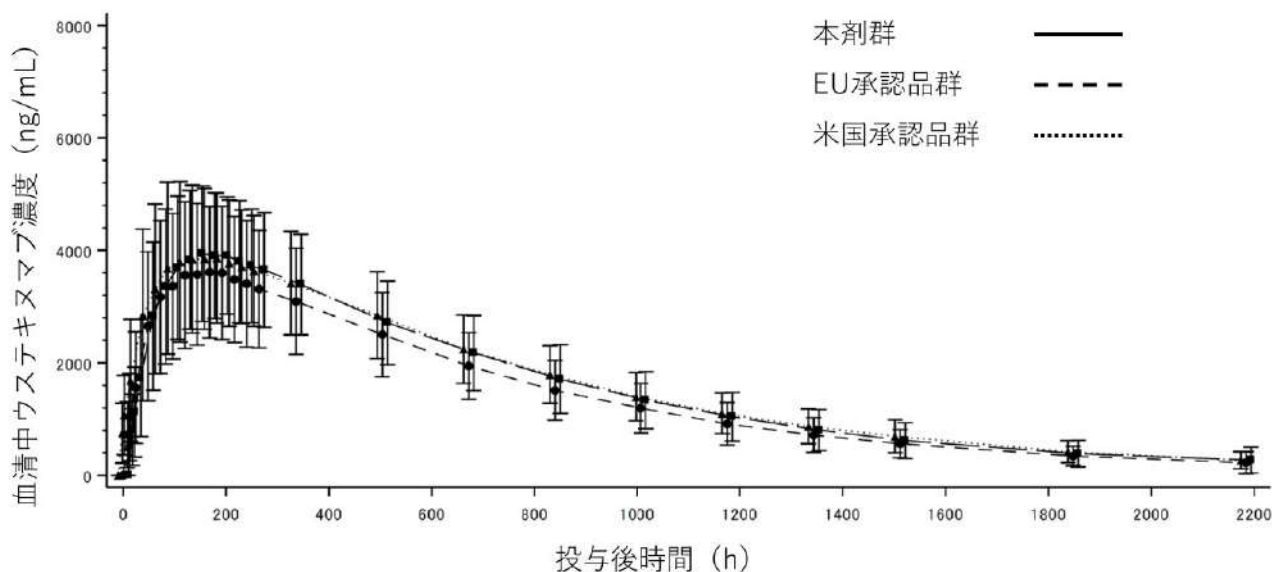


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差: PK解析対象集団)

さらに、日本人集団 (本剤群 7例、EU承認品群 7例、米国承認品群 6例) における AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は表 8 のとおりであり、いずれも 80~125% の範囲内であった。

表 8 日本人集団における本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の統計的比較

試験製剤	対照製剤	PKパラメータ	幾何最小二乗平均比*
本剤	EU承認品	AUC _{0-inf}	109.8
		AUC _{0-t}	109.4
		C _{max}	105.8
本剤	米国承認品	AUC _{0-inf}	100.8
		AUC _{0-t}	99.9
		C _{max}	87.0
米国承認品	EU承認品	AUC _{0-inf}	109.0
		AUC _{0-t}	109.4
		C _{max}	121.5

*: 投与群及びベースライン時の体重を共変量とした対数スケールによる一般化線形モデルにより算出

安全性について、有害事象は、本剤群 67/98 例 (68.4%)、EU承認品群 67/99 例 (67.7%) 及び米国承認品群 69/97 例 (71.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 34/98 例 (34.7%)、EU承認品群 34/99 例 (34.3%) 及び米国承認品群 43/97 例 (44.3%) に認められた。

いずれかの群で5%以上に発現した有害事象を表9に示す。いずれかの群で5%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（本剤群 12/98 例（12.2%）、EU 承認品群 7/99 例（7.1%）及び米国承認品群 9/97 例（9.3%）、以下同順）、注射部位紅斑（4/98 例（4.1%）、4/99 例（4.0%）、5/97 例（5.2%））、悪心（0/98 例（0%）、6/99 例（6.1%）、3/97 例（3.1%））であった。

表9 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官区分・事象名	本剤群 (98 例)	EU 承認品群 (99 例)	米国承認品群 (97 例)
全有害事象	67 (68.4)	67 (67.7)	69 (71.1)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	11 (11.2)	19 (19.2)	17 (17.5)
胃腸炎	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (5.2)
神経系障害			
頭痛	19 (19.4)	14 (14.1)	19 (19.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位紅斑	4 (4.1)	4 (4.0)	5 (5.2)
疲労	2 (2.0)	2 (2.0)	6 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	4 (4.1)	5 (5.1)	2 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症			
ワクチン接種合併症	6 (6.1)	1 (1.0)	2 (2.1)
胃腸障害			
悪心	0	6 (6.1)	3 (3.1)

MedDRA ver.24.0
例数 (%)

試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群でアナフィラキシー反応、EU 承認品群で腹痛、米国承認品群で脳血管発作が各 1 例認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、日本人集団における有害事象は、本剤群 4/7 例（57.1%）、EU 承認品群 4/7 例（57.1%）及び米国承認品群 4/6 例（66.7%）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、ワクチン接種合併症（本剤群 2 例、EU 承認品群 0 例、米国承認品群 0 例）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 2/7 例（28.6%：注射部位紅斑、注射部位内出血各 1 例）、EU 承認品群 3/7 例（42.9%：注射部位紅斑/蕁麻疹、注射部位そう痒感、悪心/頭痛各 1 例）及び米国承認品群 3/6 例（50.0%：注射部位紅斑、下痢、発疹各 1 例）に認められた。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、試験期間中のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 36/98 例（36.7%）、EU 承認品群 59/99 例（59.6%）、米国承認品群 52/97 例（53.6%）であり、中和抗体が陽性であった被験者は本剤群 12/98 例（12.2%）、EU 承認品群 25/99 例（25.3%）、米国承認品群 28/97 例（28.9%）であった。

7.2.2 尋常性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: AVT04-GL-301 試験<2021年6月～2022年5月>)

中等症又は重症²⁾の尋常性乾癬患者(目標症例数 528 例(本剤群 176 例、先行バイオ医薬品群 352 例)、そのうち体重 100 kg 以下は 462 例(本剤群 154 例、先行バイオ医薬品群 308 例)³⁾)を対象に、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海外 4 カ国 30 施設で実施された。

本試験では、本剤群又は先行バイオ医薬品群を 1 : 2 の比で、生物製剤の治療歴の有無及び体重区分(80 kg 以下、80 kg 超 100 kg 以下、100 kg 超)を割付因子とした層別割付が行われた。また、本試験はステージ 1 (投与開始～16 週時)及びステージ 2 (16～52 週時)から構成されており、ステージ 1 の先行バイオ医薬品群では、ステージ 2 で本剤へ切り替える群(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がされた。

用法・用量について、本剤又は先行バイオ医薬品をベースライン時の体重が 100 kg 以下の被験者では 45 mg、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者では 90 mg を、初回投与及び 4 週時に投与後、12 週間に 1 回皮下投与することとされた⁴⁾。

無作為化され治験薬の投与を受けた 581 例(本剤群 194 例、先行バイオ医薬品群 387 例)が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。581 例のうち、治験を中止した 6 例(本剤群 1 例(治験担当医師の判断)、先行バイオ医薬品群 5 例(有害事象 2 例、同意撤回 2 例、追跡不能 1 例))を除く 575 例(本剤群 193 例、先行バイオ医薬品群 382 例)がステージ 1 を完了した。575 例のうち、有害事象により治験を中止した先行バイオ医薬品群の 1 例を除く 574 例(本剤群 193 例、先行バイオ医薬品群 381 例)がステージ 2 に移行し、先行バイオ医薬品群 381 例のうち、192 例に本剤(先行バイオ医薬品-本剤群)、189 例に先行バイオ医薬品(先行バイオ医薬品継続群)が投与された。先行バイオ医薬品群の 4 例(12 週時までに治験中止 1 例、有害事象のため 12 週時来院しなかった 2 例、誤った用量を投与 1 例)を除く 577 例(本剤群 194 例、先行バイオ医薬品群 383 例)が PPS とされた。

本邦においては、ベースラインの体重 100 kg 以下の PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた⁵⁾。

ベースラインの体重 100 kg 以下の集団について、無作為化され治験薬が投与された 491 例(本剤群 164 例、先行バイオ医薬品群 327 例)がベースラインの体重 100 kg 以下の ITT 集団とされ、先行バイオ医薬品群の 3 例を除く 488 例(本剤群 164 例、先行バイオ医薬品群 324 例)がベースラインの体重 100 kg 以下の PPS とされた。なお、ベースラインの体重 100 kg 以下の ITT 集団のうち 485 例(本剤群 163 例、先行バイオ医薬品群 322 例)がステージ 1 を完了した。484 例(本剤群 163 例、先行バイオ医薬品

²⁾ スクリーニング及びベースライン時点で体表面積に占める乾癬病変の割合が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、治験責任医師等による sPGA が 3 以上の患者

³⁾ 主要評価項目である PASI スコアのベースラインからの改善率の期待群間差を 2.5%、各投与群の標準偏差の想定値を 27.04%と仮定し、同等性許容域を±15%としたとき、有意水準両側 5%、1:2 の割付比の下、検出力が 99.5%確保できる例数として体重 100 kg 以下の目標症例数は 462 例と設定された。

⁴⁾ 28 週時にベースラインと比較して PASI の改善率が 50%未満の場合には無効例とされ、28 週時の治験薬投与は行われず、治験を中止することとされたが、該当する被験者は認められなかった。

⁵⁾ 当初の試験計画では、推奨用量が 45 mg である 100 kg 以下の被験者のみを対象としていたが、米国規制当局の要請により、推奨用量が 90 mg である 100 kg 超の被験者も組み入れることとなった。本邦では当初の試験計画に基づき 100 kg 以下の集団を主要な有効性評価対象集団とした。

群 321 例) がステージ 2 に移行し、先行バイオ医薬品群のうち 161 例に本剤 (先行バイオ医薬品-本剤群)、160 例に先行バイオ医薬品 (先行バイオ医薬品継続群) が投与された。

有効性について、主要評価項目はベースラインから 12 週時までの PASI スコアの改善率とされた。ベースラインの体重 100 kg 以下の PPS において、PASI スコアのベースラインからの改善率の群間差の 95%信頼区間は事前に設定した同等性許容域 (-15~15%) の範囲内であった。全集団の PPS においても、改善率の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定した同等性許容域 (-15~15%) の範囲内であった (表 10)。

表 10 12 週時の PASI スコアのベースラインからの改善率 (PPS)

	体重 100 kg 以下		全集団	
	本剤群 (164 例)	先行バイオ医薬品群 (324 例)	本剤群 (194 例)	先行バイオ医薬品群 (383 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	21.55±7.965	21.98±7.682	22.05±8.133	22.24±7.541
ベースラインからの改善率 (%) (最小二乗平均値±標準誤差)	86.9±1.91	86.8±1.64	87.3±1.73	86.8±1.49
群間差 [95%信頼区間] (%) *	0.1 [-3.25, 3.43]		0.4 [-2.63, 3.50]	

*: 投与群、生物製剤の治療歴を因子、ベースライン時の PASI スコア及び体重を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、全集団における 16 週時までの主な有害事象は表 11 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 10/194 例 (5.2%)、先行バイオ医薬品群で 37/387 例 (9.6%) に認められた。いずれかの群で 1%以上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、上気道感染 (本剤群で 3/194 例 (1.5%)、先行バイオ医薬品群で 7/387 例 (1.8%)、以下同順)、上咽頭炎 (2/194 例 (1.0%)、3/387 (0.8%))、注射部位反応 (2/194 例 (1.0%)、9/387 例 (2.3%)) であった。

表 11 16 週時までに 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

器官区分・事象名	本剤群 (194 例)	先行バイオ医薬品群 (387 例)
全有害事象	67 (34.5)	130 (33.6)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	8 (4.1)	17 (4.4)
上気道感染	9 (4.6)	14 (3.6)
COVID-19	7 (3.6)	9 (2.3)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.6)	8 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.5)	8 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	2 (1.0)	9 (2.3)

MedDRA ver.25.1
例数 (%)

16 週時までに死亡は認められなかった。

16 週時までに、重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群で 7 例に認められ、事象の内訳は圧迫骨折、四肢骨折、下肢骨折、遠隔転移を伴う膵癌/腸閉塞/胆嚢破裂/心房細動、唾液腺新生物、椎間板障害及び動脈硬化症であった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

16 週時までに投与中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群で 3 例に認められ、事象の内訳は肝酵素上昇、遠隔転移を伴う膵癌、唾液腺新生物であった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

16 週時以降における主な有害事象はそれぞれ表 12 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤継続群で 0/193 例 (0%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 6/192 例 (3.1%)、先行バイオ医薬品継続群で 7/189 例 (3.7%) に認められた。いずれかの群で 1%以上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、COVID-19 (本剤継続群 0/193 例 (0%)、先行バイオ医薬品-本剤群 2/192 例 (1.0%)、先行バイオ医薬品継続群 0/189 例 (0%)、以下同順)、注射部位反応 (0/193 例 (0%)、1/192 例 (0.5%)、2/189 例 (1.1%))、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (0/193 例 (0%)、0/192 例 (0%)、2/189 例 (1.1%)) であった。

表 12 16 週時以降において 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

器官区分・事象名	本剤継続群 (193 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (192 例)	先行バイオ医薬品継続群 (189 例)
全有害事象	47 (24.4)	61 (31.8)	64 (33.9)
感染症および寄生虫症			
COVID-19	6 (3.1)	10 (5.2)	10 (5.3)
上咽頭炎	7 (3.6)	5 (2.6)	7 (3.7)
上気道感染	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (2.6)
神経系障害			
坐骨神経痛	5 (2.6)	0	0
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	6 (3.1)	4 (2.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	3 (1.6)	5 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	3 (1.6)	5 (2.6)
結核菌群検査陽性	2 (1.0)	3 (1.6)	5 (2.6)

MedDRA ver.25.1

例数 (%)

16 週時以降に死亡は認められなかった。

16 週時以降における重篤な有害事象は、本剤継続群で 1 例 (椎間板突出)、先行バイオ医薬品-本剤群で 1 例 (下気道感染)、先行バイオ医薬品継続群で 2 例 (ビタミン B12 欠乏性貧血及び耳硬化症) に認められた。いずれの事象も治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

16 週時以降において投与中止に至った有害事象は、本剤継続群で 1 例 (結核菌群検査陽性)、先行バイオ医薬品-本剤群で 3 例 (結核菌群検査陽性、肝酵素上昇及び非確定的結核菌検査各 1 例)、先行バイオ医薬品継続群で 5 例 (結核菌群検査陽性 2 例、結核 2 例、HIV 感染/梅毒 1 例) に認められた。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

免疫原性について、試験期間中のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤継続群 74/191 例 (38.7%)、先行バイオ医薬品-本剤群 118/184 例 (64.1%)、先行バイオ医薬品継続群 107/184 例 (58.2%) であり、中和抗体が陽性であった被験者は、本剤群 24/191 例 (12.6%)、先行バイオ医薬品-本剤群 43/184 例 (23.4%)、先行バイオ医薬品継続群 30 例/184 例 (16.3%) 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

申請者は、AVT04-GL-101 試験において、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} のうち、EU 承認品に対する本剤の AUC_{0-inf} が事前に設定した同等性許容域 (80~125%) を満たさなかったこと (表 6) について、AVT04-GL-101 試験に使用した EU 承認品のタンパク質含量は、本剤及び米国承認品のタンパク質含量に対して、それぞれ [] 及び [] 低かったことが要因である旨を説明している。その上で申請者は、以下の点等から本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されていると説明している。

- ウステキヌマブは標的介在性の薬物消失を示すことから (Pharmaceutics 2021; 13: 1587)、 AUC_{0-inf} を消失速度定数に基づき外挿して算出する際にばらつきが生じ、真の曝露量が過大評価される可能性がある。一方で消失速度定数に基づく外挿を必要としない AUC_{0-t} において、AVT04-GL-101 試験の幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間は事前に規定した同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。
- 感度分析として PK パラメータをタンパク質含量で補正した結果、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間はいずれも事前に規定した同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。

機構は、AVT04-GL-101 試験の主要評価項目が事前に設定した同等性許容域を満たさなかったものの、上記の申請者の説明に加え、本剤と先行バイオ医薬品では PK に影響を及ぼす品質特性の差は認められていなかったことも踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されているとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、AVT04-GL-301 試験の①対象疾患、②主要評価項目、③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

以下の理由より、本剤と先行バイオ医薬品の臨床的有効性及び安全性を比較するためには、尋常性乾癬が最も感度が高い疾患と考える。

- 先行バイオ医薬品が有するすべての適応症を対象とした臨床試験 (Lancet 2008; 371: 1665-74、Lancet 2008; 371: 1675-84、Lancet 2013; 382: 780-89、Intest Res 2017; 15: 475-86、J Crohn's and Colitis 2017; 1258-66、N Engl J Med 2019; 381: 1201-14) において、プラセボで調整した奏効率が最も高いのは尋常性乾癬であること。
- 尋常性乾癬以外の疾患ではメトトレキサート等の併用薬が使用されるが、尋常性乾癬の治療では単剤療法として本剤が投与されることから、異なる治療による有害事象及び免疫抑制作用を避けることができ、免疫原性を含む安全性の評価において最も感度が高いこと。

② 主要評価項目

ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率は、効果-時間曲線が急勾配である部分に相当し、尋常性乾癬に対する先行バイオ医薬品の主要な第Ⅲ相試験 (Lancet 2008; 371: 1665-74、Lancet 2008;

371: 1675-84) において有効性評価項目として使用されていたことから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性を比較するために感度の高い主要評価項目であると考えられる。

③ 同等性許容域

尋常性乾癬患者を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験 (Lancet 2008; 371: 1665-74、Lancet 2008; 371: 1675-84) のメタアナリシスの結果、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 45 mg とプラセボの差は 70.7% (95% 信頼区間 69.1%~72.3%) であったことが示されている。ウステキヌマブの治療効果を保守的に 95% 信頼区間の下限を用いて推定した場合、同等性の 15% のマージンは先行バイオ医薬品の効果の 78.3% を保持すると予測されることから、投与群間の比較において臨床的に意味のある差を検出できる同等性許容域として、-15~15% と設定した。

機構は、対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域に関する申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

AVT04-GL-301 試験の有効性の主たる評価は、本邦では体重 100 kg 以下の集団の PPS におけるベースラインから 12 週時の PASI スコアの改善率とされ、PASI スコア改善率の 95% 信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった。また、全集団の PPS についても、12 週時の PASI スコア改善率の 95% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲内であった (表 10)。

さらに、感度分析として、ITT 集団に対する評価も実施され、同様の結果が得られた (表 13)。

表 13 12 週時の PASI スコアのベースラインからの改善率 (ITT 集団、LOCF)

	体重 100 kg 以下		全集団	
	本剤群 (164 例)	先行バイオ医薬品群 (327 例)	本剤群 (194 例)	先行バイオ医薬品群 (387 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	21.55±7.965	21.92±7.671	22.05±8.133	22.22±7.549
ベースラインからの改善率 (%) (最小二乗平均値±標準誤差) *	87.0±1.92	86.6±1.66	87.3±1.75	86.6±1.50
群間差 [95% 信頼区間] (%) *	0.4 [-2.94, 3.78]		0.7 [-2.39, 3.78]	

*: 投与群、生物製剤の治療歴を因子、ベースライン時の PASI スコア及び体重を共変量とした共分散分析モデル

副次評価項目については、以下のとおりであった。

体重 100 kg 以下及び全集団の ITT 集団における、PASI スコアの改善率のベースラインから 16 週時までの経時的推移は図 2 及び 3 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で特段の差異は認められなかった。

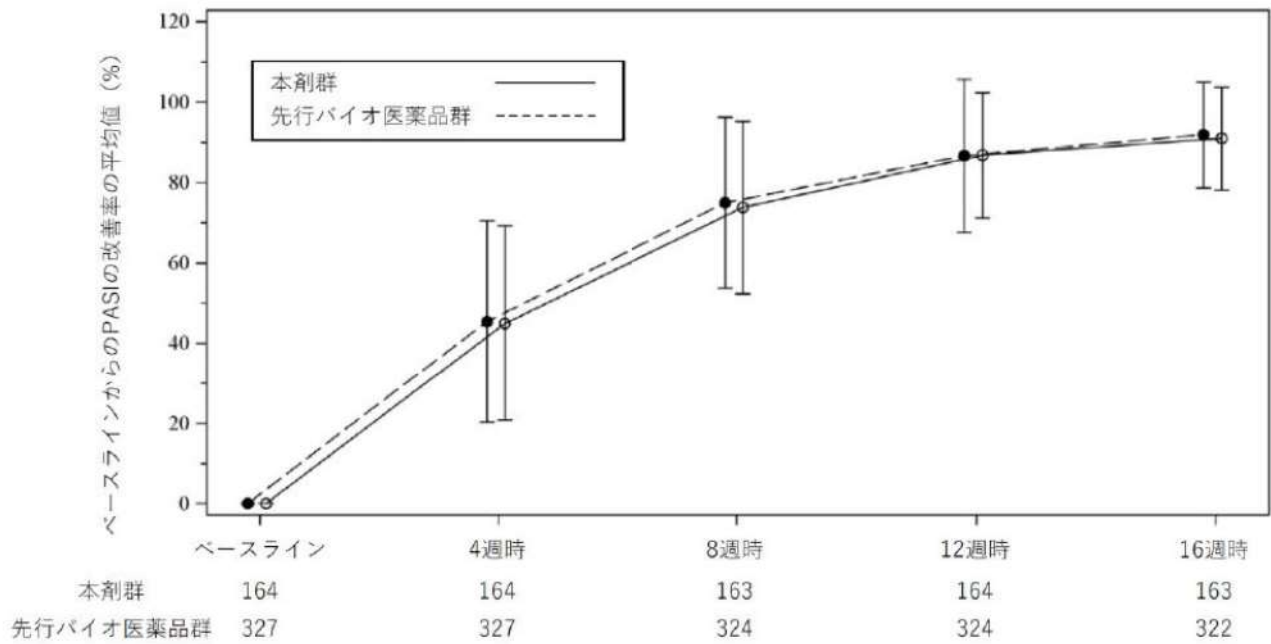


図2 ベースラインから16週時までのPASIスコアの改善率の推移（平均値±標準偏差：体重100kg以下のITT集団）

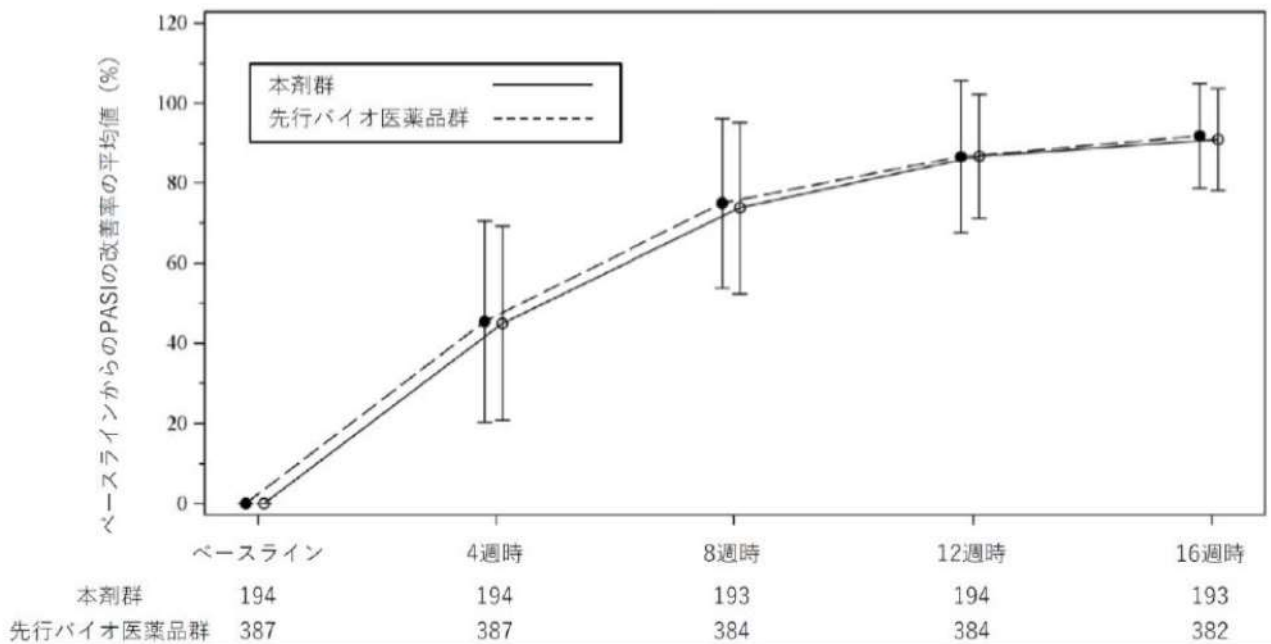


図3 ベースラインから16週時までのPASIスコアの改善率の推移（平均値±標準偏差：全集団、ITT集団）

AVT04-GL-301試験におけるPASI50、PASI75、PASI90及びPASI100の推移は表14のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で特段の差異は認められなかった。

表14 PASI50、PASI75、PASI90及びPASI100の推移（100kg以下のITT集団、LOCF）

評価項目		本剤群	先行バイオ医薬品群
4週	PASI50	69/164 (42.1)	142/327 (43.4)
	PASI75	19/164 (11.6)	43/327 (13.1)
	PASI90	4/164 (2.4)	15/327 (4.6)
	PASI100	2/164 (1.2)	4/327 (1.2)
8週	PASI50	139/163 (85.3)	283/324 (87.3)

	PASI75	87/163 (53.4)	187/324 (57.7)	
	PASI90	39/163 (23.9)	93/324 (28.7)	
	PASI100	22/163 (13.5)	43/324 (13.3)	
12 週	PASI50	156/164 (95.1)	308/324 (95.1)	
	PASI75	134/164 (81.7)	271/324 (83.6)	
	PASI90	88/164 (53.7)	189/324 (58.3)	
	PASI100	45/164 (27.4)	96/324 (29.6)	
		本剤継続群	先行バイオ医薬品-本剤群	先行バイオ医薬品継続群
16 週	PASI50	159/161 (98.8)	155/156 (99.4)	152/155 (98.1)
	PASI75	141/161 (87.6)	148/156 (94.9)	138/155 (89.0)
	PASI90	112/161 (69.6)	118/156 (75.6)	117/155 (75.5)
	PASI100	57/161 (35.4)	57/156 (36.5)	53/155 (34.2)
28 週	PASI50	161/161 (100)	156/156 (100)	155/155 (100)
	PASI75	153/161 (95.0)	155/156 (99.4)	146/155 (94.2)
	PASI90	131/161 (81.4)	129/156 (82.7)	124/155 (80.0)
	PASI100	67/161 (41.6)	61/156 (39.1)	66/155 (42.6)
40 週	PASI50	160/161 (99.4)	152/152 (100)	151/152 (99.3)
	PASI75	155/161 (96.3)	151/152 (99.3)	148/152 (97.4)
	PASI90	128/161 (79.5)	130/152 (85.5)	128/152 (84.2)
	PASI100	69/161 (42.9)	78/152 (51.3)	74/152 (48.7)
52 週	PASI50	155/156 (99.4)	151/151 (100)	149/151 (98.7)
	PASI75	151/156 (96.8)	150/151 (99.3)	146/151 (96.7)
	PASI90	127/156 (81.4)	130/151 (86.1)	128/151 (84.8)
	PASI100	83/156 (53.2)	84/151 (55.6)	77/151 (51.0)

該当例数/評価対象例数 (%)

治験責任医師等による sPGA で消失 (0) 又はほぼ消失 (1) を達成した被験者割合の推移は表 15 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で特段の差異は認められなかった。

表 15 sPGA で消失又はほぼ消失を達成した被験者割合の推移 (体重 100 kg 以下の ITT 集団)

	本剤群	先行バイオ医薬品群	
4 週	35/164 (21.3)	68/327 (20.8)	
8 週	105/163 (64.4)	214/324 (66.0)	
12 週	128/164 (78.0)	266/324 (82.1)	
	本剤継続群	先行バイオ医薬品-本剤群	先行バイオ医薬品継続群
16 週	136/161 (84.5)	141/156 (90.4)	131/155 (84.5)
28 週	142/161 (88.2)	141/156 (90.4)	136/155 (87.7)
40 週	138/161 (85.7)	142/152 (93.4)	131/152 (86.2)
52 週	136/156 (87.2)	139/151 (92.1)	132/151 (87.4)

該当例数/評価対象例数 (%)

機構は、以上の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性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。

AVT04-GL-301 試験（16 週時まで）の有害事象の概要は表 16 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った。先行バイオ医薬品の審査時に重要な有害事象とされた事象についても、投与群間で特段の差異は認められなかった。

表 16 有害事象の発現状況（AVT04-GL-301 試験（16 週時まで）：安全性解析対象集団）

	本剤群（194 例）	先行バイオ医薬品群（387 例）
全有害事象	67 (34.5)	130 (33.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	10 (5.2)	37 (9.6)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	7 (1.8)
投与中止に至った有害事象	0	3 (0.8)
重度の有害事象	2 (1.0)	6 (1.6)
SOC「感染症および寄生虫症」	33 (17.0)	56 (14.5)
SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」	0	2 (0.5)
SOC「心臓障害」	1 (0.5)	2 (0.5)
SOC「血管障害」	2 (1.0)	10 (2.6)
SOC「免疫系障害」	0	0
SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」	4 (2.1)	13 (3.4)
喘息（PT「呼吸困難」又は「喘息」）	0	0
乾癬（LLT「乾癬増悪」）	0	1 (0.3)

例数 (%)

MedDRA ver.25.1

長期投与時の安全性について、AVT04-GL-301 試験（16 週時以降）における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであった。本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の有害事象の発現状況に明確な差異はなく、本剤と先行バイオ医薬品の切替えに伴う有害事象の発現状況についても差異は認められなかった。

表 17 有害事象の発現状況 (AVT04-GL-301 試験 (16 週時以降) : 安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (193 例)	先行バイオ医薬品 - 本剤群 (192 例)	先行バイオ医薬品 継続群 (189 例)
全有害事象	47 (24.4)	61 (31.8)	64 (33.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	6 (3.1)	7 (3.7)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	3 (1.6)	5 (2.6)
重度の有害事象	4 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)
SOC「感染症および寄生虫症」	18 (9.3)	22 (11.5)	28 (14.8)
SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」	0	1 (0.5)	0
SOC「心臓障害」	0	0	1 (0.5)
SOC「血管障害」	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.1)
SOC「免疫系障害」	0	0	0
SOC「一般・全身障害および投与部位の状 態」	1 (0.5)	3 (1.6)	5 (2.6)
喘息 (PT「呼吸困難」又は「喘息」)	0	1 (0.5)	0
乾癬 (LLT「乾癬増悪」)	0	0	1 (0.5)

例数 (%)

MedDRA ver.25.1

以上を踏まえ、本剤群と先行バイオ医薬品群の安全性のプロファイルに明確な違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性に先行バイオ医薬品と比較して新たな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 (AVT04-GL-101 試験及び AVT04-GL-301 試験) から、抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合は、本剤では先行バイオ医薬品に比較して高くなる傾向は認めず (7.2.1 及び 7.2.2 参照)、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとはいえないことから、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬」であり、各効能・効果における用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、臨床試験では関節症性乾癬における有効性の同等性評価は実施していないが、以下の点等を考慮すると、本剤は関節症性乾癬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、安全性プロファイルについても差異がないと考えられることから、本剤について申請効能・効果及び用法・用量を取得することが可能と考える旨を説明している。

- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬のいずれの疾患においても、病変部位における IL-12 及び IL-23 の異常発現、並びにこれに伴う CD4 陽性 T 細胞のヘルパー T 細胞 1 (Th1) 及びヘルパー T 細胞 17 (Th17) への分化誘導が病態形成に深く関与していること (日皮会誌 2022; 132: 2271-96、日皮会誌 2019; 129: 2675-733、Lancet 2013; 382: 780-89)

- ウステキヌマブの作用機序は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬のいずれの疾患においても、IL-12 及び IL-23 の p40 と免疫細胞表面に発現する IL-12Rβ1 受容体タンパク質との結合を阻止して、IL-12 及び IL-23 の生物活性を阻害することであること (Expert Opin Biol Ther 2010; 10: 587-604)。
- 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。
- AVT04-GL-101 試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の PK が同等であると説明されていること。
- AVT04-GL-301 試験において、尋常性乾癬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、安全性について明らかな差異はないことが確認されていること。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験の結果において、尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者での安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないこと (Drug Safety 2019; 42: 751-68)。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(令和2年2月4日付け薬生薬審発0204第1号)に基づき、申請のとおり効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、申請効能・効果(尋常性乾癬、関節症性乾癬)のうち、尋常性乾癬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、関節症性乾癬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。

AVT04-GL-301 試験の対象である尋常性乾癬以外に本剤の投与経験はないものの、以下の点を踏まえると、関節症性乾癬において、製造販売後調査等により臨床使用実態下における本剤の安全性に係る情報を収集する必要はないと考える。

- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬は、いずれも IL-12 及び IL-23 の異常発現が病態形成に深く関与しており、ウステキヌマブは IL-12 及び IL-23 の生物活性を阻害することが確認されていること。
- AVT04-GL-301 試験の結果より、尋常性乾癬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ていないこと。
- 先行バイオ医薬品で実施された臨床試験成績を踏まえると、申請効能・効果のうち、本剤の臨床試験が実施されていない効能・効果において、尋常性乾癬患者と比較して特段の安全性上の懸念がないこと。

機構は、申請者の説明に加え、以下の点を勘案すると、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。

- 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こと。
- 本邦における関節症性乾癬の患者は少数であることから、関節症性乾癬に対するウステキヌマブの使用例がごく限られていること。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、ステララーラ皮下注 45 mg シリンジを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年7月7日

申請品目

[販売名] ウステキヌマブ BS 皮下注 45 mg シリンジ「F」
[一般名] ウステキヌマブ (遺伝子組換え) [ウステキヌマブ後続1]⁶⁾
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和4年10月14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・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した薬物動態、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18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。

表18 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">重篤な過敏反応重篤な感染症結核間質性肺炎	<ul style="list-style-type: none">悪性腫瘍心血管系事象膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現免疫原性	<ul style="list-style-type: none">該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">該当なし		

⁶⁾ 「医薬品の一般名について」(令和5年7月5日付け薬生薬審発0705第1号)により一般名が定められた。

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。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]

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬

[用法・用量]

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続1〕として1回45 mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90 mgを投与することができる。

[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
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CD	Cluster of differentiation	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EU 承認品	—	EUで承認されているウステキヌマブ製剤の先行バイオ医薬品 (Stelara)
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
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 (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物医薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について (平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G

略語	英語	日本語
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-Treat	—
kel	Terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数
LLT	Lowest level terms	下層語
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積重症度指数
PASI50、PASI75、PASI90、PASI100	—	ベースラインからのPASIスコアの減少率がそれぞれ50%以上、75%以上、90%以上、100%の被験者の割合
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Postproduction cell bank	ポストプロダクションセルバンク
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred terms	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SOC	System organ class	器官別大分類
sPGA	Static physician's global assessment	静的全般評価
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	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
ウステキヌマブ	—	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているウステキヌマブ製剤の先行バイオ医薬品（ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ）
米国承認品	—	米国で承認されているウステキヌマブ製剤の先行バイオ医薬品（Stelara）
本剤	—	ウステキヌマブ BS 皮下注 45 mg シリンジ「F」
本薬	—	ウステキヌマブ（遺伝子組換え） [ウステキヌマブ後続○]