

審査報告書

令和 6 年 11 月 20 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「YD」
[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 2〕¹⁾
[申 請 者] 株式会社陽進堂
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 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 2〕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 2〕（以下、ウステキヌマブ後続 2）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 2 は、Sp2/0 細胞により産生される。ウステキヌマブ後続 2 は、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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 2] (Ustekinumab Biosimilar 2) is a recombinant anti-p40 subunit of interleukin-12 (IL-12) and IL-23 monoclonal antibody derived from human IgG1. Ustekinumab Biosimilar 2 is produced in Sp2/0 cells. Ustekinumab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

¹⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和 6 年 10 月 11 日付け医薬品審発 1011 第 1 号）により一般名が定められた。

[構 造]

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT TYWLGWVRQM PGKGLDWIGI	50
MSPVDSDIRY SPSFQGQVTM SVDKSITTAY LQWNSLKASD TAMYICARRR	100
PGQGYFDFWG QGTLTVTVSSS STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV 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 RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPYTFGQ	100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN RGEN	214

鎖内ジスルフィド結合：実線

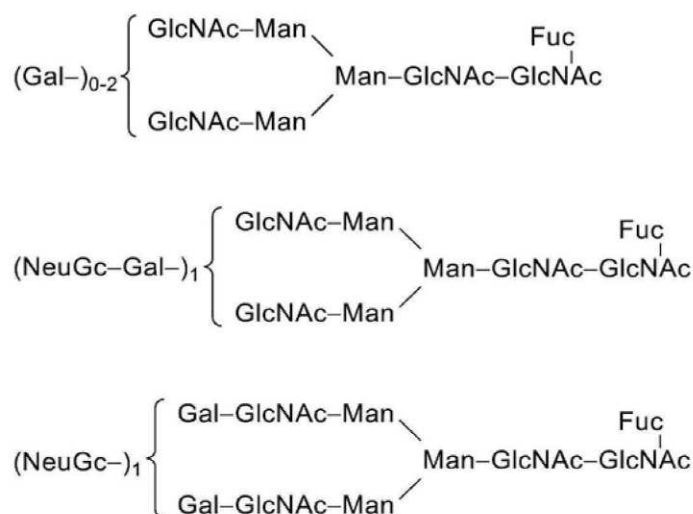
鎖間ジスルフィド結合：H 鎖 C222—L 鎖 C214、H 鎖 C228—H 鎖 C228、H 鎖 C231—H 鎖 C231

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 : $\text{C}_{6482}\text{H}_{10004}\text{N}_{1712}\text{O}_{2016}\text{S}_{46}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 $\text{C}_{2207}\text{H}_{3410}\text{N}_{582}\text{O}_{671}\text{S}_{17}$

L鎖 $\text{C}_{1034}\text{H}_{1596}\text{N}_{274}\text{O}_{337}\text{S}_6$

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、乾癬性関節炎

[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2〕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

令和 6 年 9 月 24 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「YD」
[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] 株式会社陽進堂
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 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、乾癬性関節炎

[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	8
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書面調査結果及び機構の判断	23
9. 総合評価	23

[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²⁾」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³⁾。

本剤は、Biocon Biologics UK 社（インド）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 Biocon Biologics UK 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、乾癬性関節炎」を効能・効果として申請に至った。2024 年 7 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、種培養 1～4、拡大培養 1～2、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルスろ過、UF/DF 及び原薬処方調製・充填・凍結・試験・保管工程からなる。

重要工程は、種培養 4、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルスろ過、UF/DF 及び原薬処方調製・充填・凍結・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⁾ 「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け医薬薬審発 1222 号第 5 号・医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、「乾癬性関節炎」に改められた。

³⁾ 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。

2.1.3 外来性感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の原料等は使用されていない。

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、透過型電子顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、無菌試験、マウス微小ウイルス試験及び *in vitro* 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感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対する透過型電子顕微鏡観察及び無菌試験以外の試験は、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	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥ 22.30	≥ 12.59	≥ 22.62	≥ 18.29

*: 1 未満のため、総ウイルスクリアランス指数算出には用いられていない。

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、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	タンパク質含量、分子量、サイズバリエーション、脱グリコシル化体、電荷バリエーション、疎水性バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	p40 結合活性、IL-12 結合活性、IL-23 結合活性
	FcRn 結合親和性
	IL-12 中和活性、IL-23 中和活性
	ADCC 活性、CDC 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。

- IL-12 中和活性は、IL-12 存在下で ■■■■■ 細胞株を用いて ■■■■■ を評価

すること及び[]を用いて IL-12 の添加によって産生される [] を評価することにより確認された。

- IL-23 中和活性は、IL-23 存在下で [] 細胞株を用いて [] を評価することにより確認された。
- ADCC 活性は、[] 細胞を標的細胞、[] 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 [] が目的物質関連物質とされた。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

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D*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。HCP 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（ペプチドマップ及び cIEF）、浸透圧、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（SEC、cIEF、CE-SDS〔還元及び非還元〕及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度試験、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	5	-40±5℃	24 カ月*	[] を内層とする多層構造のプラスチック製バッグ
	申請製法	3		12 カ月*	
加速試験	申請前製法	6	5±3℃	6 カ月	
	申請製法	3			
苛酷試験	申請前製法	3	25±2℃/ 60±5%RH	3 カ月	
	申請製法	3			

*：[] 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、[] の増加、[] における類縁物質A* [] の増加傾向、[] における [] の増加傾向及び [] の減少傾向、[] における類縁物質B* [] の増加傾向、並びに [] の増加が認められた。

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、 $-40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 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 を充填した製剤に、投与後の針刺し事故を防止する装置が装着されている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、精製白糖、ポリソルベート 80、塩酸、水酸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

製剤の製造工程は、原薬の融解、原薬の攪拌、ブレろ過、無菌ろ過、充填、ラベリング・組立て・包装及び試験・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

製剤の製造工程の開発過程において、製造方法の変更は行われていない。

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（SEC、cIEF 及び CE-SDS [還元及び非還元]）、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。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	5 ^{*1}	5±3℃	24 カ月 ^{*3}	針付きガラス製シリンジ及び ヒューズ プラ ンジャーstopper
	3 ^{*2}		9 カ月 ^{*4}	
加速試験	6 ^{*1}	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	3 ^{*2}			
苛酷試験	2 ^{*1}	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
	3 ^{*2}			
光安定性	1 ^{*2}	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		

*1：申請前製法で製造された原薬を用いて製造された製剤

*2：申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤

*3：[] カ月まで安定性試験継続中

*4：[] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[]における類縁物質A*[]の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[]における類縁物質A* []の増加傾向、[]における []の増加傾向並びに []及び []の減少傾向、並びに []における類縁物質B* []の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなるとともに、 []の減少傾向が認められた。

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、製剤の有効期間は、針付きガラス製シリンジ及び []ブランジャーストッパーを用い、紙箱で遮光下、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、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原薬及び製剤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：エンドトキシン、バイオバーデン、 []、含量、性状、色、澄明性、pH、浸透圧、 []、等電点、不純物B*、不純物D*、不純物C*、HCP、宿主細胞由来DNA、不純物A*、 []

[]、類縁物質B*、 []

製剤の CQA：エンドトキシン、無菌、容器完全性、採取容量、含量、性状、色、澄明性、pH、浸透圧、不溶性異物、不溶性微粒子、 []、等電点、 []

[]、類縁物質B* []

• 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なされた。

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 に示した評価項目に加え、吸光係数、ジスルフィド結合、遊離システイン、翻訳後修飾（C 末端リシン付加体、脱アミド化体、酸化体、N 末端ピログルタミン酸化体、糖化体）、FcγR 結合親和性（FcγR I a・II a・II b・III a（V158 及び F158）・III b）、C1q 結合活性、IL-6 結合活性、IL-10 結合活性及び受容体結合型 IL-12/IL-23 結合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。比較試験の結果、N 結合型糖鎖プロファイル、[]、電荷バリエーション、酸化体、糖化体、[]及び FcγR III a（V158 及び F158）・FcγR III b 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本剤と先行バイオ医薬品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、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。

- N 結合型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 [] の高値、[] の低値が認められた。また、CE-SDS（還元）において、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、わずかに [] が高値であった。糖鎖の差異に起因して本剤は先行バイオ医薬品と比較して、FcγR III a（V158 及び F158）・FcγR III b 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ないこと、本剤及び先行バイオ医薬品いずれも [] の含有量は低いこと等から、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。
- 電荷バリエーションについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、cIEF 及び IEX における [] の割合が低かった。当該差異は [] 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、PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 酸化体について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、翻訳後修飾の評価においてメチオニン酸化体の高値が認められた。酸化割合に差異が認められたメチオニン残基は非 CDR 領域であること等から、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。
- 糖化体について、翻訳後修飾の評価において本剤では先行バイオ医薬品で認められなかった糖化体が検出されたが、糖化体の量はわずかであり、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、わずかに高値を示したが、[] 等の他の生物活性試験では差は認められておらず、本剤の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（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、2.4 に示した評価項目（表 2 の生物学的性質に関する項目並びに FcγR 結合親和性、C1q 結合活性、IL-6 結合活性、IL-10 結合活性及び受容体結合型 IL-12/IL-23 結合活性）について比較検討が実施され、XXXXXXXXXX、FcγRⅢa（V158 及び F158）及び FcγRⅢb 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 試験成績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成績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 及び臨床的有效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. 臨床的有效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。BM12H-NHV-01-G-01 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、BM12H-PSO-03-G-02 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。

なお、先行バイオ医薬品として、BM12H-NHV-01-G-01 試験では EU 承認品及び米国承認品が、BM12H-PSO-03-G-02 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	用法・用量の概略
評価	海外	BM12H-NHV-01-G-01 試験	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 45 mg を単回皮下投与
評価	海外	BM12H-PSO-03-G-02 試験	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		本剤又は先行バイオ医薬品 45 mg 又は 90 mg を 0、4、16、28 及び 40 週時に皮下投与

7.1 分析法

血清中ウステキヌマブ濃度は ECL 法（定量下限：8.00 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：0.839 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（CTD5.3.3.1：BM12H-NHV-01-G-01 試験＜2022 年 4 月～2023 年 3 月＞）

健康被験者（目標被験者数 258 例（各群 86 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を単回皮下投与したときの PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 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 258 例（本剤群 86 例、EU 承認品群 85 例、米国承認品群 87 例）に治験薬が投与され、このうち日本人被験者は 39 例であった。全例が安全性解析対象集団とされ、255 例（本剤群 86 例、EU 承認品群 84 例、米国承認品群 85 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〔90%信頼区間〕は表 6 に示すとおりであり、いずれも事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

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}	1.0787	[0.9959, 1.1685]
		AUC_{0-t}	1.0721	[0.9941, 1.1563]
		C_{max}	0.9736	[0.9136, 1.0376]
本剤	米国承認品	AUC_{0-inf}	1.0783	[0.9975, 1.1657]
		AUC_{0-t}	1.0730	[0.9967, 1.1551]
		C_{max}	1.0085	[0.9478, 1.0732]
米国承認品	EU 承認品	AUC_{0-inf}	1.0036	[0.9223, 1.0921]
		AUC_{0-t}	1.0013	[0.9242, 1.0850]
		C_{max}	0.9619	[0.9012, 1.0267]

*：投与群を固定効果、性別、民族、体重及び医療機関を共変量とする対数スケールによる共分散分析モデルにより解析した。

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} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} [*] (day)	t _{1/2} (day)	k _{el} (1/day)	CL/F (L/day)	V _d /F (L)
本剤	86	200±60.4	190±53.0	4.62 ±1.19	8.99 (2.97, 21.1)	23.4 ±6.4	0.0365 ±0.0	0.247 ±0.1	7.78 ±2.1
EU 承認品	84	185±69.8	177±61.3	4.67 ±1.27	8.96 (3.00, 21.1)	21.5 ±6.3	0.0358 ±0.0	0.278 ±0.1	7.90 ±1.9
米国承認品	85	185±57.6	176±52.4	4.54 ±1.39	8.97 (0.500, 21.0)	22.5 ±6.6	0.0350 ±0.0	0.275 ±0.1	8.21 ±2.4

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

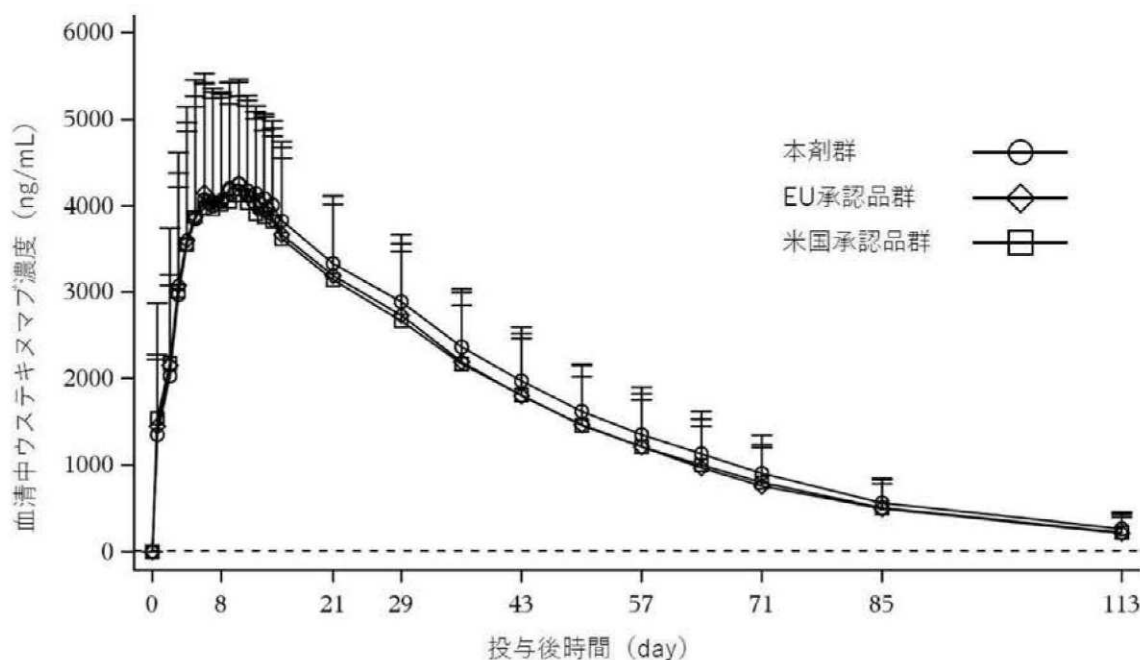


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差：PK 解析対象集団）

さらに、日本人集団（本剤群 13 例、EU 承認品群 13 例、米国承認品群 13 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 0.80～1.25 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}	1.0115
		AUC _{0-t}	1.0001
		C _{max}	0.9038
本剤	米国承認品	AUC _{0-inf}	0.9806
		AUC _{0-t}	0.9741
		C _{max}	0.8769
米国承認品	EU 承認品	AUC _{0-inf}	1.0520
		AUC _{0-t}	1.0449
		C _{max}	1.0345

*：投与群を固定効果、性別、民族、体重及び医療機関を共変量とする対数スケールによる共分散分析モデルにより解析した。

安全性について、有害事象は、本剤群 61/86 例（70.9%）、EU 承認品群 67/85 例（78.8%）及び米国承認品群 52/87 例（59.8%）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群 28/86 例（32.6%）、EU 承認品群 30/85 例（35.3%）及び米国承認品群 25/87 例（28.7%）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。

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 (86 例)	EU 承認品群 (85 例)	米国承認品群 (87 例)
全有害事象	61 (70.9)	67 (78.8)	52 (59.8)
感染症および寄生虫症			
COVID-19	7 (8.1)	11 (12.9)	9 (10.3)
上咽頭炎	5 (5.8)	9 (10.6)	7 (8.0)
鼻炎	3 (3.5)	5 (5.9)	7 (8.0)
神経系障害			
頭痛	12 (14.0)	16 (18.8)	15 (17.2)
胃腸障害			
歯痛	5 (5.8)	4 (4.7)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
口腔咽頭痛	6 (7.0)	6 (7.1)	6 (6.9)
咳嗽	2 (2.3)	2 (2.4)	5 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
血管穿刺部位内出血	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3 (3.5)	6 (7.1)	5 (5.7)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	2 (2.3)	5 (5.9)	3 (3.4)

MedDRA ver.25.1
例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群で扁桃癌及び低カルシウム血症が各 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、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人被験者における有害事象は、本剤群 7/13 例（53.8%）、EU 承認品群 10/13 例（76.9%）及び米国承認品群 6/13 例（46.2%）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、インフルエンザ様疾患（本剤群 2 例、EU 承認品群 1 例、米国承認品群 1 例）、COVID-19（本剤群 1 例、EU 承認品群 2 例、米国承認品群 1 例）、口腔咽頭痛（本剤群 1 例、EU 承認品群 2 例、米国承認品群 1 例）、咳嗽（本剤群 0 例、EU 承認品群 1 例、米国承認品群 2 例）、上咽頭炎（本剤群 0 例、EU 承認品群 2 例、米国承認品群 0 例）、背部痛（本剤群 0 例、EU 承認品群 2 例、米国承認品群 0 例）及び発疹（本剤群 0 例、EU 承認品群 2 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 6/13 例（46.2%：インフルエンザ様疾患 2 例、口腔咽頭痛、COVID-19、便秘/胃腸炎、浮動性めまい/上腹部痛/腹痛各 1 例）、EU 承認品群 5/13 例（38.5%：帯状疱疹/上咽頭炎/口腔内潰瘍形成、発疹/口唇乾燥/インフルエンザ様疾患、上咽頭炎/鼻炎、COVID-19/鼻閉/口腔咽頭痛、口腔咽頭痛/咳嗽各 1 例）及び米国承認品群 4/13 例（30.8%：インフルエンザ様疾患、注射部位疼痛、口腔咽頭痛/咳嗽/鼻漏/鼻閉、COVID-19 各 1 例）に認められた。重篤な有害事象、死亡及び治験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、いずれかの時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 55/86 例（64.0%）、EU 承認品群 69/85 例（81.2%）及び米国承認品群 75/87 例（86.2%）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：BM12H-PSO-03-G-02 試験＜2022年6月～2023年11月＞）

中等症又は重症⁴⁾の尋常性乾癬患者（目標症例数 384 例（各群 192 例）⁵⁾）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 5 カ国 41 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 1：1 の比で、地域（米国、欧州）、生物学的製剤の治療歴の有無、ベースライン時点の体重区分（100 kg 以下、100 kg 超）及び乾癬性関節炎の有無を割付因子とした層別割付が行われた。また、本試験は試験期間 1（投与開始～16 週時）、試験期間 2（16 週時～28 週時）及び試験期間 3（28 週時～52 週時）から構成された。ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率が 50%以上を達成した被験者は試験期間 2 に移行され、試験期間 1 で先行バイオ医薬品群の被験者は、16 週時の治験薬投与前に、本剤群又は先行バイオ医薬品群のいずれかに 1：1 の比で再割付された。ベースラインから 28 週時までの PASI スコアの変化率が 75%以上を達成し、治験薬投与後 28 週時以降も治験の継続に同意した被験者は試験期間 3 に移行され、試験期間 2 と同じ治験薬を投与された。

用法・用量について、本剤又はバイオ医薬品を体重が 100 kg 以下の被験者では 45 mg、100 kg 超の被験者では 90 mg を初回投与及び 4 週時に投与、その後は 12 週に 1 回の間隔で 52 週時まで皮下投与することとされた。

無作為化され治験薬の投与を受けた 384 例（本剤群 191 例、先行バイオ医薬品群 193 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。384 例のうち、治験を中止した 13 例（本剤群 6 例（有害事象 2 例、同意撤回 2 例、妊娠 1 例、併用禁止薬の投与 1 例）、先行バイオ医薬品群 7 例（有害事象 3 例、同意撤回 2 例、併用禁止薬の投与 1 例、通院困難 1 例）を除く 371 例（本剤群 185 例、先行バイオ医薬品群 186 例）が試験期間 2 に移行し、先行バイオ医薬品群 186 例のうち、94 例に先行バイオ医薬品（先行バイオ医薬品継続群）、92 例に本剤（先行バイオ医薬品-本剤群）が投与された。治験を中止した 38 例（本剤継続群 17 例（盲検性の破綻 12 例、同意撤回 2 例、追跡不能 1 例、有害事象 1 例、28 週時の PASI スコア未達成 1 例）、先行バイオ医薬品継続群 13 例（盲検性の破綻 7 例、同意撤回 3 例、治験手順の不遵守 2 例、28 週時の PASI スコア未達成 1 例）、先行バイオ医薬品-本剤群 8 例（盲検性の破綻 5 例、治験手順の不遵守 1 例、手術 1 例、28 週時の PASI スコア未達成 1 例））を除く 333 例（本剤継続群 168 例、先行バイオ医薬品継続群 81 例、先行バイオ医薬品-本剤群 84 例）が試験期間 3 に移行した。治験を中止した 9 例（本剤継続群 5 例（通院困難 3 例、同意撤回 2 例）、先行バイオ医薬品継続群 2 例（同意撤回、追跡不能）、先行バイオ医薬品-本剤群 2 例（通院困難、併用禁止薬の使用））を除く、324 例（本剤継続群 163 例、先行バイオ医薬品継続群 79 例、先行バイオ医薬品-本剤群 82 例）が試験期間 3 を完了した。

本邦においては、FAS のうち体重 100 kg 以下であった 301 例（本剤群 151 例、先行バイオ医薬品群 150 例）が有効性の主たる解析対象集団とされた。301 例のうち、治験を中止した 11 例（本剤群 5 例、

4) スクリーニング及びベースライン時点の皮疹が対表面積に占める割合が 10%以上、PASI スコアが 12 以上及び sPGA が 3 以上。

5) 主要評価項目である PASI スコアのベースラインから 12 週時までの変化率について、期待群間差を 0%、想定する標準偏差を 30%、脱落率 10%と仮定し、同等性許容域を±13%とした場合、有意水準片側 2.5%の下、96%の検出力が確保できる症例数。

先行バイオ医薬品群 6 例)を除く 290 例(本剤群 146 例、先行バイオ医薬品群 144 例)が試験期間 2 に移行し、先行バイオ医薬品群 144 例のうち、73 例に先行バイオ医薬品(先行バイオ医薬品継続群)、71 例に本剤(先行バイオ医薬品-本剤群)が投与された。治験を中止した 30 例(本剤継続群 14 例、先行バイオ医薬品継続群 9 例、先行バイオ医薬品-本剤群 7 例)を除く 260 例(本剤継続群 132 例、先行バイオ医薬品継続群 64 例、先行バイオ医薬品-本剤群 64 例)が試験期間 3 に移行した。治験を中止した 8 例(本剤継続群 4 例、先行バイオ医薬品継続群 2 例、先行バイオ医薬品-本剤群 2 例)を除く 252 例(本剤継続群 128 例、先行バイオ医薬品継続群 62 例、先行バイオ医薬品-本剤群 62 例)が試験期間 3 を完了した。

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 スコアの変化率とされた。体重 100 kg 以下の FAS において、PASI スコアの変化率の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定した同等性許容域(−13~13%)の範囲内であった。また、全集団を対象とした解析においても同様の傾向が認められた(表 10)。

表 10 ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率 (FAS、MI)

	体重 100kg 以下		全集団	
	本剤群 (151 例)	先行バイオ医薬品群 (150 例)	本剤群 (191 例)	先行バイオ医薬品群 (193 例)
ベースライン時の PASI スコア (平均値±標準偏差)	23.17±9.462	22.46±8.592	23.39±9.127	22.98±9.292
PASI スコア変化率 (%) (最小二乗平均値 [95% 信頼区間])	−77.44 [−84.36, −70.52]	−78.55 [−85.52, − 71.57]	−79.87 [−85.40, −74.35]	−80.55 [−86.01, − 75.10]
群間差 [95%信頼区間] *	1.1061 [−1.60, 3.81]		0.6800 [−1.64, 3.00]	

*: 投与群、地域、ベースライン時の体重、乾癬性関節炎の有無、及び生物学的製剤の治療歴を共変量とする共分散分析モデルにより解析した(体重 100kg 以下の解析ではベースライン時の体重は共変量には含まれなかった)

安全性について、全集団における 16 週時まで(試験期間 1)の主な有害事象の発現割合は表 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の発現割合は、本剤群で 16/191 例(8.4%)、先行バイオ医薬品群で 12/193 例(6.2%)であった。

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、本剤群で 3 例(心不全/急性心筋梗塞、子宮内膜腺癌及び舌扁平上皮癌)、先行バイオ医薬品群で 1 例(急性胆嚢炎)に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

16 週時までに、治験中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 2 例(子宮内膜腺癌及び舌扁平上皮癌)、先行バイオ医薬品群で 3 例(血管浮腫、斑状丘疹状皮疹及びアルコール中毒)に認められた。そのうち、先行バイオ医薬品群の 2 例(血管浮腫及び斑状丘疹状皮疹)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 11 16 週時までに 3%以上で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（191 例）	先行バイオ医薬品群（193 例）
全有害事象	81（42.4）	66（34.2）
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	13（6.8）	6（3.1）
インフルエンザ	4（2.1）	6（3.1）
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7（3.7）	7（3.6）
血中トリグリセリド増加	9（4.7）	2（1.0）

MedDRA ver.26.0

例数（%）

16 週時以降（試験期間 2 及び 3）の主な有害事象の発現割合は表 12 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤継続群で 11/168 例（6.5%）、先行バイオ医薬品継続群で 6/81 例（7.4%）、先行バイオ医薬品-本剤群で 9/84 例（10.7%）であった。

表 12 16 週時以降に 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官区分・事象名	本剤継続群 （168 例）	先行バイオ医薬品継続群 （81 例）	先行バイオ医薬品-本剤群 （84 例）
全有害事象	63（37.5）	27（33.3）	36（42.9）
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	6（3.6）	3（3.7）	3（3.6）
上気道感染	3（1.8）	0	3（3.6）
尿路感染	2（1.2）	1（1.2）	3（3.6）
COVID-19	2（1.2）	0	3（3.6）
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5（3.0）	3（3.7）	2（2.4）
血中トリグリセリド増加	4（2.4）	3（3.7）	3（3.6）

MedDRA ver.26.1

例数（%）

16 週時以降において、死亡は認められなかった。

16 週時以降において、重篤な有害事象は、本剤継続群の 3 例（腹痛/胆汁うっ滞性黄疸、虚血性脳卒中及び子宮腔脱）のみに認められた。そのうち 1 例（腹痛/胆汁うっ滞性黄疸）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

16 週時以降において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤継続群の 1 例（腹痛/胆汁うっ滞性黄疸）のみに認められた。いずれの事象も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、ベースラインの抗薬物抗体が陽性の被験者割合は、本剤群で 15/191 例（7.9%）、先行バイオ医薬品群で 16/193 例（8.3%）で、中和抗体が陽性の被験者割合は、本剤群で 1/191 例（0.5%）、先行バイオ医薬品群で 2/193 例（1.0%）であった。ベースラインから 16 週時までに最低一回は抗薬物抗体が陽性であった被験者割合は、本剤群で 186/191 例（97.4%）、先行バイオ医薬品群で 191/193 例（99.0%）であり、中和抗体が陽性であった被験者割合は本剤群で 97/191 例（50.8%）、先行バイオ医薬品群で 104/193 例（53.9%）であった。また、16 週から 52 週時に最低一回は抗薬物抗体が陽性であった被験者割合は、本剤継続群で 172/185 例（93.0%）、先行バイオ医薬品継続群で 93/94 例（98.9%）、先行バイオ医薬品-本剤群で 90/92 例（97.8%）であり、中和抗体が陽性であった被験者割合は、本剤継続群で 68/185 例

(36.8%)、先行バイオ医薬品継続群で 47/94 例 (50.0%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 34/92 例 (37.0%) 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、BM12H-NHV-01-G-01 試験において、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} について事前に設定された同等性許容域 0.80~1.25 の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{0-t} についても 0.80~1.25 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、BM12H-PSO-03-G-02 試験の本剤及び先行バイオ医薬品の血清中トラフ濃度の測定結果においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.2.1 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、BM12H-PSO-03-G-02 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各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: 780-9、Ann Rheum Dis 2014; 73: 990-9、N Engl J Med 2016; 375: 1946-60、N Engl J Med 2019; 381: 1201-14) のうち、プラセボ群との群間差が最も大きいのは尋常性乾癬であったこと。
- 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ウステキヌマブが投与されることから、併用薬による有害事象を避けることが可能となり、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

PASI スコアは尋常性乾癬に対する臨床試験の有効性評価項目として広く採用されており、治療効果の同等性を判断する上で直接的で感度の高い評価項目としてベースラインからの PASI スコアの変化率を設定した。また、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、PASI スコアを指標とした治療効果は 4 週時から認められ、20 週時には最大治療効果に至った。投与後 12 週時は反応時間曲線が上限に達するまでの後期時点にあたるため、本剤と先行バイオ医薬品の有効性を比較する上で最も感度が高い時点であると考ええる。

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、先行バイオ医薬品とプラセボの差は 70.66% (95%信頼区間: 67.42%~73.89%) であった。臨床的に重要な差がないことを示すために、先行バイオ医薬品の治療効果の約 80% を保持する値として、-13~13%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

BM12H-PSO-03-G-02 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 FAS におけるベースラインから 12 週時の PASI スコアの変化率とされ、PASI スコア変化率の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった。また、全集団を対象とした解析においても同様の傾向が認められた（表 10）。

主な副次評価項目について、以下のとおりであった。

体重 100 kg 以下及び全集団の FAS におけるベースラインから 16 週時までの PASI スコアの変化率の経時的推移は図 2 及び図 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。

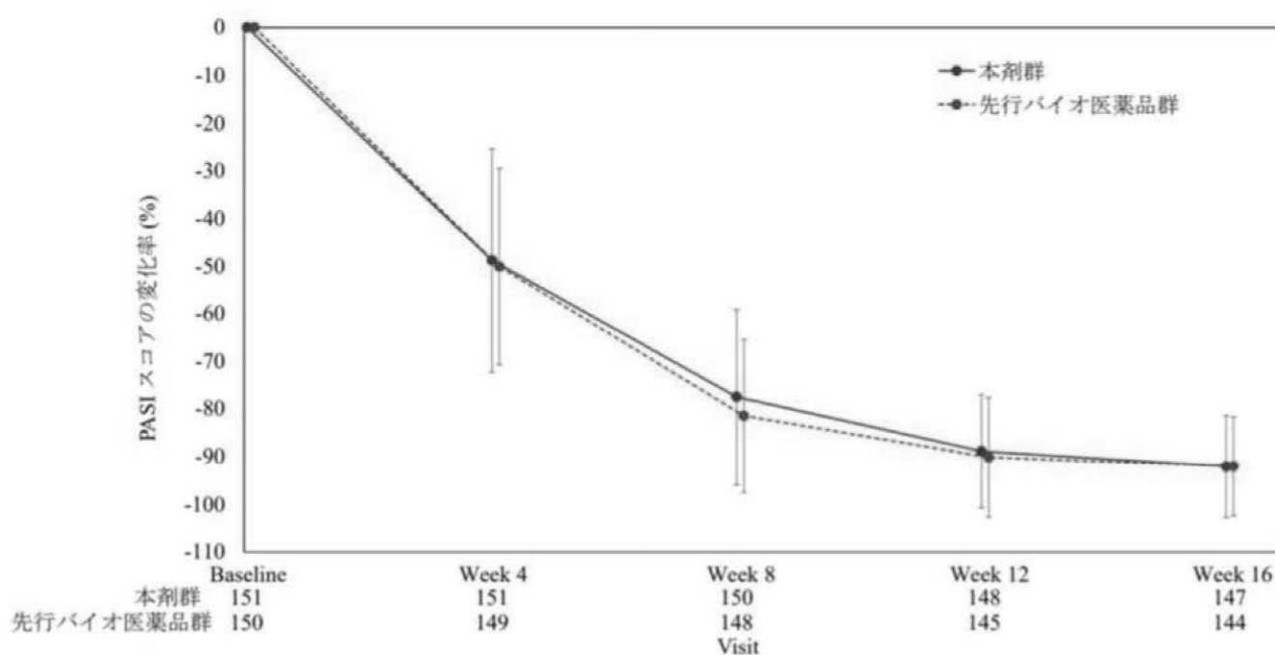


図 2 治験薬投与後 16 週時までの PASI スコアの変化率の推移（平均値±標準偏差：体重 100kg 以下の FAS、OC）

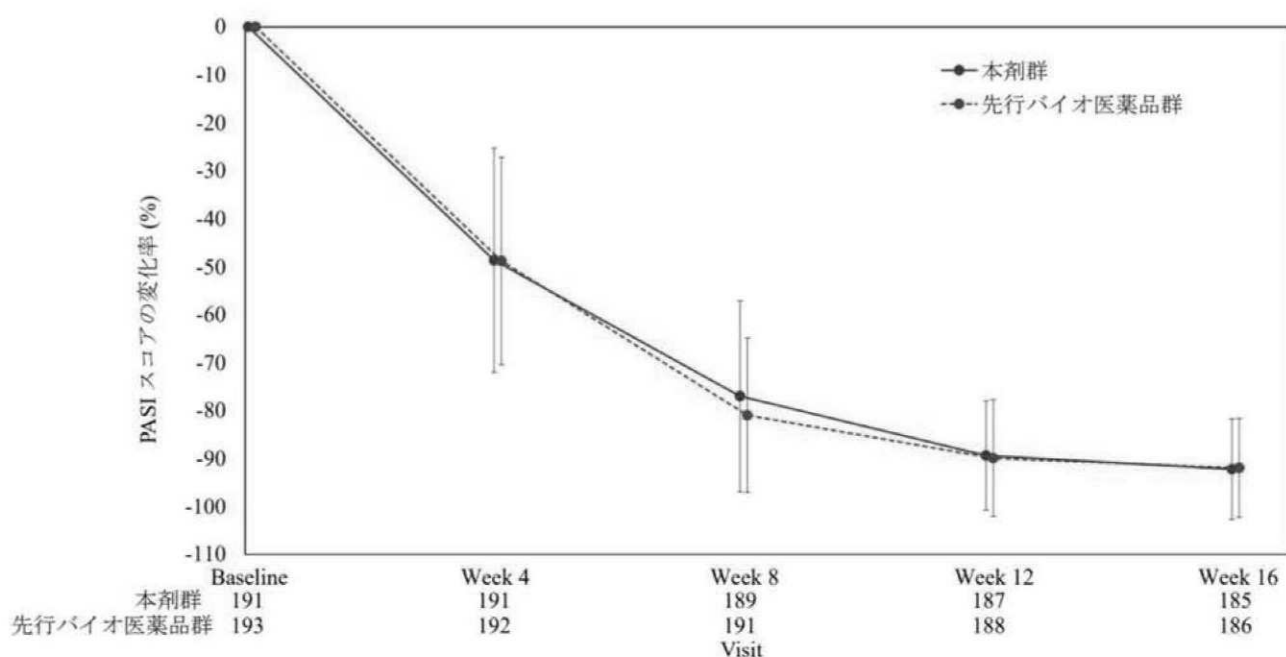


図3 治験薬投与後16週までのPASIスコアの変化率の推移（平均値：全集団、FAS、OC）

BM12H-PSO-03-G-02試験における体重100kg以下のFASを対象としたPASI50、PASI75及びPASI90の推移は表13のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で類似した傾向が認められた。

表13 PASI50、PASI75、PASI90の推移（体重100kg以下のFAS、OC）

評価項目		本剤群	先行バイオ医薬品群	
4週	PASI50	71/151 (47.0)	72/149 (48.3)	
	PASI75	24/151 (15.9)	18/149 (12.1)	
	PASI90	3/151 (2.0)	6/149 (4.0)	
8週	PASI50	139/150 (92.7)	140/148 (94.6)	
	PASI75	92/150 (61.3)	107/148 (72.3)	
	PASI90	51/150 (34.0)	49/148 (33.1)	
12週	PASI50	147/148 (99.3)	143/145 (98.6)	
	PASI75	132/148 (89.2)	133/145 (91.7)	
	PASI90	81/148 (54.7)	95/145 (65.5)	
16週	PASI50	146/147 (99.3)	144/144 (100)	
	PASI75	133/147 (90.5)	133/144 (92.4)	
	PASI90	104/147 (70.7)	103/144 (71.5)	
		本剤継続群	先行バイオ医薬品継続群	先行バイオ医薬品-本剤群
20週	PASI50	144/144 (100)	71/71 (100)	70/70 (100)
	PASI75	138/144 (95.8)	67/71 (94.4)	67/70 (95.7)
	PASI90	113/144 (78.5)	58/71 (81.7)	58/70 (82.9)
28週	PASI50	143/143 (100)	72/72 (100)	68/70 (97.1)
	PASI75	141/143 (98.6)	70/72 (97.2)	68/70 (97.1)
	PASI90	116/143 (81.1)	59/72 (81.9)	54/70 (77.1)
40週	PASI50	130/131 (99.2)	63/63 (100)	63/63 (100)
	PASI75	127/131 (96.9)	62/63 (98.4)	62/63 (98.4)
	PASI90	105/131 (80.2)	53/63 (84.1)	54/63 (85.7)
52週	PASI50	128/128 (100)	63/63 (100)	63/63 (100)
	PASI75	124/128 (96.9)	63/63 (100)	61/63 (96.8)
	PASI90	104/128 (81.3)	53/63 (84.1)	47/63 (74.6)

該当例数/評価対象例数 (%)

体重 100 kg 以下の FAS を対象とした sPGA0（無症状）又は 1（ごく軽度）を達成した症例の割合の推移は表 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 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 100kg 以下の FAS、OC）

	本剤群	先行バイオ医薬品群	
4 週	31/151 (20.5)	22/149 (14.8)	
8 週	88/150 (58.7)	100/148 (67.6)	
12 週	124/148 (83.8)	124/145 (85.5)	
16 週	129/147 (87.8)	123/144 (85.4)	
	本剤継続群	先行バイオ医薬品継続群	先行バイオ医薬品-本剤群
20 週	131/144 (91.0)	68/72 (94.4)	65/70 (92.9)
28 週	135/143 (94.4)	64/72 (88.9)	64/70 (91.4)
40 週	122/131 (93.1)	58/63 (92.1)	57/63 (90.5)
52 週	114/128 (89.1)	56/63 (88.9)	51/62 (82.3)

該当例数/評価対象例数 (%)

なお、BM12H-PSO-03-G-02 試験において、ベースラインから 16 週時までの PASI スコアの推移は表 15 のとおりであり、乾癬性関節炎合併の有無別による大きな違いは認められなかった。

表 15 乾癬性関節炎合併の有無別の 16 週時までの PASI スコアの推移（FAS、全集団、OC）

	乾癬性関節炎合併あり		乾癬性関節炎合併なし	
	本剤群	先行バイオ医薬品群	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	25.66±10.001 (30 例)	25.03±11.073 (32 例)	22.97±8.924 (161 例)	22.58±8.880 (161 例)
4 週	14.99±8.799 (30 例)	12.83±8.276 (32 例)	11.30±6.475 (161 例)	11.50±6.615 (161 例)
8 週	6.53±6.019 (30 例)	4.96±5.215 (32 例)	4.88±4.239 (159 例)	4.10±3.806 (159 例)
12 週	2.65±2.654 (30 例)	2.94±4.610 (32 例)	2.32±2.679 (157 例)	2.05±2.438 (156 例)
16 週	1.48±2.039 (29 例)	2.96±4.313 (30 例)	1.74±2.382 (156 例)	1.59±2.142 (156 例)

平均値±標準偏差

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。

BM12H-PSO-03-G-02 試験について、16 週時まで（試験期間 1）及び 16 週時以降（試験期間 2 及び 3）の有害事象の概要はそれぞれ表 16 及び表 17 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。

表 16 有害事象の発現状況 (BM12H-PSO-03-G-02 試験 (16 週時まで) : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (191 例)	先行バイオ医薬品群 (193 例)
全有害事象	82 (42.9)	66 (34.2)
CTCAE grade3 以上の有害事象	8 (4.2)	4 (2.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	16 (8.4)	12 (6.2)
重篤な有害事象	3 (1.6)	1 (0.5)
治験薬の投与の中止に至った有害事象	2 (1.0)	3 (1.6)
死亡	0	0
感染症*1	38 (19.9)	32 (16.6)
悪性腫瘍*2	2 (1.0)	0
過敏症反応*3	1 (0.5)	3 (1.6)
可逆性後白質脳症候群*4	0	0
非感染性肺炎*5	0	0
乾癬関連事象*6	0	1 (0.5)
注射部位反応*7	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.26.1

*1 : SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象に加えて、PT「鼻漏」、「口腔咽頭痛」、「上気道の炎症」、「C-反応性蛋白増加」、「白血球尿」、「白血球増加症」を対象とした

*2 : 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）」に該当する事象のうち、悪性腫瘍と判断された事象を対象とした

*3 : 「過敏症／注射部位反応」として別途収集された事象のうち、「過敏症」と判断された事象を対象とした

*4 : PT「可逆性後白質脳症候群」

*5 : SOC「呼吸器、胸部および縦隔障害」のうち、細菌、真菌やウイルスなどの感染以外が原因の肺炎の事象を対象とした

*6 : SOC「皮膚および皮下組織障害」、SOC「免疫系障害」、SOC「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象のうち、乾癬と判断された事象を対象とした

*7 : 「過敏症／注射部位反応」として別途収集された事象のうち、「注射部位反応」と判断された事象を対象とした

表 17 有害事象の発現状況 (BM12H-PSO-03-G-02 試験 (16 週以降) : 安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (168 例)	先行バイオ医薬品 継続群 (81 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (84 例)
有害事象	65 (38.7)	27 (33.3)	36 (42.9)
CTCAE grade3 以上の有害事象	2 (1.2)	3 (3.7)	4 (4.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	11 (6.5)	6 (7.4)	9 (10.7)
重篤な有害事象	2 (1.2)	0	0
治験薬の投与の中止に至った有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
感染症*1	28 (16.7)	10 (12.3)	21 (25.0)
悪性腫瘍*2	0	0	0
過敏症反応*3	0	0	1 (1.2)
可逆性後白質脳症症候群*4	0	0	0
非感染性肺炎*5	0	0	0
乾癬関連事象*6	2 (1.2)	0	1 (1.2)
注射部位反応*7	0	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.26.1

*1 : SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象に加えて、PT「鼻漏」、「口腔咽頭痛」、「上気道の炎症」、「C-反応性蛋白増加」、「白血球尿」、「白血球増加症」を対象とした

*2 : 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）」に該当する事象のうち、悪性腫瘍と判断された事象を対象とした

*3 : 「過敏症／注射部位反応」として別途収集された事象のうち、「過敏症」と判断された事象を対象とした

*4 : PT「可逆性後白質脳症症候群」

*5 : SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち、細菌、真菌やウイルスなどの感染以外が原因の肺炎の事象を対象とした

*6 : SOC「皮膚および皮下組織障害」、SOC「免疫系障害」、SOC「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象のうち、乾癬と判断された事象を対象とした

*7 : 「過敏症／注射部位反応」として別途収集された事象のうち、「注射部位反応」と判断された事象を対象とした

なお、BM12H-PSO-03-G-2 試験において、乾癬性関節炎の合併の有無別の治療期間を通して発現した有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。いずれの項目についても、乾癬性関節炎の合併の有無による安全性プロファイルに大きな違いは認められず、全集団の安全性プロファイルと同様であった。

表 18 乾癬性関節炎合併の有無別の有害事象の発現状況
(BM12H-PSO-03-G-02 試験 (52 週時まで) : 安全性解析対象集団)

	乾癬性関節炎合併あり		
	本剤継続群 (30 例)	先行バイオ医薬品継続群 (18 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (14 例)
全有害事象	25 (83.3)	12 (66.7)	8 (57.1)
CTCAE grade3 以上の有害事象	3 (10.0)	2 (11.1)	2 (14.3)
治験薬との因果関係が否定できない 有害事象	6 (20.0)	3 (16.7)	3 (21.4)
重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (5.6)	0
治験の中止に至った有害事象	0	1 (5.6)	0
感染症*	15 (50.0)	7 (38.9)	7 (50.0)
	乾癬性関節炎合併なし		
	本剤継続群 (161 例)	先行バイオ医薬品継続群 (83 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (78 例)
全有害事象	86 (53.4)	36 (43.4)	43 (55.1)
CTCAE grade3 以上の有害事象	10 (6.2)	3 (3.6)	4 (5.1)
治験薬との因果関係が否定できない 有害事象	19 (11.8)	8 (9.6)	10 (12.8)
重篤な有害事象	6 (3.7)	0	1 (1.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.9)	2 (2.4)	0
治験の中止に至った有害事象	3 (1.9)	2 (2.4)	0
感染症*	43 (26.7)	14 (16.9)	27 (34.6)

例数 (%)

MedDRA ver.26.1

* : SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象に加えて、PT「鼻漏」、「口腔咽頭痛」、「上気道の炎症」、「C-反応性蛋白増加」、「白血球尿」、「白血球増加症」を対象とした

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 (BM12H-NHV-01-G-01 試験及び BM12H-PSO-03-G-02 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、乾癬性関節炎」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、臨床試験では乾癬性関節炎の関節症状に係る有効性の同等性評価を実施していないが、以下の点等を考慮すると、本剤は乾癬性関節炎に対して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は可能と考える」と説明している。

- ・ 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎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T1 細胞 (Th1) 及びヘルパーT17 細胞 (Th17) への分化誘導が病態形成に深く関与していること (J Am Acad Dermatol 2007; 57: 1059-68、Ther Adv Chronic Dis 2018; 9: 191-8、J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1073-113)。
- ・ ウステキヌマブの作用機序は、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎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 等)。
- ・ 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。
- ・ BM12H-NHV-01-G-01 試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性が示されていること。
- ・ BM12H-PSO-03-G-02 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の同等性が示され、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。また、当該試験において、本剤の皮膚症状に係る有効性は乾癬性関節炎の合併の有無により大きく異なること (表 15)。
- ・ 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乾癬性関節炎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)。また、BM12H-PSO-03-G-02 試験において、本剤の安全性プロファイルは乾癬性関節炎の合併の有無により大きく異なること (表 18)。

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、乾癬性関節炎を合併した患者を含む尋常性乾癬患者を対象とした BM12H-PSO-03-G-02 試験の結果等を踏まえ、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から、製造販売後調査等は実施せず、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で差し支えないと判断した。また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) として表 19 に示す安全性検討事項を設定することが適切であると判断した。

表 19 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
・ 重篤な過敏反応 ・ 重篤な感染症 ・ 結核 ・ 間質性肺炎	・ 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	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

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。

9. 総合評価

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

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、乾癬性関節炎

[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〇〕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
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	Complementarity determining region	相補性決定領域
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
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 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
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
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)
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
GlcNAc	N-acetyl glucosamine	N-アセチルグルコサミン
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)
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まなう同等性/同質性

略語	英語	日本語
		評価について(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号)
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IEX	Ion exchange liquid chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IL	Interleukin	インターロイキン
k_{el}	Terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数
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
MI	Multiple imputation	多重補完法
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
OC	Observed case	—
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積重症度指数
PASI50、PASI75、PASI90	—	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%以上の被験者の割合
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
PT	Preferred term	基本語
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
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
UF/DF	Ultra-Filtration and Dia-Filtration	限外ろ過/透析ろ過
V_dF	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「YD」
本薬	—	ウステキヌマブ(遺伝子組換え)〔ウステキヌマブ後続〇〕