

審査報告書

令和7年1月31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「CT」
- [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3]¹⁾
- [申請者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和6年4月25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3] 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3]（以下、ウステキヌマブ後続3）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3は、CHO細胞により産生される。ウステキヌマブ後続3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 3] (Ustekinumab Biosimilar 3) is a recombinant anti-p40 subunit of interleukin-12 (IL-12) and IL-23 monoclonal antibody derived from human IgG1. Ustekinumab Biosimilar 3 is produced in CHO cells. Ustekinumab Biosimilar 3 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.

¹⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和7年1月28日付け医薬薬審発0128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 TAMYYCARRR	100
PGQGYFDFWG QGTLVTVSSS STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG 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 KLSLSLSPGK	449

L鎖

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

鎖内ジスルフィド結合：実線

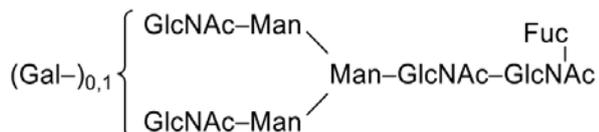
鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C222-L鎖 C214、H鎖 C228-H鎖 C228、H鎖 C231-H鎖 C231

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

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、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3〕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7年1月14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「CTH」
[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] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年4月25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	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	9
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	9
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	27
9. 総合評価	27

[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、Celltrion 社（韓国）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 12 月現在、EU を含む 5 つの国又は地域で承認されている。

なお、本剤は、「ウステキヌマブ BS 皮下注 45 mg シリンジ「CTH」」を販売名として申請されたものの、申請者からの申し出により「ウステキヌマブ BS 皮下注 45 mg シリンジ「CT」」へ変更することとされた。

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

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 CHO 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 EPCB 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、WCB バイアル融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト・回収、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・XXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過・透析ろ過及び最終ろ過・充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・XXXX ウイルス不活化、ウイルスろ過及び限外ろ過・透析ろ過工程とされている。

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 CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPCB について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオーバーデン、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感染性物質は検出されなかった。なお、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウ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)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
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	≥14.89	>14.09	≥16.05	>11.93

*: 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

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド化体、酸化体、アスパラギン酸異性体、糖化、C 末端変異体、N 末端ピログルタミン酸体）、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	含量、分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	オリゴ糖プロファイル、N 結合型糖鎖、シアル酸
生物学的性質	p40 結合活性、IL-12 結合阻害活性、IL-23 結合阻害活性
	C1q 結合活性、FcγR 結合親和性（FcγRI・FcγRIIa・FcγRIIb・FcγRIIIa（V 型）及び FcγRIIIb）、FcRn 結合親和性
	IL-12 中和活性、IL-23 中和活性

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 ■ を発現する ■ 細胞株を用いて ■ の発現量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 ■ の産生量を

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 [] を発現する [] 細胞株を用いて [] の発現量を評価することにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき [] ([])、 [] 及び [] ([]、 [] 及び []) が目的物質関連物質とされた。 [] (類縁物質A*)、 [] (類縁物質B* 及び 類縁物質C*) 及び [] (類縁物質D*) 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

HCP、宿主細胞由来 DNA、 不純物A*、 エンドトキシン、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。なお、いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP は原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

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 (cIEF 及び ELISA)、オリゴ糖プロファイル、pH、純度試験 (IEC、CE-SDS (還元及び非還元)、SEC 及び HCP)、エンドトキシン、微生物限度、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。

2.1.7 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	3	-40±5°C	48 カ月*2	[] 製容器及び [] 製スクリーキャップ
	3		24 カ月*2	
加速試験	6	5±3°C	12 カ月	
苛酷試験	6	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1: 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。

苛酷試験では、IEC における酸性ピークの増加及び主ピークの減少傾向、CE-SDS (非還元) における H₂L₂ 体ピークの減少傾向並びに含量の増加が認められた。

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、 [] 製容器及び [] 製スクリーキャップを用いて、遮光下、-40±5°Cで保存するとき、48 カ月とされた。

*情報公開時に置き換え

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防止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、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・外観検査・保管、組立て・表示・保管及び包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

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

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF 及びペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（IEC、CE-SDS（還元及び非還元）及び SEC）、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性（XXXXXXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、確認試験（ペプチドマップ）は審査の過程において設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	5±3℃	36 カ月 ^{*2}	針付きガラス製シリンジ及び XXXXXXXXXX ■ プランジヤースト ツパー
	申請製法	3		18 カ月 ^{*2}	
加速試験	申請前製法	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	申請製法	3			
苛酷試験	申請前製法	1	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
	申請製法	1			
光安定性	申請製法	1	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：原薬の製法は申請製法である。*2：XXXX カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、IEC における酸性ピークの増加傾向、主ピーク及び塩基性ピークの減少傾向、CE-SDS（非還元）における H₂L₂ 体ピークの減少傾向、SEC における主ピークの減少傾向並びに生物活性の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、IEC における酸性ピークの増加、主ピークの減少及び塩基性ピークの減少傾向、CE-SDS (還元) における H+L 体ピークの減少、CE-SDS (非還元) における H₂L₂ 体ピークの減少、SEC における主ピークの減少並びに生物活性の減少が認められた。

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、一次容器として針付きガラス製シリンジ及び [REDACTED] プランジャー ストッパーを用い、紙箱で遮光下、5±3°C で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された (目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照)。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、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：類縁物質B*、類縁物質C*、[REDACTED] (類縁物質A*)、[REDACTED] (類縁物質D* 及び [REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、含量、浸透圧、pH、性状、[REDACTED]、[REDACTED]、ウイルス安全性、[REDACTED]、バイオバーデン、エンドトキシン

製剤の CQA：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、pH、[REDACTED]、[REDACTED]、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、バイオバーデン、無菌、エンドトキシン、採取容量、浸透圧、性状

• 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数 (重要工程パラメータ) 及び出力変数 (性能特性) の特定がなされた。

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て ADCC 活性及び CDC 活性を評価することにより、品質特性の同等性/同質性評価が実施された。比較の結果、脱アミド化体、酸化体、C 末端変異体、[REDACTED]、糖化体、電荷バリエーション、オリゴ糖プロファイル、サイズバリエーション、FcγR 結合親和性 (FcγR I・FcγR IIa・FcγR IIb・FcγR IIIa (V 型)・FcγR IIIb) 及び FcRn 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。

*情報公開時に置き換え

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。

- 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 [] の高値が認められた。ストレス条件下で [] を増加させても、IL-12 中和活性等の生物活性に影響はなかったことから、当該差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 糖化体について、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 [] の高値が認められたが、[] は IL-12 及び IL-23 並びに Fc 受容体への結合部位にならないこと等から、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、IEC における 類縁物質A* 及び [] の低値が認められた。類縁物質A* の差異は本剤（CHO 細胞由来）と先行バイオ医薬品（Sp2/0 細胞由来）の宿主細胞が異なることによる [] の差異に起因しており、[] を除去する検討において、本剤の生物活性には影響しなかった。また、[] の差異は [] に起因しており、[] は生体内で [] により速やかに除去されることから、当該差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- オリゴ糖プロファイルについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、[] の低値が認められ、[]、[] 及び [] の高値が認められた。また、CE-SDS（[]）において、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、類縁物質D* が高値であり、[] 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 I・FcγR II b・FcγR III a（V 型）・FcγR III b 結合親和性が低かった。[] の低値により本剤は先行バイオ医薬品と比較して免疫原性リスクが低くなると考えられる。また、ウステキヌマブは、Fc エフェクター機能を有さないこと、臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品で PK プロファイルに明確な差異は認められていないこと等から、オリゴ糖プロファイルの差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- FcRn 結合親和性について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、低値を示したが、本剤と先行バイオ医薬品で PK プロファイルに明確な差異は認められていないことから、当該差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。

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 ADCC 活性及び CDC 活性）について比

較検討が実施され、FcγR 結合親和性 (FcγR I・FcγR II a・FcγRIIb・FcγR III a (V 型)・FcγR III b) 及び FcRn 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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、カニクイザルにおける本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与試験の成績が提出された。先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

カニクイザルの血清中ウステキヌマブ濃度は ELISA 法 (定量下限: 250 ng/mL) により測定された。

4.1 反復投与 (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 45 mg/kg を週 1 回計 4 回皮下投与したときの TK パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 雌雄カニクイザルに反復皮下投与したときの TK パラメータ

被験薬	測定時点	AUC _{0-168hr} (μg・h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} * (h)
本剤	初回投与	68,400±9,150	490±72.6	48.0 (24.0, 120)
	4 回目投与	180,000±39,800	1,300±247	48.0 (24.0, 72.0)
先行バイオ医薬品	初回投与	70,200±8,720	520±71.7	72.0 (24.0, 96.0)
	4 回目投与	180,000±18,000	1,270±124	48.0 (24.0, 120)

n=6 (雌雄各 n=3)、平均値±標準偏差、*: 中央値 (範囲)

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。毒性試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された (表 6)。

表 6 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
カニクイザル	皮下投与	4 週間 (1 回/週、計 4 回)	本剤又は先行バイオ医薬品	0、45	本剤及び先行バイオ医薬品のいずれの投与群においても、被験物質投与に関連する所見は認められなかった。	45	4.2.3.2 (参考)

5.2 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験 (表 6) の投与部位の観察により局所刺激性が評価された。本剤及び先行バイオ医薬品のいずれの投与群においても刺激性を含む毒性所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似しており、本剤の毒性に問題はないと判断した。

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表 7 に示す試験成績が提出された。CT-P43 1.2 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、CT-P43 3.1 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。その他に、CT-P43 1.1 試験が参考資料として提出された。

なお、先行バイオ医薬品として、CT-P43 1.2 試験及び CT-P43 1.1 試験では EU 承認品及び米国承認品が、CT-P43 3.1 試験では EU 承認品が、それぞれ使用された。

表 7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	国内	CT-P43 1.2 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	日本人健康男性被験者	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
	海外	CT-P43 3.1 試験	有効性の同等性検証及び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
参考	海外	CT-P43 1.1 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	健康男性被験者		本剤又は先行バイオ医薬品 45 mg を単回皮下投与

7.1 分析法

血清中ウステキヌマブ濃度は、ECL 法（定量下限：75 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：1.16 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 日本人健康男性被験者を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1：CT-P43 1.2 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人健康男性被験者（目標被験者数 327 例（各群 109 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時の PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全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 325 例（本剤群 111 例、EU 承認品群 108 例、米国承認品群 106 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、C_{max} 及び t_{max} が算出でき

なかった5例を除いた320例（本剤群110例、EU承認品群105例、米国承認品群105例）がPK解析対象集団とされた。また、試験施設及び体重を割付因子とした層別割付が行われた。

PKについて、主要評価項目であるAUC_{0-inf}及びC_{max}並びに副次評価項目であるAUC_{0-last}の幾何最小二乗平均比〔90%信頼区間〕は表8に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（80～125%）の範囲内であった。

表8 本剤と先行バイオ医薬品のAUC_{0-inf}、AUC_{0-last}及びC_{max}の統計的比較（PK解析対象集団）

試験製剤	対照製剤	PKパラメータ	幾何最小二乗平均比 (%) *	比の90%信頼区間 (%) *
本剤	EU承認品	AUC _{0-inf}	108.31	[102.07, 114.94]
		AUC _{0-last}	106.15	[99.68, 113.03]
		C _{max}	101.25	[95.14, 107.76]
本剤	米国承認品	AUC _{0-inf}	100.56	[94.76, 106.71]
		AUC _{0-last}	98.67	[92.65, 105.07]
		C _{max}	95.03	[89.29, 101.13]
EU承認品	米国承認品	AUC _{0-inf}	92.84	[87.44, 98.57]
		AUC _{0-last}	92.95	[87.22, 99.06]
		C _{max}	93.85	[88.12, 99.96]

*：治験薬を固定効果、試験施設及びベースラインの体重を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出。

また、本剤と先行バイオ医薬品のPKパラメータは表9、血清中薬物濃度の推移は図1のとおりであった。

表9 本剤と先行バイオ医薬品のPKパラメータ（PK解析対象集団）

	例数	AUC _{0-inf} * ¹ (µg·day/mL)	AUC _{0-last} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * ² (day)	V _z /F* ¹ (mL)	t _{1/2} * ¹ (day)	CL/F* ¹ (mL/day)
本剤	110	213.58 ±58.896	204.77 ±57.958	5.88 ±1.902	8.00 (1.0, 17.0)	6732.65 ±1949.481	20.98 ±4.669	230.62 ±82.453
EU承認品	105	197.57 ±59.260	191.58 ±56.912	5.74 ±1.946	7.98 (1.0, 21.0)	6891.19 ±2540.232	19.52 ±4.868	261.45 ±147.859
米国承認品	105	213.44 ±61.111	206.51 ±57.541	6.19 ±1.967	7.99 (1.0, 21.0)	6362.36 ±1848.922	19.88 ±5.063	231.09 ±77.007

平均値±標準偏差、*¹：本剤群 n=109、*²：中央値（範囲）

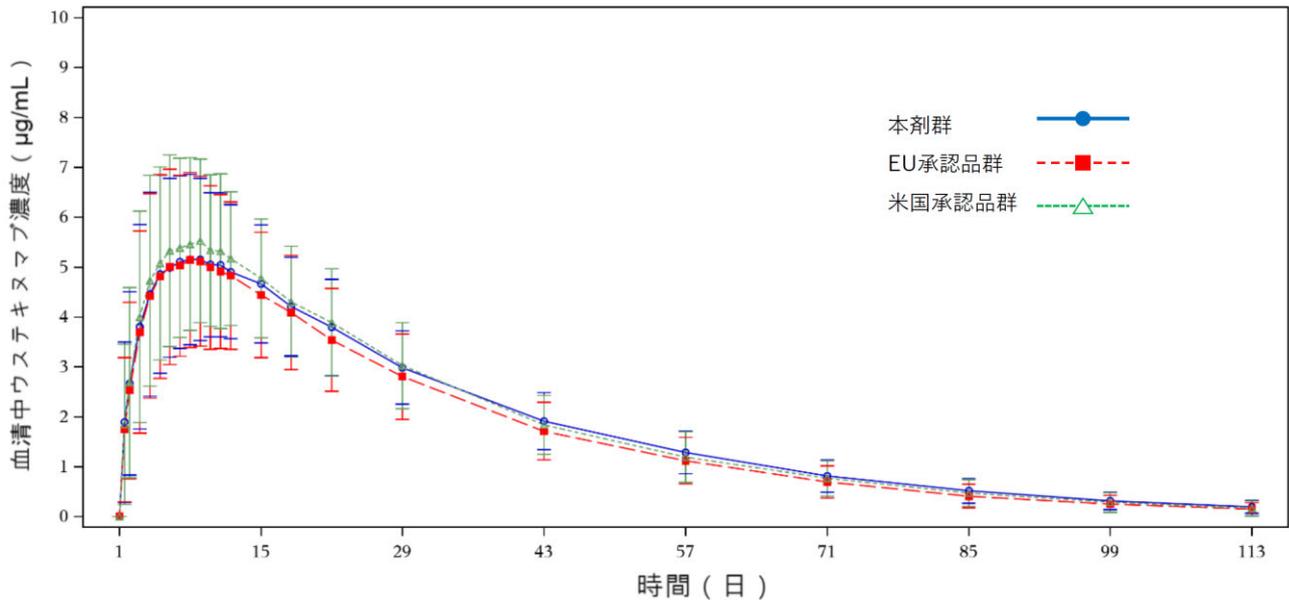


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差：PK解析対象集団）

安全性について、有害事象は、本剤群 61/111 例（55.0%）、EU 承認品群 54/108 例（50.0%）及び米国承認品群 48/106 例（45.3%）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 41/111 例（36.9%）、EU 承認品群 38/108 例（35.2%）及び米国承認品群 29/106 例（27.4%）に認められた。

いずれかの群で3%以上に発現した有害事象を表10に示す。

表10 主な有害事象（いずれかの群で3%以上に認められた有害事象）（安全性解析対象集団）

	本剤群 (111例)	EU承認品群 (108例)	米国承認品群 (106例)
全有害事象	61 (55.0)	54 (50.0)	48 (45.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位反応	22 (19.8)	14 (13.0)	10 (9.4)
感染症および寄生虫症			
COVID-19	9 (8.1)	5 (4.6)	4 (3.8)
上咽頭炎	4 (3.6)	8 (7.4)	9 (8.5)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7)	4 (3.7)	6 (5.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (7.2)	5 (4.6)	4 (3.8)
C-反応性蛋白増加	4 (3.6)	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	2 (1.8)	5 (4.6)	1 (0.9)

MedDRA ver.25.1
例数 (%)

投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 4/111 例（3.6%）、EU 承認品群及び米国承認品群 0 例であり、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 18/111 例（16.2%）、EU 承認品群 48/108 例（44.4%）及び米国承認品群 42/106 例（39.6%）であった。中和抗体が陽性の被験者は、本剤群 14/111 例（12.6%）、EU 承認品群 18/108 例（16.7%）及び米国承認品群 16/106 例（15.1%）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 : CT-P43 3.1 試験<2021年1月~2022年5月>)

中等症又は重症⁴⁾の尋常性乾癬患者 (目標症例数 446 例 (各群 223 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並びに免疫原性及び安全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、4 カ国、34 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、国、体重 (100 kg 以下、100 kg 超)、生物学的製剤の使用歴の有無を割付因子とした層別割付が行われた。また、本試験は第 I 投与期間 (投与開始~16 週時) 及び第 II 投与期間 (16~52 週時) から構成されており、第 I 投与期間の先行バイオ医薬品群では、16 週時点での用量 (45 mg、90 mg) で層別化され、第 II 投与期間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・用量は、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 以下では 45 mg、100 kg 超では 90 mg、初回及び 4 週時に皮下投与することとされた。4 週時の投与以降は、12 週ごとに 40 週後まで、16 週時の投与前の体重が 100 kg 以下では 45 mg、100 kg 超では 90 mg の本剤又は先行バイオ医薬品を皮下投与することとされた。

無作為化された 509 例 (本剤群 256 例、先行バイオ医薬品群 253 例) が ITT 集団とされた。509 例全例に 1 回以上の治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。509 例のうち、治験を中止した 7 例 (本剤群 3 例 (治験担当医師の判断 1 例、同意撤回 2 例)、先行バイオ医薬品群 4 例 (追跡不能 1 例、同意撤回 3 例)) を除く 502 例 (本剤群 253 例、先行バイオ医薬品群 249 例) が第 I 投与期間を完了した。502 例が第 II 投与期間に移行し、先行バイオ医薬品群 249 例のうち、124 例に本剤 (先行バイオ医薬品-本剤群)、125 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。

FAS のうち、第 I 投与期間に 45 mg を 1 回以上投与し、90 mg は投与しなかった 397 例 (本剤群 198 例、先行バイオ医薬品群 199 例) が有効性の主たる解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、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。

有効性について、ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの改善率の結果は、表 11 のとおりであり、有効性の主たる解析対象集団において PASI スコアの改善率の群間差 (%) の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (-15~15%) の範囲内であった。

4) スクリーニング時の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、治験責任医師による sPGA が 3 以上の患者 (乾癬性関節炎の有無を問わない)。

5) 主要評価項目である PASI スコアのベースラインから 12 週時までの改善率について、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差を 0、各投与群の標準偏差を 29.6、同等性許容域を -15~15% とし、有意水準片側 2.5%、検出力 80% を確保するために必要な被験者数として 1 群 83 例と算出した。さらに 10% の脱落、2 製剤間で長期的な安全性の比較検討を行うために十分な症例数が必要であることを考慮し、1 群 223 例とした。

表 11 ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの改善率 (FAS、OC)

	45 mg 投与集団		全集団	
	本剤群 (198 例)	先行バイオ医薬品群 (194 例) *1	本剤群 (256 例)	先行バイオ医薬品群 (253 例)
ベースライン時の PASI スコア (平均値±標準偏差)	21.16±7.875	20.31±7.020	21.51±7.939	20.88±7.998
PASI スコア改善率 (%) (最小二乗平均値 [95% 信頼区間]) *2	78.26 [74.22, 82.30]	77.33 [73.30, 81.36]	77.92 [74.44, 81.40]	75.90 [72.47, 79.33]
群間差 [95%信頼区間] *2	0.94 [-2.29, 4.16]		2.03 [-0.70, 4.76]	

*1：同意撤回 3 例、12 週時の来院未実施 2 例が有効性解析対象集団から除外された。

*2：国、体重、生物学的製剤の使用歴及びベースライン時の PASI スコアを共変量とした共分散分析モデルにより解析した

安全性について、16 週時まで（第 I 投与期間）の主な有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 主な有害事象（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）

	本剤 (256 例)	先行バイオ医薬品 (253 例)
全有害事象	95 (37.1)	75 (29.6)
感染症および寄生虫症		
COVID-19	11 (4.3)	12 (4.7)
上気道感染	3 (1.2)	8 (3.2)

MedDRA ver.24.1

例数 (%)

16 週時までに、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 18/256 例 (7.0%) 及び先行バイオ医薬品群 15/253 例 (5.9%) に認められた。

16 週時までに、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 4 例 (COVID-19 肺炎 2 例、胃腸の炎症及び双極性障害各 1 例)、先行バイオ医薬品群で 4 例 (COVID-19 肺炎、くも膜下出血、自然流産及び月経障害各 1 例) に認められた。そのうち、本剤群の 1 例 (COVID-19 肺炎) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

16 週時以降（第 II 投与期間）の主な有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 主な有害事象（16 週時以降に 3%以上で認められた有害事象）（安全性解析対象集団）

	本剤継続群 (253 例)	先行バイオ医薬品継 続群 (125 例)	先行バイオ医薬品- 本剤群 (124 例)
全有害事象	86 (34.0)	51 (40.8)	52 (41.9)
感染症および寄生虫症			
COVID-19	13 (5.1)	11 (8.8)	7 (5.6)
潜在結核	7 (2.8)	4 (3.2)	4 (3.2)
上咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (3.2)
上気道感染	10 (4.0)	4 (3.2)	7 (5.6)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	3 (2.4)	6 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.2)
代謝および栄養障害			
高トリグリセリド血症	4 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.2)

MedDRA ver.24.1

例数 (%)

16週時以降に、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 14/253 例 (5.5%)、先行バイオ医薬品継続群 8/125 例 (6.4%) 及び先行バイオ医薬品-本剤群 12/124 例 (9.7%) に認められた。

16週時以降に、死亡は、本剤継続群で 1 例 (心筋梗塞) に認められた。治験薬との関連は否定された。

16週時以降に、重篤な有害事象は、本剤継続群で 5 例 (心筋梗塞、急性膵炎、歯膿瘍、大腸腺腫、乳腺管状癌各 1 例)、先行バイオ医薬品継続群で 3 例 (COVID-19、COVID-19 肺炎、ギラン・バレー症候群各 1 例)、先行バイオ医薬品-本剤群で 2 例 (腎結石症、呼吸不全各 1 例) に認められた。そのうち、本剤継続群の 1 例 (乳腺管状癌) 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、投与中止に至った有害事象は、本剤継続群で 5 例 (心筋梗塞、B 型肝炎、B 型肝炎抗原陽性、頭痛、前立腺腫瘍各 1 例)、先行バイオ医薬品継続群で 1 例 (B 型肝炎 DNA 測定陽性)、先行バイオ医薬品-本剤群で 1 例 (呼吸不全) に認められた。そのうち、本剤継続群の 1 例 (頭痛)、先行バイオ医薬品継続群の 1 例 (B 型肝炎 DNA 測定陽性) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

免疫原性について、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 4/256 例 (1.6%)、先行バイオ医薬品群で 3/253 例 (1.2%) で、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。ベースラインから 16週時までに最低 1 回は抗薬物抗体が陽性であった被験者割合は、本剤群で 29/256 例 (11.3%)、先行バイオ医薬品群で 76/253 例 (30.0%) であり、中和抗体が陽性の被験者割合は、本剤群で 16/256 例 (6.3%)、先行バイオ医薬品群で 36/253 例 (14.2%) であった。また、16 週から試験終了までに最低 1 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 27/253 例 (10.7%)、先行バイオ医薬品継続群で 27/125 例 (21.6%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 25/124 例 (20.2%) 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 17/253 例 (6.7%)、先行バイオ医薬品継続群で 16/125 例 (12.8%)、先行バイオ医薬品-本剤群で 12/124 例 (9.7%) であった。

7.3 参考資料

7.3.1 健康男性被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1 : CT-P43 1.1 試験<2020 年 8 月~2021 年 月>

健康男性被験者 (目標被験者数 : パート 1 : 30 例 (各群 15 例)、パート 2 : 240 例 (各群 80 例)) を対象に、パート 1 とパート 2 から構成される無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。パート 1 は、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品) を単回皮下投与した時の安全性の比較検討を目的とし、パート 2 は、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品及び米国承認品) を単回皮下投与した時の PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討を目的とした。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 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 271 例のうち、最初の 30 例 (本剤群 14 例、EU 承認品群 16 例) はパート 1 において治験薬が投与された。同意撤回した 1 例を除く 240 例 (本剤群 80 例、EU 承認品群 82 例、米国承認品群 78 例) はパート 2 において治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、 C_{max} 及び t_{max} が算出できなかった 2 例を除いた 238 例 (本剤群 80 例、EU 承認品群 81 例、米国承認品群 77 例) が PK 解析対象集団とされた。試験施設及び体重を割付因子とした層別割付が行われた。

PK について、主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 14 に示すとおりであり、EU 承認品及び米国承認品に対する本剤の AUC_{0-inf} は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 14 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-inf} 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}	124.36	[115.58, 133.82]
		C _{max}	116.18	[108.42, 124.49]
本剤	米国承認品	AUC _{0-inf}	126.40	[117.37, 136.13]
		C _{max}	112.02	[104.45, 120.13]
EU 承認品	米国承認品	AUC _{0-inf}	101.64	[94.42, 109.41]
		C _{max}	96.42	[89.92, 103.38]

*: 治験薬を固定効果、試験施設及びベースラインの体重を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出。

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 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} * ¹ (µg·day/mL)	AUC _{0-last} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * ² (day)	V _z /F* ¹ (mL)	t _{1/2} * ¹ (day)	CL/F* ¹ (mL/day)
本剤	80	204.43 ±54.513	195.76 ±52.828	5.35 ±1.456	7.00 (2.0, 14.1)	7538.92 ±1938.635	22.71 ±4.532	237.61 ±71.631
EU 承認品	81	162.97 ±48.890	157.37 ±48.051	4.57 ±1.368	7.03 (2.9, 14.0)	8808.09 ±2333.794	20.85 ±4.242	305.59 ±107.480
米国承認品	77	165.86 ±61.111	160.32 ±59.760	4.86 ±1.664	6.00 (2.0, 21.0)	8623.60 ±3069.336	20.05 ±4.650	318.28 ±152.661

平均値±標準偏差、*¹: 本剤群 n=79、*²: 中央値 (範囲)

安全性について、パート 1 における有害事象は、本剤群 13/14 例 (92.9%) 及び EU 承認品群 13/16 例 (81.3%) 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 5/14 例 (35.7%) 及び EU 承認品群 8/16 例 (50.0%) に認められた。

パート 1 で、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象を表 16 に示す。

表 16 主な有害事象 (パート 1 にいずれかの群に 2 例以上で認められた有害事象) (安全性解析対象集団)

	本剤群 (14 例)	EU 承認品群 (16 例)
全有害事象	13 (92.9)	13 (81.3)
神経系障害		
頭痛	3 (21.4)	5 (31.3)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	3 (21.4)	3 (18.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	1 (7.1)	3 (18.8)
鼻閉	0	3 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	2 (14.3)	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症		
肉離れ	1 (7.1)	2 (12.5)
皮膚裂傷	0	2 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	0	2 (12.5)

MedDRA ver.23.0

例数 (%)

パート 1 で、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

パート 2 における有害事象は、本剤群 68/80 例 (85.0%)、EU 承認品群 63/82 例 (76.8%) 及び米国承

認品群 64/78 例 (82.1%) 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 25/80 例 (31.3%)、EU 承認品群 28/82 例 (34.1%) 及び米国承認品群 27/78 例 (34.6%) に認められた。

パート 2 で、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象を表 17 に示す。

表 17 主な有害事象 (パート 2 にいずれかの群に 3%以上で認められた有害事象) (安全性解析対象集団)

	本剤群 (80 例)	EU 承認品群 (82 例)	米国承認品群 (78 例)
全有害事象	68 (85.0)	63 (76.8)	64 (82.1)
心臓障害			
動悸	3 (3.8)	1 (1.2)	1 (1.3)
胃腸障害			
下痢	2 (2.5)	4 (4.9)	2 (2.6)
悪心	5 (6.3)	2 (2.4)	2 (2.6)
歯痛	1 (1.3)	1 (1.2)	3 (3.8)
嘔吐	3 (3.8)	1 (1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	4 (5.0)	4 (4.9)	5 (6.4)
注射部位反応	9 (11.3)	9 (11.0)	7 (9.0)
血管穿刺部位内出血	7 (8.8)	3 (3.7)	3 (3.8)
免疫系障害			
季節性アレルギー	3 (3.8)	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症			
胃腸炎	4 (5.0)	7 (8.5)	1 (1.3)
上気道感染	12 (15.0)	20 (24.4)	19 (24.4)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	2 (2.5)	5 (6.1)	3 (3.8)
靭帯捻挫	5 (6.3)	4 (4.9)	3 (3.8)
肉離れ	2 (2.5)	4 (4.9)	1 (1.3)
皮膚擦過傷	8 (10.0)	10 (12.2)	6 (7.7)
皮膚裂傷	7 (8.8)	2 (2.4)	5 (6.4)
サンバーン	3 (3.8)	4 (4.9)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	3 (3.8)	0	1 (1.3)
背部痛	4 (5.0)	1 (1.2)	2 (2.6)
神経系障害			
頭痛	17 (21.3)	14 (17.1)	11 (14.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	5 (6.3)	3 (3.7)	1 (1.3)
鼻閉	1 (1.3)	2 (2.4)	4 (5.1)
口腔咽頭痛	6 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.8)
鼻漏	1 (1.3)	2 (2.4)	4 (5.1)

MedDRA ver.23.0
例数 (%)

パート 2 で、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で皮膚裂傷及び下腹部痛、米国承認品群で頸部損傷及び鎖骨骨折が各 1 例認められた。そのうち、本剤群の 1 例 (下腹部痛) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

免疫原性について、パート 1 では、治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者割合は、本剤群で 1/14 例 (7.1%)、EU 承認品群で 2/16 例 (12.5%) で、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 6/14 例 (42.9%)、EU 承認品群 6/16 例 (37.5%) であった。中和抗体が陽性の被験者は本剤群で 0 例、EU 承認

品群で 1/16 例 (6.3%) であった。パート 2 では、治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者割合は、本剤群で 2/80 例 (2.5%)、EU 承認品群で 2/82 例 (2.4%)、米国承認品群で 4/78 例 (5.1%) で、中和抗体が陽性の被験者は、いずれの群でも認められなかった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群で 13/80 例 (16.3%)、EU 承認品群で 24/82 例 (29.3%)、米国承認品群で 34/78 例 (43.6%) であった。中和抗体が陽性の被験者は本剤群で 5/80 例 (6.3%)、EU 承認品群で 6/82 例 (7.3%)、米国承認品群で 9/78 例 (11.5%) 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、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について、以下のように説明している。

CT-P43 1.1 試験において、主要評価項目とされた AUC_{0-inf} 及び C_{max} のうち、 AUC_{0-inf} は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 14)。

当該試験において本剤群が EU 承認品群及び米国承認品群と比較して曝露量が高い傾向となった原因として、主に製剤の含量の違いが考えられた。試験に使用した EU 承認品ロット及び米国承認品ロットはそれぞれ 1 シリンジあたり \blacksquare mg 及び \blacksquare mg のタンパク質が含有されたのに対し、本剤ロットは 1 シリンジあたり \blacksquare mg と含量が高く、事後的に製剤の含量に基づき用量を補正して解析を行った結果、 AUC_{0-inf} の 90% 信頼区間の上限は 125% に近くなった。

CT-P43 1.1 試験の後に実施した CT-P43 1.2 試験においては、PK の差に寄与する要因を考慮して、以下の点等を変更した。

- 組み入れる集団の均一性を高めるため人種及び体重に係る選択基準を改訂した。
- 過去のデータにおける変動係数を考慮して被験者数を増やした。
- 含量が本剤と同等である先行バイオ医薬品ロットを使用した (本剤、EU 承認品及び米国承認品ロットの 1 シリンジ中の含量はそれぞれ \blacksquare mg、 \blacksquare mg 及び \blacksquare mg)。

その結果、CT-P43 1.2 試験においては、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である AUC_{0-last} がいずれも事前に設定した同等性許容域 (80~125%) の範囲内であったこと (表 8) 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考えた。

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、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 CT-P43 3.1 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

以下の理由により、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。

- 先行バイオ医薬品の既承認効能の臨床試験成績（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）について、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。
- 上記の先行バイオ医薬品の既承認効能の臨床試験成績では、抗薬物抗体の発現割合は、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者では約 5.1～9.3%とされており、クローン病患者の 2.3%及び潰瘍性大腸炎患者の 4.6%に比べて高いこと。また、尋常性乾癬以外の疾患では他の免疫抑制剤が併用されるが、尋常性乾癬に対しては単剤療法としてウステキヌマブが使用されることから、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

PASI は乾癬を対象とした検証的試験で標準的に使用されており、連続変数としてベースラインからの変化率を有効性の主要評価項目に用いることにより本剤と先行バイオ医薬品の差を検出する感度がより高くなると考えた。また、PASI スコアのベースラインからの変化率を主要評価項目とした既存のデータ（Lancet 2008; 371: 1665-74、Lancet 2008; 371: 1675-84）では、投与後 12 週時が同等性許容域を導出する最も早い時点であったため、投与後 12 週時における PASI スコアのベースラインからの変化率を主要評価項目に設定した。

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 等）のメタアナリシスの結果、投与後 12 週時での PASI スコアのプラセボ群と比較した群間差の 95%信頼区間の下限は 45 mg 投与群で 68.12%、90 mg 投与群で 65.69%となった。これらの推定値に基づき、プラセボと比較した先行バイオ医薬品の治療効果を保守的に推定する同等性許容域として±15%を設定した。なお、尋常性乾癬患者を対象とした先行バイオ医薬品等の臨床試験（J Drugs Dermatol 2013; 12:166-74、J Dermatol 2008; 158: 558-66 等）において、プラセボ投与群の投与後 12 週時の PASI スコア改善率は 12.9～21%と報告されており、±15%の同等性許容域は臨床的意義のある差ではない。

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

CT-P43 3.1 試験の有効性の主要解析は、第 I 投与期間に治験薬 45 mg のみを投与された被験者における、ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの改善率について行われ、PASI スコアの改善率の群間差の 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（表 11）。また、有効性の主要解析において除外された先行バイオ医薬品群 5 例を多重代入法により考慮した補足的解析も実施され、同様の結果が得られた（表 18）。

表 18 ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの改善率 (FAS、多重代入法)

	45 mg 投与集団	
	本剤群 (198 例)	先行バイオ医薬品群 (199 例)
ベースライン時の PASI スコア (平均値±標準偏差)	21.16±7.875	20.31±7.020
PASI スコア改善率 (%) (最小二乗平均値 [95%信頼区間])	78.25 [74.23, 82.28]	77.29 [73.29, 81.29]
群間差 [95%信頼区間] *	0.96 [-2.23, 4.16]	

* : 国、体重、生物学的製剤の使用歴及びベースライン時の PASI スコアを共変量とした共分散分析モデルにより解析した

主な副次評価項目の結果について、以下のとおりであった。

PASI スコアのベースラインから 16 週時までの改善率の推移は図 2 及び図 3 のとおりであった。

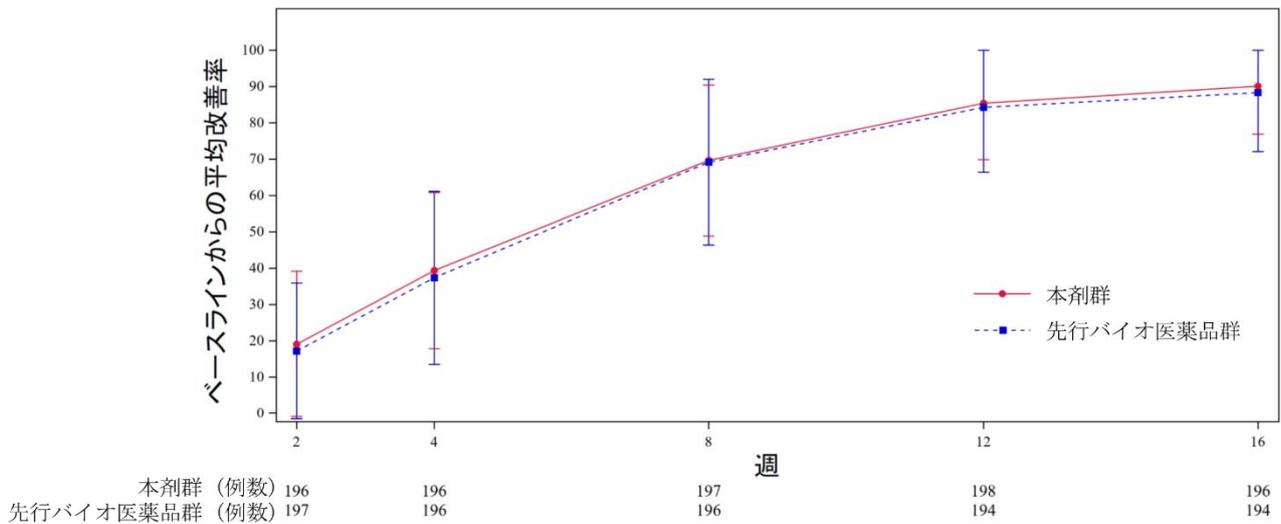


図 2 PASI スコアのベースラインから 16 週時までの改善率の推移 (平均値±標準偏差 : 45 mg 投与集団、FAS、OC)

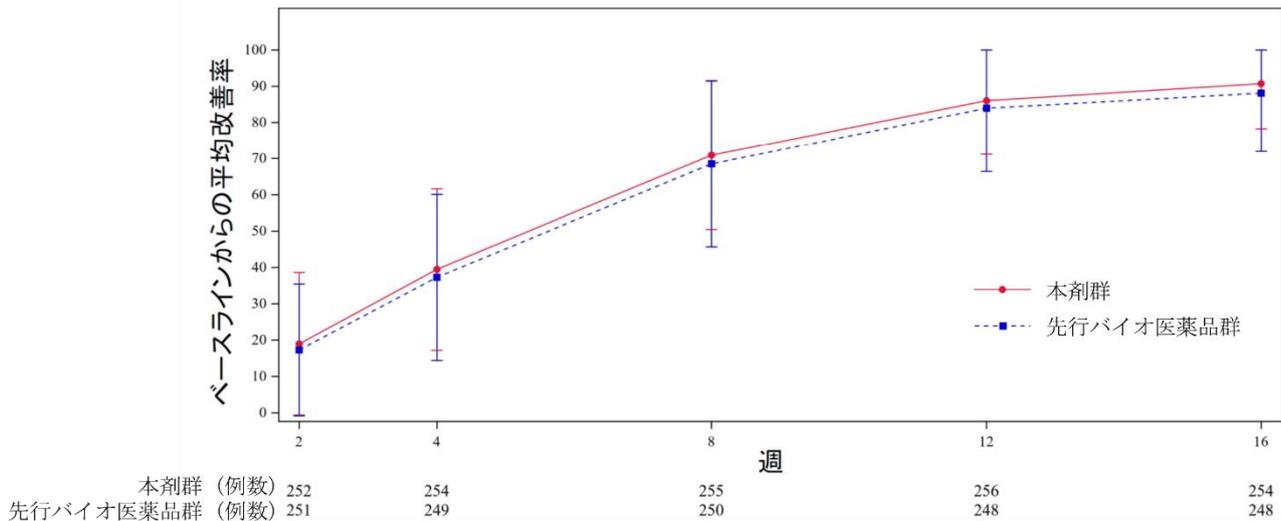


図 3 PASI スコアのベースラインから 16 週時までの改善率の推移 (平均値±標準偏差 : 全集団、FAS、OC)

FASにおけるPASI50、PASI75、PASI90及びPASI100を達成した被験者割合の推移は表19及び表20のとおりであった。

表19 16週時までのPASI50、PASI75、PASI90及びPASI100を達成した被験者割合の推移（FAS、OC）

評価項目	45 mg 投与集団		全集団		
	本剤群	先行バイオ医薬品群	本剤群	先行バイオ医薬品群	
2 週	PASI50	13/196 (6.6)	10/197 (5.1)	16/252 (6.3)	13/251 (5.2)
	PASI75	7/196 (3.6)	4/197 (2.0)	7/252 (2.8)	4/251 (1.6)
	PASI90	2/196 (1.0)	0/197	2/252 (0.8)	0/251
	PASI100	0/196	0/197	0/252	0/251
4 週	PASI50	55/196 (28.1)	55/196 (28.1)	78/254 (30.7)	68/249 (27.3)
	PASI75	15/196 (7.7)	18/196 (9.2)	17/254 (6.7)	20/249 (8.0)
	PASI90	4/196 (2.0)	8/196 (4.1)	4/254 (1.6)	8/249 (3.2)
	PASI100	2/196 (1.0)	1/196 (0.5)	2/254 (0.8)	1/249 (0.4)
8 週	PASI50	161/197 (81.7)	156/196 (79.6)	213/255 (83.5)	195/250 (78.0)
	PASI75	88/197 (44.7)	94/196 (48.0)	122/255 (47.8)	117/250 (46.8)
	PASI90	37/197 (18.8)	35/196 (17.9)	50/255 (19.6)	43/250 (17.2)
	PASI100	8/197 (4.1)	11/196 (5.6)	12/255 (4.7)	15/250 (6.0)
12 週	PASI50	190/198 (96.0)	187/194 (96.4)	247/256 (96.5)	240/248 (96.8)
	PASI75	159/198 (80.3)	149/194 (76.8)	212/256 (82.8)	187/248 (75.4)
	PASI90	96/198 (48.5)	103/194 (53.1)	129/256 (50.4)	127/248 (51.2)
	PASI100	35/198 (17.7)	36/194 (18.6)	47/256 (18.4)	48/248 (19.4)
16 週	PASI50	194/196 (99.0)	188/194 (96.9)	251/254 (98.8)	240/248 (96.8)
	PASI75	171/196 (87.2)	166/194 (85.6)	226/254 (89.0)	209/248 (84.3)
	PASI90	129/196 (65.8)	122/194 (62.9)	171/254 (67.3)	154/248 (62.1)
	PASI100	57/196 (29.1)	46/194 (23.7)	76/254 (29.9)	61/248 (24.6)

該当例数/評価対象例数 (%)

表 20 16 週時以降の PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者割合の推移 (FAS、OC)

評価項目		45 mg 投与集団		
		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
16 週	PASI50	192/194 (99.0)	94/97 (96.9)	94/97 (96.9)
	PASI75	170/194 (87.6)	82/97 (84.5)	84/97 (86.6)
	PASI90	128/194 (66.0)	62/97 (63.9)	60/97 (61.9)
	PASI100	56/194 (28.9)	20/97 (20.6)	26/97 (26.8)
28 週	PASI50	191/192 (99.5)	95/97 (97.9)	96/97 (99.0)
	PASI75	186/192 (96.9)	93/97 (95.9)	90/97 (92.8)
	PASI90	153/192 (79.7)	79/97 (81.4)	78/97 (80.4)
	PASI100	90/192 (46.9)	36/97 (37.1)	38/97 (39.2)
40 週	PASI50	189/189 (100.0)	94/97 (96.9)	96/96 (100.0)
	PASI75	184/189 (97.4)	91/97 (93.8)	92/96 (95.8)
	PASI90	156/189 (82.5)	75/97 (77.3)	78/96 (81.3)
	PASI100	96/189 (50.8)	42/97 (43.3)	33/96 (34.4)
52 週	PASI50	181/186 (97.3)	93/96 (96.9)	92/96 (95.8)
	PASI75	173/186 (93.0)	91/96 (94.8)	86/96 (89.6)
	PASI90	155/186 (83.3)	81/96 (84.4)	73/96 (76.0)
	PASI100	94/186 (50.5)	45/96 (46.9)	33/96 (34.4)
評価項目		全集団		
		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
16 週	PASI50	250/253 (98.8)	120/124 (96.8)	120/124 (96.8)
	PASI75	225/253 (88.9)	104/124 (83.9)	105/124 (84.7)
	PASI90	170/253 (67.2)	80/124 (64.5)	74/124 (59.7)
	PASI100	75/253 (29.6)	28/124 (22.6)	33/124 (26.6)
28 週	PASI50	250/251 (99.6)	121/124 (97.6)	123/124 (99.2)
	PASI75	244/251 (97.2)	116/124 (93.5)	116/124 (93.5)
	PASI90	205/251 (81.7)	98/124 (79.0)	98/124 (79.0)
	PASI100	116/251 (46.2)	46/124 (37.1)	45/124 (36.3)
40 週	PASI50	246/246 (100.0)	120/124 (96.8)	123/123 (100.0)
	PASI75	238/246 (96.7)	116/124 (93.5)	119/123 (96.7)
	PASI90	202/246 (82.1)	95/124 (76.6)	102/123 (82.9)
	PASI100	125/246 (50.8)	53/124 (42.7)	46/123 (37.4)
52 週	PASI50	236/242 (97.5)	118/122 (96.7)	119/123 (96.7)
	PASI75	226/242 (93.4)	116/122 (95.1)	111/123 (90.2)
	PASI90	201/242 (83.1)	102/122 (83.6)	95/123 (77.2)
	PASI100	120/242 (49.6)	59/122 (48.4)	43/123 (35.0)

該当例数/評価対象例数 (%)

FAS における 5 段階評価の sPGA スコアが「無症状 (0)」又は「ごく軽度 (1)」であった被験者割合の推移は表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 16 週時までの sPGA スコア 0 又は 1 を達成した被験者割合の推移 (FAS、OC)

	45 mg 投与集団		全集団	
	本剤群	先行バイオ医薬品群	本剤群	先行バイオ医薬品群
2 週	9/196 (4.6)	9/197 (4.6)	11/252 (4.4)	10/251 (4.0)
4 週	34/196 (17.3)	29/196 (14.8)	45/254 (17.7)	38/249 (15.3)
8 週	119/197 (60.4)	123/196 (62.8)	165/255 (64.7)	158/250 (63.2)
12 週	166/198 (83.8)	160/194 (82.5)	219/256 (85.5)	201/248 (81.0)
16 週	172/196 (87.8)	164/194 (84.5)	228/254 (89.8)	208/248 (83.9)

該当例数/評価対象例数 (%)

表 22 16 週時以降の sPGA スコア 0 又は 1 を達成した被験者割合の推移 (FAS、OC)

評価項目	45 mg 投与集団		
	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
16 週	171/194 (88.1)	81/97 (83.5)	83/97 (85.6)
28 週	176/192 (91.7)	89/97 (91.8)	90/97 (92.8)
40 週	173/189 (91.5)	86/97 (88.7)	84/96 (87.5)
52 週	166/186 (89.2)	86/96 (89.6)	76/96 (79.2)
評価項目	全集団		
	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
16 週	227/253 (89.7)	104/124 (83.9)	104/124 (83.9)
28 週	232/251 (92.4)	111/124 (89.5)	113/124 (91.1)
40 週	223/246 (90.7)	110/124 (88.7)	106/123 (86.2)
52 週	215/242 (88.8)	110/122 (90.2)	96/123 (78.0)

該当例数/評価対象例数 (%)

なお、CT-P43 3.1 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 23 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 23 乾癬性関節炎合併の有無別の 16 週時までの PASI スコアの改善率の推移 (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	22.75 ± 7.774 (80 例)	21.12 ± 7.134 (83 例)	20.94 ± 7.971 (176 例)	20.76 ± 8.406 (170 例)
2 週	19.14 ± 7.685 (78 例)	17.63 ± 7.181 (82 例)	16.73 ± 7.501 (174 例)	17.00 ± 7.860 (169 例)
4 週	14.61 ± 6.721 (80 例)	13.18 ± 6.608 (81 例)	12.13 ± 6.226 (174 例)	13.03 ± 7.033 (168 例)
8 週	6.62 ± 5.484 (80 例)	5.71 ± 4.064 (83 例)	5.93 ± 4.443 (175 例)	6.88 ± 6.054 (167 例)
12 週	2.95 ± 3.729 (80 例)	2.99 ± 3.559 (83 例)	3.00 ± 3.269 (176 例)	3.67 ± 4.709 (165 例)
16 週	2.24 ± 3.666 (80 例)	2.32 ± 3.353 (82 例)	1.93 ± 2.548 (174 例)	2.75 ± 4.207 (166 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。

CT-P43 3.1 試験における 16 週時まで（第 I 投与期間）及び 16 週時以降（第 II 投与期間）の有害事象の概要はそれぞれ表 24 及び表 25 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 24 有害事象の発現状況（CT-P43 3.1 試験（16 週時まで）：安全性解析対象集団）

	本剤群（256 例）	先行バイオ医薬品群（253 例）
全有害事象	95 (37.1)	75 (29.6)
CTCAE grade3 以上の有害事象	15 (5.9)	13 (5.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	18 (7.0)	15 (5.9)
重篤な有害事象	4 (1.6)	4 (1.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (0.4)	0
治験薬の投与の中止に至った有害事象	0	0
死亡	0	0
過敏症反応*1	0	0
注射部位反応*2	3 (1.2)	2 (0.8)
感染/重篤な感染*3	34 (13.3)	32 (12.6)
悪性腫瘍*4	0	0
心血管系障害*5	7 (2.7)	2 (0.8)
結核*6	0	0
喘息*7	0	0
膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現*8	0	0
間質性肺炎*9	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

- *1：PT「過敏症」に該当し治験担当医師によって過敏症反応と判断された事象を対象とした
- *2：PT「注射部位反応」に該当し治験担当医師によって注射部位反応と判断された事象を対象とした
- *3：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を対象とした
- *4：SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」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
- *5：SOC「心臓障害」又は「血管障害」に該当する事象を対象とした
- *6：PT「潜在性結核」、「結核」及び「インターフェロンガンマ遊離試験陽性」に該当する事象を対象とした
- *7：PT「喘息」に該当する事象を対象とした
- *8：PT「乾癬」に該当する事象を対象とした
- *9：PT「間質性肺炎」又は「間質性肺疾患」に該当する事象を対象とした

表 25 有害事象の発現状況（CT-P43 3.1 試験（16 週時以降）：安全性解析対象集団）

	本剤継続群 (253 例)	先行バイオ医薬品継続群 (125 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (124 例)
全有害事象	86 (34.0)	51 (40.8)	52 (41.9)
CTCAE grade3 以上の有害事象	11 (4.3)	7 (5.6)	9 (7.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	14 (5.5)	8 (6.4)	12 (9.7)
重篤な有害事象	5 (2.0)	3 (2.4)	2 (1.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (0.4)	0	0
治験薬の投与の中止に至った有害事象	5 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
死亡	1 (0.4)	0	0
過敏症反応*1	1 (0.4)	0	0
注射部位反応*2	1 (0.4)	0	2 (1.6)
感染/重篤な感染*3	39 (15.4)	23 (18.4)	24 (19.4)
悪性腫瘍*4	1 (0.4)	0	0
心血管系障害*5	4 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)
結核*6	7 (2.8)	5 (4.0)	5 (4.0)
喘息*7	0	0	1 (0.8)
膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現*8	0	1 (0.8)	0
間質性肺炎*9	0	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

- *1：PT「過敏症」に該当し治験担当医師によって過敏症反応と判断された事象を対象とした
- *2：PT「注射部位反応」に該当し治験担当医師によって「注射部位反応」と判断された事象を対象とした
- *3：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を対象とした
- *4：SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」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
- *5：SOC「心臓障害」又は「血管障害」に該当する事象を対象とした
- *6：PT「潜在性結核」、「結核」及び「インターフェロンガンマ遊離試験陽性」に該当する事象を対象とした
- *7：PT「喘息」に該当する事象を対象とした
- *8：PT「乾癬」に該当する事象を対象とした
- *9：PT「間質性肺炎」又は「間質性肺疾患」に該当する事象を対象とした

なお、CT-P43 3.1 試験において、乾癬性関節炎の合併の有無別の投与後 16 週時以前及び投与後 16 週時以降の有害事象の発現状況は表 26 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 26 乾癬性関節炎合併の有無別の有害事象の発現状況 (CT-P43 3.1 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 (80 例)	先行バイオ医薬品継続群 (44 例)	先行バイオ医薬品-本剤 群 (39 例)
全有害事象	37 (46.3)	24 (54.5)	26 (66.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	10 (12.5)	6 (13.6)	10 (25.6)
重篤な有害事象	2 (2.5)	3 (6.8)	2 (5.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0
感染/重篤な感染*1	22 (27.5)	8 (18.2)	15 (38.5)
	乾癬性関節炎合併なし		
	本剤継続群 (176 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 (85 例)
全有害事象	100 (56.8)	40 (49.4)	49 (57.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	17 (9.7)	7 (8.6)	10 (11.8)
重篤な有害事象	7 (4.0)	2 (2.5)	1 (1.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.7)	0	0
死亡に至った有害事象	1 (0.6)	0	0
感染/重篤な感染*1	45 (25.6)	25 (30.9)	26 (30.6)

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

*1: SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を対象とした

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

提出された試験成績 (CT-P43 1.2 試験、CT-P43 3.1 試験及び CT-P43 1.1 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低い傾向又は同程度であった (7.2.1 及び 7.2.2 参照)。

機構は、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。

臨床試験において乾癬性関節炎の関節症状に係る有効性の同等性は確認されていないが、申請者は、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して説明している。

- 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、全身及び病変部位における IL-12 及び IL-23 の発現量が亢進している。IL-12 は CD4 陽性 T 細胞のヘルパー T1 細胞 (Th1) への分化、NK 細胞や T 細胞の IFN- γ 、TNF- α 等の産生を誘導することにより、IL-23 はヘルパー T17 細胞 (Th17) への分化や炎症性分子の産生を誘導することにより、各疾患の病態形成に深く関与していること (J Am Acad Dermatol 2007; 57: 1059-68、MAbs 2011; 3: 535-45、Psoriasis: Targets and Therapy 2018; 8: 1-5)。
- 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-12R β 1 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 (MAbs 2011; 3: 535-45)。
- 本剤と先行バイオ医薬品は品質特性の類似性が確認されており、薬理作用も同等であることが生物活性に関する比較試験 (2.4 及び 2.R.1 参照) 等で確認されていること。
- CT-P43 1.2 試験等の結果から、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。
- CT-P43 3.1 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 23)。
- CT-P43 3.1 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安全性プロファイルに明らかな差異はないこと及び乾癬性関節炎の合併の有無による本剤の安全性プロファイルに大きな違いがないこと (表 26) が確認されていること。また、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 (Lancet 2013; 382: 780-9、Ann Rheum Dis 2014;73: 990-9)。

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 CT-P43 3.1 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 27 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 27 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏反応 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 		

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〕⁶⁾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

⁶⁾ 本剤の名称に係る記載は一般名が定まり次第変更予定。

略語	英語	日本語
		程の変更にもなう同等性/同質性評価について(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号)
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IFN- γ	Interferon- γ	インターフェロン- γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-Treat	—
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OC	Observed case	—
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
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
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
VAS	Visual analog scale	ビジュアルアナログスケール
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
45 mg 投与集団	—	CT-P43 3.1 試験の各投与期間において治験薬 45 mg を 1 回以上投与し、90 mg は投与しなかった集団
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 (ステララー皮下注 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「CT」
本薬	—	ウステキヌマブ (遺伝子組換え) [ウステキヌマブ後続○]