

審査報告書

令和7年10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「ニプロ」
[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4]¹⁾
[申 請 者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和7年1月10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4] 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4]（以下、ウステキヌマブ後続4）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4は、CHO細胞により産生される。ウステキヌマブ後続4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148,000）である。

Ustekinumab [Ustekinumab Biosimilar 4] (Ustekinumab Biosimilar 4) is a recombinant anti-p40 subunit of interleukin-12 (IL-12) and IL-23 monoclonal antibody derived from human IgG1. Ustekinumab Biosimilar 4 is produced in CHO cells. Ustekinumab Biosimilar 4 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) 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10月27日付け医薬薬審発1027第1号）により一般名が定められた。

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

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

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA	50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD 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

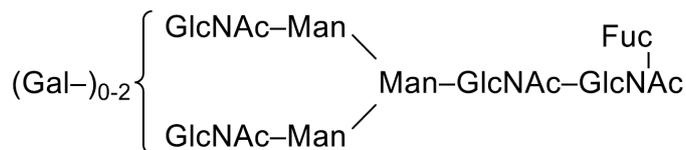
鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C222 – L鎖 C214、H鎖 C228 – H鎖 C228、H鎖 C231 – H鎖 C231

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 148,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はステラーラ皮下注 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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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 4〕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9月19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「ニプロ」
[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] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和7年1月10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.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
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.....	7
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.....	7
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.....	20
9. 総合評価.....	20

[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 mg³⁾ が上市されている。

本剤は、Samsung Bioepis 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 Samsung Bioepis 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。2025 年 9 月現在、EU 及び米国を含む 7 つの国又は地域で承認されている。

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 EEP CB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB [REDACTED]。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、種培養、拡大培養、生産培養、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED] ウイルス不活化・中和・デプスろ過、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過・透析ろ過、処方調製・バルク充填、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー及び[REDACTED]工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

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。

MCB、WCB 及び EEP CB 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、バイオバーデン、*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)			
	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	異種指向性マウス白血病ウイルス
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	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥13.08	≥17.82	≥12.47	≥16.18

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法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 末端変異体、C 末端変異体、酸化体、脱アミド化体、非グリコシル化体、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション、粒子径、多分散性、タンパク質含量
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、シアル酸
生物学的性質	IL-12 結合活性、IL-23 結合活性
	FcγR 結合親和性 (FcγR I a、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a)、FcRn 結合親和性、C1q 結合活性
	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 ■ 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。
- 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。
- ADCC 活性は、■ 細胞をエフェクター細胞、■ ■ 細胞を標的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 類縁物質A* ()及び ()が目的物質関連物質とされた。不純物A** ()及び ()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B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*及び不純物H*が製造工程由来不純物とされた。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、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び不純物H*は工程内管理試験により管理される。

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 (、 icIEF 及びペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度試験 (CE-SDS [非還元及び還元] 並びに SEC)、電荷不均一性 (icIEF)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 ()及び ()及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

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。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	℃	カ月	を接触層とするバッグ
中間的試験			℃		
加速試験			℃	6 カ月	

長期保存試験、中間的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。

以上より、原薬の有効期間は、を接触層とするバッグを用いて、℃で保存するとき、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。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、バルク原薬の解凍、バイオバーデン低減ろ過・原薬プーリング・混合、滅菌ろ過、充填・施栓、目視検査、保管、試験、組立て・包装・表示、目視検査及び保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX及び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（XXXXXXXXXX及び icIEF）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS〔非還元及び還元〕及び SEC）、電荷不均一性（icIEF）、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（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）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

	製剤製法*	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	1	5±3℃	44 カ月	針付きガラス製シリンジ及び XXXXXXXXXX ■ゴム製プランジャー ーストッパー
		2		42 カ月	
加速試験		3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験		3	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験		2	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		

*：原薬の製法は申請前製法である。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、CE-SDS（非還元）におけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向、CE-SDS（還元）におけるXXXXXXXXXXの減少傾向、icIEF におけるXXXXXXXXXXの減少、XXXXXXXXXXの増加及びXXXXXXXXXXの増加傾向、並びにXXXXXXXXXXの減少傾向が認められた。

苛酷試験では、CE-SDS（非還元）におけるXXXXXXXXXXの減少及びXXXXXXXXXXの増加、CE-SDS（還元）におけるXXXXXXXXXXの減少、SEC におけるXXXXXXXXXXの増加傾向、icIEF におけるXXXXXXXXXXの減少、XXXXXXXXXXの増加及びXXXXXXXXXXの増加傾向、XXXXXXXXXXの減少傾向並びにXXXXXXXXXX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XXXXXXXXXXゴム製プランジャーーストッパーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、42 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

原薬及び製剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、不溶性微粒子、██████████、██████████、タンパク質含量、HCP、宿主細胞由来 DNA、澄明性、色調、不溶性異物、浸透圧、pH、採取容量、エンドトキシン、無菌、バイオバーデン

- 工程の特性解析

リスクアセスメントにより CQA に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータが選定され、プロセス特性評価により各工程パラメータの重要度の判定が行われた。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

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、C 末端変異体、非グリコシル化体、電荷バリエーション、N 結合型糖鎖プロファイル及びシアル酸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製剤間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 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間で認められた品質特性の差異（2.4 参照）について、以下の理由等から、これらの差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと説明している。

- C 末端変異体について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して C 末端リシン欠損体の高値が認められた。また、C 末端プロリンアミド化体が本剤のみで認められた。C 末端リシン残基は、生体内でカルボキシペプチダーゼにより速やかに除去されること、C 末端プロリンのアミド化は CHO 細胞で一般に認められる修飾であり抗原結合親和性に影響しないこと等から、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 非グリコシル化体について、本剤では先行バイオ医薬品と比較して、CE-SDS（還元）における非グリコシル化重鎖の高値が認められた。ウステキヌマブは Fc 領域を介したエフェクター機能を有さないこと等から、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。
- 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脱フコシル化糖鎖の低値が認められた。脱フコシル化は ADCC 活性に関与することが知られているが、ウステキヌマブは Fc 領域を介したエフェクター機能を有さない。また、NANA が本剤のみで、NGNA 及び α -1,3-ガラクト

トースが先行バイオ医薬品のみで認められた。NANA、NGNA 及び α -1,3-ガラクトースの差異は、CHO 細胞由来の本剤と Sp2/0 細胞由来の先行バイオ医薬品の宿主細胞の違いに起因しており、本剤は NGNA 及び α -1,3-ガラクトースが認められず、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。

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 に示した評価項目について比較検討が実施され、類似性が確認されている。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した（2.4 及び 2.R.1 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の審査にあたり、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。SB17-1001 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、SB17-3001 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、SB17-1001 試験では EU 承認品及び米国承認品が、SB17-3001 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	SB17-1001 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
		SB17-3001 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、ELISA 法（定量下限：150 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：15.6 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：SB17-1001 試験<2021 年 2 月～2022 年 4 月>）

健康被験者（目標被験者数 201 例（各群 67 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 201 例（本剤群 67 例、EU 承認品群 67 例、米国承認品群 67 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た。治験実施計画書からの逸脱が認められた検体を除き、186 例（本剤群 62 例、EU 承認品群 64 例、米国承認品群 60 例）について PK 解析が実施された。

PK について、主要評価項目である AUC_{inf} 及び C_{max} 、並びに副次評価項目である AUC_{last} 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、事前に設定された同等性許容域（0.8～1.25）の範囲内であった。

表 6 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{inf} 、 AUC_{last} 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*	比の 90%信頼区間*
本剤	EU 承認品	AUC_{inf}	0.99	[0.90, 1.08]
		AUC_{last}	0.98	[0.90, 1.07]
		C_{max}	0.90	[0.82, 0.98]
本剤	米国承認品	AUC_{inf}	1.01	[0.93, 1.10]
		AUC_{last}	0.99	[0.91, 1.08]
		C_{max}	0.94	[0.86, 1.04]
EU 承認品	米国承認品	AUC_{inf}	1.02	[0.93, 1.12]
		AUC_{last}	1.01	[0.93, 1.11]
		C_{max}	1.05	[0.96, 1.15]

*：投与群を固定効果とした対数スケールによる分散分析により解析した。

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 7、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

	例数	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h) *	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)	V _z /F (mL)
本剤	62	5,144 ±1,401	4,721 ±1,262	5.095 ±1.498	168 (48, 672)	582.7 ±171.0	9.431 ±2.742	7,561 ±2,313
EU 承認品	64	5,273 ±1,649	4,854 ±1,431	5.689 ±1.877	168 (12, 504)	563.8 ±161.6	9.459 ±3.380	7,149 ±1,744
米国 承認品	60	5,117 ±1,527	4,770 ±1,337	5.420 ±1.659	168 (48, 1,008)	541.1 ±134.9	9.608 ±3.070	7,241 ±2,242

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

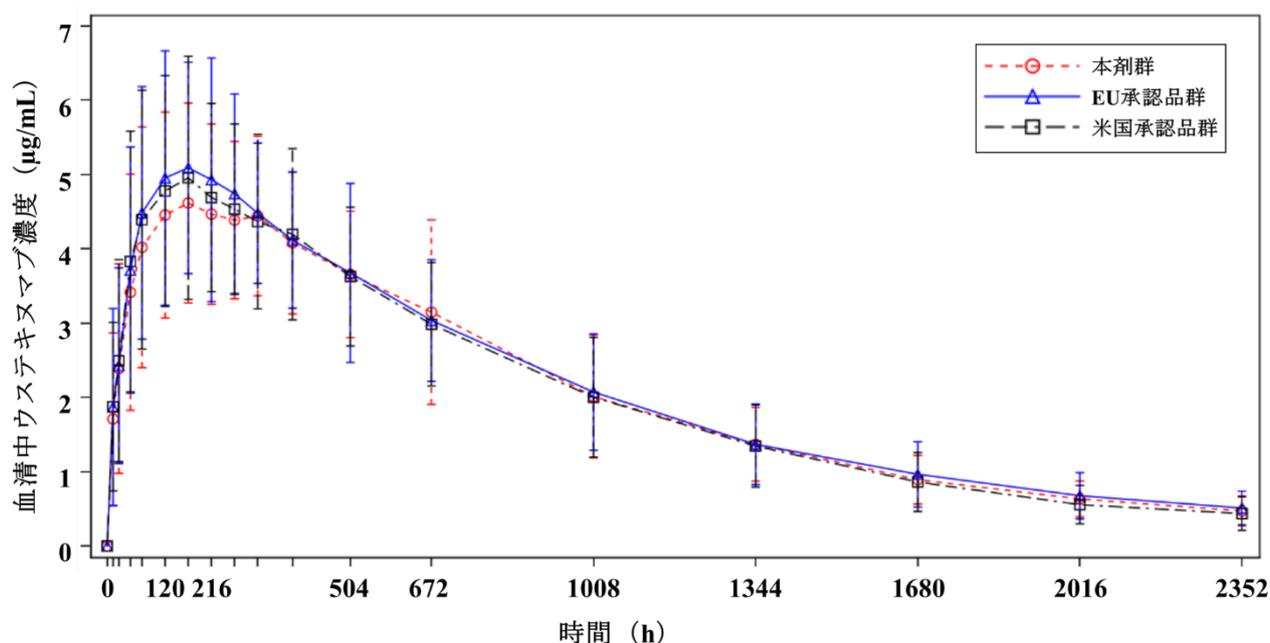


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差）

安全性について、有害事象は本剤群 46/67 例 (68.7%)、EU 承認品群 39/67 例 (58.2%)、米国承認品群 44/67 例 (65.7%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 17/67 例 (25.4%)、EU 承認品群 15/67 例 (22.4%)、米国承認品群 13/67 例 (19.4%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤群 4/67 例 (6.0%)、EU 承認品群 3/67 例 (4.5%)、米国承認品群 6/67 例 (9.0%) に認められ、いずれも COVID-19 によるものであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与後に少なくとも 1 回は抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 18/67 例 (26.9%)、EU 承認品群 23/67 例 (34.3%)、米国承認品群 23/67 例 (34.3%) であった。治験薬投与後に少なくとも 1 回は中和抗体が陽性であった被験者は、本剤群 8/67 例 (11.9%)、EU 承認品群 15/67 例 (22.4%)、米国承認品群 16/67 例 (23.9%) 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：SB17-3001 試験＜2021年7月～2022年12月＞）

中等症又は重症⁴⁾の尋常性乾癬患者（目標症例数 464 例（各群 232 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、8 カ国、45 施設で実施された。

試験は第Ⅰ投与期間（投与開始～28 週時）及び第Ⅱ投与期間（28～52 週時）から構成された。第Ⅰ投与期間においては、本剤群又は先行バイオ医薬品群に 1:1 の比で割り付けられた。ベースラインから 28 週時までの PASI スコアの変化率が 50%以上を達成した被験者は第Ⅱ投与期間に移行され、第Ⅰ投与期間に先行バイオ医薬品群に割り付けられた被験者は、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）のいずれかに 1:1 の比で再度無作為化割り付けられた。

用法・用量は、本剤又は先行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、初回投与及び 4 週時に皮下投与し、その後は 12 週に 1 回の間隔で 40 週時まで皮下投与することとされた。

無作為化された 503 例（本剤群 249 例、先行バイオ医薬品群 254 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。503 例のうち、治験薬の投与を中止した 22 例（本剤群 12 例（同意撤回 2 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例、28 週時の PASI スコア変化率未達成 1 例、ウクライナ戦争関連事象 8 例）、先行バイオ医薬品群 10 例（同意撤回 4 例、追跡不能 1 例、ウクライナ戦争関連事象 5 例））を除く 481 例が第Ⅱ投与期間に移行し、先行バイオ医薬品群 244 例のうち、122 例に本剤（先行バイオ医薬品-本剤群）、122 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。481 例のうち、治験薬の投与を中止した 15 例（本剤継続群 4 例（追跡不能 1 例、ウクライナ戦争関連事象 3 例）、先行バイオ医薬品-本剤群 5 例（同意撤回 2 例、追跡不能 1 例、ウクライナ戦争関連事象 1 例、被験者都合による中止 1 例）、先行バイオ医薬品継続群 6 例（有害事象 2 例、ウクライナ戦争関連事象 4 例））を除く 466 例（本剤継続群 233 例、先行バイオ医薬品-本剤群 117 例、先行バイオ医薬品継続群 116 例）が第Ⅱ投与期間を完了した。

FAS のうちベースライン時及び 4 週時に体重 100 kg 以下かつ治験薬の投与を受け、主要評価項目の解析に影響を及ぼす治験手順の逸脱が認められなかった 492 例（本剤群 243 例、先行バイオ医薬品群 249 例）が PPS とされ、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 スコアの変化率とされた。

有効性について、ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率の結果は、表 8 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（-15～15%）の範囲内であった。

⁴⁾ スクリーニング時及びベースライン時の体表面積に占める乾癬病変の割合 10%以上、PASI スコア 12 以上及び PGA3 以上（乾癬性関節炎の有無を問わない）。

⁵⁾ 主要評価項目であるベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率について、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差を 0%、標準偏差を 31.33%、同等性許容域を -15～15%と想定し、有意水準両側 5%の下、90%以上の検出力を確保するための症例数として、脱落率 10%を考慮して、各群 232 例と設定した。

表 8 ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率 (PPS)

	本剤群 (243 例)	先行バイオ医薬品群 (249 例)
ベースライン時の PASI スコア (平均値±標準偏差)	22.47±7.837	22.20±7.700
12 週時の PASI スコア (平均値±標準偏差)	3.03±3.896	2.90±3.895
PASI スコア変化率 (%) (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) *	85.7 [80.710, 90.649]	86.3 [81.538, 91.022]
群間差 [95%信頼区間] *	-0.6 [-3.780, 2.579]	

* : 地域及び投与群を固定効果、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、第 I 投与期間の安全性の概要は表 9、主な有害事象は表 10 のとおりであった。

表 9 第 I 投与期間における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (249 例)	先行バイオ医薬品群 (254 例)
全有害事象	120 (48.2)	124 (48.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	11 (4.4)	12 (4.7)
重篤な有害事象	6 (2.4)	3 (1.2)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	0

例数 (%)

表 10 第 I 投与期間における主な有害事象 (いずれかの群で 5%を超えて認められた有害事象) (安全性解析対象集団)

	本剤群 (249 例)	先行バイオ医薬品群 (254 例)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	22 (8.8)	21 (8.3)
COVID-19	16 (6.4)	23 (9.1)
上気道感染	10 (4.0)	13 (5.1)

MedDRA ver.23.1

例数 (%)

第 I 投与期間における重篤な有害事象は、本剤群 6 例 (急性心筋梗塞、腓骨骨折、関節脱臼、半月板損傷、筋骨格系胸痛及び腎前性腎不全各 1 例)、先行バイオ医薬品群 3 例 (心房細動、肺炎、脛骨骨折各 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群の脂肪肝 1 例であった。

第 II 投与期間の安全性の概要は表 11 のとおりであり、いずれかの群で 5%を超えて認められた有害事象は認められなかった。

表 11 第 II 投与期間における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (237 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (122 例)	先行バイオ医薬品継続群 (122 例)
全有害事象	39 (16.5)	17 (13.9)	29 (23.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (0.8)	0	4 (3.3)
重篤な有害事象	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

第Ⅱ投与期間における重篤な有害事象は、本剤継続群では虚血性脳卒中 1 例、先行バイオ医薬品-本剤群では唾液腺結石 1 例、先行バイオ医薬品継続群では 2 例（前立腺癌及び卵巣嚢胞捻転/骨盤癒着症各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は先行バイオ医薬品継続群の前立腺癌 1 例であった。

免疫原性について、ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であり、第Ⅰ投与期間完了までに少なくとも 1 回は抗薬物抗体が陽性であった、又はベースライン時と比較して抗薬物抗体の抗体価が上昇した被験者は、本剤群 33/249 例（13.3%）、先行バイオ医薬品群 100/254 例（39.4%）であった。また、ベースライン時に中和抗体が陰性であり、第Ⅰ投与期間完了までに少なくとも 1 回は中和抗体が陽性であった被験者は、本剤群 30/249 例（12.0%）、先行バイオ医薬品群 89/254 例（35.0%）であった。

ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であり、第Ⅱ投与期間完了までに少なくとも 1 回は抗薬物抗体が陽性であった、又はベースライン時と比較して抗薬物抗体の抗体価が上昇した被験者は、本剤継続群 40/237 例（16.9%）、先行バイオ医薬品-本剤群 48/122 例（39.3%）、先行バイオ医薬品継続群 53/122 例（43.4%）であった。また、ベースライン時に中和抗体が陰性であり、第Ⅱ投与期間完了までに少なくとも 1 回は中和抗体が陽性であった被験者は、本剤継続群 31/237 例（13.1%）、先行バイオ医薬品-本剤群 41/122 例（33.6%）、先行バイオ医薬品継続群 48/122 例（39.3%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請は、海外で実施された SB17-1001 試験及び SB17-3001 試験から臨床データパッケージが構築されており、申請者は、以下の理由等により日本人被験者を含む追加の臨床試験は不要であると説明している。

- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の差異は、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく（2.4 及び 2.R.1 参照）、民族差として臨床試験の結果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。
- 先行バイオ医薬品の公表情報に基づく、ウステキヌマブは PK 及び治療効果に関して民族的要因による影響を受けにくい薬剤と考えられること。
- 先行バイオ医薬品の各適応症を対象とした臨床試験において、日本人と外国人との間に臨床的に問題となるような差異は認められていないこと（J Dermatol 2012; 39: 242-52、Intest Res 2017; 15: 475-86 等）。
- 先行バイオ医薬品が承認された各適応症の診断基準や治療ガイドラインは国際的な標準治療に準拠しており、人種や民族による特定の集団に限定されないこと（J Dermatol 2022; 65: e41-68、J Gastroenterol 2021; 56: 489-526）。

機構は、上記の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 PK の同等性について

機構は、SB17-1001 試験において、主要評価項目である AUC_{inf} 及び C_{max} について事前に設定された同等性許容域 0.8~1.25 の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{last} についても 0.8~1.25 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、SB17-3001 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.3 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.3.1 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 SB17-3001 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を比較する上で、尋常性乾癬は代表的かつ感度が高い疾患と考えた。

- 尋常性乾癬は、先行バイオ医薬品におけるその他の既承認効能（クローン病及び潰瘍性大腸炎）と比較して、臨床試験の実施を含め、ウステキヌマブの投与経験が多く得られていること。
- ウステキヌマブは尋常性乾癬患者の治療では単剤療法として使用されるため、治療効果の評価における感度が高いこと。

② 主要評価項目

ベースラインからの PASI スコアの変化率は連続変数であるため、二値変数に基づく反応率（PASI75 等）より本剤と先行バイオ医薬品の差異を検出する感度が高いと考えた。また、先行バイオ医薬品の尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験（Lancet 2008; 371: 1665-74、Lancet 2008; 371: 1675-84）における有効性は 12 週時に急な推移を示しているため、ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率を主要評価項目として設定した。

③ 同等性許容域

先行バイオ医薬品の尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験（Lancet 2008; 371: 1665-74、Lancet 2008; 371: 1675-84 等）のメタアナリシスの結果、ベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率に基づく、先行バイオ医薬品のプラセボに対する差は 70.96%（95%信頼区間 68.12～73.80%）と推定された。SB17-3001 試験で用いられた -15～15%という同等性許容域は、ウステキヌマブの治療効果の約 80%を維持し、臨床的に意義のある同等性許容域として設定した。

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.3.2 有効性の評価結果について

SB17-3001 試験の有効性の主要解析は、PPS におけるベースラインから 12 週時までの PASI スコアの変化率について行われ、PASI スコアの変化率の群間差の 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（表 8）。また、感度分析として、FAS に対する評価も実施され、PASI スコアの変化率の群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は -0.7 [-3.849, 2.439]⁶⁾であり、主解析と同様の結果が得られた。

⁶⁾ 地域及び投与群を固定効果、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。欠測は多重補完法により考慮された。

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。

FAS のうち治験薬 45 mg のみを投与した集団における、PASI スコアのベースラインからの変化率の推移は図 2 のとおりであった。

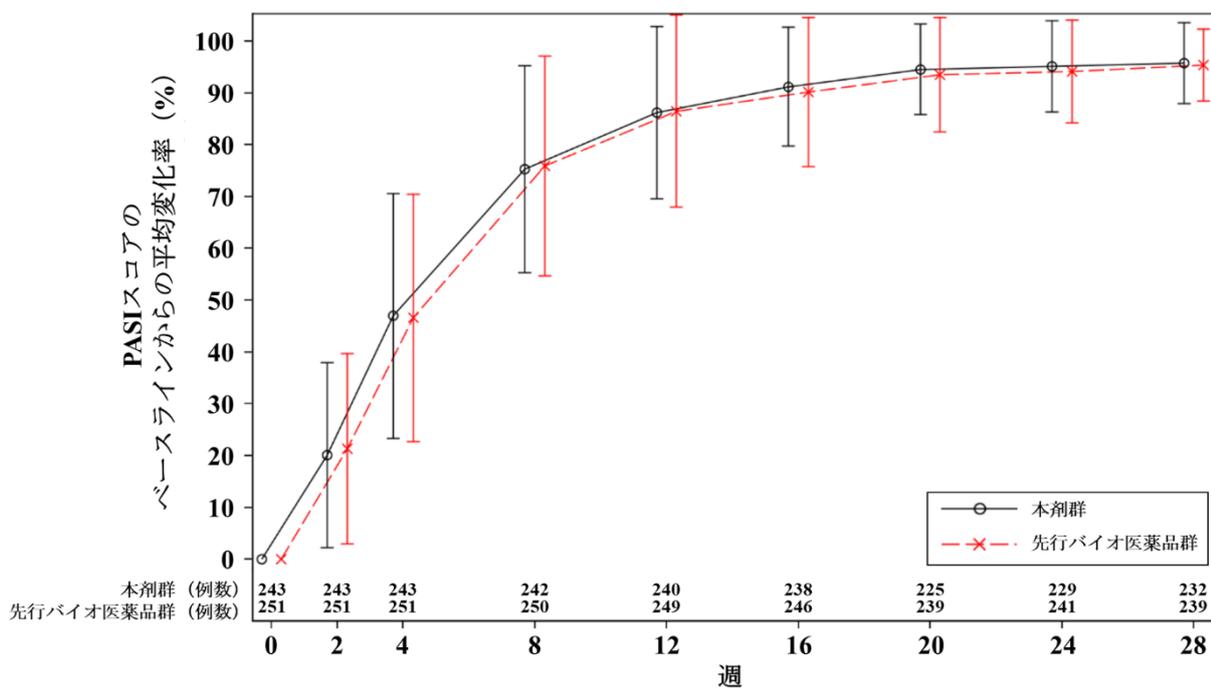


図 2 PASI スコアのベースラインからの変化率の推移
(平均値±標準偏差：FAS のうち治験薬 45 mg のみを投与した集団)

FAS のうち治験薬 45 mg のみを投与した集団における、PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 の推移は表 12 のとおりであった。

表 12 PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 の推移 (FAS のうち治験薬 45 mg のみを投与した集団)

評価項目	本剤群	先行バイオ医薬品群		
2 週	PASI50	24/251 (9.6)		
	PASI75	1/251 (0.4)		
	PASI90	0/251		
	PASI100	0/251		
4 週	PASI50	116/251 (46.2)		
	PASI75	34/251 (13.5)		
	PASI90	5/251 (2.0)		
	PASI100	2/251 (0.8)		
8 週	PASI50	223/250 (89.2)		
	PASI75	149/250 (59.6)		
	PASI90	78/250 (31.2)		
	PASI100	30/250 (12.0)		
12 週	PASI50	240/249 (96.4)		
	PASI75	203/249 (81.5)		
	PASI90	145/249 (58.2)		
	PASI100	57/249 (22.9)		
16 週	PASI50	240/246 (97.6)		
	PASI75	220/246 (89.4)		
	PASI90	165/246 (67.1)		
	PASI100	67/246 (27.2)		
20 週	PASI50	236/239 (98.7)		
	PASI75	227/239 (95.0)		
	PASI90	189/239 (79.1)		
	PASI100	107/239 (44.8)		
24 週	PASI50	239/241 (99.2)		
	PASI75	229/241 (95.0)		
	PASI90	189/241 (78.4)		
	PASI100	114/241 (47.3)		
評価項目	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	
28 週	PASI50	231/232 (99.6)	120/120 (100)	121/121 (100)
	PASI75	229/232 (98.7)	118/120 (98.3)	118/121 (97.5)
	PASI90	199/232 (85.8)	103/120 (85.8)	99/121 (81.8)
	PASI100	108/232 (46.6)	58/120 (48.3)	52/121 (43.0)
40 週	PASI50	229/229 (100)	118/118 (100)	119/119 (100)
	PASI75	225/229 (98.3)	114/118 (96.6)	116/119 (97.5)
	PASI90	199/229 (86.9)	104/118 (88.1)	99/119 (83.2)
	PASI100	114/229 (49.8)	65/118 (55.1)	64/119 (53.8)
52 週	PASI50	227/227 (100)	115/115 (100)	116/117 (99.1)
	PASI75	216/227 (95.2)	110/115 (95.7)	111/117 (94.9)
	PASI90	196/227 (86.3)	100/115 (87.0)	96/117 (82.1)
	PASI100	118/227 (52.0)	67/115 (58.3)	53/117 (45.3)

該当例数/評価対象例数 (%)

FAS のうち治験薬 45 mg のみを投与した集団における、PGA スコアが「病変なし (0)」又は「軽微 (1)」であった被験者の割合の推移は表 13 のとおりであった。

表 13 PGA スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の推移 (FAS のうち治験薬 45 mg のみを投与した集団)

	本剤群	先行バイオ医薬品群	
ベースライン	0/243	0/251	
2 週	5/243 (2.1)	4/251 (1.6)	
4 週	46/243 (18.9)	48/251 (19.1)	
8 週	165/242 (68.2)	172/250 (68.8)	
12 週	206/240 (85.8)	218/249 (87.6)	
16 週	211/238 (88.7)	215/246 (87.4)	
20 週	208/225 (92.4)	225/239 (94.1)	
24 週	214/229 (93.4)	224/241 (92.9)	
	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
28 週	219/232 (94.4)	111/120 (92.5)	112/121 (92.6)
40 週	211/229 (92.1)	110/118 (93.2)	112/119 (94.1)
52 週	205/227 (90.3)	101/115 (87.8)	103/117 (88.0)

該当例数/評価対象例数 (%)

また、乾癬性関節炎有無別のベースラインから 12 週時までの PASI スコアの推移は表 14 のとおりであり、乾癬性関節炎合併の有無による大きな違いは認められなかった。

表 14 乾癬性関節炎合併の有無別の 12 週時までの PASI スコアの推移 (PPS)

	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	24.25±8.555 (61)	22.87±7.484 (54)	21.87±7.512 (182)	22.02±7.768 (195)
2 週	19.63±8.056 (61)	18.42±7.425 (54)	17.35±6.890 (182)	17.06±6.767 (195)
4 週	12.99±6.574 (61)	12.40±6.202 (54)	11.14±6.175 (182)	11.48±6.375 (195)
8 週	5.82±4.955 (61)	5.76±4.421 (54)	5.12±4.135 (182)	5.01±4.719 (194)
12 週	3.26±4.000 (61)	3.25±3.907 (54)	2.95±3.868 (182)	2.80±3.897 (195)

平均値±標準偏差 (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.4 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.4.1 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。

SB17-3001 試験における第 I 投与期間及び第 II 投与期間の有害事象の発現状況はそれぞれ表 9、表 10 及び表 11 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 15 及び表 16)。

表 15 第 I 投与期間における特に注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (249 例)	先行バイオ医薬品群 (254 例)
過敏症*	0	2 (0.8)
感染症*	70 (28.1)	75 (29.5)
肺の有害事象*	0	0
注射部位反応*	0	2 (0.8)
悪性腫瘍*	0	0
心血管系事象*	2 (0.8)	0
結核*	0	0
喘息*	0	0
膿疱性乾癬・乾癬 性紅皮症の悪化及 び新規発現*	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.23.1

*：治験責任医師の判断に基づき、特に注目すべき有害事象として報告された。

表 16 第 II 投与期間における特に注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (237 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (122 例)	先行バイオ医薬品継続群 (122 例)
過敏症*	0	0	0
感染症*	20 (8.4)	9 (7.4)	11 (9.0)
肺の有害事象*	0	0	0
注射部位反応*	0	0	0
悪性腫瘍*	0	0	1 (0.8)
心血管系事象*	2 (0.8)	0	0
結核*	0	0	0
喘息*	1 (0.4)	0	0
膿疱性乾癬・乾癬 性紅皮症の悪化及 び新規発現*	0	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.23.1

*：治験責任医師の判断に基づき、特に注目すべき有害事象として報告された。

なお、SB17-3001 試験において、全投与期間の乾癬性関節炎の合併の有無別の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、乾癬性関節炎の合併の有無により、安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 17 全投与期間における乾癬性関節炎合併の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	乾癬性関節炎合併あり		
	本剤群 (64 例)	先行バイオ医薬品 -本剤群 (16 例)	先行バイオ医薬品継続群 (34 例)
全有害事象	31 (48.4)	6 (37.5)	16 (47.1)
治験薬との因果関係が否定 できない有害事象	3 (4.7)	0	3 (8.8)
重篤な有害事象	1 (1.6)	0	0
治験薬との因果関係が否定 できない重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
	乾癬性関節炎合併なし		
	本剤群 (185 例)	先行バイオ医薬品 -本剤群 (106 例)	先行バイオ医薬品継続群 (88 例)
全有害事象	101 (54.6)	56 (52.8)	52 (59.1)
治験薬との因果関係が否定 できない有害事象	8 (4.3)	5 (4.7)	5 (5.7)
重篤な有害事象	6 (3.2)	2 (1.9)	3 (3.4)
治験薬との因果関係が否定 できない重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (2.3)
死亡	0	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.23.1

以上を踏まえ、本剤群と先行バイオ医薬品群の安全性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.4.2 免疫原性について

提出された試験成績（SB17-1001 試験及び SB17-3001 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と比較して同等又は低かった（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判断した。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「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、乾癬性関節炎等の免疫介在性疾患において、血清中の IL-12 及び IL-23 の高値が認められており（Cytokine 2016; 85: 130-6、Adv Dermatol Allergol 2018; 35: 360-6、Akt Rheumatol 2020; 45: 460-6 等）、IL-12 及び IL-23 はそれぞれヘルパーT1 細胞（Th1）及びヘルパーT17 細胞（Th17）の異常応答を誘導することにより、各疾患の病態形成に関与していること（J Invest Dermatol 2008; 128: 1207-11、J Invest Dermatol 2009; 129: 1339-50 等）。
- ウステキヌマブは、IL-12 及び IL-23 に共通する p40 サブユニットと IL-12 受容体の $\beta 1$ サブユニットとの結合を阻害し、IL-12 及び IL-23 の生物活性を阻害することで、尋常性乾癬、乾癬性関節炎等の免疫介在性疾患において治療効果を発揮すること（MAbs 2011; 3: 535-45 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。
- SB17-1001 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。
- SB17-3001 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おり、安全性プロファイルに明らかな差異はないこと。
- SB17-3001 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 14）。また、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 17）。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験の結果において、各適応症に対する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認められていないこと（Lancet 2013; 382: 780-9、Ann Rheum Dis 2014; 73: 990-9 等）。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（令和 2 年 2 月 4 日付け薬生薬審発 0204 第 1 号）に基づき、申請のとおり効能・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.6 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 SB17-3001 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 18 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 18 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適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 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。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〕⁷⁾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

⁷⁾ 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
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
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
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
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EEPCB	Extended end of production cell bank	製造終了時の細胞齢を超えて培養されたセル・バンク
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定
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
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について (令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号)
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬薬審第 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)
icIEF	Imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
■	■	■
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
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
NANA	N-acetylneuraminic acid	N-アセチルノイラミン酸
NGNA	N-glycolylneuraminic acid	N-グリコリルノイラミン酸
■	■	■
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%以上及び 100%の被験者の割合
PGA	Physician's global assessment	全般評価
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
■	■	■
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
t _{1/2}	Terminal 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 during the terminal phase	終末相の見かけの分布容積
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「ニプロ」
本薬	—	ウステキヌマブ (遺伝子組換え) [ウステキヌマブ後続○]