

# ウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「ニプロ」

## 海外第Ⅲ相臨床試験(SB17-3001)

承認時評価資料 CTD2.7.2、CTD2.7.3、CTD2.7.4、CTD2.7.6.2 及び CTD 5.3.5.1 を元に作成

2025 年 12 月(第 1 版)  
ニプロ株式会社

## 略語表

略語	略語内容
ADA	Anti-drug antibody (抗薬物抗体)
AE	Adverse event (有害事象)
ANCOVA	Analysis of covariance (共分散分析)
ALT	Alanine transaminase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	Aspartate transaminase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BMI	Body mass index (体格指数、体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> )
BSA	Body surface area (体表面積)
DLQI	Dermatology life quality index (皮膚疾患の QOL 評価指数)
ECL	Electrochemiluminescence (電気化学発光)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)
FAS	Full analysis set (最大の解析対象集団)
IP	Investigational product (治験薬)
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities (ICH 国際医薬用語集)
NAb	Neutralizing antibody (中和抗体)
PASI	Psoriasis area and severity index (乾癬の面積と重症度の指数)
PASI 50/75/90 反応	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 50%、75%、90%以上減少(改善)すること
PASI 100 反応	PASI スコアがベースラインから 100%減少(改善)すること
PGA	Physician's global assessment (医師による全般的評価); スコアは 0 (Cleared: 病変なし)、1 (Minimal: 軽微)、2 (Mild: 軽度)、3 (Moderate: 中等度)、4 (Marked: 重度)、5 (Severe: 最重度) の 6 段階で評価
PK	Pharmacokinetics (薬物動態)
PPS	Per protocol set (治験実施計画書に適合した対象集団)
SAE	Serious adverse event (重篤な有害事象)
SD	Standard deviation (標準偏差)
SE	Standard error (標準誤差)

## 1. 目的

## 主要目的

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に、12週時のPASIスコアのベースラインからの変化率を指標にウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「ニプロ」[ウステキヌマブ 90mg/mL 溶液 0.5mL を含むプレフィルドシリンジ]（以下「本剤」という。）と先行バイオ医薬品[EU]（欧州で承認されたウステキヌマブ 45mg シリンジ製剤）の有効性の同等性を実証する。

## 副次目的

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に、本剤の12週時以外のPASIスコアのベースラインからの変化率、その他の有効性、安全性、忍容性、PK 及び免疫原性を先行バイオ医薬品[EU]と比較評価する。

## 2. 試験の概要

試験の概要を下表に示した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、多施設共同(8カ国、45施設)臨床試験
対象 (主な選択基準)	<p>中等症から重症の尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎を合併している患者を含む):503例(男性312例、女性191例、日本人を含まない、アジア人を含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時に18歳以上</li> <li>・スクリーニング時及び無作為化時に体重95kg未満</li> <li>・尋常性乾癬の罹病期間6カ月以上(乾癬性関節炎の有無を問わず)</li> <li>・BSA10%以上に病変があり、PASIスコアが12以上で、PGAスコア3以上</li> <li>・光線療法又は全身療法の適応となる</li> </ul>
(主な除外基準)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬剤誘発性乾癬、他の有効性評価に影響を及ぼす皮膚疾患と診断された患者</li> <li>・IL-12、IL-17又はIL-23阻害の生物学的製剤の使用歴のある患者</li> <li>・無作為化前の過去6カ月以内にTNF阻害薬の使用歴のある患者</li> <li>・無作為化前の4週間以内に乾癬に対する光線療法又は従来の全身療法を受けた患者</li> <li>・無作為化前の2週間以内に乾癬に対する局所療法を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>適格患者を、本剤を投与する本剤群と先行バイオ医薬品[EU]を投与する先行バイオ医薬品[EU]群に無作為に割り付けた。先行バイオ医薬品[EU]群については、さらに投与開始28週目にPASI 50反応を達成し適格とみなされた患者を、本剤を投与する本剤切替群と先行バイオ医薬品[EU]を投与する先行バイオ医薬品[EU]継続群に1:1の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>本試験は、スクリーニング期(4週間)、主期間(ステージ1:28週間)、移行期間(ステージ2:24週間)より成る。治験薬は初回(0週目)、4週後、以降は12週間隔で40週後まで投与し、52週後に最終評価した。</p> <p>本剤又は先行バイオ医薬品[EU]は45mgを皮下投与した。なお、体重増加により100kgを超えた場合は次の投与時には45mgを2回(合計90mg)投与した<sup>注)</sup>。</p> <p><u>ステージ1(0週～28週目割付前まで)</u> 本剤又は先行バイオ医薬品[EU]を、0週、4週及び16週目に投与した。</p> <p><u>ステージ2(28週割付後～52週目まで)</u> 本剤群は本剤を継続して28週及び40週目に皮下投与した。先行バイオ医薬品[EU]群は、28週及び40週目に先行バイオ医薬品[EU]の継続投与又は本剤</p>

	<p>の切り替え投与を行った。</p> <p>試験期間 スクリーニング 治療期間 主期間(ステージ1) 移行期間(ステージ2)</p> <p>ICF</p> <p>W ≤ -4 0 2 4 8 12 16 20 24 28 40 52 最終評価</p> <p>● 無作為化 ▲ 試験薬投与 ★ 主要評価項目の評価 ■ PASIとPGAの評価 ◆ 免疫原性 ● 薬物動態</p>
<p>評価項目</p>	<p><b>主要評価項目:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12週時のPASIスコアのベースラインからの変化率</li> </ul> <p><b>副次評価項目:</b></p> <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2、4、8、16、20、24、28、40週(最終投与)及び52週時のPASIスコアのベースラインからの変化率(12週時以外)</li> <li>・2、4、8、12、16、20、24、28、40及び52週時のPASI 50、PASI 75、PASI 90及びPASI 100の反応率</li> <li>・2、4、8、12、16、20、24、28、40及び52週時のPGA</li> <li>・4、12、16、28、40及び52週時のDLQIのベースラインからの変化</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象(AE)の発現率</li> <li>・重篤なAE(SAE)の発現率</li> <li>・バイタルサイン及び臨床検査パラメータの変化</li> </ul> <p><b>薬物動態</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・0、2、4、8、12、16及び28週時の血清中ウステキヌマブ濃度(測定:ELISA法)</li> </ul> <p><b>免疫原性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・0、4、8、12、16、28、40及び52週時のADAの発現率(測定:ECL法)</li> <li>・0、4、8、12、16、28、40及び52週時のNAbの発現率(測定:ECL法)</li> </ul>
<p>有効性の主要解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12週時のPASIスコアのベースラインからの変化率は、PPSを対象にPASIスコアのベースライン値を共変量とし、併合施設(国)及び投与群を因子としたANCOVAを用いて解析した。</li> <li>・最小二乗平均値及び標準誤差を求め、最小二乗平均値の群間差(本剤群—先行バイオ医薬品[EU]群)、標準誤差及び95%信頼区間を算出した。</li> <li>・12週時のPASIスコアのベースラインからの変化率の投与群間差の95%信頼区間が事前に規定した同等性許容域の範囲[-15%、15%]内にある場合に両製剤の有効性の同等性(臨床的同等性)が確定された。</li> </ul>

注) 治験薬 90mg(45mg × 2 回)の投与を受けた被験者数(体重 100kg 超)

投与時期	本剤群 (N=249)		先行バイオ 医薬品[EU]群 (N=254)		先行バイオ医薬品[EU]からの切替			
					本剤切替群 (N=122)		先行バイオ医薬品 [EU]継続群 (N=122)	
	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%
16 週目	4/244	1.6	3/249	1.2	-	-	-	-
28 週目	5/236	2.1	-	-	2/120	1.7	1/121	0.8
40 週目	6/235	2.6	-	-	2/120	1.7	1/118	0.8

N: 安全性解析対象集団 1 の被験者総数、n/n' : 90mg の投与を受けた被験者数/IP 投与被験者数

### 3. 結果

#### 1) 患者背景

尋常性乾癬患者の背景を表 1 に示した。

表 1. 患者背景(無作為化集団)

		本剤群 (N=249)	全先行バイオ 医薬品[EU]群 (N=254)	先行バイオ医薬品[EU]からの 切替		全群 (N=503)
				本剤切替群 (N=122)	先行バイオ医 薬品[EU]継続 群 (N=122)	
年齢(歳)		44.0±13.21	44.3±12.42	45.3±12.80	43.2±11.93	44.2±12.81
性別 n(%)	男性	150(60.2)	162(63.8)	80(65.6)	79(64.8)	312(62.0)
	女性	99(39.8)	92(36.2)	42(34.4)	43(35.2)	191(38.0)
人種 n(%)	アジア人	2(0.8)	4(1.6)	2(1.6)	2(1.6)	6(1.2)
	白人	247(99.2)	250(98.4)	120(98.4)	120(98.4)	497(98.8)
体重(kg) ベースライン		80.72±11.784	79.91±12.019	80.21±11.745	79.90±12.272	80.31±11.898
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		27.24±3.943	26.76±3.664	26.76±3.578	26.65±3.702	27.00±3.808
罹患期間(年)		15.03±11.383	16.13±11.881	17.35±12.778	15.15±10.807	15.59±11.639
BSA の割合(%)		27.31±13.486	26.66±13.772	25.68±12.854	28.06±14.834	26.98±13.621
PASI ベースライン		22.52±7.819	22.07±7.690	21.94±7.303	22.40±8.210	22.29±7.749
PGA 4 以上 ベースライン n(%)		92(36.9)	94(37.0)	48(39.3)	45(36.9)	186(37.0)
DLQI ベースライン		13.4±7.24	13.2±6.96	12.9±7.07	13.5±6.97	13.3±7.09
治療歴がある n(%)						
局所療法		232(93.2)	234(92.1)	115(94.3)	109(89.3)	466(92.6)
従来の全身療法		117(47.0)	133(52.4)	60(49.2)	67(54.9)	250(49.7)
生物学的製剤使用		17(6.8)	19(7.5)	9(7.4)	9(7.4)	36(7.2)
乾癬性関節炎の病歴 がある n(%)		64(25.7)	54(21.3)	16(13.1)	34(27.9)	118(23.5)

N: 各群の無作為化集団における被験者総数

データは平均値±SD 又は n(%)を示す。

2) 主要評価項目

12 週時の PASI スコアのベースラインからの変化率

・PPS を対象とした 12 週時の PASI スコアのベースラインからの変化率は、本剤群と全先行バイオ医薬品 [EU] 群で同程度であった。12 週時における最小二乗平均値の調整済み群間差及びその 95% 信頼区間は、それぞれ -0.6 (SE: 1.62) 及び [-3.780, 2.579] であった (表 2)。この範囲は、事前に規定した同等性許容域の範囲 [-15%、15%] 内にあり、両製剤の臨床的同等性が確認された。

表 2. ベースラインから 12 週時の PASI 変化率の同等性分析 (PPS)

評価 時点	投与群	N	n	最小二乗平均 (SE)	群間差 (本剤群 - 先行バイオ 医薬品 [EU] 群)	
					最小二乗 平均 (SE)	95% 信頼区間
12 週時	本剤群	243	243	85.7 (2.53)	-0.6 (1.62)	[-3.780, 2.579]
	先行バイオ医薬品 [EU] 群	249	249	86.3 (2.41)		

N: 各群の PPS における被験者総数、n: データが利用可能な被験者数  
ウステキヌマブとして 45mg を投与した被験者について解析を行った。

・FAS を対象としたアジア系及び非アジア系サブグループにおける 12 週時の PASI スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均の差 [95% 信頼区間] は、それぞれ -2.1 [-42.770, 38.472] 及び -0.7 [-3.843, 2.509] であった (表 3)。アジア人のサンプルサイズ (本剤群: N=2、先行バイオ医薬品 [EU] 群: N=4) は、頑健な統計解析を導出するには小さすぎるが、両部分集団の最小二乗平均の差の点推定値は、事前に規定した同等性許容域の範囲 [-15%、15%] 内であった。したがって、アジア人と非アジア人の有効性プロファイルに大きな差異はないと考えられる。

表 3. ベースラインから 12 週時の PASI 変化率のアジア人と非アジア人に関するサブグループ解析 (FAS)

サブ グループ	投与群	N	n	最小二乗 平均 (SE)	群間差 (本剤群 - 先行バイオ 医薬品 [EU] 群)	
					最小二乗 平均 (SE)	95% 信頼区間
全群	本剤群	249	246	85.7 (2.42)	-0.7 (1.60)	[-3.836, 2.456]
	先行バイオ 医薬品 [EU] 群	254	252	86.3 (2.31)		
アジア人 群	本剤群	2	2	67.9 (9.43)	-2.1 (12.76)	[-42.770, 38.472]
	先行バイオ 医薬品 [EU] 群	4	4	70.0 (5.89)		
非アジア人 群	本剤群	247	244	87.9 (2.51)	-0.7 (1.62)	[-3.843, 2.509]
	先行バイオ 医薬品 [EU] 群	250	248	88.5 (2.41)		

N: 各群の FAS における被験者総数、n: データが利用可能な被験者数  
ウステキヌマブとして 45mg を投与した被験者について解析を行った。

3) 副次評価項目

a. 有効性

12 週時以外の PASI スコアのベースラインからの変化率

FAS を対象とした 52 週目までの PASI スコアのベースラインからの平均変化率(改善率)を図 1 に示した。

・時間応答曲線はすべての投与群(本剤群、先行バイオ医薬品[EU]群、本剤継続群、本剤切替群及び先行バイオ医薬品[EU]継続群)で同様に推移した。52 週時における、PASI スコアのベースラインからの改善率は本剤群で 95.82%、全先行バイオ医薬品[EU]群で 95.05%(本剤切替群:95.59%、先行バイオ医薬品[EU]継続群:94.52%)を示した。

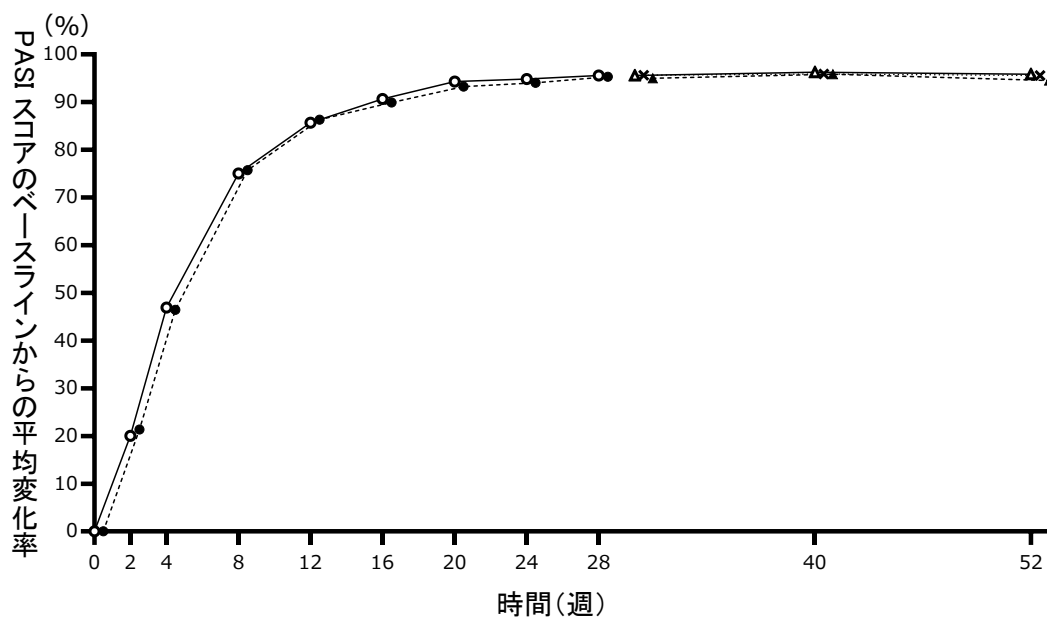


図 1. 52 週目までの PASI スコアのベースラインからの平均変化率(FAS)

○: 本剤群(0~28 週)、●: 先行バイオ医薬品[EU]群(0~28 週) △: 本剤継続群(28~52 週)、

×: 本剤切替(先行バイオ医薬品[EU]-本剤)群(28~52 週)、▲: 先行バイオ医薬品[EU]継続群(28~52 週)

X 週目における PASI スコアのベースラインからの変化率(%) = [(ベースラインの PASI スコア - X 週目における PASI スコア) / ベースラインの PASI スコア] × 100

乾癬性関節炎合併の有無別のベースラインから 12 週時までの PASI スコアの推移を表 4 に示した。

・本剤群及び先行バイオ医薬品[EU]群の PASI スコアは、ベースラインから 12 週時までのすべての時点において、乾癬性関節炎合併の有無に関わらず、同程度であった。また、乾癬性関節炎の有病率は両群で均衡しており(25% [61/243] vs 22% [54/249])、主要有効性評価項目(12 週時におけるベースラインからの PASI 改善率)に対する乾癬性関節炎の影響は、本剤群及び先行バイオ医薬品[EU]群で同程度であった(PPS)。

表 4. 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)

評価 時点	乾癬性関節炎合併あり		乾癬性関節炎合併なし	
	本剤群 (N=61)	先行バイオ医薬品 [EU]群(N=54)	本剤群 (N=182)	先行バイオ医薬品 [EU]群(N=195)
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 週目	19.63±8.056(61)	18.42±7.425(54)	17.35±6.890(182)	17.06±6.767(195)
4 週目	12.99±6.574(61)	12.40±6.202(54)	11.14±6.175(182)	11.48±6.375(195)
8 週目	5.82±4.955(61)	5.76±4.421(54)	5.12±4.135(182)	5.01±4.719(194)
12 週目	3.26±4.000(61)	3.25±3.907(54)	2.95±3.868(182)	2.80±3.897(195)

N: 各群の PPS における被験者総数、平均値±SD(データが利用可能な被験者数)

### PASI の反応率

- ・12 週時の PASI 反応率は、本剤群と全先行バイオ医薬品 [EU] 群において、PASI 75 ではそれぞれ 81.7% 及び 81.0%、PASI 90 では 53.7% 及び 57.5%、PASI 100 では 19.9% 及び 22.6% であった(表 5)。
- ・52 週時の PASI 反応率は、PASI 75 では本剤群 94.8% 及び全先行バイオ医薬品 [EU] 群 94.9% (本剤切替群: 94.9%、先行バイオ医薬品 [EU] 継続群: 94.9%) であった。PASI 90 ではそれぞれ 86.3% 及び 84.3% (86.3%、82.2%) を示し、PASI 100 ではそれぞれ 51.9% 及び 51.1% (57.3%、44.9%) であった(表 5)。

表 5. PASI 反応率 (来院時及び投与群別) (FAS)

評価時点	本剤群 (N=249)		全先行バイオ 医薬品 [EU] 群 (N=254)		先行バイオ医薬品 [EU] からの切替			
	n/n'	%	n/n'	%	本剤切替群 (N=122)		先行バイオ医薬品 [EU] 継続群 (N=122)	
	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%
<b>PASI 50 反応率</b>								
2 週目	17/249	6.8	24/254	9.4	-	-	-	-
4 週目	116/249	46.6	116/254	45.7	-	-	-	-
8 週目	214/248	86.3	225/253	88.9	-	-	-	-
12 週目	234/246	95.1	243/252	96.4	-	-	-	-
16 週目	240/244	98.4	242/249	97.2	-	-	-	-
20 週目	229/231	99.1	239/242	98.8	-	-	-	-
24 週目	232/235	98.7	242/244	99.2	-	-	-	-
28 週目	237/238	99.6	245/245	100.0	122/122	100.0	122/122	100.0
40 週目	235/235	100.0	240/240	100.0	120/120	100.0	120/120	100.0
52 週目	233/233	100.0	234/235	99.6	117/117	100.0	117/118	99.2

PASI 75 反応率								
2 週目	2/249	0.8	1/254	0.4	-	-	-	-
4 週目	30/249	12.0	34/254	13.4	-	-	-	-
8 週目	137/248	55.2	149/253	58.9	-	-	-	-
12 週目	201/246	81.7	204/252	81.0	-	-	-	-
16 週目	219/244	89.8	221/249	88.8	-	-	-	-
20 週目	221/231	95.7	228/242	94.2	-	-	-	-
24 週目	229/235	97.4	232/244	95.1	-	-	-	-
28 週目	234/238	98.3	240/245	98.0	120/122	98.4	119/112	97.5
40 週目	231/235	98.3	233/240	97.1	116/120	96.7	117/120	97.5
52 週目	221/233	94.8	223/235	94.9	111/117	94.9	112/118	94.9
PASI 90 反応率								
2 週目	0/249	0.0	0/254	0.0	-	-	-	-
4 週目	11/249	4.4	5/254	2.0	-	-	-	-
8 週目	67/248	27.0	78/253	30.8	-	-	-	-
12 週目	132/246	53.7	145/252	57.5	-	-	-	-
16 週目	160/244	65.6	166/249	66.7	-	-	-	-
20 週目	181/231	78.4	189/242	78.1	-	-	-	-
24 週目	192/235	81.7	190/244	77.9	-	-	-	-
28 週目	202/238	84.9	204/245	83.3	104/122	85.2	99/122	81.1
40 週目	204/235	86.8	205/240	85.4	105/120	87.5	100/120	83.3
52 週目	201/233	86.3	198/235	84.3	101/117	86.3	97/118	82.2
PASI 100 反応率								
2 週目	0/249	0.0	0/254	0.0	-	-	-	-
4 週目	2/249	0.8	2/254	0.8	-	-	-	-
8 週目	28/248	11.3	30/253	11.9	-	-	-	-
12 週目	49/246	19.9	57/252	22.6	-	-	-	-
16 週目	70/244	28.7	67/249	26.9	-	-	-	-
20 週目	100/231	43.3	107/242	44.2	-	-	-	-
24 週目	104/235	44.3	114/244	46.7	-	-	-	-
28 週目	109/238	45.8	110/245	44.9	58/122	47.5	52/122	42.6
40 週目	117/235	49.8	129/240	53.8	65/120	54.2	64/120	53.3
52 週目	121/233	51.9	120/235	51.1	67/117	57.3	53/118	44.9

N: 各群の FAS における被験者総数、n/n': 各評価訪問時に、各 PASI 反応を示した被験者数/データが利用可能な被験者数

#### 医師による全般的評価 (PGA)

・52 週時の PGA 0/1 の割合は、本剤群で 90.1%、全先行バイオ医薬品 [EU] 群で 87.2% (本剤切替群: 87.2%、先行バイオ医薬品 [EU] 継続群: 87.3%) を示した。(表 6)。

表 6. PGA で「病変なし(0)」又は「軽微(1)」と評価された被験者の割合(来院時及び投与群別)(FAS)

	本剤群 (N=249)		全先行バイオ 医薬品[EU]群 (N=254)		先行バイオ医薬品[EU]からの切替			
					本剤切替群 (N=122)		先行バイオ医薬品 [EU]継続群 (N=122)	
評価時点	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%
ベース ライン	0/249	0.0	0/254	0.0	0/122	0.0	0/122	0.0
2 週目	5/249	2.0	4/254	1.6	-	-	-	-
4 週目	47/249	18.9	48/254	18.9	-	-	-	-
8 週目	167/248	67.3	173/253	68.4	-	-	-	-
12 週目	209/246	85.0	220/252	87.3	-	-	-	-
16 週目	214/244	87.7	216/249	86.7	-	-	-	-
20 週目	213/231	92.2	226/242	93.4	-	-	-	-
24 週目	218/235	92.8	226/244	92.6	-	-	-	-
28 週目	223/238	93.7	226/245	92.2	113/122	92.6	112/122	91.8
40 週目	216/235	91.9	224/240	93.3	112/120	93.3	112/120	93.3
52 週目	210/233	90.1	205/235	87.2	102/117	87.2	103/118	87.3

N:各群の FAS における被験者総数、n/n':各評価訪問時に、PGA 0/1 を示した被験者数/データが利用可能な被験者数

### DLQI のベースラインからの変化

・52 週時の平均 DLQI のベースラインからの低下量(平均変化量)は、本剤群で 11.5、全先行バイオ医薬品[EU]群で 11.2(本剤切替群:10.9、先行バイオ医薬品[EU]継続群:11.5)を示した(表 7)。

表 7. DLQI スコアのベースラインからの変化量(来院時及び投与群別)(FAS)

	本剤群 (N=249)		全先行バイオ 医薬品[EU]群 (N=254)		先行バイオ医薬品[EU]からの切替			
					本剤切替群 (N=122)		先行バイオ医薬品 [EU]継続群 (N=122)	
評価時点	平均値 (SD)	平均 変化量 (SD)	平均値 (SD)	平均 変化量 (SD)	平均値 (SD)	平均 変化量 (SD)	平均値 (SD)	平均 変化量 (SD)
ベース ライン	13.4 (7.24)	-	13.2 (6.96)	-	12.9 (7.07)	-	13.5 (6.97)	-
4 週目	7.6 (5.62)	5.9 (5.79)	7.8 (6.01)	5.4 (5.18)	-	-	-	-
12 週目	3.5 (4.12)	9.9 (6.79)	3.4 (4.11)	9.7 (6.55)	-	-	-	-

社内資料

16 週目	3.1 (4.19)	10.3 (7.40)	3.4 (4.39)	9.8 (6.90)	-	-	-	-
28 週目	2.5 (3.54)	11.0 (7.48)	2.5 (3.73)	10.7 (6.91)	2.4 (3.53)	10.5 (6.63)	2.4 (3.85)	11.1 (7.21)
40 週目	1.9 (3.35)	11.5 (7.48)	1.8 (3.10)	11.3 (6.86)	1.9 (3.10)	10.8 (6.61)	1.8 (3.11)	11.7 (7.11)
52 週目	1.9 (3.35)	11.5 (7.31)	1.9 (3.29)	11.2 (7.06)	1.8 (3.64)	10.9 (6.81)	2.0 (2.91)	11.5 (7.32)

N:各群の FAS における被験者総数

b. 安全性

全期間、ステージ 1 及びステージ 2 に発現した副作用(治験薬との因果関係を否定できない有害事象)を表 8~10 に示した。なお、試験期間中、死亡例は認められなかった。

- ・投与開始から試験終了(52 週目)まで本剤を継続投与した群の副作用発現頻度は 4.4%(11 例/249 例)であった。主要な副作用は、ALT 増加 3 例(1.2%)、白血球減少症、好中球減少症及び AST 増加が各 2 例(0.8%)であった(表 8)。
- ・先行バイオ医薬品群から本剤に切り替えた群の切替え時(28 週目)から試験終了(52 週目)までの副作用発現頻度は 0%(0 例/122 例)であった(表 10)。

表 8. 全期間における副作用発現状況(0 週~52 週目)

	本剤群 (N=249)		全先行バイオ 医薬品[EU]群 (N=254)		先行バイオ医薬品[EU]からの 切替				合計 (N=503)	
	n(%)	E	n(%)	E	本剤切替群 (N=122)		先行バイオ医 薬品[EU]継 続群(N=122)		n(%)	E
					n(%)	E	n(%)	E		
有害事象が発現した被験者数	132 (53.0)	300	137 (53.9)	290	62 (50.8)	143	68 (55.7)	132	26.9 (53.5)	590
副作用が発現した被験者数	11 (4.4)	22	15 (5.9)	25	5 (4.1)	11	8 (6.6)	12	26 (5.2)	47
副作用										
白血球減少症	2(0.8)	5	2(0.8)	2	1(0.8)	1	1(0.8)	1	4(0.8)	7
好中球減少症	2(0.8)	3	1(0.4)	1	1(0.8)	1	0(0.0)	0	3(0.6)	4
腹痛	0(0.0)	0	1(0.4)	2	1(0.8)	2	0(0.0)	0	1(0.2)	2
口腔の感覚異常	1(0.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.2)	1
注射部位紅斑	0(0.0)	0	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.8)	1	1(0.2)	1
注射部位疼痛	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.8)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
薬物性肝障害	1(0.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.2)	1
上咽頭炎	1(0.4)	1	3(1.2)	3	2(1.6)	2	1(0.8)	1	4(0.8)	4
気道感染	1(0.4)	1	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.8)	1	2(0.4)	2
処置後合併症	0(0.0)	0	1(0.4)	3	0(0.0)	0	1(0.8)	3	1(0.2)	3

社内資料

ALT 増加	3(1.2)	4	3(1.2)	3	0(0.0)	0	1(0.8)	1	6(1.2)	7
AST 増加	2(0.8)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	2(0.4)	2
ビリルビン増加	0(0.0)	0	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.8)	1	1(0.2)	1
高血糖	0(0.0)	0	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.8)	1	1(0.2)	1
四肢痛	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.8)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
過眠症	1(0.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.2)	1
不眠症	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.8)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
そう痒症	1(0.4)	2	1(0.4)	2	1(0.8)	2	0(0.0)	0	2(0.4)	4
乾癬	1(0.4)	1	2(0.8)	2	0(0.0)	0	2(1.6)	2	3(0.6)	3

N:各群の安全性解析対象集団1における被験者総数、n(%):発現例数(発現割合)、E:発現件数、MedDRA ver. 23.1

表 9. ステージ1における副作用発現状況(0週~28週目)

	本剤群 (N=249)		先行バイオ医薬品 [EU]群 (N=254)		合計 (N=503)	
	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E
有害事象が発現した被験者数	120(48.2)	240	124(48.8)	223	244(48.5)	463
副作用が発現した被験者数	11(4.4)	18	12(4.7)	18	23(4.6)	36
副作用						
白血球減少症	2(0.8)	3	2(0.8)	2	4(0.8)	5
好中球減少症	2(0.8)	2	1(0.4)	1	3(0.6)	3
腹痛	0(0.0)	0	1(0.4)	2	1(0.2)	2
口腔の感覚異常	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
注射部位紅斑	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.2)	1
注射部位疼痛	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.2)	1
薬物性肝障害	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
上咽頭炎	1(0.4)	1	3(1.2)	3	4(0.8)	4
気道感染	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
ALT 増加	3(1.2)	4	3(1.2)	3	6(1.2)	7
AST 増加	2(0.8)	2	0(0.0)	0	2(0.4)	2
ビリルビン増加	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.2)	1
四肢痛	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.2)	1
過眠症	1(0.4)	1	0(0.0)	0	1(0.2)	1
不眠症	0(0.0)	0	1(0.4)	1	1(0.2)	1
そう痒症	1(0.4)	2	1(0.4)	2	2(0.4)	4

N:各群の安全性解析対象集団1における被験者総数、n(%):発現例数(発現割合)、E:発現件数、MedDRA ver. 23.1

表 10. ステージ 2 における副作用発現状況(28 週～52 週目)

	本剤群 (N=237)		本剤切替群 (N=122)		先行バイオ 医薬品[EU]継続群 (N=122)		合計 (N=481)	
	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E
有害事象が発現した被験者数	39(16.5)	60	17(13.9)	23	29(23.8)	44	85(17.7)	127
副作用が発現した被験者数	2(0.8)	4	0(0.0)	0	4(3.3)	7	6(1.2)	11
副作用								
白血球減少症	1(0.4)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.2)	2
好中球減少症	1(0.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.2)	1
気道感染	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.8)	1	1(0.2)	1
処置後合併症	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.8)	3	1(0.2)	3
高血糖	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.8)	1	1(0.2)	1
乾癬	1(0.4)	1	0(0.0)	0	2(1.6)	2	3(0.6)	3

N:各群の安全性解析対象集団 2 の被験者総数、n(%) :発現例数(発現割合)、E:発現件数、MedDRA ver. 23.1

c. 薬物動態

本剤群及び先行バイオ医薬品[EU]群の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2 及び表 11 に示した。

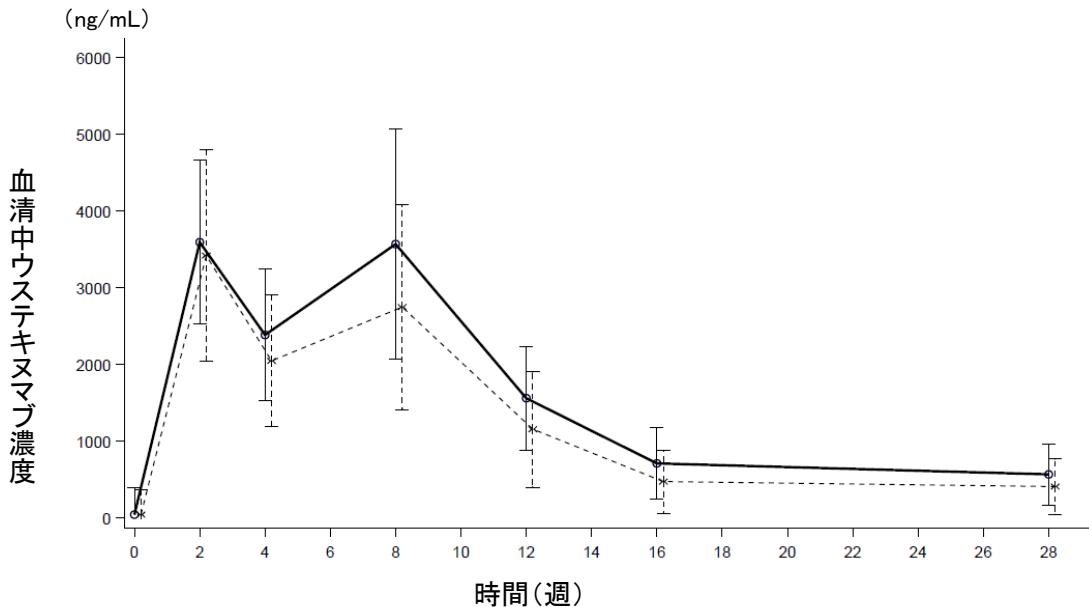


図 2. 本剤及び先行バイオ医薬品[EU]の反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度推移

○:本剤 45mg、\*:先行バイオ医薬品[EU] 45mg、平均値±SD(n=67~71)

IP は 0、4、16 及び 28 週に皮下投与し、血液検体は IP 投与前に採取した。

表 11. 本剤及び先行バイオ医薬品[EU]の反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度 (ng/mL)

測定時点	本剤群 N=71		先行バイオ医薬品[EU]群 N=71	
	n	Mean±SD	n	Mean±SD
0 週目 (投与前)	69	42.31±351.454	67	41.56±321.108
2 週目	71	3594.09±1070.174	71	3419.94±1383.325
4 週目 (投与前)	70	2385.14±857.081	71	2046.84±858.841
8 週目	68	3569.38±1501.002	69	2749.02±1337.157
12 週目	70	1560.17±678.492	70	1156.77±756.516
16 週目 (投与前)	70	710.11±462.479	69	473.02±413.745
28 週目 (投与前)	69	567.22±397.049	68	408.49±367.912

N: 各群の PK 解析対象集団における被験者数、n: データが利用可能な被験者数

#### d. 免疫原性

- ・52 週目までに ADA 陽性となった被験者の割合は、本剤群で 16.5%、全先行バイオ医薬品[EU]群で 41.3%(本剤切替群:39.3%、先行バイオ医薬品[EU]継続群:43.4%)を示した(表 12)。
- ・52 週目までに NAb 陽性となった被験者の割合は、本剤群で 12.9%、全先行バイオ医薬品[EU]群で 36.6%(本剤切替群:33.6%、先行バイオ医薬品[EU]継続群:39.3%)を示した(表 12)。

表 12. ADA 及び NAb 陽性率 (安全性解析対象集団 1)

評価 時点	評価	本剤群 (N=249)		全先行バイオ 医薬品[EU]群 (N=254)		先行バイオ医薬品[EU]からの切替			
		n/n'	%	n/n'	%	本剤切替群 (N=122)		先行バイオ医薬品 [EU]継続群 (N=122)	
						n/n'	%	n/n'	%
ベースラ イン	ADA 陽性	8/249	3.2	2/254	0.8	1/122	0.8	1/122	0.8
	NAb 陽性	4/8	50.0	1/2	50.0	1/1	100.0	0/1	0.0
4 週目	ADA 陽性	10/249	4.0	46/254	18.1	-	-	-	-
	NAb 陽性	4/10	40.0	38/46	82.6	-	-	-	-
8 週目	ADA 陽性	12/247	4.9	58/253	22.9	-	-	-	-
	NAb 陽性	6/12	50.0	42/58	72.4	-	-	-	-
12 週目	ADA 陽性	25/246	10.2	70/252	27.8	-	-	-	-
	NAb 陽性	15/25	60.0	65/70	92.9	-	-	-	-
16 週目	ADA 陽性	32/241	13.3	66/246	26.8	-	-	-	-
	NAb 陽性	26/32	81.3	60/66	90.9	-	-	-	-
28 週目	ADA 陽性	32/234	13.7	64/242	26.4	30/118	25.4	33/121	27.3
	NAb 陽性	24/32	75.0	48/64	75.0	20/30	66.7	27/33	81.8
0~28 週 合計 <sup>1)</sup>	ADA 陽性	33/249	13.3	100/254	39.4	46/122	37.7	50/122	41.0
	NAb 陽性	30/249	12.0	89/254	35.0	40/122	32.8	45/122	36.9

社内資料

40 週目	ADA 陽性	30/233	12.9	49/237	20.7	22/118	18.6	27/119	22.7
	NAb 陽性	16/30	53.3	36/49	73.5	13/22	59.1	23/27	85.2
52 週目	ADA 陽性	24/230	10.4	44/230	19.1	17/114	14.9	27/116	23.3
	NAb 陽性	12/24	50.0	31/44	70.5	11/17	64.7	20/27	74.1
全期間	ADA 陽性	41/249	16.5	105/254	41.3	48/122	39.3	53/122	43.4
合計 <sup>1)</sup>	NAb 陽性	32/249	12.9	93/254	36.6	41/122	33.6	48/122	39.3

N: 各群の安全性解析対象集団 1 における被験者総数、n/n': 各評価訪問時に、陽性と評価された被験者数/データが利用可能な被験者数、%: 発現割合、ADA 陽性例についてのみ NAb を測定、1): 投与後に少なくとも 1 回 ADA 陽性もしくは NAb 陽性を示した被験者の数と割合

ウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「ニプロ」

海外第 I 相臨床試験 (SB17-1001)

承認時評価資料 CTD2.7.2、CTD2.7.4 及び CTD2.7.6.1 を元に作成

## 略語表

略語	略語内容
ADA	Anti-drug antibody(抗薬物抗体)
AE	Adverse event(有害事象)
ANOVA	Analysis of variance(分散分析)
BMI	Body mass index(体格指数、体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> )
ECG	Electrocardiogram(心電図)
ECL	Electrochemiluminescence(電気化学発光)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay(酵素免疫測定法)
IP	Investigational product(治験薬)
NAb	Neutralizing antibody(中和抗体)
PK	Pharmacokinetics(薬物動態)
SAE	Serious adverse event(重篤な有害事象)
TEAE	Treatment emergent adverse event(試験治療下での有害事象)

## 1. 目的

## 主要目的

健康成人を対象にウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「ニプロ」(以下「本剤」という。)と先行バイオ医薬品[EU](欧州で承認されたウステキヌマブ 45mg シリンジ製剤)の薬物動態(PK)の類似性を立証する。

## 副次目的

健康成人を対象に本剤と先行バイオ医薬品[EU]の安全性、忍容性、免疫原性を検討及び比較する。

## 2. 試験方法

健康成人に本剤、先行バイオ医薬品[EU]及び先行バイオ医薬品[US](米国で承認されたウステキヌマブ 45mg シリンジ製剤)をウステキヌマブ(遺伝子組換え)として 45mg、単回皮下投与し、PK を検討した。

表 1. 試験の概略

試験デザイン	無作為化、二重盲検、3群、並行群間、単回投与試験				
対象	健康成人:男性(M) 124例、女性(F) 77例 (日本人を含まない、年齢:18~55歳、体重:60.1~90.0kg、BMI:19.4~29.3kg/m <sup>2</sup> )				
被験者数	被験者201例を本剤群、先行バイオ医薬品[EU]群及び先行バイオ医薬品[US]群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。				
	被験者数	本剤 45mg	先行バイオ 医薬品[EU] 45mg	先行バイオ 医薬品[US] 45mg	合計
	無作為化集団	67 (M:41、F:26)	67 (M:42、F:25)	67 (M:41、F:26)	201 (M:124、F:77)
	PK解析 対象集団	67 (M:41、F:26)	67 (M:42、F:25)	67 (M:41、F:26)	201 (M:124、F:77)
	安全性解析 対象集団	67 (M:41、F:26)	67 (M:42、F:25)	67 (M:41、F:26)	201 (M:124、F:77)
投与方法	治験薬(本剤、先行バイオ医薬品[EU]及び先行バイオ医薬品[US])をウステキヌマブ(遺伝子組換え)として45mg/0.5mL(プレフィルドシリンジ)、腹部に単回皮下投与した。				
PK解析用 血液採取時間	○採血時間:投与前(0時間、1日目)、投与後12、24(2)、48(3)、72(4)、120(6)、168(8)、216(10)、264(12)、312(14)、384(17)、504(22)、672(29)、1008(43)、1344(57)、1680(71)、2016(85)及び2352(99日目)時間				
薬物濃度分析法	○薬物濃度測定法:血清試料中のウステキヌマブ濃度をELISA法にて測定				
観察期間	約18週間(スクリーニング期間28日間を含む)				
評価項目	○主要PK評価項目 ・0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC <sub>inf</sub> ) ・最高血清中濃度(C <sub>max</sub> )				

表 1. 試験の概略(続き)

評価項目	<p>○副次 PK 評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>last</sub>)</li> <li>・0 時間から 264 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-264h</sub>)</li> <li>・C<sub>max</sub> 到達時間(T<sub>max</sub>)</li> <li>・終末相の見かけの分布容積(V<sub>z</sub>/F)</li> <li>・終末相の速度定数(<math>\lambda_z</math>)</li> <li>・消失半減期(t<sub>1/2</sub>)</li> <li>・見かけのクリアランス(CL/F)</li> <li>・最終測定可能時間(T<sub>last</sub>)から無限大時間までの血清中濃度を外挿した AUC<sub>inf</sub> パーセント(%AUC<sub>extrap</sub>)</li> </ul> <p>○安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象(AE)及び重篤な AE(SAE)</li> <li>・血液学的検査、生化学的検査、尿検査を含む臨床検査</li> <li>・12 誘導心電図(ECG)</li> <li>・バイタルサイン</li> <li>・身体検査</li> <li>・注射部位の評価</li> </ul> <p>○免疫原性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ウステキヌマブ抗体(ADA)の発現率[測定法:電気化学発光(ECL)法]</li> <li>・ウステキヌマブに対する中和抗体(NAb)の発現率[ECL 法]</li> </ul>
PK データの解析	<p>投与群を固定効果として用いる ANOVA モデルにより、PK パラメータ(AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub>)について統計解析を実施した。本剤と先行バイオ医薬品[EU]間、本剤と先行バイオ医薬品[US]間、または先行バイオ医薬品[EU]と先行バイオ医薬品[US]間で最小二乗平均値の差と対応する 90%信頼区間を算出した。逆変換により、幾何最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間を得た。それぞれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)にある場合、両製剤の主要評価項目の同等性が確定された。</p>

### 3. 結果

#### 1) 薬物動態

##### (1) 主要 PK 評価項目

- ・本剤及び先行バイオ医薬品[EU]の AUC<sub>inf</sub>、C<sub>max</sub>(表 2)の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ 0.99(0.90~1.08)及び 0.90(0.82~0.98)であり(表 3)、90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)であったため、両製剤の生物学的同等性が示された。
- ・本剤及び先行バイオ医薬品[US]の AUC<sub>inf</sub>、C<sub>max</sub>(表 2)の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ 1.01(0.93~1.10)及び 0.94(0.86~1.04)であり(表 4)、90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)であったため、両製剤の生物学的同等性が示された。
- ・先行バイオ医薬品[EU]及び先行バイオ医薬品[US]の AUC<sub>inf</sub>、C<sub>max</sub>(表 2)の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ 1.02(0.93~1.12)及び 1.05(0.96~1.15)であり(表 5)、90%信頼

社内資料

区間が生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)であったため、両製剤の生物学的同等性が示された。

表 2. 本剤及び先行バイオ医薬品([EU]及び[US])の PK パラメータ(主要 PK 評価項目)

PK パラメータ		本剤 (N=67)	先行バイオ医薬品 [EU] (N=67)	先行バイオ医薬品 [US] (N=67)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	n	62	64	60
	平均値	5143600	5273000	5116600
	標準偏差	1401400	1649100	1526800
C <sub>max</sub> (ng/mL)	n	62	64	60
	平均値	5095	5689	5420
	標準偏差	1498	1877	1659

N: PK 解析対象集団の被験者数、n: 評価可能な被験者数

表 3. 本剤及び先行バイオ医薬品[EU]の PK パラメータの統計解析結果(主要 PK 評価項目)

PK パラメータ	治療薬	N	n	幾何最小 二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	本剤	67	62	4958100	0.99
	先行バイオ医薬品[EU]	67	64	5020000	[0.90、1.08]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	本剤	67	62	4882	0.90
	先行バイオ医薬品[EU]	67	64	5433	[0.82、0.98]

N: PK 解析対象集団の被験者数、n: 評価可能な被験者数

表 4. 本剤及び先行バイオ医薬品[US]の PK パラメータの統計解析結果(主要 PK 評価項目)

PK パラメータ	治療薬	N	n	幾何最小 二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	本剤	67	62	4958100	1.01
	先行バイオ医薬品[US]	67	60	4900400	[0.93、1.10]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	本剤	67	62	4882	0.94
	先行バイオ医薬品[US]	67	60	5169	[0.86、1.04]

N: PK 解析対象集団の被験者数、n: 評価可能な被験者数

表 5. 先行バイオ医薬品[EU]及び[US]の PK パラメータの統計解析結果(主要 PK 評価項目)

PK パラメータ	治療薬	N	n	幾何最小 二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	先行バイオ医薬品[EU]	67	64	5020000	1.02
	先行バイオ医薬品[US]	67	60	4900400	[0.93、1.12]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	先行バイオ医薬品[EU]	67	64	5433	1.05
	先行バイオ医薬品[US]	67	60	5169	[0.96、1.15]

N: PK 解析対象集団の被験者数、n: 評価可能な被験者数

## (2)副次 PK 評価項目

副次 PK 評価項目の PK パラメータを表 6 に示した。また、PMDA からの要請に応じて、 $AUC_{last}$  の類似性を追加評価した。

- ・本剤及び先行バイオ医薬品[EU]の  $AUC_{last}$  (表 6) の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は 0.98(0.90~1.07)であり(表 7)、90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)であった。
- ・本剤及び先行バイオ医薬品[US]の  $AUC_{last}$  (表 6) の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は 0.99(0.91~1.08)であり(表 7)、90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)であった。
- ・先行バイオ医薬品[EU]及び先行バイオ医薬品[US]の  $AUC_{last}$  (表 6) の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は 1.01(0.93~1.11)であり(表 7)、90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内(0.80~1.25)であった。

表 6. PK パラメータ(副次 PK 評価項目)

PK パラメータ		本剤 (N=67)	先行バイオ医薬品[EU] (N=67)	先行バイオ医薬品[US] (N=67)
$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	n	62	64	60
	平均値	4721000	4853500	4769900
	標準偏差	1262300	1431100	1336800
$AUC_{0-264h}$ (ng·h/mL)	n	62	64	60
	平均値	1044800	1148200	1117700
	標準偏差	325730	365750	355820
$T_{max}$ (h)	n	62	64	60
	中央値	168.00	168.00	168.00
	最小値	48.00	12.00	48.00
	最大値	672.00	504.00	1008.00
$V_z/F$ (mL)	n	62	64	60
	平均値	7561.0	7149.3	7240.6
	標準偏差	2312.5	1744.3	2241.5
$\lambda_z$ (1/h)	n	62	64	60
	平均値	0.0013891	0.0014051	0.0013624
	標準偏差	0.00084317	0.00083473	0.00035215
$t_{1/2}$ (h)	n	62	64	60
	平均値	582.70	563.80	541.07
	標準偏差	171.00	161.55	134.93

社内資料

CL/F (mL/h)	n	62	64	60
	平均値	9.4308	9.4592	9.6075
	標準偏差	2.7416	3.3800	3.0698
%AUC <sub>extrap</sub>	n	62	64	60
	平均値	7.91	7.40	6.32
	標準偏差	5.00	3.73	3.18

N: PK 解析対象集団の被験者数、n: 評価可能な被験者数

表 7. 本剤、先行バイオ医薬品 [EU] 及び先行バイオ医薬品 [US] の PK パラメータ AUC<sub>last</sub> (ng・h/mL) の統計解析結果 (副次 PK 評価項目)

治療薬	N	n	幾何最小 二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
本剤	67	62	4558800	0.98 [0.90、1.07]
先行バイオ医薬品 [EU]	67	64	4644800	
本剤	67	62	4558800	0.99 [0.91、1.08]
先行バイオ医薬品 [US]	67	60	4587800	
先行バイオ医薬品 [EU]	67	64	4644800	1.01 [0.93、1.11]
先行バイオ医薬品 [US]	67	60	4587800	

N: PK 解析対象集団の被験者数、n: 評価可能な被験者数

## 2) 安全性

- ・試験期間中、死亡、重篤な有害事象 (SAE)、重度の TEAE (試験治療下での有害事象)、または治療薬に関連する TEAE による中止はなかった (表 8)。なお、被験者 13 例 (6.5%) が COVID-19 感染により試験を中止した。本剤群で 4 例 (6.0%)、先行バイオ医薬品 [EU] 群で 3 例 (4.5%)、先行バイオ医薬品 [US] 群で 6 例 (9.0%) であった。
- ・TEAE を発現した被験者の割合は、本剤群、先行バイオ医薬品 [EU] 群及び先行バイオ医薬品 [US] 群でそれぞれ 68.7%、58.2% 及び 65.7% であった (表 8)。最も報告頻度が高い TEAE は頭痛で、それぞれ被験者の 19.4%、22.4% 及び 11.9% であった (表 9)。すべての TEAE の重症度は軽度から中等度であった (表 8)。

表 8. 有害事象の要約 (安全性解析対象集団)

発現した 被験者数	本剤 (N=67)		先行バイオ 医薬品 [EU] (N=67)		先行バイオ 医薬品 [US] (N=67)		合計 (N=201)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
有害事象	46 (68.7)	109	39 (58.2)	80	45 (67.2)	71	130 (64.7)	260

社内資料

TEAE	46(68.7)	105	39(58.2)	79	44(65.7)	67	129(64.2)	251
重症度								
軽度	15(22.4)	53	14(20.9)	39	29(43.3)	42	58(28.9)	134
中等度	31(46.3)	52	25(37.3)	40	15(22.4)	25	71(35.3)	117
重度	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
因果関係								
IP と関連なし	29(43.3)	78	24(35.8)	58	31(46.3)	53	84(41.8)	189
IP と関連あり	17(25.4)	27	15(22.4)	21	13(19.4)	14	45(22.4)	62
重篤な有害事象	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
COVID-19に関連した TEAE	4(6.0)	4	3(4.5)	3	7(10.4)	7	14(7.0)	14
試験中止に関連した TEAE	4(6.0)	4	3(4.5)	3	6(9.0)	6	13(6.5)	13
死亡	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0

N: 安全性解析対象集団の被験者数、n(%): 発現例数(発現割合)、E: 発現件数、IP: 治験薬

表 9. 5%以上の被験者に認められた TEAE(安全性解析対象集団)

	本剤 (N=67)		先行バイオ 医薬品[EU] (N=67)		先行バイオ 医薬品[US] (N=67)		合計 (N=201)	
	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E
TEAE	46(68.7)	105	39(58.2)	79	44(65.7)	67	129(64.2)	251
5%以上 TEAE	35(52.2)	53	30(44.8)	45	31(46.3)	40	96(47.8)	138
上咽頭炎	8(11.9)	9	10(14.9)	11	7(10.4)	7	25(12.4)	27
胃腸炎	5(7.5)	5	0(0.0)	0	1(1.5)	1	6(3.0)	6
鼻炎	5(7.5)	5	2(3.0)	3	3(4.5)	3	10(5.0)	11
COVID-19	4(6.0)	4	3(4.5)	3	7(10.4)	7	14(7.0)	14
咽頭炎	4(6.0)	4	1(1.5)	1	1(1.5)	1	6(3.0)	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(3.0)	2	0(0.0)	0	6(9.0)	6	8(4.0)	8
背部痛	4(6.0)	4	6(9.0)	6	3(4.5)	3	13(6.5)	13
頭痛	13(19.4)	16	15(22.4)	19	8(11.9)	11	36(17.9)	46
口腔咽頭痛	4(6.0)	4	2(3.0)	2	1(1.5)	1	7(3.5)	7

N: 安全性解析対象集団の被験者数、n(%): TEAE 発現例数(発現割合)、E: 発現件数

## 3) 免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体(ADA)及び中和抗体(NAb)の発現率を表 10 に示した。

- ・投与後少なくとも1回 ADA 陽性となった被験者の割合は、本剤群、先行バイオ医薬品[EU]群及び先行バイオ医薬品[US]群でそれぞれ 18/67 例(26.9%)、23/67 例(34.3%)及び 23/67 例(34.3%)であった。3 群間で、投与後の ADA 発現率に統計的有意差は認められなかった(本剤群と先行バイオ医薬品[EU]群間:  $p$  値=0.4536、本剤群と先行バイオ医薬品[US] 群間:  $p$  値=0.4536、先行バイオ医薬品[EU]群と先行バイオ医薬品[US]群間:  $p$  値=1.0000、Fisher の正確検定)。
- ・ADA 陽性例について、投与後 99 日目の NAb 陽性となった被験者の割合は、本剤群、先行バイオ医薬品[EU]群及び先行バイオ医薬品[US]群でそれぞれ 5/14 例(35.7%)、12/19 例(63.2%)及び 11/19 例(57.9%)であった。
- ・投与後 NAb 陽性率は、本剤群で 8 例(11.9%)、先行バイオ医薬品[EU]群で 15 例(22.4%)、先行バイオ医薬品[US]群で 16 例(23.9%)であった。

表 10. 抗ウステキヌマブ抗体(ADA)及び中和抗体(NAb)の発現率(安全性解析対象集団)

測定時点	陽性率	本剤 (N=67)	先行バイオ 医薬品[EU] (N=67)	先行バイオ 医薬品[US] (N=67)	合計 (N=201)
		n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)
1 日目 (投与前)	ADA 陽性	2/67 (3.0)	4/67 (6.0)	2/67 (3.0)	8/201 (4.0)
	NAb 陽性	0/2 (0.0)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	1/8 (12.5)
29 日目	ADA 陽性	10/66 (15.2)	6/65 (9.2)	6/65 (9.2)	22/196(11.2)
	NAb 陽性	6/10 (60.0)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)	10/22 (45.5)
71 日目	ADA 陽性	9/63 (14.3)	12/62 (19.4)	14/62 (22.6)	35/187(18.7)
	NAb 陽性	5/9 (55.6)	10/12 (83.3)	11/14 (78.6)	26/35 (74.3)
99 日目	ADA 陽性	14/62 (22.6)	19/62 (30.6)	19/60 (31.7)	52/184(28.3)
	NAb 陽性	5/14 (35.7)	12/19 (63.2)	11/19 (57.9)	28/52 (53.8)
投与後 <sup>1)</sup>	ADA 陽性	18/67 (26.9)	23/67 (34.3)	23/67 (34.3)	64/201(31.8)
	NAb 陽性	8/67 (11.9)	15/67 (22.4)	16/67 (23.9)	39/201(19.4)

N: 安全性解析対象集団の被験者数、n/n' (%) : 各時点における陽性発現例数/評価可能な被験者数(発現割合)、ADA 陽性例についてのみ NAb を測定、1): 投与後に少なくとも1回 ADA 陽性を示した被験者、NAb 陽性とはベースライン後に少なくとも1回 NAb 陽性となった被験者の数と割合