

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ステララ®点滴静注130mg

Stelara® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00514000
販売開始	2017年5月

1. 警告

- 1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5参照]
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]
- 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.3、8.2、11.1.3参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ステララ点滴静注130mg
有効成分	(1バイアル26mL中) ウステキヌマブ(遺伝子組換え)130mg含有
添加剤	精製白糖2210mg、L-ヒスチジン20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物27mg、ポリソルベート80 10.4mg、L-メチオニン10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.52mg

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

- 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)
- 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

- 5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.2 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

6. 用法及び用量

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

成人

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55kg以下	260mg
55kgを超える85kg以下	390mg
85kgを超える	520mg

* 2 〈クローン病〉

小児

通常、2歳以上の小児にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
40kg未満	250mg/m ² (体表面積)
40kg以上55kg以下	260mg
55kgを超える85kg以下	390mg
85kgを超える	520mg

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の電子添文を参照すること。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
- また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

- 8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5参照]
- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。[9.5.2参照]
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.6 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction(発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等)を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

- 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてごく少量乳汁中へ移行することが報告されている。¹⁾⁻³⁾

* * 9.7 小児等

2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* * 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症(1%未満)

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 結核(頻度不明)

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
* * 感染症及び寄生虫症	上咽頭炎	上気道感染、外陰腔真菌感染、带状疱疹、副鼻腔炎	菌肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、蕁麻疹、ざ瘡、過敏性血管炎	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症、注射部位反応	

14. 適用上の注意

* * 14.1 薬剤調製時の注意

〈成人及び体重40kg以上の小児〉

14.1.1 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

14.1.2 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

14.1.3 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。

〈体重40kg未満の小児〉

14.1.4 患者の体表面積に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

14.1.5 日局生理食塩液の100mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

14.1.6 患者の体表面積より計算した必要量を100mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は100mLとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。

14.2.4 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ0.2 μ m)を用いて投与すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬(乾癬性関節炎を合併した患者を含む)を対象としたウスティヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウスティヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、乾癬性関節炎を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験(本剤単回投与後にウスティヌマブ皮下投与用製剤を反復投与)は、52週間までの

期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬(乾癬性関節炎を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2~12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の症例が報告されている。

15.1.5 海外の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年(1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年(1例/434人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年(4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年(2例/433人年)であった。また、対照及び非対照期間において、6710名(15205人年)にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.2年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.2年、乾癬性関節炎を対象とした臨床試験では1.5年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では2.3年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.50/100人年(76例/15205人年)で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比: 0.94[95%信頼区間: 0.73、1.18]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.46/100人年(56例/11545人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている⁴⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている⁵⁾。

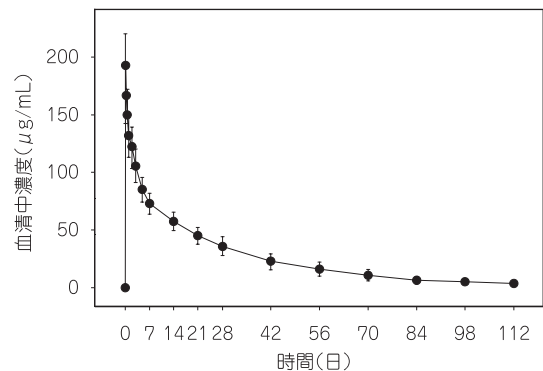
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(効能共通)

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤6mg/kg*を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。⁶⁾ (外国人データ)



外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移(平均値±標準偏差、69例)

薬物動態パラメータ(外国人データ)

AUC _∞ (μg・day/mL)	3132.4 ^(注) (690.2)
t _{1/2} (day)	24.7 ^(注) (6.2)

平均値(標準偏差)、69例(注)68例

*本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

(クローン病)

* 16.1.2 単回投与(国際共同臨床試験)

(1) 成人

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に113(23.7) μg/mL(n=28)及び126(34.1) μg/mL(n=412)、8週後に4.04(2.92) μg/mL(n=15)及び7.09(4.57) μg/mL(n=292)を示した。⁷⁾ [平均値(標準偏差)]

(2) 小児

2歳以上18歳未満の日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に108(29.6) μg/mL(n=98) [日本人の値: 103(52.6) μg/mL(n=6)]、8週後に4.08(3.54) μg/mL(n=88) [日本人の値: 1.78(0.92) μg/mL(n=6)]を示した。⁸⁾ [平均値(標準偏差)]

(潰瘍性大腸炎)

16.1.3 単回投与(国際共同臨床試験)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に129(27.4) μg/mL(n=39)及び126(33.3) μg/mL(n=273)、8週後に7.40(4.04) μg/mL(n=36)及び9.14(5.50) μg/mL(n=224)を示した。⁹⁾ [平均値(標準偏差)]

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン¹⁰⁾と同様に代謝されると推察される。

16.7 薬物相互作用

本剤を承認用法・用量で投与したクローン病患者にカフェイン(CYP1A2基質)、ワルファリン(CYP2C9基質)、オメプラゾール(CYP2C19基質)、デキストロメトルフアン(CYP2D6基質)及びミダゾラム(CYP3A基質)を併用した際の基質薬の薬物動態パラメータの変化を表に示す。(外国人データ)

薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	n	併用、非併用時の幾何平均値の比 ^{a)} (%) (幾何平均値の比の90%信頼区間(%))	
			22日目	113日目
カフェイン (CYP1A2)	C _{max}	15	99.56 (89.22-111.11)	108.40 (97.14-120.98)
	AUC _∞	14	102.54 (93.01-113.06)	111.06 (100.73-122.45)
ワルファリン (CYP2C9)	C _{max}	16	96.49 (86.27-107.91)	103.87 (92.87-116.17)
	AUC _∞	11	106.60 (95.28-119.27)	102.30 (91.43-114.47)
オメプラゾール (CYP2C19)	C _{max}	15	72.65 (56.82-92.89)	100.68 (78.74-128.73)
	AUC _∞	5	95.75 (77.41-118.44)	116.16 (93.91-143.68)
デキストロメトルフアン (CYP2D6)	C _{max}	16	90.41 (72.56-112.66)	101.63 (81.56-126.64)
	AUC _∞	9	92.26 (70.55-120.65)	107.60 (82.28-140.70)
ミダゾラム (CYP3A)	C _{max}	16	100.95 (87.64-116.27)	88.61 (76.93-102.07)
	AUC _∞	16	106.98 (96.16-119.01)	89.92 (80.83-100.04)

a) : 8日目及び64日目に本剤を静脈内及び皮下投与(承認用法・用量)、並びに1日目、22日目及び113日目に基質薬を投与。併用、非併用時の幾何平均値の比は22日目又は113日目と1日目を比較して算出。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3001試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例56例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg^{a)}）を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗TNF薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6週目にclinical response^{注1)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の21.5%に対して、本剤130mg群で34.3%、本剤体重別用量（6mg/kg^{a)}群で33.3%であった。¹¹⁾

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate (6週目)	21.5% (53/247例)	34.3% ^{c)} (84/245例)	33.3% ^{c)} (83/249例)

- a) : 本剤の体重別用量群(承認用量) : 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
b) : 国内未承認用量
c) : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、26.0% (64例/246例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.8%)、関節痛5例(2.0%)、鼻咽頭炎4例(1.6%)、発疹4例(1.6%)、上気道感染3例(1.2%)、そう痒症3例(1.2%)、筋痛3例(1.2%)であった。本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、28.1% (70例/249例)であった。主要な副作用は、頭痛9例(3.6%)、嘔吐6例(2.4%)、悪心5例(2.0%)、疲労5例(2.0%)、上気道感染4例(1.2%)であった。

17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3002試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例26例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg^{a)}）を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分であり、かつ抗TNF薬による治療歴がないか又は抗TNF薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6週目にclinical response^{注1)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の28.7%に対して、本剤130mg群で51.7%、本剤体重別用量（6mg/kg^{a)}群で55.5%であった。¹²⁾

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate (6週目)	28.7% (60/209例)	51.7% ^{c)} (108/209例)	55.5% ^{c)} (116/209例)

- a) : 本剤の体重別用量群(承認用量) : 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
b) : 国内未承認用量
c) : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、13.2% (28例/212例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(3.3%)、悪心3例(1.4%)、無力症3例(1.4%)、上気道感染2例(0.9%)であった。本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、12.1% (25例/207例)であった。主要な副作用は、頭痛6例(2.9%)、上気道感染3例(1.4%)、悪心3例(1.4%)、鼻咽頭炎2例(1.0%)、嘔吐2例(1.0%)、疲労2例(1.0%)であった。

＊ ＊ 17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3004試験、小児) (JRCT 2031200345)

2歳以上18歳未満の中等症から重症の活動期クローン病患者（日本人症例6例を含む）を対象とし、体重別用量^{a)}を0週目に単回静脈内投与した非対照試験を実施した。生物学的製剤（抗TNF薬又はベドリズマブ）若しくは既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節薬）で効果不十分若しくは忍容性がなかった、又はコルチコステロイドに依存していた患者を対象とした。8週目にclinical remission^{注1)}が得られた被験者の割合は、46.5%^{b)} (47例/101例)であった。¹³⁾

注1) PCDAIスコアが10以下

- a) : 本剤の体重別用量 : 体重40kg未満=本剤250mg/m²、体重40kg以上55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
b) : 95%信頼区間 37.1%～56.2%

本剤の8週目までの副作用の発現頻度は、7.9% (8例/101例)であった。主要な副作用は、嘔吐2例(2.0%)、頭痛2例(2.0%)であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.4 第Ⅲ相国際共同臨床試験(UCO3001試験)

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者（日本人症例107例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg^{b)}）を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤（抗TNF薬又はベドリズマブ）又は既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節薬）で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8週目にclinical remission^{注1)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の5.3%に対して、本剤130mg群で15.6%、本剤体重別用量（6mg/kg^{b)}群で15.5%であった。⁹⁾

注1) Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

投与量	プラセボ	130mg ^{c)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{b)}
Clinical remission (8週目)	5.3% (17/319例)	15.6% ^{a)} (50/320例)	15.5% ^{a)} (50/322例)

- a) : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b) : 本剤の体重別用量群(承認用量) : 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
c) : 国内未承認用量

本剤130mg群の副作用発現頻度は、11.2% (36例/321例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.2%)、そう痒症5例(1.6%)、疲労3例(0.9%)、悪心3例(0.9%)、浮動性めまい2例(0.6%)、無力症2例(0.6%)であった。本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、14.1% (45例/320例)であった。主要な副作用は、上気道感染5例(1.6%)、疲労4例(1.3%)、そう痒症3例(0.9%)、頭痛3例(0.9%)、発疹3例(0.9%)、ざ瘡3例(0.9%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン(IL)-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し¹⁴⁾、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した¹⁵⁾。

18.2 薬理作用

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN- γ 、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ(遺伝子組換え)
[Ustekinumab (Genetical Recombination)]

分子式：H鎖 C₂₂₀₇H₃₄₁₀N₅₈₂O₆₇₁S₁₇
L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₇S₆

分子量：148,079～149,690

本 質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ウステキヌマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：148,079～149,690)である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 激しく振盪しないこと。
20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
20.3 凍結しないこと。

21. 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。

22. 包装

26mL[1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Klesske E, et al. : J Crohns Colitis. 2019; 13: 267-269
- 2) Bar-Gil Shitrit A, et al. : Inflamm Bowel Dis. 2021; 27: 742-745
- 3) Matro R, et al. : Gastroenterology. 2018; 155: 696-704
- 4) Langowsk JL, et al. : Nature. 2006; 442: 461-465
- 5) Maeda A, et al. : Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 6) 社内資料：健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験(2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2)
- 7) 社内資料：クローン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果(2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2)
- ＊ ＊ 8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3004) (2026年8月24日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(UCO3001 寛解導入試験) (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1)
- 10) Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88

- 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3001) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3002) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3)
- * * 13) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3004) (2026年8月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 14) Luo J, et al. : J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 15) 社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序(2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1)
- 16) 社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果(2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1)

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

*** 26. 製造販売業者等**

26.1 製造販売元(輸入)

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2