目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 6
2.4.6 参考文献 7

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum serum concentration）

2.4.1 非臨床試験計画概略

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）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（以下，IL-12/23p40）に対するヒトモノクローナル抗体であり，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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たん白質である。

ウステキヌマブの非臨床薬理，薬物動態及び毒性試験成績は，「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」申請時（2010 年 1 月）に提出し，審査されている。ウステキヌマブは，「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」対する効能・効果が承認され，「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」として 2011 年 3 月に上市された。

本申請は，クローン病患者に対しウステキヌマブの静脈内及び皮下投与による治療を行う適応拡大のための皮下注製剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び点滴静注製剤の新規承認申請である。本申請にあたり実施した非臨床試験はないが，本申請の用法・用量における安全性を考察した。

2.4.2　薬理試験

「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」申請時（2010 年 1 月）の薬理試験成績は，効力を裏付ける試験として，ヒト IL-12p40 に対する結合能の解析，IL-12/23 の生理活性の抑制機序並びに各動物種由来 IL-12 及び IL-23 に対する中和活性及び結合特異性などを示した。

各動物種由来 IL-12 及び IL-23 に対する中和活性試験の結果から，ウステキヌマブはヒト及びチンパンジー，カニクイザルなどの一部のサルの IL-12 及び IL-23 にのみ中和活性を示すことが明らかとなっている【1.13 2.6.2.2.4 参照】。炎症性腸疾患の病態モデル動物として用いられるげっ歯類の IL-12 及び IL-23 に対して，ウステキヌマブは中和活性を示さないことから，クローン病の病態モデル動物に対するウステキヌマブの治療効果は検討していない。

臨床において，クローン病の病態には炎症性サイトカインである IL-12（IL-12/23p40 及び IL-12 p35 のヘテロ二量体）及び IL-23（IL-12/23p40 及び IL-23 p19 のヘテロ二量体）により活性化される Th1 及び Th17 細胞が関連していることが報告されている[1) 2) 3) 4)]。また，ゲノムワイド関連解析の結果から，IL-12/23p40 遺伝子及び IL-23 受容体遺伝子の遺伝子多型とクローン病との間に有意な相関が認められることが報告され[5) 6) 7) 8)]，IL-23 がクローン病の重要な調節因子であることが裏付けられた[9)]。

一方，2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘発腸炎及び IL-10 欠損マウスにおける大腸炎などのモデルにおいて，発症の早期又は後期に抗マウス IL-12/23p40 抗体を投与することにより，症状及び病理組織学的改善が認められることが報告されている[10) 11)]。また，マウス腸炎モデルにおいて，IL-23p19 鎖の遺伝子を欠損させることで，腸炎の発症が抑制されることが報告されている[12) 13) 14)]。

以上のように，臨床における病態に関する報告，ゲノムワイド関連解析及び非臨床試験結果から，ウステキヌマブによる IL-12/23p40 の中和によりクローン病の病態が改善される可能性が示唆された。

2.4.3　薬物動態試験

本申請では，新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

本申請では，新たな非臨床毒性試験は実施していない。

2.4.4.1 ウステキヌマブの安全性評価

初回申請時においては，カニクイザルを用いたウステキヌマブの 4 週間反復静脈内投与試験及び 26 週間反復皮下投与毒性試験，皮下投与による雄性授胎能試験，静脈内及び皮下投与による胚・胎児発生に関する試験，皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の成績，並びにウステキヌマブの類似抗体である抗マウス IL-12/23p40 抗体（CNTO 3913）の皮下投与によるマウス雌性受胎能試験の成績を提出し，静脈内及び皮下投与によるウステキヌマブの毒性学的特性は既に審査され，評価済みである【1.13 2.6.6 参照】。

クローン病患者に対する臨床推奨用法・用量は，体重が 55 kg 以下の場合は 260 mg，55 kg を超え 85 kg 以下の場合は 390 mg，85 kg を超える場合は 520 mg を静脈内投与し，初回投与 8 週後に 90 mg を皮下投与し，その後 8 週，若しくは 12 週の間隔で 1 回 90 mg を皮下投与する。今回，皮下注製剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び点滴静注製剤の新規承認申請にあたっては，新たな非臨床毒性試験は実施していないが，用法・用量が変更となることから，初回申請時に提出した上記毒性試験と適応拡大に際して実施した臨床試験との曝露量を基に再評価し，安全性を考察する。なお，反復投与の臨床試験では Sparse sampling の採血であったことから，血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は推定されていないため，トラフ濃度の比較のみを実施した。

2.4.4.1.1 C_{max} との比較

カニクイザルを用いた毒性試験の無毒性量【1.13 表 2.6.6-11 参照】及び静脈内投与による臨床試験の最高用量（6 mg/kg）における最高血清中濃度（C_{max}）を比較した【2.6.6.9.1.1 参照】。

無毒性量の最終回投与時におけるウステキヌマブの平均 C_{max} は，ウステキヌマブを 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与した健康成人及びクローン病患者における平均 C_{max} と比較して，それぞれ 10.7～19.0 及び 17.1～30.2 倍高かった【表 2.6.6-2 参照】。F_1 動物では出生後 15 日においても，ウステキヌマブを 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与した健康成人及びクローン病患者における平均 C_{max} と比較して，それぞれ 6.2 及び 9.8 倍高かった【表 2.6.6-2 参照】。

以上のとおり，クローン病患者に単回静脈内投与したときの曝露量（C_{max}）との比較において，ウステキヌマブは広範な安全域を有することが示唆された。

2.4.4.1.2 トラフ濃度との比較

皮下投与によるカニクイザルを用いた毒性試験の無毒性量における最終回投与時の平均トラフ濃度（26 週間反復投与毒性試験は試験 166 日のトラフ濃度，F_1 動物では出生後 15 日の濃度）【1.13 表 2.6.6-12 参照】と CRD3003 試験における定常状態のトラフ濃度の中央値とを比較した【2.6.6.9.1.2 参照】。

カニクイザルを用いた皮下投与毒性試験の無毒性量における最終回投与時での平均トラフ濃度（26 週間反復投与毒性試験は試験 166 日のトラフ濃度）は，CRD3003 試験でクローン病患者に

本剤 90 mg を 8 週間隔で皮下投与したときの定常状態のトラフ濃度の中央値と比較して，721～1277 倍高かった【表 2.6.6-3 参照】。同様に，皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における F_1 動物の平均血清中濃度は，出生後 15 日においても，CRD3003 試験でクローン病患者に本剤 90 mg を 8 週間隔で皮下投与したときの定常状態のトラフ濃度の中央値と比較して 549 倍高かった【表 2.6.6-3 参照】。

以上のとおり，クローン病患者に本剤 90 mg を 8 週間隔で皮下投与したときの曝露量（トラフ濃度）との比較において，ウステキヌマブは広範な安全域を有することが示唆された。

2.4.4.2　新添加物（L-ヒスチジン塩酸塩水和物）の安全性評価

L-ヒスチジン塩酸塩水和物は，本邦において静脈内注射剤での医薬品添加物として認められており，その 1 日最大使用量は 50 mg とされている[1]。しかしながら，最大で 520 mg のウステキヌマブを静脈内投与する場合，ステラーラ点滴静注 130 mg を 4 本投与するため，ウステキヌマブ静注用製剤の臨床最大用量投与時における L-ヒスチジン塩酸塩水和物の用量は 108 mg となり，使用前例を上回ることから新添加物に該当する。本剤は静脈内注射液であるため，L-ヒスチジン塩酸塩水和物は水に溶解した状態で投与されることから，L-ヒスチジン塩酸塩水和物の溶解後は L-ヒスチジンと同じ性質を有することが推察される。したがって，L-ヒスチジン塩酸塩水和物の安全性は，使用前例のある L-ヒスチジンの静脈内注射における 1 日最大使用量を基に評価した【2.6.6.8.1 参照】。

本剤の臨床最大用量投与時における L-ヒスチジン塩酸塩水和物の用量 108 mg は，L-ヒスチジンに換算して 79.9 mg となり，臨床最大用量投与時の L-ヒスチジン総用量は 159.9 mg（20 mg × 4 本 + 79.9 mg）となる。この用量は本邦において医薬品添加物として認められている L-ヒスチジンの静脈内注射での 1 日最大使用量の 624 mg[2]を下回る。したがって，本剤の投与により L-ヒスチジン塩酸塩水和物に起因する臨床上問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.5　総括及び結論

初回申請時に提出した毒性試験（反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験）と適応拡大に際して実施した健康成人及びクローン病患者を対象とした臨床試験における曝露量との比較を行った結果，用法・用量を変更してもウステキヌマブは広範な安全域を有することが示唆された。したがって，毒性試験の結果は，クローン病の治療に推奨される用法・用量での使用に対する安全性を支持するものと考える。

注[1] 医薬品添加物事典 2007，薬事日報社，p 47

注[2] 医薬品添加物事典 2007，薬事日報社，p 220‐1

2.4.6 参考文献

1） Monteleone G, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. Gastroenterology. 1997; 112:1169-78.

2） Berrebi D, et al. Interleukin-12 expression is focally enhanced in the gastric mucosa of pediatric patients with Crohn's disease. Am J Pathol. 1998; 152:667-72.

3） Parrello T, et al. Up-regulation of the IL-12 receptor β2 chain in Crohn's disease. J Immunol. 2000; 165:7234-9.

4） Liu Z, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. J Leukoc Biol. 2011; 89:597-606.

5） Duerr RH, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006; 314:1461-3.

6） Moon CM, et al. Genetic variants in the IL12B gene are associated with inflammatory bowel diseases in the Korean population. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28:1588-94.

7） Umeno J, et al. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17:2407-15.

8） Wang K, et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. Am J Hum Genet. 2009; 84:399-405.

9） Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. Nat Med. 2007; 13:26-8.

10） Neurath MF, et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. J Exp Med. 1995; 182:1281-90.

11） Davidson NJ, et al. IL-12, but not IFN-γ, plays a major role in sustaining the chronic phase of colitis in IL-10-deficient mice. J Immunol. 1998; 161:3143-9.

12） Kullberg MC, et al. IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. J Exp Med. 2006; 203:2485-94.

13） Hue S, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. J Exp Med. 2006; 203:2473-83.

14） Yen D, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. J Clin Invest. 2006; 116:1310-6.