目次

2.6.1 緒言 2

2.6.1 緒言

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 H 鎖（γ1 鎖）及び L 鎖（κ 鎖）で構成される糖たん白質である。

ウステキヌマブは，p40 を共通のサブユニットとして持つヒト IL-12 及び IL-23 に高い親和性で結合し，これらのサイトカインの IL-12 受容体 β1（IL-12Rβ1）鎖への結合を阻害することで，細胞内シグナル伝達を阻害する。IL-12 は免疫細胞のヘルパーT 細胞 1（Th1）への分化を誘導し，IL-23 はヘルパーT 細胞 17（Th17）を活性化する。臨床における病態，ゲノムワイド解析及び非臨床試験の公表論文などから，IL-12 及び IL-23 がクローン病の病態に関与する可能性が示されている。

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。ウステキヌマブの非臨床試験成績は，「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。

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。

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.8 その他の毒性試験 4
2.6.6.9 考察及び結論 5
2.6.6.10 参考文献 8

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）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

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」に対する効能・効果の承認を 2011 年 1 月に取得し，「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。今回の申請は「クローン病」の効能・効果追加に関わる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。静脈内投与による寛解導入療法に引き続き皮下投与による寛解維持療法が行われる。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。

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毒性試験及び 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，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】。しかしながら，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，2.6.6.9 項に安全性を考察した。

ウステキヌマブの皮下注用製剤については，処方及び一日最大量に変更はなく新添加物に該当するものはないが，静注用製剤に含有される L-ヒスチジン塩酸塩水和物の含量は，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いる 1 日最大使用量を上回ることから，新添加物に該当する。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。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8 その他の毒性試験（新添加物の安全性評価）

2.6.6.8.1 L-ヒスチジン塩酸塩水和物

ステラーラ点滴静注 130 mg 中の成分及び分量を表 2.6.6-1 に示す。

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，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。

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

注[1] 医薬品添加物事典 2007，薬事日報社，p 47

ンの静脈内注射での 1 日最大使用量の 624 mg[1]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。

表 2.6.6-1 ステラーラ点滴静注 130 mg の成分及び分量

配合目的	成分	分量（mg/バイアル）	濃度（mg/mL）
有効成分	ウステキヌマブ FB（ウステキヌマブ（遺伝子組換え）として）	130	5.0
[redacted]	精製白糖	2210	85
[redacted]	L-ヒスチジン	20[1)]	0.8[1)]
[redacted]	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	27[1)]	1.1[1)]
[redacted]	ポリソルベート 80	10.4	0.40
[redacted]	L-メチオニン	10.4	0.40
[redacted]	エデト酸ナトリウム水和物	0.52	0.02
[redacted]	注射用水	適量 [2)]	---

[1)]：ウステキヌマブ FB の希釈に用いる緩衝液中のヒスチジン濃度（10 mM）を基にして算出した値である。
[2)]：注射用水をもって全量 26.0 mL とする。

2.6.6.9　考察及び結論

2.6.6.9.1　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毒性試験及び 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，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】。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では最高用量を 45 mg/kg として，週 2 回，26 週間皮下投与，並びに週 1 回，4 週間静脈内投与したが，ウステキヌマブ投与に関連した毒性は認められず，いずれの試験ともに無毒性量は 45 mg/kg と判断された。カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験では，最大投与濃度を 10 mg/mL として週 1 回，4 週間静脈内投与したが，病理組織学的検査において投与部位に変化はみられず，局所刺激性は認められなかった。また，カニクイザルを用いた皮下又は静脈内投与による生殖発生毒性試験においても，最高用量の 45 mg/kg まで，ウステキヌマブ投与に関連した雄性授胎能，雌性の妊娠維持，分娩及び哺育，胚・胎児の発生及び出生児の発達に及ぼす影響は認められず，催奇形性も認められなかった。さらに，マウスを用いた CNTO 3913 の雌性受胎能試験においても最高用量の 50 mg/kg まで CNTO 3913 に受胎能に及ぼす影響は認められなかった。

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，医薬品製造販売承認事項一部変更及び新規承認申請するにあたり，上記毒性試験及び適応拡大に

注[1] 医薬品添加物事典 2007，薬事日報社，p 220‐1

際して実施した臨床試験との曝露量を比較し，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。

2.6.6.9.1.1　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，表 2.6.6-2 に示す。

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。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。

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。

表 2.6.6-2 毒性試験及び臨床試験における C_{max} との比較

試験の種類/投与期間	試験番号	無毒性量 [a)] の最終回投与時における C_{max} の平均値 (μg/mL)	比：毒性試験における C_{max} の平均値／臨床試験における C_{max} の平均値	
			NAP1002 試験（健康成人）[b)]	CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析（CD 患者）[c)]
ウステキヌマブの皮下投与				
反復投与毒性試験/26 週間	T-2001-004	2347	11.8	18.7
局所刺激性試験/3 週間	T-2001-003	2460	12.4	19.6
雄性授胎能試験/13 週間	T-2005-015	3782	19.0	30.2
胚・胎児発生に関する試験/約 1 カ月間	T-2002-005	2344	11.8	18.7
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（母動物）/約 5～6 カ月間	T-2004-009	3048	15.3	24.3
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（F_1 出生児）[d)]	T-2004-009	1230	6.2	9.8
ウステキヌマブの静脈内投与				
反復投与忍容性試験/4 週間	T-099-003	2138	10.7	17.1
反復投与毒性試験/4 週間	T-099-004	3628	18.2	29.0
胚・胎児発生に関する試験/約 1 カ月間	T-2001-001	2951	14.8	23.6

CD：クローン病
a)：無毒性量は各試験の最高用量
b)：NAP1002 試験（健康成人，6 mg/kg，単回静脈内投与）の C_{max}（投与後 0.5 時間）の平均値は 199.0844 μg/mL
c)：CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析（CD 病患者，～6 mg/kg，単回静脈内投与）の C_{max}（投与後 1 時間）の平均値は 125.20 μg/mL
d)：F_1 出生児の C_{max} は出生後 15 日の値を示す。

2.6.6.9.1.2　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，表 2.6.6-3 に示した。

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。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。

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。

表 2.6.6-3 カニクイザル皮下投与毒性試験及び臨床試験におけるトラフ濃度との比較

試験の種類/投与期間	試験番号	無毒性量 [a)]におけるトラフ濃度の平均値 (μg/mL)	比： 毒性試験におけるトラフ濃度／臨床試験におけるトラフ濃度 [b)]
反復投与毒性試験/26 週間	T-2001-004	1614.62[c)]	721
雄性授胎能試験/13 週間	T-2005-015	2800.46[d)]	1250
胚・胎児発生に関する試験/約 1 カ月間	T-2002-005	1724.54[e)]	770
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（母動物）/約 5～6 カ月間	T-2004-009	2861.39[f)]	1277
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（F_1 出生児）	T-2004-009	1230.10[g)]	549
局所刺激性試験/3 週間	T-2001-003	1756.94[h)]	784

a)：各試験における無毒性量は最高用量の 45 mg/kg
b)：CRD3003 試験（クローン病患者，本剤 90 mg を 8 週間隔で皮下投与）のトラフ値の中央値は 1.97-2.24 μg/mL（表中は 2.24 μg/mL との比較）
c)：試験 166 日の投与前値【1.13 2.6.4.3.2.1 参照】
d)：最終回投与日（試験 87 日）の投与前値【1.13 4.2.3.5.1.1 参照】
e)：最終回投与日（妊娠 51 日）の投与前値【1.13 4.2.3.5.2.1 参照】
f)：最終回投与日（分娩後 33 日）の投与前値【1.13 4.2.3.5.3.1 参照】
g)：出生後 15 日【1.13 4.2.3.5.3.1 参照】
h)：最終回投与日（試験 17 日）の投与前値【1.13 4.2.3.6.1 参照】

2.6.6.9.1.3　　まとめ

初回申請時に提出した毒性試験と適応拡大に際して実施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。

2.6.6.9.2　　新添加物（L-ヒスチジン塩酸塩水和物）の安全性評価

静脈内投与用製剤に含有される 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よる 1 日最大使用量を基に評価した。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 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[1]を下回る。し

注[1] 医薬品添加物事典 2007，薬事日報社，p 220‐1

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。

2.6.6.10 参考文献

該当資料なし