# 目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 ..... 3
2.4.2 薬理試験 ..... 3
2.4.3 薬物動態試験 ..... 3
2.4.4 毒性試験 ..... 3
2.4.4.1 本薬の小児における安全性評価 ..... 4
2.4.5 総括及び結論 ..... 5
2.4.6 参考文献 ..... 6

# 略号一覧表

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| CD | クローン病（Crohn's disease） |
| $C_{max}$ | 最高血清中濃度（maximum serum concentration） |
| EFD | 胚・胎児発生（embryo-fetal development） |
| GLP | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice） |
| IFN | インターフェロン（interferon） |
| IgG | 免疫グロブリンG（immunoglobulin G） |
| IL | インターロイキン（interleukin） |
| IV | 静脈内（intravenous） |
| NOAEL | 無毒性量（no-observed-adverse-effect level） |
| PPND | 出生前及び出生後の発生（pre- and postnatal development） |
| SC | 皮下（subcutaneous） |

### 2.4.1 非臨床試験計画概略

ウステキヌマブ（以降，本薬）は，ヒト IL-12/23p40 に対する完全ヒト IgGlκ モノクローナル抗体である。本薬は，IL-12 及び IL-23 を構成する p40 タンパク質サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合することで IL-12 及び IL-23 の受容体複合体への結合を阻害し，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。

本薬の薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の成績は，「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬」を効能又は効果とした「ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ」の申請時（2010 年 1 月）に提出済みである。また，「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果とした「ステラーラ®点滴静注 130mg」及び「ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ」の申請時（2016 年 3 月）には，効能又は効果，並びに用法及び用量の追加に伴う安全性の評価を行った。さらに，2020 年には「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」が効能又は効果として承認されている。

本申請は，2 歳以上 18 歳未満の小児 CD 患者を対象とした本薬の新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品の製造販売承認申請である。本薬の小児 CD 患者に対する導入療法の初回（ステラーラ®点滴静注 130mg）の用法及び用量として，体重が 40 kg 未満の場合は 250 mg/m$^2$，40 kg 以上 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 を単回点滴静注する。また，点滴静注製剤を導入投与 8 週後に体重 40 kg 未満の場合は 60 mg/m$^2$ を皮下投与し，40 kg 以上の場合は 90 mg を皮下投与する。以降は 12 週間隔で同用量を皮下投与する。なお，効果が減弱した場合には，投与間隔を 8 週間に短縮できる。

小児 CD は，診断時の病変範囲が成人 CD より広範かつ重症であるが，病変の部位や症状が経時的に変化する点は成人 CD と類似している（新井 2019; Levine 2009）。本申請に当たり，新たに実施した非臨床試験はないが，初回申請時に提出した非臨床成績及び小児患者の予定臨床用量での曝露量を基に本薬の安全性について考察した。

### 2.4.2 薬理試験

本申請では，新たな非臨床薬理試験は実施していない。

### 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。

初回申請時，カニクイザルを用いた本薬の 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 PPND 試験，皮下投与による局所刺激性試験の成績，並びに本薬の類似抗

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本薬の毒性学的特性は既に審査され，評価済みである（1.13.1 平成 23 年 1 月 21 日承認「ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ」CTD2.6.6）。

今回，「ステラーラ®点滴静注 130mg」及び「ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及びステラーラ®皮下注 45mg バイアルの新規承認申請にあたり，小児に対する用法・用量が追加されたことから，初回申請時に提出した上記毒性試験と小児 CD 患者を用いて実施した臨床試験との曝露量比を評価し，本薬の小児における安全性を考察した。臨床試験の曝露量として，CNTO1275CRD3004 試験（以降，CRD3004 試験）で小児 CD 患者に申請用法・用量と同じレジメンで静脈内投与したときの $C_{max}$（平均値）と，8 週間隔で皮下投与したときの定常状態のトラフ濃度（中央値）を用いた。なお，日本人と非日本人，及び体重 40 kg 未満と 40 kg 以上の小児被験者間で $C_{max}$ 及びトラフ濃度に差が認められなかったため，全小児被験者から得られた曝露量と毒性試験における曝露量の比較を実施した。

### 2.4.4.1 本薬の小児における安全性評価

本薬の若齢及び／又は幼若動物における非臨床安全性は，反復投与毒性試験，PPND 試験及び局所刺激性試験において評価されている。初回承認申請時に提出した若齢及び／又は幼若動物を用いて実施した毒性試験成績を以下に要約する。それぞれの GLP 試験で用いたカニクイザルの月齢と相当するヒトの年齢を表 2.4.4-1 に示す。

表 2.4.4-1 GLP 試験で用いたカニクイザルの月齢と相当するヒトの年齢

| Study type | Sex: Number per group | Approximate monkey age of males (months) | Approximate equivalent human age of males [d] (years) | Approximate monkey age of females (months) | Approximate equivalent human age of females [d] (years) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-week IV (1.13.1 4.2.3.2.3) [a] | Male: 5<br>Female: 5 | 26-46 [c] | 8.7-15.3 | 27-45 [c] | 9.0-15.0 |
| 26-week SC (1.13.1 4.2.3.2.1) [a] | Male: 8<br>Female: 8 | 24-36 [c] | 8.0-12.0 | 24-36 [c] | 8.0-12.0 |
| PPND SC [b] (1.13.1 4.2.3.5.3.1) [a] | Dams: 20<br>$F_1$ offspring: 13-14 | Up to 6 (offspring) | 2 | Up to 6 (offspring) | 2 |
| Local tolerance SC (1.13.1 4.2.3.6.1) [a] | Male: 2<br>Female: 2 | 26 [c] | 8.7 | 26 [c] | 8.7 |

a. Approved on January 21, 2011, Stelara Subcutaneous Injection 45 mg Syringe.
b. Embryofetal development/prenatal and postnatal development
c. Age at initial dosing
d. Equivalent human age was calculated using a conversion factor of 1 monkey year = 4 human years
IV = intravenous, SC = subcutaneous

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，若齢の成熟動物（24～46 カ月齢，ヒトに換算すると 8.0～15.3 歳相当）に静脈内投与毒性試験では 4 週間まで，皮下投与毒性試験では 26 週間まで投与した。いずれの試験でも検討した最高用量である 45 mg/kg まで本薬投与に関連した毒性は認められず，NOAEL は 45 mg/kg と判断された。

カニクイザルを用いた PPND 試験では，出生児について出生後 180 日（ヒトに換算すると 2 歳相当）まで評価したが，検討した最高用量である 45 mg/kg まで本薬の皮下投与に関連した毒性は認められず，出生児に対する NOAEL は 45 mg/kg と判断された。

カニクイザルを用いた局所刺激性試験では，若齢の成熟動物（26 カ月齢，ヒトに換算すると 8.7 歳相当）に 45 mg/kg（90 mg/mL）の本薬を週 2 回，3 週間皮下投与したが，局所における忍容性は良好であった。

本薬のカニクイザルを用いた毒性試験の NOAEL における $C_{max}$ 及びトラフ濃度について小児 CD 患者における $C_{max}$ 及びトラフ濃度に対する安全域を表 2.4.4-2 に示す。

静脈内及び皮下投与で実施した毒性試験の $C_{max}$ は，小児 CD 患者の $C_{max}$ と比較して 11.4～35.0 倍高かった。また，毒性試験の NOAEL におけるトラフ濃度は，小児 CD 患者のトラフ濃度と比較して 200 倍以上高かった。

以上のとおり，本薬の若齢及び／又は幼若動物を用いた毒性試験において，本薬に関連した毒性は認められなかった。また，申請用法・用量と同じレジメンで投与された小児 CD 患者の $C_{max}$ 及びトラフ濃度との比較において，本薬は広い安全域を有することが示された。

**表 2.4.4-2 本薬のカニクイザルを用いた毒性試験における NOAEL（45 mg/kg）と臨床試験（小児 CD 患者）における $C_{max}$（平均値）及びトラフ濃度（中央値）比較**

| Study type | $C_{max}$ [a] (µg/mL) | Trough [a] (µg/mL) | Safety margin | |
|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ [b] | Trough [c] |
| **IV treatment** | | | | |
| 4-week repeat dose (tolerability) | 2138 | NA | 19.8 | NA |
| 4-week repeat dose | 3628 | NA | 33.6 | NA |
| EFD | 2951 | NA | 27.3 | NA |
| **SC treatment** | | | | |
| 26-week repeat dose | 2347 | 1614.62 [e] | 21.7 | 269 |
| Local tolerance | 2460 | 1756.94 [f] | 22.8 | 293 |
| Fertility (male) | 3782 | 2800.46 [g] | 35.0 | 467 |
| EFD | 2344 | 1724.54 [h] | 21.7 | 287 |
| PPND (maternal) | 3048 | 2861.39 [i] | 28.2 | 477 |
| PPND ($F_1$ offspring) [d] | 1230 | 1230.10 [j] | 11.4 | 205 |

a. $C_{max}$ and trough at NOAEL (45 mg/kg) in each toxicology study.
b. Mean $C_{max}$ (107.923 µg/mL) at 1-hour after IV infusion of Ustekinumab in CRD3004 study (5.3.5.1.1/Table TPKCON01).
c. Median trough (6.001 µg/mL) of Ustekinumab SC treatment at Week M-44 in CRD3004 study (5.3.5.1.1/Table TPKCON02).
d. $C_{max}$ and trough on Day 15 after birth.
e. Pre-treatment value on Day 166 (1.13.1 2.6.6).
f. Pre-treatment value on Day 17 (final treatment) (1.13.1 2.6.6).
g. Pre-treatment value on Day 87 (final treatment) (1.13.1 2.6.6).
h. Pre-treatment value on Gestation Day 51 (final treatment) (1.13.1 2.6.6).
i. Pre-treatment value on Day 33 after delivery (final treatment) (1.13.1 2.6.6).
j. Value on Day 15 after postnatal (1.13.1 2.6.6).

EFD = embryo-fetal development, IV = intravenous, NA = not applicable, PPND = Pre- and postnatal development, SC = subcutaneous

## 2.4.5 総括及び結論

本薬は既に本邦で承認されており，薬理学的特性，薬物動態学的特性及び毒性学的特性は評価されている。初回申請時に提出した毒性試験において，若齢及び／又は幼若動物を用いて実施された反復投与毒性試験，PPND 試験及び局所刺激性試験ではいずれも本薬の静脈内及び皮下投与に関連した毒性は認められておらず，小児 CD 患者の曝露量との比較において広い安全域を有することが示された。これらの結果に基づくと，本薬の小児 CD 患者に対する臨床使用において毒性学的な懸念はないと考えられる。

## 2.4.6 参考文献

Levine A (2009). Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Is It Different? Dig Dis. 2009;27:212-4.

新井　勝大 (2019), 他. 小児クローン病治療指針（2019 年）. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2019;33:90-109.